

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942884 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942884**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 38/29
A61K 31/66

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.12.1992 PCT/US1992/010869**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
17.12.1991 US 809620

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Procter & Gamble Pharmaceuticals Inc., 17 Eaton Avenue, Norwich, NY 13815, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Geddes, Ann Dunbar, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Boyce, Rogely Waite, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmiä osteoporoosin hoitamiseksi käyttäen bisfosfonaatteja ja par atyreoideahormonia

Förfaranden för behandling av osteoporos genom att använda bisfosfonat er och paratyreoideahormon

Menetelmiä osteoporoosin hoitamiseksi käyttäen bisfosfonaatteja ja paratyreoideahormonia

Tekniikan tason kuvaus

5 Keksinnön kohteena on menetelmiä ihmisten ja muiden eläinten luumassan lisäämiseksi, so. osteoporoosin ja vastaavien luuston metabolisten häiriöiden hoitamiseksi. Keksinnön kohteena on erityisesti hoitomenetelmiä, joissa annetaan luusto-aktiivista fosfonaattia ja paratyreoideahormonia (lisäkilpirauhashormoni, a parathyroid hormone).

10 Tavallisin metabolinen luuston häiriö on osteoporoosi. Osteoporoosi voidaan määritellä yleisesti luun määrän vähentymisenä tai luurankokudoksen surkastumisena. Osteoporoosia on tavallisesti kahta tyyppiä: primaarinen ja sekundaarinen. "Sekundaarisen osteoporoosin" aiheuttaja on tunnistettava tautiprosessi tai aine. Noin 90 % kaikista osteoporoositapauksista on kuitenkin "primaarista osteoporoosia". Tällaiseksi primaariseksi osteoporoosiksi luetaan vaihdevuosien jälkeinen osteoporoosi, ikääntymiseen liittyvä osteoporoosi (koskee enemmistöä 70 - 80-vuotiaista yksilöistä) ja idiopaattinen osteoporoosi, joka koskee keski-ikäisiä ja nuorempia miehiä ja naisia.

15 Joidenkin osteoporoosia sairastavien yksilöiden tapauksessa luukuduskato on niin suuri, että se riittää aikaansaamaan mekaanisia vaurioita luun rakenteessa. Luunmurtumia esiintyy usein esim. vaihdevuosien jälkeistä osteoporoosia sairastavien naisten lonkassa ja selkärangassa. Seurauksena voi olla myös kyfosis (epänormaali rintarangan kaartuvuuden lisääntyminen).

20 Osteoporoosissa luukadon mekanismiin uskotaan liittyvän epätasapaino "luun uudistumis" -prosessissa. Luun uudistumista tapahtuu koko eliniän ajan, jolloin luurankouusiutuu ja luu säilyy lujana. Tämä uudistuminen pitää sisällään eroosion ja erillisten kohtien täyttämisen luuston pinnassa organisoitujen, "perusmonisoluyksiköiksi" tai

"BMU:iksi" ("basic multisellular units") kutsuttujen solujen ryhmän avulla. BMU:t koostuvat pääasiallisesti "osteoklasteista", "osteoblasteista" ja niiden sellulaarisista esiasteista. Uudistumiskierrossa osteoklastit resorboivat luuta "aktivoituneen" BMU:n kohdassa, jolloin muodostuu resorptioaukko. Tämän aukon osteoblastit täyttävät sitten luulla.

Aikuisilla tämä uudistuskierto tuottaa tavallisesti pienen luuvajauksen luun resorptioaukon epätäydellisestä täyttymisestä johtuen. Siten jopa terveillä aikuisilla ilmenee ikääntymiseen liittyvää luukatoa. Osteoporoosia sairastavilla aktivoituneiden BMU:iden lukumäärä on kuitenkin lisääntynyt. Tällainen lisääntynyt aktivoituminen kiihdyttää luun uudistumista, mikä johtaa epänormaalin suureen luukatoon.

Vaikka etiologiaa ei vielä täysin tunneta, osteoporoosiin arvellaan liittyvän monia riskitekijöitä. Näihin kuuluu alhainen kehonpaino, alhainen kalsiumin saanti, fyysikaalinen toimettomuus ja estrogeenin puutos.

Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on kuvattu monia koostumuksia ja menetelmiä osteoporoosin "hoitamiseksi". Monien näiden koostumuksien ja menetelmien tarkoituksena on joko hidastaa luukatoa tai tuottaa nettolisäystä luumassaan. Ks. esim. julkaisut, R. C. Haynes Jr. et al., "Agents affecting Calcification", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. painos (A. G. Gilman, L. S. Goodman et al., toim., 1985); G. D. Whedon et al., "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis", Current Advances in Skeletogenesis (A. Ornoy et al., toim., 1985); ja W. A. Peck, et al., Physician's Resource Manual on Osteoporosis (1987), julkaisija National Osteoporosis Foundation -järjestö.

Kirjallisuudessa ehdotettujen osteoporoosin hoitomenetelmien joukossa on bisfosfonaattien tai muiden luusto-aktiivisten fosfonaattien anto. Ks. esim. julkaisut,

Storm et al., "Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mineralization and Fracture Rate in Women with Post-Menopausal Osteoporosis", 322 New England Journal of Medicine 1265 (1990); ja Watts et al.,

5 "Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis", 323 New England Journal of Medicine 73 (1990). Tällaisia hoitoja, joissa käytetään erilaisia bisfosfonaatteja on kuvattu julkaisuissa, US-patenttijulkaisu nro 4 761 406, Flora et al., myönnetty 2.8.1988; US-

10 patenttijulkaisu nro 4 812 304, Anderson et al., myönnetty 14.3.1989; US-patenttijulkaisu nro 4 812 311, Uchtman, myönnetty 14.3.1989; ja US-patenttijulkaisu nro 4 822 609, Flora, myönnetty 18.4.1989. Tällaisten fosfonaattien käyttöä osteoporoosin ja muiden epänormaalien kalsium- ja fos-

15 faattimetabolian käsittävien häiriöiden hoidossa on kuvattu myös julkaisuissa, US-patenttijulkaisu nro 3 683 080, Francis, myönnetty 8.8.1972; US-patenttijulkaisu nro 4 330 537, Francis, myönnetty 28.10.1980; US-patenttijulkaisu nro 4 267 108, Blum et al., myönnetty 12.5.1981;

20 julkaisu EP 298 553, Ebetino, julkaistu 11.1.1989; ja Francis et al., "Chemical, Biochemical, and Medicinal Properties of the Diphosphonates", The Role of Phosphonates in Living Systems, luku 4 (1983).

Myös paratyreoideahormonia on ehdotettu osteoporoosin hoitoon. Tällaisia paratyreoideahormonia hyödyntäviä

25 hoitoja on kuvattu seuraavissa viitejulkaisuissa, Hefti, et al., "Increase of Whole-Body Calcium and Skeletal Mass in Normal and Osteoporotic Adult Rats Treated with Parathyroid Hormone", 62 Clin. Sci. 389 - 396 (1982), julkaisu DE 39 35 738, Forssman, julkaistu 8.5.1991, US-patenttijulkaisu nro 4 698 328, Neer, et al., myönnetty 6.10.1987, ja US-patenttijulkaisu nro 4 833 125, Neer, et al., myönnetty 23.5.1989.

30

Rotilla tutkittiin bisfosfonaatin ja paratyreoideahormonin annon vaikutuksia. Kokeen perusteella pääteltiin,

35

että luumassa lisääntyi enemmän rotilla, joita oli hoidettu bisfosfonaatilla ja paratyreoideahormonilla, pelkästään paratyreoideahormonilla hoidettuihin rottiin nähden. Ks. julkaisu, Hook, et al., "Resorption Is Not Essential for the Stimulation of Bone Growth by hPTH-(1-34) in Rats In Vivo", 4(3) Jnl. of Bone and Mineral Res. 449 - 458 (1989).

Paratyreoideahormonin ja luusto-aktiivisten fosfonaattien jaksollista antoa on ehdotettu ihmisten osteoporoosin hoidoksi. Tällaisia hoitomenetelmiä, joissa on käytetty bisfosfonaatteja ja paratyreoideahormonia, on kuvattu seuraavissa viitejulkaisuissa, jotka kaikki liitetään viitteinä tähän hakemukseen, US-patenttijulkaisu nro 4 822 609, Flora, myönnetty 18.4.1989; US-patenttijulkaisu nro 4 812 304, Anderson, et al., myönnetty 14.3.1989; julkaisu DE 3 243 358, Hesch, julkaistu 24.5.1984 ja; Hesch, et al., "Results of a Stimulating Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38h PTH and Diphosphonate EHDP" 66(19) Klin. Wschr. 976-984 (lokakuu 1988).

Paratyreoideahormonin ja luusto-aktiivisten fosfonaattien lyhytjaksoista käyttöä on kuvattu lisäksi seuraavissa viitejulkaisuissa: julkaisu DE 3 243 358, Hesch, julkaistu 24.5.1984 (myöhemmin viitataan "DE 3 243 358"); Hesch, et al., "Results of a Stimulatory Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38)hPTH and Diphosphonate EHDP" 66(19) Klin. Wschr. 976-984 (lokakuu 1988) (myöhemmin viitataan "Hesch, et al."); Delling, et al., "Morphologic Study of Pelvic Crest Spongiosa in Patients with Osteoporosis during ADFR Therapy with Parathyroid Hormone and Diphosphonates", 128(1) Z.Orthop. 1-5 (1990) (myöhemmin viitataan "Delling, et al."; ja Delmas, et al., "The In Vivo Anabolic Effect of hPTH-(1-34) Is Blunted When Bone Resorption Is Blocked By A Bis-

phosphonate" 6(1) J. Bone Mineral Res. S136 (#214) (elokuu 1991) (myöhemmin viitataan "Delmas").

Kuitenkin menetelmät, jotka on kuvattu julkaisuissa DE 3 243 358 sekä Hesch, et al., ja Delling, et al., vaikka ovat hyödyllisiä luuston metabolian aktivoimisessa, ei ole osoitettu tehokkaiksi luumassan lisäämisessä. Delling et al. erityisesti epäilevät paratyreoideahormoni/bisfosfonaattihoidon tehokkuutta luumassan lisäämisessä. Delling et al. tulivat johtopäätökseen, että luurakenteessa ei ole havaittavissa merkittäviä muutoksia ja että tällaisen hoidon hyöty on kyseenalainen. Myös Delmas epäilee paratyreoideahormoni- ja bisfosfonaattihoidon tehokkuutta, sillä hänen tuloksensa viittaavat siihen, että paratyreoideahormoni on itsessään tehokas luun muodostuksen lisäämisessä, mutta annettuna yhdessä bisfosfonaatin kanssa yhdistelmä on kontrolloihin (so. ei hoitoa) nähden vähemmän tehokas lisäämään luun muodostusta.

Hakija on yllättäen havainnut, että luusto-aktiivisten fosfonaattien ja paratyreoideahormonien anto lisää luumassaa. Siten esillä oleva keksintö tuo esiin tehokkaita menetelmiä osteoporoosin ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi mainittuihin tekniikan tason menetelmiin nähden vähentynein sivuvaikutuksin.

Keksinnön yhteenveto

Esillä oleva keksintö tuo esiin menetelmiä osteoporoosia sairastavan ihmisen tai muun eläinchohteen luumassan lisäämiseksi, joihin menetelmiin kuuluu kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakso, joka koostuu paratyreoideahormonin anto-ohjelmasta ja bisfosfonaatin anto-ohjelmasta, jolloin

(a) mainittuun paratyreoideahormonin anto-ohjelmaan kuuluu paratyreoideahormonin anto mainitulle kohteelle siten, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan tasona noin 4 - 15 IU/kg per päivä ehdolla, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan vähintään yhtenä päivänä

aina seitsemän päivän sisällä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana; ja jolloin

(b) mainittuun bisfosfonaatin anto-ohjelmaan kuuluu bisfosfonaatin anto mainitulle kohteelle siten, että bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,0005 - 1,0 mgP/kg per päivä ehdolla, että mainittua bisfosfonaattia annetaan vähintään 1 päivänä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana.

Keksinnön kuvaus

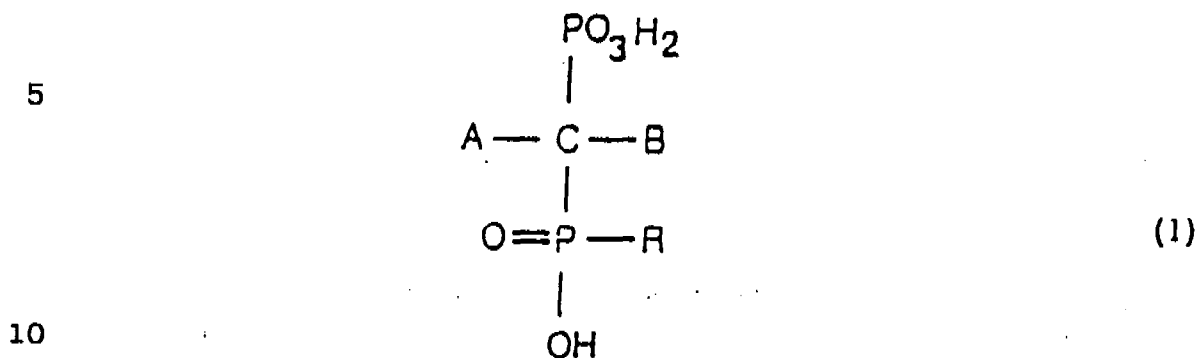
Esillä olevan keksinnön mukaiset menetelmät sisältävät luusto-aktiivisten fosfonaattien ja paratyreoidea-hormonin annon ihmiselle tai muulle eläinkohteelle. Näissä menetelmissä käytettävien erityisten yhdisteiden ja koostumusten täytyy näin ollen olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Tässä yhteydessä käytettynä "farmaseuttisesti hyväksyttävä" yhdiste on sellainen, että se soveltuu käytettäväksi ihmiselle ja/tai eläimille tarpeettomien epäedullisten sivuvaikutuksien (kuten toksisuus-, ärsytys- ja allergiavaste) ollessa sellaiset, että saavutetaan hyväksyttävä hyöty/riski-suhde. Edelleen, ilmaisulla "turvallinen ja tehokas määrä" tässä yhteydessä käytettynä tarkoitetaan yhdisteen määrään, joka on riittävä halutun terapeuttisen vasteen saamiseksi tarpeettomien epäedullisten sivuvaikutuksen (kuten toksisuus-, ärsytys- ja allergiavastetta) ollessa, että saavutetaan kohtuullinen hyöty/riski-suhde, käytettäessä esillä olevan keksinnön mukaisesti. On selvää, että erityinen "turvallinen ja tehokas määrä" vaihtelee riippuen eri tekijöistä, kuten erityinen hoidettava tila, potilaan fysikaalinen tila, hoidon kesto, samanaikaisesti annettavan hoidon (mikäli on) luonne ja käytetty erityinen valmiste.

Aktiiviset aineet

Luusto-aktiiviset fosfonaatit:

Esillä olevan keksinnön mukaisiin menetelmiin kuuluu luusto-aktiivisen fosfonaatin anto. Tässä yhteydessä

"luusto-aktiivinen fosfonaatti" voi olla yksi tai useampi yhdiste, jolla on yleinen kaava,



sekä tällaisen yhden tai useamman yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit, jolloin A, B ja R ovat myöhemmin määritellyn mukaisia.

15 Kaavassa (1) "R" on hydroksi (bisfosfonaateilla) tai vety tai alkyylili (fosfonoalkyyli fosfinaateilla). Fosfonoalkyyli fosfinaateissa R on edullisesti substituimaton alkyylili, erityisesti alempi alkyylili. Kun R on substituoitu alkyylili, edullisiin substituenteihin kuuluu halogeeni, 20 substituimaton tai substituoitu fenyyli, substituimaton tai substituoitu pyridinyyli, substituimaton amino, amino, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä, hydroksi tai karboksi. Vielä edullisempia substituenteja ovat fluori, fenyyli, substituimaton amino ja hydroksi; edelleen edullisempia ovat fluori (erityisesti esiintyessään trifluorimetyylinä) ja fenyyli.

25 Erityisen edullisia R-yksikköjä fosfonoalkyyli fosfinaateissa ovat substituimattomat alemmat alkyyliryhmät, erityisesti substituimattomat, suoraketjuiset, tyydytetyt alemmat alkyyliryhmät. Edelleen edullisia R-yksikköjä ovat 30 metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sec-butyyli, tert-butyyli ja n-heksyyli. Edullisemmin, R on metyyli, etyyli, n-propyyli tai n-butyyli. Edullisimmin, R on metyyli.

Kaavassa (1), "A" on vety; halogeeni; nitro; alkyyli; heterosykli; aryyli; heteroaryyli; substituomaton amino tai sen substituenttiryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi; amino, joka on substituoitu yhdellä substituenttiryhmällä tai sen substituenttiryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi; amino, joka on substituoitu toisistaan riippumatta yhdellä alkyyli ryhmällä ja yhdellä substituenttiryhmällä; hydroksi tai sen substituenttiryhmän karboksyylihaposta johdettu esteri; eetteri, jossa on substituenttiryhmä; tioli tai sen substituenttiryhmän karboksyylihaposta johdettu tioliesteri; tioeetteri, jossa on substituenttiryhmä, tai sen sulfoksidi- ja sulfonijohdannainen; $-SO_3H$, sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen substituenttiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituomaton amidi tai sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyli ryhmällä; $-CO_2H$, sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen substituenttiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituomaton amidi tai sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyli ryhmällä; aldehydi; ketoni, jossa on substituenttiryhmä; karbamaatti, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyli ryhmällä; peptidit, joilla on noin 1-100 aminohappoyksikköä; tai A- ja B-yksiköt ovat liittyneet toisiinsa kovalenttisesti muodostaen renkaan, jossa on 3 - 7 atomia sekä 0 - 3 heteroatomia, jotka valitaan ryhmästä, johon kuuluu typpi, rikki, fosfori ja happi, renkaan ollessa substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla yllä mainitulla A:n substituentilla; tai A- ja B-yksiköt on korvattu substituomattomalla tai substituoidulla alkyyliyksiköllä, joka on liittynyt geminaalihiileen (hiili, joka on esitetty edellä rakenteessa (1)) kaksoissidoksella.

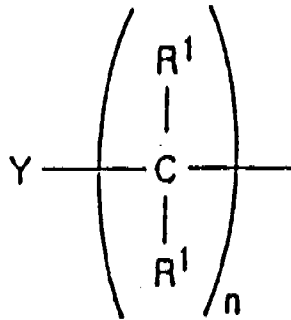
Edullisesti A on yksi seuraavista yksiköistä.

(1) vety

(2) halogeeni (edullisesti fluori tai kloori, edullisemmin fluori)

(3) substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jolla on yleinen rakenne,

5



10

(2)

jossa:

15

(a) n on kokonaisluku 1 - 10, edullisesti 1 - 5, edullisemmin 1 tai 2, edullisemmin 1;

20

(b) kumpikin R^1 on toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alempi alkyyli, substituoimaton amino tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi, amino, joka on substituoitu yhdellä alemmalla alkyyliryhmällä, tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi, amino, joka on substituoitu toisistaan riippumatta kahdella alemmalla alkyyliryhmällä, hydroksi tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu ester, $-\text{CO}_2\text{H}$ tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tai sen alemman alkyyliryhmän alkoholista johdettu ester tai sen substituoimaton amidi tai sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä, eetteri, jossa on alempi alkyyliryhmä, $-\text{PO}_3\text{H}_2$ tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja nitro, tai kaksi R^1 :tä samassa hiiliatomissa on $=\text{O}$ tai $=\text{NR}^9$ (jossa R^9 on alempi alkyyli tai voi olla vety, kun toinen typpi atomi on liittynyt samaan hiiliatomiin kuin $=\text{NR}^9$ yksikkö), tai kaksi R^1 :tä vierekkäisissä hiiliatomissa voidaan korvata hiiliatomien välisellä lisäsidoksella; tai R^1 ensimmäisessä hii-

25

30

35

liatomissa (edellä olevan rakenteen (2) oikealta puolelta) ja B (ks. edellä oleva rakenne (1)) voidaan korvata lisäsidoksella; ja

(c) Y on halogeeni; nitro; syano; heterosykli; aryyli; heteroaryyli; substituoinaton amino ja sen alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi; amino, joka on substituoitu yhdellä alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmällä ja sen alkyyliiryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi; amino, joka on substituoitu toisistaan riippumatta yhdellä alkyyliiryhmällä ja yhdellä alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmällä; hydroksi ja sen alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmän karboksyylihaposta johdettu esteri; eetteri, jossa on alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmä; tioli ja sen alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmän karboksyylihaposta johdettu tioliesteri; tioeetteri, jossa on alkyyli-, heterosykli-, aryyli- tai heteroaryyliryhmä, ja sen sulfoksidi- ja sulfonijohdannaiset; $-SO_3H$, sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen alkyyliiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituoinaton amidi ja sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliiryhmällä; $-CO_2H$, sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen alkyyliiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituoinaton amidi ja sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliiryhmällä; PO_3H_2 , sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen alkyyliiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituoinaton amidi, ja sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliiryhmällä; $-(R^8)PO_2H$ (jossa R^8 on vety tai substituoinaton alempi alkyyli), sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen alkyyliiryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituoinaton amidi, ja sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliiryhmällä; aldehydi; ketoni, jossa on alkyyliiryhmä; karbamaatti, substituoinaton tai subs-

tituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliryhmällä; tai peptidyyli. Bisfosofnaattien tapauksessa Y on edullisesti heterosykli (edullisesti 5 - 7-jäsenisiä heterosyklejä, joissa on yksi tai kaksi typpiatomia); amino; ja substituoitu amino. Erityisen edullisiin Y yksikköihin kuuluu pyridyyli, amino ja amino, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä. Edullisesti, fosfonoalkyylifosfinaattien tapauksessa, Y on halogeeni (edullisesti fluori); trifluorimetyyli; eetteri, jossa on alempi alkyyliryhmä; substituoidun amino ja sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi, amino, joka on substituoitu yhdellä alemmalla alkyyliryhmällä ja sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu amidi; amino, joka on substituoitu toisistaan riippumatta kahdella alemmalla alkyyliryhmällä; tai peptidyyli, jossa on noin 1 - 6 aminohappoyksikköä.

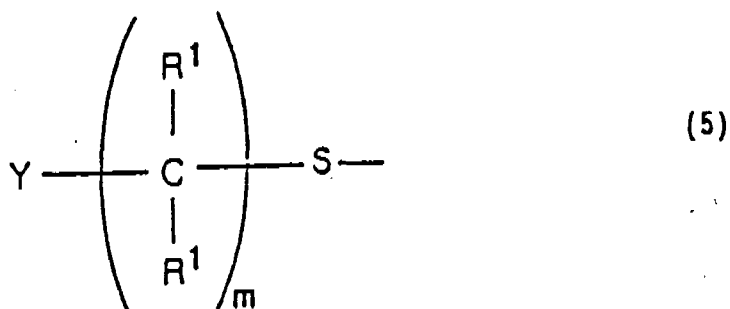
(4) sykloalkyyli, jossa on 4 - 10 hiiliatomia, edullisesti 5 tai 6 hiiliatomia

(5) heterosykli, jossa on 5 tai 6 atomia renkaassa; edullisemmin yksi tai kaksi typpiatomia renkaassa, edullisemmin yksi typpiatomi renkaassa. Erityisen edullisia heterosyklejä ovat substituoidun tai substituoitu piperidinyyli, pyrrolidinyyli, piperatsinyyli, ja morfolinyyli.

(6) substituoidun ja substituoitu fenyyli ja naf-tyyli

(7) substituoidut ja substituoidut 5- tai 6-jäseniset rengasheteroaryylit, joissa on yksi tai kaksi heteroatomia (erityisesti typpiheteroatomia), edullisesti pyridinyyli

(8) amiinia sisältävä yksikkö, jolla on yleinen rakenne:



5

jossa

10 (a) m on kokonaisluku 0 - 10, edullisesti 0 - 5, edullisemmin 0 tai 1, edullisemmin 0; ja

(b) R¹ ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavassa (1) "B" on vety; halogeeni; substituoi-
 maton tai substituoitu alempi alkyyli; substituoi-
 maton tai substituoitu sykloalkyyli, jonka renkaassa on 3 - 7 ato-
 15 mia; substituoi- maton tai substituoitu heterosykli, jonka
 renkaassa on 3 - 7 atomia; substituoi- maton tai substituoi-
 tu fenyyli; hydroksi tai sen alemman alkyyliryhmän karbok-
 syylihaposta johdettu esteri; tioli; substituoi- maton amino
 20 tai sen alemman alkyylin karboksyyli-ryhmästä johdettu ami-
 di; amino, joka on substituoitu yhdellä alemmalla alkyyli-
 ryhmällä, tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta
 johdettu amidi; amino, joka on substituoitu toisistaan
 riippumatta kahdella alemmalla alkyyliryhmällä; tai -CO₂H,
 25 sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sen alemman al-
 kyyliryhmän alkoholista johdettu esteri, sen substituoi-
 maton amidi tai sen amidi, joka on substituoitu yhdellä tai
 kahdella alemmalla alkyyliryhmällä.

Näiden yhdisteiden kemiallisen stabiilisuuden säi-
 30 lyttämiseksi A- ja B-yksiköt eivät molemmat omaa hetero-
 atomeja (typpi, happi tai rikki) tai heteroatomia ja halo-
 geenia liittyneenä fosfonaattiyksikköön (so. hiiliatomiin,
 joka on substituoitu geminaalisesti fosforiatomeilla).
 Siten, kun A yksikössä on happi-, rikki-, typpi- tai halo-
 35 geeniatomi, joka on liittynyt fosfori-substituoituun mety-

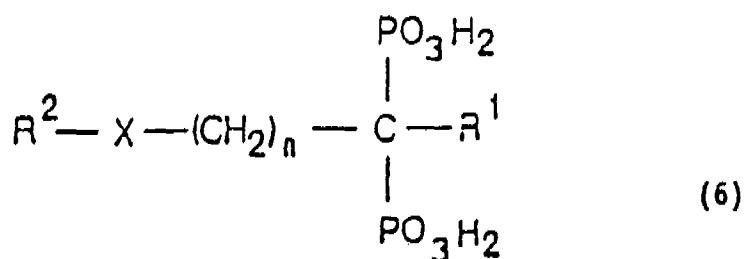
leenihiileen, niin B valitaan vedystä; substituomattomas-
 ta tai substituoidusta alemmasta alkyylistä, sykloalkyy-
 listä, heterosyklistä (jossa heterosyklin hiiliatomi on
 liittynyt geminaalisiin hiiliatomeihin) tai fenyylistä;
 5 -CO₂H, sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista, sen
 alemman alkyyliryhmän alkoholista johdetusta esteristä,
 sen substituomattomasta amidista ja sen amidista, joka on
 substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmäl-
 lä.

10 Edullisesti, B on vety, halogeeni, substituomaton
 tai substituoitu alempi alkyyli, substituomaton tai subs-
 tituoitu fenyyli, substituomaton tai substituoitu bent-
 syyli, hydroksi tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyyli-
 haposta johdettu esteri, tioli, substituomaton amino tai
 15 sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta johdettu ami-
 di, amino, joka on substituoitu yhdellä alemmalla alkyyli-
 ryhmällä tai sen alemman alkyyliryhmän karboksyylihaposta
 johdettu amidi, amino, joka on substituoitu toisistaan
 riippumatta kahdella alemmalla alkyyliryhmällä, tai -CO₂H
 20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja sen alem-
 man alkyyliryhmän alkoholista johdettu esteri ja sen subs-
 tituoimaton amidi tai sen amidi, joka on substituoitu yh-
 dellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä.

Edullisemmin, B on vety, kloori, metyyli, etyyli,
 25 hydroksi, tioli, substituomaton amino, (N-metyyli)amino,
 (N,N-dimetyyli)amino, -CO₂H tai sen farmaseuttisesti hyväk-
 syttävät suolat, -CO₂CH₃ tai -CONH₂. Edullisemmin, B on ve-
 ty, metyyli, kloori, amino tai hydroksi; edullisemmin vety
 tai hydroksi tai amino tai tioli; edullisemmin hydroksi.
 30 Erityisen edullisiin luusto-aktiivisiin fosfonaatteihin
 kuuluu sellaiset, joissa A on edellä määritellyn ryhmän
 (3) tai (8) mukainen yksikkö ja B on hydroksi.

Erityisen edullisia tässä yhteydessä käyttökelpoi-
 sia bisfosfonaatteja ovat sellaiset, joilla on kaava:

35



5

jossa: n on kokonaisluku 0 - 7 (edullisesti 0 - 2, edullisemmin 1); R¹ on vety, kloori, amino tai hydroksi (edullisesti vety tai hydroksi); X on -NH-, happi tai yksinkertainen sidos (edullisesti -NH- tai yksinkertainensidos); R² on 5-, 7-jäseninen heterosykli, jossa on 1 - 3 heteroatomia (edullisesti 6-jäseninen heterosykli, jossa on 1 tai 2 typpiatomia), amino, amino, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä, tai vety; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

15

Ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit" tarkoitetaan tässä yhteydessä luusto-aktiivisten fosfonaattien hydrolysoituvia estereitä ja suoloja, joilla on samat yleisest farmakologiset ominaisuudet kuin happomuodolla, josta ne on johdettu, ja jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluu esim. alkalimetallien (esim. natrium ja kalium), maa-alkalimetallien (esim. kalsium ja magnesium), toksittomien raskasmetallien (esim. tina ja indium) sekä ammoniumin ja alempimolekyyllipainoisen substituoidun ammoniumin (esim. mono-, di- ja trietanoliामीni) suolat. Edullisia yhdisteitä ovat natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin estereihin kuuluu substituomattomat ja substituoidut alkyyli-, aryyli- ja fosforyyliesterit. Farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden esimerkkeinä mainittakoon, näihin rajoittumatta, isopropyyli, tertiäärinen butyyli, 2-kloorietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, p-tolueenisulfonylietyyli, glysyli, sarkosyyli, bentsyyli, fenyyli, 1,2-heksanoyylyglyseryyli, p-nitrofenyyli, 2,2-dime-

20

25

30

35

tyyli-1,3-dioksoleeni-4-metyyli, isopentenyyli, o-kar-
bometoksifenyyli, pivaloyylioksimetyyllisalisyyli, di-
etyyliamidofosforyyli, pivaloyylioksimetyyli, asyylioksi-
metyyli, propionyylioksimetyyli, isobutyryylioksimetyyli,
5 dodesyyli, oktadesyyli ja isopropylioksimetyyli.

Erityisiä esimerkkejä ja määrittelyjä substituen-
teista, jotka ovat käyttökelpoisia kaavojen (1) - (6) mu-
kaisissa yhdisteissä, on kuvattu julkaisussa EP 298 553,
Ebetino, julkaistu 11.1.1989 (liitetään viitteenä tähän
10 hakemukseen). Kyseisessä hakemuksessa on kuvattu myös fos-
fonoalkyylifosfinaatteja, jotka ovat käyttökelpoisia esil-
lä olevan keksinnön mukaisissa menetelmissä, (joissa R on
vety tai alkyyli) ja menetelmiä tällaisten yhdisteiden
valmistamiseksi. Menetelmiä fosfonoalkyylifosfinaattien
15 valmistamiseksi on kuvattu myös julkaisussa EP 298 555,
Ebetino, julkaistu 11.1.1989 (liitetään viitteenä tähän
hakemukseen).

Bisfosfonaatteja, jotka ovat käyttökelpoisia esillä
olevan keksinnön mukaisissa menetelmissä, (joissa R on
20 hydroksi) ja menetelmiä tällaisten yhdisteiden valmistami-
seksi on kuvattu seuraavissa patenttiasiakirjoissa, jotka
kaikki liitetään viitteinä tähän hakemukseen): US-patent-
tijulkaisu nro 3 553 314, Francis, myönnetty 5.1.1971; US-
patenttijulkaisu nro 3 683 080, Francis, myönnetty
25 8.8.1972; US-patenttijulkaisu nro 3 846 420, Wollmann et
al., myönnetty 5.11.1974; US-patenttijulkaisu nro
3 899 496, Schindler et al., myönnetty 12.8.1975; US-pa-
tenttijulkaisu nro 3 941 772, Ploger et al., myönnetty
2.3.1976; US-patenttijulkaisu nro 3 957 160, Ploger et
30 al., myönnetty 18.5.1976; US-patenttijulkaisu nro
3 962 432, Schmidt-Dunker, myönnetty 8.6.1976; US-patent-
tijulkaisu nro 3 979 385, Wollmann et al., myönnetty
7.9.1976; US-patenttijulkaisu nro 3 988 443, Ploger et
al., myönnetty 26.10.1976; US-patenttijulkaisu nro
35 4 054 598, Blum et al., myönnetty 18.10.1977; US-patent-

tijulkaisu nro 4 113 861, Fleisch et al., myönnetty 12.9.1978; US-patenttijulkaisu nro 4 117 090, Ploger, myönnetty 26.9.1978; US-patenttijulkaisu nro 4 134 969, Schmidt-Dunker, myönnetty 16.1.1979; US-patenttijulkaisu
5 nro 4 267 108, Blum et al., myönnetty 12.5.1981; US-patenttijulkaisu nro 4 304 734, Jary et al., myönnetty 8.12.1981; US-patenttijulkaisu nro 4 330 537, Francis, myönnetty 18.5.1982; US-patenttijulkaisu nro 4 407 761, Blum et al., myönnetty 4.10.1983; US-patenttijulkaisu nro
10 4 469 686, Andrews, myönnetty 4.9.1984; US-patenttijulkaisu nro 4 578 376, Rosini, myönnetty 25.3.1986; US-patenttijulkaisu nro 4 608 368, Blum et al., myönnetty 26.8.1986; US-patenttijulkaisu nro 4 621 077, Rosini et al., myönnetty 4.11.1986; US-patenttijulkaisu nro
15 4 687 767, Bosies et al., myönnetty 18.8.1987; US-patenttijulkaisu nro 4 687 768, Benedict et al., myönnetty 18.10.1987; US-patenttijulkaisu nro 4 711 880, Stahl et al., myönnetty 8.12.1987; US-patenttijulkaisu nro 4 719 203, Bosies et al., myönnetty 12.12.1988; US-patenttijulkaisu nro 4 927 814, Gall et al., myönnetty
20 22.5.1990; US-patenttijulkaisu nro 4 990 503, Isomura et al., myönnetty 5.2.1991; julkaisu DE 2 104 476, Worms, julkaistu 17.8.1972; julkaisu DE 2 343 147, Ploeger et al., julkaistu 3.4.1975; julkaisu DE 2 360 798, Worms et al., julkaistu 26.6.1975; julkaisu DE 2 513 966, Schmidt-Dunker, julkaistu 7.10.1976; julkaisu DE 2 541 981, Eimers et al., julkaistu 24.3.1977; julkaisu DE 3 334 211, Blum, julkaistu 4.4.1985, julkaisu JP 78/59 674, Suzuki et al., julkaistu 29.5.1978; julkaisu JP 79/135 724, Suzuki et al., julkaistu 22.10.1979; julkaisu JP 80/98193, Suzuki et al., julkaistu 25.7.1980; julkaisu EP 88 359, Blum et al., julkaistu 14.9.1983; julkaisu EP 100 718, Brelriere et al., julkaistu 15.2.1984; julkaisu EP 186 405, Benedict et al., julkaistu 2.7.1986; julkaisu EP 197 478, Bosies et al., julkaistu 15.10.1986; julkaisu EP 230 068, Benedict et
30
35

al., julkaistu 29.7.1987; julkaisu EP 273 514, Ebetino et al., julkaistu 6.7.1988; julkaisu EP 274 158, Ebetino et al., julkaistu 13.7.1988; julkaisu EP 282 309, Sakamoto et al., julkaistu 14.9.1988; julkaisu 282 320, Isomura et al., julkaistu 14.9.1988; julkaisu PCT 87/03598, Binderup et al., julkaistu 18.6.1987; ja julkaisu PCT 88/00590, Gall et al., julkaistu 28.1.1988.

Edullisiin luusto-aktiivisiin fosfonaatteihin, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevan keksinnön mukaisissa menetelmissä, kuuluu: N-(2'-(3'-metyyli)pyridinyyli)aminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; N-(2'-(5'-metyyli)pyridinyyli)aminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; N-(2'-(3'-metyyli)piperidinyliideeni)aminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; N-(2'-(5'-metyyli)piperidinyliideeni)aminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; 2-(2'-pyridinyyli)etaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(2'-piperidinyyli)etaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(p-aminofenyyli)-1-hydroksi-etaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(m-aminofenyyli)-1-hydroksi-etaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; N-(1-(5-amino-2-metyyli-1-okso)pentyyli)aminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; N-(2'-(3'-metyyli)piperidinyliideeni)aminometaanifosfonobutyylifosfiinihappo; S-(2'-pyridinyyli)tiometaanifosfonometyylifosfiinihappo; 2-(2-pyridyyli)1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(N-imidatsoyyli)-1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 3-(N-pentyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 4-amino-1-hydroksibutaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroksipropaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; N-sykloheptyyliaminometaanifosfonometyylifosfiinihappo; S-(p-kloorifenyyli)tiometaanifosfonometyylifosfiinihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)metaanifosfonometyylifosfiinihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)hydroksimetaanifosfonometyylifos-

fiinihappo; (6-dihydro-2-pyrindiini)hydroksimetaanifos-
 fonometyylifosfiinihappo; 2-(6-pyrolopyrindiini)-1-hydrok-
 sietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 1-hydroksietaa-
 ni-1,1-bisfosfonihappo; 1-hydroksipentaani-1,1-bisfosfoni-
 5 happo; metaanibisfosfonihappo; dikloorimetaanibisfosfoni-
 happo; hydroksimetaanibisfosfonihappo; 1-aminoetaani-1,1-
 bisfosfonihappo; 2-aminoetaani-1,1-bisfosfonihappo; 3-ami-
 nopropaani-1,1-bisfosfonihappo; 3-aminopropaani-1-hydrok-
 si-1,1-bisfosfonihappo; 3-(dimetyyliamino)-1-hydrok-
 10 sipropaani-1,1-bisfosfonihappo; 3,3-dimetyyli-3-amino-1-
 hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihappo; fenyyliminmetaani-
 bisfosfonihappo; N,N-dimetyyliminmetaanibisfosfonihappo;
 N-(2-hydroksietyyli)aminometaani-bisfosfonihappo; 4-amino-
 1-hydroksibutaani-1,1-bisfosfonihappo; 5-amino-1-hydroksi-
 15 pentaani-1,1-bisfosfonihappo; 6-amino-1-hydroksiheksaani-
 1,1-bisfosfonihappo; indaani-2,2-bisfosfonihappo; heksa-
 hydroindaani-2,2-bisfosfonihappo; 2-metyylisyklobutaani-
 1,1-bisfosfonihappo; 3-kloorisyklopentaani-1,1-bisfos-
 fonihappo; sykloheksaani-1,1-bisfosfonihappo; 2-(2-pyri-
 20 dyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; N-(2-(5-ami-
 no)pyridyyli)aminometaanibisfosfonihappo; N-(2-(5-kloori)-
 pyridyyli)aminometaanibisfosfonihappo; N-(2-(3-pikolyy-
 li))aminometaanibisfosfonihappo; N-(2-(4-pikolyyli))ami-
 nometaanibisfosfonihappo; N-(2-(5-pikolyyli))aminometaani-
 25 bisfosfonihappo; N-(2-(6-pikolyyli))aminometaanibisfos-
 fonihappo; N-(2-(3,4-lutidiini))aminometaanibisfosfonihap-
 po; N-(2-pyrimidyyli)aminometaanibisfosfonihappo; N-(2-
 pyridyyli)-2-aminoetaani-1,1-bisfosfonihappo; 2-(2-pyri-
 dyyli)etaani-1,1-bisfosfonihappo; 2-(3-pyridyyli)etaani-
 30 1,1-bisfosfonihappo; 2-(4-pyridyyli)etaani-1,1-bisfosfo-
 nihappo; 2-(2-(3-pikolyyli))oksaetaani-1,1-bisfosfonihap-
 po; 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo;
 2-(N-imidatsoyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo;
 3-(N-pentyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropaani-1,1-bis-
 35 fosfonihappo; 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroksipropaani-1,1-

bisfosfonihappo; N-sykloheptyyliaminometaanibisfosfonihappo; S-(p-kloorifenyyli)tiometaanibisfosfonihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)metaanibisfosfonihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)hydroksimetaanibisfosfonihappo; (6-dihydro-2-pyrindiini)hydroksimetaanibisfosfonihappo; 2-(6-pyrolopyridiini)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Erityisen edullisiin luusto-aktiivisiin fosfonaatteihin, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevan keksinnön mukaisissa menetelmissä, kuuluu: 1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; dikloorimetaanibisfosfonihappo; 3-amino-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihappo; 6-amino-1-hydroksiheksaani-1,1-bisfosfonihappo; 4-amino-1-hydroksibutaani-1,1-bisfosfonihappo; 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; 2-(N-imidatsoyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; 3-(N-pentyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihappo; 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihappo; N-sykloheptyyliaminometaanibisfosfonihappo; S-(p-kloorifenyyli)tiometaanibisfosfonihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)metaanibisfosfonihappo; (7-dihydro-1-pyrindiini)hydroksimetaanibisfosfonihappo; (6-dihydro-2-pyrindiini)hydroksimetaanibisfosfonihappo; 2-(6-pyrolopyridiini)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihappo; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Paratyreoideahormoni:

Esillä olevan keksinnön mukaisiin menetelmiin kuuluu myös paratyreoideahormonin anto. "Paratyreoideahormonilla" tarkoitetaan tässä yhteydessä luonnossa esiintyvää ihmisen paratyreoideahormonia, sen synteettisiä analogeja, paratyreoideahormonia ja paratyreoideahormonifragmentteja, jotka on valmistettu yhdistelmä-DNA-teknologian avulla, sekä paratyreoideahormonifragmentteja ja paratyreoideahormonifragmenttien analogeja. Paratyreoideahormoneihin, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevan keksinnön

mukaisissa menetelmissä, kuuluu esim. hPTH (1-38), hPTH (1-34), hPTH (1-37). Yksityiskohtaisia kuvauksia saatavina olevista paratyreoideahormonityypeistä ja menetelmistä paratyreoideahormonien valmistamiseksi on esitetty seuraavissa viitejulkaisuissa, jotka kaikki liitetään viitteinä tähän hakemukseen, US-patenttijulkaisu nro 4 105 602, Colescott et al., myönnetty 8.8.1978; US-patenttijulkaisu nro 4 698 328, Neer et al., myönnetty 6.10.1987; US-patenttijulkaisu nro 4 833 125, Neer et al., myönnetty 23.5.1987; julkaisu DE 32 43 358, Hesch, julkaisupäivä 24.5.1984; ja julkaisu DE 39 35 738, Forssmann, et al., julkaisupäivä 8.5.1991.

Hoitomenetelmiä

Esillä oleva keksintö tuo esiin menetelmiä osteoporoosia sairastavan ihmisen tai muun eläinchohteen luumassan lisäämiseksi, joihin menetelmiin kuuluu kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakso, joka koostuu paratyreoideahormonin anto-ohjelmasta ja bisfosfonaatin anto-ohjelmasta, jolloin

(a) mainittuun paratyreoideahormonin anto-ohjelmaan kuuluu paratyreoideahormonin anto mainitulle kohteelle siten, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan tasona noin 4 - 15 IU/kg per päivä ehdolla, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan vähintään yhtenä päivänä aina seitsemän päivän sisällä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana; ja jolloin

(b) mainittuun bisfosfonaatin anto-ohjelmaan kuuluu bisfosfonaatin anto mainitulle kohteelle siten, että bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,0005 - 1,0 mgP/kg per päivä ehdolla, että mainittua bisfosfonaattia annetaan vähintään 1 päivänä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana.

Siten, kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakso käsittää erilliset anto-ohjelmat kummallekin aktiiviselle aineelle, so. yhden paratyreoideahormonille ja yhden bisfos-

fonaatille. Paratyreoideahormonia täytyy antaa vähintään yhtenä päivänä aina seitsemän päivän sisällä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana paratyreoideahormonin fysiologisen vaikutuksen ylläpitämiseksi hoidettavassa kohteessa. Paratyreoideahormonia voidaan antaa myös joka päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana, tai joka toinen päivä, tai joka kolmas päivä, tai joka neljäs päivä, tai joka viides päivä, tai joka kuudes päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana. Ainoana rajoituksena on, että paratyreoideahormonia täytyy antaa annoksena 4-15 IU/kg per päivä vähintään yhtenä päivänä aina seitsemästä päivästä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana. Niin kauan kun paratyreoideahormonia annetaan annoksena 4 - 15 IU/kg per päivä, sitä voidaan antaa eri päivinä erilaisina annoksina väliltä 4 - 15 IU/kg per päivä, kunhan vain sitä annetaan kerran seitsemässä päivässä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana. Voi olla toivottavaa antaa yhden tyyppistä paratyreoideahormonia joinakin hoitopäivinä ja toisen tyyppistä toisina hoitopäivinä.

Edelleen, bisfosfonaattia täytyy antaa ainakin yhtenä päivänä jokaisen kolmenkymmenen (30) hoitojakson aikana. Kuitenkin, bisfosfonaattia voidaan antaa joka päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana, tai joka toinen päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana, tai joka kolmas päivä, tai joka neljäs päivä, tai joka viides päivä, tai joka kuudes päivä jokaisen kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana. Ainoana rajoituksena on, että bisfosfonaattia täytyy antaa annoksena 0,0005 - 1,0 mgP/kg per päivä ainakin yhtenä päivänä mainitusta kolmenkymmenen (30) päivän hoitojaksosta. Niin kauan kun bisfosfonaattia annetaan annoksena 0,0005 - 1,0 mgP/kg per päivä, sitä voidaan antaa eri päivinä erilaisina annoksina väliltä 0,0005 - 1,0 mgP/kg, kunhan vain sitä annetaan ainakin yhtenä päivänä mainitun kolmenkym-

menen (30) päivän hoitojakson aikana. Voi olla toivottavaa antaa yhden tyyppistä bisfosfonaattia joinakin hoitopäivinä ja toisen tyyppistä toisina hoitopäivinä.

Näitä hoito-ohjelmia annetaan peräkkäisesti, yksi
 5 toisensa jälkeen, kunnes saavutetaan nettoluurankomassa. Keksinnön mukaisten mahdollisten hoito-ohjelmien esimerkkejä kuvataan seuraavassa keksinnön havainnollistamiseksi rajoittumatta näihin: 1) paratyreoideahormonia annetaan
 10 tasona noin 13 IU/kg per päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson jokaisena päivänä; mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson seitsemäntenä (7.) päivänä annetaan korkeatehoista bisfosfonaattia annoksena noin 0,001 mgP/kg per päivä yhden (1) päivän ajan, 2) keskitehoista bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,01
 15 mgP/kg per päivä viiden (5) päivän ajan; kuudentena (6.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia tasona 5 IU/kg per päivä viidentoista (15) päivän ajan; kahdeskymmenesensimmäisenä (21.) päivänä annetaan keskitehoista bisfosfonaattia viiden (5) päivän ajan ja kahdeskymmeneskuudentena
 20 (26.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia viiden (5) päivän ajan, 3) keskitehoista bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,002 mgP/kg per päivä neljäntoista (14) päivän ajan; neljäntenä (4.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia tasona 5 IU/kg per päivä kahdenkymmenenkuuden
 25 (26) päivän ajan, 4) paratyreoideahormonia annetaan kolmenkymmenen (30) päivän ajan tasona noin 4 IU/kg per päivä; viidennenätoista (15.) päivänä annetaan matalatehoista bisfosfonaattia tsona noin 0,2 mgP/kg per päivä viiden (5) päivän ajan, 5) paratyreoideahormonia annetaan kolmenkymmenen (30) päivän ajan tasona 8 IU/kg per päivä; kymmenentenä (10.), seitsemäntenätoista (17.) ja kahdeskymmeneskolmantena (23.) päivänä annetaan korkeatehoista bisfosfonaattia tasona 0,001 mgP/kg per päivä, 6) matalatehoista bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,2 mgP/kg per päivä
 35 neljäntoista (14) päivän ajan; ja seitsemäntenä (7.) päi-

vänä annetaan paratyreoideahormonia tasona noin 4 IU/kg per päivä kahdenkymmenenkolmen (23) päivän ajan, 7) korkeatehoista bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,01 mgP/kg per päivä kahdenkymmenen (20) päivän ajan; seitsemäntenä (7.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia joka toinen päivä tasona noin 10 IU/kg per päivä kahdenkymmenenkolmen (23) päivän ajan, 8) keskitehoista bisfosfonaattia annetaan joka toinen päivä tasona noin 0,02 mgP/kg per päivä seitsemän (7) päivän ajan; ja kolmantena (3.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia tasona noin 10 IU/kg per päivä viidentoista (15) päivän ajan; ja kahdeskantentoista (18.) päivänä annetaan bisfosfonaattia joka toinen päivä kahdentoista (12) päivän ajan tasona noin 0,02 mgP/kg per päivä; ja kahdeskymmenesviidentenä (25.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia tasona 10 IU/kg per päivä viiden (viisi) päivän ajan, 9) paratyreoideahormonia annetaan tasona noin 4 IU/kg per päivä viidentoista päivän ajan (15); kahdentenäkymmenentenä (20.) ja kahdeskymmenesviidentenä (25.) päivänä annetaan korkeatehoista bisfosfonaattia tasona noin 0,002 mgP/kg per päivä ja kahdeskymmeneskolmantena (23.) ja kahdeskymmenesseitsemäntenä (27.) päivänä annetaan paratyreoideahormonia tasona noin 4 IU/kg per päivä.

Ilmaisuja "matalatehoinen", "keskitehoinen" ja "korkeatehoinen" käytetään kuvaamaan bisfosfonaatin luun antiresorptiivista kapasiteettia. Esimerkiksi matalatehoisten bisfosfonaattien LED on 1,0 - 0,5; keskitehoisten bisfosfonaattien LED on 0,5 - 0,03 ja korkeatehoisten bisfosfonaattien LED on yli 0,03 - 0,0001.

Erityisen bisfosfonaatin teho voidaan ilmaista sen "LED" tai "pienin vaikuttava annos" ("least effective dose") avulla, jolla tarkoitetaan bisfosfonaatin minimiannosta ilmaistuna mg P/kg, joka on itsessään tehokas estämään merkittävästi luun resorptiota. Bisfosfonaattien spesifiset LED-arvot voivat vaihdella riippuen niiden kemial-

lisesta koostumuksesta ja niiden antotavasta (so. oraallinen tai parenteraalinen). Mitä alhaisempi LED sitä tehokkaampi bisfosfonaatti, ja yleensä on toivottavaa antaa korkeatehoista bisfosfonaattia matalampina annoksina ja harvempina päivinä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana. Vastaavasti, mitä suurempi LED sitä vähemmän tehokas bisfosfonaatti, ja yleensä on toivottavaa antaa matalatehoista bisfosfonaattia suurempina annoksina ja useampina päivinä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitojakson aikana.

Erityisesti luusto-aktiivisten fosfonaattien LED-arvot voidaan määrittää käyttäen mitä tahansa useista alalla tunnetuista in vivo malleista. Eräs tällainen malli on tyroparatyreoidektomiarottamalli ("TPTX", thyroparathyroidectomized). Tässä mallissa arvioidaan yhdisteiden in vivo luuresorption estotehoa määrittämällä niiden kyky estää seerumin kalsiumitasojen kohoamista, joka on aikaansaatu antamalla paratyreoideahormonia rotille, joiden lisäkilpirauhanen on poistettu. Tämä malli on kuvattu julkaisuissa, Russell et al., 6 Calcified Tissue Research 183 (1970); Muhlbauer et al., 5 Mineral Electrolite Metabolism 296 (1981); US-patenttijulkaisu nro 4 761 406, Flora et al., myönnetty 2.8.1988; ja julkaisu EP 298 553, Ebetino, julkaistu 11.1.1989; jotka kaikki liitetään viitteinä tähän hakemukseen.

Eräs toinen malli on "Schenk-malli", jossa määritetään luusto-aktiivisten fosfonaattien vaikutuksia nuorten rottien luuston kasvuun. Tämä malli on kuvattu julkaisuissa, Schenk et al., 1 Calcif. Tissue Res. 196 (1973); Shinoda et al., 35 Calcif. Tissue Int. 87 (1983); US-patenttijulkaisu nro 4 761 406, Flora et al., myönnetty 2.8.1988; ja julkaisu EP 298 553, Ebetino, julkaistu 11.1.1989; jotka kaikki liitetään viitteinä tähän hakemukseen.

Edelleen eräs toinen malli on "munasarjanpoisto" tai "OVX" ("ovariectomized") malli, jossa määritetään luusto-aktiivisten fosfonaattien kykyä estää luukato naarasrotissa, jotka on indusoitu poistamalla munasarjat.

5 Tämä malli on kuvattu julkaisussa, Wronski et al., 125 Endocrinology 810 (1989), joka liittää viitteenä tähän hakemukseen.

Tässä yhteydessä käyttökelpoisten, edullisten luusto-aktiivisten fosfonaattien LED:it parenteraalista antoa varten ovat: 1,0 mg P/kg 1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,5 mg P/kg dikloorimetaanibisfosfonihapolle; 0,03 mg P/kg 3-amino-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,001 mg P/kg 4-amino-1-hydroksibutaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,1 mg P/kg 6-amino-1-hydroksiheksaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,01 mg P/kg N-(2-pyridyyli)aminometaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,0003 mg P/kg 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,0001 mg P/kg N-sykloheptyyli-aminometaanibisfosfonihapolle; 0,0001 mg P/kg 3-(N-pentyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,01 mg P/kg 3-(dimetyyliamino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,01 mg P/kg 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihapolle; 0,03 mg P/kg N-sykloheptyyliaminometaanibisfosfonihapolle; ja 0,3 mg P/kg S-(p-kloorifenyyli)tiometaanibisfosfonihapolle. (LED:it oraalista antoa varten olisivat korkeampia fosfonaatin systeemisestä absorptiosta riippuen. Tyypillisesti, absorptio oraalisesta annosta on noin 1 - 10 %. Oraaliset LED:it ovat siten tavallisesti noin 10 - 100 kertaa korkeampia parenteraalisiin LED:ihin verrattuna.)

30 Tässä yhteydessä "mg P/kg" tarkoittaa yhdisteen määrää ilmaistuna milligrammaa fosforia yhdisteessä per hoidettavan kohteen paino kilogrammoina. Koska bisfosfonaattien molekyylipaino vaihtelee, annetun määrän ilmaiseminen mg P/kg muodossa vakioi eritehoisten bisfosfonaattien välisen vertailun. Keksinnössä esitettyjen menetel-

35

mien mukaisen potilaalle annon mg P/kg määrittämiseksi käytetään seuraavaa muunnoskaavaa:

$$5 \quad \text{mg/kg annettu yhdiste} = \frac{\text{mg P}}{\text{kg}} \times \frac{\text{lääkkeen molekyylipaino}}{\text{kahden fosforiatomin molekyylipaino}}$$

10 Esimerkiksi 2-(3-pyridinyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonaatin molekyylipaino on 350. Kahden fosforiatomin molekyylipaino on 62. Siten, mikäli potilalle annostellaan 0,01 mg/kg yhdistettä, niin anto oli noin 0,002 mg P/kg.

Paratyreoideahormoni annetaan yleisen käytännön mukaisesti kansainvälisinä yksikköinä (IU).

15 Esillä olevan keksinnön mukaiset menetelmät käsittelevät missä tahansa häiriövaiheissa olevan osteoporoosin hoidon. Koska osteoporoosi on jatkuva luukatoprosessi sen sijaan, että se olisi häiriö, jolla on erillinen alku- ja loppukohta, "hoito" tarkoittaa tässä yhteydessä mitä tahansa menetelmää, joka pysäyttää osteoporoosin yhteydessä
20 ilmenevän luukatoprosessin, hidastaa sitä tai vaihtaa sen suunnan päinvastaiseksi.

Keksinnön mukaisiin edullisiin menetelmiin kuuluu sellaista kohteiden osteoporoosin hoito, jotka ovat jo
25 menettäneet luurankomassaa (tästä lähtien viitaan "vakiintunut osteoporoosi"). Tällaisissa keksinnön mukaisissa menetelmissä vakiintuneen osteoporoosin hoitamiseksi aktiivisia aineita annetaan aikajakson ajan, joka on riittävä mainitun kohteen nettoluurankomassan lisäyksen saavuttamiseen. Tämä massan lisäys voi olla kortikaaliluussa tai
30 juosteluussa tai molemmissa. Nettoluurankomassa lisääntyy edullisesti noin 1 % per vuosi.

Erityinen aikajakso, joka on riittävä kohteen nettoluurankomassan lisäyksen saavuttamiseen, voi riippua
35 useista tekijöistä. Tällaisiin tekijöihin kuuluu esim. käytetyt erityiset aktiiviset aineet, annettujen aktiivis-

den määrä, kohteen ikä ja sukupuoli, hoidettava erityinen häiriö, käytetyt samanaikaiset hoidot (mikäli on), kohteen yleinen terveydentila (muiden häiriöiden esiintyminen mukaan lukien), yksilön luukadon laajuus ja yksilön ravintotottumukset.

5 Keksinnön mukaisissa menetelmissä käytettävää terapeutista hoito-ohjelmaa jatketaan edullisesti ainakin noin kaksitoista kuukautta. Terapeutista hoito-ohjelmaa voidaan luonnollisesti jatkaa määräämättömän ajan tunnus-

10 tetun lääketieteellisen käytännön mukaisesti. Kohdetta hoidetaan edullisesti niin kauan, kunnes saavutetaan sellainen nettoluurankomassa, että murtumavaara vähenee, mikä on potilasta hoitavan lääkärin arvioitavissa.

Esillä olevan keksinnön mukaisissa menetelmissä

15 "antaminen" tarkoittaa mitä tahansa menetelmää, joka, tunnistetussa lääketieteellisessä käytännössä, luovuttaa keksinnössä käytetyt aktiiviaineet hoidettavaan kohteeseen tavalla, joka on tehokas luunmuodostumista ajatellen. Aktiiviaineet voidaan antaa millä tahansa erilaisista tunne-

20 tuista antomenetelmistä, esim. oraalisesti, dermatomukosaalisesti (esim. dermaalisesti, sublinguaalisesti, intranasaalisesti ja rektaalisesti), parenteraalisesti (esim. subkutaanisena injektiona, intramuskulaarisena injektiona, intra-artikulaarisena injektiona, intravenoosisena injektiona) ja inhalaationa. Siten erityisiin antomenetelmiin

25 kuuluu, näihin rajoittumatta, esim. oraalinen, transdermaalinen, mukosaalinen, sublinguaalinen, intramuskulaarinen, intravenoosinen, intraperitoneaalinen, subkutaaninen anto sekä topikaalinen annostelu.

30 Eräaseen edulliseen menetelmään osteoporoosin hoitamiseksi kuuluu ensin diagnosointivaihe häiriön esiintymisen määrittämiseksi. Siten eräaseen edulliseen keksinnön mukaiseen menetelmään kuuluu vaiheet, joissa ihmis-

35 kohteelle tehdään diagnoosi osteoporoosin toteamiseksi ja diagnoosin tuottaessa positiivisen tuloksen annetaan ak-

tiiviaineita keksinnössä esitettyjen menetelmien mukaisesti. Menetelmissä, joissa hoidetaan vaihdevuodet ohittaneita naiskohteita ennen merkittävää luukatoa, mainittuun ensin toteutettavaan diagnosoituvaiheeseen kuuluu
 5 diagnosoitin tekeminen vaihdevuosien määrittämiseksi. Tällaiset menetelmät ovat alalla hyvin tunnettuja ja niihin kuuluu luumassan ja luun uudistumisnopeuden määrittäminen. Luun uudistumisnopeus voidaan määrittää mittaamalla biokemiallisia markkereita. Ks. julkaisu, Hui et al., "The Contribution of Bone Loss to Postmenopausal Osteoporosis,"
 10 Osteoporosis Int. 30 (1990), joka liitetään viitteenä tähän hakemukseen.

Sopivat diagnosoitimenetelmät vakiintuneen osteoporoosin toteamiseksi ovat myös alalla hyvin tunnettuja.
 15 Tällaisiin menetelmiin kuuluu luurankoradiogrammien radioitiheyden mittaaminen, kvantitatiivinen tietokonetomografia, yksienerginen ftoniabsorptiometria ja kaksoisenerginen ftoniabsorptiometria. Diagnostisia menetelmiä, joihin kuuluu tässä yhteydessä käyttökelpoisia menetelmiä,
 20 on kuvattu julkaisussa, W. A. Peck et al., Physician's Resource Manual on Osteoporosis (1987), julkaisijana National Osteoporosis Foundation -järjestö (liitetään viitteenä tähän hakemukseen).

Annosmuodot:

25 Luusto-aktiivinen fosfonaatti ja paratyreoideahormoni voidaan antaa missä tahansa erilaisista farmaseuttisesti hyväksyttävistä valmisteista. Tällaiset koostumukset voivat sisältää aktiiviainetta ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin
 30 kantajiin kuuluu kiinteät ja nestemäiset täyteainelaimenusaineet tai kapseloivat aineet, tai tällaisten aineiden seokset, jotka soveltuvat annettavaksi ihmiselle tai alemmalle eläimelle. Ilmaisus "yhteensopiva" tarkoittaa tässä yhteydessä, että farmaseuttisen koostumuksen komponentit
 35 voidaan yhdistää aktiiviaineiden kanssa ja keskenään, jol-

loin ei esiinny vuorovaikutuksia, jotka vähentäisivät merkittävästi farmaseuttisen koostumuksen farmaseuttista tehoa tavanomaisissa käyttötilanteissa. Farmaseuttisesti hyväksyttävillä kantajilla on luonnollisesti oltava riittävän korkea puhtaus ja riittävän alhainen toksisuus, jotta ne soveltuvat annettavaksi hoidettavalle ihmiselle tai alemmalle eläimelle.

Eräitä esimerkkejä aineista, jotka voivat toimia farmaseuttisina kantajina, ovat: sokerit, kuten laktoosi, glukooosi ja sukroosi; tärkkelykset, kuten maissitärkkelys ja perunatärkkelys; selluloosa ja sen johdannaiset, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosa, etyylliselluloosa, selluloosa-asetaatti; jauhettu tragantti; mallas; gelatiini; talkki; steariinihappo; magnesiumsstearaatti; kasviöljyt, kuten pähkinäöljy, puuvillansiemenöljy, seesamöljy, oliiviöljy, maissiöljy ja teobromaöljy; polyolit, kuten propyleeniglykoli, glyseriini, sorbitoli, mannitoli ja propyleeniglykoli; agar; algiinihappo; pyrogeenivapaa vesi; isotoninen suolaliuos; fosfaattipuskuriliuokset; kostutusaineet ja liukuaineet, kuten natriumlauryylisulfaatti; väriaineet; makuaineet; ja säilöntäaineet. Farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan voi sisältyä myös muita yhteensopivia farmaseuttisia lisäaineita ja aktiiviaineita käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa.

Aktiiviaineen kanssa yhdessä käytettävä farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja valitaan aktiivisen aineen antotavan perusteella. Mikäli aktiiviaine on tarkoitus injektoida, edullinen farmaseuttinen kantaja on steriili vesi, fysiologinen suolaliuos tai näiden seos. Tällaisen parenteraalisen koostumuksen pH säädetään edullisesti arvoon noin 7,4. Sopiviin farmaseuttisesti hyväksyttäviin kantajiin topikaalista antoa varten kuuluu aineet, joita käytetään tekniikan tasossa cremorvoiteisiin, geeleihin,

teippeihin, laastareihin ja vastaaviin topikaalisiin antolaitteisiin.

5 Aktiiviaineen kanssa yhdessä käytettävää farmaseuttista kantajaa käytetään pitoisuutena, joka riittää tuotamaan käytännöllisen koko-annossuhteen. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia voi olla kokonaisuudessaan noin 0,1 paino-% - noin 99,9 paino-% esillä olevan keksinnön mukaisista farmaseuttisista koostumuksista, edullisesti noin 5 - 80 %, ja edullisemmin noin 10 - 50 %.

10 Eräs edullinen bisfosonaattien antomenetelmä on oraallinen anto, yksikköannosmuodossa (so. annosmuoto sisältää aktiiviainetta määränä, joka soveltuu annettavaksi yhtenä annoksena, tunnustetun lääketieteellisen käytännön mukaisesti). Edullisiin yksikköannosmuotoihin bisfosfonaattia varten kuuluu tabletit, kapselit, suspensiot ja liuokset, jotka sisältävät turvallisen ja vaikuttavan määrän aktiiviainetta. Farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat, jotka soveltuvat oraaliseen antoon tarkoitettujen yksikköannosmuotojen valmistukseen ovat alalla hyvin tunnettuja. Niiden valinta riippuu toisarvoisista huomioitavaista seikoista, kuten mausta, hinnasta, varastostabiiliisuudesta, jotka eivät ole ratkaisevia keksinnön kannalta, ja alan ammattilainen voi suorittaa valinnan ilman vaikeuksia. Edullisesti, luusto-aktiivisen fosfonaatin oraaliset yksikköannosmuodot sisältävät fosfonaattia noin 25 0,0005 - 1,0 mgP/kg suun kautta per päivä.

30 Eräs edullinen paratyreoideahormonin antomenetelmä on yksikköannosmuodon subkutaaninen injektioanto. Edullisiin yksikköannosmuotoihin injektoitavaa paratyreoideahormonia varten kuuluu vesi, fysiologisen suolaliuoksen tai niiden seoksien steriilit liuokset. Mainittujen liuosten pH tulisi säätää arvoon noin 7,4. Edullisesti, paratyreoideahormonin yksikköannosmuodot sisältävät noin 4 - 15 IU per kg per päivä.

Kittipakkaukset

Keksintö tuo edelleen esiin kittipakkauksia esillä olevan keksinnön asianmukaisesti ja tehokkaasti toteuttamiseksi. Tällaiset kittipakkaukset sisältävät yhden tai useampia yksikköannoksia luusto-aktiivista fosfonaattia, yhden tai useampia yksikköannoksia paratyreoideahormonia sekä välineitä helpottamaan keksinnön mukaisten menetelmien toteuttamista. Tällaiset kittipakkaukset tarjoavat asianmukaisen ja tehokkaan keinon varmistaa, että hoidettava kohde ottaa asianmukaisen aktiiviaineen asianmukaisessa annoksessa oikealla tavalla. Kittipakkausten toteutusvälineisiin sisältyy mitkä tahansa välineet, jotka helpottavat aktiiviaineiden antoa keksinnössä esitetyn menetelmän mukaisesti. Tällaisiin toteutusvälineisiin kuuluu käyttöohjeet, pakkaus- ja jakeluvälineet sekä näiden yhdistelmät. Esimerkit pakkaus- ja jakeluvälineistä ovat alalla hyvin tunnettuja, ja niihin kuuluu seuraavissa julkaisuissa kuvatut, US-patenttijulkaisut nrot 4 761 406, Flora et al., myönnetty 2.8.1988; ja US-patenttijulkaisu nro 4 812 311, Uchtman, myönnetty 14.3.1989 ja US-patenttijulkaisu nro 4 833 125, Neer et al., myönnetty 23.5.1989, jotka kaikki liitetään viitteenä tähän hakemukseen.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu havainnollistamaan esillä olevan keksinnön mukaisia koostumuksia, menetelmiä ja käyttöjä niitä rajoittamatta.

Esimerkki 1

Kaukasialaista naispotilasta, joka painaa noin 60 kg ja jonka diagnoosi on vaihdevuosien jälkeinen osteoporoosi, hoidetaan esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä. Tarkemmin, yhden vuoden ajan:

1) paratyreoidihormonia (ihmisen synteettinen fragmentti 1 - 34, tai h PTH 1-34 annetaan itse subkutaanisesti annoksena 13 IU/kg insuliiniruiskulla reiden etuosaan aina viitenä päivänä viikossa, ja

2) bisfosfonaattia, 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaan-
ni-1,1-bisfosfonihappoa, otetaan oraalisesti tablettina,
joka sisältää 0,002 mgP/kg per päivä.

5 Iliaalirintaluusta otetaan vuoden kuluttua kudosis-
näyte ja se paljastaa, että uudistajayksikköjen (BMU) kes-
kimääräinen seinämän paksuus on lisääntynyt verrattuna
lähtötilanteen kudosisnäytteeseen. Aktivaatio frekvenssi ja
resorptioaukkojen syvyys hohka- (cancellous-), kortikaali-
ja endokortikaalipinnoissa eivät ole merkittävästi nous-
10 seet yli arvojen, jotka havaittiin lähtötilanteessa.

Esimerkki 2

Afrikanamerikkalaista mieshenkilöä (jolla on ollut
atraumaattisia murtumia), joka painaa noin 68 kg, hoide-
taan idiopaattisena osteoporoosina esillä olevan keksinnön
15 mukaisella menetelmällä. Tarkemmin, joka päivä kahden vuo-
den ajan potilas antaa itselleen paratyreoideahormoni-in-
jektion (h PTH 1-38) subkutaanisesti annoksena 8 IU/kg.
Lisäksi, kerran viikossa otetaan bisfosfonaattia, 4-amino-
1-hydroksibutaani-1,1-bisfosfonihappoa, oraalisesti tab-
20 lettina, joka sisältää 0,03 mgP/kg per päivä. Hohkaluun
terapeuttista vastetta seurataan selkärangan kvan-
titatiivisella tietokonetomografialla; kahden vuoden ku-
luttua potilaalla todettiin hänen lähtötilanteen arvoon
nähdän lisäys, joka on 14,5 mg/cm³ (mg/cc) selkärankalu-
mineraalia. Hoitovaste kortikaaliluuhun mitataan yksifo-
25 toniabsorptiometrisesti varttinäluusta, josta nähdään,
että luumineraalisisällössä ei ole tapahtunut katoa (vaan
itse asiassa hieman lisääntymistä) lähtötilanteen mittaus-
tauksiin nähden. Ei havaittu uusia atraumaattisia mur-
30 tumia.

Esimerkki 3

Itämaiselle naishenkilölle, jolla on krooninen ast-
ma ja joka painaa noin 60 kg, saadaan diagnoosiksi gluko-
kortikoidi-indusoitu osteoporoosi. Henkilöä hoidetaan tä-
35 män jakeen esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmäl-

lä. Tarkemmin, henkilö antaa itselleen hPTH 1-34 päivittäisenä nenäsuihkeena, joka luovuttaa 5 IU/kg. Lisäksi, henkilö käyttää viikoittain transdermaalista laastaria, joka luovuttaa päivittäisen systeemisen annoksen 0,005 mgP/kg per päivä bisfosfonaattia, joka on 3-amino-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfonihappoa. Kuukauden hoidon jälkeen otetaan verinäyte ja siitä analysoidaan luun spesifinen markkeriaine, osteokalsiini, sekä luu-johdettu- ja kokonais-alkalinen fosfataasi. Osteokalsiiniarvot ovat kasvaneet 57 %:ia ja sekä luu- että kokonais-alkalinen fosfataasi ovat hieman kohonneet hoitoa edeltäviin arvoihin nähden. Nämä havainnot ovat yhtäpitäviä havainnon kanssa, että osteoblastitoiminto on lisääntynyt ilman, että luun poistuminen (turnover) on kasvanut huomattavasti.

Esimerkki 4

Noin 65 kg painavaa kaukasialaiseta mieshenkilöä hoidettiin esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä, so. toteutettiin paratyreoideahormonihoito ja vähän tämän jälkeen bisfosfonaattihoito, so. 1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonaattihoito. Tarkemmin, paratyreoideahormonia hPTH 1-34 annettiin itse injeksiolla 3 kuukauden ajan annoksena 10 IU/kg. Kaksoisfotoniabsorptiometrian avulla määritetty luun tiheyskannaus paljasti luumassan lisääntyneen. Tämän lisäyksen ylläpitämiseksi paratyreoideahormonin anto lopetettiin ja potilaalle määrättiin bisfosfonaattikuuri, so. 1-hydroksietaani-1,1-bisfosfonaattikuuri, aloitettavaksi seuraavalla viikolla ja jatkettavaksi 3 kuukauden ajan tabletteina, jotka sisälsivät 0,90 mgP/kg per päivä ja joita otetaan oraalisesti yhtenä päivänä viikossa. Luun tiheysmäärittäminen lopussa osoitti, että luumassa oli säilynyt. Henkilölle olisi annettu jälleen paratyreoideahormonia, mikäli seuraavan kolmen kuukauden jakson lopussa olisi ilmennyt merkittävää luukatoa.

Patenttivaatimukset:

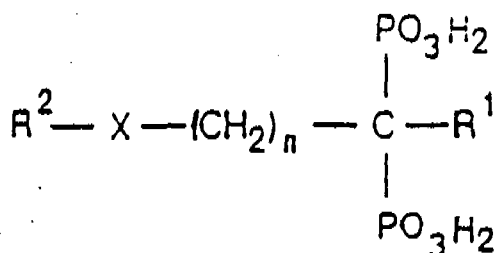
1. Bisfosfonaatin käyttö lääkevalmisteen valmistuksessa, joka lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi osteoporoosin hoitoon hoito-ohjelmassa, johon kuuluu kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakso, joka sisältää bisfosfonaatin ja paratyreoideahormonin annon.

2. Paratyreoideahormonin käyttö lääkevalmisteen valmistuksessa, joka lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi osteoporoosin hoitoon hoito-ohjelmassa, johon kuuluu kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakso, joka sisältää paratyreoideahormonin ja bisfosfonaatin annon, jolloin

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin käyttö ennen kuin mainitulla kohteella on ilmennyt merkittävää katoa nettoluurankomassassa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu luusto-aktiivinen fosfonaatti on bisfosfonihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai esterä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainitulla bisfosfonihapolla on kaava:



30 jossa:

n on kokonaisluku 0 - 7; R¹ on vety, kloori, amino, tai hydroksi; X on -NH-, happi tai yksinkertainen sidos; R² on 5 - 7-jäseninen heterosykli, jossa on 1 - 3 heteroatomia, amino, amino, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella

alemmalla alkyyliryhmällä, tai vety; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu bisfosfoni-
 5 foni-happo valitaan ryhmästä, johon kuuluu: 1-hydroksi-
 etaani-1,1-bisfosfoni-happo; dikloorimetaanibisfosfoni-
 happo; 3-amino-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfoni-happo; 6-ami-
 no-1-hydroksiheksaani-1,1-bisfosfoni-happo; 4-amino-1-hyd-
 roksibutaani-1,1-bisfosfoni-happo; 2-(3-pyridyyli)-1-hyd-
 10 roksietaani-1,1-bisfosfoni-happo; 2-(N-imidatsoyyli)-1-hyd-
 roksietaani-1,1-bisfosfoni-happo; 3-(N-pentyyli-N-metyyli-
 amino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfoni-happo; 3-(N-pyr-
 rololidino)-1-hydroksipropaani-1,1-bisfosfoni-happo; N-syk-
 loheptyyliaminometaanibisfosfoni-happo; S-(p-kloorifenyy-
 15 li)tiometaanibisfosfoni-happo; (7-dihydro-1-pyridiini)me-
 taanibisfosfoni-happo; (7-dihydro-1-pyridiini)hydroksime-
 taanibisfosfoni-happo; (6-dihydro-2-pyridiini)hydroksime-
 taanibisfosfoni-happo; 2-(6-pyrolopyridiini)-1-hydroksi-
 etaani-1,1-bisfosfoni-happo; 2-(2-pyridyyli)-1-hydroksi-
 20 etaani-1,1-bisfosfoni-happo; edullisesti, 1-hydroksietaani-
 1,1-bisfosfoni-happo ja 2-(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-
 1,1-bisfosfoni-happo sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
 tävät suolat ja esterit.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin
 25 käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu luusto-ak-
 tiivinen fosfonaatti on fosfonoalkyylifosfinaattia tai sen
 farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai esterää.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen bisfosfonaatin
 käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu fosfonoakyy-
 30 lifosfinaatti valitaan ryhmästä, johon kuuluu: N-(2'-(3'-
 metyyli)pyridinyyli)aminometaanifosfonometyylifosfiinihap-
 po; N-(2'-(5'-metyyli)pyridinyyli)aminometaanifosfome-
 tyylifosfiini-happo; N-(2'-(3'-metyyli)piperidinylideeni)a-
 minometaanifosfonometyylifosfiini-happo; N-(2'-(5'-metyy-
 35 li)piperidinylideeni)aminometaanifosfonometyylifos-

fiinihappo; 2-(2'-pyridinyyli)etaani-1-fosfono-1-metyyli-
fosfiinihappo; 2-(2'-piperidinyyli)etaani-1-fosfono-1-me-
tyylifosfiinihappo; 2-(p-aminofenyli)-1-hydroksi-etaani-
1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-(m-aminofenyli)-1-
5 hydroksi-etaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; N-(1-(5-
amino-2-metyyli-1-okso)pentyyli)aminometaanifosfonometyy-
lifosfiinihappo; N-(2'-(3'-metyyli)piperidinyliideeni)-
aminometaanifosfonobutyylifosfiinihappo; S-(2'-pyridinyy-
li)tiometaanifosfonometyylifosfiinihappo; ja 2-(2-pyridyy-
10 li)-1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 2-
(3-pyridyyli)-1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfi-
nihappo; 2-(N-imidatsoyyli)-1-hydroksietaani-1-fosfono-1-
metyylifosfiinihappo; 3-(N-pentyyli-N-metyyliamino)-1-hyd-
roksipropaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 4-amino-1-
15 hydroksibutaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; 3-(N-
pyrrolidino)-1-hydroksipropaani-1-fosfono-1-metyylifosfi-
nihappo; N-sykloheptyyliaminometaanifosfonometyylifosfi-
nihappo; S-(p-kloorifenyli)tiometaanifosfonometyylifos-
fiinihappo; (7-dihydro-1-pyridiini)metaanifosfonometyyli-
20 fosfiinihappo; (7-dihydro-1-pyridiini)hydroksimetaanifos-
fonometyylifosfiinihappo; (6-dihydro-2-pyridiini)hydroksi-
metaanifosfonometyylifosfiinihappo; 2-(6-pyrolopyridiini)-
1-hydroksietaani-1-fosfono-1-metyylifosfiinihappo; sekä
niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

25 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bisfosfonaatin
käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittua bisfos-
fonaattia annetaan joka päivä; joka toinen päivä; ja joka
kolmas päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoito-
jakson aikana; edullisesti joka toinen päivä.

30 10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen paratyreoidea-
hormonin käyttö ennen kuin mainitulla kohteella on ilmen-
nyt merkittävää katoa nettoluurankomassassa.

35 11. Patenttivaatimuksen 2 mukainen paratyreoidea-
hormonin käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittu
paratyreoideahormoni valitaan ryhmästä, johon kuuluu h PTH

(1-38), h PTH (1-34) ja h PTH (1-37); edullisesti hPTH (1-38).

5 12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen paratyreoidea-hormonin käyttö, t u n n e t t u siitä, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan joka päivä; joka toinen päivä; ja joka kolmas päivä mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana; edullisesti joka toinen päivä.

13. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että

10 (a) mainittuun bisfosfonaatin anto-ohjelmaan kuuluu bisfosfonaatin anto mainitulle kohteelle siten, että bisfosfonaattia annetaan tasona noin 0,0005 - 1,0 mgP/kg per päivä ehdolla, että mainittua bisfosfonaattia annetaan vähintään 1 päivänä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana; ja

15 (b) mainittuun paratyreoideahormonin anto-ohjelmaan kuuluu paratyreoideahormonin anto mainitulle kohteelle tasona noin 4 - 15 IU/kg per päivä ehdolla, että mainittua paratyreoideahormonia annetaan vähintään yhtenä päivänä
20 aina seitsemän päivän sisällä jokaisen mainitun kolmenkymmenen (30) päivän hoitajakson aikana.

Patentkrav:

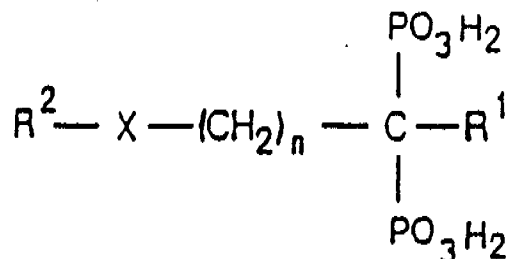
5 1. Användning av ett bisfosfonat för framställning-
en av ett läkemedel, avsett att användas för behandlingen
av osteoporosis i en kur, vilken omfattar en trettio(30)-
dagars behandlingsperiod, och omfattar administreringen av
ett bisfosfonat och paratyroidhormon.

10 2. Användning av paratyroidhormon i framställningen
av ett läkemedel, avsett att användas för behandlingen av
osteoporosis i en kur, vilken omfattar en trettio(30)-da-
gars behandlingsperiod, och omfattar administreringen av
paratyroidhormon och bisfosfonat, varvid

15 3. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav
1, innan en betydande förlust av nettoskelettmassa upp-
trätt hos nämnda individ.

4. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav
1, varvid nämnda bensubstans-aktiva fosfonat är en bisfos-
fonsyra eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en
ester därav.

20 5. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav
1, varvid nämnda bisfosfonsyra har formeln:



25 vari

30 n är ett heltal 0 - 7; R¹ är väte, klor, amino eller hydr-
oxi; X är -NH-, syre eller en enkel bindning; R² är en 5 -
7-komponentig heterocykel med 1 - 3 heteroatomer, amino,
amino, substituerad med en eller två lägre alkylgrupper,
eller väte; samt deras farmaceutiskt godtagbara salter och
estrar.

6. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav 1, varvid nämnda bisfosfonsyra valts ur gruppen bestående av: 1-hydroxietan-1,1-bisfosfonsyra; diklormetanbisfosfonsyra; 3-amino-1-hydroxiopropan-1,1-bisfosfonsyra; 6-amino-1-hydroxihexan-1,1-bisfosfonsyra; 4-amino-1-hydroxiutan-1,1-bisfosfonsyra; 2-(3-pyridyl)-1-hydroxietan-1,1-bisfosfonsyra; 2-(N-imidazolyl)-1-hydroxietan-1,1-bisfosfonsyra; 3-(N-pentyl-N-metylamino)-1-hydroxiopropan-1,1-bisfosfonsyra; 3-(N-pyrollidino)-1-hydroxiopropan-1,1-bisfosfonsyra; N-cykloheptylaminoetanbisfosfonsyra; S-(p-klorfenyl)tioetanbisfosfonsyra; (7-dihydro-1-pyridin)metanbisfosfonsyra; (7-dihydro-1-pyridin)hydroxi-metanbisfosfonsyra; (6-dihydro-2-pyridin)hydroxi-metanbisfosfonsyra; 2-(6-pyrolopyridin)-1-hydroxietan-1,1-bisfosfonsyra; 2-(2-pyridyl)-1-hydroxi-etan-1,1-bisfosfonsyra; företrädesvis, 1-hydroxi-etan-1,1-bisfosfonsyra och 2-(3-pyridyl)-1-hydroxietan-1,1-bisfosfonsyra och farmaceutisk godtagbara salter och estrar därav.

7. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav 1, varvid nämnda bensubstans-aktiva fosfonat är fosfonoalkylfosfinat eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

8. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav 7, varvid nämnda fosfonoalkylfosfinat valts ur gruppen bestående av: N-(2'-(3'-metyl)pyridinyl)aminometanfosfonometylfosfinsyra; N-(2'-(5'-metyl)pyridinyl)aminometanfosfonometylfosfinsyra; N-(2'-(3'-metyl)piperidinyliden)aminometanfosfonometylfosfinsyra; N-(2'-(5'-metyl)piperidinyliden)aminometanfosfonometylfosfinsyra; 2-(2'-pyridinyl)-etan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra; 2-(2'-piperidinyl)etan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra; 2-(p-aminofenyl)-1-hydroxi-etan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra; 2-(m-aminofenyl)-1-hydroxi-etan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra; N-(1-(5-amino-2-metyl-1-okso)pentyl)aminometanfosfonometylfosfinsyra; N-(2'-(3'-metyl)piperidinyliden)aminometanfosfonobutylfosfinsy-

ra; S-(2'-pyridinyl)tiometanfosfonometylfosfinsyra; och
 2-(2-pyridyl)-1-hydroxietan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra;
 2-(3-pyridyl)-1-hydroxietan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra;
 2-(N-imidazoyl)-1-hydroxietan-1-fosfono-1-metylfosfinsy-
 5 ra; 3-(N-pentyl-N-metylamino)-1-hydroxiopropan-1-fosfono-1-
 metylfosfinsyra; 4-amino-1-hydroxiбутan-1-fosfono-1-metyl-
 fosfinsyra; 3-(N-pyrrolidino)-1-hydroxiopropan-1-fosfono-1-
 metylfosfinsyra; N-cykloheptylamino metanfosfonometylfos-
 finsyra; S-(p-klorfenyl)tiometanfosfonometylfosfinsyra;
 10 (7-dihydro-1-pyridin)metanfosfonometylfosfinsyra; (7-di-
 hydro-1-pyridin)hydroximetanfosfonometylfosfinsyra; (6-di-
 hydro-2-pyridin)hydroximetanfosfonometylfosfinsyra; 2-(6-
 pyrolopyridin)-1-hydroxietan-1-fosfono-1-metylfosfinsyra;
 och farmaceutiskt godtagbara salter och estrar därav.

15 9. Användning av ett bisfosfonat enligt patentkrav
 1, varvid nämnda bisfosfonat administreras varje dag; var-
 annan dag; och var tredje dag av nämnda trettio(30)-dagars
 behandlingsperiod; företrädesvis, varannan dag.

20 10. Användning av paratyroidhormon enligt patent-
 krav 2, innan en betydande förlust av nettoskelettmassa
 uppträtt hos nämnda individ.

25 11. Användning av paratyroidhormon enligt patent-
 krav 2, varvid nämnda paratyroidhormon valts ur gruppen
 bestående av h PTH (1-38), h PTH (1-34) och h PTH (1-37);
 företrädesvis h PTH (1-38).

30 12. Användning av paratyroidhormon enligt patent-
 krav 2, varvid nämnda paratyroidhormon administreras varje
 dag; varannan dag; och var tredje dag av nämnda trettio-
 (30)-dagars behandlingsperiod; företrädesvis, varannan
 dag.

35 13. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid
 (a) nämnda bisfosfonatadministreringskur omfattar
 administreringen åt nämnda individ av ett bisfosfonat i en
 grad från ca. 0,0005 mgP/kg till ca. 1,0 mgP/kg per dag,
 då nämnda bisfosfonat administreras, under förutsättning,

att nämnda bisfosfonat administreras åtminstone 1 dag av varje nämnda trettio(30)-dags behandlingsperiod; och

- 5 (b) nämnda paratyroidhormonadministreringskur omfattar administreringen åt nämnda individ av paratyroidhormon i en grad från ca. 4 IU/kg per dag till ca. 15 IU/kg per dag, under förutsättning, att nämnda paratyroidhormon administreras åtminstone var sjunde dag av varje nämnda trettio(30)-dags behandlingsperiod.