(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 12 621 T2** 2007.06.14

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 392 325 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 12 621.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/04821**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 769 132.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/089816**
(86) PCT-Anmeldetag: **02.05.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **14.11.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.03.2004**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **21.06.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.06.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/663*** (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
847827 **02.05.2001** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:
PALEPU, R., Nageswara, Mill Creek, WA 98012, US

(74) Vertreter:
Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: **VERABREICHUNG VON BISPHOSPHONATEN DURCH INHALATION ZUR BEHANDLUNG VON KNOCHENRESORPTION UND OSTEOPOROSIS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von und Vorbeugung vor Knochenerkrankungen bei Menschen, einschließlich Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, der Paget-Erkrankung und Hypercalcämie, durch Verabreichung eines Bisphosphonats in einer Inhalationsform. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Inhalationszusammensetzungen, die geeignet sind zur Behandlung von und Vorbeugung vor Knochenerkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bisphosphonate sind in der Technik bekannt als Knochenresorptionsinhibitoren oder Knochenresorptionshemmer. Beispiele von Bisphosphonaten schließen Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure; Tiludronat, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonatsäure; Pamidronat, (3-Aminohydroxypropyliden)bisphosphonsäure; Etidronat, (1-Hydroxyethyliden)bisphosphonsäure; Risedronat, 1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidenbisphosphonsäure; Zoledronat, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethan-1,1-bisphosphonsäure und die pharmazeutisch annehmbaren Salzen der obigen Verbindungen ein.

[0003] Bisphosphonate und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind nützlich bei der Behandlung von und Vorbeugung vor Knochenerkrankungen, wie Osteoporose. Besonders sind Bisphosphonate nützlich für die Behandlung von Urolithiasis und im Stande zur Inhibition oder Hemmung von Knochenreabsorption. Bisphosphonate sind auch nützlich bei der Senkung des Risikos nicht-vertebraler Frakturen bei osteoporotischen Frauen und als therapeutisches Mittel für Hypercalcämie und die Paget-Erkrankung.

[0004] Derzeitige Behandlungen der obigen Zustände umfassen eine Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure in oralen Dosierungsformen, wie Tabletten. Bisphosphonate können auch durch intravenöse Verfahren verabreicht werden. Der Nutzen von Bisphosphonaten wird beobachtet durch ihre Wirkung auf die Knochenmasse und -dichte. Orale und intravenöse Dosierungsformen weisen jedoch eine sehr geringe Bioverfügbarkeit auf. In einigen Fällen ist die Bioverfügbarkeit geringer als 1 %. Demzufolge wäre es wünschenswert, eine neue Route oder einen neuen Weg der Verabreichung von Bisphosphonaten zu finden, die/der ihre Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht. Außerdem können orale Dosierungsformen der freien Säureform von gewissen Bisphosphonaten, z.B. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, zu einer Magenreizbarkeit führen, und daher wäre es wünschenswert, diese Bisphosphonate über einen Weg zu verabreichen, der solche Gastrointestinalprobleme vermeidet.

[0005] Die US 5 958 907 offenbart Zusammensetzungen, die ein anorganisches Pyrophosphat (PPi) in einer Form umfasst, die das PPi den ABC-Proteinen zugänglich macht.

Figurenbeschreibung

[0006] Die **Fig.** 1 zeigt eine Auftragung von Plasmaaufschlüssen pro Minute („DPM" (disintegrations per minute)) nach einer intratrachealen Verabreichung von 250 µg Alendronat an Ratten.

[0007] Die **Fig.** 2 zeigt eine Auftragung von Plasmaaufschlüssen pro Minute („DPM") nach einer intravenösen Verabreichung von 250 µg Alendornat an Ratten.

[0008] Die **Fig.** 3 zeigt die prozentuale Arzneimittelfreisetzung gegen die Zeit bei pH 6,8 Phosphat und 0,1 N HCl für Alendronatkügelchen.

[0009] Die **Fig.** 4 zeigt die prozentuale Arzneimittelfreisetzung gegen die Zeit bei pH 6,8 Phosphat und 0,1 N HCl für Alendronatkügelchen beschichtet mit einem enterischen Polymer.

Beschreibung der Erfindung

[0010] Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass eine Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Dosis einer Bisphosphonsäure oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze durch Inhalation direkt in den Respirationstrakt oder die Atemwege eine viel höhere Bioverfügbarkeit erzeugt als über eine orale oder intravenöse Verabreichung und die gastrointestinalen Probleme vermeidet, die in Verbindung stehen mit oralen Dosierungsformen von Bisphosphonaten.

[0011] Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung die Behandlung von und Vorbeugung vor Osteoporose bei postemenopausalen Frauen und die Behandlung von Urolithiasis und die Hemmung oder Inhibition von Knochenreabsorption durch Verabreichung eines Bisphosphonats beschichtet mit einem enterischen Polymer in einer Inhalationsform. Die Erfindung betrifft auch Inhalationszusammensetzungen, geeignet zur Behandlung von und Vorbeugung vor Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und die Behandlung von Urolithiasis und die Hemmung von Knochenreabsorption.

[0012] Beispiele von Bisphosphonaten der vorliegenden Erfindung schlieißen Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure; Tiludronat, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonatsäure; Pamidronat, (3-Aminohydroxypropyliden)bisphosphonsäure; Etidronat, (1-Hydroxyethyliden)bisphosphonsäure; Risedronat, 1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidenbisphosphonsäure; Zoledronat, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethan-1,1-bisphosphonsäure und die pharmazeutisch annehmbaren Salze der obigen Verbindungen ein.

[0013] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der obigen Bisphosphonsäure schließen Salze von Alkalimetallen (z.B. Na, K), Erdalkalimetallen (z.B. Ca), Salze von anorganischen Säuren, wie HCl, und Salze von organischen Säuren, wie Zitronensäure, und Aminosäuren ein. Natriumsalzformen sind bevorzugt. Wenn Alendronat verwendet wird, ist die Mononatriumsalztrihydratform am meisten bevorzugt. Bei einer weiteren Ausführungsform kann Alendronat in seiner wasserfreien Form verabreicht werden.

[0014] Bisphosphonatformulierungen der vorliegenden Erfindung werden in einer Inhalationsdosierungsform direkt in den Respirationstrakt verabreicht. Bisphosphonatverbindungen können verabreicht werden nach einem beliebigen der Verfahren und Formulierungen, die in der Technik zur Inhalationsverabreichung eingesetzt werden. Solche Verfahren schließen eine gemessene Dosis (metered dose), Zerstäuber, aktivierten Atem oder Pulver ein.

[0015] Bei einer Ausführungsform erfolgt der Weg der Verabreichung über eine Pulverform. Der wirksame Inhaltsstoff oder Wirkstoff kann als Pulver verabreicht werden mit einer Partikelgröße von 1 bis 10 Mikrometer, vorzugsweise 2 bis 8 Mikrometer. Für pharmazeutische Zwecke sollte die Partikelgröße des Pulvers wünschenswert nicht größer als 100 Mikrometer sein, da größere Partikel das Ventil oder die Öffnung des Behälters verstopfen oder zuschmieren können. Vorzugsweise sollte die Partikelgröße des fein verteilten Feststoffpulvers aus physiologischen Gründen kleiner als 25 Mikrometer sein und vorzugsweise kleiner als etwa 10 Mirkometer im Durchmesser. Die Partikelgröße des Pulvers zur Inhalationstherapie sollte vorzugsweise im Bereich von 2 bis 10 Mikrometer liegen.

[0016] Es gibt keine untere Grenze der Partikelgröße außer der, die auferlegt wird durch die beabsichtigte Verwendung des hergestellten Produkts. Wenn das Pulver ein festes Arzneimittel ist, ist die untere Grenze der Partikelgröße die, welche leicht absorbiert wird und auf oder in Körpergeweben zurückgehalten wird. Wenn Partikel mit weniger als etwa einem halben Mikrometer im Durchmesser durch Inhalation verabreicht werden, neigen sie dazu, von dem Patienten ausgeatmet zu werden.

[0017] Die Konzentration des Arzneimittels hängt ab von der gewünschten Dosierung, liegt aber im Allgemeinen im Bereich von 0,01 bis 5 Gew.-%. Eine bevorzugte Dosierung in Inhalationsform würde 50 bis 100 Mikrogramm pro Tag betragen, und eine Verabreichung der Inhalationszusammensetzung würde einmal am Tag oder einmal in einem Wochenzeitraum erfolgen. Die genaue therapeutische Dosierungsmenge wird jedoch abhängen von dem Alter, Gewicht, Geschlecht und Zustand des Patienten oder Subjekts, der Natur und dem Schwerheitsgrad der Störung und anderer solcher Faktoren. Ein gewöhnlich ausgebildeter Arzt oder Kliniker kann die wirksame Menge des Arzneimittels, die für einen bestimmten Patienten benötigt wird, leicht bestimmen und festsetzen oder verschreiben.

[0018] Andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließen pulverige Aerosolformulierungen ein, die den wirksamen Inhaltsstoff oder Wirkstoff suspendiert oder dispergiert in einem Treibmittel oder in einem Treibmittel und Lösemittel umfassen.

[0019] Das Treibmittel umfasst im Allgemeinen ein Gemisch von flüssigem Chlorfluorkohlenwasserstoffen (CFKWs), die ausgewählt werden, um den gewünschten Dampfdruck und die Stabilität der Formulierung bereitzustellen. Die Treibmittel 11, 12 und 114 sind die weithin am meisten verwendeten Treibmittel in Aerosolformulierungen zur Inhalationsverabreichung. Andere üblicherweise verwendete Treibmittel schließen die Treibmittel 113, 142b, 152a, 124 und Dimethylether ein. Die Verbindung 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist ebenso ein üblicherweise verwendetes Treibmittel für medizinische oder Arzneimittel-Aeorsolverbindungen. Das Treibmittel umfasst 40 bis 90 Gew.-% der gesamten Inhalationszusammensetzung.

[0020] Die Inhalationszusammensetzung kann auch Dispergiermittel und Lösemittel, wie Methylenchlorid, Ethanol oder Phosphat gepufferte Lösung (PBS) enthalten. Tenside wurden ebenfalls als Dispergiermittel verwendet. Solche Mittel schließen Sorbitantrioleat, Oleylalkohol, Ölsäure, Lecithin oder Öle ein, die aus natürlichen Quellen stammen, wie Maisöl, Olivenöl, Baumwollsamenöl und Sonnenblumensamenöl, sie sind nützlich, um die supendierten Partikel vor einem Agglomerieren zu bewahren. Die oberflächenaktiven Mittel liegen im Allgemeinen in Mengen vor, die 5 Gew.-% der Gesamtformulierung nicht überschreiten. Sie liegen in der Regel in dem Gewichtsverhältnis 1:100 bis 10:1 oberflächenaktives Mittel:Bisphosphonat vor, aber das oberflächenaktive Mittel kann dieses Gewichtsverhältnis überschreiten in Fällen, bei denen die Arzneimittelkonzentration in der Formulierung sehr gering ist.

[0021] Die Pulverinhalationszusammensetzung dieser Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann auch ein Schmiermittel umfassen, wie Isopropylmyristat, leichtes Mineralöl oder andere Substanzen, die Gleitfähigkeit oder Schlupf zwischen Partikeln der Verbindung sowie Schmierung für Komponententeile oder Bestandteile der Düse der Inhalationsvorrichtung bereitstellen.

[0022] Die Inhalationsformulierung der vorliegenden Erfindung kann in einer herkömmlichen Inhalationsvor richtung geliefert werden, die in der Technik eingesetzt wird für die Verabreichung einer medizinischen Verbindung.

[0023] Bei alternativen Ausführungsformen kann das Bisphosphonat durch eine beliebige Inhalationsform, die in der Technik bekannt ist, in den Respirationstrakt verabreicht werden.

[0024] Bei den Verfahren und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung wird der wirksame Inhaltsstoff oder Wirkstoff typischerweise in Beimischung mit geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, Hilfsstoffen oder Trägern verabreicht. Außerdem können, wenn es gewünscht oder notwendig ist, geeignete Bindemittel, Schmiermittel, Disintegriermittel oder Zerfallhilfsmittel oder Sprengmittel und Farbmittel auch in das Gemisch eines Wirkstoffs oder mehrerer Wirkstoffe und inertem Trägermaterialien einverleibt werden. Geeignete Bindemittel können Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie Glucose, wasserfreie Lactose, frei fließende oder fließfähige Lactose, beta-Lactose und Maissüßstoffe oder Maissüßungsmittel, natürliche und synthetische Gummi, wie Akaziengummi, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol, Wachse, Croscarmellose-Natrium und dergleichen einschließen. Die in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermittel schließen Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dergleichen ein.

[0025] Wenn eine Inhalationsvorrichtung verwendet wird, wird das Arzneimittel, das nicht in die Lungen gelangt, eventuell den Magen erreichen. Dort wird es in eine Säureform überführt. Die Säureform von Alendronat ist bekannt, schwere Ösophagustoxizitäten aufzuweisen. Um dies zu vermeiden, können Alendronatpartikel mit einem enterischen Polymer beschichtet werden, so dass das Arzneimittel nicht freigesetzt wird, bis es den Dünndarm erreicht. Sobald das Arzneimittel im Dünndarm freigesetzt wird, wird es während der Refluxreaktion nicht in den Ösophagus zurückkehren. Bei einer alternativen oder weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der wirksame Inhaltsstoff oder Wirkstoff Alendronat mit enterischen Polymeren, wie Sureteric, Celluloseacetatphthalat, einem Methacrylsäurecopolymer, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Aquacoat ECD 30, Schellack und Zein beschichtet werden.

[0026] Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

[0027] ^{14}C-Alendronat-Natrium wird von Chemsyn Science Laboratories bezogen und gefroren bei -80°C gelagert. Vor der Verwendung wird die Lösung verdünnt unter Verwendung von PBS, um eine Dosierungslösung herzustellen.

[0028] Sprague-Dawley-Ratten mit Jugular- und Oberschenkelvenenkathetern von Hilltop (Scottsdale, Pittsburgh, PA) werden verwendet. Jede Ratte wiegt zwischen 250 bis 300 g.

Beispiel 1

[0029] In diesem Beispiel werden die pharmakokinetischen Parameter nach intratrachealen (i.t.) und intravenösen (i.v.) Dosen von ^{14}C-Alendronat bewertet. Sechzehn Ratten (N=8/Gruppe, 4 männliche und 4 weibliche/Gruppe) wurden zufällig ausgewählt und in zwei Gruppen unterteilt. Die Ratten erhalten eine i.t. und i.v.

Dosis an ^{14}C-Alendronat, 250 µg (24,5 µCi/Tier). Blutproben (~0,15 ml) werden aus der Jugular- oder Schädelvene vor der Dosis (2 bis 0,25 Stunden vor dem Dosieren), 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 8, 12 und 16 Stunden nach der Dosierung für beide Gruppen entnommen. Die Vollblutproben werden gefroren bei etwa -20°C gelagert bis sie durch Zählen der Radioaktivität mit einem Flüssigszintillationsverfahren analysiert werden.

Tabelle 1: Gruppenanweisungen

Guppe Nr.	Testprobe/Verabreichungsweg	Anzahl an Tieren / Geschlecht	Tägliche Gesamtdosis (µg/Tier)	Dosierung Tage
1	^{14}C-Alendronat/i.t.	4/M & 4/W	250 µg/Tier (24,5 µCi/Tier)	1
2 .	^{14}C-Alendronat/i.v.	4/M & 4/W	250 µg/Tier (24,5 µCi/Tier)	1

[0030] Jede Ratte in der i.t. Dosisgruppe wird 5 min lang anästhesiert mit Isofluorananästhetikum (Sauerstoff mit 3,0 bis 5,0 % Isofluoran). Jede Ratte wird vertikal gehalten durch Hängen seines oberen Kiefers auf ein Gummiband, das gedehnt ist unter Verwendung von zwei Bürettenbühnen. Die i.t. Dosis wird für eine intratracheale Einflößung durch eine stumpfe Nadel aus nicht rostendem Stahl verabreicht mit einer Sondennährungsnadel, die durch den Mund eingeführt wird in die Luftröhre oberhalb der Hauptcarina.

[0031] Die Ratten in der i.v. Gruppe erhalten eine ähnliche Anästhesiebehandlung.

Tabelle 2: Dosisgehalte

Guppe Nr.	Testprobe/Verabreichungsweg	Tägliche Gesamtdosis (µg/Tier)	Dosisvolumen (ml/Tier)	Dosiskonzentration (µg/ml)
1	^{14}C-Alendronat/i.t.	250 µg/Tier (24,5 µCi/Tier)	0,30	833
2	^{14}C-Alendronat/i.v.	250 µg/Tier (24,5 µCi/Tier)	0,30a	833

[0032] Blutproben werden aus der Jugular- oder Schädelvene entnommen vor der Dosierung (2 bis 0,25 h vor dem Dosieren), 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 8, 12 und 16 Stunden nach der Dosierung für beide Gruppen. Die Proben werden hinsichtlich ^{14}C-Alendronat analysiert in einem Szintillationzähler, um die maximale Blutkonzentration (C_{MAX}), die Zeit bis zur maximalen Blutkonzentration (T_{MAX}), die Fläche unter der Blutkonzentration gegen die Zeitkurve (AUC) und die Endhalbwertszeit ($t_{1/2}$) zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 unten gezeigt.

Tabelle 3: Pharmakokinetiken von Alendronat nach intratrachealer (IT) und intravenöser (IV) Verabreichung an Ratten

Parameter	IT Verabreichung			IV Verabreichung			Verhältnis
	N[a]	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	IT/IV
C_{max} (DPM/Probe)	5	9501	2519	8	k.A.	k.A.	k.A.
T_{max} (h)	5	0,5	0	8	k.A.	k.A.	k.A.

AUC (0-∞) (DPM/Probe*h)	5	22503	4065	8	19820	18830	1,14[b]
$t_{1/2}$ Lambda z (h)	5	5,28	2,94	8	6,3	2,47	0,84

Bemerkungen:

k.A. = keine Angabe
C_{max} = maximal beobachtete Plasmakonzentration
T_{max} = Zeit von C_{max}
AUC(0-∞) = Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve extrapoliert bis auf unendliche Zeit
$T_{1/2}$ Lambda z = Halbwertszeit in Verbindung stehend mit der scheinbaren Endeliminierungsgeschwindigkeitskonstante

[0033] Die mittlere C_{MAX} von Alendronat nach einer i.t. Verabreichung betrug 9501 DPM/Probe mit einem mittleren T_{MAX} von 0,5 h. Die Bioverfügbarkeit der i.t. Dosis in Bezug auf die i.v. Dosis von Alendronat war 114 %.

[0034] Die Plasmakonzentrationen gegen die Zeit sind in den **Fig.** 1 und 2 gezeigt. Drei der Ratten in der i.t. Guppe erhielten nicht die Dosis in die Lunge, sondern in den Magen; die Ergebnisse für diese Ratten sind gezeigt als die gestrichelte Linie unten in **Fig.** 1.

[0035] Die Daten in den **Fig.** 1 und 2 zeigen, dass Alendronat schnell und vollständig aus den Lungen absorbiert wird. Daher wird erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von Alendronat, das direkt in die Lungen verabreicht wird, 100 % beträgt. Die Menge an Arzneimittel, die in die Lungen unter Verwendung einer Inhalationsvorrichtung geliefert wird, variiert von 30 bis 70 %.

Beispiel 2

[0036] In dem folgenden Beispiel wurde Alendronat mit Eudragit L-30D-55, einem enterischen Polymer, das Methacrylsäurecopolymer umfasst, beschichtet. Die folgenden Formulierungen wurden hergestellt:

I: Nicht beschichtete Alendronatkügelchen

Nu-Pareils (Zuckerkügelchen) 20/25 Mesh	868,055 mg/g
Alendronat-Natrium	47,454* mg/g
Povidon	70,602 mg/g
Talk	13,889 mg/g
gereinigtes Wasser	entfernt

(*äquivalent zu 36,363 mg/g Alendronat)

II: Beschichtete Alendronatkügelchen

Alendronatkügelchen Form I	754,955 mg/g
Eudragit L-30D-55	181,129 mg/g
Talk	36,383 mg/g
Triethylcitrat	27,533 mg/g
gereinigtes Wasser	entfernt

[0037] Unbeschichtete Alendronatkügelchen wurden hergetellt durch Lösen von Povidon und Alendronat-Natrium in gereinigtem Wasser. Talk wurde in gereinigtem Wasser suspendiert, und die Lösung und Suspension wurden vereinigt. Die Povidon-, Alendronat-Natium- und Talk-Suspension wurde auf die Nu-Pareils gesprüht. Die nicht beschichteten Alendronatkügelchen wurden ausgesiebt.

[0038] Um die beschichteten Alendronatkügelchen herzustellen, wurden Eudragit und Triethylcitrat vereinigt, um eine Suspension zu bilden. Talk und gereinigtes Wasser wurden vereinigt, um eine zweite Suspension zu bilden; und die zwei Suspensionen wurden vereinigt. Die Eudragit-, Triethylcitrat- und Talksuspensionen wur-

den auf die unbeschichteten Alendronatkügelchen gesprüht. Die fertig beschichteten Kügelchen wurden ausgesiebt.

[0039] Die fertigen enterisch beschichteten Alendronatkügelchen zusammen mit unbeschichteten Kügelchen wurden getestet hinsichtlich der Auflösung als Funktion der Zeit. Die Lösungsergebnisse zeigten, dass sich die unbeschichteten Alendronatkügelchen in 0,1 N HCl und bei pH 6,8 Phosphatpuffer freisetzten. Die enterisch beschichteten Alendronatkügelchen hatten keine Arzneimittelfreisetzung über einen Zeitraum von 2 h in 0,1 N HCl und zeigten eine ähnliche Arzneimittelfreisetzung zu den nicht beschichteten Kügelchen in pH 6,8 Phosphatpuffer. Die grafischen Auftragungen des Lösungstests können in den **Fig.** 3 und 4 gefunden werden. Die Ergebnisse zeigen, dass Alendronat enterisch beschichtet werden kann, so dass die Arzneimittelfreisetzung in 0,1 N HCl gestoppt wird und dann in pH 6,8 Phosphatpuffer freigesetzt wird.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung, umfassend eine Bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon, wobei die Bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon, mit einem enterischen Polymer beschichtet ist/sind.

2. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend einen Dosis von 50 bis 100 µg Bisphosphonsäure zur täglichen Verabreichung.

3. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend:
(a) Bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon,
(b) ein Treibmittel,
(c) gegebenenfalls einen Schmierstoff und
(d) gegebenenfalls ein Tensid.

4. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Bisphosphonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyl-iden-1,1-bisphosphonsäure; Tiludronat, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonatsäure; Pamidronat, (3-Aminohydroxypropyliden)bisphosphonsäure; Etidronat, (1-Hydroxyethyliden)bisphosphonsäure; Risedronat, 1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidenbisphosphonsäure; Zoledronat, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethan-1,1-bisphosphonsäure und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen der obigen Verbindungen.

5. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Bisphosphonsäure für Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon steht.

6. Pharmazeutische Inhalationszusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das enterische Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Sureteric, Celluloseacetatphthalat, einem Methacrylsäurecopolymer, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Aquacoat ECD 30, Schellack und Zein.

7. Verwendung einer Bisphosphonsäure, ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von oder Vorbeugung vor Knochenreabsorption, wobei das Arzneimittel für eine pharmazeutische Inhalationszusammensetzung steht, die eine Bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon, beschichtet in einem enterischen Polymer, umfasst.

8. Verwendung einer Bisphosphonsäure, ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von und Vorbeugung vor Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, wobei das Arzneimittel für eine pharmazeutische Inhalationszusammensetzung steht, die eine Bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon, beschichtet in einem enterischen Polymer, umfasst.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Bisphosphonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure; Tiludronat, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonatsäure; Pamidronat, (3-Aminohydroxypropyliden)bisphosphonsäure; Etidronat, (1-Hydroxyethyliden)bisphosphonsäure; Risedronat, 1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidenbisphosphonsäure; Zoledronat, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethan-1,1-bisphosphonsäure und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen der obigen Verbindungen.

10. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Bisphosphonsäure für Alendronat, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Gemische davon steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen