

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для производства лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний хрящей и костей. Композиция согласно данному изобретению содержит по меньшей мере две соли стронция и может содержать еще дополнительные, активные ингредиенты, такие как соединение витамина D. Композиции можно использовать в препаратах различного типа. Композиции содержат большое количество стронция относительно общего количества солей стронция и поэтому очень полезны для производства лекарственных средств для лечения заболеваний и патологических процессов костей.

### **Уровень техники изобретения**

Костная ткань непрерывно удаляется остеокластами и замещается новой костной тканью, образованной остеобластами.

Этот непрерывный процесс является в высокой степени регулируемым, то есть функционирование остеокластов и остеобластов связано так, что общее количество костной ткани остается постоянным, то есть, образуется такое количество костной ткани, какое удаляется.

Остеобласты синтезируют коллагеновые предшественники костного матрикса, а также регулируют его минерализацию. Активность остеобластов удовлетворяет потребностям роста скелета и матрикса, а также регулирует их сохранение и механическую функцию.

Полагают, что на упомянутые виды активности оказывают влияние различные факторы, такие как гормоны, факторы роста, физическая активность и другие стимулы. Полагают, что остеобласты имеют рецепторы для паратиреоидного гормона и эстрогена. Остеокласты прилипают к поверхности кости, претерпевающей резорбцию, и, как полагают, активируются какой-то формой сигнала от остеобластов.

Нарушенная регуляция регенерации и дегенерации костей может приводить к патологическим процессам в костях и метаболическим костным заболеваниям. Примерами таких заболеваний являются остеопороз, включая климактерический остеопороз, болезнь Педжета и рахит.

Другие причины или примеры костных заболеваний включают в себя избыток кортикостероидов при синдроме Кушинга, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, связанные с раком поддерживающих тканей и костей.

Относительное увеличение активности остеокластов может вызывать, например, снижение плотности и массы костей, что наблюдают при остеопорозе. Остеопороз характеризуется общим снижением плотности костей. Истончение и ослабление костей приводит к повышенной разрушаемости при минимальной травме. Остеопороз может быть или первичным заболеванием или вторичным заболеванием, возникающим на фоне другого заболевания или других заболеваний.

Остеопороз является наиболее распространенным из метаболических костных заболеваний, и приблизительно каждая 3-я женщина и каждый 8-ой мужчина страдают остеопорозом. Постменопаузальный остеопороз в настоящее время является наиболее распространенной формой остеопороза. Наиболее преобладающими переломами при климактерическом остеопорозе являются переломы запястья и позвоночника. Старческий остеопороз поражает пожилых пациентов любого пола, и более молодые индивидуумы изредка заболевают остеопорозом. Старческий остеопороз характеризуется более высокой, чем средняя частота переломов бедренной кости.

Предполагают, что недостаточность эстрогена является главной причиной климактерического остеопороза. Действительно, стероиды, включая эстроген, использовали как терапевтические средства, дополненные кальциевыми добавками и бисфосфонатами.

Упомянутый способ лечения приводил к многочисленным побочным явлениям, таким как увеличение веса (инфильтрация жидкостью - отек), тошнота, рвота, головная боль, кровотечения из слизистой оболочки матки (шейки матки) и повышенный риск образования сгустков крови. Кроме того, сообщения последних лет демонстрируют, что лечение климактерического остеопороза эстрогеном вызывает рак молочной железы. Таким образом, необходимо совершенствовать лечение костных нарушений, включая остеопороз, чтобы избежать или минимизировать указанные побочные явления и повышать эффективность лечения.

### **Раскрытие изобретения**

Изобретение относится к фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для лечения костного заболевания. Лекарственное средство улучшает лечение заболевания и патологических процессов костей, так как лекарственное средство вызывает меньше побочных явлений и повышает эффективность лечения вследствие высокого содержания, высокой растворимости и высокой доступности активных компонентов.

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере две соли стронция. Композиция может содержать еще по меньшей мере одно соединение витамина D.

Следующий аспект изобретения относится к применению фармацевтической композиции согласно изобретению для производства лекарственного средства.

Изобретение, кроме того, относится к применению фармацевтической композиции согласно изобретению для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения заболеваний/патологических процессов хрящей и костей.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения, включающему введение субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции лекарственного средства согласно изобретению.

Изобретение относится также к набору компонентов, содержащему:

- i. лекарственное средство, включающее по меньшей мере две соли стронция, и
- ii. лекарственное средство, включающее по меньшей мере одну соль кальция, при этом композиции i. и ii. являются отдельными единицами.

### **Описание чертежей**

На чертеже представлен ICP-MS-анализ  $\text{Sr}^{84}$  в различных солях стронция.

### **Подробное описание изобретения**

Заявка относится к фармацевтической композиции для производства лекарственного средства и, в особенности, для предупреждения или лечения заболеваний хрящей и костей. Установлено, что лекарственное средство по изобретению является необычайно эффективным в отношении снижения интенсивности симптомов костных заболеваний. Лекарственное средство является более эффективным, а применение сопровождается меньшим числом побочных явлений, чем ранее описанные лекарственные средства для лечения заболеваний костей. Так как лекарственное средство не относится к стероидам, применяемым для лечения остеопороза, терапия с использованием лекарственного средства согласно изобретению не вызывает побочных эффектов, ассоциированных с гормональной терапией.

Не будучи связанными с какой-либо теорией, полагают, что координированное введение стронция, и/или витамина D, и/или кальция способствует улучшенному действию лекарственного средства. Координированное введение стронция, и/или витамина D, и/или кальция может повышать чувствительность костной ткани к всасыванию кальция, таким образом, оказывать полезное действие на костную ткань.

Так стронций и витамин D предпочтительно вводят отдельно от кальция, тем самым стронций (и витамин D) стимулирует и инициирует всасывание кальция и остеогенез. Стронций (и витамин D) может стимулировать костеобразование и всасывание кальция, включая кальций, поступающий из пищевых продуктов, а также кальция, полученного из лекарственных средств и пищевых добавок.

### **Кальций**

Кальций необходим для различных функций организма, включая поддержание костной ткани. Пищевые продукты особенно богаты кальцием, который может легко усваиваться организмом. Другие продукты, такие как растительные, также содержат кальций, таким образом, поступление кальция можно увеличивать, изменяя диету субъекта. В случаях, когда диета не снабжает организм достаточным количеством кальция, или в ситуациях, когда организм не способен использовать кальций пищи, могут требоваться добавки с кальцием.

### **Стронций**

Стронций, подобно кальцию, является щелочно-земельным металлом, и как другие щелочно-земельные металлы, стронций имеет степень окисления +2, что делает его очень реакционноспособным. Существует четыре стабильных изотопа стронция, 84, 86, 87 и 88, последний изотоп является наиболее преобладающим. К радиоактивным изотопам 89 и 90 раньше проявляли значительный интерес, но вследствие их токсичности названные изотопы не подходят для изобретения.

Благодаря химическому сходству кальция и стронция оба соединения легко образуют соли с одинаковыми анионными группами. Стронций присутствует в небольших количествах в обычной пище и в большинстве продуктов, содержащих кальций, вследствие сходства двух элементов.

Изобретение относится к установлению факта, что для лечения костных нарушений оказывается целесообразным координировать введение стронция, витамина D и кальция, чтобы стимулировать поглощение кальция и гарантировать, что кальций является доступным для восстановления костей или предупреждения дальнейшей потери костной ткани и/или плотности костей. Что касается пациентов, страдающих костными нарушениями или заболеваниями костей, количество стронция, витамина D и кальция, полученного с пищей, оказывается недостаточным, а обычные пищевые добавки не обеспечивают требуемые количества соответствующего соединения.

### **Соединение витамина D**

Витамин D<sub>3</sub> играет существенную роль в метаболизме кальция и фосфора в организме. Обильный запас 7-дегидрохолестерина, предшественника витамина D<sub>3</sub>, существует в коже человека и необходимо только активировать его умеренным количеством ультрафиолетового излучения. Дефицит витамина D можно компенсировать потреблением пищевых добавок витамина D<sub>2</sub> (обнаружили в облученных дрожжах и использовали в некоторых коммерческих препаратах витамина) или витамина D<sub>3</sub> (обнаружили в маслах печени рыб и витаминизированном молоке) или воздействием ультрафиолетового излучения.

Группа соединений, классифицированных как витамины D, состоит из двух жирорастворимых соединений: витамина D<sub>2</sub> (кальциферола) и витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола).

Холекальциферол превращается в печени в 25-гидроксистолекаральциферол, который впоследствии в почках превращается до 1,25-дигидроксистолекаральциферола, две последние формы витамина D<sub>3</sub> являются в пять и десять раз более эффективными, соответственно, с точки зрения биодоступности, чем сам холекальциферол.

### Композиции стронция

Изобретение основано на улучшенном эффекте использования композиции стронция, содержащей по меньшей мере две соли стронция, и влиянии координированного введения стронция и/или витамина D и/или кальция.

#### Соль(и) стронция

В одном осуществлении изобретение относится к композиции стронция, содержащей по меньшей мере две соли стронция. Композицию можно использовать для производства лекарственного средства.

Количество стронция, полученного в 1 г соли стронция, зависит от молекулярной массы соединения относительно числа молекул стронция в нем, таким образом, соль с низкой молекулярной массой в пересчете на молекулу стронция может быть предпочтительной.

Это может быть представлено как эффективное соотношение соли. Эффективное соотношение соли ( $R_e$ ) можно определять как

$$R_e = \frac{\text{Стронций (мг)}}{\text{Соль стронция (мг)}}.$$

Требуется более высокое эффективное соотношение меньшего количества соли. Когда требуется большое количество активного ингредиента, соль стронция с высоким эффективным соотношением оказывается предпочтительной.

Предпочтительно, что  $R_e$  соли стронция, включенной в композицию стронция, составляет более 0,20, или более 0,25, или 0,30, такое как более 0,31, такое как более 0,32, такое как более 0,33, такое как более 0,34, такое как более 0,36, такое как более 0,38, предпочтительно более 0,40 или такое как более 0,42, такое как более 0,44, такое как более 0,46, такое как более 0,50, такое как более 0,52, такое как более 0,54, такое как более 0,56, такое как более 0,58 или такое как более 0,60.

В осуществлении  $R_e$  соли стронция, включенной в композицию стронция, составляет более 0,35, предпочтительно более 0,40 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 или 0,5.

В одном осуществлении по меньшей мере одну соль стронция выбирают из группы, состоящей из камфората стронция, карбоната стронция, хлорида стронция, цитрата стронция, этансульфоната стронция, фумарата стронция, глюконата стронция, лактата стронция, малата стронция, малеата стронция, малоната стронция, метансульфоната стронция, нитрата стронция, оксалата стронция, фосфата стронция, силиката стронция, сукцината стронция, сульфата стронция и тартрата стронция.

Во втором осуществлении по меньшей мере одну соль(и) стронция выбирают из группы, состоящей из: хлоридов стронция, карбоната стронция и силикатов стронция.

Так в третьем осуществлении для изобретения можно использовать силикаты стронция, а именно,  $\text{SrSiO}_2$  и  $\text{SrSiO}_4$ .

В четвертом предпочтительном осуществлении соль стронция представляет собой хлорид стронция, выбранный из группы, состоящей из  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , отличающиеся по степени гидратации. Более предпочтительно соль стронция представляет собой хлорид стронция гексагидрат ( $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ).

Высокое  $R_e$  карбоната стронция делает его предпочтительной солью, так как низкие количества соли обеспечивают высокие количества активного ингредиента. Таким образом, в пятом предпочтительном осуществлении солью стронция является карбонат стронция.

Изобретение, главным образом, относится к обнаружению факта, что улучшенные композиции стронция можно готовить, используя по меньшей мере две соли стронция.

Растворимость и усвояемость стронция в желудке можно улучшить комбинированием двух и более солей стронция. Так в осуществлении композиция стронция содержит по меньшей мере две соли стронция или три соли стронция, или более трех солей стронция.

Эффективное соотношение ( $R_e$ ), описанное выше, также можно рассматривать в отношении композиций, содержащих по меньшей мере две соли стронция. Затем соотношение рассчитывают как общую массу стронция, разделенную на общую массу по меньшей мере двух солей стронция ("и").

$$R_e = \frac{\text{Стронций (мг)}}{\text{Соль стронция}' (\text{мг}) + \text{соль стронция}'' (\text{мг})}.$$

Предпочтительно, что  $R_e$  по меньшей мере двух солей стронция составляет более 0,30, такое как более 0,31, такое как более 0,32, такое как более 0,33, такое как более 0,34, такое как более 0,36, такое как более 0,38, такое как более 0,40 или такое как более 0,42, такое как более 0,44, такое как более 0,46, такое как более 0,50, такое как более 0,52, такое как более 0,54, такое как более 0,56, такое как более 0,58.

В осуществлении  $R_e$  по меньшей мере двух солей стронция составляет более 0,30-1,00, такое как 0,35-0,80, такое как 0,40-0,59, предпочтительно 0,46-0,58 или более предпочтительно 0,50-0,57.

В другом осуществлении  $R_e$  соли стронция, включенной в композицию стронция, составляет более 0,35, предпочтительно более 0,40 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 или 0,5.

Комбинация по меньшей мере двух солей может быть пригодной для того, чтобы оптимизировать действие композиции и/или минимизировать нежелательный эффект используемых соединений. Например, высокое поглощение определенных соединений, таких как карбонаты, может изменять pH в желудке и кишечнике и, тем самым, оказывать влияние на усвоение и секрецию других соединений неблагоприятным образом. В альтернативном осуществлении, это может быть преимуществом, так как карбонат может нейтрализовать желудочный сок, что может быть особенно благоприятно при повышенной кислотности желудка или при изжоге.

Комбинированием двух или более солей стронция можно достигнуть желаемого эффекта.

По меньшей мере две соли стронция можно выбрать из группы, состоящей из камфората стронция, карбоната стронция, хлорида стронция, цитрата стронция, этансульфоната стронция, фумарата стронция, глюконата стронция, лактата стронция, малата стронция, малеата стронция, малоната стронция, метансульфоната стронция, нитрата стронция, оксалата стронция, фосфата стронция, силиката стронция, сукцината стронция, сульфата стронция и тартрата стронция.

Предпочтительно по меньшей мере две соли стронция выбирают из группы, состоящей из карбоната стронция, хлоридов стронция или силикатов стронция.

Более предпочтительно по меньшей мере две соли стронция представляют собой карбонат стронция и хлорид стронция, такие как карбонат стронция и, особенно, хлорид стронция гексагидрат.

Полагают, что хлорид стронция положительным образом влияет на способность композиции образовывать стабильные таблетки. Особенно хлорид стронция гексагидрат способствует легкому увлажнению композиции и, тем самым, образованию смеси, подходящей для прессования таблеток.

Не будучи связанными с какой-либо теорией, кроме того, полагают, что хлорид стронция, особенно хлорид стронция гексагидрат, стимулирует солюбилизацию других солей стронция в кислом окружении в желудке. Таким образом, хлорид стронция повышает действие другой соли(ей) стронция.

Высокое  $R_e$  карбоната стронция делает его предпочтительной солью, так как низкие количества соли обеспечивают высокие количества активного ингредиента.

Композиция стронция согласно изобретению может содержать две соли стронция в разном процентном содержании. Так, карбонат стронция может составлять 1-99,95% общего количества стронция, включенного в композицию.

В одном из вариантов осуществления композиция стронция содержит по меньшей мере 50% карбоната стронция. Композиция предпочтительно может содержать больше стронция в виде карбоната стронция, чем в виде хлорида стронция относительно молярного процента. В предпочтительных осуществлениях композиции содержат, например, 55-99,95% стронция в виде карбоната стронция и от 0,05 до 45% стронция в виде хлорида стронция, или, например, 60-95% стронция в виде карбоната стронция и 5-40% стронция в виде хлорида стронция, или, например, 70-90% стронция в виде карбоната стронция и 10-30% стронция в виде хлорида стронция, или, например, 75% стронция в виде карбоната стронция и 25% стронция в виде хлорида стронция.

В эффективной фармацевтической композиции хлорид стронция составляет такое количество, как по меньшей мере 0,05% стронция в композиции; в другом осуществлении хлорид стронция составляет по меньшей мере 0,1%, например 1%, например по меньшей мере 5 или 10%, например, даже по меньшей мере 15 или 20% стронция обеспечивается хлоридом стронция. В частных вариантах осуществления хлоридом стронция обеспечивается по меньшей мере 25%, например 30% или альтернативно, например 40 или 50% стронция в композиции.

Увеличенная эффективность композиции стронция, кроме того, связана с высокой растворимостью композиции.

Так, соль(и) стронция согласно изобретению должна быть легко растворимой в воде или кислой среде желудка. pH желудка составляет 4, хотя всасывание пищи может снизить pH от 4 до 2.

Растворимость композиции стронция важна для доступности ионов стронция. Растворимость важна также для оценки скорости растворимости соли(ей) стронция, чтобы гарантировать, что активное соединение оказывается доступным в зависимости от правильного расчета времени после введения.

Скорость растворимости соли(ей) стронция можно оценивать любым способом, известным в данной области. Скорость растворимости  $\text{SrCO}_3$  и  $\text{SrCl}_2$  и их смесей оценивают, используя индуктивно связанную плазменную масс-спектрометрию (ICP-MS), которая описана в примере 10.

#### **Дополнительные активные ингредиенты**

Улучшенной эффективности фармацевтической композиции добиваются координированным введением стронция, и/или витамина D, и/или кальция. Дополнительные, активные ингредиенты можно вводить отдельно, последовательно и/или одновременно с композицией стронция. Таким образом, дополнительные, активные ингредиенты можно вводить в виде отдельного лекарственного средства или вместе со стронцием в комбинированном лекарственном средстве.

В одном из вариантов осуществления, изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере две соли стронция и один или более из дополнительных активных ингредиентов.

Метаболизм кальция регулируется витамином D, и в изобретении, кроме того, описано, что способ лечения заболеваний хрящей и костей улучшен координированным введением стронция с соединением

витамина D. Соединение витамина D можно вводить отдельно, последовательно и/или одновременно с композицией стронция. Так, согласно изобретению соединение витамина D можно включать в отдельное лекарственное средство и, таким образом, вводить отдельно от композиции стронция или последовательно с композицией, или вводить одновременно со стронцием в комбинированном лекарственном средстве.

Согласно изобретению, композиция стронция может содержать любое соединение витамина D, пригодное для производства лекарственного средства. Соединение(я) витамина D может представлять собой одно или более из природных соединений витамина D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, один или более аналогов витамина O<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, или любое синтетическое альтернативное соединение витамина D, способное принимать участие в метаболизме кальция и фосфата в организме. В частности, соединение, которое способно увеличивать абсорбцию кальция, является предпочтительным.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более аналогов витамина D. Во втором предпочтительном осуществлении фармацевтическая композиция содержит витамин D<sub>2</sub> в форме, пригодной для получения лекарственного средства. В третьем предпочтительном осуществлении фармацевтическая композиция содержит витамин D<sub>3</sub> в форме, пригодной для приготовления лекарственного средства. В предпочтительном осуществлении фармацевтическая композиция содержит витамин D<sub>3</sub> или аналог витамина D<sub>3</sub>, наиболее предпочтительно витамин D<sub>3</sub>.

Успех лечения костных патологических процессов увеличивается при координированном введении кальция. Так, согласно изобретению кальций можно включать в отдельное лекарственное средство и, таким образом, вводить отдельно или последовательно относительно композиции стронция. Так, для оптимальной эффективности, фармацевтическая композиция не должна содержать большого количества кальция. Не обсуждая теорий, полагают, что действие стронция оказывается нейтрализованным, если композиция содержит больше кальция, чем стронция. Поэтому, весовое соотношение стронция к кальцию не должно быть меньше 1. Кроме того, считают, что увеличение эффективности достигают, если количество стронция превосходит количество кальция. Таким образом, предпочтительно, что весовое соотношение стронция к кальцию составляет более 1, такое как более 1,2, или такое как более 1,5, или такое как более 1,8, или такое как более 2, или такое как более 5, или такое как более 10, или такое как более 15, или такое как более 20, или такое как более 25.

Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция, содержащая стронций, включает незначительное количество кальция.

Хотя композиция, содержащая стронций, может включать в себя только умеренные количества кальция, изобретение еще относится ко второй фармацевтической композиции, содержащей кальций, для координированного введения с лекарственным средством, содержащим стронций. Лекарственное средство может содержать кальций в любой форме, пригодной для получения лекарственного средства.

Соединения кальция, пригодные для приготовления фармацевтической композиции, включают следующие соединения: ацетат кальция, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюконат кальция (или глюбионат кальция), глюцептат кальция, глицерофосфат кальция, лактат кальция, лактат-глюконат кальция, двухосновный фосфат кальция или трехосновный фосфат кальция.

Согласно изобретению, композиция кальция предпочтительно содержит кальций в виде соли кальция, такой как карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция (CaHPO<sub>4</sub>) или трехосновный фосфат кальция (Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>/Ca<sub>5</sub>(OH)(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>) или хелатное соединение кальция, такое как цитрат кальция (Ca<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) или лактат кальция (CaCH<sub>3</sub>CHONCOO)<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O).

Согласно изобретению, композиция кальция может содержать кальций в форме, комбинированной с другими веществами, такими как лактат кальция или глюконат кальция.

В одном предпочтительном осуществлении композиция кальция содержит соль кальция, выбранную из группы, состоящей из карбоната кальция, фосфата кальция и цитрата кальция.

Во втором осуществлении композиция кальция содержит соль кальция - цитрат кальция.

В третьем предпочтительном осуществлении композиция кальция содержит соль кальция - карбонат кальция.

Другие компоненты, способные улучшать лечение, можно добавлять в фармацевтическую композицию в соответствии с композицией.

Для поддержания прочности костей можно добавлять дополнительные соединения. Такие соединения можно выбирать, например, из других металлов, таких как кремний.

В осуществлении композиция согласно изобретению дополнительно содержит кремний.

Изобретение относится к открытию, что наиболее эффективного лечения достигают координированным введением по меньшей мере одной соли стронция, витамина D и соли кальция. Три компонента можно вводить раздельно, последовательно и/или одновременно. Наиболее важно, соль кальция следует вводить отдельно по меньшей мере от одной соли стронция и соединения витамина D.

#### **Фармацевтическая композиция**

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно получать по общепринятым способам, например, которые описаны в «Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19<sup>th</sup> edition, Easton, Pa». Стандартное исследование варианта массы и

времени дезинтеграции можно оценивать, как описано в Европейской фармакопее (Ph.Eur.).

В одном из аспектов изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере две соли стронция. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции с любыми характеристиками композиции стронция, описанными в заявке выше.

Не будучи связанными с какой-либо теорией, полагают, что композицию с благоприятными фармакокинетическими характеристиками получают комбинацией по меньшей мере двух солей стронция, таких как карбонат стронция и хлорид стронция, особенно хлорид стронция гексагидрат.

Лекарственное средство можно получать для любого подходящего способа введения, в особенности перорального введения.

Пероральное введение является предпочтительным способом введения лекарственных средств, которые должны всасываться в желудочно-кишечном тракте. Твердую таблетку и капсулы лекарственных средств проглатывают, а затем они растворяются в желудке и кишечнике. Активный(е) ингредиент(ы) большей частью всасывается(ются) в тонком кишечнике поглощающей слизистой выстилкой кишечника. Жидкие лекарственные средства или, альтернативно, твердые лекарства, растворенные перед применением, можно проглатывать в виде раствора, таким образом, лекарственное средство поступает в желудок, а активные ингредиенты впоследствии могут всасываться в желудочно-кишечном тракте, главным образом в тонком кишечнике. Согласно изобретению, пероральное введение представляет собой введение лекарственного средства в желудочно-кишечную систему при приеме внутрь препарата. В зависимости от композиции лекарственного средства, активные ингредиенты могут всасываться в желудке или при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Активный ингредиент(ы) попадает в кровообращение и достигает участка действия с кровотоком.

В предпочтительном осуществлении лекарственное средство представляет собой средство для перорального применения.

Лекарственное средство по данному изобретению можно готовить в виде большого разнообразия лекарственных средств для перорального применения. Лекарственное средство содержит по меньшей мере две соли стронция и соответствующие фармацевтически подходящие носители или наполнители, которые могут быть или твердыми, или жидкими.

Наполнители, пригодные для перорального введения, включают в себя фармацевтической чистоты маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, диоксид кремния, целлюлозу (предпочтительно микрокристаллическую), поливидон, глюкозу, желатин, сахарозу, ультрамил, карбонат магния и тому подобное, предпочтительно тальк и диоксид кремния.

В одном из вариантов осуществления маннит является предпочтительным наполнителем, кроме того, поливидон (поли(1-винил-2-пирролидон)) и стеарат магния могут быть предпочтительными. В другом осуществлении предпочтительно, чтобы композиция содержала ультрамил.

В порошках носитель представляет собой мелкоизмельченное твердое вещество, которое смешивают с мелкоизмельченными, активными ингредиентами по изобретению. В таблетках активные ингредиенты изобретения смешивают с носителем, имеющим требуемую связующую способность, в подходящих пропорциях, и уплотняют в желаемую форму и размер. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от одного приблизительно до семидесяти процентов композиции согласно изобретению. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, низкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Термин «препарат» означает композицию изобретения с инкапсулирующим веществом в качестве носителя, обеспечивающим капсулу, в которой композиция по изобретению с носителями или без, окружена носителем, который связан с ней. Аналогично включают крахмальные капсулы и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки подходят для перорального введения.

Препараты твердых вводимых форм включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты твердых вводимых форм могут включать в себе одно или более веществ, которые могут действовать как красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие средства, загустители, солюбилизующие средства, растворители, смазки, суспендирующие средства, связующие вещества, консерванты, увлажняющие средства, средства, дезинтегрирующие таблетку, и инкапсулирующее вещество.

Лекарственное средство согласно изобретению можно вводить в виде таблеток, капсул, порошков, растворимых таблеток и порошков или в любой другой форме, подходящей для перорального введения.

Подходящей формой препарата являются таблетки. Способ производства может быть полностью стандартным, например включать образование гранулированного интермедиата, содержащего некоторые или все измельченные компоненты, за которым следует оптимальное смешивание с другими компонентами, а затем прессование в таблетки. Фармацевтическая композиция, способная образовывать стабильную таблетку при использовании стандартного способа производства таблеток, описываемого ниже, является предпочтительной. Стабильность таблеток можно оценивать посредством способов, известных в данной области. В одном предпочтительном осуществлении лекарственным препаратом является таблет-

ка.

Кроме того, предполагают, что комбинация по меньшей мере двух солей стронция может повышать способность композиции прессоваться в таблетки. Некоторые соли стронция не образуют легко стабильные таблетки при использовании обычных фармацевтических наполнителей. Чтобы облегчить образование стабильных таблеток, по меньшей мере две соли стронция используют согласно изобретению.

Первоначальные исследования выявили трудности, возникающие при получении таблеток, так как некоторые таблетки разрушались в течение нескольких дней, например 4-5 дней. Согласно изобретению композиции содержат по меньшей мере две соли стронция, способствующие образованию стабильных таблеток, например таблеток, которые не разрушаются в течение 7 дней, например в течение 2 недель, предпочтительно таблетки стабильны в течение по меньшей мере 3 или 4 недель или более предпочтительно 2 месяцев. Наиболее предпочтительно, таблетки стабильны в течение по меньшей мере 3 месяцев, например по меньшей мере 4 или 5 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев. Возникают другие проблемы, касающиеся образования однородных таблеток с равными количествами активных ингредиентов. Названные проблемы можно разрешить использованием по меньшей мере двух солей стронция.

Другие формы, подходящие для перорального введения, включают в себя препараты жидких форм, включая эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии, или препараты твердых форм, которые предназначены для быстрого превращения перед применением в жидкие формы. Эмульсии можно готовить в растворах в водных растворах пропиленгликоля или они могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, сорбитан-моноолеат или аравийская камедь. Водные растворы можно готовить растворением композиции изобретения в воде и добавлением подходящих красителей, вкусовых веществ, стабилизирующих веществ и загустителей. Водные суспензии можно готовить диспергированием тонкоизмельченной композиции по изобретению в воде с вязким веществом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие средства. Препараты жидких форм включают в себя растворы, суспензии и эмульсии и могут содержать кроме композиции изобретения красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие средства и тому подобные.

Согласно изобретению, лекарственное средство можно вводить в виде капель. Капли могут содержать стерильные и нестерильные водные или масляные растворы или суспензии и могут быть приготовлены растворением композиции в подходящем водном растворе, оптимально включающем бактерицидное и/или фунгицидное средство и/или любой другой подходящий консервант, или оптимально включающем поверхностно-активное вещество.

Полученный раствор затем осветляют фильтрованием, переносят в подходящий контейнер, который потом герметически закрывают и стерилизуют автоклавированием или содержанием при 98-100°C в течение получаса или часа. Альтернативно, раствор можно стерилизовать фильтрованием и переносить в контейнер асептически. Примерами бактерицидных и фунгицидных средств, подходящих для включения в капли, являются нитрат или ацетат фенилртути (0,002%), хлорид бензалкония (0,01%) и ацетат хлоргексидина (0,01%). Подходящие растворители для приготовления масляного раствора включают глицерин, разбавленный спирт и пропиленгликоль.

Также в изобретение включены препараты твердых форм, которые предназначены для быстрого превращения перед использованием в жидкие препараты для перорального введения, такие препараты могут быть растворимыми таблетками или растворимыми порошками. Упомянутые жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Названные препараты помимо активных ингредиентов изобретения могут содержать красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие, загустители, солюбилизующие средства и тому подобное.

Во втором предпочтительном осуществлении лекарственным средством является растворимая таблетка.

В третьем предпочтительном осуществлении лекарственным средством является растворимый порошок.

Жидкие препараты, кроме того, могут быть напитком, таким как фруктовый сок, молоко, какао или композиции белок/витамин, содержащие по меньшей мере одну соль стронция, например по меньшей мере две соли стронция. У пожилых людей часто возникают проблемы с проглатыванием таблеток или другого типа лекарств, и они могут предпочитать напитки с более приятным вкусом. Предпочтительно, чтобы соль или соли стронция не изменяли вкус напитка до непереносимой степени. Предпочтительно использовать напитки с сильным вкусовым веществом, чтобы скрыть вкус солей стронция. Вообще, вкус хлорида стронция является более неприятным относительно вкуса карбоната стронция и другой соли(ей) стронция, таким образом, молярное отношение хлорида стронция предпочтительно составляет ниже 1, например ниже 0,75, 0,5 или 0,25. Количество добавленной соли(ей) стронция следует корректировать в соответствии с потребностями.

### Солюбилизирующие средства

Растворы являются более предпочтительными для перорального введения по сравнению с суспензиями, так как лекарственные средства в растворе значительно быстрее всасываются. Растворы также часто больше подходят пациентам с точки зрения вкусовых качеств. Полагают, чтобы приготовить сухие шипучие препараты лекарственных средств, в которых в дополнение к воде (или другой жидкости), лекарственное средство диспергируют в воде при вспенивании и растворяют или при смешивании или при взаимодействии с компонентами препарата.

Чтобы способствовать растворению препарата, в лекарственный препарат можно включать солюбилизирующее средство. Солюбилизирующее средство может быть вспенивающей парой, которая содержит кислотный компонент и щелочной компонент (карбонат или бикарбонат), которая образует двуокись углерода при контакте с водой. Щелочной компонент пары предпочтительно присутствует свыше стехиометрического эквивалента кислотного компонента.

Кислота и щелочь являются компонентами, которые обеспечивают вспенивание и дезинтеграцию таблетки или порошка, когда он контактирует с водой. В качестве кислотного компонента можно использовать лимонную кислоту как в гидратированной, так и в безводной формах, но другие съедобные кислоты, такие как винная, фумаровая, адипиновая, яблочная кислота, также можно применять.

Карбонат, который представляет собой источник двуокиси углерода, которая производит вспенивание, обычно является водорастворимым щелочным карбонатом, таким как (би)карбонат калия или кальция, карбонат натрия или карбонат натрия глицина. Выбор карбоната является очень важным, так как, кроме индукции вспенивания, он может оказывать влияние на прочность лекарственного средства. Бикарбонат натрия является одним из наиболее используемых карбонатов, так как он хорошо растворяется и имеет низкую стоимость. Альтернативно, можно использовать модифицированный бикарбонат натрия, полученный нагреванием обычного бикарбоната натрия для того, чтобы превратить поверхность его частиц в карбонат натрия, увеличивая, таким образом, его стабильность.

Вспенивающая пара присутствует в достаточном количестве, чтобы быстро диспергировать и способствовать растворению компонентов препарата.

В осуществлении фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит одно или более солюбилизирующих средств.

Солюбилизирующее средство(а) по изобретению подходит для повышения растворимости соли стронция и, таким образом, повышения всасывания иона стронция ( $\text{Sr}^{2+}$ ) и в связи с этим увеличения количества стронция, поступающего в кровоток.

Солюбилизирующее средство(а) можно выбирать из группы, состоящей из карбоната аммония и карбоната натрия.

Карбонат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  или более точно  $\text{CH}_2\text{O}_3 \cdot x\text{NH}_3$ , так как карбонат аммония состоит из бикарбоната аммония ( $\text{CH}_5\text{NO}_3$ ) и карбамата аммония ( $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ ) в различных пропорциях.

В осуществлении солюбилизирующим средством является карбонат аммония.

В осуществлении, карбонат аммония содержит приблизительно равные количества каждого компонента  $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$  и  $\text{CH}_5\text{NO}_3$ .

В осуществлении карбонат аммония содержит больше  $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ , чем  $\text{CH}_5\text{NO}_3$ .

В осуществлении карбонат аммония содержит меньше  $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ , чем  $\text{CH}_5\text{NO}_3$ .

Карбонат натрия существует в негидратированной форме и гидратированной форме, содержащей 10 молекул воды, ассоциированных с каждой молекулой карбоната натрия. Это дает возможность соединению быстро растворяться в воде.

В одном из вариантов осуществления солюбилизирующим средством является карбонат натрия.

В одном из вариантов осуществления карбонатом натрия является карбонат натрия декагидрат ( $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ).

В одном из вариантов осуществления солюбилизирующим средством является вспенивающая пара, в основе которой имеются лимонная кислота и бикарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) или карбонат натрия глицина.

### Смазывающие средства

Таблетки могут содержать обычные, растворимые в воде смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия или бензоат натрия, обычно приблизительно вплоть до 7,5% или меньше. Альтернативно, таблетки могут быть сделаны с использованием наружного смазывания на жидкость-смазочных прессах или на двухсторонних прессах, где твердые смазочные плацебо-брикеты, содержащие, например, стеарат магния, делают на одной стороне, непрерывно предварительно смазывая матрицы.

### Буферы

Фармацевтическая композиция и лекарственное средство согласно изобретению может содержать один или более буферов, используемых, чтобы стабилизировать/нейтрализовать pH. Примером такого буфера является хлорид аммония или лимонная кислота. Другие буферы могут содержать ацетат, карбонат, бикарбонат, фосфат, цитрат, трис или hepes.



### **Инкапсулирующее вещество**

Лекарственные средства могут содержать инкапсулирующее вещество, окружающее лекарственное средство. Инкапсулирующее вещество может быть покрытием на поверхности лекарственного средства, обеспечивающим активные соединения поверхностью, подходящей для перорального введения, кроме того, покрытие может защищать, когда активные соединения высвобождаются непосредственно при контакте со слюной в ротовой полости. Инкапсулирующее вещество, таким образом, может способствовать отсроченному высвобождению активных соединений до тех пор, пока не будет достигнута определенная область желудочно-кишечной системы. Это может быть преимуществом, чтобы предотвратить высвобождение активных соединений в желудке, таким образом, активные соединения могут оставаться инкапсулированными до тех пор, пока не достигнут кишечника. В осуществлении, гипромеллозу и макрогол 6000 используют как покрывающие средства, см. далее ниже.

### **Препараты контролируемого высвобождения**

Можно считать, что следующие термины по существу являются эквивалентными контролируемому высвобождению для целей данного изобретения: непрерывное высвобождение, контролируемое высвобождение, замедленное высвобождение, депо, постепенное высвобождение, продолжительное высвобождение, запрограммированное высвобождение, пролонгированное высвобождение, пропорциональное высвобождение, затяжное высвобождение, продленное действие, задержанное высвобождение, медленное высвобождение, промежуточное высвобождение, постоянное высвобождение, временное покрытие, рассчитанное по времени высвобождение, замедленное действие, медленно высвобождающееся действие, послыно-временное действие, длительно действующий, пролонгированное действие, повторное действие, замедляющееся действие, непрерывное действие, лекарственные средства пролонгированного действия и замедленное высвобождение. Другие обсуждения приведенных терминов можно найти в «Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc)».

Различные технологии контролируемого высвобождения охватывают очень широкий спектр лекарственных дозированных форм. Технологии контролируемого высвобождения, не ограничиваясь, включают в себя физические системы и химические системы.

Физические системы, без ограничения, включают системы резервуаров со скоростью-контролирующими мембранами, такими как микроинкапсуляция, макроинкапсуляция и системы мембран; системы резервуаров без скорость-контролирующих мембран, такие как полые волокна, ультрамикропористая целлюлоза-триацетат и пористые полимерные вещества и губки; монолитные системы, включая такие системы, физически растворенные в непористых полимерных или высокоэластичных матриксах (например, не разрушаемые, разрушаемые, вхождение вещества микроокружения и деградируемые) и вещества, физически диспергированные в непористых, полимерных и высокоэластичных матриксах (например, не разрушаемые, разрушаемые, вхождение вещества микроокружения и деградируемые); пластинчатые структуры, включая резервуарные слои, химически подобные или не похожие на внешние контрольные слои; и другие физические способы, такие как осмотические насосы или абсорбция ионообменными смолами.

Химические системы, без ограничения, включают химическую эрозию полимерных матриц (например, гетерогенную или гомогенную эрозию) или биологическую эрозию полимерного матрикса (например, гетерогенную или гомогенную).

Дополнительное обсуждение категорий систем контролируемого высвобождения можно найти у «Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, 1980 (CRC Press, Inc)».

Системы доставки лекарственных средств контролируемого высвобождения также можно разделять по их основным технологиям, которые, без ограничения, включают системы доставки лекарственного средства с предварительно запрограммированной скоростью, системы доставки лекарственного средства, модулированные активацией, системы доставки лекарственного средства, регулируемые по принципу обратной связи и сайт-таргетирующие системы доставки лекарственного средства.

В системах доставки лекарственного средства с предварительно запрограммированной скоростью высвобождение молекул лекарственного средства из систем доставки «предварительно запрограммировано» с определенной скоростью. Доставку можно осуществлять по программе системы, которая контролирует молекулярную диффузию молекул лекарственного средства в и/или через барьерное вещество в системе доставки или окружающее систему доставки. Диффузия часто следует правилам Фика (Fick).

В системах доставки лекарственного средства, модулированных активацией, высвобождение молекул лекарственного средства из систем доставки активируется некоторыми физическими, химическими или биохимическими процессами и/или улучшается энергией, доставляемой снаружи. Скорость высвобождения затем контролируют регуляцией примененного процесса или потреблением энергии.

В системах доставки лекарственного средства, регулируемых по принципу обратной связи, высвобождение молекул лекарственного средства из систем доставки можно активировать в организме триггерным фактором, таким как биохимическое вещество. Скорость высвобождения лекарственного средства затем контролируют концентрацией триггерного фактора, определяемой чувствительным элементом в механизме, регулируемом по принципу обратной связи.

В системе доставки лекарственного средства с сайт-таргетирующим контролируемым высвобождением система доставки лекарственного средства направляет активную молекулу в определенный участок или ткань-мишень или клетку-мишень. Доставку можно осуществлять, например, с помощью конъюгата, включающего сайт-таргетирующий специфический фрагмент, который направляет систему доставки лекарства в район ткани-мишени (или клетки-мишени), солюбилизатора, который дает возможность системе доставки лекарства транспортироваться в ткань-мишень и, предпочтительно, поглощаться тканью-мишенью, и лекарственного фрагмента, который ковалентно связан с полимерной основой через промежуточный мостик и содержит расщепляемую группу, которую может расщеплять только специфический фермент в ткани-мишени.

В то время как предпочтительным способом доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением является пероральный, можно использовать другие способы доставки композиций с контролируемым высвобождением согласно данному изобретению. Названные способы включают в себя доставку через слизистые, назальную доставку, доставку в глаз, трансдермальную доставку, парентеральную доставку с контролируемым высвобождением, вагинальную доставку, ректальную доставку и внутриматочную доставку. Все из упомянутых лекарственных форм можно производить, используя обычные способы вместе со способами, обсуждаемыми в заявке.

Существует ряд лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением, которые разработаны предпочтительно для перорального введения. Упомянутые препараты, без ограничения, включают в себя контролируемые осмотическим давлением желудочно-кишечные системы доставки; контролируемые гидродинамическим давлением желудочно-кишечные системы доставки; контролируемые проницаемостью мембран желудочно-кишечные системы доставки, которые включают в себя контролируемые проницаемостью микропористых мембран желудочно-кишечные системы доставки; резистентные к желудочной жидкости, таргетированные на кишечник желудочно-кишечные системы доставки с контролируемым высвобождением; контролируемые гелевой диффузией желудочно-кишечные системы доставки и контролируемые ионным обменом желудочно-кишечные системы доставки, которые включают в себя катионные и анионные лекарственные средства. Дополнительную информацию относительно систем доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением можно найти у «Yie W. Chien, Novel Drug Delivery Systems, 1992 (Marcel Dekker, Inc.)», некоторые из названных препаратов будут рассмотрены более подробно.

Кишечно-растворимое покрытие можно наносить на таблетки для предотвращения высвобождения лекарственных средств в желудке, или для снижения риска нежелательных побочных явлений или для поддержания стабильности лекарственного средства, которое может в других случаях подвергаться деградации в среде желудка. Большинство полимеров, которые используют для этих целей, являются поликислотами, которые функционируют благодаря тому, что их растворимость в водной среде является pH-зависимой, и им необходимы условия с более высоким pH, чем pH, с которым обычно сталкиваются в желудке.

Кишечно-растворимое покрытие можно использовать, чтобы покрывать твердую или жидкую лекарственную форму соединений согласно изобретению. Кишечно-растворимые покрытия сохраняют соединения по изобретению, остающиеся физически включенными в лекарственную форму в течение определенного периода, когда они подвергаются действию желудочного сока. Кишечно-растворимые покрытия также предназначены для дезинтегрирования в кишечной жидкости для быстрого всасывания. Замедление всасывания соединений зависит от скорости прохождения через желудочно-кишечный тракт, и, таким образом, скорость опорожнения желудка является важным фактором. Некоторые исследователи сообщают, что лекарственная форма многокомпонентного типа, такая как гранулы, может быть лучше формы однокомпонентного типа. Поэтому в предпочтительном осуществлении соединения согласно изобретению могут быть заключены в многокомпонентную лекарственную форму с кишечнорастворимым покрытием. В более предпочтительном осуществлении лекарственную форму соединений согласно изобретению получают с помощью наносимого распылением покрытия гранул соединений - твердой дисперсии кишечнорастворимого покрывающего вещества на инертный материал ядра. Описанные гранулы могут обеспечивать в результате пролонгированное всасывание лекарства с хорошей биодоступностью.

Обычные кишечнорастворимые покрывающие вещества, без ограничения, включают фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метакриловой кислоты - сложного эфира метакриловой кислоты, ацетат-фталата поливинила и ацетат-фталата целлюлозы: «Akihiko Hasegawa, Application of solid dispersions of Nifedipine with enteric coating agent to prepare a sustained-release dosage form, Chem. Pharm. Bull. 33: 1615-1619 (1985)». Различные кишечнорастворимые покрывающие вещества можно выбирать на основании тестирования, чтобы получить лекарственную форму с кишечнорастворимым покрытием, предназначенную *ab initio*, чтобы иметь предпочтительную комбинацию времени растворимости, толщины покрытия и поперечной прочности на раздавливание: «S.C. Porter et al., The Properties of Enteric Tablet Coatings Made From Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose acetate Phthalate, J. Pharm. Pharmacol. 22: 42 p. (1970)». В одном из вариантов осуществления используют гипромеллозу и макрогол 6000 как покрывающие вещества.

Иногда свойства кишечнорастворимого покрытия могут зависеть от его проницаемости: «S.C. Porter et al., The Permeability of Enteric Coatings and the Dissolution Rates of Coated Tablets, J. Pharm. Pharmacol. 34: 5-8 (1981)». В случае таких систем пероральной доставки лекарственного средства, процесс высвобождения лекарства можно инициировать диффузией водных жидкостей через кишечнорастворимое покрытие.

Предполагают, что осмотическая сила/разрушение действуют как важные механизмы высвобождения из лекарственных форм с кишечнорастворимым покрытием: «Roland Bodmeier et al., Mechanical Properties of Dry and Wet Cellulosic and Acrylic Films Prepared from Aqueous Colloidal Polymer Dispersions used in the Coating of Solid Dosage Forms, Pharmaceutical Research, 11: 882-888 (1994)».

Другой тип подходящей пероральной структуры с контролируемым высвобождением представляет собой твердую дисперсию. Твердую дисперсию можно определить как дисперсию одного или более активных ингредиентов в инертном носителе или матриксе в твердом состоянии, полученную по способу плавления (слияния), растворения или способу плавления-растворения: «Akihiko Hasegawa, Super Saturation Mechanism of Drugs from Solid Dispersions with Enteric Coating Agents, Chem. Pharm. Bull. 36: 4941-4950 (1998)». Твердые дисперсии также можно называть дисперсиями в твердом состоянии. Термин «копреципитаты» также можно использовать для упоминания тех препаратов, которые получают способами растворения.

Твердые дисперсии можно использовать, чтобы улучшить растворимость и/или скорость растворения соединений согласно изобретению, которые могут плохо растворяться в воде: см. в основном «Hiroshi Yuasa, et al., Application of the Solid Dispersion Method to the Controlled Release Medicine. III. Control of the Release Rate of Slightly Water-Soluble Medicine from Solid Dispersion Granules, Chem. Pharm. Bull. 41: 397-399 (1993)». Способ твердой дисперсии первоначально использовали, чтобы повысить скорость растворения лекарственных средств плохо растворимых в воде диспергированием лекарственных средств в водорастворимых носителях, таких как полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон, Hiroshi Yuasa, et al., Application of the Solid Dispersion Method to the Controlled Release of Medicine. IV. Precise Control of the Release Rate of a Water-Soluble Medicine by Using the Solid Dispersion Method Applying the Difference in the Molecular Weight of a Polymer, Chem. Pharm. Bull. 41:933-936 (1993).

Выбор носителя может оказывать влияние на характеристики растворения диспергируемого лекарственного средства, так как на скорость растворения компонента из поверхности могут воздействовать другие компоненты в многокомпонентной смеси. Например, водорастворимый носитель может приводить к быстрому высвобождению лекарственного средства из матрикса, или плохо растворимый или нерастворимый носитель может приводить к более медленному высвобождению лекарственного средства из матрикса. Растворимость плохо растворимых в воде соединений согласно изобретению также может повышаться благодаря некоторому взаимодействию с носителями.

Примеры носителей, используемых в твердых дисперсиях согласно изобретению, не ограничиваясь, включают в себя водорастворимые полимеры, такие как полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза. Akihiko Hasegawa, Application of Solid Dispersions of Nifedipine with Enteric Agent to Prepare a Sustained-release Dosage Form, Chem. Pharm. Bull. 33: 1615-1619 (1985).

Существуют различные общеизвестные способы получения твердых дисперсий. Названные способы, без ограничения, включают способ плавления, способ растворения и способ плавления-растворения.

По способу плавления, физическую смесь лекарственного средства в водорастворимом носителе нагревают непосредственно до тех пор, пока она не расплавится. Расплавленную смесь затем охлаждают и быстро затвердевают при сильном перемешивании. Конечную твердую массу дробят, измельчают и просеивают. Используя приведенный способ, перенасыщение растворенного вещества или лекарственного средства в системе часто можно получать резким охлаждением расплава из высокой температуры. При таких условиях молекула растворенного вещества может осаждаться в матриксе растворителя в результате одновременного процесса затвердевания. Неудобство заключается в том, что большинство веществ, или лекарственных средств или носителей, может разрушаться или выпариваться во время процесса плавления при высоких температурах. Однако проблему выпаривания можно избежать, если физическую смесь нагревать в герметически закрытом контейнере. Плавление в вакууме или в атмосфере инертного газа, такого как азот, можно использовать, чтобы предупредить окисление лекарственного средства или носителя.

Способ растворения используют при получении твердых растворов или смешанных кристаллов органических или неорганических соединений. Дисперсии по способу растворения можно получать растворением физической смеси двух твердых компонентов в общем растворителе с последующим выпариванием растворителя. Основное преимущество способа растворения заключается в том, что термическое разрушение лекарственных средств или носителей можно предотвратить, так как требуется низкая температура для выпаривания органических растворителей.

Однако некоторыми недостатками, связанными с описанным способом, являются более высокая стоимость получения, трудность полного удаления жидкого растворителя, возможное вредное влияние предположительно незначительного количества растворителя на химическую стабильность лекарственного средства.

Другим способом приготовления твердых дисперсий является способ плавления-растворения. Оказывается возможным получать твердые дисперсии сначала растворением лекарственного средства в подходящем жидком растворителе, а затем введением раствора прямо в расплав полиэтиленгликоля, получаемого ниже 70°, без удаления жидкого растворителя. Выбранный растворитель или растворенные аналоги аденозина можно выбрать так, чтобы раствор не смешивался с расплавом полиэтиленгликоля. Полиморфную форму аналога аденозина затем осаждают в расплаве. Такой уникальный способ обладает преимуществами способов как плавления, так и растворения. Win Loung Chiou, et al., *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems*, J. Pharm. Sci. 60: 1281-1301 (1971).

Другая лекарственная форма с контролируемым высвобождением представляет собой комплекс между ионообменной смолой и соединениями согласно изобретению. Комплексы ионообменная смола-лекарственное средство используют, чтобы приготовить продукты с пролонгированным высвобождением кислотных и основных лекарственных средств. В одном предпочтительном осуществлении полимерное пленочное покрытие дает частицы комплекса ионообменная смола-лекарственное средство, делая высвобождение лекарственного средства из этих частиц контролируемой диффузией. См. «Y. Raghunathan et al., Sustained-released drug delivery system I: Coded ion-exchange resin systems for phenylpropanolamine and other drugs, J. Pharm. Sciences 70: 379-384 (1981)».

Микросферы для инъекций представляют собой другую лекарственную форму с контролируемым высвобождением. Инъектируемые микросферы можно получать по способам разделения неводных фаз и способам распылительной сушки. Микросферы можно получать, используя полимер молочной кислоты или сополимер (молочная/гликолевая кислота): «Shigeyuki Takada, Utilization of an Amorphous Form of a Water-Soluble GPIIb/IIIa Antagonist for Controlled Release From Biodegradable Micro spheres, Pharm. Res. 14: 1146-1150 (1997), и этилцеллюлозу, Yoshiyuki Koida, Studies on Dissolution Mechanism of Drugs from Ethyl Cellulose Microcapsules, Chem. Pharm. Bull. 35: 1538-1545 (1987)».

Другие технологии контролируемого высвобождения, которые можно использовать при практическом осуществлении данного изобретения, являются различными. Технологии включают в себя SODAS (Система абсорбции перорального сфероидального лекарственного средства), INDAS (Система всасывания нерастворимого лекарственного средства), IPDAS (Система всасывания кишечного защищенного лекарственного средства), MODAS (Система всасывания мультипористого перорального лекарственного средства), EFVAS (Система всасывания шипучего лекарственного средства), PRODAS (Программированная система абсорбции перорального лекарственного средства) и DUREDAS (Система абсорбции лекарственного средства двойного высвобождения), поставляемые Elan Pharmaceutical Technologies, Дублин, Ирландия. SODAS представляет собой мультичастичные дозированные формы из множества частиц, в которых применяют гранулы с контролируемым высвобождением. INDAS представляет собой семейство систем доставки лекарственного средства, предназначенных для повышения растворимости плохо растворимых лекарственных средств. IPDAS представляют собой таблетированную конструкцию из множества частиц, в которой используется комбинация гранул высокой плотности с контролируемым высвобождением и гранул с немедленным высвобождением. MODAS представляют собой единичные стандартные дозированные формы с контролируемым высвобождением. Каждая таблетка состоит из внутреннего ядра, окруженного полупроницаемой мультипористой мембраной, которая контролирует скорость высвобождения лекарственного средства. EFVAS представляет собой систему всасывания шипучего лекарственного средства, PRODAS является семейством препаратов из множества частиц, в которых используется комбинация мини-таблеток немедленного высвобождения и пролонгированного высвобождения. DUREDAS представляет собой двухслойную таблетированную конструкцию, обеспечивающую двойные скорости высвобождения в пределах одной дозированной формы. Хотя описанные дозированные формы известны любому специалисту, некоторые из описанных дозированных форм будут рассмотрены более подробно.

INDAS разрабатывали специально для улучшения характеристик растворимости и всасывания плохо растворимых в воде лекарственных средств. Растворимость и, в частности, растворение в жидкостях желудочно-кишечного тракта является ключевым фактором в определении общей пероральной биодоступности плохо растворимого в воде лекарственного средства. При повышении растворимости она может увеличивать общую биодоступность лекарственного средства с происходящим в результате снижением дозировок. INDAS представляет форму высокоэнергетической матричной таблетки. В предпочтительном осуществлении изобретения продукция включает в себя аналоги аденозина в аморфной форме вместе с комбинацией энергии, наполнителей и уникальных процедур обработки.

Как только заключают в желаемую физическую форму, полученный высокоэнергетический комплекс можно стабилизировать процессом абсорбции, который утилизирует новую технологию сшивания полимера, чтобы предупредить перекристаллизацию. Комбинация изменения в физическом состоянии аналогов аденозина согласно изобретению, связанного с сольбилизирующими характеристиками используемых наполнителей, повышает растворимость аналогов аденозина согласно изобретению.

Полученный абсорбированный аморфный гранулят комплекса лекарственного средства можно готовить с гелеобразующей разрушаемой таблеточной системой, чтобы усилить, по существу, однородное и непрерывное всасывание.

IPDAS является технологией мультичастичных таблеток, которая повышает желудочно-кишечную толерантность потенциально раздражающих и ulcerогенных лекарственных средств. Защиту кишечника облегчает мультичастичная природа препарата IPDAS, которая способствует рассеиванию раздражающего аналога аденозина согласно изобретению по всему желудочно-кишечному тракту. Характеристики контролируемого высвобождения индивидуальных гранул позволяют избежать высокой концентрации лекарственного средства, которое как высвобождается местно, так и абсорбируется системно. Комбинация обоих подходов годится, чтобы минимизировать возможный вред аналога аденозина согласно изобретению при достигнутой эффективности у пациентов.

IPDAS составляют из многочисленных высокой плотности гранул с контролируемым высвобождением. Каждую гранулу можно изготовить двухстадийным способом, который включает в себя первоначальное приготовление микроматрицы с заключенными в ней аналогами аденозина согласно изобретению и последующее покрытие названной микроматрицы полимерными растворами, которые образуют ограничивающую скорость полупроницаемую мембрану *in vivo*. Как только таблетку IPDAS принимают внутрь, она может разрушаться и освобождать гранулы в желудке. Названные гранулы впоследствии могут проходить в двенадцатиперстную кишку и по желудочно-кишечному тракту, предпочтительно контролируемым и постепенным способом, не зависящим от приема пищи. Высвобождение аналога аденозина происходит диффузией через микроматрицу и впоследствии через поры в контролирующей скорости полупроницаемой мембране. Скорость высвобождения из таблетки IPDAS можно установить так, чтобы обеспечить график лекарство-специфического всасывания, связанного с оптимизированной клинической эффективностью. Когда оказывается необходимым быстрое проявление активности, в таблетку можно включать гранулы с немедленным высвобождением. Таблетка может быть разрушена перед введением, по существу, без нарушения высвобождения лекарства, если требуется сниженная доза для индивидуального титрования.

MODAS представляет собой систему доставки лекарственного средства, которую можно использовать, чтобы контролировать всасывание растворимых в воде аналогов аденозина согласно изобретению. Физически MODAS представляет собой не дезинтегрируемый таблетированный препарат, который воздействует на высвобождение лекарственного средства согласно способу ограничивающей скорости диффузии посредством полупроницаемой мембраны, образованной *in vivo*. Процесс диффузии, в основном, устанавливает скорость представления лекарственного средства в желудочно-кишечных жидкостях так, что контролируется поглощение в организме. Вследствие минимального использования наполнителей, MODAS может легко приспосабливать небольшого размера лекарственные формы. Каждая таблетка MODAS начинается как ядро, содержащее активное лекарственное средство плюс наполнители. Упомянутое ядро покрывают раствором нерастворимых полимеров и растворимых наполнителей. Как только таблетку проглатывают, жидкость желудочно-кишечного тракта может растворять растворимые наполнители во внешнем покрытии, оставляя, по существу, нерастворимый полимер. Как результат появляется сеть крошечных, узких каналов, соединяющих жидкость из желудочно-кишечного тракта с внутренним лекарственным ядром растворимого в воде лекарственного средства. Эта жидкость проходит через образованные каналы в ядро, растворяя лекарственное средство, и образовавшийся раствор лекарственного средства может диффундировать контролируемым способом. Это позволяет контролировать как растворение, так и всасывание. Преимущество описываемой системы заключается в том, что высвобождающие лекарство поры таблетки распределены, по существу, по всей поверхности таблетки. Это способствует равномерному всасыванию лекарственного средства и снижает интенсивную ненаправленную доставку лекарственного средства. MODAS представляет собой очень гибкую лекарственную форму в том смысле, что как внутреннее ядро, так и внешняя полупроницаемая мембрана могут изменяться, чтобы удовлетворять индивидуальные потребности доставки лекарственного средства. В частности, добавление наполнителей во внутреннее ядро способствует образованию микросреды в таблетке, которая благоприятствует более предсказуемым скоростям высвобождения и всасывания. Добавление внешнего покрытия немедленного высвобождения может допускать появление комбинированных продуктов.

Кроме того, PRODAS можно использовать для доставки аналогов аденозина согласно изобретению. PRODAS представляет собой технологию доставки лекарственных средств из множества частиц, основанную на изготовлении мини-таблеток с контролируемым высвобождением размером в диапазоне от 1,5 до 4 мм в диаметре. Технология PRODAS является попытками создания гибрида мультичастичных и с гидрофильным матриксом таблеток и может соединять в одной лекарственной форме эффективность двух названных систем доставки лекарственного средства.

В большинстве ее основных форм, PRODAS включает в себя прямое прессование гранулята немедленного высвобождения, чтобы изготовить индивидуальные мини-таблетки, которые содержат аналоги аденозина согласно изобретению. Полученные мини-таблетки впоследствии внедряют в твердые гели и капсулы, которые представляют собой конечную лекарственную форму. Более эффективное применение указанной технологии заключается в производстве препаратов с контролируемым высвобождением. В таком случае, введение различных полимерных комбинаций в гранулы может замедлять скорость высвобождения лекарственных средств из каждой из индивидуальных мини-таблеток. Описанные мини-таблетки впоследствии можно покрывать полимерными растворами с контролируемым высвобождением,

чтобы обеспечить дополнительные свойства замедленного высвобождения.

Дополнительное покрытие может быть необходимым в случае лекарственных средств, с высокой растворимостью в воде, и лекарственных средств, которые, возможно, являются раздражающими желудочно-кишечными средствами, тогда высвобождение можно замедлять до тех пор, пока препарат не достигнет более дистальных отделов желудочно-кишечного тракта.

#### **Упаковки**

Таблетки и растворимые таблетки предпочтительно упаковывают в защитные контейнеры, такие как флаконы с завинчивающейся крышкой, пакетики из алюминиевой фольги, пластиковые или металлические тубы или алюминиевые блистер-пачки. Растворимые порошки или гранулы предпочтительно обычно упаковывают в индивидуальные упаковки, такие как контейнеры, кули, пакетики или мешочки, каждый из которых содержит дозу лекарственного средства. Контейнеры могут быть сделаны из резистентных к воде или влагонепроницаемых материалов, таких как алюминиевая фольга. Может оказаться уместным, внесение в упаковки химического осушителя.

Упаковки могут содержать отдельно лекарственные средства стронция, витамина D и кальция или комбинированное лекарственное средство, содержащее в себе стронций и витамин D, и отдельное лекарственное средство, содержащее кальций. Такие упаковки могут быть в виде блистер-упаковок, включающих в себя таблетки стронция (включая или исключая витамин D) и таблетки кальция бок о бок. Таким образом, пациент получает возможность самостоятельно принимать различные лекарственные средства, при этом избегая трудностей, связанных с обращением со многими упаковками лекарственных средств. Упаковки могут содержать еще информацию относительно выбора времени введения различных лекарственных средств.

#### **Набор компонентов**

Упаковки могут представлять собой набор компонентов, содержащий активные ингредиенты в одном или более лекарственных препаратов, подходящих для введения субъекту.

В одном осуществлении, изобретение относится к набору компонентов, содержащему:

- i. лекарственное средство, включающее по меньшей мере две соли стронция, и
- ii. лекарственное средство, включающее по меньшей мере одну соль кальция, при этом лекарственные средства i. и ii. являются отдельными единицами.

Во втором осуществлении лекарственный препарат стронция содержит соединение витамина D.

Набор из компонентов, согласно изобретению, может содержать лекарственное средство, характеризующееся одним или более характерных свойств фармацевтической композиции и лекарственного средства, описанного выше.

#### **Растворимость**

Эффективное, перорально вводимое лекарственное средство должно легко растворяться. Дезинтеграция лекарственного средства повышает растворимость и, таким образом, быстрая дезинтеграция важна для растворимости и последующего всасывания лекарственного средства. Хорошо установлено в опытах, что для перорально вводимых веществ, с которыми, если только вещество не имеет растворимости в воде свыше 10 мг/мл и pH в пределах диапазона 1-7, могут возникнуть возможные проблемы с всасыванием. Растворимость менее 1 мг/мл вероятно должна давать скорость растворения, ограниченную всасыванием, так как растворимость и скорость растворения являются взаимосвязанными.

Фармацевтическая композиция и лекарственное средство согласно изобретению быстро растворяются в воде или в кислой среде желудка.

Для оценки фармацевтической композиции важно подтвердить растворимость активных ингредиентов. Так как среда в кишечнике и желудке является кислой, растворимость фармацевтических композиций для перорального введения предпочтительно оценивают в подобной среде с pH ниже 5, таком как ниже 4 или ниже pH 3, предпочтительно ниже pH 2.

Высвобождение активных ингредиентов из фармацевтической композиции можно оценивать, как описано в примере 15, в котором определяли высвобождение стронция из лекарственного средства, приготовленного в виде таблетки. Количество высвобожденного стронция определяли через 15, 30, 45 и 60 мин. В осуществлении количество высвобожденного стронция составляет по меньшей мере 40% в течение 45 мин или по меньшей мере 50% высвобождается в течение 45 мин, предпочтительно по меньшей мере 55% или более, предпочтительно 60% высвобождается в течение 45 мин. В альтернативных осуществлениях по меньшей мере 35% высвобождается в течение 30 мин, предпочтительно 40%, более предпочтительно по меньшей мере 45% и наиболее предпочтительно 50% высвобождается в течение 30 мин.

#### **Дезинтеграция**

Для твердых лекарственных средств дезинтеграция увеличивается с площадью поверхности лекарственного средства и поэтому повышает растворимость, таким образом, предпочтительно, чтобы дезинтеграция лекарственного средства являлась быстрой.

Для легкого применения растворимого лекарственного средства является предпочтительным, чтобы лекарственное средство имело короткое время дезинтеграции, таким образом, время от погружения лекарственного средства в воду до растворения не должно быть длительным. В то же самое время лекарственное средство должно иметь приемлемую прочность, что позволило бы пациентам брать в руки, пере-

возить и переносить лекарственное средство.

Время дезинтеграции можно охарактеризовать в исследованиях или *in vivo* или *in vitro*. Время дезинтеграции растворимого лекарственного средства изобретения соответствует желаемому диапазону времени 0-300 с, диапазону 0-240 с, предпочтительному диапазону 0-120 с, более предпочтительному диапазону 1-60 с или 1-30 с и наиболее предпочтительному диапазону 0-20 с.

Время дезинтеграции покрытых таблеток можно оценивать, как описано в Ph. Eur., в воде и время не должно превышать 60 мин, предпочтительно время дезинтеграции составляет самое большое 45 мин, например самое большое 30 мин и наиболее предпочтительно менее 30 мин.

В данном изобретении описаны фармацевтические композиции и лекарственные средства, которые содержат в высокой степени прессованную, быстро диспергируемую таблетку и один или более из активных ингредиентов, которые можно непосредственно прессовать с образованием быстро диспергирующей таблетки с целесообразной твердостью и резистентностью к раскалыванию и истиранию.

Изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям и лекарственным средствам, которые содержат в высокой степени прессованные, быстро диспергируемые порошки, содержащие один или более активных ингредиентов.

#### **Объем, в котором происходит дезинтеграция растворимых лекарственных средств**

Растворимая таблетка или порошок должны легко дезинтегрироваться в объеме воды (или другой жидкости), подходящем для потребления пациентом. Полученный раствор должен иметь консистенцию, окраску и вкус, не вызывающие неодобрение у пациента. В одном из вариантов осуществления, объем, в котором происходит дезинтеграция дозированной формы составляет менее 250 мл, такой как менее 200 мл, такой как менее 150 мл, такой как менее 100 мл.

#### **Дозировки**

Дозовые потребности варьируют в зависимости от определенной используемой лекарственной композиции, способа введения и конкретного субъекта, которого лечат. Идеально пациент, которого должны лечить по данному способу, получает фармацевтически эффективное количество соединения, не превышающее максимальную толерантную дозу (MTD), которая не оказывается выше, чем необходимая доза, до того как появится резистентность к лекарственному средству.

Подходящие схемы дозирования лекарственного средства предпочтительно устанавливают, учитывая факторы, хорошо известные в данной области, включающие в себя тип субъекта, которому назначают определенные дозы; возраст, вес, пол и состояние здоровья субъекта; способ введения; функцию почек и печени субъекта; требуемое действие и определенное используемое соединение.

Дозировка, кроме того, может варьировать в зависимости от способа лечения. Например, профилактическое лечение и поддерживающая терапия могут включать в себя дозировки, содержащие приблизительно половину количеств активных ингредиентов. Период поддерживающей терапии может следовать за нормальным лечением, чтобы поддерживать здоровые и/или крепкие кости или чтобы предупредить рецидивирование заболевания или патологического процесса. Профилактическое лечение может быть уместным для пациентов, получающих кортикостероидное лечение, например для пациентов с ревматизмом/артритом. Такое лечение можно проводить в течение ограниченного периода или оно может быть длительным лечением.

#### **Стронций**

Эффективная дозировка стронция включает в себя по меньшей мере 300 мг стронция, равняющиеся 3,5 ммоль стронция. Так, дозировки стронция должны составлять количества от 3,5 до 15 ммоль соли(ей) стронция.

В предпочтительных вариантах осуществления дозировка лекарственного средства содержит 3,0-15 ммоль стронция или такое количество, как 4-12 ммоль, или такое как 5-10 ммоль стронция, или такое как 6-8 ммоль стронция, или такое как 6,5-7,5 ммоль стронция.

Согласно изобретению стронций вводят, по меньшей мере, в виде двух солей стронция, например такой как карбонат стронция, хлорид стронция или силикат стронция.

Дозировка может включать в себя различные количества солей стронция в зависимости от солей стронция, содержащихся в фармацевтической композиции. Дозировка может содержать от 0,5 до 2,2 г карбоната стронция или такое количество, как от 0,57 до 2,7 г силиката стронция, или такое как от 0,5 до 4 г хлорида стронция, также дозировка зависит от уровня гидратации.

В предпочтительном варианте осуществления дозировка содержит от 0,9 до 4,0 г хлорида стронция гексагидрата.

В осуществлениях, включающих две соли стронция, дозировка может содержать различные количества солей стронция, как описывают в разделе, касающегося солей стронция.

#### **Кальций**

Согласно изобретению, дозировка лекарственного средства содержит от 5 до 50 ммоль или такое количество, как от 10 до 40 ммоль, или такое как от 12,5 до 37,5 ммоль, или такое как от 15 до 35 ммоль, или такое как от 20 до 30 ммоль, или такое как от 22,5 до 28 ммоль кальция.

В осуществлении дозировка содержит от 10 до 50 ммоль кальция.

Эквивалентная дозировка лекарственного средства согласно изобретению содержит от 200 до 2000

мг кальция или такое количество, как от 400 до 1600 мг, или такое как от 500 до 1500 мг, или такое как от 600 до 1400 мг, или такое как от 800 до 1200 мг, или такое как от 900 до 1100 мг кальция на дозировку.

Согласно изобретению лекарственное средство предпочтительно содержит от 500 до 1500 мг кальция или такое количество, как от 750 до 1225 мг кальция на дозу, или такое как от 900 до 1100 мг кальция, такое как приблизительно 1000 мг кальция на дозу.

В зависимости от соединения кальция, различные количества соли или солей кальция составляют такое количество, как от 0,5 до 5,0 г карбоната кальция и от 0,95 до 9,5 г цитрата кальция, и от 0,8 до 8,5 мг двухосновного фосфата кальция дегидрата и от 0,5 до 8 г трехосновного фосфата кальция.

#### **Витамин D**

Количество соединения витамина D может варьировать в зависимости от потребностей. Как упоминают ниже, несколько подгрупп пациентов может не переносить соединения витамина D, и, таким образом, можно использовать лекарственное средство с незначительными количествами витамина D. В других осуществлениях лекарственное средство может содержать витамин D. Согласно изобретению количество по меньшей мере 25, такое как по меньшей мере 50, такое как по меньшей мере 100, такое как по меньшей мере 200, такое как по меньшей мере 400 МЕ витамина D следует вводить на дозу.

Согласно изобретению количество вплоть до 1000, такое как вплоть до 800, такое как вплоть до 600, такое как вплоть до 400, такое как вплоть до 200 МЕ витамина D следует вводить на дозу. Как описывают выше, можно использовать любое соединение, обладающее действием витамина D, подходящее для изготовления лекарственного средства, включая витамин D<sub>2</sub>, витамин D<sub>3</sub> и их аналоги.

В одном из вариантов осуществления доза лекарственного средства содержит 100-800 МЕ соединения витамина D.

В предпочтительном осуществлении доза лекарственного средства содержит 200-400 МЕ соединения витамина D.

В предпочтительном осуществлении доза лекарственного средства содержит 200-400 МЕ или от 5 до 12 мкг витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола).

Точная дозировка зависит от возраста, клинической оценки, диеты, состояния питания и доступности солнечного света.

Кроме того, полагают, что подгруппа пациентов может не переносить соединения витамина D. Примером такой подгруппы являются пациенты, страдающие саркоидозом или болезнью Бека, таким образом, в таких особых случаях соединением витамина D следует пренебречь. Кроме того, витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) не следует вводить пациентам со сниженной функцией почек вследствие измененного метаболизма холекальциферола у таких пациентов.

#### **Болезни костей**

Неадекватная регуляция костной регенерации и дегенерации может приводить к костным нарушениям или метаболическим заболеваниям костей, вызывающим ослабление костей и последующую повышенную частоту переломов. Костные болезни включают в себя заболевание хрящей и/или костей и/или состояния, возникающие в результате нарушения регуляции метаболизма хрящей и/или костей у субъекта, например, такие как остеопороз, остеоартрит, врожденный системный остеопетроз и болезнь Педжета, гиперкальциемия, вызванная опухолью, периодонтальное заболевание, гиперпаратиреоз, перипатрикулярные эрозии при ревматоидном артрите, остеодистрофия, оссифицирующий миозит, болезнь Бехтерева, злокачественная гиперкальциемия, остеолитические повреждения, вызванные костными метастазами, костная боль вследствие костных метастазов, разрежение кости вследствие дефицита половых стероидных гормонов, костные нарушения, обусловленные лечением стероидными гормонами, костные нарушения, вызванные терапией рака, остеопения, болезнь Бехиета, гиперостоз, метастатическое костное заболевание, индуцированная иммобилизацией остеопения или остеопороз или индуцированная глюкокортикоидами остеопения или остеопороз, синдром остеопороза и псевдоглиомы, идиопатический ювенильный остеопороз, переломы после травмы или атравматический перелом, нестабильность имплантата, необходимость усиления мышечной ткани и необходимость увеличения веса.

#### **Лечение**

Лекарственное средство согласно изобретению можно использовать для лечения или предупреждения заболеваний/нарушений хрящей и костей, которые упоминают выше. Лечение заболеваний и нарушений включают в себя снижение интенсивности симптомов заболеваний/нарушения, предупреждение развития костных заболеваний/нарушения, или предупреждение или ингибирование прогрессирования заболеваний/патологического процесса.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую композицию изобретения используют для изготовления лекарственного средства для лечения и предупреждения заболеваний/патологических процессов хрящей и костей.

Во втором варианте осуществления фармацевтическую композицию изобретения используют для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения остеопороза.



### Способ профилактики и лечения

Один из аспектов изобретения относится к способу лечения или предупреждения, включающему введение субъекту фармацевтически эффективного количества лекарственного средства, содержащего по меньшей мере две соли стронция.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу лечения, включающего введение фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению.

В другом из вариантов осуществления способ лечения является способом предупреждения или лечения заболевания/нарушения хрящей или костей.

Во втором из вариантов осуществления способ лечения является способом предупреждения или лечения остеопороза.

В предпочтительном осуществлении способ лечения включает в себя введение 3,5-15 ммоль стронция на дозу.

Способ согласно изобретению также включает координированное введение лекарственных средств согласно изобретению, содержащих по меньшей мере две соли стронция, и/или витамин D, и/или кальций. Выражение «при координированном введении» означает, что лекарственные средства можно вводить раздельно, последовательно или одновременно.

В одном из вариантов осуществления способ включает введение лекарственного средства, содержащего кальций, при этом введение кальция осуществляют отдельно от введения стронция.

В одном из вариантов осуществления лекарственное средство, содержащее стронций, вводят, например за 30 мин, например по меньшей мере за 45 мин, например по меньшей мере за 60 мин, например по меньшей мере за 90 мин, например по меньшей мере за 120 мин, например по меньшей мере за 180 мин, например по меньшей мере за 240 мин, например по меньшей мере за 300 мин, например по меньшей мере за 360 мин перед введением лекарственного средства, содержащего кальций. В предпочтительных вариантах осуществления лекарственное средство, содержащее стронций, вводят по меньшей мере за 7 или более предпочтительно по меньшей мере за 8 ч перед введением лекарственного средства, содержащего кальций.

Во втором варианте осуществления лекарственное средство, содержащее стронций, вводят, например за 360 мин, например за 300 мин, например, за 240 мин, например, за 180 мин, например, за 120 мин, например, за 90 мин, например, за 60 мин, например, за 45 мин, например, за 30 мин перед введением лекарственного средства, содержащего кальций. Предпочтительно стронций вводят вплоть до 10 ч, например, вплоть до 9 или 8 ч перед введением лекарственного средства, содержащего кальций.

В другом варианте осуществления лекарственное средство, содержащее стронций, вводят одновременно с соединением витамина D или в виде отдельного лекарственного средства или в виде комбинированного лекарственного средства.

### Подробное описание чертежей

На чертеже представлен сигнал  $\text{Sr}^{84}$ , полученный при анализе методом ICP-MS композиции карбоната стронция и хлорида стронция, который описывают в примере 10.

Заостренные точки на верхних кривых и наивысшее значение использовали для расчета скорости растворимости.

### Примеры

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его.

Пример 1.

100% Карбоната стронция

$R_c=0,59$

1038 г Карбоната стронция (7 ммоль)

Пример 2.

7 5% Карбоната стронция

25% Хлорида стронция

$R_c=0,52$

778,50 г Карбоната стронция (5,3 ммоль)

469,25 г Хлорида стронция (1,7 ммоль)

Пример 3.

50% Карбоната стронция

50% Хлорида стронция

$R_c=0,46$

519 г Карбоната стронция (3,5 ммоль)

938,5 г Хлорида стронция (3,5 ммоль)

Пример 4.

75% Хлорида стронция

25% Карбоната стронция

$R_c=0,39$

1,410 г Хлорида стронция (5,3 ммоль)

250 г Карбоната стронция (1,7 ммоль)

Пример 5.

100% Хлорида стронция

$R_e=0,325$

1,866 г Хлорида стронция (7 ммоль)

Пример 6.

1,33 г Хлорида стронция (5 ммоль)

0,74 г Карбоната стронция (5 ммоль)

Пример 7.

1,33 г Хлорида стронция гексагидрата (5 ммоль)

0,74 г Карбоната стронция (5 ммоль)

20 мкг витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола)

Пример 8.

Хлорид стронция, солюбилизированный карбонатом аммония

2,66 г Хлорида стронция (10 ммоль)

Карбонат аммония (солюбилизирующий агент)

Пример 9.

Карбонат стронция, солюбилизированный карбонатом натрия

1,48 г Карбоната стронция (10 ммоль)

20 мкг витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола)

Карбонат натрия декагидрат (солюбилизирующий агент)

Пример 10. Определение скорости растворимости методом индуктивно-связанной плазменной масс-спектрометрии (ICP-MS)

Растворимость определяли в виде сигналов стронция в течение периода времени, используя ICP-MS. При использовании данного метода оказалось возможным, проследить многие изотопы элемента, в данном случае, Sr<sup>84</sup>, Sr<sup>86</sup>, Sr<sup>87</sup> и Sr<sup>88</sup>.

Измерения производили на солях стронция, которые указаны в табл. 1, следуя примерам 1-3 выше. Раствор гидрохлорида (0,1 М) добавляли к образцу, а образец затем сразу проникал с помощью перистальтического насоса в распылитель аппарата ICP-MS. Скорость насоса составляла 4,4 мл/мин. Концентрация гидрохлорида 0,1 М была равна концентрации HCl в желудке. Температура раствора HCl составляла 37°C.

Эксперимент	Масса SrCO <sub>3</sub> (мг)	Масса SrCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (мг)	Масса Sr (мг)
1	1039	0	617
2A	779,1	476,0	619
2B	780,9	466,1	617
3	522,4	941,5	620

### Результаты

Сигнал, относящийся к изотопу Sr<sup>84</sup>, был прослежен. Сигнал, полученный в опыте 3, представлен на чертеже.

Скорость растворимости получали при анализе наклонов верхних кривых. Первая кривая представляет собой эксперимент, а вторая кривая - аппарат, таким образом, различия между наклонами двух кривых использовали, чтобы рассчитать скорость растворимости делением против наивысшего значения. Установлено, что скорость растворимости стронция не отличалась значительно в трех экспериментах.

Скорость растворимости карбоната стронция и хлорида стронция в гидрохлориде была очень высокой. Средняя величина растворимости была определена как 240±165 мг стронция в секунду.

Пример 11.

Лекарственное средство готовили в виде таблетки.

Стронций из хлорида стронция составлял 0,06% всего стронция

$$R_e = \frac{30000 + 20 \text{ мг}}{511255 \text{ мг}} = 0.05872$$

1000 таблеток можно приготовить, используя следующие ингредиенты.

Ингредиенты

Карбонат стронция (58,75% Sr) 510,64 г 3,46 моль

Хлорид стронция (32,5% Sr) 615,38 мг 2,3 ммоль

Витамин D<sub>3</sub>\* 100,000 МЕД/Г 1,1 г (+10% OD)

Целлюлоза (микрокристал.) (Ph 52 г Eur)

Маннит (Ph Eur) 510,64 г

Поливидон (Ph Eur)	25,60
Стеарат магния (Ph Eur)	5,50 г
Вес таблетки	1106 мг/таблетку
Содержание стронция	3,46 ммоль/таблетку
Для получения также использовали	
Этанол 96% (Ph Eur)	230,40 г
Покрытие	
Гипромеллоза (Ph Eur)	8,84 г
Макрогол 600 (Ph Eur)	883 мг
Для покрытия еще использовали	
Этанол 96% (Ph Eur)	81,37 г
Вода (очищенная ?)	19,53 г
*Композиция витамина D <sub>3</sub> состоит из (определяли по активности):	
Холекальциферол (Ph Eur)	2,9 мг
Желатин (Ph Eur)	0,26 г
Сахароза (Ph Eur)	0,39 г
Модифицированный	
крахмал (FCC)	0,20 г
Триглицерид со средней цепью	0,21 г
Силикат натрия алюминия	
(E 554)	2,9 мг
Бутилгидрокситолуол	
(Ph Eur)	10,5 мг
Вода	27,6 мг
Всего	1104 мг

Ph Eur (Европейская фармакопея)  
FCC (Пищевой химический кодекс)

Пример 12.

Как в примере 11 за исключением того, что композиция содержит еще 2% ультрамила.

Пример 13.

Как в примере 11 и 12 за исключением того, что композиции содержат 2-кратное количество витамина D<sub>3</sub>, например, 2,2 г (+10% OD).

Пример 14.

Количественное определение стронция методом атомной абсорбционной спектроскопии (AAS)

Длина волны: 460,7 нм

Пламя: ацетилен-окись азота

Раствор лантана: 29,3 г La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+50 мл конц. HCl+H<sub>2</sub>O до 500 мл

Стандарты: стандартные растворы стронция 1, 2, 3, 4, 5 ppm (частей на миллион) в виде 50 мл растворов, включая 10 мл раствора La.

10 таблеток взвешивали и определяли средний вес (W<sub>a</sub>). Таблетки размельчали и 1,200 г взвешивали (в дубликатах). Измельченный материал таблеток переносили в 100 мл колбу (в дубликатах) и 10 мл H<sub>2</sub>O и 10 мл 6 M HCl добавляли в каждую колбу. Суспензии нагревали над пламенем газа. После 30 мин нагревания добавляли H<sub>2</sub>O до 100 мл. Раствор фильтровали и готовили разведение 2:100 в H<sub>2</sub>O. 2 мл полученного раствора добавляли в 50 мл колбу и добавляли 10 мл раствора лантана и H<sub>2</sub>O добавляли до 50 мл.

Расчет:

$$\text{Стронций на таблетку (мг)} = \frac{\text{Определенные млн}^{-1} \times 50 \times 100 \times 100 \times W_a \text{ (мг)}}{\text{Взвешенная масса (мг)} \times 2 \times 2 \times 1000}$$

Пример 15. Растворимость таблеток стронция

Материал

USP-аппарат 2, лопасть, 50 об./мин.

900 мл 0,1 N HCl

37°C

Высота 2,5 см выше дна

Раствор лантана: 29,3 г La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+50 мл конц. HCl+H<sub>2</sub>O до 500 мл.

Определение производили в 6 независимых экспериментах. Таблетки погружали в 5 мл 0,1 N HCl, каждую, при 37°C, через 15 мин образец 5 мл извлекали из каждой пробирки, образец сразу фильтровали. 5 мл замещали 0,1 н HCl, 37°C. 1 мл отфильтрованного образца переносили в 50 мл колбу и 10 мл раствора La(II) и 0,1 н HCl добавляли до 50 мл. Процедуру повторяли через 30, 45 и 60 мин от начала эксперимента. Содержание стронция определяли, используя атомную абсорбционную спектроскопию (AAS),

как описано в примере 14.

Длина волны: 460,7 нм

Пламя: ацетилен-окись азота

Стандарты: стандартные растворы стронция 1, 2, 3, 4, 5 мл<sup>-1</sup> (частей на миллион) в виде 50 мл растворов, включая 10 мл раствора La.

Расчет:

$$\text{Растворенный стронций (\%)} = \frac{\text{Определенные млн}^{-1} \times 50 \times 0.9 \times W_a \text{ (мг)} \times 100}{\text{Взвешенная масса (мг)} \times 1 \times 300}$$

Пример 16.

Растворимость таблеток, описанных в примере 11, определяли, как описано в примере 15.

#### Результаты

Процент растворенного стронция представлен; цифры в скобках представляют собой наиболее высокое и наиболее низкое полученное значение.

Растворенный стронций за 15 мин составлял 32,7% (25,5-38,4).

Растворенный стронций за 30 мин составлял 41,7% (36,4-49,7).

Растворенный стронций за 45 мин составлял 51,6% (44,3-58,8).

Растворенный стронций за 60 мин составлял 60,7% (55,0-70,7).

Пример 17.

Пример таблетки, содержащей 3,5 ммоль стронция

463 мг карбоната стронция

93 мг хлорида стронция 297 мг МСС

100 мг маннита

12 мг диоксида кремния

5 мг стеарата магния

Пример 18.

Таблетки готовили как в примере 11 или 17, но с различными количествами карбоната стронция и хлорида стронция. В табл. 1 ниже демонстрируют процент стронция, представленный SrCO<sub>3</sub> и SrCl<sub>2</sub>, и молярные количества каждого компонента в таблетке, содержащей 3,5 ммоль стронция.

Таблица 1

	SrCO <sub>3</sub> /SrCl <sub>2</sub> (%)	SrCO <sub>3</sub> (ммоль)	SrCl <sub>2</sub> (ммоль)
A	1/99	0,035	3,465
B	2/98	0,070	3,430
C	5/95	0,175	3,325
D	7/93	0,245	3,255
E	10/90	0,350	3,150
F	15/85	0,525	2,975
G	20/80	0,700	2,800
H	25/75	0,875	2,625
I	30/70	1,050	2,450
J	40/60	1,400	2,100
K	50/50	1,750	1,750

В других примерах композиции могут содержать еще компоненты, описанные в примерах 12 и 13.

Растворимость таблеток исследовали так же, как в примере 15.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере две соли стронция.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция содержит по меньшей мере одно соединение витамина D.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой по меньшей мере две соли стронция выбраны из группы, состоящей из камфората стронция, карбоната стронция, хлорида стронция, цитрата стронция, этансульфоната стронция, фумарата стронция, глюконата стронция, лактата стронция, малата стронция, малеата стронция, малоната стронция, метансульфоната стронция, нитрата стронция, оксалата стронция, фосфата стронция, силиката стронция, сукцината стронция, сульфата стронция и тартрата стронция.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, в которой по меньшей мере две соли стронция выбраны из группы, состоящей из карбоната стронция, хлоридов стронция и силикатов стронция.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где композиция содержит карбонат стронция.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где композиция содержит хлорид стронция, выбранный из группы, состоящей из  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой хлорид стронция представляет собой  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция содержит хлорид стронция, гексагидрат и карбонат стронция.

9. Фармацевтическая композиция по пп.2-8, в которой по меньшей мере одно соединение витамина D представляет собой витамин  $\text{D}_3$ .

10. Фармацевтическая композиция по пп.1-10, где композиция содержит солюбилизирующее средство.

11. Применение фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения нарушений/заболеваний хрящей или костей.

12. Применение по п.11, в котором лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения остеопороза.

13. Применение по пп.11, 12, в котором лекарственное средство предназначено для периферического введения.

14. Применение по п.13, в котором лекарственное средство предназначено для перорального введения.

15. Применение по пп.11-14, в котором количество высвобожденного стронция составляет по меньшей мере 40% в течение 45 мин.

16. Применение по любому из пп.11-15, в котором лекарственное средство изготовлено в виде таблетки.

17. Применение по п.16, в котором таблетка представляет собой покрытую таблетку.

18. Применение по любому из пп.11-17, в котором лекарственное средство изготовлено для контролируемого высвобождения.

19. Применение по любому из пп.11-18, в котором лекарственное средство изготовлено в виде растворимого лекарственного средства.

20. Применение по любому из пп.11-19, в котором лекарственное средство представляет собой ароматизированный напиток.

21. Применение по любому из пп.11-20, в котором дозировка включает 3-15 ммоль стронция.

22. Способ лечения, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества лекарственного средства, которое определено в любом из пп.11-21.

23. Способ лечения по п.22 для лечения или предупреждения нарушения/заболевания хрящей или костей.

24. Способ лечения по п.22 для лечения или предупреждения остеопороза.

25. Способ по п.22, в котором вводят 3-15 ммоль стронция на дозу.

26. Способ по п.22, дополнительно включающий введение лекарственного средства, содержащего кальций, при этом введение кальция осуществляют отдельно от введения стронция.

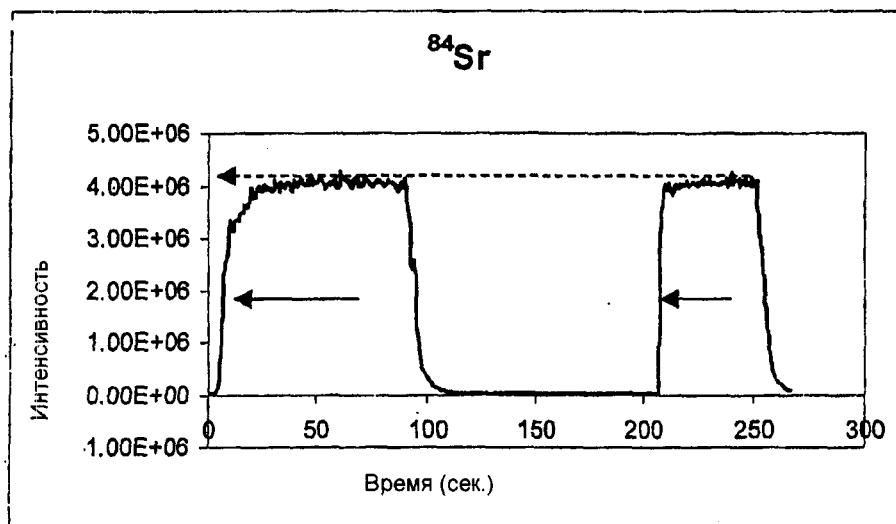
27. Набор компонентов, содержащий:

i) лекарственное средство, включающее по меньшей мере две соли стронция, и

ii) лекарственное средство, включающее по меньшей мере одну соль кальция, при этом композиции i) и ii) являются отдельными единицами.

28. Набор компонентов по п.27, в котором лекарственное средство i) характеризуется одним или более из признаков фармацевтической композиции, которая определена в пп.1-10.

29. Набор компонентов по пп.27, 28, в котором лекарственное(ые) средство(а) характеризуется(ются) одним или более из признаков лекарственного средства, описанного в пп.11-21.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2