(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-528365
(P2004-528365A)
(43)公表日　平成16年9月16日(2004.9.16)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 31/663	A61K	31/663	4C076
A61K 9/72	A61K	9/72	4C086
A61K 47/32	A61K	47/32	
A61K 47/38	A61K	47/38	
A61K 47/44	A61K	47/44	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 24 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-586951(P2002-586951)
(86)(22)出願日　平成14年5月2日(2002.5.2)
(85)翻訳文提出日　平成15年11月4日(2003.11.4)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/004821
(87)国際公開番号　WO2002/089816
(87)国際公開日　平成14年11月14日(2002.11.14)
(31)優先権主張番号　09/847,827
(32)優先日　平成13年5月2日(2001.5.2)
(33)優先権主張国　米国(US)
(81)指定国　EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃

最終頁に続く

(54)【発明の名称】骨再吸収症および骨粗しょう症の処置または予防におけるビスホスホネートの吸入投与方法

(57)【要約】
本発明は吸入用剤型としたビスホスホネートを投与することによる、閉経後婦人の骨粗しょう症、ページェット病および過カルシウム血症を含むヒトでの骨疾患の処置および予防に関する。また本発明は骨疾患の処置および予防に適する吸入用医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
処置が必要なヒトの呼吸器官内に治療的有効量のビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩またはその混合物を投与することを含む、処置が必要なヒトの骨再吸収症を処置または予防する方法。
【請求項２】
治療的有効量のビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩またはその混合物を呼吸器官内に投与することによって、閉経後婦人の骨粗しょう症を処置または予防する方法。
【請求項３】
ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；チルドロネート(tiludronate)、４－クロロフェニルチオメチレンビスホスホナト酸；パミドロネート、(３－アミノヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－1－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩から構成される群から選択される、処置が必要なヒトの骨再吸収症を処置または予防する請求項１に記載の方法。
【請求項４】
ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩およびその混合物である、処置が必要なヒトの骨再吸収症を処置または予防する請求項１に記載の方法。
【請求項５】
ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；チルドロネート(tiludronate)、４－クロロフェニルチオメチレンビスホスホナト酸；パミドロネート、(３－アミノヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－1－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩から構成される群から選択される、閉経後婦人の骨粗しょう症を処置または予防する請求項２に記載の方法。
【請求項６】
ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩およびその混合物である、閉経後婦人の骨粗しょう症を処置または予防する請求項２に記載の方法。
【請求項７】
ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩またはその混合物を含む、吸入用医薬組成物。
【請求項８】
毎日の投与のためにビスホスホン酸５０～１００μｇを含有する、請求項７に記載の吸入用医薬組成物。
【請求項９】
以下のもの：
(ａ)ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩、またはその混合物、
(ｂ)プロペラント、
(ｃ)所望により潤滑剤、および
(ｄ)所望により界面活性剤
を含む、請求項７に記載の吸入用医薬組成物。
【請求項１０】
ビスホスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；テルドロネート(teludronate)、４－クロロフェニルチオメチレン

ビスホスホナト酸；パミドロネート、(３－アミノヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－1－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩から構成される群から選択される、請求項７に記載の吸入用医薬組成物。

【請求項１１】

ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩またはその混合物である、請求項７に記載の吸入用医薬組成物。

【請求項１２】

ビスホスホン酸が腸溶性ポリマーでコーティングされている、請求項７に記載の吸入用医薬組成物。

【請求項１３】

ビスホスホン酸がシュレテリック(sureteric)、酢酸セルロースフタレート、メタクリル酸共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクアコートＥＣＤ３０、シェラックおよびゼインから構成される群から選択される腸溶性ポリマーでコーティングされている、請求項１２に記載の吸入用医薬組成物。

【請求項１４】

ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；テルドロネート、４－クロロフェニルチオメチレンビスホスホナト酸；パミドロネート、(３－アミノヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－1－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩から構成される群から選択される、請求項１２に記載の吸入用医薬組成物。

【請求項１５】

ビスホスホン酸がアレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸、その医薬的に許容される塩またはその混合物である、請求項１２に記載の吸入用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は吸入用剤型のビスホスホネートの投与による閉経後婦人の骨粗しょう症、ページェット病および過カルシウム血症を含む、ヒトでの骨疾患の処置および予防に関する。本発明はまた骨疾患の処置および予防に適する吸入用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ビスホスホネートはこの技術分野では骨再吸収阻害剤として知られている。ビスホスホネートの例には、アレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；チルドロネート、４－クロロフェニルチオメチレンビスホスホナト酸；パミドロネート、(３－アミノ-ヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジニル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－１－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩が含まれる。

【０００３】

ビスホスホネートおよびその医薬的に許容される塩は、たとえば骨粗しょう症などのような骨疾患の処置および予防に有用である。特に、ビスホスホネートは尿路結石症の処置に有用であり、また骨再吸収を阻害することができる。ビスホスホネートはまた骨粗しょう

症に罹患している婦人で非椎骨骨折の危険率を低下させるために有用であり、また高カルシウム血症およびページェット病の治療剤として有用である。

【０００４】

前記病状に対する最近の処置法はビスホスホン酸の医薬的有効量をたとえば錠剤などのような経口剤の剤型で投与することからなる。ビスホスホネートは脈管内法で投与してもよい。ビスホスホネートの利点として骨重量および骨密度に対する効果が観察される。しかしながら、経口投与用剤型および脈管内投与用剤型の生物学的利用能は著しく低い。場合によっては生物学的利用能が１％以下の例もある。従ってビスホスホネートの生物学的利用能が実質的に増大するビスホスホネートの投与経路を見出すことは好ましい。それに加えて、経口薬剤型のビスホスホネート遊離酸、たとえば４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸などは種類によっては胃を刺激することがあり、それ故これらのビスホスホネートは胃腸にこのような問題を起こさない経路で投与するのが好ましい。

【図面の簡単な説明】

【０００５】

【図１】図１はラットにアレンドロネート２５０μｇを呼吸器官内投与した後の毎分血中分解率(ＤＰＭ)をプロットした図である。

【図２】図２はラットにアレンドロネート２５０μｇを静脈投与した後の毎分血中分解率(ＤＰＭ)をプロットした図である。

【図３】図３はｐＨ６.８の燐酸塩および０.１Ｎ－ＨＣｌ中においてアレンドロネートのビーズ製剤が示す時間当り薬剤放出量百分率の図である。

【図４】図４はｐＨ６.８の燐酸塩および０.１Ｎ－ＨＣｌ中において腸溶性ポリマーでコーティングしたアレンドロネートのビーズ製剤が示す時間当り薬剤放出量百分率の図である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明によってビスホスホン酸またはその医薬的に許容される塩の医薬的有効量を吸入によって呼吸器官中に直接的に投与すると、経口投与または静脈内投与と比較して高い生物学的利用能を示し、ビスホスホネートの経口投与に伴う胃腸に現れる副作用を避けられることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

従って、本発明は、吸入用剤型のビスホスホネートの投与によって閉経後婦人での骨粗しょう症の処置および予防、尿路結石の処置、および骨再吸収の阻害に関する。本発明はまた閉経後婦人での骨粗しょう症の処置および予防、尿路結石の処置および骨再吸収の阻害に適する吸入用組成物に関する。

【０００８】

本発明のビスホスホネートの例には、アレンドロネート、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１,１－ビスホスホン酸；チルドロネート、４－クロロフェニルチオメチレンビスホスホン酸；パミドロネート、(３－アミノヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸；エチドロネート、(１－ヒドロキシエチリデン)ビスホスホン酸；レシドロネート、１－ヒドロキシ－２－(３－ピリジニル)エチリデンビスホスホン酸；ゾレドロネート、２－(イミダゾール－１－イル)－１－ヒドロキシエタン－１,１－ビスホスホン酸；および前記化合物の医薬的に許容される塩が含まれる。

【０００９】

前記ビスホスホン酸の医薬的に許容される塩にはアルカリ金属塩(たとえばＮａ、Ｋ塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばＣａなど)、たとえばＨＣｌなどのような無機酸の塩、およびたとえばクエン酸およびアミノ酸などのような有機酸の塩などが含まれる。ナトリウム塩の形が好適である。アレンドロネートを使用する時には、一ナトリウム塩三水和

物が最も好適である。別の態様においては、アレンドロネートは無水型で投与してもよい。

【００１０】

本発明のビスホスホネート製剤は吸入用剤型で呼吸器官内に直接的に投与される。ビスホスホネート化合物は吸入投与のために本技術分野で採用されるいかなる方法および剤型によって投与してもよい。このような方法には計量投与剤(metered dose)、噴霧器、呼吸活性化または粉末などが含まれる。

【００１１】

一態様において投与経路は粉末型である。本活性成分は粒径１から１０μｍ、好ましくは２～８μｍの粉末として使用できる。医薬的目的のためには大きな粒子は容器のバルブや開口部を塞ぐ可能性があるから本粉末の粒径は望ましくは直径を１００μｍ以上にはしない。好ましくは粉砕した固体微粉の粒径は物理学的理由から直径２５μｍまたはそれ以下、好ましくは直径約１０μｍまたはそれ以下とする。最も好ましくは吸入療法用粉末の粒径は２から１０μｍの範囲内とする。

【００１２】

製品の使用目的に起因するものでない限り粒径の下限は存在しない。本粉剤が固体の薬剤である場合には、粒径の下限は容易に体内の器官内に吸収または器官表面に残留する粒径である。直径約０．５μｍまたはそれ以下の粒子を吸入投与する時には、粒子は患者から吐き出される傾向がある。

【００１３】

本薬剤の濃度は所望の用量に依存するが、一般には０．０１から５重量％の範囲内である。吸入用剤型の薬剤の好適な日用量は５０～１００μｇであって、吸入用組成物の投与は毎日１回または１週間１回のスケジュールになろう。しかしながら、正確な治療用の用量は被投与者の年齢、体重、性別および病状；疾患の性質と重症度、その他の因子に依存する。通常の熟練した医師または臨床医はどの患者にも必要な薬剤の有効量を容易に決定して処方することができる。

【００１４】

本発明の別な態様にはプロペラント中またはプロペラントと溶媒との混合物中に懸濁または分散した活性成分を含む粉末エアロゾル製剤が含まれる。

【００１５】

一般にこのプロペラントは所望の蒸気圧および製剤の安定性を与えるように選択された液体クロロフルオロカーボン(ＣＦＣｓ)の混合物からなる。プロペラント１１、１２ および１１４は吸入投与用のエアロゾル製剤の中で最も広く使用されているプロペラントである。通常使用する別なプロペラントにはプロペラント１１３、１４２ｂ、１５２ａ、１２４およびジメチルエーテルが含まれる。１,１,１,２－テトラフルオロエタン化合物も医薬用エアロゾル製剤に通常使用されるプロペラントである。このプロペラントは吸入用組成物全体の中に４０から９０重量％で含まれる。

【００１６】

本吸入用組成物は分散剤およびたとえば塩化メチレン、エタノールまたは燐酸緩衝液(ＰＢＳ)などのような溶剤も含んでいてもよい。界面活性剤も分散剤として使用されてきた。そのような界面活性剤にはソルビタントリオレエート、オレイルアルコール、オレイン酸、レシチンまたはたとえばコーン油、オリーブ油、綿実油およびヒマワリ実油などのような天然由来の油が含まれ、懸濁した粒子を凝集させないために有用である。界面活性剤は一般に全製剤の５重量％を超えない量で存在させる。これは普通、界面活性剤とビホスホネートとの重量比１：１００から１０：１で存在させるが、製剤中の薬剤濃度が非常に低い場合には界面活性剤はこの重量比を超えてもよい。

【００１７】

この態様における本発明の粉末吸入用組成物には、たとえば本化合物粒子間に滑りを与え、ならびに吸入装置のバルブ部品との間を潤滑するイソプロピルミリステートまたは軽鉱油その他の物質のような潤滑剤が含まれ得る。

【００１８】
本発明の吸入用製剤は医薬化合物の投与用に当技術分野で採用されているいかなる在来型吸入装置に入れても投与することもできる。
【００１９】
別の態様では、このビスホスホネートを当技術分野で知られているいかなる吸入用の剤型によっても呼吸器官内に投与することもできる。
【００２０】
本発明の方法および組成物においては、活性成分を典型的には適切な医薬用希釈剤、添加剤または担体と混合して投与する。その上、所望であるか必要である時には適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤も活性成分と不活性な担体物質との混合物中に包含させることもできる。適当な結合剤には澱粉、ゼラチン、たとえばブドウ糖、無水乳糖、自由流動乳糖、ベータ乳糖およびコーンスウィートナなどのような天然起源の糖類；たとえばアラビアゴム、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス、クロスカルマロースナトリウム、その他の天然または合成ゴムを含んでいてもよい。この用量剤型中に使用する潤滑剤にはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、その他が含まれる。
【００２１】
吸入装置を使用する時に肺に進入しなかった薬剤は、胃に到達することがある。そこでは薬剤が酸型に変換される。酸型のアレンドロネートは重篤な食道毒性を有することが知られている。これを回避するためにはアレンドロネート粒子を腸溶性ポリマーでコーティングして薬剤が小腸に到達するまで薬剤を放出しないようにすることができる。この薬剤が小腸に放出された後には逆流によって食道に戻ることはないと思われる。本発明の別の態様では、活性成分アレンドロネートをたとえばシュレテリック(sureteric)、酢酸セルロースフタレート、メタクリル酸共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アクアコートＥＣＤ３０、シェラックおよびゼインなどを含む腸溶性ポリマーでコーティングすることができる。
【００２２】
本発明を以下の実施例によって説明するが、この実施例は単なる例示であって本発明の範囲を限定する意図で記載されたものではない。
【実施例】
【００２３】
^{14}Ｃ－アレンドロネート・ナトリウムはケムシンサイエンスラボラトリーズ(Chemsyn Science Laboratories)から入手し、－８０℃で保管した。使用直前に、溶液をＰＢＳで希釈して投与用液剤を作製した。
【００２４】
米国ペンシルバニア州ピッツバーグ市スコッツデールのヒルトップ社(Hilltop, Scottsdale, Pittsburg, PA)製カテーテルを頚静脈および大腿静脈に装着したスプラーク－ドーリーラットを使用した。各ラットの体重は２５０ｇから３００ｇの間であった。
【００２５】
実施例１
この実施例では^{14}Ｃ－アレンドロネートの呼吸器官内投与(ｉ．ｔ．)および静脈内投与(ｉ．ｖ．)後に観察される薬動力学的パラメータを評価した。ラット１６匹を無作為に選択して二群(ｎ＝８匹／群、雄４匹、雌４匹／群)に分けた。各ラットに^{14}Ｃ－アレンドロネート２５０μｇ(２４．５μＣｉ／動物)をｉ．ｔ．投与またはｉ．ｖ．投与した。両群とも各ラットの頚静脈または腕頭静脈から投与前(投与の２時間前から０．２５時間前)および投与後０．５、１、２、２．５、３、４、８、１２および１６時間目に血液標本(～０．１５ｍＬ)を採取した。全血標本を約－２０℃で凍結貯蔵した後、液体シンチレーション法によってその放射能を計測した。
【００２６】

表１　群の割付

【表１】

群	被検物／投与経路	動物数／性	日用量合計（μｇ／動物）	日数
1	^{14}Ｃ－アレンドロネート／呼吸器官内投与	雄４と雌４	２５０μｇ／動物（２４．５μＣｉ／動物）	1
2	^{14}Ｃ－アレンドロネート／静注投与	雄４と雌４	２５０μｇ／動物（２４．５μＣｉ／動物）	1

【００２７】

ｉ．ｔ．投与群の各ラットを約５分間イソフルラン麻酔薬(３．０から５．０％イソフルラン含有酸素)で麻酔した。ビュレットスタンド二個の間に渡したゴム製バンドに上顎を吊るして各ラットを垂直に保持した。口から気管分岐部の直上まで挿入したガバージュニードルを用いて呼吸器官内点滴用の尖っていないステンレス鋼製針でｉ．ｔ．用量を投与した。

ｉ．ｖ．投与群の各ラットも同様に麻酔した。

【００２８】

表２　投与量

【表２】

群	被検物／投与経路	総日用量μｇ／動物	投与容量 mＬ／動物	投与濃度 μｇ／ｍＬ
1	^{14}Ｃ－アレンドロネート／呼吸器官内投与	２５０μｇ／動物：２４．５μＣｉ／動物	０．３０	８３３
2	^{14}Ｃ－アレンドロネート／静注投与	２５０μｇ／動物：２４．５μＣｉ／動物	０．３０ａ	８３３

【００２９】

両群とも頚静脈または腕頭静脈から投与前(投与の２時間前から０．２５時間前まで)および投与後０．５、1、２、２．５、３、４、８、１２および１６時間目に血液標本を採取した。全血標本はシンチレーションカウンターで^{14}Ｃ－アレンドロネートについて分析して最高血中濃度(C_{max})、最高血中濃度到達時間(T_{max})、血中濃度時間曲線下面積(ＡＵＣ)、および末端半減期($t_{1/2}$)を算出した。この結果を表３に示す。

【００３０】

表３　呼吸器官内投与(ＩＴ)または静脈内投与(ＩＶ)後のラットにおけるアレンドロネートの薬動力学

【表３】

パラメータ	IT投与			IV投与			IT/IV 比
	N[a]	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	
C_{max}（DPM／標本）	5	9501	2519	8	NA	NA	NA
T_{max}（時間）	5	0.5	0	8	NA	NA	NA
AUC（0-∞）（DPM/標本*時）	5	22503	4065	8	19820	18830	1.14[b]
$t_{1/2}$ ラムダｚ（時間）	5	5.28	2.94	8	6.3	2.47	0.84

註）ＮＡ=適用外。C_{max}=計測最高血中濃度。T_{max}=C_{max}到達時間。ＡＵＣ（0-∞）=無限時間に外挿した血中濃度時間曲線下面積。$t_{1/2}$ラムダｚ=見掛けの末端排泄速度定数に関連する半減期。

【００３１】

アレンドロネートの平均C_{max}(呼吸器官内投与後)は９５０１ＤＰＭ／標本であり、平均T_{max}は０．５時間であった。アレンドロネートｉ．ｔ．投与の生物学的利用能はアレンドロネートｉ．ｖ．投与の１１４％であった。

【００３２】

血中濃度対時間曲線を図１および図２に示す。ｉ．ｔ．投与群ラットの３匹には肺臓投与ではなく胃内投与を行った。このラットの結果は図１の下部に破線で示す。

【００３３】

図１および図２のデータはアレンドロネートが肺から迅速かつ完全に吸収されることを示す。それ故、肺に直接的に投与されたアレンドロネートの生物学的利用能は１００％であることが期待される。しかしながら、吸入装置を使用すると肺に送達できる薬剤の量は３０～７０％の間で変動する。

【００３４】

実施例２

次の実施例ではメタクリル酸共重合体を含む腸溶性ポリマーであるユードラギットＬ－３０Ｄ－５５でアレンドロネートをコーティングした。次の製剤を製造した。

【表４】

Ｉ　非コーティングアレンドロネートビーズ製剤

Ｎｕ－パレリス(ショ糖球)２０／２５メッシュ	８６８．０５５ｍｇ／ｇ
アレンドロネート・ナトリウム	４７．４５４*ｍｇ／ｇ
ポビドン	７０．６０２ｍｇ／ｇ
タルク	１３．８８９ｍｇ／ｇ
精製水	除去

(＊アレンドロネート３６．３６３ｍｇ／ｇに相当)

【００３５】

【表５】

ＩＩ　コーティングしたアレンドロネートビーズ製剤

アレンドロネートのビーズ製剤Ｉ	７５４．９５５ｍｇ／ｇ
ユードラギットＬ－３０Ｄ－５５	１８１．１２９ｍｇ／ｇ
タルク	３６．３８３ｍｇ／ｇ
クエン酸トリエチル	２７．５３３ｍｇ／ｇ
精製水	除去

【００３６】

非コーティングアレンドロネートビーズ製剤は次のようにして製造した。ポビドンとアレンドロネート・ナトリウムとを精製水に溶解して溶液を製造した。タルクを精製水に懸濁して懸濁液を製造した。この溶液と懸濁液とを混合した。このポビドン、アレンドロネート・ナトリウムおよびタルクの懸濁液をＮｕ－パレリス(Ｎｕ－Ｐａｒｅｌｉｓ)に噴霧した。非コーティングアレンドロネートビーズ製剤を篩過した。

【００３７】

コーティングしたアレンドロネートビーズ製剤は次のようにして製造した。ユードラジットとクエン酸トリエチルを混合して第一の懸濁液を製造した。タルクと精製水を混合して第二の懸濁液を製造した。両懸濁液を混合した。ユードラジット、クエン酸トリエチル及びタルクを含有する懸濁液を非コーティングアレンドロネートビーズ製剤に噴霧した。出来上がったコーティングしたアレンドロネートビーズ製剤を篩過した。

【００３８】

出来上がったアレンドロネート腸溶性コーティングビーズ製剤を非コーティングビーズ製剤とともに時間の関数として溶解試験を行った。溶解試験の結果、非コーティングアレンドロネートビーズ製剤は０．１Ｎ－ＨＣｌおよびｐＨ６．８の燐酸緩衝液中で薬剤放出することを示した。腸溶性コーティングしたアレンドロネートビーズ製剤は０．１Ｎ－ＨＣｌ中では２時間薬剤を放出しなかったが、ｐＨ６．８の燐酸緩衝液中では非コーティングビーズ製剤と類似の薬剤放出を示した。図３および図４に溶解試験のグラフを示す。この結果はアレンドロネートが０．１Ｎ－ＨＣｌ中では薬剤放出を停止し、またｐＨ６．８の燐酸緩衝液中では薬剤放出を起こすように腸溶性コーティングをすることができることを示す。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089816 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/663, 9/12

(21) International Application Number: PCT/EP02/04821

(22) International Filing Date: 2 May 2002 (02.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/847,827 2 May 2001 (02.05.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except AT, US)*: NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant *(for AT only)*: NOVARTIS ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: PALEPU, Nageswara, R. [US/US]; 2012 151st Way SE, Mill Creek, WA 98012 (US).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/089816 A1

(54) Title: METHOD OF ADMINISTRATION OF BISPHOSPHONATES BY INHALATION IN THE TREATMENT OR PREVENTION OF BONE RESORPTION AND OSTEOPOROSIS

(57) Abstract: The present invention relates to the treatment and prevention of bone diseases in humans, including osteoporosis in postmenopausal women, Paget's Disease and hypercalcemia, by administration of a bisphosphonate in an inhalation form. The invention also relates to pharmaceutical inhalation compositions suitable for the treatment and prevention of bone diseases.

METHOD OF ADMINISTRATION OF BISPHOSPHONATES BY INHALATION IN THE TREATMENT OR PREVENTION OF BONE RESORPTION AND OSTEOPOROSIS

Field of the Invention

The present invention relates to the treatment and prevention of bone diseases in humans, including osteoporosis in postmenopausal women, Paget's Disease and hypercalcemia, by administration of a bisphosphonate in an inhalation form. The invention also relates to pharmaceutical inhalation compositions suitable for the treatment and prevention of bone diseases.

Background of the invention

Bisphosphonates are known in the art as bone resorption inhibitors. Examples of bisphosphonates include, alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; tiludronate, 4-chlorophenylthiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxypropylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxyethylidene)bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

Bisphosphonates, and their pharmaceutically acceptable salts, are useful in the treatment and prevention of bone diseases such as osteoporosis. Specifically, bisphosphonates are useful for the treatment of urolithiasis and are capable of inhibiting bone reabsorption. Bisphosphonates are also useful in lessening the risk of non-vertebral fractures in osteoporotic women and as a therapeutic agent for hypercalcemia and Paget's disease.

Current treatments for the above conditions comprise administration of a pharmaceutically effective amount of a bisphosphonic acid in oral dosage forms such as tablets. Bisphosphonates may also be administered by intravenous methods. The benefits of bisphosphonates are observed by its effect on bone mass and density. However oral and intravenous dosage forms have very low bioavailability. In some instances, the bioavailability is less than 1%. Accordingly, it would be desirable to find a route of administration of bisphosphonates that substantially increases its bioavailability. In addition, oral dosage forms of the free acid form of certain bisphosphonates, e.g. 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid, may result in gastric irritability, and

therefore it would also be desirable to administer these bisphosphonates by a route that avoids such gastrointestinal problems.

Description of the Figures

Figure 1 shows a plot of Plasma disintegrations per minute ("DPM") following intratracheal administration of 250 μg if alendronate to rats.

Figure 2 shows a plot of Plasma disintegrations per minute ("DPM") following intravenous administration of 250 μg if alendronate to rats.

Figure 3 shows the percent drug release verses time in pH 6.8 phosphate and 0.1 N HCl for alendronate beads.

Figure 4 shows the percent drug release verses time in pH 6.8 phosphate and 0.1 N HCl for alendronate beads coated with an enteric polymer.

Description of the Invention

It has been found, in accordance with the present invention, that administration of a pharmaceutically effective dose of a bisphosphonic acid, or its pharmaceutically acceptable salts, through inhalation directly into the respiratory tract, produces much higher bioavailability than via oral or intravenous administration and avoids the gastrointestinal problems associated with oral dosage forms of bisphosphonates.

Accordingly, the present invention relates to the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women, and the treatment of urolithiasis and the inhibition of bone reabsorption, by administration of a bisphosphonate in an inhalation form. The invention also relates to inhalation compositions suitable for the treatment of and prevention of osteoporosis in postmenopausal women, and the treatment of urolithiasis and the inhibition of bone reabsorption.

Examples of bisphosphonates of the present invention include alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; tiludronate, 4-chlorophenyl thiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxypropylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxyethylidene)bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

The pharmaceutically acceptable salts of the above bisphosphonic acids include salts of alkali metals (e.g., Na, K), alkali earth metals (e.g., Ca), salts of inorganic acids, such as HCl and salts of organic acids such as citric acid and amino acids. Sodium salt forms are preferred. When alendronate is used, the monosodium salt trihydrate form is most preferred. In an alternative embodiment, alendronate may be administered in its anhydrous form.

Bisphosphonate formulations of the present invention are administered in an inhalation dosage form directly into the respiratory tract. Bisphosphonate compounds may be administered by any of the methods and formulations employed in the art for inhalation administration. Such methods include metered dose, nebulizers, breath activated or powder.

In one embodiment, the route of administration is in a powder form. The active ingredient may be used as a powder with a particle size of 1 to 10 micrometers, preferably 2-8 micrometers. For pharmaceutical purposes the particle size of the powder should desirably be no greater than 100 microns diameter, since larger particles may clog the valve or orifice of the container. Preferably the particle size of the finely-divided solid powder should for physiological reasons be less than 25 microns and preferably less than about 10 microns in diameter. The particle size of the powder for inhalation therapy should most preferably be in the range of 2 to 10 microns.

There is no lower limit on particle size except that imposed by the intended use of the produced. Where the powder is a solid medicament, the lower limit of particle size is that which will be readily absorbed and retained on or in body tissues. When particles of less than about one-half micron in diameter are administered by inhalation they tend to be exhaled by the patient.

The concentration of medicament depends upon the desired dosage but is generally in the range 0.01 to 5% by weight. A preferred dosage in inhalation form would be 50-100 micrograms per day and administration of the inhalation composition would be on a once a day or once a week schedule. However the precise therapeutic dosage amount will depend on the age, size, sex and condition of the subject, the nature and severity of the disorder, and other such factors. An ordinarily skilled physician or clinician can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required for a particular patient.

Other embodiments of the present invention include powdered aerosol formulations which comprise the active ingredient suspended or dispersed in a propellant or a propellant and solvent.

The propellant generally comprises a mixture of liquified chlorofluorocarbons (CFCs) which are selected to provide the desired vapor pressure and stability of the formulation. Propellants 11, 12 and 114 are the most widely used propellants in aerosol formulations for inhalation administration. Other commonly used propellants include Propellants 113, 142b, 152a 124, and dimethyl ether. The compound 1,1,1,2-tetrafluoroethane is also a commonly used propellant for medicinal aerosol formulations. The propellant comprises 40 to 90% by weight of the total inhalation composition.

The inhalation composition may also contain dispersing agents and solvents, such as methylene chloride, ethanol or phosphate buffer solution (PBS). Surfactants have also been used as dispersing agents. Such agents include sorbitan tiroleate, oleyl alcohol, oleic acid, lecithin or oils derived from natural sources, such as, corn oil, olive oil, cotton seed oil and sunflower seed oil are useful in keeping the suspended particles form agglomerating. The surface active agents are generally present in amounts not exceeding 5 percent by weight of the total formulation. They will usually be present in the weight ratio 1:100 to 10:1 surface active agent to bisphosphonate, but the surface active agent may exceed this weight ratio in cases where the drug concentration in the formulation is very low.

The powder inhalation composition of this embodiment of the present invention may also comprise a lubricant such as isopropyl myristate, light mineral oil or other substances which provide slippage between particles of the compound as well as lubrication for component parts of the valve of the inhalation device.

The inhalation formulation of the present invention can be delivered in any conventional inhalation device employed in the art for the administration of a medicinal compound.

In alternative embodiments, the bisphosphonate can be administered into the respiratory tract by any inhalation form known in the art.

In the methods and compositions of the present invention, the active ingredient is typically administered in admixture with suitable pharmaceutical diluents, excipients or carriers. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture of active ingredient(s) and inert carrier materials. Suitable binders may include starch, gelatin, natural sugars such as glucose, anhydrous lactose, free-flow lactose, beta-lactose, and corn sweeteners, natural and synthetic gums, such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethyl cellulose, polyethylene glycol, waxes, cross carmallose sodium, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium

stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like.

When using an inhalation device, the drug that does not go to the lungs will eventually reach the stomach. Where it will be converted into an acid form. The acid form of alendronate is known to have severe esophageal toxicities. To avoid this, alendronate particles can be coated with an enteric coated polymer so that the drug will not be released until it reaches the small intestine. Once the drug is released in the small intestine, it will not return to the esophagus during the reflux reaction. In an alternative embodiment of the present invention, the active ingredient, alendronate, can be coated with enteric polymers including sureteric, cellulose acetate phthalate, methacrylic acid copolymer, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, aquacoat ECD 30, shellac and zein.

The invention will now be illustrated by the following Examples, which are merely illustrative and not intended to limit the scope of the present invention.

Examples

^{14}C-alendronate sodium is obtained from Chemsyn Science Laboratories and stored frozen at ~80°C. Prior to use, the solution is diluted using PBS to make a dosing solution.

Sprague-Dawley rats with jugular and femoral vein catheters from Hilltop (Scottsdale, Pittsburgh, PA) are used. Each rat weighs between 250-300 grams.

Example 1

In this example the pharmacokinetic parameters following intratracheal (i.t.) and intravenous (i.v.) doses of ^{14}C-alendronate are evaluated. Sixteen rats (N=8/group, 4 males and 4 females/group) were randomly chosen and divided into two groups. Rats will receive an i.t. and i.v. dose of ^{14}C-alendronate, 250μg (24.5μCi/animal). Blood samples (~0.15mL) are collected from the jugular or cephalic vein at predose (2 to 0.25 hours prior to dosing), 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 and 16 hours postdose for both groups. The whole blood samples are stored frozen at approximately –20°C until analyzed by counting radioactivity by a liquid scintillation procedure.

Table 1: Group Assignments

Group No.	Test Article/Route of Administration	Number of Animals/ Gender	Total Daily Dose	Dosing Days

			(μg/animal)	
1	^{14}C-alendronate/i.t.	4/M & 4/F	250μg/animal (24.5μCi/animal)	1
2	^{14}C-alendronate/i.v.	4/M & 4/F	250μg/animal (24.5μCi/animal)	1

Each rat in the i.t. dose group is anesthetized for about 5 minutes with isoflurane anesthetic (oxygen with 3.0 to 5.0% isoflurane). Each rat is vertically held by hanging its upper jaw to a rubber band which is stretched using two burette stands. The i.t. dose is administered by a blunt stainless steel needle for intratracheal instillation with a gavage needle inserted in through the mouth into the trachea just above the main carina.

The rats in the i.v. group receive similar anesthesia treatment.

Table 2: Dose levels

Group No.	Test Article/Route of Administration	Total Daily Dose (μg/animal)	Dose Volume (ml/animal)	Dose Concentration (μg/ml)
1	^{14}C-alendronate/i.t.	250μg/animal (24.5μCi/animal)	0.30	833
2	^{14}C-alendronate/i.v.	250μg/animal (24.5μCi/animal)	0.30a	833

Blood samples are collected from the jugular or cephalic vein at predose (2 to 0.25 hours prior to dosing), 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 and 16 hours postdose for both groups. The samples are analyzed for ^{14}C-alendronate in a scintillation counter to determine the maximum blood concentration (C_{MAX}), time to maximum blood concentration (T_{MAX}), area under the blood concentration vs. time curve (AUC), and terminal half-life ($t_{1/2}$). The results are shown below in Table 3.

Table 3: Pharmacokinetics of Alendronate following Intratracheal (IT) and Intravenous (IV) Administration to Rats

	IT Administration			IV Administration			Ratio
Parameter	**N[a]**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**IT/IV**
C_{max} *(DPM/sample)*	5	9501	2519	8	NA	NA	NA
T_{max} *(hr)*	5	0.5	0	8	NA	NA	NA

AUC(0-∞) *(DPM/sample*Hr)*	5	22503	4065	8	19820	18830	1.14[b]
$t_{1/2}$ Lambda z *(hr)*	5	5.28	2.94	8	6.3	2.47	0.84

Notes: NA = Not applicable
C_{max} = Maximum observed plasma concentration
T_{max} = Time of Cmax
AUC(0-∞) = Area under the plasma concentration time curve extrapolated to infinite time
$T_{1/2}$ Lambda z = Half-life associated with apparent terminal elimination rate constant

The mean C_{MAX} of alendronate following i.t. administration was 9501 DPM/sample with a mean T_{MAX} of 0.5 hours. The bioavailability of the i.t. dose relative to the i.v. dose of alendronate was 114%.

Plasma concentrations verses time are shown in Figures 1 and 2. Three of the rates in the i.t. group did not receive the dose to the lung, but rather to the stomach; the results for these rats is shown as the dashed line at the bottom of Figure 1.

The data in Figures 1 and 2 show that alendronate is rapidly and completely absorbed from the lungs. Therefore the bioavailability of alendronate administered directly to the lungs is expected to be 100%. However, the amount of drug that can be delivered to the lungs using an inhalation device varies 30-70%.

Example 2

In the following example, alendronate was coated with Eudragit L-30D-55, a enteric polymer comprising methacrylic acid copolymer. The following formulations were prepared:

I: Uncoated Alendronate beads

Nu-Parelis (Sugar Spheres) 20/25 mesh	868.055 mg/g
Alendronate sodium	47.454* mg/g
Povidone	70.602 mg/g
Talc	13.889 mg/g
Purified water	removed

(*equivalent to 36.363 mg/g alendronate)

II: Alendronate coated beads

Alendronate beads Form I	754.955 mg/g
Eudragit L-30D-55	181.129 mg/g
Talc	36.383 mg/g
Triethyl Citrate	27.533 mg/g

Purified water	removed

Uncoated alendronate beads were prepared by dissolving povidone and alendronate sodium in purified water. Talc was suspended in purified water and the solution and suspension were combined. The povidone, alendronate sodium and talc suspension were sprayed onto the Nu-Parelis. The uncoated alendronate beads were screened.

To prepare the alendronate coated beads, Eudragit and triethyl citrate were combined to form a suspension. Talc and purified water were combined to form a second suspension; and the two suspensions were combined. The Eudragit, triethyl citrate and talc suspensions sprayed onto the uncoated alendronate beads. The finished coated beads were screened.

The finished alendronate enteric coated beads along with uncoated beads were tested for dissolution as a function of time. The dissolution results showed that the uncoated alendronate beads released in 0.1 N HCl and in pH 6.8 phosphate buffer. The enteric coated alendronate beads had no drug release for 2 hours in 0.1 N HCl and showed similar drug release to the uncoated beads in pH 6.8 phosphate buffer. Graphs of the dissolution testing can be found in the Figures 3 and 4. The results show that alendronate can be enteric coated so that drug release is stopped in 0.1 N HCl and then released in pH 6.8 phosphate buffer.

What is claimed is:

1. A method for treating or preventing bone reabsorption in a human in need thereof comprising administering to the respiratory tract of said human a therapeutically effective amount of a bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

2. A method for the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women by administration to the respiratory tract of a therapeutically effective amount of a bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

3. A method for treating or preventing bone reabsorption in a human in need thereof according to Claim 1 wherein the bisphosphonic acid is selected from the group consisting of alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; tiludronate, 4-chlorophenylthiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxypropylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxy ethylidene) bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

4. A method for treating or preventing bone reabsorption in a human in need thereof according to Claim 1 wherein the bisphosphonic acid is alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof.

5. A method for the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women according to Claim 2 wherein the bisphosphonic acid is selected from the group consisting of alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; tiludronate, 4-chlorophenylthiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxypropylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxy ethylidene) bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-

hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

6. A method for the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women according to Claim 2 wherein the bisphosphonic acid is alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof.

7. A pharmaceutical inhalation composition comprising bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

8. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 7 comprising 50-100 micrograms of bisphosphonic acid for daily administration.

9. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 7 comprising:
   (a) bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof,
   (b) propellant,
   (c) optional lubricant, and
   (d) optional surfactant.

10. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 7 wherein the bisphosphonic acid is selected from the group consisting of alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; teludronate, 4- chlorophenyl thiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxy propylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxyethylidene) bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

11. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 7 wherein the bisphosphonic acid is alendronate, 4-amino-1-hydroxy butylidene-1,1 -bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

12. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 7 wherein the bisphosphonic acid is coated with an enteric polymer.

13. A pharmaceutical inhalaiton composition according to claim 12 wherein the bisphosphonic acid is coated with an enteric polymer selected from the group consisting of sureteric, cellulose acetate phthalate, methacrylic acid copolymer, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, aquacoat ECD 30, shellac and zein.

14. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 12 wherein the bisphosphonic acid is selected from the group consisting of alendronate, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1 -bisphosphonic acid; teludronate, 4- chlorophenyl thiomethylene bisphosphonatic acid; pamidronate, (3-amino-hydroxy propylidnen) bisphosphonic acid; etidronate, (1-hydroxyethylidene) bisphosphonic acid; residronate, 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene bisphosphonic acid; zoledronate, 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-bisphosphonic acid; and the pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

15. A pharmaceutical inhalation composition according to claim 12 wherein the bisphosphonic acid is alendronate, 4-amino-1-hydroxy butylidene-1,1 -bisphosphonic acid, its pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir tional Application No
PCT/EP 02/04821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/663 A61K9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 5 958 907 A (WELSH MICHAEL J) 28 September 1999 (1999-09-28) column 7, line 14 claims 1,3	7,10 1-15
Y	WO 00 27359 A (PILKIEWICZ FRANK G) 18 May 2000 (2000-05-18) claims 1,69,71	1-15
P,A	WO 02 09631 A (UMD INC) 7 February 2002 (2002-02-07) page 1, line 7 - line 21	1-15
P,A	WO 01 82903 A (LIPOCINE INC) 8 November 2001 (2001-11-08) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 July 2002	08/08/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ernational application No.
PCT/EP 02/04821

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/04821

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5958907	A	28-09-1999	US 5686114	A	11-11-1997
WO 0027359	A	18-05-2000	AU 1621200	A	29-05-2000
			CN 1332626	T	23-01-2002
			CZ 20011581	A3	12-12-2001
			EP 1128813	A1	05-09-2001
			PL 347630	A1	22-04-2002
			WO 0027359	A1	18-05-2000
WO 0209631	A	07-02-2002	AU 7892001	A	13-02-2002
			WO 0209631	A1	07-02-2002
WO 0182903	A	08-11-2001	AU 5572801	A	12-11-2001
			WO 0182903	A1	08-11-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 3/14	Ａ６１Ｐ 3/14	
Ａ６１Ｐ 13/04	Ａ６１Ｐ 13/04	
Ａ６１Ｐ 19/00	Ａ６１Ｐ 19/00	
Ａ６１Ｐ 19/08	Ａ６１Ｐ 19/08	
Ａ６１Ｐ 19/10	Ａ６１Ｐ 19/10	

(72)発明者 ナゲスワラ・アール・パレプ
アメリカ合衆国９８０１２ワシントン州ミル・クリーク、１５１ウェイ・サウスイースト２０１２番

Ｆターム(参考) 4C076 AA31 AA65 AA93 BB27 CC09 CC21 DD27 DD67 EE16 FF05
FF25 FF27 FF33 FF34 FF68 GG16
4C086 AA01 AA02 DA34 MA02 MA03 MA05 MA38 MA56 NA10 NA11
NA13 ZA81 ZA96 ZA97 ZC21 ZC51