

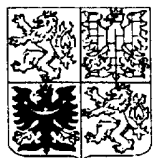
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 889

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1477-94**

(22) Přihlášeno: **15. 12. 92**

(30) Právo přednosti:
17. 12. 91 US 91/809620

(40) Zveřejněno: **15. 12. 94**
(Věstník č. 12/94)

(47) Uděleno: **10. 09. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US92/10869**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/11786**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶:

A 61 K 38/08

A 61 K 38/22

A 61 K 31/66

(73) Majitel patentu:

PROCTER AND GAMBLE
PHARMACEUTICALS, INC., Norwich, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Geddes Ann Dunbar, Oxford, OH, US;
Boyce Rogely Waite, Pottstown, PA, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jívanská
1/1273, Praha 4, 14000;

(54) Název vynálezu:

**Použití fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů nebo
jejich farmaceuticky přijatelných solí
nebo esterů a parathormonu**

(57) Anotace:

Řešení se zabývá použitím fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo este-
rů a parathormonu pro výrobu léčiva k léčení
osteoporózy.

CZ 282 889 B6

Použití fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů a parathormonu

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů a parathormonu.

10

Dosavadní stav techniky

Nejobvyklejší metabolickou poruchou kostí je osteoporóza. Osteoporóza je obecně definována jako zmenšení množství kosti nebo atrofie kosterní tkáně. Obecně existují dva typy osteoporózy: primární a sekundární. "Sekundární osteoporóza" je výsledkem identifikovatelného chorobného procesu nebo činidla. Avšak přibližně 90 % případů všech osteoporóz jsou "primární osteoporózy". Mezi primární osteoporózy patří postmenopauzální osteoporóza, osteoporóza, související s věkem (ovlivňující většinu jednotlivců ve stáří nad 70 až 80 let) a idiopatická osteoporóza, která ovlivňuje muže a ženy ve středním věku nebo mladší muže a ženy.

20

U některých jednotlivců s osteoporózou je ztráta kostních tkání dostatečně velká na to, aby způsobila mechanické poškození struktury kostí. Dochází často ke zlomeninám kostí, například u kyčle a páteře žen, trpících postmenopauzální osteoporózou. To může vést také ke kyfóze (abnormálně zvětšené zakřivení hrudní páteře).

25

Předpokládá se, že mechanismus ztráty kostí u osteoporózy je dán nerovnováhou v procesu "remodelování" kostí. K remodelování (přestavbě) kostí dochází během života, kdy se obnovuje kostra a udržuje se pevnost kostí. Při tomto procesu dochází k erozi a doplňování diskretních míst na povrchu kostí organizovanou skupinou buněk, které se nazývají "základní multicelulární jednotky" nebo "BMU". BMU primárně sestávají z "osteoklastů" a "osteoblastů" a jejich buněčných prekurzorů. Při cyklu přestavby (remodelování) se kost resorbuje v místě aktivované "BMU" osteoklastem a vytvoří se tak resorpční dutina. Tato dutina se pak doplní kostí osteoblasty.

30

Cyklus přestavby u dospělých normálně vede k malému deficitu kostí, díky neúplnému doplňování resorpční kavity kosti. Dokonce i u zdravých dospělých tedy dochází s věkem ke ztrátě kostí. Avšak u osteoporózy existuje zvýšení počtu BMU, které jsou aktivovány. Tato zvýšená aktivace urychluje přestavbu kostí, což vede k abnormálně vysoké ztrátě kostí.

35

I když etiologie není plně pochopena, existuje mnoho rizikových faktorů, o kterých se předpokládá, že souvisejí s osteoporózou. Patří mezi ně nízká tělesná hmotnost, nízký příjem vápníku, fyzická nečinnost a nedostatek estrogenu.

40

V lékařské literatuře o "léčení" osteoporózy je popsáno mnoho prostředků a způsobů léčení. Mnohé tyto prostředky a způsoby se pokoušejí buď zpomalit ztrátu kostí, nebo produkovat čistý zisk hmotnosti kostí. Viz například R. C. Haynes, jr. a spol.; "Agents Affecting Calcification", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. vydání (A. G. Gilman, L. S. Goodman a spol., red., 1985); G. D. Whedon a spol.: "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis", Current Advances in Skeletogenesis (A. Ornoy a spol., red., 1985) a W. A. Peck a spol.: "Physician's Resource Manual on Osteoporosis" (1987), publikovaný National Osteoporosis Foundation.

50

Jedním ze způsobů léčení osteoporóz, který je navržen v literatuře, je podávání difosfonátů nebo jiných fosfonátů, aktivních na kosti. Viz například Storm a spol.: "Effect on Intermittent Cyclical

Etidronate Therapy on Bone Mineralization and Fracture Rate in Women with Post-Menopausal Osteoporosis", New England Journal of Medicine 322, 1265 (1990) a Watts a spol.: "Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis", New England Journal of Medicine 323, 73 (1990). Tato léčení, používající rozmanité difosfonáty, jsou popsána v USA patentu 4 761 406 (Flora a spol., vydaný 2. srpna 1988.), USA patentu 4 812 304 (Anderson a spol., vydaný 14. března 1989), USA patentu 4 812 311 (Uchtman, vydaný 18. dubna 1989) a v USA patentu 4 812 609 (Flora, vydaný 18. dubna 1989). Použití těchto fosfonátů pro léčení osteoporózy a dalších poruch, zahrnujících abnormální metabolismus vápníků a fosfátů, je popsáno také v USA patentu 3 683 080 (Francis, vydaný 8. srpna 1972), USA patent 4 330 537 (Francis, vydaný 28. října 1980), USA patentu 4 267 108 (Blum a spol., vydaný 12. května 1981), evropském patentovém spisu 298 553 (Ebetino, publikovaný 11. ledna 1989) a v práci Francise a spol.: "Chemical, Biochemical, and Medicinal Properties of the Diphosphonates", The Role of Phosphonates in Living Systems, kapitola 4 (1983).

Pro léčení osteoporózy byl navržen také parathormon. Tato léčení, používající parathormon, jsou popsána v následujících odkazech: Hetfi a spol.: "Increase of Whole-Body Calcium and Skeletal Mass in Normal and Osteoporotic Adult Rats Treated with Parathyroid Hormone", Clin. Sci. 62, 389 (1982), německý patentový spis DE 39 35 738 (Forssman, publikovaný 8. května 1991), USA patent 4 698 328 (Neer a spol., vydaný 6. října 1987) a USA patent 4 833 125 (Neer a spol., vydaný 23. května 1989).

Vliv podávání difosfonátu a parathormonu byl studován u krys. Tyto studie vedly k závěru, že hmotnost kostí se zvýšila více u krys, které byly léčeny difosfonátem a parathormonem, než u krys, které byly léčeny pouze parathormonem. Viz Hock a spol.: "Resorption is Not Essential for the Stimulation of Bone Growth by hPTH-(1-34) in Rats In Vivo", Jnl. of Bone and Mineral Res. 4(3), 449 (1989).

Jako léčení osteoporózy u lidí bylo navrženo cyklické podávání parathormonu a fosfonátů, aktivních na kosti. Tato léčení, která používají difosfonáty a parathormon, jsou popsána v následujících odkazech (všechny jsou zde zahrnuty jako citace): USA patent 4 822 609 (Flora, vydaný 18. dubna 1989), USA patent 4 812 304 (Anderson a spol., vydaný 14. března 1989), německý patentový spis DE 32 43 358 (Hesch, publikovaný 24. května 1984) a Hesch a spol.: "Results of a Stimulating Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38) hPTH and Diphosphonate EHDP", Klin. Wschr. 66(19), 976 (říjen 1988).

Krátkodobé používání parathormonu a fosfonátů, aktivních na kosti, je popsáno v následujících odkazech: německý patentový spis DE 32 43 358 (Hesch, publikovaný 24. května 1984) (zde dále uváděný jako "DE 32 43 358"), Hesch a spol.: "Results of a Stimulatory Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38) hPTH and Diphosphonate EHDP", Klin. Wschr. 66(19), 976 (říjen 1988) (zde dále uváděný jako "Hesch a spol."), Delling a spol.: "Morphological Study of Pelvic Crest Spongiosa in Patients with Osteoporosis during ADFR Therapy with Parathyroid Hormone and Diphosphonates", Z. Orthop. 128(1), 1 (1990) (zde dále uváděný jako "Delling a spol.") a Delmas a spol.: "The In Vivo Anabolic Effect of hPTH-(1-34) Is Blunted When Bone Resorption Is Blocked By A Bisphosphonate", J. Bone Mineral Res. 6(1), S136 (#214) (srpen 1991) (zde dále uváděný jako "Delmas").

Avšak u způsobů, popsaných v DE 32 43 358, Heschem a spol. a Delligem a spol., i když jsou užitečné pro aktivování metabolismu kostí, nebylo ukázáno, že jsou účinné při zvyšování hmotnosti kostí. Delling a spol. jsou zvláště skeptičtí, pokud jde o účinnost léčení parathormonem/difosfonátem, které by měly vést ke zvyšování hmotnosti kostí. Delling a spol. shrnují, že nebyla pozorována významná změna ve struktuře kostí a že užitečnost takového léčení je otázkou. Také Delmas je skeptický, pokud jde o účinnost léčení parathormonem a difosfonátem, jelikož jeho data naznačují, že parathormon je účinný při zvyšování tvorby kostí sám o sobě, ale jestliže se podává společně s difosfonátem, tato kombinace je pro zvýšení tvorby

kostí méně účinná než kontrola (tj. bez léčení).

- Bylo s překvapením zjištěno, že se podáváním fosfonátů a parathormonu zvětšuje hmotnost kostí. Použitím podle vynálezu se získává léčivo, účinné proti osteoporóze, jež má menší vedlejší účinky, než dosud známé přípravky.

Podstata vynálezu

- 10 Předmětem vynálezu je použití fosfono- C_{1-4} alkylfosfinátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů a parathormonu pro výrobu léčiva k léčení osteoporózy.

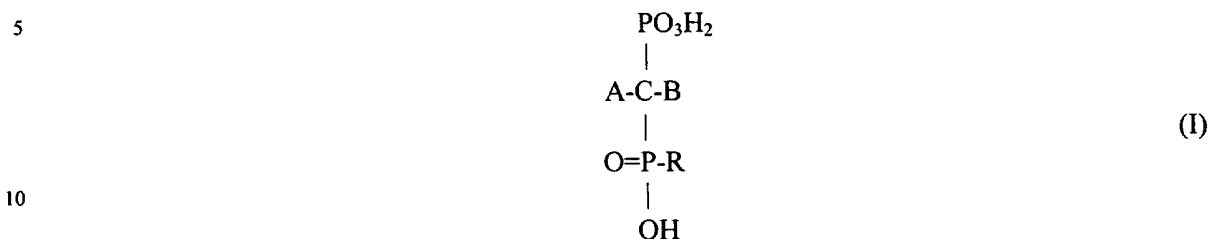
Používají se fosfono- C_{1-4} alkylfosfináty, vybrané ze skupiny, zahrnující:

- 15 N-(2'-(3'-methyl)pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
N-(2'-(5'-methyl)pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
N-(2'-(3'-methyl)piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
N-(2'-(5'-methyl)piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
2-(2'-pyridinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
20 2-(2'-piperidinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu
2-(p-aminofenyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
2-(m-aminofenyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
N-(1-(5-amino-2-methyl-1-oxo)pentyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
N-(2'-(3'-methyl)piperidinyliden)aminomethanfosfonobutylfosfinovou kyselinu,
25 S-(2'-pyridinyl)thiomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
2-(2-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
3-(N-pentyl-N-methylamino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
30 4-amino-1-hydroxybutan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
3-(N-pyrolidino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
N-cykloheptylaminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
S-(p-chlorfenyl)thiomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
(7-dihydro-1-pyridin)methanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
35 (7-dihydro-1-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
(6-dihydro-2-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu a
2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.
- 40 Podle vynálezu se používá parathormon, vybraný ze skupiny zahrnující h PTH (1-38), h PTH (1-34) a h PTH (1-37), s výhodou h PTH (1-38).

- Sloučeniny, používané podle vynálezu, musí být farmaceuticky - přijatelné. Pojem "farmaceuticky přijatelná" složka, jak se zde používá, znamená, že složka je vhodná pro použití u lidí a/nebo zvířat bez nepříznivých vedlejších účinků, jako je toxicita, dráždění a alergická odpověď, přiměřených příznivému vlivu a riziku. Termín "bezpečné a efektivní množství, jak se v popise používá, znamená množství sloučeniny, postačující k tomu, aby se dosáhla žádaná terapeutická odpověď bez vedlejších nepříznivých účinků, jako je toxicita, dráždění a alergická odpověď, přiměřených poměru příznivého vlivu a rizika.

- 50 Specifické "bezpečné a efektivní množství" se bude samozřejmě měnit v závislosti na takových faktorech, jako je stav, který je léčen, fyzický stav pacienta, doba trvání léčení, povaha současně probíhajícího léčení (pokud k nějakému dochází) a specifický prostředek, který se používá.

Účinné materiály: Fosfonáty účinné na kosti: Použití podle tohoto vynálezu zahrnuje fosfonát aktivní na kosti. Pojem "fosfonát aktivní na kosti" tak, jak je zde používán, zahrnuje jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, při čemž A, B a R znamenají, jak je uvedeno níže.

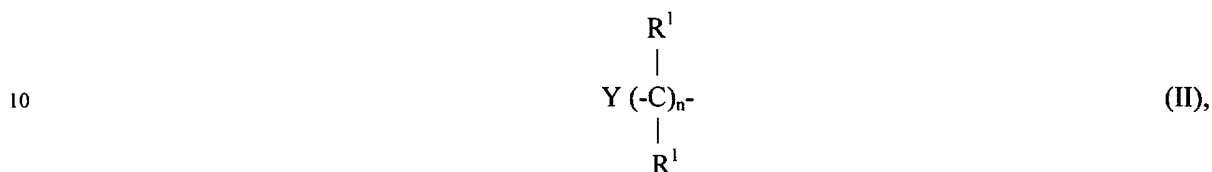
V obecném vzorci I "R" znamená hydroxylovou skupinu (u difosfonátů) nebo atom vodíku nebo alkylovou skupinu (u fosfonoalkylfosfinátů). U fosfonoalkylfosfinátů R s výhodou znamená nesubstituovanou alkylovou skupinu, zvláště nižší alkylovou skupinu. Jestliže R znamená substituovanou alkylovou skupinu, pak mezi výhodné substituenty patří atom halogenu, nesubstituovaná nebo substituovaná fenylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná pyridinylová skupina, nesubstituovaná aminová skupina, aminová skupina substituovaná jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami, hydroxylová skupina nebo karboxylová skupina. Výhodnějšími substituenty jsou atom fluoru, fenylová skupina, nesubstituovaná aminová skupina a hydroxylová skupina. Nejvýhodnějšími substituenty jsou atom fluoru (zvláště, jestliže je přítomen jako trifluormethylová skupina) a fenylová skupina.

Zvláště výhodné skupiny R ve fosfonoalkylfosfinátech znamenají nesubstituované nižší alkylové skupiny, zvláště nesubstituované nasycené nižší alkylové skupiny s přímým řetězcem. Výhodnými skupinami R jsou také methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek. butylová, terc. butylová a hexylová skupina. Výhodněji R znamená methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou skupinu. Nejvýhodněji R znamená methylovou skupinu.

V obecném vzorci I "A" znamená atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny skupiny substituenta, aminovou skupinu, substituovanou jedním substituentem nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny skupiny substituenta, aminovou skupinu, substituovanou nezávisle na sobě jednou alkylovou skupinou a jedním substituentem, hydroxylovou skupinu nebo její ester, odvozený od karboxylové kyseliny skupiny substituenta, etherovou skupinu se substituentem, thiolovou skupinu nebo thiolesterovou skupinu, odvozenou od karboxylové kyseliny skupiny substituenta, thioether se substituentem nebo jeho sulfoxidový nebo sulfonový derivát, skupinu $-\text{SO}_3\text{H}$, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu skupiny substituenta, její nesubstituovaný amid nebo její amid, substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, skupinu $-\text{COOH}$, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu skupiny substituenta, její nesubstituovaný amid nebo její substituovaný amid, který je substituován jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, aldehyd, keton se substituentem, karbamát, buď nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, peptidy s od asi 1 do asi 100, zbytků aminokyselin, nebo skupiny A a B jsou kovalentně navázány tak, že vytvoří kruh s od 3 do 7 atomů s od 0 do 3 heteroatomů, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu dusíku, síry, fosforu a kyslíku, tento kruh buď není substituován nebo je substituován jedním nebo více shora uvedenými substituenty skupiny A, nebo skupiny A a B jsou nahrazeny nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou, napojenou na geminální atom uhlíku (atom uhlíku, uvedený ve shora uvedené struktuře obecného shora I) dvojnou vazbou.

A s výhodou znamená jednu z následujících skupin:

- 1) atom vodíku,
- 5 2) atom halogenu (s výhodou atom fluoru nebo chloru, výhodněji atom fluoru),
- 3) nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu obecného vzorce II



v němž

- 15 a) n znamená číslo od 1 do 10, s výhodou od 1 do 5, výhodněji 1 nebo 2, ještě výhodněji 1,
- b) R^1 nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší
- 20 alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou jednou nižší alkylovou skupinou nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou nezávisle na sobě dvěma nižšími alkylovými skupinami, hydroxylovou skupinu nebo její ester, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, skupinu -COOH nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo její ester, odvozený od alkoholu nižší alkylové skupin,
- 25 nebo její nesubstituovatelný amid nebo její substituovaný amid, který je substituován jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami, ether nižší alkylové skupiny, skupinu -PO₃H₂ nebo její farmaceuticky přijatelné soli a nitroskupinu, nebo dvě skupiny R^1 na stejném atomu uhlíku znamenají skupinu =O nebo skupinu obecného vzorce =NR⁹ (v němž R⁹ znamená nižší alkylovou skupinu nebo může znamenat atom vodíku, jestliže existuje jiný atom dusíku, napojený na stejný
- 30 atom uhlíku jako skupina =NR⁹), nebo dvě skupiny R^1 na přilehlých atomech uhlíku mohou být nahrazeny další vazbou mezi těmito atomy uhlíku, nebo R^1 na prvním atomu uhlíku (z pravé strany shora uvedené struktury obecného vzorce II) a B (viz shora uvedená struktura obecného vzorce I) mohou být nahrazeny další vazbou a
- 35 c) Y znamená atom halogenu, nitroskupinu, kyanovou skupinu, heterocyklickou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu a její amid, odvozený od karboxylové kyseliny alkylové skupiny, heterocyklické skupiny, arylové skupiny nebo heteroarylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou jednou alkylovou, heterocyklickou, arylovou nebo heteroarylovou skupinou a její amid, odvozený od karboxylové
- 40 kyseliny alkylové skupiny, aminovou skupinu, nezávisle substituovanou jednou alkylovou skupinou a jednou alkylovou, heterocyklickou, arylovou nebo heteroarylovou skupinou, hydroxylovou skupinu a její ester, odvozený od karboxylové kyseliny alkylové, heterocyklické, arylové nebo heteroarylové skupiny, ether alkylové, heterocyklické, arylové nebo heteroarylové skupiny, thiolovou skupinu a její ester, odvozený od karboxylové kyseliny alkylové, heterocyklické, arylové nebo heteroarylové skupiny, thioetherovou skupinu alkylové, heterocyklické, arylové nebo heteroarylové skupiny a její sulfoxidové a sulfonové deriváty, skupinu -SO₃H, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid a její amid, substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, skupinu -COOH, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu
- 50 alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid a její amid, substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, skupinu PO₃H₂, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid a její amid, substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, skupinu obecného vzorce -(R⁸)PO₂H (v němž R⁸ znamená atom

vodíku nebo nesubstituovanou nižší alkylovou skupinu), její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid a její amid, substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, aldehyd, keton s alkylovou skupinou, karbamát, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, nebo
 5 peptidylovou skupinu. U difosfonátů Y s výhodou znamená heterocyklickou skupinu (s výhodou 5 až 7 členný heterocyklus s jedním nebo dvěma atomy dusíku), aminovou skupinu a substituovanou aminovou skupinu. Mezi zvláště výhodné skupiny Y patří pyridylová skupina, aminová skupina a aminová skupina, substituovaná jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami. S výhodou u fosfonoalkylfosfinátů Y znamená atom halogenu (s výhodou atom
 10 fluoru), trifluormethylovou skupinu, ether s nižší alkylovou skupinou, nesubstituovanou aminovou skupinu, její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinou a její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou nezávisle na sobě dvěma nižšími alkylovými skupinami nebo peptidylovou skupinu s od 1 do asi 6 zbytků
 15 aminokyselin,

4) cykloalkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku, s výhodou s 5 nebo 6 atomy uhlíku,

5) heterocyklickou skupinu s 5 nebo 6 atomy v kruhu, výhodněji s jedním nebo dvěma atomy
 20 dusíku v kruhu, výhodněji s jedním atomem dusíku v kruhu. Zvláště výhodnými heterocykly jsou nesubstituovaná nebo substituovaná piperidinylová, pyrrolidinylová, piperazinylová a morfolinylová skupina,

6) nesubstituovanou a substituovanou fenylovou a naftylovou skupinu,

25

7) nesubstituovanou a substituovanou 5- a 6-člennou cyklickou heteroarylovou skupinu s jedním nebo dvěma heteroatomy (zvláště heteroatomy dusíku), s výhodou pyridinylovou skupinu,

8) skupinu, která obsahuje aminovou skupinu, obecného vzorce III

30



35

v němž

a) m znamená číslo od 0 do 10, s výhodou od 0 do 5, výhodněji 0 nebo 1, výhodněji 0,

40

b) R^1 a Y znamenají, jak shora uvedeno, a

c) R^2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo acylovou skupinu, odvozenou od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny,

9) skupinu, obsahující atom kyslíku, obecného vzorce IV

45



50

v němž

- a) m znamená číslo od 0 do 10, s výhodou od 0 do 5, výhodněji 0 nebo 1, výhodněji 0 a
 b) R¹ a Y znamenají, jak shora uvedeno,

10) skupinu, obsahující atom síry, obecného vzorce V

5



10

v němž

- a) m znamená číslo od 0 do 10, s výhodou od 0 do 5, výhodněji 0 nebo 1, výhodněji 0 a
 15 b) R¹ a Y znamenají, jak shora uvedeno.

V obecném vzorci I "B" znamená atom vodíku, atom halogenu, nesubstituovanou nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy v kruhu, nesubstituovanou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu se 3 až 7 atomy v kruhu, nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo její ester, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, thiolovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou jednou nižší alkylovou skupinou nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou nezávisle na sobě dvěma nižšími alkylovými skupinami, nebo skupinu -COOH, její farmaceuticky přijatelné soli, její ester, odvozený od alkoholu nižší alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid nebo její amid, substituovaný jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami.

Pro zachování chemické stability těchto sloučenin, skupiny A a B s výhodou obě neznamenají heteroatomy (atom dusíku, kyslíku nebo síry) nebo heteroatom a atom halogenu, navázané na fosforečnanovou skupinu (tj. atom uhlíku, geminálně substituovaný atomy fosforu). Jestliže skupina A nese atom kyslíku, síry, dusíku nebo halogenu, navázaný na atomem fosforu substituovaný methylenový atom uhlíku, potom je tedy skupina B vybrána ze skupiny, sestávající z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované alkylové, cykloalkylové, heterocyklické (kde atom uhlíku heterocyklu je navázán na geminální atom uhlíku) nebo fenylové skupiny, skupiny -COOH, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejího esteru, odvozeného od alkoholu nižší alkylové skupiny, jejího nesubstituovaného amidu a jejího amidu, substituovaného jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami.

40

B s výhodou znamená atom vodíku, atom halogenu, nesubstituovanou nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou benzylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo její ester, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, thiolovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou jednou nižší alkylovou skupinou nebo její amid, odvozený od karboxylové kyseliny nižší alkylové skupiny, aminovou skupinu, substituovanou nezávisle na sobě dvěma nižšími alkylovými skupinami, nebo skupinu -COOH nebo farmaceuticky přijatelné soli a její ester odvozený od alkoholu nižší alkylové skupiny, její nesubstituovaný amid nebo její amid, substituovaný jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami.

50

Výhodněji B znamená atom vodíku, atom chloru, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, thiolovou skupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu, (N-

methyloaminovou skupinu, (N,N-dimethyl)aminovou skupinu, skupinu -COOH nebo její farmaceuticky přijatelné soli, skupinu -COOCH₃ nebo skupinu -CONH₂. Výhodněji B znamená atom vodíku, methylovou skupinu, atom chloru, aminovou nebo hydroxylovou skupinu, výhodněji atom vodíku, hydroxylovou, aminovou nebo thiolovou skupinu, výhodněji hydroxylovou skupinu. Mezi zvláště výhodné fosfonáty, aktivní na kosti, patří takové sloučeniny, v nichž A znamená skupinu, vybranou ze shora uvedených skupin ad 3) nebo ad 8) a B znamená hydroxylovou skupinu.

Zvláště výhodnými difosfonáty, užitečnými podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce VI

10



15

v němž n znamená číslo od 0 do 7 (s výhodou od 0 do 2, výhodněji 1), R¹ znamená atom vodíku, atom chloru, aminovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu (s výhodou atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu), X znamená skupinu -NH-, atom kyslíku nebo jednoduchou vazbu (s výhodou skupinu -NH- nebo jednoduchou vazbu), R² znamená 5- až 7-členný heterocyklus s 1 až 3 heteroatomy (s výhodou 6-členný heterocyklus s 1 až 2 atomy dusíku), aminovou skupinu, aminovou skupinu, substituovanou jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami, nebo atom vodíku, a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Pojem "farmaceuticky přijatelné soli a estery" tak, jak se zde používá, znamená hydrolyzovatelné estery a soli fosfonátů, aktivních na kosti, které mají stejné obecné farmakologické vlastnosti jako kyselá forma, z níž jsou odvozeny, a které jsou farmaceuticky přijatelné. Mezi farmaceuticky přijatelné soli patří například soli alkalických kovů (například sodíku a draslíku), soli alkalických zemin (např. vápníku a hořčíku), netoxických těžkých kovů (např. cínu a india), amonné soli a amonné soli, substituované nízkomolekulárním substituentem (např. mono-, di- a triethanolaminové). Výhodnými sloučeninami jsou soli sodné, draselné a amonné. Mezi farmaceuticky přijatelné estery patří nesubstituované a substituované alkyl-, aryl- a fosforyl-estery. Mezi neomezuující příklady farmaceuticky přijatelných esterů patří například isopropyl-, terc. butyl-, 2-chlorethyl-, 2,2,2-trichlorethyl-, 2,2,2-trifluorethyl-, p-toluensulfonylethyl-, gly-cyl-, sarkosyl-, benzyl-, fenyl-, 1,2-hexanoylglyceryl-, p-nitrofenyl-, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolen-4-methyl-, isopentenyl-, o-karbomethoxyfenyl-, piranoyloxymethylsalicylyl-, diethylamido-fosforyl-, pivaloyloxymethyl-, acyloxymethyl-, propionyloxymethyl-, isobutyryloxymethyl-, dodecyl-, oktadecyl a isopropyloxymethyl-estery.

Specifické příklady a definice substituentů užitečných ve sloučeninách obecných vzorců I až VI jsou popsány v evropském patentovém spisu 298 553 (Ebetino, publikovaný 11. ledna 1989) (který je zde zahrnut jako citace). Tato přihláška popisuje také fosfonoalkylfosfináty, užitečné ve způsobech podle tohoto vynálezu (kde R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu) a způsobech výroby těchto sloučenin. Způsoby výroby fosfonoalkylfosfinátů jsou popsány také v evropském patentovém spisu číslo 298 555 (Ebetino, publikovaný 11. ledna 1989) (který je zde zahrnut jako citace).

Difosfonáty, užitečné podle tohoto vynálezu (kde R znamená hydroxylovou skupinu) a způsoby výroby těchto sloučenin, jsou popsány v následujících patentových spisech (všechny jsou zde zahrnuty jako citace), USA patent 3 553 314 (Francis, vydáný 5. ledna 1971), USA patent 3 683 080 (Francis, vydáný 8. srpna 1972), USA patent 3 846 420 (Wollmann a spol., vydáný 5. listopadu 1974), USA patent 3 899 496 (Schindler a spol., vydáný 12. srpna 1975), USA patent 3 941 772 (Ploger a spol., vydáný 2. března 1976), USA patent 3 957 160 (Ploger a spol.,

vydaný 18. května 1976), USA patent 3 962 432 (Schmidt-Dunker, vydaný 8. června 1976), USA patent 3 979 385 (Wollmann a spol., vydaný 7. září 1976), USA patent 3 988 443 (Ploger a spol., vydaný 26. října 1976), USA patent 4 054 598 (Blum a spol., vydaný 18. října 1977), USA patent 4 113 861 (Fleisch a spol., vydaný 12. září 1978), USA patent 4 117 090 (Ploger, vydaný 26. září 1978), USA patent 4 134 969 (Schmidt-Dunker, vydaný 16. ledna 1979), USA patent 4 267 108 (Blum a spol., vydaný 12. května 1981), USA patent 4 304 734 (Jary a spol., vydaný 8. prosince 1981), USA patent 4 330 537 (Francis, vydaný 18. května 1982), USA patent 4 407 761 (Blum a spol., vydaný 4. října 1983), USA patent 4 469 686 (Andrews, vydaný 4. září 1984), USA patent 4 578 376 (Rosini, vydaný 25. března 1986), USA patent 4 608 368 (Blum a spol., vydaný 26. srpna 1986), USA patent 4 621 077 (Rosini a spol., vydaný 4. listopadu 1986), USA patent 4 687 767 (Bosies a spol., vydaný 18. srpna 1987), USA patent 4 687 768 (Benedict a spol., vydaný 18. října 1987), USA patent 4 711 880 (Stahl a spol., vydaný 8. prosince 1987), USA patent 4 719 203 (Bosies a spol., vydaný 12. ledna 1988), USA patent 4 927 814 (Gall a spol., vydaný 22. května 1990), USA patent 4 990 506 (Isomura a spol., vydaný 5. února 1991), německý patentový vykládací spis 2 104 476 (Worms, publikovaný 17. srpna 1972), německý patentový vykládací spis 2 343 147 (Ploeger a spol., publikovaný 3. dubna 1975), německý patentový vykládací spis 2 360 798 (Worms a spol., publikovaný 26. června 1975), německý patentový vykládací spis 2 513 966 (Schmidt-Dunker, publikovaný 7. října 1976), německý patentový vykládací spis 2 541 981 (Eimers a spol., publikovaný 24. března 1977), německý patentový vykládací spis 3 334 211 (Blum, publikovaný 4. dubna 1985), japonský patentový spis 78/59 674 (Suzuki a spol., publikovaný 29. května 1978), japonský patentový spis 79/135 724 (Suzuki a spol., publikovaný 22. října 1979), japonský patentový spis 80/98 193 (Suzuki a spol., publikovaný 25. července 1980), evropský patentový spis 88 359 (Blum a spol., publikovaný 14. září 1983), evropský patentový spis 100 718 (Brelriere a spol., publikovaný 15. února 1984), evropský patentový spis 186 405 (Benedict a spol., publikovaný 2. července 1986), evropský patentový spis 197 478 (Bosies a spol., publikovaný 15. října 1986), evropský patentový spis č. 230 068 (Benedict a spol., publikovaný 29. července 1987), evropský patentový spis 273 514 (Ebetino a spol., publikovaný 6. července 1988), evropský patentový spis 274 158 (Ebetino a spol., publikovaný 13. července 1988), evropský patentový spis 282 309 (Sakamoto a spol., publikovaný 14. září 1988), evropský patentový spis 282 320 (Isomura spol., publikovaný 14. září 1988), PCT patentový spis 87/03598 (Binderup a spol., publikovaný 18. června 1987) a PCT patentový spis 88/00590 (Gall a spol., publikovaný 28. ledna 1988).

Mezi výhodné fosfonáty, aktivní na kosti, užitečné podle vynálezu, patří: N-(2'-(3'-methyl)-pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, N-(2'-(5'-methyl)-pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, N-(2'-(3'-methyl)-piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, N-(2'-(5'-methyl)-piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, 2-(2'-pyridinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 2-(2'-piperidinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 2-(p-aminofenyl)-1-hydroxy-ethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 2-(m-aminofenyl)-1-hydroxy-ethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, N-(1-(5-amino-2-methyl-1-oxo)-pentyl)aminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, N-(2'-(3'-methyl)-piperidinyliden)aminomethylfosfonobutylfosfinová kyselina, S-(2'-pyridinyl)-thiomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, 2-(2-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 3-(N-methyl-N-methyl-amino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 4-amino-1-hydroxybutan-1-fosfonono-1-methylfosfinová kyselina, 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, N-cykloheptylaminomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, S-(p-chlorfenyl)thiomethanfosfonomethylfosfinová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)methanfosfonomethylfosfinová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinová kyselina, (6-dihydro-2-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinová kyselina, 2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinová kyselina, 1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 1-hydroxy-pentan-1,1-difosfonová kyselina, methandifosfonová kyselina, dichlor-methandifosfonová kyselina, hydroxymethandifosfonová kyselina, 1-aminoethan-1,1-

difosfonová kyselina, 2-aminoethan-1,1-difosfonová kyselina, 3-aminopropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-aminopropan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina, 3-(dimethylamino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3,3-dimethyl-3-amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, fenylaminomethan-difosfonová kyselina, N,N-dimethylaminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-hydroxyethyl)aminomethan-difosfonová kyselina, 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-difosfonová kyselina, 5-amino-1-hydroxypentan-1,1-difosfonová kyselina, 6-amino-1-hydroxyhexan-1,1-difosfonová kyselina, indan-2,2-difosfonová kyselina, hexahydroindan-2,2-difosfonová kyselina, 2-methylcyklobutan-1,1-difosfonová kyselina, 3-chlorcyklopentan-1,1-difosfonová kyselina, cyklohexan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2-pyridyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2-(5-amino)-pyridyl)-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-(5-chlor)-pyridyl)-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-(3-pikolyl))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-(4-pikolyl))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-(5-pikolyl))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-(6-pikolyl))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-2(3,4-lutidin))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-pyrimidyl)-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2-pyridyl)-2-aminoethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2-pyridyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(4-pyridyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2-(3-pikolyl))-oxaethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(N-pentyl-N-methylamino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, N-cykloheptylaminomethan-difosfonová kyselina, S-(p-chlorfenyl)-thiomethandifosfonová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)methandifosfonová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)hydroxymethandifosfonová kyselina, (6-dihydro-2-pyridin)hydroxymethandifosfonová kyselina, 2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Mezi zvláště výhodné fosfonáty, aktivní na kosti, které jsou užitečné podle tohoto vynálezu, patří: 1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, dichlormethandifosfonová kyselina, 3-amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 6-amino-1-hydroxyhexan-1,1-difosfonová kyselina, 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(N-pentyl-N-methylamino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, N-cykloheptylaminomethan-difosfonová kyselina, S-(p-chlorfenyl)-thiomethandifosfonová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)methandifosfonová kyselina, (7-dihydro-1-pyridin)hydroxymethandifosfonová kyselina, (6-dihydro-2-pyridin)hydroxymethandifosfonová kyselina, 2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Parathormon: Použití podle tohoto vynálezu zahrnuje také parathormon. Pojem "parathormon" tak, jak je zde používán, znamená přirozeně se vyskytující lidský parathormon, jeho syntetické analogy, parathormon a fragmenty parathormonu, vyrobené technologií rekombinace DNA, a fragmenty parathormonu a analogy fragmentů parathormonu. Mezi parathormon, použitelný ve způsobech podle tohoto vynálezu, patří například hPTH (1-38), hPTH (1-34) a hPTH (1-37). Podrobné popisy dostupných typů parathormonů a způsobů výroby parathormonu jsou popsány v následujících odkazech, které jsou zde zahrnuty jako citace: USA patent 4 105 602 (Colescott a spol., vydaný 8. srpna 1978), USA patent 4 698 328 (Neer a spol., vydaný 6. října 1987), USA patent 4 833 125 (Neer a spol., vydaný 23. května 1987), německý patent DE 32 43 358 (Hesch, publikovaný 24. května 1984) a německý patent DE 39 35 738 (Forssmann a spol., publikovaný 8. května 1991).

Způsoby léčení: Tento vynález poskytuje způsoby zvyšování hmotnosti kostí u člověka a dalších živočichů, kteří jsou ovlivněni osteoporózou, který se vyznačuje tím, že zahrnuje třicetidenní dobu léčení, která obsahuje režim podávání parathormonu a režim podávání difosfonátu, přičemž

a) režim podávání parathormonu spočívá v podávání parathormonu v množství od asi 4 m.j./kg za den do asi 15 m.j./kg za den s tím, že se tento parathormon podává uvedenému subjektu alespoň jeden den každých sedm dnů z třicetidenního období léčeni a

- 5 b) režim podávání difosfonátu spočívá v podávání difosfonátu v množství od asi 0,0005 mg P/kg do asi 1,0 mg P/kg za den s tím, že se tento difosfonát podává uvedenému subjektu alespoň jeden den každého třicetidenního období léčeni.

10 Třicetidenní období léčeni tedy sestává z oddělených režimů podávání každé aktivní složky, tj. jednoho pro parathormon a jednoho pro difosfonát. Parathormon musí být podán alespoň jeden den každých sedm dnů každého třicetidenního léčebného období, aby se udržel fyziologický efekt parathormonu v léčeném subjektu. Parathormon se může tedy podat každý den uvedeného třicetidenního období léčeni nebo každý druhý den, každý třetí den, každý čtvrtý den, každý pátý den nebo každý šestý den uvedeného třicetidenního období léčby. Jediným omezením je to, že
15 parathormon musí být podáván v dávce 4 až 15 m.j./kg za den alespoň jeden den každých sedm dnů uvedeného třicetidenního období léčby. Pokud se parathormon podává v dávce 4 až 15 m.j. na kg za den, může se podávat v různých dnech v různých dávkách v rozmezí 4 až 15 m.j./kg za den tak, aby tato dávka byla podána každých sedm dnů uvedeného třicetidenního období léčeni. Může být žádoucí některé dny léčeni podávat jeden typ parathormonu, v jiných dnech léčeni pak
20 jiný typ hormonu.

Vedle toho se musí během třicetidenního období léčeni alespoň jeden den podat difosfonát. Difosfonát se však může podávat každý den tohoto třicetidenního období léčby nebo každý druhý den, každý třetí den, každý čtvrtý den, každý pátý den nebo každý šestý den tohoto třicetidenního
25 období léčeni. Jediným omezením je, že difosfonát musí být podán v dávce 0,0005 mg P/kg až 1,0 mg P/kg za den alespoň jeden den tohoto třicetidenního období léčby. Pokud se difosfonát podává v dávce 0,0005 mg P/kg až 1,00 mg P/kg za den, může se podávat v různých dávkách v rozmezí 0,0005 mg P/kg až 1,0 mg P/kg v různých dnech, pokud se podá alespoň jeden den uvedeného třicetidenního období léčby. Může být žádoucí podávat některé dny léčeni jeden typ
30 difosfonátu, jiné dny jiný typ difosfonátu.

Tyto režimy léčeni se používají postupně, jeden po druhém, dokud se nezíská čistá hmotnost skeletu. Nyní budou popsány ilustrující, ale nikoliv omezující, příklady režimů léčeni podle způsobů podle tohoto vynálezu: 1) parathormon se podává v dávce asi 13 m.j./kg za den každý
35 den uvedeného třicetidenního období léčby; sedmý den tohoto období se podá vysokoúčinný difosfonát v množství asi 0,001 mg P/kg za den (jeden den), 2) difosfonát se střední účinností se podává v množství asi 0,01 mg P/kg za den po dobu pěti dnů, šestý den se začíná podávat parathormon v množství 5 m.j./kg za den po dobu 15 dnů, dvacátý první den se začne podávat difosfonát se střední účinností po dobu 5 dnů, dvacátý šestý den se začne podávat parathormon po dobu 5 dnů, 3) difosfonát se střední účinností se podává v množství asi 0,002 mg P/kg za den po dobu 14 dnů, čtvrtý den se začne podávat parathormon v množství 5 m.j./kg za den po dobu 26 dnů, 4) parathormon se podává 30 dnů v množství asi 4 m.j./kg za den, patnáctý den se začne podávat difosfonát se slabým účinkem v množství 0,2 mg P/kg za den po dobu 5 dnů, 5) parathormon se podává po dobu 30 dnů v množství 8 m.j./kg za den, desátý den, sedmnáctý den
45 a dvacátý třetí den se podá difosfonát o vysoké účinnosti v množství 0,001 mg P/kg za den, 6) difosfonát s nízkou účinností se podává v množství asi 0,2 mg P/kg za den po dobu 14 dnů, sedmý den se začne podávat parathormon v množství 4 m.j./kg za den po dobu 23 dnů, 7) difosfonát s vysokou účinností se podává v množství asi 0,01 mg P/kg za den po dobu 20 dnů, od sedmého dne se začne každý druhý den podávat parathormon v množství 10 m.j./kg za den po dobu 23 dnů, 8) difosfonát o středním účinku se podává každý druhý den v množství asi 0,02 mg P/kg za den po dobu 7 dnů, od třetího dne se podává parathormon v množství asi 10 m.j./kg za den po dobu 15 dnů, 18. den se začne podávat difosfonát každý druhý den po dobu 12 dnů v množství asi 0,02 mg P/kg za den a dvacátý pátý den se začne podávat parathormon v množství 10 m.j./kg za den po dobu 5 dnů, 9) parathormon se podává v množství asi 4 m.j./kg za den po
50

dobu 15 dnů, dvacátý den a dvacátý pátý den se podá vysokoúčinný difosfonát v množství asi 0,002 mg P/kg za den a 23. a 27. den se podá parathormon v množství asi 4 m.j./kg za den.

Pojmy "s nízkou účinností", "se střední účinností" a "s vysokou účinností" nebo "vysokoúčinný" tak, jak se zde používají, popisují anitiresorpční schopnost difosfonátu, pokud jde o kosti. Například difosfonáty o nízké účinnosti mají LED 1,0 až 0,5, difosfonáty se střední účinností mají LED 0,5 až 0,03 a vysokoúčinné difosfonáty mají LED větší než 0,03 až 0,0001.

Síla příslušného difosfonátu může být vyjádřena v pojmech jeho "LED" nebo "nejmenší efektivní dávka", což je minimální dávka difosfonátu, vyjádřená v mg P/kg, která je sama o sobě schopna způsobit významnou inhibici resorpce kosti. Specifické LED difosfonátů jsou různé podle jejich chemického složení a podle způsobu podávání (tj. orální nebo parenterální). Čím nižší je LED, tím silnější je difosfonát. Obecně je žádoucí podávat vysokoúčinný difosfonát v nižších dávkách menší počet dnů v uvedeném třicetidenním období léčby. Podobně, čím vyšší je LED, tím je difosfonát méně účinný. Obecně je pak žádoucí podávat difosfonát s nízkou účinností ve vyšších dávkách a větší počet dnů po uvedené třicetidenní období léčby.

LED fosfonátů, aktivních na kosti, se může stanovovat pomocí několika in vivo modelů, známých odborníkům. Jedním takovým modelem je tyroparatyroidektomizovaný ("TPTX") model krys. Na tomto modelu se vyhodnocují in vivo inhibiční potence resorpce kostí měřením schopnosti inhibovat zvýšení hladiny sérového vápníku, způsobené podáním parathormonu krysám, jejichž příštitná tělíska byla odstraněna. Tento model je popsán Russellem a spol.: *Calcified Tissue Research* **6**, 183 (1970), Muhlbauerem a spol.: *Mineral Electrolite Metabolism* **5**, 296 (1981), v USA patentu 4 761 406 (Flora a spol., vydáno 2. srpna 1988) a v evropském patentovém spisu 298 553 (Ebetino, publikovaný 11. ledna 1989); všechny tyto odkazy jsou zde uvedeny jako citace.

Jiným modelem je "Schenkův model", který měří vlivy fosfonátů, aktivních na kosti, na růst kostí mladých krys. Tento model je popsán Schenkem a spol.: *Calcif. Tissue Res.* **11**, 196 (1973), Shinodou a spol.: *Calcif. Tissue Int.* **35**, 87 (1983), v USA patentu 4 761 406 (Flora a spol., vydán 2. srpna 1988) a v evropském patentovém spisu 298 553 (Ebetino, publikovaný 11. ledna 1989); všechny tyto odkazy jsou zde uvedeny jako citace.

Jiným model je "ovariekтомizovaný" nebo "OVX" krysí model, který měří schopnost fosfonátů, aktivních na kosti, zabránit ztrátě kostí u kryších samic, indukované ovariektomií. Tento model popsal Wronski a spol.: *Endocrinology* **125**, 810 (1989) (tento odkaz je zde zahrnut jako citace).

LED pro parenterální dávkování výhodných fosfonátů, aktivních na kosti, použitelných v tomto vynálezu jsou: 1,0 mg P/kg pro 1-hydroxyethan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,5 mg P/kg pro dichlormethandifosfonovou kyselinu, 0,03 mg P/kg pro 3-amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,001 mg P/kg pro 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,1 mg P/kg pro 6-amino-1-hydroxyhexan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,01 mg P/kg pro N-(2-pyridyl)aminomethan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,0003 mg P/kg pro 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,0001 mg P/kg pro N-cykloheptylaminometandifosfonovou kyselinu, 0,0001 mg P/kg pro 3-(N-pentyl-N-methylamino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,01 mg P/kg pro 3-(dimethylamino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,01 mg P/kg pro 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonovou kyselinu, 0,03 mg P/kg pro N-cykloheptylaminomethandifosfonovou kyselinu a 0,3 mg P/kg pro S-(p-chlorfenyl)-thiomethandifosfonovou kyselinu (LED pro orální dávkování by bylo vyšší, podle systémové absorpce fosfonátu. Typicky je absorpce při orálním podávání od asi 1 % do asi 10 %. Orální LED jsou tedy typicky asi desetkrát až stokrát vyšší než parenterální dávky LED).

Pojem "mg P/kg" tak, jak se zde používá, znamená množství sloučeniny, vyjádřené v miligramech fosforu sloučeniny, na kilogram hmotnosti subjektu, který má být léčen. Jelikož difosfonáty mají různé molekulové hmotnosti, vyjádření podávaného množství v mg P/kg normalizuje srovnávání difosfonátů různých účinností. Pro stanovení mg P/kg, podávaných pacientovi podle způsobů podle tohoto vynálezu, se používá následující konverzní vzorec:

$$\text{mg/kg podávané sloučeniny} = \text{mg P/kg} \cdot \text{molekulová hmotnost léčiva} / \text{molekulová hmotnost dvou atomů fosforu}$$

Například 2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonát má molekulovou hmotnost 350. Dva atomy fosforu mají molekulovou hmotnost 62. Jestliže se tedy pacientovi má podat dávka 0,01 mg/kg, potom se podává dávka 0,002 mg P/kg.

Parathormon se rutinně dává v mezinárodních jednotkách (m.j.).

Způsoby podle tohoto vynálezu zahrnují léčení osteoporózy ve všech stupních poruchy. Jelikož osteoporóza je probíhající proces ztráty kostí spíše než porucha, která má diskrétní počáteční a konečný bod, "léčení" tak, jak se zde tento pojem používá, sestává z jakéhokoli způsobu, který zastavuje, zpomaluje nebo převrací proces ztráty kostí, ke kterému při osteoporóze dochází.

Výhodné způsoby podle tohoto vynálezu zahrnují léčení osteoporózy u subjektů, u kterých již došlo ke ztrátě skeletní hmotnosti (zde označovaná jako "rozvinutá osteoporóza"). Tyto způsoby léčení rozvinuté osteoporózy podle tohoto vynálezu s výhodou zahrnují podávání aktivních složek po dobu dostatečně dlouhou pro to, aby došlo ke zvýšení čisté skeletní hmotnosti uvedeného subjektu. Ke zvýšení hmotnosti může dojít u kortikální kosti, u trabekulární kosti nebo u obou. Čistá skeletní hmotnost se s výhodou zvyšuje ročně o asi 1 %.

Specifická doba, která je postačující pro to, aby se dosáhlo čistého zvýšení skeletní hmotnosti subjektu, závisí na rozmanitých faktorech. Mezi tyto faktory patří například příslušné použité aktivní složky, množství podávaných aktivních složek, stáří a pohlaví subjektu, specifická porucha, která je léčena, současně probíhající terapie (pokud nějaké existují), celkové fyzické zdraví subjektu (včetně přítomnosti jiných poruch), rozsah ztráty kostí u příslušného jednotlivce a nutriční zvyky tohoto jedince.

V terapeutických režimech, které se používají ve způsobech podle tohoto vynálezu, se s výhodou pokračuje po dobu alespoň 12 měsíců. Terapeutický režim ovšem může pokračovat neomezeně dlouho, podle rozhodnutí lékaře. Příslušný subjekt se s výhodou léčí tak dlouho, dokud se nezíská čistá skeletní hmotnost úměrně se sníženým rizikem fraktury podle hodnocení lékaře pacienta.

Pojem "podávání" ve způsobech podle tohoto vynálezu znamená jakýkoliv způsob, kterým se podle známé lékařské praxe subjektu, který je léčen, dodávají aktivní složky tak, aby efektivně docházelo k výstavbě kostí. Tyto aktivní složky se mohou podávat jakýmkoli z rozmanitých způsobů podávání, např. orálně, dermatomukózně (například kožně, sublingválně, intranazálně a rektálně), parenterálně (například podkožní injekcí, intramuskulární injekcí, intra-artikulární injekcí, intravenózní injekcí) a inhalačně. Mezi specifické způsoby podávání tedy patří, ale nejsou na ně omezeny, například orální, transdermální, mukózní, sublingvální, intramuskulární, intravenózní, intraperitoneální a subkutánní podávání a místní aplikace.

Výhodný způsob léčení osteoporózy zahrnuje počáteční diagnostický stupeň, kdy se stanovuje přítomnost poruchy. Výhodný způsob podle tohoto vynálezu obsahuje tedy stupeň stanovení diagnózy člověka, kdy se deteguje osteoporóza, a, po získání pozitivních údajů při stanovení diagnózy, stupeň podávání aktivních složek podle způsobů podle tohoto vynálezu. U způsobů léčení postmenopauzálních žen na významnou ztrátu kostí uvedený diagnostický stupeň obsahuje

stanovení diagnózy, kterou se zjišťuje menopauza. Tyto způsoby jsou dobře známy odborníkům. Patří mezi ně stanovení hmotnosti kostí a rychlosti přestavby kostí. Rychlost přestavby kostí se může stanovit měřením biochemických znaků. Viz Hui a spol.: "The Contribution of Bone Loss to Postmenopausal Osteoporosis", *Osteoporosis Int.* 1, 30 (1990). Tato práce je zde zahrnuta jako odkaz.

Vhodné způsoby stanovení diagnózy při zjišťování rozvinuté osteoporózy jsou dobře známy odborníkům. Mezi tyto způsoby patří měření radiohustoty skeletních radiogramů, kvantitativní počítačová tomografie, SEPA (single energy photon absorptiometry) a DEPA (dual energy photon absorptiometry). Diagnostické techniky, užitečné podle tohoto vynálezu, jsou popsány v příručce W. A. Pecka a spol.: *Physician's Resource Manual on Osteoporosis* (1987), publikované National Osteoporosis Foundation (zahrnuta zde jako citace).

Dávkové formy: Fosfonát, aktivní na kosti, a parathormon se mohou podávat v jakémkoliv z rozmanitých farmaceuticky přijatelných prostředků. Mezi tyto prostředky patří aktivní a farmaceuticky přijatelný nosič. Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče patří pevná nebo kapalná plnidla, ředidla nebo opouzdřovací látky a jejich směsi, které jsou vhodné pro podávání člověku nebo nižším živočichům. Pojem "slučitelný" tak, jak je zde používán, znamená složky farmaceutického prostředku, které je možno smíchat s aktivními složkami a spolu navzájem tak, aby nedošlo k žádným interakcím, které by podstatně snížily farmaceutickou účinnost farmaceutického prostředku za obvyklých podmínek používání. Farmaceuticky přijatelné nosiče musí ovšem mít dostatečně vysokou čistotu a dostatečně nízkou toxicitu, aby byly vhodné pro podávání léčenému člověku nebo léčeným nižším živočichům.

Mezi některé příklady látek, které mohou sloužit jako farmaceutický nosič, patří: cukry, jako je laktóza, glukóza a sacharóza, škroby, jako je kukuřičný škrob a bramborový škrob, celulóza a její deriváty, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza, acetát celulózy, práškový tragan, slad, želatina, talek, kyselina stearová, stearat hořečnatý, rostlinné oleje, jako je arašidový olej, olej z bavlníkových semen, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej nebo kakaový olej, polyoly, jako je propylenglykol, glycerin, sorbitol, manitol a polyethylenglykol, agar, kyselina alginová, nepyrogenní voda, isotonický solný roztok, fosforečnanové pufrovací roztoky, zvlhčovací činidla a mazadla, jako je laurylsulfát sodný, barviva, ochucovací činidla a ochranná činidla. Ve farmaceuticky přijatelném nosiči pro použití v prostředcích podle tohoto vynálezu mohou být zahrnuty další slučitelné farmaceutické přísady a aktivní činidla.

Výběr farmaceuticky přijatelného nosiče, který se použije společně s aktivní složkou, je dán způsobem, kterým se má aktivní složka podávat. Jestliže se má aktivní složka podávat injekčně, výhodným farmaceutickým nosičem je sterilní voda, fyziologický solný roztok nebo jejich směs. Hodnota pH tohoto parenterálního prostředku se s výhodou upraví na asi 7,4. Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče pro místní aplikaci patří nosiče, známé odborníkům pro použití v krémech, gelech, pásech, náplastích a podobných prostředcích pro místní dodávání.

Farmaceuticky přijatelné nosiče, používané spolu s aktivními složkami, se používají v takové koncentraci, která je postačující pro to, aby se dosáhlo praktické velikosti vzhledem k dávkování. Farmaceuticky přijatelné nosiče mohou celkem obsahovat od asi 0,1 do asi 99,9 hmotnostních % farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu, s výhodou od asi 5 do asi 80 %, nejvýhodněji od asi 10 do asi 50 %.

Výhodným způsobem podávání difosfonátů je orální podávání v jednotkové dávkové formě (tj. dávkové formě, obsahující takové množství aktivní složky, které je vhodné pro podání v jedné dávce, podle lékařské praxe). Mezi výhodné dávkové formy difosfonátu patří tablety, tobolky, suspenze a roztoky, které obsahují bezpečné a efektivní množství aktivní složky. Farmaceuticky přijatelné nosiče, vhodné pro přípravu jednotkových dávkových forem pro orální podávání, jsou dobře známy odborníkům. Jejich výběr závisí na sekundárních úvahách, jako je chuť, cena

a stabilita obalu, což jsou vlastnosti, které nejsou rozhodující pro účely podle tohoto vynálezu, a které mohou být bez obtíží prováděny zručnými odborníky. Orální jednotkové dávkové formy fosfonátu, aktivního na kosti, s výhodou obsahují fosfonát v množství od asi 0,0005 mg P/kg orálně za den do asi 1,0 mg P/kg orálně za den.

5

Výhodným způsobem podávání parathormonu je subkutánní injekce v jednotkové dávkové formě. Výhodnými jednotkovými dávkovými formami injektovatelného parathormonu jsou sterilní roztok vody, fyziologický solný roztok nebo jejich směsi. Hodnota pH uvedených roztoků by měla být upravena na asi 7,4. Jednotkové dávkové formy parathormonu s výhodou obsahují od asi 4 m.j. do asi 15 m.j. na kg za den.

10

Sestavy: Tento vynález poskytuje také sestavy (kity) pro konvenční a efektivní provádění způsobů podle vynálezu. Takové sestavy obsahují jednu nebo více jednotkových dávek fosfonátu, aktivního na kosti, jednu nebo více jednotkových dávek parathormonu a prostředky pro usnadnění compliance se způsoby podle tohoto vynálezu. Tyto sestavy poskytují vhodné a efektivní prostředky pro zajištění toho, aby subjekt, který má být léčen, bral příslušnou aktivní složku ve správném dávkování správným způsobem. Mezi prostředky těchto sestav patří jakékoliv prostředky, které usnadňují podávání účinných složek způsoby podle tohoto vynálezu. Mezi tyto prostředky patří pokyny, balení, prostředky pro dispensaci a jejich kombinace. Příklady balení a prostředků pro dispensaci jsou dobře známy odborníkům. Patří sem například ty, které jsou popsány v USA patentech 4 761 406 (Gloria a spol., vydaný 2. srpna 1988), 4 812 311 (Uchtman, vydaný 14. března 1989) a 4 833 125 (Neer a spol., vydaný 23. května 1989), které jsou zde všechny zahrnuty jako citace.

15

Následující neomezuující příklady ilustrují prostředky, způsoby a použití tohoto vynálezu.

20

Příklady provedení vynálezu

25

Příklad 1

30

Kavkazská pacientka o hmotnosti přibližně 60 kg s diagnózou postmenopauzální osteoporózy se léčí způsobem podle tohoto vynálezu. Specificky se podává (pacient sám sobě) po dobu jednoho roku:

35

- 1) parathormon (lidský syntetický fragment 1-34 nebo h PTH 1-34) subkutánně v dávce 13 m.j./kg insulinovou injekční jehlou do předního stehna po dobu pěti dnů každý týden a
- 2) difosfonát, 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, orálně jako tableta, obsahující 0,002 mg P na kg za den.

40

Po jednom roce se provede biopsie kyčelní vyčnělé kosti. Zjistí se tak zvýšení střední hustoty stěny představovaných jednotek (BMU) a tyto hodnoty se srovnají s původní (základní, kontrolní) biopsií. Aktivační frekvence a hloubka resorpčních kavit na spongiozních, kortikálních a endokortikálních povrchích nebyla významně zvýšena nad základní (kontrolní) hodnoty.

45

Příklad 2

50

Africko-americký muž (s netraumatickými frakturami) o hmotnosti přibližně 68 kg se léčí na idiopatickou osteoporózu způsobem podle tohoto vynálezu. Specificky se podává (pacient sám sobě) každý den po dobu dvou let injekce parathormonu (h PTH 1-38) subkutánně v dávce 8 m.j./kg. Vedle toho se každý týden bere orálně difosfonát, 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-

difosfonová kyselina, jako tableta, která obsahuje 0,03 mg P/kg za den. Terapeutická odpověď spongiozní kosti se sleduje kvantitativní počítačovou tomografií páteře. Na konci dvou let pacient vykazoval zvýšení 14,5 mg/ml minerálu kosti páteře nad základní hodnotu. Odpověď na terapii kortikální kosti se měří SPA (single photon absorptiometry) radiu, který nevykazuje žádnou ztrátu obsahu minerálu kostí (ve skutečnosti malý zisk) při srovnání s kontrolním měřením. Nebyly pozorovány žádné netraumatické zlomeniny.

Příklad 3

Ženě z Orientu s chronickým astma o hmotnosti asi 60 kg byla diagnostikována osteoporóza, indukovaná glukokortikoidy. Tato žena byla léčena způsobem podle tohoto vynálezu. Konkrétně jí byl podáván hPTH 1-34 jako denní nazální sprej v množství 5 m.j./kg. Vedle toho jí byla každý týden aplikována transdermální náplast, která dodávala denní systémovou dávku 0,005 mg P/kg za den difosfonátu, 3-amino-1-hydroxypropan-1,1-difosfonové kyseliny. Po jednom měsíci léčení byla odebrána krev a analyzována na specifický kostní marker, osteokalcin, a kostní a celková alkalická fosfatáza. Hodnoty osteokalcinu byly zvýšeny o 57 % a jak kostní, tak celková alkalická fosfatáza byly nepatrně zvýšeny ve srovnání s hodnotami před léčením. Tato zjištění jsou v souladu se zvýšenou funkcí osteoblastů bez velmi urychlené přeměny kostí.

Příklad 4

Kavkazský muž o hmotnosti přibližně 65 kg byl léčen způsobem podle tohoto vynálezu, jmenovitě parathormonem s následným léčením difosfonátem, 1-hydroxyethan-1, 1-difosfonátem. Parathormon hPTH 1-34 byl podáván samotným pacientem injekcí po dobu 3 měsíců v dávce 10 m.j./kg. Hustota kostí na stínítku při DPA (dual photon absorptiometry) ukázala zvýšení hmotnosti kostí. Aby se tento zisk udržel, zastavilo se podávání parathormonu a pacientovi byl předepsán difosfonát, 1-hydroxyethan-1,1-difosfonát, který se začal orálně podávat jednou denně každý týden od následujícího týdne a v podávání se pokračovalo po dobu 3 měsíců (jako tableta obsahující 0,90 mg P/kg a den). Vyhodnocení přístrojem, měřícím hustotu kostí, na konci terapie 1-hydroxyethan-1,1-difosfonátem ukázalo zachování hmotnosti kostí. Tento pacient by mohl být převeden zpět na parathormon, kdyby se na konci následujícího tříměsíčního období ukázalo, že došlo k významné ztrátě kostí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů a parathormonu pro výrobu léčiva k léčení osteoporózy.

2. Použití podle nároku 1 fosfono-C₁₋₄alkylfosfinátů, vybraných ze skupiny zahrnující

N-(2'-(3'-methyl)pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 N-(2'-(5'-methyl)pyridinyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 N-(2'-(3'-methyl)piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 N-(2'-(5'-methyl)piperidinyliden)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 2-(2'-pyridinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 2-(2'-piperidinyl)ethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu
 2-(p-aminofenyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,

- 2-(m-aminofenyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 N-(1-(5-amino-2-methyl-1-oxo)pentyl)aminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 N-(2'-(3'-methyl)piperidinylden)aminomethanfosfonobutylfosfinovou kyselinu,
 S-(2'-pyridinyl)thiomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 5 2-(2-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 3-(N-pentyl-N-methylamino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 4-amino-1-hydroxybutan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 10 3-(N-pyrolidino)-1-hydroxypropan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,
 N-cykloheptylaminomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 S-(p-chlorfenyl)thiomethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 (7-dihydro-1-pyridin)methanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 (7-dihydro-1-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu,
 15 (6-dihydro-2-pyridin)hydroxymethanfosfonomethylfosfinovou kyselinu a
 2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxyethan-1-fosfono-1-methylfosfinovou kyselinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

- 20 3. Použití podle nároku 1 parathormonu, vybraného ze skupiny, zahrnující h PTH (1-38),
 h PTH (1-34) a h PTH (1-37), s výhodou h PTH (1-38).

25

Konec dokumentu
