

3806/96

15970

697 32

59.972/BE

K I V O N A T

Kóros kalcium- és foszfát-anyagcsere kezelésére szolgáló, hatóanyagként kvaterner nitrogén-tartalmu foszfonát-vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és hatóanyagaik

THE PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS, NORWICH, New York, US

A bejelentés napja: 1993. 05. 11.

Elsőbbsége: 1992. 05. 29. /07/891,355/ US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/04469

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24494

A találmány tárgyát az /I/ általános képletű kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonát-vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Az /I/ általános képletben $m = 0-10$, $n = 1-10$ és $m+n = 1-10$; az R^1 , R^2 , R^5 és R^8 szubsztituensek számos különböző csoportot jelenthetnek.

A találmány szerinti vegyületek, illetve az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével kapcsolatos állapotok, így csonttritkulás és reumatoid arthritis kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

57

15973

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

59.972/BE

D

Kóros kalcium- és foszfát-anyagcsere kezelésére szolgáló,
hatóanyagként kvaterner nitrogén-tartalmú foszfonát-vegyü-
leteket tartalmazó gyógyszerkészítmények és hatóanyagaik

THE PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, NORWICH, New York, US

Feltalálók:

EBETINO Frank Hallock, CINCINNATI, Ohio, US

FRANCIS Marion David, CINCINNATI, Ohio, US

A bejelentés napja: 1993. 05. 11.

Elsőbbsége: 1992. 05. 29. (07/891,355) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/04469

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24494

A találmány tárgyát új, kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonát-vegyületek képezik, beleértve a difoszfonátokat, foszfonoalkil-foszfinátokat, foszfono-karboxilátokat és foszfonoszulfátokat. A találmány tárgyát képezik továbbá az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint az eljárás az anyagcserével kapcsolatos bizonyos csontrendellenességek - amelyeket abnormális kalcium- és foszfát-anyagcsere jellemez - kezelésére vagy megelőzésére, egy találmány szerinti vegyületet vagy gyógyszerkészítményt használva. Specifikusan, a találmány tárgyát eljárás képezi csontritkulás és arthritis, elsősorban reumatoid arthritis és osteoarthritis /csontizületi gyulladás/ kezelésére vagy megelőzésére, egy találmány szerinti vegyületet vagy gyógyszerkészítményt alkalmazva.

Számos kóros állapot, amely a melegvérű állatokat kinozhatja, rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével kapcsolatos. Ezek az állapotok két széles kategóriába sorolhatók:

1. azok az állapotok, amelyekre a rendellenes kalcium- és foszfátmozgás jellemző, ami általános vagy specifikus csontvesztéshez vezet, mint amilyen a csontritkulás /osteoporosis/ és a Paget-kór; vagy a túlságosan magas kalcium- és foszfátszintek a testfolyadékokban, mint a tumor eredetű hiperkalcémia. A leírásban ezekre néha úgy utalunk, mint a kóros, elmeszesedett szövetek demineralizációja /sóvesztése/;

2. azok az állapotok, amelyeket a kalcium és foszfát rendellenes lerakódása okoz a testben vagy amelyek ennek a lerakódásnak a következményei, mint az arthritis /izületi gyulladás/, elsősorban a reumatoid arthritis és az osteoarthritis /csontizületi gyulladás/. Ezekre az állapotokra néha úgy hivatkozunk mint kóros elmeszedésekre.

Az első kategória magába foglalja a legáltalánosabb csontrendellenességet, a csontritkulást. A csontritkulás az az állapot, amelynél az elmeszesedett csontszövet vesztese aránytalan az új elmeszesedett /megkeményedett/ szövet képződéséhez viszonyítva. A csontritkulás általában úgy definiálható, mint a csont mennyiségének a csökkenése vagy a csontváz szövetének a sorvadása. A csontvelő és a csont közötti terek nagyobbak lesznek, a rostos kötés csökken és a tömör csont törékeny lesz. A csontritkulást okozhatja a menstruáció megszűnése, öregség, gyógyszer /például adrenokortikoid, ami szteroid-terápiában előfordulhat/, betegség /arthritis és tumor/ stb, a betegség megnyilvánulása azonban lényegileg mindig ugyanaz.

A csontritkulásnak általában két típusa van: primer és szekunder csontritkulás. A "szekunder csontritkulás" egy más betegség vagy szer következménye. Az összes csontritkulásos esetnek azonban körülbelül 90%-a "primer csontritkulás". A primer csontritkulás magába foglalja a menstruáció elmaradása utáni csontritkulást, a korral járó csontritkulást, a "nem használás" miatt bekövetkező csontritkulást /ez érinti a 70-80 éves személyek nagy részét/, továbbá az

elsődleges /spontán/ csontritkulás, amely a középkorú és ennél fiatalabb férfiakat és nőket érinti.

Bizonyos csontritkulásos személyeknél a csontszövet-vesztés elég nagy ahhoz, hogy a csont szerkezetében mechanikai elégtelenséget okozzon. Gyakran előfordulnak csonttörések, például a csipőben és a gerincoszlopon a menopausa utáni csontritkulásban szenvedő nőknél. Előfordulhat puposság is /a mellkasi gerinc rendellenesen megnövekedett görbülete/.

A csontvesztés mechanizmusa a csontritkulásban valószínűleg magába foglalja a "csont újraképződés" folyamatának kiegyensúlyozatlanságát. A csont megújulása az egész életen át végbemegy, megújítva a csontvázat és fenntartva a csontok erejét. Ez a megújulás magába foglalja a csontok felületén különálló helyek erózióját és feltöltődését, a sejtek egy szervült /organizált/ csoportja, a "basic multicellular units" /vagy "BMUs"/ által. A BMUs elsődlegesen az "osteoclast"-okból, "osteoblast"-okból és ezek sejtjes prekurzoraiból áll. Az újraképződés ciklusában a csont felszívódik a BMU-nak egy osteoclast /csontlebontó sejt/ által aktivált helyén, reszorpciós üreget alkotva. Ezt az üreget tölti be azután csonttal egy osteoblast /csontképző sejt/.

A megújulási ciklus felnőttekben általában csekély csontvesztéssel jár, aminek oka a reszorpciós üreg nem tökéletes betöltése. Ezért még egészséges felnőtteknél is fellép a korral összefüggő csontvesztés. A csontritkulásos

személyekben azonban az aktivált BMUs számában növekedés állhat be. A megnövekedett aktiválás meggyorsítja a csont ujraképződését, abnormálisan nagy csontvesztést eredményezve.

A kór oka ugyan nem teljesen tisztázott, de számos rizikófaktor van, amely valószínűleg kapcsolatos a csontritkulással. Ezek például a kis testtömeg, a kevés kalciumbevitel, fizikai tétlenség és az ösztrogénhiány.

A csontritkulás jelenlegi kezelése elsősorban kalcium és ösztrogén beviteléből áll.

A második kategória, amelyet a kalcium- és foszfát rendellenes lerakódása okoz, többféle betegségben nyilvánul meg, ilyenek a myositis ossificans progressiva /csontosodáshoz vezető progresszív izomgyulladás/, calcinosis universalis /általános mészlerakódás/ és olyan betegségek mint az arthritis, például a reumatoid arthritis és az osteoarthritis /csont-izületi gyulladás/, neuritis /ideggyulladás/, bursitis /nyálkatömlőgyulladás/, tendonitis /íngyulladás/ és olyan állapotok, amelyek hajlamossá teszik a szóban forgó szövetet a kalcium lerakódásához.

Az osteoporosis mellett csontvesztést eredményezhet a reumatoid arthritis és az osteoarthritis is. A reumatoid arthritis krónikus, szisztémás és izületi gyulladásos rendellenesség, amire jellemző az izületi tokok és szalagok gyengülése, majd a porc, a szalagok, in és csont pusztulása és az izületi nedv viszkozitásának a csökkenése és más változásai. A reumatoid arthritis tünetei az általános gyengeség,

fáradtság, helyhez kötött fájdalom, és a test ízületeinek merevsége, gyengesége, duzzadása és deformálódása. A reumatoid arthritis igen gyakori a nőknél az élet negyedik-hatodik évtizedében.

Az ízületek pusztulásához vezető reumatoid arthritis kórfejlődését két fázis jellemzi: 1/ egy exudatív /izadmányos/ fázis, amely magába foglalja a mikrocirkulációt és a synoviális /izületi nedv-/ sejteket, ami lehetővé teszi a plazmaproteinek és a sejtes elemek beáramlását az ízületbe; és 2/ egy krónikus gyulladásos fázis, ami a sub-synoviumban és a sub-chondral csontban jelentkezik, jellemző rá a pannus /granulált szövet/ képződése az ízületi térben, a csonterózió és a porcpusztulás. A pannus összenövéseket /összetapadásokat/ és heges szövetet képezhet, ami a reumatoid arthritisre jellemző ízületi deformációkat okozza.

A reumatoid arthritis kóroka nem ismeretes. Fertőző anyagokat, így baktériumokat és vírusokat hoztak ezzel összefüggésbe. Egy jelenlegi feltevés szerint az Epstein-Barr vírus /EBV/ okozza a reumatoid arthritist.

Jelenleg a reumatoid arthritis kezelése főleg a tünetek enyhítéséből áll, nem-szteroidos gyulladásgátló gyógyszerek alkalmazásával. A nem-szteroidos gyulladásgátló gyógyszerekkel végzett kezelés főképpen a reumatoid arthritis korai stádiumaiban hatásos; nem valószínű, hogy megszüntetik az ízület gyulladását, ha a betegség több mint egy éve fennáll. Arannyal, metotrexáttal, immunszuppresszív

anyagokkal és kortikoszteroidokkal próbálkoztak mérsékelt sikerrel.

Másrészt, a csontizületi gyulladás a mozgatható ízületek örökletes, nem-gyulladásos rendellenessége, amire jellemző az ízületi porc romlása és kopása, valamint új csont képződése az ízületek felületén. Ahogy a csontizületi gyulladás előrehalad, az ízületi porc felülete széttörik és lekopott részek kerülnek az ízületi nedvbe, amely erre stimulálja phagocytosist /falósejtműködést/ a makrofágok /falósejtek/ által. Így végső soron gyulladásos reakció lép fel a csontizületi gyulladásnál.

A csontizületi gyulladás szokásos klinikai szimptomái az ujjizületek porcos és csontos megnagyobbodása, kezdeti merevség és fájdalmas mozgás.

A csontizületi gyulladás szokásos tüneti kezelése a fájdalomcsillapítók, gyulladásgátlók, szteroidok és fizioterápia.

A rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével járó betegségek kezelésére és megelőzésére számos foszfonsav-származék alkalmazását javasolták. Így például nagyszámu irodalmi hely ismertet olyan készítményeket, amelyek poli-foszfonátokat, elsősorban difoszfonátokat, így etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavat /"EHDP"/ tartalmazzak, valamint ezek alkalmazását a kalcium és foszfát rendellenes lerakódásának megakadályozására és ezek elmozdítására az állati szövetben. Ilyen irodalmi helyek például a következők: a 3 683 080, 4 230 700 és 4 868 164 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások. Számos más helyen ismertetnek

heterociklusosan szubsztituált difoszfonsavakat, amelyek csontritkulás és/vagy arthritis kezelésére alkalmazhatók, ilyen referenciák például a következők: az 5 071 840, 4 868 164, 5 104 863, 4 267 108, 4 746 654 és 4 876 247 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, a 100 718, 170 228, 186 405 és 298 553 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés; továbbá a 4 754 993, 4 939 130 és 4 971 958 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; a WO 90/12017 és WO 91/10646 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi bejelentések és az AU-A-26738/88 és AU-A-45467/88 számú ausztráliai szabadalmi bejelentés. Végül, a 4 208 401 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás nem-heterociklusos gyűrűvel szubsztituált kvaterner ammónium-difoszfónátokat ismertet, amelyek kő elleni szerekként használhatók.

A DE 40 11 777 számú német szabadalmi leírás heterociklusos gyűrűvel szubsztituált difoszfónátokat ismertet, amelyekben a heterociklusos gyűrű rövidszénláncu alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. A heterociklusos gyűrű a foszfonsavcsoporthoz egy kvaterner, nem gyűrűben lévő nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. A fenti német szabadalmi leírás azt is ismerteti, hogy ezek a vegyületek kifejezetten gátolják a csontfelszívódást, és így alkalmazhatók csontritkulás, gyulladásos és degeneratív ízületi betegségek, peridontitis és hyperparathyroidism /mellékpajzsmirigy túlműködés/ kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek csontvédő hatásuk

arthritises állapotokban, az ízület romlása helyén, és ez a hatás egy járulékos előny arthritis kezelésénél, a csupán a gyulladásos tüneteket enyhítő gyógyszerekkel szemben. A "csontvédő hatás" kifejezés a leírásban azt jelenti, hogy a vegyületek a betegséget módosító hatásuk a csonton és az azt körülvevő lágy szöveteken az ízület romlásának helyén.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek, amelyekben a nitrogénatom kvaternerizálva van, jobb hatásuk a csontfelszívódás ellen és terápiásan jobban használhatók csonttritkulás, reumatoid arthritis és csontizületi gyulladás kezelésére mint azok a nitrogéntartalmu vegyületek, amelyekben a nitrogénatom nincs kvaternerizálva. A találmány szerinti vegyületek továbbá szokatlan oldhatósági tulajdonságokat mutatnak. Ezért a találmány szerinti vegyületek orálisan könnyebben felszívódnak. Minél könnyebben szívódik fel egy vegyület, annál hatásosabb lehet kisebb dózisokban is. A kisebb dózisok általában előnyösek, mert csökkennek a nem kívánt mellékhatások.

A találmány egyik célja új, hatásosabb vegyületek előállítása, amelyek a csonttritkulás gyógyításában használhatók és arthritis elleni szerek, amelyek főképpen a csontizületi gyulladás és a reumatoid arthritis kezelésére alkalmazhatók.

A találmány célja továbbá gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek csonttritkulás és arthritis /izületi gyulladás/, elsősorban reumatoid arthritis és osteoarthritis /csontizületi gyulladás/ kezelésére alkalmazhatók.

Végül, a találmány célja eljárások kidolgozása csonttritkulás és ízületi gyulladás, elsősorban reumatoid arthritis és csontizületi gyulladás kezelésére és megelőzésére.

A találmány fenti és egyéb céljai a találmány alábbi, részletes leírásából nyilvánvalóak lesznek.

A találmány tárgyát az /I/ általános képletű, kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonát-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és észtereik képezik, amelyek képletében:

m 0-10 egész szám;

n 1-10 egész szám;

és $m+n = 1-10$;

a/ R^1 semmi, $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-\overset{(3)}{N}/_2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/_2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitro- vagy hidroxicsoport, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű;

b/ R^5 jelentése $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-N/R^3/_2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/_2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitro- vagy hidroxicsoport, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy poli-

- ciklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbo- ciklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telítetlen monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telítetlen monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű és ezek kombiná- ciói;
- c/ mindegyik R^2 adott esetben szubsztituált 1-35 szénato- mos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- csoport, benzilcsoport vagy $-R^9SR^6$;
- d/ R^3 hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szén- atomos alkilcsoport vagy $-R^9SR^6$;
- e/ R^6 hidrogénatom, $-C/O/R^7$, $-C/S/R^7$, $-C/O/N/R^7/2$, $-C/O/OR^7$, $-C/S/N/R^7/2$, $-C/S/OR^7$, emellett R^7 hidrogén- atom vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- csoport;
- f/ R jelentése $-COOH$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ vagy $-P/O//OH/R^4$, e- mellett R^4 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- g/ R^9 adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcso- port; és
- h/ R^8 hidrogénatom, halogénatom, $-SR^6$, $-R^9SR^6$, amino- vagy hidroxics csoport vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport.

Az /I/ általános képletben a kvaterner nitrogén-

atomnak a foszfonsavat tartalmazó szénatomhoz egy összekötő láncon át kell kapcsolódni, nem kapcsolódhat közvetlenül a foszfonsavat hordozó szénatomhoz.

A találmány tárgyát képezik továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek egy találmány szerinti vegyület biztonságos és hatásos mennyiségét tartalmazzák, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagokat.

Végül, a találmány tárgyát képezik az eljárások olyan kóros állapotok kezelésére vagy megelőzésére emberekben vagy más emlősökben, amelyeket rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcsere jellemez, mint amilyen a csonttritkulás és az arthritis /izületi gyulladás/, elsősorban a reumatoid arthritis és az osteoarthritis /csontizületi gyulladás/. A kezelési eljárás abból áll, hogy a kezelést igénylő embernek vagy más emlősnek egy találmány szerinti vegyület vagy készítmény biztonságos és hatásos mennyiségét beadjuk.

Az alábbiakban felsoroljuk a fentiekben használt kifejezések definícióit.

A "heteroatom" jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatom. Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó csoportok különböző heteroatomokat tartalmazhatnak.

Az "alkilcsoport" adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó, telített vagy telítetlen szénhidrogénlánc, ha a szénhidrogénlánc telített, akkor 1-8 szénatomos, előnyösen - ha másképpen nem jelezzük - 1-4 szénatomos, és ha a szénhidrogénlánc telítetlen, akkor 2-8 szénatomos, előnyösen - ha másképpen nem jelezzük - 2-4 szénatomos. Így tehát

az "alkilcsoport" kifejezés a leírásban magába foglalja a telítetlen láncu alkenil-szénhidrogéneket is, amelyek legalább egy olefines kettős kötést tartalmaznak és a telítetlen láncu alkinil-szénhidrogéneket is, amelyek legalább egy hármas kötést tartalmaznak. Előnyös alkilcsoportok - nem korlátozó jelleggel - a metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoportok.

A "karbociklusos gyűrű" vagy "karbociklusos csoport" jelentése a leírásban adott esetben szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás szénhidrogéngyűrű. A karbociklusos gyűrű lehet monociklusos vagy policiklusos. A monociklusos gyűrűk általában 3-8 atomot, előnyösen 5-7 atomot tartalmaznak. A két gyűrűből álló policiklusos gyűrűk 6-16, előnyösen 10-12 atomot és a három gyűrűből állók általában 13-17, előnyösen 14-15 atomot tartalmaznak.

A "heteroalkilcsoport" adott esetben szubsztituált, telített, 3-8 szénatomos lánc, amely szénatomokat és egy vagy két heteroatomot tartalmaz.

A "heterociklusos gyűrű" vagy "heterociklusos csoport" kifejezés a leírásban adott esetben szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás gyűrű, amely a gyűrűben szénatomokat és egy vagy több heteroatomot tartalmaz. A heterociklusos gyűrűk lehetnek mono- vagy policiklusos gyűrűk.

A monociklusos gyűrűk általában 3-8, előnyösen 5-7 atomot tartalmaznak. A két gyűrűből álló policiklusos gyűrűrendszerek általában 6-16, előnyösen 10-12 atomot tartalmaznak.

A három gyűrűből álló policiklusos gyűrűrendszerek általában 13-17, előnyösen 14-15 atomot tartalmaznak. Egy heterociklusos gyűrűrendszer állhat heterociklusos vagy heterociklusos és karbociklusos gyűrűkből. Mindegyik heterociklusos gyűrűrendszernek legalább egy nitrogénatomjának kell lenni. Hacsak másképpen nem említjük, bármely további heteroatom egymástól függetlenül nitrogén-, kén- és oxigénatom lehet.

Az "arilcsoport" aromás karbociklusos gyűrű. Előnyös arilcsoportok - nem korlátozó jelleggel - a fenil-, tolil-, xilil-, kumil- és naftilcsoport.

A "heteroarilcsoport" aromás heterociklusos csoport. Előnyös heteroarilcsoportok - nem korlátozó jelleggel - a tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil-, oxazolil-, tiazolil-, kinolil-, pirimidinil- és tetrazolilcsoport.

Az "alkoxics csoport" szénhidrogénlánc szubsztituenssel rendelkező oxigénatom, ahol a szénhidrogénlánc alkil- vagy alkenilcsoport /például -O-alkil- vagy -O-alkenilcsoport/. Előnyös alkoxics csoportok - nem korlátozó jelleggel - a metoxi-, etoxi-, propoxi- és az alkil-oxics csoportok.

A "hidroxi-alkilcsoport" szubsztituált szénhidrogénlánc, amelynek van egy hidroxi-szubsztituense /például -OH/ és még lehetnek más szubsztituensei is. Előnyös hidroxi-alkilcsoportok - nem korlátozó jelleggel - a hidroxi-etil- és hidroxi-propilcsoport.

A "karboxi-alkilcsoport" szubsztituált szénhidrogénlánc, amelynek van egy karboxi-szubsztituense /például -COOH/

és még lehetnek más szubsztituensei is. Előnyös karboxi-alkilcsoportok a karboxi-metil- és karboxi-etilcsoport és ezek savai és észterei.

Az "amino-alkilcsoport" szénhidrogén lánc /például alkil-, szubsztituálva aminocsoporttal /például NH-alkil/, így amino-metilcsoport.

Az "alkil-aminocsoport" aminocsoport, amelynek egy vagy két alkil-szubsztituense van /például -N-alkil/ így dimetil-aminocsoport.

Az "alkenil-aminocsoport" aminocsoport, amelynek egy vagy két alkenil-szubsztituense van /például -N-alkenil/.

Az "alkinil-aminocsoport" aminocsoport, egy vagy két alkinil-szubsztituenssel /például -N-alkinil/.

Az "alkil-iminocsoport" iminocsoport, egy vagy két alkil-szubsztituenssel /például -N-alkil/.

Az "aril-alkilcsoport" alkilcsoport, szubsztituálva egy arilcsoporttal. Előnyös aril-alkilcsoportok a benzil- és fénil-etilcsoport.

Az "aril-aminocsoport" aminocsoport, szubsztituálva egy arilcsoporttal /például -NH-aril/.

Az "aril-oxicssoport" oxigénatom, egy aril-szubsztituenssel /például -O-aril/.

Az "acil"- vagy "karbonilcsoport" oxigénatomhoz kettős kötéssel kapcsolódó szénatom, például $R-C=O$. Előnyös acilcsoportok - nem korlátozó jelleggel - az acetil-, propionil-, butanoil- és benzoilcsoport.

Az "acil-oxicsoport" oxigénatom acilszubsztituenssel /például -O-acil/, így az -O-C(=O)-alkilcsoport.

Az "acil-aminocsoport" aminocsoport acil-szubsztituenssel /például -N-acil/, így az -NH-C(=O)-alkilcsoport.

A "halo"- vagy "halogéncsoport" klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom. Előnyös halogéncsoportok a klór-, bróm- és fluoratomok.

A leírásban említett "rövidszénláncu" szénhidrogén-csoport /például "rövidszénláncu" alkil/ - ha másképpen nem említjük - 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmaz.

A leírásban továbbá a "tio-szubsztituens" $-\text{SR}^6$ vagy $-\text{R}^9\text{SR}^6$ kifejezés magába foglalja a tiolokat $-\text{SH}/$, amikor $\text{R}^6=\text{H}$; a tioésztereket $[-\text{SC}/\text{O}/\text{R}^7]$, amikor $\text{R}^6=-\text{C}/\text{O}/\text{R}^7$; a ditioésztereket $[-\text{SC}/\text{S}/\text{R}^7]$, amikor $\text{R}^6=\text{C}/\text{S}/\text{R}^7$; a tiokarbamátokat $[-\text{SC}/\text{O}/\text{N}/\text{R}^7/2]$, amikor $\text{R}^6=\text{C}/\text{O}/\text{N}/\text{R}^7/2$; a ditiokarbamátokat $[-\text{SC}/\text{S}/\text{N}/\text{R}^7/2]$, amikor $\text{R}^6=\text{C}/\text{S}/\text{N}/\text{R}^7/2$; tiokarbonátokat $[-\text{SC}/\text{O}/\text{OR}^7]$, amikor $\text{R}^6=\text{C}/\text{O}/\text{OR}^7$; és ditio karbonátokat $[-\text{SC}/\text{S}/\text{OR}^7]$, amikor $\text{R}^6=\text{C}/\text{S}/\text{OR}^7$. R^7 általában hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport. Bármelyik SR^6 szubsztituens maga is szubsztituálva lehet egy R^9 csoporttal, vagyis R^9SR^6 , amelyben R^9 adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport. Így a további, R^9SR^6 -tal jelölt tio-szubsztituensek az alkil-tiolok, alkil-tioészterek, alkil-ditioészterek, alkil-tiokarbamátok, alkil-ditiokarbamátok, alkil-tiokarbonátok és alkil-ditio karbonátok.

A "difoszfónát" vagy "difoszfonsav" kifejezés a leírásban azokra a foszfónát- vagy foszfonsav-származékokra

vonatkozik, amelyekben két foszfonátcsoporthoz kapcsolódik ugyanahhoz a szénatomhoz, és ezeket egymással felcserélhetően használjuk a "difoszfonátok" és "difoszfonosavak" kifejezésekkel. Az említett szerkezetet használva, az R csoport PO_3H_2 .

A leírásban a "foszfonsav-szén" kifejezés arra a szénatomra vonatkozik, amelyikhez a foszfonsavcsoport PO_3H_2 kapcsolódik. Ha ehhez a szénatomhoz egy másik foszfonsavcsoport is kapcsolódik, akkor a vegyület difoszfonát. Ha egy szulfonátcsoporthoz kapcsolódik a fenti szénatomhoz, akkor a vegyület foszfonszulfonát. Ha egy karboxilátcsoporthoz kapcsolódik az említett szénatomhoz, akkor a vegyület foszfonokarboxilát. Ha egy foszfonsavcsoport kapcsolódik ehhez a szénatomhoz, akkor a vegyület foszfonoalkil-foszfonsav.

Egy "gyógyszerészetileg elfogadható" só egy kationos só, valamely savas /például karboxil/ csoporton képezve; vagy anionos só, valamely bázisos /például amino/ csoporton képezve. A szakirodalomból számos, ilyen só ismert, például a 87/05297 számú nemzetközi közzétételi iratból. Előnyös kationos sók az alkálifémsók /így a nátrium- és káliumsók/, és a földalkálifémsók /így a magnézium- és kalciumsók/. Előnyös anionos sók a halogenidok /például a kloridok/, acetátok és foszfátok.

A "biohidrolizálható észter" kvaterner nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos foszfonátvegyület észtere, amely a vegyületek terápiás hatását nem ronthatja vagy amely az ember vagy más emlős által könnyen metabolizálható. A szakirodalomból számos ilyen észter ismeretes, például a

87/05297 számú nemzetközi közzétételi iratból. Ilyen észterek a rövidszénláncu alkil-észterek, rövidszénláncu acil-oxi-alkil-észterek /igy az acetoxi-metil-, acetoxi-etil-, karbamoil-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil- és pivaloil-oxi-etil-észterek/, laktonil-észterek /igy a ftalidil- és tioftalidil-észter/, rövidszénláncu alkoxi-acil-oxi-alkil-észterek /igy a metoxi-karbonil-oxi-metil-, etoxi-karbonil-oxi-etil- és izopropoxi-karbonil-oxi-etil-észterek/, alkoxi-alkil-észterek, kolin-észterek és acil-amino-alkil-észterek /igy az acetamidometil-észterek/.

Amint azt a fentiekben említettük, és ahogyan az a leírásban szerepel, a szubsztituens csoportok maguk is szubsztituálva lehetnek. Ez a szubsztitúció történhet egy vagy több szubsztituenssel. A lehetséges szubsztituenseket - nem korlátozó jelleggel - felsorolja C. Hansch és A. Leo: Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology /1979/ c. művében. Előnyös szubsztituensek - nem korlátozva ezekre - az alkil-, alkenil-, alkoxi-, hidroxil-, oxo-, amino-, amino-alkil- /például amino-metil stb./, ciano-, halogén-, karboxi-, alkoxi-acetil- /például karbo-etoxi- stb./, tio-, tiol-, aril-, cikloalkil-, heteroaril-, heterocikloalkil- /például piperidil-, morfolinil-, piperazinil-, pirrolidinil- stb./, imino-, tioxor-, hidroxil-alkil-, aril-oxi-, aril-alkilcsoport és ezek kombinációi.

A találmány tárgyát új, kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonát-vegyületek képezik, valamint ezek kvaterner nitrogénatomot tartalmazó, gyógyszerészetileg elfogadható sói és észterei. A kvaterner nitrogénatom a foszfonsavat

tartalmazó szénatomhoz egy összekötő láncon keresztül kapcsolódik.

A szénatom, amelyhez a foszfonsavcsoport kapcsolódik, lehet szubsztituálatlan /vagyis hidrogénatom/ vagy szubsztituált. A foszfonsav-szén hordozhat két foszfonát-csoportot, így difoszfonát-származékot kapunk; egy foszfonát- és egy karboxilátcsoportot, így foszfonokarboxilát-származékot kapunk; egy foszfonátcsoportot és egy szulfonátcsoportot, így foszfonoszulfonát-származékot kapunk, egy foszfinátcsoportot és egy foszfonátcsoportot, így foszfonoalkil-foszfinát-származékot kapunk.

A kvaterner nitrogénatomot tartalmazó találmány szerinti foszfonátvegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és észterek az /I/ általános képletnek felelnek meg.

Ebben az általános képletben R^1 jelentése számos nem-gyűrűs csoport lehet, így semmi, $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-N/R^3/2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitro- vagy hidroxics csoport, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű és adott esetben szubsztituált, telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű.

A fenti általános képletben a kvaterner nitrogénatom a foszfonsavat hordozó szénatomhoz egy összekötő láncon keresztül kapcsolódik. Az általános képletben n , amely 1-10 egész szám, képviseli az összekötő lánc hosszát.

Ezek az összekötő lánctagok különböző R^5 csoportokból tevődnek össze. R^5 jelentése lehet $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-N/R^3/2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitrocsoport, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált, telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált, telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált, telítetlen monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált, telítetlen monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű és ezek kombinációi.

Végül, a kvaterner nitrogénatomot tartalmazó találmány szerinti foszfonátvegyületekben R jelentése lehet $-COOH$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ vagy $-P/O//OH/R^4$, ahol R^4 1-8 szénatomos alkilcsoport. Előnyös R csoport a $-PO_3H_2$ és a $-P/O//OH/R^4$. R^8 a foszfonsavat hordozó szénatomon lévő szubsztituens, jelentése hidrogénatom, halogénatom, $-SR^6$, $-R^9SR^6$, amino- vagy hidroxics csoport vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport. Előnyös R^8 csoport a hidrox-, halogén- és aminocsoport. R^2 jelentése adott esetben szubsztituált 1-35 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport vagy $-R^9SR^6$. Előnyös R^2 csoportok az adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- és $-R^9SR^6$ -csoportok.

A kvaterner nitrogénatomot tartalmazó előnyös foszfonátok, amelyek R^1 csoportjai a fent említettek, a /II/ képletű N- β -hidrox-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-N-

-pentil-ammónium-jodid; a /III/ képletű N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-ammónium-klorid; és a /IV/ képletű N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N,N-trimetil-ammónium-klorid.

Az /I/ általános képletben az R^1 csoport lehet telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos csoport is.

A kvaterner nitrogénatomot tartalmazó előnyös foszfonátok - amelyek R^1 csoportként telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos csoportot tartalmaznak és amelyekben a kvaterner nitrogénatom egy összekötő láncsal kapcsolódik a foszfonsavat hordozó szénatomhoz - egyik képviselője az /V/ képletű N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-N-/2-piperidin-metil/-ammónium-klorid.

Előnyösek továbbá a /VI/ és /VII/ általános képletű találmány szerinti vegyületek.

Előnyös találmány szerinti vegyületek továbbá a tio-szubsztituált, kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonátok, ezek a /VIII/, /IX/, /X/ és /XI/ általános képletűek.

A találmány szerinti vegyületek specifikus példái a következők:

N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-ammónium-jodid

N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-N-pentil-ammónium-jodid;

N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N,N-trimetil-ammónium-jodid;

N-cikloheptil-N,N-dimetil-N-/difoszfono-metil/-ammónium-
-jodid;

N-/2-acetil-tio-etil/-N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N,N-
-dimetil-ammónium-bromid;

N-/2-acetil-tio-etil/-N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N-
-metil-N-pentil-ammónium-bromid;

N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N-/3-merkaptó-propil/-N,N-
-dimetil-ammónium-klorid;

N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N-/merkaptó-metil/-N,N-di-
metil-ammónium-klorid;

N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N-/4-metoxi-butil/-N,N-di-
metil-ammónium-klorid;

N-/4-hidroxi-2-merkaptó-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-
-ammónium-klorid;

N-/4-hidroxi-2-acetil-tio-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-
-ammónium-klorid;

N-/3-hidroxi-2-merkaptó-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-
-N-pentil-ammónium-klorid;

N-/3-hidroxi-2-acetil-tio-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-
-N-pentil-ammónium-klorid;

N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N-metil-N-pentil-N-[2-/3-
-piridil/-etil]-ammónium-klorid;

N-cikloheptil-N-/2-merkaptó-etil/-N-metil-N-/difoszfono-metil/-
-ammónium-klorid;

N-cikloheptil-N-/merkaptó-metil/-N-metil-N-/difoszfono-metil/-
-ammónium-klorid;

N,N-dimetil-N-/4,4-difoszfono-butil/-N-[2-/3-piperidil/-etil]-
-ammónium-klorid.

A farmakológia hatás meghatározása és értékelése céljából a foszfonátvegyületek vizsgálatát a szakember által jól ismert különböző vizsgálatokat használva állatokban végezzük. Így a csontfelszívódás elleni in vivo hatást célszerűen úgy határozzuk meg, hogy olyan vizsgálatot alkalmazunk, amellyel megállapítható, hogy ezek a vegyületek mennyire tudják gátolni a csont felszívódását, amit a rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcsere jellemez. Egy ilyen teszt a szakterületen "Schenk modell", névismert. Egy másik, a szakterületen ismert, használható teszt az adjuváns arthritis-teszt. Ugyancsak használható az in vitro hidroxí-apatit kristály növekedését gátló teszt. Ezek és más megfelelő tesztek a farmakológiai hatás vizsgálatára a szakirodalomban megtalálhatók, így például a következő helyeken: Shinoda et al., Calcified Tissue International, 35, 87-99 /1983/; Schenk et al., Calcified Tissue Research, 11, 196-214 /1973/; Russell et al., Calcified Tissue Research, 6, 183-196 /1970/; Muhlbauer and Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, 296-303 /1981/; Nancollas et al., Oral Biol., 15, 731 /1970/; a 3 683 080 és 4 134 969 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és az EPO 189 662 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés. A farmakológiai hatás vizsgálatára szolgáló fenti tesztek némelyikét a leírás alábbi példáiban részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületeknek azon kívül, hogy a rendellenes kalcium- vagy foszfát-anyagcserével járó kóros állapotok kezelésére és megelőzésére használhatók, még egyéb

alkalmazhatósági területei is vannak. Így például a találmány szerinti vegyületek valószínűleg használhatók mint a csontot letapogató szerek, 99m-technéciummal végzett jelölés után. A találmány szerinti vegyületek használhatók továbbá mint kelátképző /komplekképző/ szerek többértékű fémionokhoz, főképpen a két-/például kalcium és magnézium/ és háromvegyértékű /például indium/ fémionokhoz. Így a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók mint szennylebegtető anyagok mosó- és tisztítószerekben vagy víz kezeléséhez /lágyításához/. A vegyületek használhatók mint stabilizátorok is vegyületekhez. Ezenkívül alkalmazhatók kövek /így epe-, vesekő stb./ és/vagy a fogakon a fogkő képződésének a megelőzésére. Végül a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók mint az állatokra nem toxikus gyomirtók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazható, kvaterner nitrogént tartalmazó foszfonátokat a leírás nem korlátozó jellegű 1-5. példája szerint állíthatjuk elő.

Gyógyszerkészítmények, amelyek a kvaterner nitrogénatomot tartalmazó új foszfonátokat tartalmazzák

A találmány szerinti új, kvaterner nitrogénatomot tartalmazó foszfonátvegyületek beadhatók embereknek vagy más emlősöknek különböző módokon, így - nem korlátozó értelemben - orális dózisformákban vagy injekciókban, így intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális és szubkután injekciókban. A találmány szerinti új, kvaterner nitrogén-

atommal rendelkező foszfonátvegyületeket tartalmazó számos más dózisformát könnyen elkészíthet a szakember, az alábbi, megfelelő gyógyszerészeti kötőanyagokat /segédanyagokat/ használva. A betegek kívánságait tekintetbe véve, általában a legelőnyösebbek az orális dózisformák.

A leírásban alkalmazott "gyógyszerkészítmény" kifejezés olyan kombinációkat jelent, amelyek a kvaterner nitrogéntartalmu foszfonátvegyület hatóanyagoknak vagy ezek keverékeinek biztonságos és hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagokkal /segédanyagokkal/.

A "biztonságos és hatásos mennyiség" kifejezés a leírásban egy vegyületnek vagy egy készítménynek olyan mennyiségét jelenti, amely elég nagy ahhoz, hogy jelentősen és pozitívan módosítsa a szimptomákat és/vagy a kezelendő állapotot, de elég kicsi ahhoz, hogy elkerülhetők legyenek a komolyabb mellékhatások [elfogadható haszon/kockázat aránnyal] az ésszerű orvosi megítélés szerint. A találmány szerinti eljárásban alkalmazásra kerülő gyógyszerkészítményekben használt hatóanyagok biztonságos és hatásos mennyisége függ a kezelt, speciális állapottól, a kezelt beteg korától és fizikai állapotától, az állapot súlyosságától, a kezelés időtartamától, az egyidejű gyógykezelés jellegétől, az alkalmazott speciális hatóanyagtól, az alkalmazott speciális, gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagoktól és az orvos által ismert és tapasztalt hasonló faktoroktól.

A "gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyag" kifejezés a szakember által ismert inert, gyógyszerészetileg inaktív anyagot jelent, amely a felhasználáshoz kiválasztott speciális, kvaterner nitrogéntartalmu foszfonátvegyület hatóanyaggal kompatibilis. A gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagok /segédanyagok/ - nem korlátozva ezekre - a polimerek, gyanták, lágyítók, töltőanyagok, kötőanyagok, kenőanyagok, sikosító anyagok, a szétesést elősegítő anyagok /dezintegrátorok/, oldószeres, társoldószeres, pufferrendszerek, felületaktív anyagok, konzerválószeres, édesítőszeres, izanyagok, gyógyszerészeti minőségű színezékek és pigmentek és a viszkozitást szabályozó szeres.

Az "orális dózisforma" kifejezés a leírásban bármely gyógyszerkészítményt jelent, amit egy személynek szisztémásan beadunk, a készítményt szájon át az illető személy gyomor-bél traktusába juttatva. A találmány céljaira a beadott dózis formája lehet tablettá, bevonattal ellátva vagy nem bevonva, oldat, szuszpenzió vagy kapszula, bevonattal ellátva vagy nem bevont.

Az "injekció" kifejezés a leírásban olyan gyógyszerkészítményt jelent, amit embernek vagy más emlősnek szisztémásan beadunk, a hatóanyagot tartalmazó oldatot vagy emulziót az egyén bőrét megszurva beadjuk, abból a célból, hogy az oldatot vagy emulziót az illető személy keringési rendszerébe juttassuk, intravénásan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan vagy szubkután injekcióban.

A szisztémás beadás mértékét a szakember kielégítően

tudja ellenőrizni, a következő faktorok közül egyet vagy többet befolyásolva:

- a/ magát a hatóanyagot;
- b/ a gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagokat, amennyiben a változtatások nem befolyásolják a választott, speciális hatóanyag hatását;
- c/ a kötőanyag típusát, és a kötőanyag velejáró megkivánt sűrűségét és duzzadási tulajdonságait;
- d/ magának a kötőanyagnak az időtől függő állapotait és/vagy a kötőanyagokban fellépő, az időtől függő állapotokat;
- e/ a granulált hatóanyag szemcsenagyságát; és
- f/ a kötőanyagoknak a pH-tól függő állapotait.

A különböző, nem-gyűrűben lévő kvaterner nitrogén-atomot tartalmazó foszfonát-hatóanyagok megfelelő megválasztásához irányvonalként speciálisan ezek oldhatósága, savassága, érzékenysége a hidrolízisre használható. Így használhatók a savaddíciós sók, a karboxicsoporttal képezett sók, például az alkálifémsók, alkáliföldfémsók stb. és észterek, például alkil-, aril-, aralkil-észterek. Az orális dózisformákban ezenkívül megfelelő pH-körülmények létesíthetők, a hatóanyaghoz alkalmas puffert adva, a kívánt felszabadulási módnak megfelelően.

Amint azt a fentiekben már említettük, a gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagok /segédanyagok/ - nem korlátozó jelleggel - a gyanták, töltőanyagok, kötőanyagok, kenőanyagok, oldószeres, sikosító anyagok, dezintegrátorok, társoldószeres, felületaktív anyagok, konzerváló anyagok,

édesítőszerek, izanyagok, pufferrendszerek, gyógyszerészeti minőségű színezékek vagy pigmentek és a viszkozitást szabályozó anyagok.

Az előnyös oldószer a víz.

A jelen esetben használható izanyagokat ismerteti a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300. A jelen esetben használható gyógyszerkészítmények általában 0-2% izanyagot tartalmaznak.

Színezékeket és pigmenteket, amelyek a találmány szerint használhatók, ismerteti a Handbook of Pharmaceutical Excipients, pp. 81-90, 1986 by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 0-2% színezéket vagy pigmentet tartalmaznak.

Előnyös társoldószerek - nem korlátozó jelleggel - az etanol, glicerin, propilénglikol és polietilénglikolok. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-50% társoldószert tartalmaznak.

Előnyös pufferrendszerek - nem korlátozó jelleggel - az ecetsav, bórsav, szénsav, foszforsav, borostyánkősav, maleinsav, borkősav, citromsav, benzoésav, tejsav, glicerin-sav, glükonsav, glutársav és glutaminsav és ezek nátrium-, kálium- és ammóniumsói. Kiváltképpen előnyös a foszforsav, borkősav, citromsav, ecetsav és ezek sói. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 0-5% puffert tartalmaznak.

Előnyös felületaktív anyagok - nem korlátozó

jelleggel - a polioxietilén-szorbitán zsírsav-észterek, polioxietilén-monoalkil-éterek, szacharóz-monoészterek és lanolin-észterek és -éterek, alkil-szulfátsók és zsírsavak nátrium-, kálium- és ammóniumsói. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-2% felületaktív anyagot tartalmaznak.

Előnyös konzerváló anyagok - nem korlátozó jelleggel - a fenol, a para-hidroxibenzoesav alkil-észterei, o-fenil-fenol, benzoésav és sói, bórsav és sói, szorbinsav és sói, klór-butanol, benzilalkohol, timerozal, fenil-higany-acetát és -nitrát, nitromerzol, benzalkónium-klorid, cetil-piridinium-klorid, metil-paraben és propil-paraben. Kiváltképpen előnyösek a benzoésav sói, a cetil-piridinium-klorid, metil- és propil-paraben. A találmány szerinti készítmények általában 0-2% konzerváló anyagot tartalmaznak.

Előnyös édesítőszerek - nem korlátozó jelleggel - a szacharóz, glóköz, szacharin, szorbit, mannit és aszpartám. Kiváltképpen előnyös a szacharóz és a szacharin. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0-5% édesítőszert tartalmaznak.

Előnyös viszkozitásszabályozó anyagok a metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, nátrium-alginát, karbomer, povidon, gumiarábikum, guargumi, xantángumi és tragantmészga. Kiváltképpen előnyös a metil-cellulóz, karbomer, xantángumi, guargumi, povidon, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és a magnézium-alumínium-szilikát. A találmány szerinti készítmények 0-5% viszkozitásszabályozó anyagot tartalmaznak.

Előnyös töltőanyagok - nem korlátozó jelleggel - a laktóz, mannit, szorbit, kalcium-foszfát /hárombázisu/, kalcium-foszfát /kétbázisu/, préselhető cukor, keményítő, kalcium-szulfát, dextróz és mikrokristályos cellulóz. A találmány szerinti készítmények 0-75% töltőanyagot tartalmaznak.

Előnyös kenő /csusztató/ anyagok - nem korlátozó jelleggel - a magnézium-sztearát, sztearinsav és talkum. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 0,5-2% csusztatóanyagot tartalmaznak.

Előnyös síkosítószeresek - nem korlátozó jelleggel - a talkum és a kolloid szilícium-dioxid. A találmány szerinti készítmények 1-5% síkosítószert tartalmaznak.

Előnyös dezintegrátorok /szétesést elősegítő anyagok/ - nem korlátozó jelleggel - a keményítő, nátrium-keményítő-glikolát, crospovidone, croscarmellose-nátrium és mikrokristályos cellulóz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 4-15% dezintegrátort tartalmaznak.

Előnyös kötőanyagok - nem korlátozó jelleggel - a gumiarábikum, tragantmészga, hidroxipropil-cellulóz, előre gélesített keményítő, zselatin, povidon, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, metil-cellulóz, cukoroldatok, így szacharóz- és szorbit-oldat és etil-cellulóz. A találmány szerinti készítmények 1-10% kötőanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek a találmány szerinti készítményeknek körülbelül 0,1-99,9 tömeg%-át képezhetik.

A találmány szerinti vegyületek a találmány szerinti készítményeknek előnyösen körülbelül 20-80 tömeg%-át képezik.

Igy tehát a találmány szerinti készítmények 15-95% kvaterner nitrogéntartalmu foszfonátvegyület hatóanyagot vagy ezek keverékeit, 0-2% izanyagot, 0-50% társoldószert, 0-5% puffer-rendszert, 0-2% felületaktiv anyagot, 0-2% konzerváló anyagot, 0-5% édesítőszert, 0-5% viszkozitás-szabályozó anyagot, 0-75% töltőanyagot, 0,5-2% kenőanyagot, 1-5% sikosítószert, 4-15% dezintegrátort és 1-10% kötőanyagot tartalmaznak.

Megfelelő gyógyszerkészítményeket a 9-11. példákban ismertetünk. A szakember tudni fogja, hogy variálja ezeket a nem korlátozó jellegű példákat a gyógyszerkészítmények széles skálájának előállítására.

A találmány szerinti, kvaterner nitrogéntartalmu foszfonátvegyületekkel együtt használható gyógyszerészeti kötőanyagok /segédanyagok/ megválasztását alapvetően meghatározza a mód, ahogy a foszfonátot beadjuk. Ha a vegyületet injekcióban akarjuk beadni, akkor az előnyös gyógyszerészeti hordozó steril fiziológiás sóoldat, amelynek a pH-értékét körülbelül 7,4-re állítjuk be. A találmány szerinti foszfonátok előnyös beadási módja azonban az orális beadás, és az előnyös egységdózis-forma ezért tablettá, kapszula és hasonló, amelyek körülbelül 0,1-600 mg P mennyiségnek megfelelő foszfonsav-vegyületet tartalmaznak. Az orális beadáshoz alkalmas egységdózis-formák készítéséhez

megfelelő gyógyszerészeti hordozóanyagok a szakterületen jól ismertek. Ezek megválasztása függ olyan másodlagos szempontoktól, mint az íz, költség és tárolhatóság, amelyek a találmány céljai szempontjából nem kritikusak, és ezt szakember nehézség nélkül elvégzi.

A "mg P" kifejezés a leírásban a találmány szerinti foszfonsav-vegyület egy bizonyos mennyiségében jelenlévő foszforatom tömege. Ezt az egységet használjuk a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben és a találmány szerinti eljárásokban jelenlévő foszfonsav-vegyületek mennyiségének a szabványosítására. Így például az N-/4-hidroxil-4,4-difosfono-butil/-N,N-dimetil-N-/2-merkaptó-etil/-ammónium-klorid molekulatömege 373,5 g/mól, amelynek 17%-át /62 g/mól/ a molekulában jelenlévő két foszforatom képezi. Ennek a vegyületnek 1 milligramja tehát 0,17 mg P-t tartalmaz. Ahhoz tehát, hogy 0,17 mg P-t tartalmazó vegyület legyen a gyógyszerkészítményben, a készítménynek 1 mg vegyületet kell tartalmaznia; és ahhoz, hogy 0,17 mg P/kg vegyületet adjunk be egy 50 kg-os betegnek, 50 mg vegyületre van szükség.

A találmány szerinti difoszfónátokkal kapcsolatban alkalmazott, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot olyan koncentrációban használjuk, amely elegendő ahhoz, hogy a dózis viszonylatában megfelelő szemcsenagyságot biztosítson. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagok előnyösen körülbelül 20-80 tömeg%-át képezik a teljes készítménynek.

Eljárás rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével járó
betegségek kezelésére és megelőzésére

A találmány tárgyát képezik továbbá az eljárások rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével járó betegségek kezelésére és megelőzésére. Ezek az eljárások abból állnak, hogy az ilyen kezelést igénylő embernek vagy alacsonyabbrendű állatnak egy találmány szerinti foszfonát-vegyület biztonságos és hatásos mennyiségét beadjuk.

Az előnyös beadási mód az orális, de más ismert beadás módok is számításba vehetők, például bőrnyálkahártyán át /dermatomucosally/, /igy bőrön át, rektálisan stb/ és parenterálisan, így szubkután injekcióban, intramuszkuláris injekcióban, intraartikuláris injekcióban, intravénás injekcióban stb. A beadás módja lehet inhalálás is. A beadás specifikus módja lehet - ezekre nem korlátozva - orális, bőrön át, nyálkahártyán át, szublinguális, intramuszkuláris, intravénás, intraperitoneális és szubkután beadási módok, valamint helyi alkalmazások.

A leírásban a "rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcsere" kifejezés azon állapotokat jelenti, 1/ amelyekre jellemző a kalcium és foszfát rendellenes mozgása, ami általános és specifikus csontvesztéshez vezet vagy túl magas kalcium- és foszfátszintekhez a testfolyadékokban; és 2/ amelyekre jellemző, hogy rendellenes kalcium- és foszfátlerakódást okoznak a testben vagy ebből erednek. Az első kategória magába foglalja - nem korlátozó jelleggel - a

csonttritkulást, a Paget-kórt, a mellékpajzsmirigy-tulmüködést, a rosszindulatu, magas vérkalciumtükröt, a heterotop /rendellenes helyü/ csontképződést és a csontoldódási csont-
áttételeket. A második kategória magába foglalja - nem korlátozó jelleggel - az előrehaladó, csontképződéssel járó izomgyulladást, az általános kalcinózist /mészlerakódások különböző szövetekben/ és így olyan betegségeket mint az izületi gyulladás /arthritis/, csontizületi gyulladás, ideggyulladás, nyálkatömlőgyulladás, ingyulladás és más gyulladásos állapotokat, amelyek hajlamossá teszik a szóban forgó szövetet a kalcium és foszfát lerakódására.

A leírásban a "reumatoid arthritis" kifejezés ismeretlen kóroku, krónikus, általános és izületi gyulladásos betegség. Erre a betegségre az izületi porc, szalagok, inak és csont romlása jellemző.

A "csontizületi gyulladás" /osteoarthritis/ kifejezés a mozgó ízületek nem-gyulladásos rendellenességét jelenti. Erre jellemző az izületi porc romlása és kopása és új csont képződése az ízület felületén.

A "kockázati személy" és az "ilyen kezelést igénylő személy" kifejezések olyan emberre vagy alacsonyabbrendű állatra vonatkoznak, akinél /amelynél/ jelentős kockázat áll fenn a rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcsere miatt ha ez kezeletlen marad, és olyan emberre vagy alacsonyabbrendű állatra, akinél /amelynél/ rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserét diagnosztizáltak. Ilyen személyek például a nők a klimax után, bizonyos szteroidos gyógykezelésen

átesett személyek, görcsoldó szerekkel kezelt személyek, Paget-kórral diagnosztizált személyek, a mellékpajzsmirigy-tulmüködésben szenvedők, rosszindulatu, emelkedett vér-kalciumtükörrel vagy csontoldódási csontáttételekkel bíró személyek; a csontritkulás egy vagy több különböző formájában szenvedő személyek; a népesség azon csoportjához tartozó személyek, amelyről ismert, hogy jelentősen nagyobb a lehetősége az átlagnál csontritkulás kialakulására, például a nők a klimax után, férfiak 65 év felett és olyan személyek, akiket mellékhatásként csontritkulást okozó gyógyszerrel kezelték; olyan személyek akiknél előrehaladó, csontképződéssel járó izomgyulladást vagy általános kalcinózist állapítottak meg; és azok a személyek, akiknek ízületi gyulladása, csontizületi gyulladása, ideggyulladása, nyálkátömlőgyulladása, ingyulladása vagy más gyulladásos betegsége van, amely hajlamossá teszi a szóban forgó szövetet a kalcium és foszfát lerakódásához.

A "biztonságos és hatásos mennyiség" kifejezés a leírásban a találmány szerinti készítmények vagy vegyületek olyan mennyiségét jelenti, amely elég nagy ahhoz, hogy jelentős mértékben pozitívan módosítsa a kezelendő állapotot, de elég kicsi ahhoz, hogy a komolyabb mellékhatások [ésszerű haszon/kockázat arány] a józan orvosi megítélés szerint elkerülhetők legyenek. A találmány szerinti foszfonátvegyületek biztonságos és hatásos mennyisége függ a kezelt speciális állapottól, a kezelt beteg korától és fizikai állapotától, az állapot súlyosságától, a kezelés időtartamától,

az egyidejű gyógykezelés jellegétől, az alkalmazott specifikus foszfonáttól, az alkalmazott specifikus gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagtól és hasonló faktoroktól, amelyeket az orvos ismer és kitapasztalt. Az egyszeri dózis azonban lehet 0,01 mg P - 3500 mg P vagy 0,0002 - 70 mg P/kg testtömeg [50 kg-os testtömeget alapul véve]. Előnyös egyszeri dózis az 1 mg P - 600 mg P vagy 0,02 - 12 g P/kg testtömeg [50 kg-os testtömeget alapul véve]. Naponta legfeljebb négy ilyen dózis adható be. Napi 500 mg P/kg-nál nagyobb napi dózis nem szükséges a kívánt hatás eléréséhez, és ez már nem-kivánatos mellékhatásokat idézhet elő. A fenti tartományu nagyobb dózisokra van szükség természetesen orális beadás esetén, a korlátozott felszívódás miatt.

A találmány előnyös kiviteli módjait az alábbi példák közelebbről szemléltetik. A példákat csupán illusztrálás céljából közöljük, ezek a találmány oltalmi körét semmiképpen sem korlátozzák, mivel ezek számos változata lehetséges, anélkül, hogy a találmány tárgyától és szellemétől eltérnénk.

1.____példa

N-/4-Hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-
-ammónium-jodid szintézise

I. [4-/N,N-Dimetil-amino/-1-hidroxi-butilidén]-difoszfon-
sav szintézise

2,9 mól 4-/N,N-dimetil-amino/-butánsavat, 2,0 mmol foszfor-trikloridot és 12 mmol dietil-foszfitot tartalmazó

oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverünk, majd 24 órán át 60°C-on tartjuk. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehütjük és 50 ml tömény sósavat adunk hozzá. A reakciókeveréket felmelegítjük és 24 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehütjük, celiten megszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket etanollal eldörzsöljük, a terméket kiszűrjük és vákuumban megszárítjuk.

II. N-/4-Hidroxi-4,4-difoszfono-butyl/-N,N,N-trimetil-
-ammónium-jodid szintézise

0,30 mmol fenti difoszfonsavat 10 ml víz és 15 ml etanol keverékében feloldunk, és az oldat pH-értékét 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 7,0-re beállítjuk. A reakciókeverékhez 1,50 mmol metil-jodidot adunk és a keveréket 24 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezután a keveréket lehütjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd maradékot minimális mennyiségű vízben feloldjuk, és a kvaternerizált terméket izopropanol hozzáadásával kicsapjuk. A terméket kiszűrjük, acetonnal leöblítjük és vákuumban szárítjuk.

2. példa

N-/3-Hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-
-N-pentil-ammónium-jodid szintézise

I. [3-/N,N-Dimetil-amino/-propilidén]-difoszfonsav szintézise

Lényegileg az 1. példa I. részében leírtak szerint

járunk el, és így 3-/N,N-dimetil-amino/-propionsavat át-
alakítunk [3-/N,N-dimetil-amino/-propilidén]-difoszfonsav-
savvá.

II. N-/3-Hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N-dimetil-N- -pentil-ammónium-jodid szintézise

0,50 mmol fenti difoszfonsavat feloldunk 15 ml víz
és 20 ml acetonitril keverékében, és az oldat pH-értékét
1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 7,0-re beállítjuk.
A keverékhez 2,50 mmol pentil-jodidot adunk, és 22 órán át
visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután a
reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk, és a szilárd
terméket acetonban eldörzsöljük. A terméket víz és
etanol keverékéből átkristályosíthatjuk.

3. példa

N-/3-Hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N,N-trimetil- -ammónium-jodid szintézise

Lényegileg az 1. példa II. részében leírtak szerint
járunk el. A 2. példa I. része szerint előállított [3-/N,N-
-dimetil-amino/-propilidén]-difoszfonsavat átalakítjuk
N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N,N,N-trimetil-ammónium-
-jodiddá.

4. példa

N-/2-Acetil-tio-etil/-N-/4-hidroxi-4,4-difoszfono- -butil/-N,N-dimetil-ammónium-bromid szintézise

Az 1. példa I. része szerint előállított 0,75 mmol [4-/N,N-dimetil-amino/-1-hidroxi-butylidén]-difoszfonsavat 50 ml víz és 35 ml acetonitril keverékében feloldunk. Ehhez az oldathoz 3,75 mmol S-acetil-2-bróm-etán-tiól adunk, és a reakciókeveréket 12 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután a reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk, és a szilárd terméket acetonban eldörzsöljük. A kvaternerizált terméket víz és etanol keverékéből átkristályosíthatjuk.

5. példa

N-/2-Acetil-tio-etil/-N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N-metil-N-pentil-ammónium-bromid szintézise

I. [3-/N-Metil-N-pentil-amino/-propilidén]-difoszfonsav

Lényegileg az 1. példa I. részében leírtak szerint járunk el, 3-/N-metil-N-pentil-amino/-propionsavat átalakítunk [3-/N-metil-N-pentil-amino/-propilidén]-difoszfonsavvá.

II. N-/2-Acetil-tio-etil/-N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N-metil-N-pentil-ammónium-bromid szintézise

Lényegileg a 4. példában leírtak szerint eljárva [3-/N-metil-N-pentil-amino/-propilidén]-difoszfonsavat átalakítunk N-/2-acetil-tio-etil/-N-/3-hidroxi-3,3-difoszfono-propil/-N-metil-N-pentil-ammónium-bromiddá.

6. példa

Schenk modell

A vegyületeket kiértékeljük in vivo csontfelszívódás és ásványosodás elleni gátló hatásukra, egy állati modellrendszerben, ami a csont-anyagcsere területén mint Schenk modell ismeretes. Ennek a módszernek az alapelveit Shinoda és munkatársai [Calcif. Tissue Int. 35, 87-99 /1983/] és Schenk és munkatársai [Calcif. Tissue Res. 11, 196-214 /1973/] ismertették.

Anyagok és eljárások

Állatok

Korábban elválasztott, 17 napos /30 g-os/ him Sprague Dawley patkányokat /Charles River Breeding Laboratories/ anyjukkal együtt elszállítottunk, és érkezéskor anyjukkal együtt műanyag-ketrecekbe helyeztünk. 19 napos korukban a kis állatok patkányeledelt és vizet kaptak tetszés szerint, és találomra szétosztottuk őket kezelési vagy kontrollcsoportokba, amelyek mindegyike hét állatot tartalmazott. Az 1. napon, majd ismét a 7. napon valamennyi állatnak intraperitoneális /"IP"/ injekcióban beadtunk kalceint /1%-os oldat 0,9%-os sóoldatban; a dózis 0,2 ml/100 g testtömeg/. A 4. napon valamennyi állatnak IP injekcióban beadtunk tetraciklin-hidrokloridot /1%-os oldat 0,9%-os sóoldatban; a dózis 0,2 ml/100 g testtömeg/. Ezek a vegyületek hatásosan jelzik a csont és a porc ásványosodását.

Dózis-oldatok és adagolási eljárás

Szubkután injekcióhoz valamennyi oldatot 0,9%-os normál sóoldatban készítettük el, és az oldatok pH-értékét nátrium-hidroxidot és/vagy sósavat használva 7,4-re állítottuk be. A dózis-oldatok kiszámítását úgy végeztük, hogy tekintetbe vettük a hatóanyag porának a tömegét [a molekulatömeg és hidratáció alapján] mg/kg testtömeg, ami megfelel a mg P/kg-nak. A koncentrációkat 0,2 ml/100 g testtömeg dózissra számoltuk ki. Speciálisan valamennyi vegyületet 0,01, 0,1, 1,0 és 10,0 mg P/kg/nap dózisokban adtuk be 7 napon át. A vegyületeket, amelyek hatást mutattak 0,1 mg P/kg/nap dózisban ezután megvizsgáltuk logaritmikus dekrementumok alapján, egészen a 0,001 mg P/kg/nap dóziséig. A dózisokat a testtömeg változásai alapján naponta kiigazítottuk.

Boncolás. Szövetvizsgálat és szövettani mérés

Az adagolás megkezdése után a 8. napon pentabarbitol IP tuladagolásával valamennyi állatot leöltük. A tibiákat /sipcsontokat/ kipreparáltuk és 70%-os etilalkoholba helyeztük. Egy tibiát etanol-oldatokban fokozatosan víztelenítettünk és metil-metakrilátba helyeztük, ahogyan azt Schenk ismertette [Methods of Calcified Tissue Preparation /G.R. Dickson, Editor; Elsevier Science Publ., The Netherlands, 1984/]. A tibiát a metaphysealis részen keresztül hosszában elvágtuk. A preparátumok egyik felületét ezüst-nitráttal megfestettük, ezeket mikroszkóplemezekre helyeztük és kiértékeltek Quantimet Image Analyzer-ral /Cambridge Instruments

Inc./, mind izzólámpás, mind ultraibolya megvilágításban. A metaphyseális trabecularis csonttartalmat mértük a fluorescens jelzés és a kinőtt csontlemez között: a teljes terület /csont + csontvelő/ százalékában kifejezve. Az epiphyseális csontlemez-növekedés szélességét középértékként kapjuk a szelvényen keresztül 10 egyforma távolságban végzett mérésből.

Az adatok statisztikai kiértékelését a variancia parametrikus és nem-parametrikus analízisét és a Wilcoxon-féle osztályozó összegezési tesztet használva végeztük, egy statisztikusan szignifikáns hatás meghatározására, a kontrollállatokhoz hasonlítva. A Schenk modell adatokat biztosít a vegyületek csontfelszivódást in vivo gátló hatásáról.

7.---példa

Adjuváns arthritis modell

Az arthritisnek számos állati modellje van, ezek között az adjuvánssal előidézett arthritis, *Mycobacterium butyricum*-ot használva. Ez a modell többféleképpen utánozza az emberi reumatoid arthritist /izületi duzzadás, összekötve az ízületek közötti terekbe sejtek és pannus behatolásával, csontfelszivódás és chemotaxisos faktorok és lysosomás komponensek bejutása az ízületi térbe/ /1,2/. Számos megelőzésre vonatkozó és terápiás tanulmány jelezte a gyulladásgátló gyógyszerek /3,4/, és a difoszfónátok /5,6/ hatásos alkalmazását arthritis esetében.

Referenciák

1. Pearson, C., Wood F., Studies of Polyarthrititis and Other Lesions Induced by Injection of Mycobacterial Adjuvant. 1. General Clinical and Pathological Characteristics and Some Modifying Factors, Arth. Rheum., 2, 440-459 /1959/;
2. Blackman, A., Burns, J.W., Framer, J.B., Radziwonik, H., Westwick, J., An X-ray Analysis of Adjuvant Arthritis in the Rat. The Effect of Prednisolone and Indomethacin, Agents and Actions, 7, 145-151 /1977/;
3. Winter, C.A., Nuss, G.W., Treatment of Adjuvant Arthritis in Rats with Anti-inflammatory Drugs, Arth. Rheum., 9, 394-404 /1966/;
4. Winder, C.V., Lembke, L.A., Stephens, M.D., Comparative Bioassay of Drugs in Adjuvant-Induced Arthritis in Rats: Flufenamic Acid, Mefenamic Acid, and Phenylbutazone, Arth. Rheum., 12, 472-482 /1969/;
5. Francis, M.D., Flora, L. King, W.R., The Effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1-diphosphonate on Adjuvant Induced Arthritis in Rats, Calcif. Tiss. Res., 9, 109-121 /1972/;
6. Flora, L., Comparative Antiinflammatory and Bone Protective Effects of Two Diphosphonates in Adjuvant Arthritis, Arth. Rheum., 22, 340-346 /1979/.

Az adjuváns arthritis sulyos, cellulitis /sejtszövet-/kötszövetgyulladás/ és synovitis /izületi hártyagyulladás/ amit him patkányokban /Sprague Dawley vagy Lewis törzs/ idézünk elő Mycobacterium butyricum egyetlen ásvány-

olajos szubkután /SC/ injekciójával [8 mg/ml] a 0 napon. A vegyületeket egyszer naponta adjuk be orálisan /PO/ vagy parenterálisan /SC/, és a vizsgálatokat profilaktikus /a 0 naptól/ vagy terápiás /a 9., 10. vagy 14. naptól/ protokoll szerint végezzük. Az arthritis elleni hatásosság mérhető a láb térfogatával, a testtömeg csökkenésével, a csontveszteséggel vagy a reaktív uj csontképződéssel, összehasonlítva a sóoldattal kezelt arthritises kontrollállatokkal. A kezelés leállítható és a gyulladás fellobbanási reakció vizsgálható, ami jelzi egy vegyület képességét, hogy hatásosságát fenntartsa.

Anyagok és eljárások

A. Állatok

Állatokként him Lewis patkányokat /LEW/ használunk. Amikor megérkeznek a patkányok, ezeket számítógéppel vezérelt, tetszés szerinti számok alapján taláalomra szétosztjuk és egyedi, felfüggesztett drótketrecekbe helyezzük. Ételt és vizet az állatok az egész kísérlet alatt tetszés szerint vehetnek magukhoz. Az állatok gondozását és tartását a "State and Federal regulations" szerint végezzük. Minden egyes állatot számmal azonosítunk, amit a ketrec elején és a patkány farkán helyezünk el.

B. Kísérleti elrendezés

Az 1. napon megmérjük valamennyi patkány testtömegét /BW/ és hátsólábának térfogatát [/PW/ higany elmozdulási módszerrel, számítógéphez kapcsolt nyomásátalakítót

alkalmazva]. Az 0 napon arthritist idézünk elő Mycobacterium butyricum 4,4 mg/kg olajos dózisával a következőképpen: a patkányokat elaltatjuk és a farok tövébe aszeptikus körülmények között egyetlen SC injekcióban beadjuk a Mycobacterium butyricum fenti mennyiségét.

Ezután különböző napokon, rendszerint hetenként kétszer megmérjük a lábak térfogatát és a testtömegeket. A profilaktikus /preventív/ protokollhoz a patkányokat találmomra 8-10 patkányból álló csoportokra osztjuk, és a kezelést a 0 napon kezdve naponta végezzük a kísérlet befejezéséig. A terápiás protokollhoz a patkányokat találmomra 8-10 patkányból álló kezelési csoportra osztjuk, hátsó lábuk térfogata szerint a 10. napon. A gyógyszer adagolását a 10. napon kezdjük meg és naponta végezzük a kísérlet befejezéséig. Mindkét protokollhoz az állatokat mély alommal ellátott, cipődobozból készült ketrecekbe helyezzük, a 10. napon vagy ez előtt.

A beadagolt oldatok

Oxidációra nem hajlamos vegyületekhez

A gyógyszereket kalibrált mérlegen kimérjük és mérőlombikban desztillált vízzel összekeverjük. Az oldat pH-értékét 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 7,4-re beállítjuk. Ezután az oldatot 0,45 μ m-es steril szűrőn átszűrjük steril tárolóedénybe. Használaton kívül az oldatot hűtőben tartjuk.

Oxidációra hajlamos vegyületekhez

A gyógyszereket kalibrált mérlegen kimérjük és oxigéntől mentesített vízzel mérőlombikban összekeverjük. A törzsoldatot 0,45 μ m-es steril szűrőn steril tárolóedénybe átszűrjük. Használaton kívül a törzsoldatot hűtőben tároljuk.

Naponta kiveszünk a törzsoldatból egy specifikus mennyiséget, kis adagoló pohárba tesszük és pH-értékét előre elvégzett számításoknak megfelelően 7,4-re beállítjuk. A beállított oldatot tovább hígíthatjuk szükség esetén /oxigénmentesített vízzel/.

A gyógyszerek kiszámítását a molekulatömeg, a vegyület tisztasága, a mg/kg testtömegben alapuló mennyiség és az mg P/kg-ban kifejezett, megkivánt végső koncentráció alapján végezzük. A beadott térfogat patkányonként 0,1 ml/100 g testtömeg, szubkután injekcióban beadva az állat lágyéki redőjébe, naponta váltogatva az oldalakat; vagy a dózis 1 ml/200 g testtömeg orálisan, meghajlitott rozsdamentes acél adagolócsövet használva. A testtömeg változásai alapján hetenként kiigazításokat végzünk.

Röntgenfelvételek, boncolás és a szövetek összegyűjtése

Végül valamennyi patkányt leöljük, 1 ml Socomb[®] intraperitoneális beadásával. Ezután azonnal röntgenfelvételt készítünk az egész testről /Torrox 120D röntgensugár egység, MA = 5, ISOP = 50, az idő 60 mp, Kodak "non-screen" orvosi filmen/. Mindegyik patkány hátsólábát levesszük és

10%-os pufferolt formaldehid-oldatban fixáljuk egy darab májjal, vesével, léppel és thimus-szal /csecsemőmirigy/ együtt. A sipcsonti ízületeket 4%-os EDTA-ban /pH = 7,4/ méisztelenítjük és paraffinblokkokban és H+E festéssel rutinszerűen tartósítjuk. A szerv-részeket ugyancsak paraffinban tartósítjuk és megfestjük /H+E/.

A szövettani metszeteket kvalitatíve kiértékeljük csont- és lágyszövet-zavarokra, fénymikroszkópot használva. A röntgenfelvételeket a csontfelszívódáshoz mindegyik hátsó lábón hat anatómiai trabecularis csonthelyre és mindegyik első lábón négy helyre 0-3 skálába besoroltuk, ami 0-60 tetszőleges pontszámot ad mind a négy lábra. A reaktív új csontképződéshez a röntgenfelvételeket 0-3 szigorúsági skálába soroltuk a tibia laterális /oldalsó/ és orvosi felületeihez és 0-2 skálába valamennyi többi fent említett helyre, ami 0-44 tetszőleges pontszámot ad.

D. Statisztikus analízis

A lábtérfogat, a csontfelszívódás és a reaktív új csontképződés adatanalízisét a variancia /négyzetes középeltérés/ Student-féle t-tesztjével és "one-way" analízisével végeztük [/Tukeys /SAS/ /12/]. Az eltérések significánsak $p = 0,05$ -nél vagy ennél kisebb értéken.

Ez a modell in vivo adatokat szolgáltat az arthritis elleni vegyületek hatásosságáról, amelyek csökkentik a láb duzzadását, a csontvesztést és a reaktív új csontképződést, a csupán aóoldattal kezelt arthritises állatokhoz hasonlítva.

8.---példa

Kapszulák, amelyek a következő készítményt tartalmazzák:

<u>Hatóanyag</u>	<u>mg/kapszula</u>
N-/3-Hidroxi-3,3-difoszfono- -propil/-N,N,N-trimetil-ammó- nium-klorid	350
<u>Kötőanyagok /segédanyagok/</u>	
Laktóz	90,0
Mikrokristályos cellulóz	60,0
Magnézium-sztearát	1,0

A fenti készítményt tartalmazó kapszulákat az alábbi hagyományos eljárásokkal állítjuk elő.

A hatóanyagot a mikrokristályos cellulózzal egy keverőben /"turn shell blender"/ körülbelül 10 percig keverjük.

Az így kapott keveréket 80 mesh méretű szitával felszerelt kalapácsmalmon visszük keresztül.

Ezután a keveréket visszavisszük a laktózzal együtt a keverőbe és körülbelül 15 percig keverjük. Majd a keverékhez adjuk a magnézium-sztearátot és még 5 percig keverjük. Az így kapott keveréket ezután dugattyúval működtetett kapszulatöltőn komprimáljuk.

Az így elkészített kapszulákban a hatóanyagot az 1-5. példa szerint előállított bármely másik vegyülettel helyettesíthetjük.

9. példa

Tabletták a következő összetétellel:

<u>Hatóanyag</u>	<u>mg/tabletta</u>
N-/4-Hidroxi-4,4-difoszfono-	
-butil/-N,N-dimetil-N-/2-merkapto-	
-etil/-ammónium-klorid	700,0
<u>Kötőanyagok /segédanyagok/</u>	
Laktóz /porlasztva szárított/	200,0
Keményítő /1500/	100,0
Magnézium-sztearát	25,0

A fenti összetételű tablettákat az alábbi hagyományos eljárásokkal állítjuk elő.

A hatóanyagot golyósmalomban őröljük körülbelül 30 percig. A megőrölt hatóanyagot ezután ikerlapátos keverőben a porlasztva szárított laktózzal körülbelül 20 percig keverjük. A keményítőt hozzáadjuk a keverékhez és még 15 percig keverjük. A keverékből szabványos tablettázógépen tablettákat préselünk.

Az így elkészített tablettákban a hatóanyagot az 1-5. példa szerint előállított bármely más vegyülettel helyettesíthetjük.

10. példaInjekciók készítése

Injekcióban beadható oldatokat készítünk hagyományos eljárásokkal, 10,0 ml fiziológiás sóoldatot és N-/4-

-hidroxi-4,4-difoszfono-butil/-N,N,N-trimetil-ammónium-
-kloridot használva és a pH-értéket 7,4-re beállítva.

Egy injekció egyszer naponta, 4 napon át, jelentős
javulást idéz elő a reumatoid arthritisben, körülbelül 70
kg-os betegeknel.

Az ily módon előállított injekciós oldatokban a
hatóanyagot az 1-5. példa szerint előállított bármely vegyü-
lettel helyettesíthetjük.

11. példa

Egy körülbelül 92 kg-os, 72 éves kaukázusi férfi-
nek mérsékelt-komoly fájdalmak voltak és esetenként duzza-
dás lépett fel a jobb térdében. Körülbelül 1 éves állandóan
fokozódó rossz közérzet után felkeresett egy orvost, aki
megadta a klinikai diagnózist a jobb térd csontizületi
gyulladásáról, amit azután a röntgenfelvétel is igazolt.

Egy, az állapotát javító, különböző gyógyszerek-
kel, így aszpirinnal, naprosennel és ketoprofénnel végzett
gyógykezelés után, tünetek újra rosszabbodtak és állapota
elfajulni látszott. Visszament az orvoshoz, aki ekkor fel-
írta neki a 9. példa szerinti talbetta-t, naponta kétszer,
2 órával az étkezések előtt vagy után, 3 hónapra. A fájd-
lom és duzzadás klinikai tünetei, főképpen hosszabb járás-
kor, a 3 hónapos gyógykezelés után jelentősen javultak. Mi-
után letelt a három hónap napi két tablettát dózissal, a
gyógykezelést folytatták az eredetileg előírt dózis felével,
vagyis a 8. példa szerint készült egy kapszulával naponta,
határozatlan ideig.

12.---példa

Egy körülbelül 65 kg-os 55 éves fekete nő mindkét kezén az ujjizületek duzzadásával és deformálódásával jelentkezett, ujjainak és kezeinek erejét és/vagy ügyességét részben elvesztette. Vizuális és röntgenvizsgálat és az Amerikai Reumatológiai Társaság /ARA/ által megerősített különböző megfelelő klinikai vizsgálatok alapján a nőnél reumatoid arthritist állapítottak meg.

Egy sikertelen fájdalomcsillapító és gyulladásgátló terápia után orvosa felírta neki a 9. példa szerinti előállított tablettákat, naponta kétszer, két órával az étkezések előtt vagy után, négy hónapra. Egy hónapos gyógykezelés után az ujjizület duzzadási tünetei jelentősen javultak és az ujjainak mozgása lényegesen fokozódott. A nő folytatta a kezelést a negyedik hónap végéig, ezután orvosa felírta neki ugyanazt a dózist még két hónapra.

13.---példa

Spanyol származásu, körülbelül 37 kg-os 12 éves kislány jelentkezett az orvosnál elsődleges, serdülőkori reumatoid arthritis-szel. Tünetei: sokizületi erős gyulladás, komplikálva forrósággal és nyomás-érzékenységgel és az ízület funkciójának gyors és kóros romlásával.

Orvosa reumatológushoz küldte, aki azonnal előírt neki egy erélyes terápiát, intravénásan kapta a 10. példa szerint készített oldatot három napon át, naponta egy injekciót 2 óra alatt beadva. Az intravénás kúra végén az orvos felírta neki a 9. példa szerint előállított tablettákat

két hónapra, amely idő alatt a beteg jelentős javulást mutatott, mozgékonyága fokozódott és fájdalmai csökkentek. Az elkövetkező két hónapra az orvos csökkentette a dózist, az eredeti orális dózis $3/4$ részére, előírva neki három tablettát két napra, vagyis egyik napra két, a másik napra egy tablettát. Ennek a kurának a végén az orvos a dózist ismét csökkentette, az eredeti dózis $1/4$ részére, a 9. példa szerint előállított tablettákból naponta egyet kapott a beteg további négy hónapon át.

14. példa

Egy 62 kg-os, 60 éves kaukázusi nőnek súlyos fájdalmai voltak a hátában. Orvosa egy röntgenológus segítségével diagnosztizálta, hogy L_1 csigolyája feltehetőleg csontritkulásos csontvesztés miatt eltörött. A betegnek előírtak egy három hónapos kurát, naponta egyszer kapott egy 700 mg-os, 9. példa szerint előállított tablettát. A 700 mg-os tablettát étkezés előtt vagy után 2 órával kellett bevennie. Három hónap múlva a dózist csökkentették egy 350 mg-os kapszulára, ami a 8. példa szerint készült, ezt minden második nap bevette a beteg, három hónapon át. Ezután az orvos a beteget fenntartó kurára fogta, amikor is a 8. példa szerint előállított 100 mg-os kapszulát vett be minden nap, hat hónapon át. Hat hónapos fenntartó kúra után a beteg már nem tapasztalt hátfájást és a röntgen nem mutatott ki törést.

15.---példa

Egy 75 éves, 53 kg-os keleti nő elesett és csipő-csontja eltörött. Kórházba vitték és csontritkulást állapítottak meg nála. Kezelésképpen kalcitonin injekciókat írtak elő neki. A kalcitonin injekciók fájdalmasak a beteg részére, és ő nem tudott alkalmazkodni ehhez a kalcitonin kezeléshez. Ekkor orvosa átváltotta gyógykezelését egy orális foszfonát kurára. Egy 700 mg-os, 9. példa szerint előállított tablettát kapott naponta kétszer, egy hónapon át. Az egy hónapos kezelés leteltével egy 700 mg-os tablettát kapott naponta egyszer, két hónapon át. A két hónap letelte után egy 100 mg-os 8. példa szerint előállított kapszulát vett be naponta, három hónapon át. Ezután az orvosi vizsgálat megállapította, hogy alkarjának ásványi sűrűsége nem csökkent észrevehetően, amint ezt a fotonabszorpciometria kimutatta.

16.---példa

Egy 85 éves 65 kg-os amerikai bennszülött férfi az orvosnál súlyos hátfájdalmakkal jelentkezett. A röntgen több kisebb csigolyatest összeesését mutatta ki, ami csontritkulás következtében jelentős csontvesztésből származott. A betegnek előírtak egy két hónapos kurát, ugyanazon a napon, nyolc óra különbséggel be kellett vennie egy 700 mg-os tablettát és egy 350 mg-os kapszulát, amelyek a 9., illetve 8. példa szerint készültek. Két hónapos kúra után, ezt a dózist csökkentették egy 350 mg-os kapszulára egyszer naponta, két hónapon át. Ekkor megröntgenezték és egy további törést

észleltek. Ekkor fenntartó kurára fogták, hat hónapon át naponta egyszer kapott egy 8. példa szerint előállított 100 mg-os kapszulát. A hat hónap leteltével a csontsűrűségben jelentős csökkenést nem észleltek.

Szabadalmi igénypontok

1. Az /I/ általános képletű, kvaterner nitrogén-atomot tartalmazó vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és észtereik, amelyek rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcsere zavarok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók, és amelyek képletében a szubsztituensek jelentése a következő:

m 0-10 egész szám;

n 1-10 egész szám; és $m+n = 1-10$;

a/ R^1 semmi, $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-N/R^3/2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitro- vagy hidroxicsoport, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű, előnyösen adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű, továbbá semmi, hidrogénatom, $-SR^6$ és $-R^9SR^6$;

b/ R^5 jelentése $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-N/R^3/2$, $-N/R^3/C/O/R^3$, $-C/O/N/R^3/2$, halogénatom, $-C/O/R^3$, nitro- vagy hidroxicsoport, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy

- policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált, telítetlen monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű, adott esetben szubsztituált telítetlen monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű vagy ezek kombinációi, előnyösen $-SR^6$, $-R^9SR^6$, hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű;
- c/ mindegyik R^2 adott esetben szubsztituált 1-35 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, benzilcsoport vagy $-R^9SR^6$, előnyösen adott esetben szubsztituált 1-35 szénatomos alkilcsoport vagy $-R^9SR^6$;
- d/ R^3 hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy $-R^9SR^6$, előnyösen hidrogénatom;
- e/ R^6 hidrogénatom, $-C/O/R^7$, $-C/S/R^7$, $-C/O/N/R^7/2$, $-C/O/OR^7$, $-C/S/N/R^7/2$, $-C/S/OR^7$, emellett R^7 hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport; előnyösen R^6 hidrogénatom, $-C/O/R^7$ vagy $-C/S/R^7$;
- f/ R jelentése $-COOH$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ vagy $-P/O//OH/R^4$,

amelyben R^4 1-3 szénatomos alkilcsoport; előnyösen

R $-\text{PO}_3\text{H}_2$ vagy $-\text{P}(\text{O})/\text{OH}/R^4$;

g/ R^9 adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport; és

h/ R^8 hidrogénatom, halogénatom, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^9\text{SR}^6$, amino-, hidroxil- vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom vagy $-\text{SR}^6$.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos karbociklusos gyűrű.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^5 hidrogénatom, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^9\text{SR}^6$, adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált telített monociklusos vagy policiklusos heterociklusos gyűrű.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 semmi, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^9\text{SR}^6$ vagy hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^5 jelentése $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^9\text{SR}^6$, hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^5 adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^5 jelentése $-R^9SR^6$.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^5 adott esetben szubsztituált telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű.

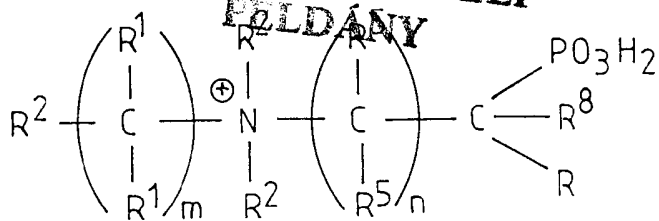
9. Gyógyszerkészítmények, amelyek alkalmasak rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével kapcsolatos állapotok kezelésére, és amelyek

- a/ egy 1. igénypont szerinti foszfonát-vegyület biztonságos és hatásos mennyiségét
- b/ gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyaggal tartalmazzák.

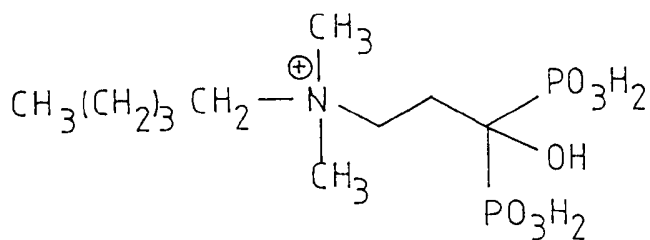
10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek felhasználása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek rendellenes kalcium- és foszfát-anyagcserével kapcsolatos kóros állapotok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók az ilyen kezelést igénylő emberekben vagy más emlősökben, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület biztonságos és hatásos mennyiségét a fent említett embereknek vagy más emlősöknek beadjuk.

A meghatalmazott

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34 24 950, Fax: 34 24 323

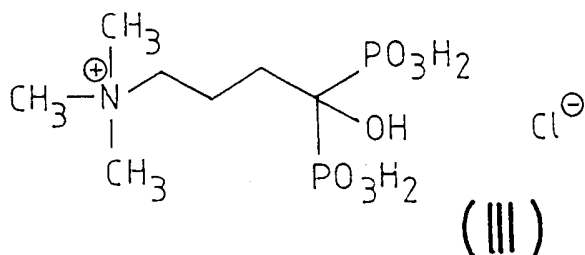


(1)

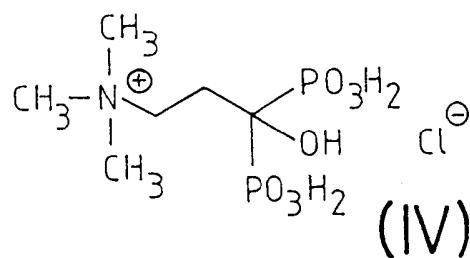


10

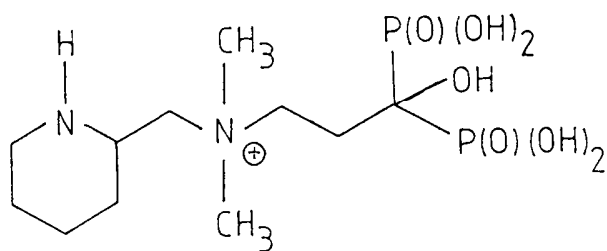
(11)

 $\text{Cl}^{\ominus}$

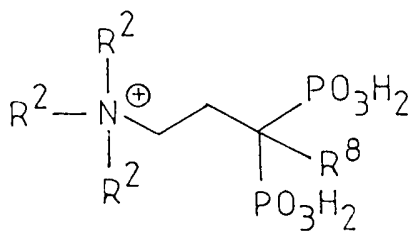
(III)

 Cl^-

(IV)

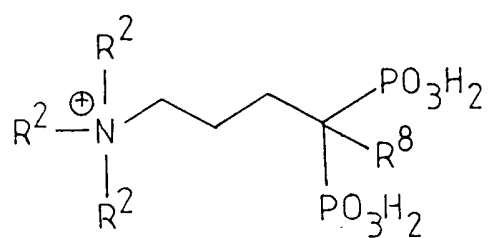
 Cl^-

(v)

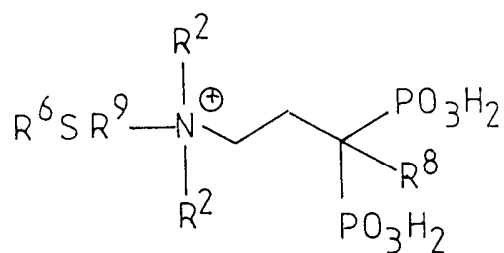


(VI)

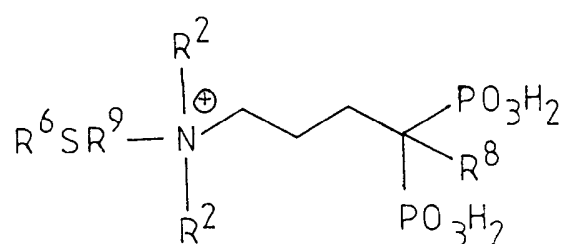
[Handwritten signature]



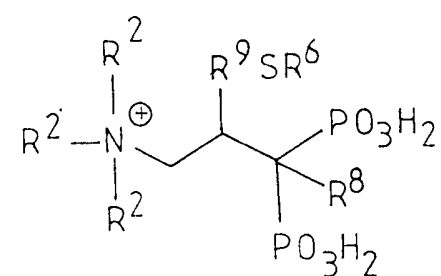
(VII)



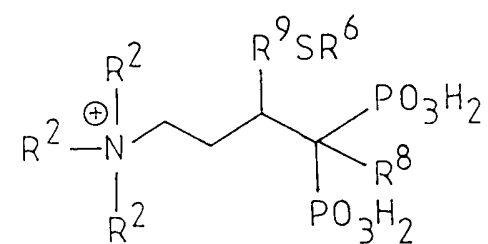
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)