

2097/97

304 19

A

**OSZTEOPORÓZIS KEZELÉSI CIKLUSÁBAN
HASZNÁLHATÓ KITT**

77 38 2

K I V O N A T K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

A találmány tárgya osteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére használható kitt, ahol a kezelés abból áll, hogy tiludronsavat vagy valamely sóját és/vagy szolvátját és egy táplálék-kiegészítőt váltakozva adagolunk, amelyre jellemző, hogy a következőket tartalmazza:

(a) 7 napi dózis tiludronsavat vagy valamely gyógyszerészetileg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját, és

b) egy táplálék-kiegészítőt, amely az (a)-t követő 21-24. nap alatt adagolandó dózisegységekre van osztva.

Jelt. Ura: —

1996. 01. 21.

2097/97

2097 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

OSZTEOPORÓZIS KEZELÉSI CIKLUSÁBAN HASZNÁLHATÓ KITT

A találmány olyan kittre vonatkozik, amelyet oszteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló kezelési ciklusban lehet használni. Közelebbről a találmány olyan kittre vonatkozik, amelyek oszteoporózis kezelésénél lehet felhasználni, ahol egy biszfoszfonátot és egy táplálék-kiegészítőt (vagy egy placebót) adagolunk egymás után.

Az EP-A-0,100,718. számú dokumentumból ismertek bizonyos biszfoszfonát szerkezetű új vegyületek, többek között a (4-klór-fenil)-tiometilén-difoszfonosav, amelynek a megfelelő DCI-je a tiludronsav. A vegyület figyelemreméltó tulajdonságokkal rendelkezik az oszteoporózis kezeléséhez (lásd J.Y. Reginster és munkatársai, The Lancet, 1989. dec. 23-30.).

Az EP-A-0,162,510., a BE 902308. és az AU 8541619. számú dokumentumból ismert az oszteoporózis egymást követő kezelése olyan kittekkel, amelyek egy a csontsejteket aktiváló vegyületet, egy foszfonátot és egy táplálék-kiegészítőt (vagy egy placebót) tartalmaznak, és amelyeket egymás után kell alkalmazni meghatározott időtartamig.

Az EP-A-210728. számú dokumentum olyan az oszteoporózis kezelésére használandó kittet ismertet, amely biszfoszfonátot tartalmaz, amelyet 1-90 napig kell adagolni, és amely egy táplálék-kiegészítőt (vagy egy placebót) tartalmaz, amelyet az azt követő 50-120. napon kell adagolni.

A WO 94/00129. számú dokumentum eljárást ismertet oszteoporózis kezelésére, amely abból áll, hogy egy "nagyteljesítményű" foszfonátot 1-30 napig tartó kezelési ciklusban adagolnak, és adott esetben ezután legalább egynapos pihenési periódus következik. Az említett nemzetközi szabadalmi bejelentés tartalmaz egy listát a "nagyteljesítményű" foszfonátokról, amelyek a találmány szerint használhatók; az említett szabadalmi bejelentésben a tiludronátot az "alacsony teljesítményű" foszfonátok közé sorolják, mint amely nem alkalmas a találmány szerinti felhasználásra. Az említett szabadalmi bejelentésben a foszfonátok felosztását magas, közepes és alacsony hatékonyságú foszfonátokká a minimális hatékony dózis, vagy angol rövidítéséből (least effective dose) LED alapján végzik. Ez az LED nagyobb érték az alacsony hatékonyságú foszfonátok; azt is leírják azután, hogy minél kisebb a foszfonát hatékonysága, annál gyakrabban kell adagolni (lásd az említett dokumentum 36. old. 12-14. sor).

A fenti kitanítással ellentétben felismertük, hogy az oszteoporózis kezelésében a tiludronsav vagy valamely sója és/vagy szolvátja váltakozó adagolása ugyanazt a gyógyhatást váltja ki, mint a folytonos adagolást, és azzal az előnnyel jár, hogy kiküszöböli azokat a mellékhatásokat, amelyek főként a gyomor-bélrendszerben jelentkeznek biszfoszfonát tartalmú anyag megszakítás nélküli, néhány hétig tartó adagolása után.

Közelebbről meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a tiludronsav vagy valamely sója és/vagy szolvátja váltakozva történő adagolása úgy, hogy ezt hét napig adagoljuk, és egy táplálék-kiegészítőt 21-24 napig, lényeges javulást eredményez az oszteoporózisban szenvedő egyének csontállapotában.

A találmány tárgya tehát oszteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére használható kettő, ahol a kezelés abból áll, hogy tilud-

ronsavat vagy valamely sóját és/vagy szolvátját és egy táplálék-kiegészítőt váltakozva adagolunk, azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:

(a) 7 napi dózis tiludronsavat vagy valamely gyógyszerészetileg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját, és

b) egy táplálék-kiegészítőt, amely az (a)-t követő 21-24. nap alatt adagolandó dózisegységekre van osztva.

A tiludronsav gyógyszerészetileg alkalmazható sói közé tartoznak a szervetlen és szerves, fiziológiailag alkalmazható bázisokkal alkotott sók, a tiludronsav gyógyszerészetileg alkalmazható sói közé tartoznak a dinátrium-tiludronát, a dinátrium-tiludronát-hemihidrát, és a dinátrium-tiludronát-monohidrát (lásd EP 582,515. számú dokumentumot), előnyös a két utolsóként említett só.

A leírásban a "táplálék-kiegészítő" kifejezésen egy vagy több olyan anyagot értünk, amelyeket általában a szabályos táplálkozással kellene bevinni a szervezetben, ilyen például a kalcium vagy a D-vitamin; amikor ezeket az anyagokat a normális étrend nem tartalmazza elegendő mennyiségben, akkor fennáll az a veszély, hogy a tiludronsavval vagy valamely sójával vagy szolvátjával végzett terápia sikerét ez lerontja. Ez az oka annak, hogy a tiludronsavval vagy valamely sójával vagy szolvátjával végzett kezelést az említett táplálék-kiegészítő adagolásával párosítjuk, különösen előnyös táplálék-kiegészítő a kalcium.

A találmány szerint táplálék-kiegészítőként történő adagoláshoz a kalcium gyógyszerészetileg alkalmazható szerves vagy szervetlen savakkal alkotott só formában van. Az ilyen kalciumsók közül megemlítyük a következőket: karbonát, klorid, klorid-hexahidrát, citrát, formiát, glükoheptonát, glükonát, glükono-laktát, glutamát, glicerofoszfát, hidrogén-foszfát, laktát, laktobionát, laktofoszfát,

levulinát, oleát, monobázisos vagy tribázisos foszfát, pidolát, szulfát; a kalciumsók közül különösen előnyös a glükonolaktát, a karbonát és a glükonát. Következésképpen amikor a kalciumról beszélünk, akkor valamely kalciumsóra gondolunk olyan mennyiségben, amely megfelel a kívánt Ca^{++} dózisnak.

Az említett kalciumsókat adagolhatjuk egyedül vagy keverék formájában.

A találmány szerinti kettő lehetővé teszi az osteoporózisban szenvedő beteg számára, hogy praktikus és biztonságos módon hajtsa végre kezelési ciklusokat úgy, hogy felváltva adagolja a tiludronsavat vagy annak valamely sóját és/vagy szolvátját, és egy táplálék-kiegészítőt. A felhasználás kényelmessége miatt tekintettel arra, hogy a szóban forgó kezelés hosszú ideig tart, a tiludronsav vagy annak valamely sója és/vagy szolvátja és a táplálék-kiegészítő dózissai orális adagolásra alkalmas készítmény formában fordulnak elő.

A találmány különösen előnyös vonása szerint az említett orális gyógyszerkészítmények szilárdak, például tabletták, adott esetben elmeszhetők, elrágathatók vagy pezsgőtabletta formájában, továbbá a kapszula vagy a granulátum.

Amikor tablettá formájú szilárd készítményt állítunk elő, akkor összekeverjük a hatóanyagot, a tiludronsavat vagy annak valamely gyógyszerészetileg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját, valamely gyógyszerészeti vivőanyaggal. Ez utóbbiak közül megemlítjük a zselatint, a keményítőt, a laktózt, a magnézium-sztearátot, a talkumot, a gumiarábikumot, a nátrium-lauril-szulfátot, a kroszpovidont, a cellulózszármazékokat és analógjaikat. A tablettákat bevonhatjuk szacharózzal vagy más megfelelő anyaggal, például abból a célból, hogy színes legyen, vagy kezelhetjük a tablettákat oly módon, hogy hosszú ideig tartó vagy késleltetett hatásuk legyen, és a hatóanyagot

folyamatosan, előre meghatározott mennyiségben adják le. Az ilyen típusú előnyös készítmények 1,5-6 tömeg% nátrium-lauril-szulfátot tartalmaznak a tiludronsavhoz viszonyítva, lásd EP-A-336,851. számú dokumentum).

Kapszula készítményt úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot hígítószerrel összekeverjük és a kapott keveréket lágy vagy kemény kapszulába töltjük.

A porok vagy vízben diszpergálható granulátumok a hatóanyagot diszpergálószerekkel vagy nedvesítőszerekkel, vagy szuszpendálószerekkel, például polivinil-pirrolidonnal, továbbá édesítő vagy ízjavító szerekkel összekeverve tartalmazzák.

A hatóanyagot kisserelhetjük mikrokapszula formában is, adott esetben egy vagy több hordozóanyaggal vagy adalékkal együtt.

A kalciumsót tartalmazó, orálisan adagolható készítményeket adott esetben összekeverve a szakember számára jól ismert gyógyszerészeti eljárásokkal állítjuk elő, előnyösen ezek a készítmények adott esetben vágható tabletták vagy pezsgőtabletták, vagy rágható tabletták.

Előnyösen a tiludronsavat vagy annak valamely sóját és/vagy szolvátját és a 28-31 napig tartó kezelési ciklushoz szükséges táplálék-kiegészítőt ugyanabban a kisserelésben szereljük ki, a tiludronsavat vagy sóját és/vagy szolvátját és a táplálék-kiegészítőt tartalmazó gyógyszerkészítményeket adott esetben különböző színűre vagy számozottan formájuk, annak érdekében, hogy megkönnyítsük az ilyen fajta gyógyszer adagolását a hosszú ideig tartó kezelés során.

A tiludronsav vagy sója és/vagy szolvátja naponta adagolandó dózisa a kezelendő személy tulajdonságaitól, így életkorától, testtömegétől és a betegség súlyosságától függ; általában a napi dózis

10-400 mg, tiludronsav, előnyösen 30-300 mg, különösen előnyösen 50, 75, 100, 125, 150, 175 vagy 200 mg, például 50 vagy 200 mg naponta.

A találmány egyik előnyös vonása szerint a tiludronsavat di-nátriumsó-monohidrát vagy hemihidrát formában adagoljuk.

Az említett dózisok tiludronsavra vonatkoznak. Amikor azt valamely gyógyszerészetileg alkalmazható sója és/vagy szolvátja formájában adagoljuk, az adagolt mennyiségnek meg kell felelnie a kívánt tiludronsav mennyiségének.

A táplálék-kiegészítő napi dózisa az adagolt anyagtól és a beteg táplálkozási szokásaitól függ. Amikor a táplálék-kiegészítő kálcium, ennek mennyisége naponta 200 és 2000 mg között, előnyösen 500 és 1000 mg között változhat Ca^{++} mg-ban kifejezve.

A kívánt gyógyhatás eléréséhez a fentebb említett terápiát többször meg kell ismételni egy hosszú ideig tartó kezelés keretében, amely 6 hónap és több év közötti is lehet.

A kezelési ciklust általában addig kell ismételni, amíg el nem érjük a csonttömeg kívánt növekedését.

A találmány egyik másik szempontból vonatkozik egy oszteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásra is, amely abból áll, hogy tiludronsavat vagy valamely sóját és/vagy szolvátját 7 napig adagolunk, ezt egy 21-24 napos szünet követi, amely alatt adagolhatunk valamely táplálék-kiegészítőt, például kalciumot

A találmány tárgya tehát eljárás oszteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknél, amely abból áll, hogy az emlősnek hatékony mennyiségű tiludronsavat vagy annak valamely gyógyszerészetileg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját és egy táplálék-kiegészítőt adagolunk a következő beosztás szerint:

(a) 7 napig naponta tiludronsavat vagy annak valamely gyógy-szerészetileg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját adagoljuk, ezt követően

(b) 21-24 napig naponta kalciumot adagolunk valamely gyógy-szerészetileg alkalmazható sója formájában, majd

(c) az (a) és (b) pontokban leírtakat ismételjük a csonttömeg kívánt növekedése eléréséig.

Ehhez a kezelési eljáráshoz alkalmazzuk a korábban definiált kített.

Klinikai vizsgálatokban kimutattuk, hogy a találmány szerinti kítettben lévő hatóanyagok váltakozó adagolásával a fentebb ismerte-tett kezelési ciklus szerint ugyanolyan gyógyhatást érünk el, mint amit a tiludronsav vagy valamely sója és/vagy szolvátja folyamatos adagolásával.

Ezen kívül az ilyen kezelési rend nagyon jól tolerálható és lé-nyegesen csökkenti a mellékhatásokat a hagyományos biszfoszfo-náttal végzett kezeléshez képest.

Találmányunkat a továbbiakban példákkal illusztráljuk.

1. példa

A) Tablettát készítünk a következő összetétellel:

dinátrium-tiludronát-hemihidrát	58,6 mg
(50 mg tiludronsavnak felel meg)	
laktóz	10,06 mg
nátrium-lauril-szulfát	1,125 mg
krospovidon	3,75 mg
metil-hidroxi-propil-cellulóz	1,3125 mg
magnézium-sztearát	0,15 mg

A granulálást tisztított vízzel végezzük, amelyet a következő gyártási lépésekben eltávolítunk.

B) Tablettát készítünk a következő összetétellel (CA⁺⁺ összesen 500 mg)

kalcium-glükono-laktát	2,94 g
kalcium-karbonát	0,30 g
szacharóz	0,85 g
nátrium-klorid	0,02 g
nátrium-szacharin	0,02 g
polietilén-glikol	0,2 g
nátrium-hidrogén-karbonát	1 g
citromsav	1,65 g
narancskivonat	0,02 g

C) Az A) és B) pontok szerint előállított tablettát gyógyszeradagolásra alkalmas kiszerelésbe helyezzük.

2. példa

A) Tablettát készítünk a következő összetétellel:

dinátrium-tiludronát-hemihidrát	234,5 mg
(200 mg tiludronsavnak felel meg)	
laktóz	40,15 mg
nátrium-lauril-szulfát	4,5 mg
krospovidon	15 mg
metil-hidroxi-propil-cellulóz	5,25 mg
magnézium-sztearát	0,6 mg

A granulálást tisztított vízzel végezzük, amelyet a gyártás további lépéseiben eltávolítunk.

B) Tablettát készítünk a következő összetétellel (Ca^{++} összesen 500 mg):

kálcium-karbonát	1,25 g
szacharóz	0,85 g
nátrium-klorid	0,02 g
nátrium-szacharin	0,02 g
polietilén-glikol	0,2 g
nátrium-hidrogén-karbonát	1 g
citromsav	1,65 g
narancskivonat	0,02 g

C) Az A) és B) pontok szerint előállított tablettát gyógyszeradagolásra alkalmas kiszerezésbe helyezzük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Oszteoporózis kezelésére és/vagy megelőzésére használható kitta, ahol a kezelés abból áll, hogy tiludronsavat vagy valamely sóját és/vagy szolvátját és egy táplálék-kiegészítőt váltakozva adagolunk, **azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:**

(a) 7 napi dózis tiludronsavat vagy valamely gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sóját és/vagy szolvátját, és

b) egy táplálék-kiegészítőt, amely az (a)-t követő 21-24. nap
alatt adagolandó dózisegységekre van osztva.

2. Az 1. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a napi**
tiludronsav dózis 10 és 400 mg közötti.

3. A 2. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a napi**
tiludronsav dózis 50, 75, 100, 125, 150, 175 vagy 200 mg.

4. A 2. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a tilud-**
ronsav dinátrium-monohidrát vagy dinátrium-hemihidrát formában van.

5. Az 1. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a táp-**
lálék-kiegészítő kalcium valamely gyógyszerészetileg alkalmazható
sója formájában.

6. A 4. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a kál-**
cium napi dózis 200 és 2000 mg közötti, előnyösen 500 mg vagy
1000 Ca⁺⁺ mg-ban kifejezve.

7. Az 1. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy az a)**
és b) komponense tablettá formában van.

8. Az 1. igénypont szerinti kitta, **azzal jellemezve, hogy a kö-**
vetkezőket tartalmazza:

a) 7 tablettát, amely 50 mg tiludronsavat tartalmaz dinátrium-
-tiludronát-hemihidrát vagy -monohidrát formában, és

b) 21-24 tablettát, amely 500 mg kalciumot tartalmaz Ca^{++} mg-ban kifejezve táplálék-kiegészítőként valamely gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sója formájában.

9. Az 1. igénypont szerinti kitt, **azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:**

a) 7 tablettát, amely 50 mg tiludronsavat tartalmaz dinátrium-
-tiludronát-hemihidrát vagy -monohidrát formában, és

b) 21-24 tablettát, amely 1000 mg kalciumot tartalmaz Ca^{++} mg-ban kifejezve táplálék-kiegészítőként valamely gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sója formájában.

10. Az 1. igénypont szerinti kitt, **azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:**

a) 7 tablettát, amely 200 mg tiludronsavat tartalmaz dinátrium-
-tiludronát-hemihidrát vagy -monohidrát formában, és

b) 21-24 tablettát, amely 500 mg kalciumot tartalmaz Ca^{++} mg-ban kifejezve táplálék-kiegészítőként valamely gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sója formájában.

11. Az 1. igénypont szerinti kitt, **azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:**

a) 7 tablettát, amely 200 mg tiludronsavat tartalmaz dinátrium-
-tiludronát-hemihidrát vagy -monohidrát formában, és

b) 21-24 tablettát, amely 1000 mg kalciumot tartalmaz Ca^{++} mg-ban kifejezve táplálék-kiegészítőként valamely gyógyszerészeti-
leg alkalmazható sója formájában.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Baranyi Éva

szabadalmi ügyvivő

1. sz. melléklet
2019.01.15.