

P9401798

3440

KÖZZÉTÉTELI
PÁLDANY

59.174/BE

KIVONAT

68010

Eljárás oszteoporózis kezelésére bisz-foszfónátok és paratiroid hormonok alkalmazásával

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, NORWICH, New York,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 12. 15.

Elsőbbsége: 1991. 12. 17. (07/809,620)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/10869

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/11786

A találmány tárgya csontaktív bisz-foszfónátok és paratiroid hormon felhasználása oszteoporózis kezelésére szolgáló gyógyszer előállításánál és ezeknek a gyógyszereknek 30 napos kezelési időszak alatt adott előírás szerinti alkalmazása. A bisz-foszfónátokat a 30 napos kezelési időszak alatt a betegnek legalább 1 nap adják 0,0005 mg P/kg/nap és 1,0 mg P/kg/nap közötti mennyiségben; a paratiroid hormont ugyanezen időszak alatt hetente legalább 1 nap adják a 4 nemzetközi egység/kg/nap közötti mennyiségben.

A csontaktív foszfónátok az (1) általános képletű vegyületek, ahol

R hidroxycsoport (bisz-foszfónátok esetében), vagy hidrogénatom vagy alkilcsoport (foszfono-alkil-foszfónátok esetében);

- A hidrogénatom, halogénatom, nitro-, alkil-, arilcsoport, heterociklusos csoport, heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált aminocsoport; adott esetben szubsztituált hidroxil-, karboxil-, szulfo-, észter-, keton- vagy karbonilcsoport; vagy peptidcsoport;
- B hidrogénatom, halogénatom; adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, heterociklusos, fenil-, hidroxil-, amino- vagy karboxilcsoport,

vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei.

Különösen előnyös bisz-foszfónátok a (6) általános képletű vegyületek, ahol

n 0 és 7 közötti egész szám;

R¹ hidrogénatom, klóratom, amino- vagy hidroxilcsoport;

X aminocsoport, oxigénatom vagy egyszeres kötés;

R² heterociklusos csoport, adott esetben szubsztituált aminocsoport vagy hidrogénatom;

és ezek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

(1)

P9401798

04.04.00

P. G. & K.
Nemzetközi
Irodai Iroda
Budapest, 10.
század, 3664

KÖZZÉTÉTELI
LÁLDÁNY

59.174/BE

KS206 AGIK 31/EG
AGIK 38/22

68010

H

~~Eljárás~~ oszteoporózis kezelésére ~~Bisz-foszfónátok és parati-~~
roid hormonok alkalmazásával ↓

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, NORWICH, New York,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

GEDDES Ann Dunbar, OXFORD, Ohio,
BOYCE Rogely Waite, POTTSTOWN, Pennsylvania,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 12. 15.

Elsőbbsége: 1991. 12. 17. (07/809,620)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/10869

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/11786

A találmány tárgyát embernél és állatoknál a csonttömeg növelésére, azaz oszteoporózis és azzal kapcsolatban álló csont-metabolizmus rendellenességek kezelésére szolgáló eljárások képezik. Nevezetesen, a találmány olyan kezelési módszerekre vonatkozik, amelyek csontaktív foszfonátot és paratiroid hormont alkalmaznak.

A legáltalánosabb metabolitikus csontrendellenesség a csontritkulás (oszteoporózis). Az oszteoporózist általában a csonttömeg csökkenéseként vagy a csontváz szövetállományának sorvadásaként definiálhatjuk. Az oszteoporózisnak általában két típusát különböztetjük meg: primert és szekundert. A "szekunder oszteoporózis" valamilyen meghatározható betegség folyamányának vagy ágensnek a következménye. Az összes oszteoporózis eseteknek azonban mintegy 90%-át a "primer oszteoporózis" képezi. Az ilyen primer oszteoporózis körébe tartozik a klimax utáni (posztmenopauzális) oszteoporózis, a korral járó oszteoporózis (amely a 70 és 80 év közötti egyének többségét érinti) és az idopátiás oszteoporózis (amely a középkorú és fiatal férfiakat és nőket sújtja).

Egyes oszteoporózisban szenvedő egyéneknél a csontszövet csökkenése olyan nagyfokú, hogy az a csontszerkezet mechanikai sérülését okozza. Gyakran előfordulnak csonttörések, például posztmenopauzális csontritkulásban szenvedő nők csípő- és gerincoszloptörései. Púposság (kyphosis), vagyis a mellkasi spina abnormálisan nagy görbülete is előfordulhat.

A csontritkulásban szenvedő betegeknél a csontállomány csökkenésének mechanizmusáról úgy vélik, hogy a "csont újjáépü-

lésének" (bone remodelling) folyamatában bekövetkező egyensúlyi zavar következménye. A csont újjáépülése egész életünk folyamán tart, ezáltal megújítva a csontvázat és fenntartva a csontok erősségét. Ezen újjáépülés során a "többsejtű alapegységek"-nek ("basic multicellular units" = BMU) nevezett, erre szerveződött sejtcsoportok a csontok felületének egyes különálló (diszkrét) helyeit erodálják és töltik újból fel. A BMU-k főként "csontlebontó" ("oszteoklaszt") és "csontképző" ("oszteoblaszt") sejtekből és azok celluláris prekurzoraiból állnak. Az újjáépítő ciklusban a csontot az oszteoklasztok az "aktívált" BMU helyén felszívják, és így reszorpciós üreg keletkezik. Ezt az üreget azután az oszteoblasztok feltöltik csonttal.

Normális körülmények között, felnőtteknél az újjáépítési ciklus kismértékű csonthiányt eredményez, ami annak következménye, hogy a csont-reszorpciós üreg tökéletlenül töltődik fel. Így még az egészséges felnőtteknél is fellép a korral járó csonthiány. Az oszteoporózisos betegeknél azonban az aktívált BMU-k száma megnőtt. Ez a megnövekedett aktivitás felgyorsítja a csont újjáépítését, ami abnormálisan magas csontvesztést okoz.

Bár kórtanát nem ismerjük teljes egészében, úgy véljük, hogy az oszteoporózissal számos rizikófaktor összefügg. Ezek között szerepel a kis testtömeg, csekély kalcium-felvétel, a fizikai aktivitás hiánya és az ösztrogén-hiány.

Az orvosi szakirodalomban az oszteoporózis "kezelésére" számos készítmény és módszer leírását találjuk. Sok ilyen ké-

szítménynél és eljárásnál megkísérlik vagy lassítani a csontvesztést vagy a csonttömeg nettó szaporulatát előidézni. Lásd például R.C.Haynes, Jr. és munkatársainak "Agents affecting Calcification" című közleményét a "The Pharmacological Basis of Therapeutics" című könyvben (7. kiadás, A.G.Gilman, L.S.Godman et al. kiadók, 1985); G.D.Whedon és munkatársainak "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis" című közleményét a "Current Advances in Skeletogenesis" című könyvben (A.Ornoy et al. kiadás, 1985); és W.A.Peck és munkatársainak a National Osteoporosis Foundation által 1987-ben kiadott "Physician's Resource Manual on Osteoporosis" című könyvét.

A szakirodalomban az oszteoporózis kezelésére javasolt módszerek között szerepel a bisz-foszfónátok vagy más csontaktív foszfónátok alkalmazása. Lásd például Storm et al., "Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mineralization and Fracture Rate in Women with Post-Menopausal Osteoporosis", New England Journal of Medicine, 322, 1265 (1990); és Watts et al., "Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis", New England Journal of Medicine, 323, 73 (1990). Ilyen, különböző bisz-foszfónátokat alkalmazó kezelési eljárást írnak le a 4,761,406; 4,812,304; 4,812,311 és 4,822,609 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Leírják az ilyen foszfónátoknak az oszteoporózis és abnormális kalcium- és foszfát-metabolizmussal járó más rendellenességek kezelésében való felhasználását a 3,683,080; 4,330,537 és 4,267,108 számú

amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint a 298,553 számú európai szabadalmi bejelentésben és Francis és munkatársainak "Chemical, Biochemical, and Medicinal Properties of the Diphosphonates" című cikkében, a "The Role of Phosphonates in Living Systems" című könyv 4. fejezetében (1983).

A paratiroid hormon alkalmazását is javasolják az oszteoporózis terápiájára. Paratiroid hormont felhasználó ilyen kezeléseket írnak le a következő közleményekben: Hefti et al., "Increase of Whole-Body Calcium and Skeletal Mass in Normal and Osteoporotic Adult Rats Treated with Parathyroid Hormone" [Clin.Sci., 62, 389-396 (1982); továbbá a 39 35 738 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban; a 4,698,328 és 4,833,125 számú amerikai egyesült államokbeli leírásban.

Bisz-foszfonát és paratiroid hormon együttes alkalmazásának hatásait patkányokon tanulmányozták. E tanulmányok arra a következtetésre vezettek, hogy a csonttömeg erősebben növekedett a bisz-foszfonát és paratiroid hormonnal kezelt patkányoknál, mint a csak paratiroid hormonnal kezeltéknél. Lásd Hock et al., "Resorption Is not Essential for the Stimulation of Bone Growth by hPTH-(1-34) in Rats In vivo", Jnl. of Bone and Mineral Res., 4(3), 449-458 (1989).

Javasolták a paratiroid hormon és csontaktív foszfonátok ciklusos alkalmazását az oszteoporózis terápiájára embernél. Bisz-foszfonátokat és paratiroid hormont alkalmazó ilyen kezeléseket közölnek a következő referenciákban, amelyeket itt hivatkozásként megemlítünk: a 4,822,609 és 4,812,304 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, a 32 43 358

számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban, és Hesch et al. "Results of a Stimulatory Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38)hPTH and Diphosphonate EHDP" című közleményében, Klin.Wschr., 66(19), 976-984 (1988).

Továbbá, leírták paratiroid hormon és csontaktív foszfónátok rövid ideig tartó használatát a következő közleményekben: a 32 43 358 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban (a továbbiakban "DE 32 43 358"-ként említve): valamint Hesch et al. "Results of a Stimulatory Therapy of Low Bone Metabolism in Osteoporosis with (1-38)hPTH and Diphosphonate EHDP", Klin, Wschr., 66(19), 978-984 (1988) (a továbbiakban "Hesch et al."); Delling et al., "Morphologic Study of Pelvic Crest Spongiosa in Patients with Osteoporosis During ADFR Therapy with Parathyroid Hormone and Diphosphonates", Z. Orthop., 128(1), 1-5 (1990) (a továbbiakban "Delling et al."); valamint Delmas et al., "The in Vivo Anabolic Effect of hPTH (1-34) Is Blunted When Bone Resorption is Blocked by a Biphosphonate", J.Bone Mineral Res., 6(1), S136 (#214) (1991) (a továbbiakban "Delmas").

Azonban a "DE 32 43 358"-ban és a Hesch és munkatársai és Delling és munkatársai által leírt eljárások, bár hasznosak a csontmetabolizmus aktiválásában, nem bizonyultak hatásosnak a csonttömeg növelésében. Delling és munkatársai különösen szkeptikusak a paratiroid hormon/bisz-foszfónát terápia csonttömeg-növelő hatásosságát illetően. Delling és munkatársai arra a következtetésre jutnak, hogy nem volt észlelhető lényeges változás a csont szerkezetében, és hogy az ilyesfajta terápia

hasznossága kérdéses. Delmas is szkeptikus a paratiroid hormon és bisz-foszfónát terápia hatásosságát illetően, minthogy adatai azt jelzik, hogy a paratiroid hormon önmagában hatásos a csontképzésben, de amikor valamilyen bisz-foszfónáttal együttesen alkalmazzuk, akkor a kombináció kevésbé hatásos, mint a kontrol (vagyis, ha nem alkalmazunk kezelést) a csontképzés növelésében.

A feltalálók meglepő módon azt észlelték, hogy a csontaktív foszfónátok és a paratiroid hormon alkalmazása növeli a csonttömeget. Ennek megfelelően, a találmány szerinti eljárások hatásos módszereket szolgáltatnak az oszteoporózis megelőzésére és kezelésére a szakterületen ismert ilyen módszerekhez képest csökkent mellékhatásokkal.

A találmány eljárásokat szolgáltat a csonttömeg növelésére oszteoporózisban szenvedő embereknél vagy állatoknál, amely eljárás a beteg harminc (30) napos kezeléséből áll, amelynek során paratiroid hormon és bisz-foszfónát adagolást alkalmazunk, ahol

- (a) az említett paratiroid hormon alkalmazási előírása szerint a betegnek a paratiroid hormont körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap (4 IU/kg/nap) és körülbelül 15 nemzetközi egység/kg/nap (15 IU/kg/nap) közötti mennyiségben adjuk, feltéve, hogy ezt a paratiroid hormont minden említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente legalább egy nap adjuk; és
- (b) az említett bisz-foszfónát alkalmazási előírása szerint a betegnek a bisz-foszfónátot körülbelül 0,0005 mg P/kg/nap és körülbelül 1,0 mg P/kg/nap közötti mennyiségben adjuk, feltéve,

hogy ezt a bisz-foszfónátot minden említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt legalább 1 nap adjuk.

A találmány szerinti eljárás csontaktív foszfónátoknak és paratiroid hormonnak embernél vagy állatnál való alkalmazásából áll. Az embernél az eljárásoknál alkalmazandó speciális vegyületeknek és készítményeknek ennek megfelelően gyógyászatilag elfogadhatónak kell lenni. Egy ilyen "gyógyászatilag elfogadható" komponens az itt használt értelemben olyan, hogy alkalmas az embernél és/vagy állatnál való felhasználásra nemkívánatos mellékhatások (így toxicitás, irritáció és allergiás válasz) nélkül, amely ésszerű előny/kockázat viszonyal áll arányban. Továbbá, az itt használt értelemben a "biztonságos és hatásos mennyiség" valamely komponens olyan mennyiségére utal, amely elégséges a kívánt terápiás válasz kiváltására, nemkívánatos mellékhatások (így toxicitás, irritáció vagy allergiás válasz) nélkül, arányban állóan ésszerű előny/kockázat viszonyal; ha a találmány előírásai szerint alkalmazzuk. A speciális "biztonságos és hatásos mennyiség" nyilvánvalóan függ olyan tényezőktől, mint a kezelendő egyéni állapotától, a beteg fizikai erőnlététől, a kezelés időtartamától, az (esetlegesen) egyidejűleg alkalmazott más terápiától és az alkalmazott speciális készítményektől.

Hatóanyagok

Csontaktív foszfónátok

A találmány szerinti eljárások tartalmazzák valamilyen csontaktív foszfónátszármazék alkalmazását. Az itt használt értelemben "csontaktív foszfónátok" közé az (1) általános kép-

letű egy vagy több vegyület és azok gyógyászatilag elfogadható sói és észterei tartoznak, ahol A, B és R az alábbiakban megadottakat jelenti.

Az (1) általános képletben

R jelentése hidroxicsoport (bisz-foszfónatok esetében) vagy hidrogénatom vagy alkilcsoport (foszfóno-alkil-foszfínatok esetében). A foszfóno-alkil-foszfínatokban R jelentése előnyösen szubsztituálatlan alkilcsoport, különösen rövid szénláncú alkilcsoport. Ha R szubsztituált alkilcsoportot jelent, akkor az előnyös szubsztituensek közé tartoznak a következők: halogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált piridilcsoport, szubsztituálatlan aminocsoport, egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, hidroxil- vagy karboxicsoport. Előnyösebb szubsztituensek a fluoratom, fenilcsoport, szubsztituálatlan aminocsoport és a hidroxicsoport; a legelőnyösebb szubsztituensek a fluoratom (különösen ha trifluor-metil-csoport alakjában van jelen) és a fenilcsoport.

A foszfóno-alkil-foszfínatokban különösen előnyös R csoportok a szubsztituálatlan rövid szénláncú alkilcsoportok, különösen a szubsztituálatlan, egyenes láncú telített, rövid szénláncú alkilcsoportok. Szintén előnyös R csoportok közé tartoznak a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil- és hexilcsoportok. Előnyösebben R jelentése metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport. A legelőnyösebben R jelentése metilcsoport.

A jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, alkil-, heterociklusos csoport, aril-, heteroarilcsoport, szubsztituálatlan aminocsoport, vagy egy szubsztituens csoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egy szubsztituens csoporttal szubsztituált aminocsoport, vagy egy szubsztituens csoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egymástól függetlenül egy alkilcsoporttal és egy valamilyen szubsztituens csoporttal szubsztituált aminocsoport; hidroxics csoport, vagy egy szubsztituens csoportot tartalmazó karbonsavval képezett észtercsoportja; szubsztituens csoportot tartalmazó étercsoport; tiolcsoport, vagy egy szubsztituens csoportot tartalmazó karbonsavval képezett tiol-észter-csoport; egy szubsztituens csoportot tartalmazó tioétercsoport vagy annak szulfoxid- vagy szulfonszármazéka; szulfocsoport, annak gyógyászatilag elfogadható sói, egy szubsztituens csoportot tartalmazó alkohollal képezett észtere, annak szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy annak egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja; karboxics csoport, annak gyógyászatilag elfogadható sói, egy szubsztituens csoportot tartalmazó alkohollal képezett észtere, szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja; aldehidcsoport; valamilyen szubsztituens csoportot tartalmazó ketoncsoport; szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált karbomilcsoport; körülbelül egy és körülbelül 100 közötti számú aminosavcsoport-

tot tartalmazó peptidcsoport; vagy az A és B csoport kovalens kötéssel kapcsolódik egymáshoz és így nitrogén-, kén-, foszfor- és oxigénatomok közül választott 0-3 heteroatomot tartalmazó 3-7-tagú gyűrűt képeznek, amely gyűrű lehet szubsztituálatlan vagy A-nak a fenti szubsztituensei közül eggyel vagy többel szubsztituálva; vagy az A és B csoport helyett egy, a geminális szénatomhoz [az (1) általános képletben látható szénatomhoz) kettős kötéssel kapcsolódó szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkilcsoport szerepel.

Előnyösen A jelentése az alábbi csoportok valamelyike:

- 1) hidrogénatom;
- 2) halogénatom (előnyösen fluor- vagy klóratom, előnyösebben fluoratom);
- 3) a (2) általános képletű szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkilcsoport, amelyben
 - (a) n értéke 1 és 10 közötti, előnyösen 1 és 5 között egész szám, előnyösebben 1 vagy 2, még előnyösebben 1;
 - (b) mindegyik R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport; szubsztituálatlan aminocsoport vagy annak valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport vagy annak valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-

-csoportja; egymástól függetlenül két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; hidroxicssoport vagy annak valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett észtercsoportja; karboxicssoport vagy annak gyógyászati-lag elfogadható sói vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó alkoholból származtatható észtercsoportja, vagy annak szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja; rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó étercsoport; $-PO_3H^2$ csoport vagy annak gyógyászati-lag elfogadható sói; nitrocsoport; vagy ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódó két R^1 csoport oxigénatomot jelent, vagy $=NR^9$ általános képletű csoportot (ahol R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, vagy jelenthet hidrogénatomot, ha még egy másik nitrogénatom is kapcsolódik ugyanahhoz a szénatomhoz, amelyhez az $=NR^9$ általános képletű csoport kapcsolódik); vagy két szomszédos szénatomhoz kapcsolódó R^1 csoportot helyettesíthet egy további kötés a szénatomok között; vagy egy, az első szénatomhoz [a (2) általános képlet jobb oldalán] kapcsolódó R^1 csoportot és a B csoportot [lásd az (1) általános képletet] helyettesítheti egy további kötés; és

(c) Y jelentése halogénatom, nitro-, cianocsoport, heterociklusos csoport, aril-, heteroaril-, szubsztituá-

latlan aminocsoport és valamilyen alkilcsoportot, heterociklusos csoportot, aril- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egy alkilcsoporttal, heterociklusos csoporttal, aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, vagy egy alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egymástól függetlenül egy alkilcsoporttal és egy alkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; hidroxics csoport és egy alkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett észtercsoportja; egy alkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó étercsoport; tiolcsoport és egy alkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett tiol-észter-csoportja; egy alkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó tioétercsoport és annak szulfoxid- és szulfonszármazékai; szulfocsoport és gyógyászatilag elfogadható sói, valamint egy alkilcsoportot tartalmazó alkoholból származtatható észtercsoportja, szubsztituálatlan acil-amino-csoportja és egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja; karboxics csoport és annak valamilyen alkilcsoportot tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja, szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, és egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált

acil-amino-csoportja; $-PO_3H_2$ csoport és annak gyógy-
 szatilag elfogadható sói, valamilyen alkilcsoport-
 tot tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja,
 szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, valamint egy
 vagy két alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-
 -csoportja; $-(R^8)PO_2H$ általános képletű csoport
 (ahol R^8 jelentése hidrogénatom vagy szubsztituálat-
 lan, rövid szénláncú alkilcsoport), annak gyógyá-
 szatilag elfogadható sói, valamilyen alkilcsoportot
 tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja,
 szubsztituálatlan acil-amino-csoportja és egy vagy
 két alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoport-
 ja; aldehidcsoport; valamilyen alkilcsoportot tar-
 talmazó ketoncsoport; szubsztituálatlan vagy egy
 vagy két alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcso-
 port; vagy peptidcsoport. Bisz-foszfónatok esetében
 Y jelentése előnyösen heterociklusos csoport (elő-
 nyösen egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó 5-7-
 -tagú heterociklusos csoport); aminocsoport és
 szubsztituált aminocsoport. A különösen előnyös Y
 csoportok között szerepel a piridilcsoport, amino-
 csoport és egy vagy két rövid szénláncú alkilcso-
 porttal szubsztituált aminocsoport. A foszfono-alk-
 il-foszfónatok esetében Y jelentése előnyösen halo-
 génatom (előnyösen fluoratom); trifluor-metil-
 -csoport; rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó
 étercsoport; szubsztituálatlan aminocsoport és rö-

- vid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; valamilyen rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport és valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egymástól függetlenül két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; vagy egy és körülbelül hét közötti számú aminosavcsoportot tartalmazó peptidcsoport;
- 4) 4-10 szénatomot, előnyösen 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport;
- 5.) a gyűrűben 5 vagy 6 atomot tartalmazó heterociklusos csoport; előnyösebben a gyűrűben egy vagy két nitrogénatomot, még előnyösebben a gyűrűben egy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport. Különösen előnyös heterociklusos csoportok a szubsztituálatlan vagy szubsztituált piperidil-, pirrolidinil-, piperazinil- és morfolinilcsoportok;
- 6) szubsztituálatlan és szubsztituált fenil- és naftilcsoport;
- 7) szubsztituálatlan és szubsztituált 5- és 6-tagú, egy vagy két heteroatomot (különösen nitrogén-heteroatomokat) tartalmazó gyűrűs heteroarilcsoportok, előnyösen piridilcsoport;
- 8) aminocsoportot tartalmazó (3) általános képletű csoport, amelyben
- (a) m értéke 0 és 10 közötti, előnyösen 0 és 5 kö-

zötti egész szám, előnyösebben 0 vagy 1, még előnyösebben 0;

(b) R^1 és Y jelentése azonos a fentiekben megadottakkal;

(c) R^2 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavból származtatható acilcsoport;

9) a (4) általános képletű, oxigénatomot tartalmazó csoport, amelyben

(a) m értéke 0 és 10 közötti, előnyösen 0 és 5 közötti egész szám, előnyösebben 0 vagy 1, még előnyösebben 0; és

(b) R^1 és Y jelentése azonos a fentiekben megadottakkal;

10) az (5) általános képletű, kénatomot tartalmazó csoport, amelyben

(a) m értéke 0 és 10 közötti, előnyösen 0 és 5 közötti egész szám, előnyösebben 0 vagy 1, még előnyösebben 0; és

(b) R^1 és Y jelentése azonos a fentiekben leírtakkal;

B jelentése hidrogénatom, halogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport; a gyűrűben 3-7 atomot tartalmazó szubsztituálatlan vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; a gyűrűben 3-7 atomot tartalmazó szubsztituálatlan vagy

szubsztituált heterociklusos csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport; hidroxicsoport vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett észtercsoportja; tiolcsoport; szubsztituálatlan aminocsoport vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoport; valamilyen rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egymástól függetlenül két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; vagy karboxicsoport és annak gyógyászatilag elfogadható sói, vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja vagy szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja.

Hogy fenntartsuk ezeknek a vegyületeknek a kémiai stabilitását, az A és B csoportok közül az egyik előnyösen heteroatomtól (nitrogén-, oxigén- vagy kénatomtól) eltérő atomot tartalmaz, vagy egy, a foszfinátcsoporthoz (vagyis a foszforatomokkal geminálisan szubsztituált szénatomhoz) kapcsolódó heteroatomot és egy halogénatomot tartalmaz. Így, ha az A csoport tartalmaz egy, a foszforatomokkal szubsztituált metilén-szénatomhoz kapcsolódó oxigén-, kén-, nitrogén- vagy halogénatomot, akkor a B csoport jelentése a következő csoportok va-

lamelyike; hidrogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkil- vagy heterociklusos csoport (ahol a heterociklusos csoport egy szénatomja kapcsolódik a geminális szénatomhoz); fenilcsoport; karboxics csoport és annak gyógyászatilag elfogadható sói, valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja, szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja.

B jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport; szubsztituált benzilcsoport; hidroxics csoport vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett észtercsoportja; tiolcsoport; szubsztituálatlan aminocsoport vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, vagy valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó karbonsavval képezett acil-amino-csoportja; egymástól függetlenül két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; karboxics csoport és annak gyógyászatilag elfogadható sói és valamilyen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó alkohollal képezett észtercsoportja és szubsztituálatlan acil-amino-csoportja, vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált acil-amino-csoportja.

B jelentése előnyösebben hidrogénatom, klóratom, metil-,

etil-, hidroxicsoport, tiolcsoport, szubsztituálatlan amino-csoport, N-metil-amino-, N,N-dimetil-amino-csoport, karboxi-csoport vagy annak gyógyászatilag elfogadható sói, karboxi-metil-csoport, karbamoilcsoport.

Előnyösebben B jelentése hidrogénatom, metilcsoport, klóratom, amino- vagy hidroxicsoport; előnyösebben hidrogénatom, hidrox-, aminocsoport vagy tiolcsoport; még előnyösebben hidroxicsoport.

A különösen előnyös csontaktív foszfonátok közé tartoznak azok, amelyekben A jelentése a fenti (3) és (8) pontban leírtak és B jelentése hidroxicsoport.

Az itt említett területen felhasználható különösen előnyös bisz-foszfonátok a (6) általános képletű vegyületek — a képletben

n értéke 0 és 7 közötti (előnyösen 0 és 2 közötti) egész szám, még előnyösebben 1;

R¹ jelentése hidrogénatom, klóratom, amino- vagy hidroxicsoport (előnyösen hidrogénatom vagy hidroxicsoport);

X jelentése iminocsoport, oxigénatom vagy egyszeres kötés (előnyösen iminocsoport vagy egyszeres kötés);

R² jelentése 1-3 heteroatomot tartalmazó 5-7-tagú heterociklusos csoport (előnyösen 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó 6-tagú heterociklusos csoport), aminocsoport, egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, vagy hidrogénatom — .

és ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

A "gyógyászatilag elfogadható sók és észterek" kifejezés

az itt használt értelemben a csontaktív foszfonátok hidrolizálható észtereit és sóit jelenti, amelyek ugyanazokkal az általános gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a sav-forma, amelyekből származnak és amelyek gyógyászatilag elfogadhatók. A gyógyászatilag elfogadható sók közé tartoznak például az alkálifémsók (így a nátrium- és káliumsók), alkáliföldfémsók (így a kalcium- és magnéziumsók), a nem-toxikus nehézfémsók (így az ón- és indiumsók), ammónium- és kis molekulatömegű csoportokkal szubsztituált ammóniumsók (így a mono-, di- és trietanol-amin-sók). Előnyös vegyületek a nátrium, kálium- és ammóniumsók.

A gyógyászatilag elfogadható észterek közé tartoznak a szubsztituálatlan és szubsztituált alkil-, aril- és foszforil-észterek. A gyógyászatilag elfogadható észterek példáulként megemlítjük, nem kizárólagos alapon, a következőket: izopropil-, terc-butil-, 2-klór-etil-, 2,2,2-triklór-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, tozil-etil-észter, glicil-, szarkozil-, benzil-, fenil-észter, 1,2-kaproil-gliceril-, p-nitro-fenil-észter, 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metil-, izopentil-, o-(metoxi-karbonil)-fenil-, pivaloil-oxi-metil-szaliciloil-, (dietil-amino)-foszforil-, pivaloil-oxi-metil-, izobutiril-oxi-metil-, dodecil-, oktadecil- és izopropil-oxi-metil-észter.

Az (1) - (6) általános képletű vegyületekben hasznos szubsztituensek speciális példáit és meghatározásait a 298 533 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben írják le (amelyet itt referenciaként megemlítünk). Ez a találmány szerinti eljárásoknál felhasználható foszfono-alkil-fosz-

finátokat (amelyekben R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport) és az ilyen vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat is ismerteti. A foszfono-alkil-foszfinátok előállítására szolgáló eljárásokat a 298,555 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben is leírják (amelyet itt hivatkozásként megemlítünk).

A találmány szerinti módszereknél felhasználható bisz-foszfonátokat (amelyekben R jelentése hidroxicsoport) és az ilyen vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat a következő szabadalmi iratokban írják le, amelyeket itt referenciaként megemlítünk: a 3,553,314; 3,683,080; 3,846,420; 3,899,496; 3,941,772; 3,957,160; 3,962,432; 3,979,385; 3,988,443; 4,054,598; 4,113,861; 4,117,090; 4,134,969; 4,267,108; 4,304,734; 4,330,537; 4,407,761; 4,469,686; 4,578,376; 4,608,368; 4,621,077; 4,687,767; 4,687,768; 4,711,880; 4,719,203; 4,927,814; 4,990,503 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban; a 2,104,476; 2,343,147; 2,360,798; 2,513,966; 2,541,981; 3,334,211 számú nyilvánosságra hozott német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi bejelentésekben; a 78/65,674; 79/135,724; 80/98193 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésekben; a 88,539; 100,718; 186,405; 197,478; 230,068; 273,514; 274,158; 282,309; 282,320 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésekben, a PCT 87/03598 és 88/00590 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésekben.

A találmány szerinti eljárásokban felhasználható előnyös csontaktív foszfonátok közé tartoznak a következők: N-[2'-(3'-

-metil)-piridil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; N-[2'-(5'-metil)-piridil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; N-[2'-(3'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; N-[2'-(5'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; 2-(2'-piridil)-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 2-(2'-piperidil)-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 2-(p-amino-fenil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 2-(m-amino-fenil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; N-[1-(5-amino-2-metil-1-oxo)-pentil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; N-[2'-(3'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-butyl-foszfinsav; S-(2'-piridil)-tiometán-foszfono-metil-foszfinsav; 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 2-(N-imidazolil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 3-(N-metil-amino-N-pentil-1-hidroxi-propán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 4-amino-1-hidroxi-bután-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 3-(N-pirrolidino)-1-hidroxi-propán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; N-cikloheptil-amino-metán-foszfono-metil-foszfinsav; S-(p-klór-fenil)-tiometán-foszfono-metil-foszfinsav; (7-dihidro-1-pirindin)-hidroxi-metán-foszfono-metil-foszfinsav; (6-dihidro-2-pirindin)-hidroxi-metán-foszfono-metil-foszfinsav; 2-(6-pirolon-pirindin)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav; 1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 1-hidroxi-pentán-1,1-bisz-foszfonsav; metán-bisz-foszfonsav; diklór-metán-bisz-foszfonsav; hidroxi-metán-bisz-foszfonsav; 1-amino-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-amino-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-amino-propán-

-1,1-bisz-foszfonsav; 3-amino-propán-1-hidroxi-1,1-bisz-foszfonsav; 3-(dimetil-amino)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-amino-3,3-dimetil-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; fenil-amino-metán-bisz-foszfonsav; N,N-dimetil-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-(2-hidroxi-etil)-amino-metán-bisz-foszfonsav; 4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-bisz-foszfonsav; 5-amino-1-hidroxi-pentán-1,1-bisz-foszfonsav; 6-amino-1-hidroxi-hexán-1,1-bisz-foszfonsav; indán-2,2-biszfoszfonsav; hexahidroindán-2,2-biszfoszfonsav; 2-metil-ciklobután-1,1-bisz-foszfonsav; 3-klór-ciklopentán-1,1-bisz-foszfonsav; ciklohexán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; N-[2-(5-amino)-piridil]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(5-klór)-piridil]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(3-pikolil)]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(4-pikolil)]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(5-pikolil)]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(6-pikolil)]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-[2-(3,4-lutidil)]-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-(2-pirimidinil)-amino-metán-bisz-foszfonsav; N-(2-piridil)-2-amino-etán-1,1-bisz-foszfonsav; N-(2-piridil)-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(3-piridil)-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(4-piridil)-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-[2-(3-pikolil)]-oxetán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(N-imidazolil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-(N-metil-amino-N-pentil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-(N-pirrolidinil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; N-cikloheptil-amino-metán-bisz-foszfonsav; S-(p-klór-fenil)-tiometán-bisz-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-metán-bisz-

-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-hidroxi-metán-bisz-foszfonsav; (6-dihidro-2-pirindin)-hidroxi-metán-bisz-foszfonsav; 2-(6-pirollo-piridin)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav és ezek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

A találmány szerinti eljárásoknál felhasználható különösen előnyös csontaktív foszfonátok közé tartoznak a következők:

1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; diklór-metán-bisz-foszfonsav; 3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; 6-amino-1-hidroxi-hexán-1,1-bisz-foszfonsav; 4-amino-1-hidroxi-bután-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(N-imidazolil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-(N-metil-amino-N-pentil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; 3-(N-pirrolidinil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; N-cikloheptil-amino-metán-bisz-foszfonsav; S-(p-klór-fenil)-tiometán-bisz-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-metán-bisz-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-hidroxi-metán-bisz-foszfonsav; (6-dihidro-2-pirindin)-hidroxi-metán-bisz-foszfonsav; 2-(6-pirollo-piridin)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav és ezek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

A találmány szerinti eljárásoknál paratiroid hormont is alkalmazunk. Az itt használt értelemben "paratiroid hormon" alatt értjük a természetesen előforduló humán paratiroid hormont, annak szintetikus analógjait, a rekombináns DNS-technológiával előállított paratiroid hormont és paratiroid hormon fragmentumokat, valamint a paratiroid hormon fragmentumokat és

paratiroid hormon fragmentum analógokat. A találmány szerinti eljárásoknál felhasználható paratiroid hormon-féleségek közé tartozik például a hPTH (1-38), hPTH (1-34) és hPTH (1-37). A rendelkezésre álló paratiroid hormon-féleségek és a paratiroid hormon előállítására szolgáló eljárások részletes leírását megtaláljuk a következő szabadalmi leírásokban, amelyeket itt referenciaként megemlítünk: a 4,105,602; 4,698,328; 4,833,125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint a 32 43 358 és 39 35 738 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban.

A találmány eljárásokat szolgáltat a csonttömeg növelésére oszteoporózisban szenvedő embereknél vagy állatoknál, amely eljárás a beteg harminc (30) napos kezeléséből áll, amelynek során paratiroid hormon- és bisz-foszfónát-adagolást alkalmazunk, ahol

(a) az említett paratiroid hormon alkalmazási előírása szerint a betegnek a paratiroid hormont körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap (4 IU/kg/nap) és körülbelül 15 nemzetközi egység/kg/nap (15 IU/kg/nap) közötti mennyiségben adjuk, feltéve, hogy ezt a paratiroid hormont minden említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente legalább egy nap adjuk; és

(b) az említett bisz-foszfónát alkalmazási előírása szerint a betegeknek a bisz-foszfónátot körülbelül 0,0005 mg P/kg/nap és körülbelül 1,0 mg P/kg/nap közötti mennyiségben adjuk, feltéve, hogy ezt a bisz-foszfónátot minden említett 30 napos kezelési időszak alatt legalább 1 nap adjuk.

Ennek megfelelően a harminc (30) napos kezelési időszak a

két hatóanyagra külön-külön alkalmazási előírásokból áll, azaz egy előírásból a paratiroid hormonra, és egy előírásból a bisz-foszfonátra. A paratiroid hormont minden egyes harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente legalább egy nap kell adni, hogy a kezelt egyénben a paratiroid hormon fiziológiai hatását fenntarthassuk. A paratiroid hormont az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt adhatjuk minden egyes nap is, vagy minden második, vagy minden harmadik, vagy minden negyedik, vagy minden ötödik, vagy minden hatodik napon is az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt. Az egyedüli korlátozás abból áll, hogy a paratiroid hormont az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente legalább egy napon kell adni 4 és 15 nemzetközi egység/kg/nap közötti mennyiségben. Amíg a paratiroid hormont 4 nemzetközi egység/kg/nap és 15 nemzetközi egység/kg/nap közötti adagolásban adjuk, különböző napokon különböző adagokban adható a 4 és 15 nemzetközi egység/kg/nap közötti tartományban, amíg a harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente egyszer adjuk. Kíváncos lehet bizonyos kezelési napokon egyfajta paratiroid hormont adni, és más kezelési napokon más típusút.

Ezenfelül, a bisz-foszfonátokat minden egyes harminc (30) napos kezelési időszak alatt legalább egy nap kell adni. A bisz-foszfonátok azonban adhatók az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt minden egyes nap, vagy a harminc (30) napos kezelési időszak alatt minden második napon, vagy minden harmadik nap, vagy minden negyedik nap, vagy minden ötödik nap, vagy minden hatodik nap az említett harminc (30)

napos kezelési időszak alatt. Az egyedüli korlátozás abból áll, hogy a beteg a bisz-foszfonátot 0,0005 mg P/kg/nap és 1,0 mg P/kg/nap adagban kell adni, legalább egy nap a harminc (30) napos kezelési időszak alatt. Amíg a bisz-foszfonátot 0,0005 mg P/kg/nap és 1,0 mg P/kg/nap közötti adagolással adjuk, különböző napokon különböző adagokban adhatjuk a 0,0005 mg P/kg/nap és 1,0 mg P/kg/nap közötti tartományban, amíg az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt legalább egy napon adjuk. Kíváncos lehet bizonyos napokon egy bizonyos típusú bisz-foszfonátot adni, és más napokon más típusút.

Ezeket a kezelési előírásokat folyamatosan alkalmazzuk, egyiket a másik után, amíg nettó csontváz-növekedést el nem érünk. A találmány szerinti eljárásoknál alkalmazható kezelési előírások szemléltető, de nem ezekre korlátozó példáit az itt következőkben írjuk le: 1) a paratiroid hormont körülbelül 13 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben adjuk az említett harminc (30) napos kezelési időszak minden egyes napján; a harminc (30) napos kezelési időszak hetedik (7.) napján nagy hatékonyságú bisz-foszfonátot adunk, egy (1) nap, körülbelül 0,001 mg P/kg/nap mennyiségben; 2) közepes hatékonyságú bisz-foszfonátot adunk öt (5) napig, körülbelül 0,01 mg P/kg/nap mennyiségben; a hatodik (6.) napon paratiroid hormont kezdünk el adni, és adjuk tizenöt (15) napig 5 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; a huszonegyedik (21.) napon közepes hatékonyságú bisz-foszfonátot kezdünk el adni, és adjuk öt (5) napig, és a huszonhatodik (26.) naptól paratiroid hormont adunk öt (5) napig; 3) közepes hatékonyságú bisz-foszfonátot adunk

tizennégy (14) napig, körülbelül 0,002 mg P/kg/nap mennyiségben, a negyedik (4.) naptól paratiroid hormont adunk huszonhat (26) napig 5 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; 4) paratiroid hormont adunk harminc (30) napig körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; a tizenötödik (15.) naptól öt (5) napig kis hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk körülbelül 0,2 mg P/kg/nap mennyiségben; 5) paratiroid hormont adunk harminc (30) napig 8 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; a tizedik (10.), tizenhetedik (17.) és huszonharmadik (23.) napon nagy hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk 0,001 mg P/kg/nap mennyiségben; 6) kis hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk tizennégy (14) napig körülbelül 0,2 mg P/kg/nap mennyiségben, majd a hetedik (7.) naptól paratiroid hormont adunk huszonhárom (23) napig körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; 7) nagy hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk husz (20) napig, körülbelül 0,01 mg P/kg/nap mennyiségben; a hetedik (7) naptól paratiroid hormont adunk másnaponként huszonhárom (23) napig, körülbelül 10 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben; 8) közepes hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk másnaponként hét (7) napig, körülbelül 0,02 mg P/kg/nap mennyiségben; a harmadik (3) naptól paratiroid hormont adunk tizenöt (15) napig, körülbelül 10 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben, majd a tizennyolcadik (18.) naptól bisz-foszfónátot adunk másnaponként tizenkét (12) napig, körülbelül 0,02 mg P/kg/nap mennyiségben, és a huszonötödik (25.) naptól paratiroid hormont adunk öt (5) napig 10 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben, 9) paratiroid hormont adunk tizenöt (15) napig, körülbelül 4 nemzetközi egy-

ség/kg/nap mennyiségben, a huszadik (20.) és huszonötödik (25.) napon nagy hatékonyságú bisz-foszfónátot adunk, körülbelül 0,002 mg P/kg/nap mennyiségben, és a huszonharmadik (23.) és huszonhetedik (27.) napon paratiroid hormont adunk körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap mennyiségben.

A "kis hatékonyságú", "közepes hatékonyságú" és "nagy hatékonyságú" kifejezéseket a bisz-foszfónát-származék csontfelszívódás-ellenes (bone antiresorptive) kapacitásának leírására használjuk. Így például a kis hatékonyságú bisz-foszfónátok LED-értéke 1,0 és 0,5 között van, a közepes hatékonyságú bisz-foszfónátok LED-értéke 0,5 és 0,03 között van, míg a nagy hatékonyságú bisz-foszfónátok LED-értéke meghaladja a 0,03 és 0,0001 közötti értéket.

Az illető bisz-foszfónát-származék hatékonyságát annak "LED" ("least effective dose" = "legkisebb hatásos adag") értékével fejezhetjük ki, ami az mg P/kg-ban kifejezett minimális bisz-foszfónát adag, amely önmagában hatásosan okozza a csontfelszívódás lényeges gátlását. A bisz-foszfónátok speciális LED-értékei változnak azok kémiai összetételétől és alkalmazási módjától (vagyis attól, hogy perorálisan vagy parenterálisan alkalmazzuk) függően. Minél alacsonyabb a LED-érték, annál hatékonyabb az illető bisz-foszfónát, és általában kívánatos a nagy hatékonyságú bisz-foszfónátokat alacsonyabb adagokban és a harminc (30) napos kezelési időszak alatt kevesebb napig alkalmazni. Hasonlóképpen, minél nagyobb a LED-érték, annál kisebb hatékonyságú a bisz-foszfónát-származék, és általában kívánatos a kis hatékonyságú bisz-foszfónátokat nagyobb adagok-

ban és harminc (30) napos kezelési időszak alatt több napig alkalmazni.

A csontaktív foszfonátok LED-értékeit meghatározhatjuk a szaktudományban elismert néhány in vivo modell bármelyikének felhasználásával. Az egyik ilyen modell a pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy műtéti eltávolítása (thyreoparathyreoidectomy = "TPTX") átesett patkány modell. Ennél a modellenél az egyes vegyületeket úgy értékeljük ki in vivo csontfelszívódást gátló hatásukra, hogy mellékpajzsmirigyüktől megfosztott patkányokon mérjük a paratiroid hormon adagolásával okozott szérum-kalcium-szint-emelkedést gátló képességet. Ennek a modellenek a leírását lásd Russel et al., Calcified Tissue Research, 6, 183 (1970); Muhlbauer et al., Mineral Electrolite Metabolism, 5, 296 (1981); valamint a 4,761,406 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást, és a 298,553 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentést, amelyeket itt referenciaként megemlítenk.

Egy másik ilyen modell a "Schenk Modell", amely a csontaktív foszfonátok hatását fiatal patkányok csontnövekedésén méri. Ennek a modellenek a leírását lásd Schenk et al., Calcif. Tissue Res., 11, 196 (1973); Shinoda et al., Calcif. Tissue Int., 35, 87 (1983); és a 4,761,406 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást, valamint a 298,553 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentést, amelyeket itt referenciaként megemlítenk.

Egy további másik modell a petefészek műtéti eltávolításán (ovariectomy) átesett ("OVX") patkány modell, amely a

csontaktív foszfonátoknak azt a képességét méri, hogy hogyan tudják megakadályozni nőstény patkányoknál a petefészek eltávolításával kiváltott csontmennyiség-csökkenést. Ennek a modellnek a leírását lásd Wronski et al., Endocrinology 125, 810 (1989), amelyet itt hivatkozásként megemlítünk.

Az itt felhasználható előnyös csontaktív foszfonátok parenterális adagolásánál a LED-értékek a következők: 1,0 mg P/kg 1-hidroxietán-1,1-bisz-foszfonsav esetében; 0,5 mg P/kg diklórmetán-bisz-foszfonsav esetében; 0,03 mg P/kg 3-amino-1-hidroxipropán-1,1-bisz-foszfonsav esetében; 0,001 mg P/kg 4-amino-1-hidroxibután-1,1-bisz-foszfonsav esetében; 0,1 mg P/kg 6-amino-1-hidroxihexán-1,1-bisz-foszfonsavnál; 0,01 mg P/kg N-(2-piridil)-amino-metán-1,1-bisz-foszfonsav esetében; 0,0003 mg P/kg 2-(3-piridil)-1-hidroxietán-1,1-bisz-foszfonsavnál; 0,0001 mg P/kg N-cikloheptil-amino-metán-bisz-foszfonsavnál; 0,0001 mg P/kg 3-(N-metil-amino-1-pentil)-1-hidroxipropán-1,1-bisz-foszfonsavnál; 0,01 mg P/kg 3-(dimetil-amino)-1-hidroxipropán-1,1-bisz-foszfonsav esetében; 0,01 mg P/kg 3-(N-pirrolidinil)-1-hidroxipropán-1,1-bisz-foszfonsavnál; 0,03 mg P/kg N-cikloheptil-amino-metán-bisz-foszfonsavnál és 0,3 mg P/kg S-(p-klór-fenil)-tiometán-bisz-foszfonsav esetében. (A perorális adagolásnál a LED-értékek magasabbak, a foszfonátok szisztémás felszívódásától függően. A perorális alkalmazásnál az abszorpció tipikusan körülbelül 1% és körülbelül 10% között van. Így a perorális LED-értékek tipikusan 10-100-szor magasabbak a parenterális LED-értékeknél.)

Az itteni értelemben a "mg P/kg" a vegyületben lévő fosz-

for mg-jaiban kifejezett vegyületmennyiséget jelenti, a kezelendő személy testtömegének egy kg-jára számolva. Minthogy a bisz-foszfónatok molekulatömege különböző, az alkalmazandó mennyiséget mg P/kg-ban kifejezve normalizáljuk a különböző hatékonyságú bisz-foszfónatok közötti összehasonlítást. Hogy a találmány szerinti eljárásnál egy adott betegnél alkalmazott mg P/kg-értéket megkapjuk, a következő átszámítási képletet használjuk:

$$\text{alkalmazott mg vegyület/kg} = \frac{\text{mg P}}{\text{kg}} \times \frac{\text{a hatóanyag molekulatömege}}{\text{két foszforatom molekulatömege}}$$

Például, a 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfónát molekulatömege 350. Két foszforatom molekulatömege 62. Így, ha a betegnek a vegyületből 0,01 mg/kg-ot adunk, akkor körülbelül 0,002 mg P/kg-ot alkalmaztunk.

A paratiroid hormont rutinszerűleg nemzetközi egységekben (International Units = IU) adagoljuk.

A találmány szerinti eljárások tartalmazzák az oszteoporózis kezelését a betegség minden szakaszában. Minthogy a csonttritkulás a csontmennyiség csökkenésének előrehaladó folyamata, és nem olyan betegség, amelynek különálló kezdő- vagy végpontja van, a "kezelés" az itt használt értelemben magában foglal minden olyan eljárást, amely megállítja, lelassítja, vagy visszafordítja az oszteoporózisnál bekövetkező csontvesztés folyamatát.

A találmány szerinti előnyös eljárások tartalmazzák az oszteoporózis kezelését az olyan betegeknél, akik már vesztek a csontváz tömegéből [a továbbiakban "fennálló oszteoporózis" ("established osteoporosis")]. A találmány szerinti ilyen eljárások a fennálló oszteoporózis kezelésére előnyösen tartalmazzák a hatóanyagok alkalmazását a betegnél, a nettó csontváztömeg növelésének eléréséhez szükséges ideig. A tömegnövekedés lehetséges a kortikális vagy trabekuláris csontban, vagy mindkettőben. A nettó csontváztömeg évente előnyösen körülbelül 1%-kal növekszik.

A beteg nettó csontváztömege növekedésének eléréséhez elégséges speciális idő különböző tényezőktől függhet. Ilyen tényezők közé tartoznak például a következők: az alkalmazott speciális hatóanyagok, a hatóanyagok felhasznált mennyisége, a beteg kora és neme, a kezelendő speciális betegség, az esetleg egyidejűleg alkalmazott terápiák, a beteg általános fizikai egészsége (beleértve más betegségek meglétét), a csontvesztés mértéke az egyénnél és az illető táplálkozási szokásai.

A találmány szerinti eljárásokat alkalmazó terápiás előírásokat előnyösen legalább körülbelül tizenkét hónapig folytatjuk. A terápiás módszereket természetesen vég nélkül folytathatjuk ésszerű orvosi gyakorlat betartásával. A beteget előnyösen addig kezeljük, amíg orvosának megállapítása szerint csökkent törési kockázattal arányban álló nettó csontváztömeget el nem érünk.

A találmány szerinti eljárásoknál az "alkalmazás" kifejezés bármely olyan módszert jelent, amely az ésszerű orvosi

gyakorlatban a találmány szerinti hatóanyagokat a kezelendő beteg szervezetébe juttatja olyan módon, hogy azok hatásosak legyenek a csontképzésben. A hatóanyagokat az ismert alkalmazási módok bármelyike szerint alkalmazhatjuk, például szájon át, a bőr-nyálkahártyán át (így dermálisan, szublingválisan, intranazálisan és rektálisan), parenterálisan (így szubkután injekcióval, intramuszkuláris injekcióval, intraartikuláris injekcióval, intravénás injekcióval) és inhalálással. Így, az alkalmazás speciális módjai közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódnak, például a következők: perorális, transzdermális, mukozális, szublingvális, intramuszkuláris, intravénás, intra-peritoneális és szubkután, valamint a helyi alkalmazás.

Az oszteoporózis kezelésének egy előnyös módszeréhez tartozik a kezdeti diagnosztizáló lépés a rendellenesség meglétének megállapítására. Így a találmány egy előnyös módszere tartalmazza a humán betegen végzett diagnosztizáló lépések elvégzését az oszteoporózis megállapítása céljából, és ha ez a diagnózis pozitív eredményt ad, akkor alkalmazzuk a találmány szerinti módszerek hatóanyagait. A klimax utáni (posztmenopauzális), de még jelentős csontveszteség előtt álló nők kezelésének módszereinél ez a kezdeti diagnosztikus lépés tartalmazza a menopauza megállapításának diagnózisát. Az ilyen módszerek jól ismertek a szaktudományba, és tartalmazzák a csonttömeg és a csontújjaépítés sebességének meghatározását. A csontújjaépítés sebességét biokémiai markerek mérésével lehet meghatározni. Ezt illetően lásd Hui et al., "The Contribution of Bone Loss to Postmenopausal Osteoporosis", Osteoporosis Int., 1, 30 (1990), amit itt referenciaként megemlítünk.

A fennálló oszteoporózis (established osteoporosis) megállapítására szolgáló alkalmas diagnosztikai módszerek is jól ismertek a szaktudományban. Az ilyen módszerek között szerepel a csontváz röntgenfelvétele radiodenzitásának mérése, a kvantitatív komputeres tomográfia, az egyszeres energiájú foton abszorpciometria (single energy photon absorptiometry) és a kétszeres energiájú foton abszorpciometria (dual energy photon absorptiometry). A diagnosztikai technikák leírását, köztük az itt felhasználhatókat, megtaláljuk a National Osteoporosis Foundation által 1987-ben kiadott W.A.Peck és munkatársai által írt "Physician's Resource Manual on Osteoporosis" című kézikönyvben, amelyet itt hivatkozásként megemlíünk.

A csontaktív foszfonátokat és a paratiroid hormont a többféle gyógyászatilag elfogadható készítmény bármelyikének formájában alkalmazhatjuk. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak egy hatóanyagot és valamilyen gyógyászatilag elfogadható hordozót. A gyógyászatilag elfogadható hordozók közé tartoznak azok a szilárd vagy folyékony töltő-hígítóanyagok vagy kapszulázóanyagok és azok elegyei, amelyek alkalmasak az embernél vagy alacsonyabbrendű állatnál való felhasználásra. A "kompatibilis" kifejezés az itt használt értelemben azt jelenti, hogy a gyógyszerkészítmény komponensei összekeverhetők a hatóanyagokkal és egymással, oly módon, hogy nem lép fel olyan kölcsönhatás, amely normális felhasználási körülmények között lényegesen csökkentené a gyógyszerkészítmény gyógyászati hatékonyságát. A gyógyászatilag elfogadható hordozóknak természetesen eléggé nagy tisztaságúaknak és eléggé kis toxicitásúak-

nak kell lenniük ahhoz, hogy alkalmassá váljanak a kezelendő embernél alacsonyabbrendű állatnál való alkalmazásra.

Gyógyászati hordozókként szolgáló anyagok példáulként megemlítjük az alábbiakat: cukrok, így laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, így kukoricakeményítő és burgonyakeményítő; cellulóz és származékai, így nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, etil-cellulóz, cellulóz-acetát; porított tragantmézga; maláta; zselatin; talkum; sztearinsav; magnézium-sztearát; növényi olajok, így földimogyoróolaj, gyapotmagolaj, szezámolaj, olívaolaj, kukoricaolaj és kakaócserjeolaj; poliolok, így propilénglikol, glicerín, szorbit, mannit, és poli(etilén-glikol); agar-agar; alginsav; pirogénmentes víz; izotóniás nátrium-klorid oldat; foszfát-pufferoldatok; nedvesítőszerek és sikosítószerek, így nátrium-laurilszulfát; színező anyagok; ízanyagok és konzerválószerke. A találmány szerinti készítményekben való felhasználásra alkalmazhatunk a gyógyászatilag elfogadható hordozók közül más kompatibilis gyógyászati adalékanyagokat és hatóanyagokat is.

A hatóanyaggal együtt alkalmazandó gyógyászatilag elfogadható hordozónak a megválasztását a felhasználás módja dönti el. Ha a hatóanyagot injektálni kell, az előnyös gyógyászati hordozó a steril víz, fiziológiás nátrium-klorid oldat vagy ezek elegyei. Az ilyen parenterális készítmény pH-ját előnyösen körülbelül 7,4-re állítjuk be. A helyi alkalmazásra szánt megfelelő gyógyászatilag elfogadható hordozók közé tartoznak a szakterületen ismert kenőcsökben, gélekben, flastromokban, tapaszokban és hasonló helyi felhasználási formákban használatos hordozók.

A hatóanyagokkal együtt használt gyógyászati lag elfogadható hordozókat olyan koncentrációban alkalmazzuk, hogy a készítmény tömege és az adag közötti ésszerű viszony biztosítva legyen. A gyógyászati lag elfogadható hordozók összességükben a találmány szerinti gyógyszerkészítményenek körülbelül 0,1 tömeg% és körülbelül 99,9 tömeg% közötti mennyiségét, előnyösen körülbelül 5 tömeg% és körülbelül 80 tömeg% közötti, a legelőnyösebben körülbelül 5 tömeg% és körülbelül 80 tömeg% közötti, a legelőnyösebben körülbelül 10 tömeg% és körülbelül 50 tömeg% közötti mennyiségét jelenthetik.

A bisz-foszfónatok alkalmazásának egy előnyös módszere a perorális alkalmazás egységadag formájában (vagyis olyan adagolási formában, amely ésszerű orvosi megítélés szerint a hatóanyagnak olyan mennyiségét tartalmazza, amely egy-egy adagra alkalmas). A bisz-foszfónatok előnyös egységadag formái közé tartoznak a hatóanyag biztonságos és hatásos mennyiségét tartalmazó tabletták, kapszulák, szuszpenziók és oldatok. A perorális alkalmazásra szánt egységadag formájú készítmények céljaira alkalmas gyógyászati lag elfogadható hordozók a szak tudományban jól ismertek. Megválasztásuk olyan másodlagos fontosságú megfontolásoktól függ, mint az íz, a költségek, tárolhatóság, amelyek a találmány céljai szempontjából nem kritikusak, és amely megválasztást a szakterületen járatos személy nehézség nélkül el tud dönteni. A csontaktív foszfónatok előnyös perorális egységadag formái körülbelül 0,0005 mg P/kg/nap és körülbelül 1,0 mg P/kg/nap közötti mennyiségű foszfónatot tartalmaznak.

A paratiroid hormon alkalmazásának előnyös módja a szubkután injekció egységadag formában. Az injektálható paratiroid hormon előnyös egységadag formái között a vizes, fiziológiás nátrium-klorid oldatos vagy ezek elegyét tartalmazó oldatok szerepelnek. Ezeknek az oldatoknak a pH-ját be kell állítani körülbelül 7,4-re. A paratiroid hormon előnyös egységadag formái körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap (4 IU/kg/nap) és körülbelül 15 nemzetközi egység/kg/nap (15 IU/kg/nap) közötti mennyiségeket tartalmaznak.

A találmány szerinti módszerek kényelmes és hatásos megválasztása érdekében a találmány készleteket (kit-eket) is szolgáltat. Az ilyen készletek tartalmaznak egy vagy több egységadag csontaktív foszfonátot, egy vagy több egységadag paratiroid hormont és valamilyen eszközt a találmány szerinti módszerek végrehajtásának megkönnyítésére. Ezek a készletek kényelmes és hatásos lehetőséget nyújtanak annak biztosítására, hogy a kezelendő személy a megfelelő hatóanyagot, a megfelelő adagban, a megfelelő módon kapja. Az ilyen készletek végrehajtó eszközei közé tartozik bármely olyan eszköz, amely megkönnyíti a hatóanyagoknak a találmány módszerei szerinti alkalmazását. Ezek között szerepelnek a használati utasítások, a csomagolás, az adagoló eszközök és ezek kombinációi. A csomagoló és adagolóeszközök a szaktudományban jól ismertek, köztük a 4,761,406; 4,812,311 és 4,833,125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közöltek, amelyeket itt referenciaként megemlítünk.

Az alábbi, korlátozást nem jelentő példák szemléltetik a

találmány szerinti készítményeket, eljárásokat és felhasználásokat.

1. példa:

Körülbelül 60 kg-os és klimaktérium utáni oszteoporózissal diagnosztizált kaukázusi származású nőbeteget a találmány szerinti egyik módszerrel kezelnek, speciálisan egy évig:

- 1) paratiroid hormont [humán szintetikus 1-34 fragmentumot (hPTH 1-34-et)] saját maga ad be magának szubkután 13 nemzetközi egység/kg adagban inzulin-fecskendő segítségével, a comb elülső részébe, hetente öt napon, és
- 2) 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsavat tablettá formájában, perorálisan szed 0,002 mg P/kg/nap adagolással.

Egy év elteltével a csípőtaréjcsontból vett biopszia az újjáépülő egységek átlagos falvastagságának (BMU) növekedését jelzi, a kezelés előtt vett biopszia (baseline biopsy) értékéhez képest. A szivacsos, kérgi és endokortikális felületeken a reszorpciós üregek aktivációs frekvenciája és mélysége nem növekedett lényegesen a kezelés előtt észlelt értékhez képest.

2. példa:

Körülbelül 68 kg-os afrikai-amerikai férfibeteget (akinek kórtörténetében atraumatikus törések szerepelnek), a találmány szerinti egyik módszerrel kezelnek idiopátiás oszteoporózissal. A beteg két évig naponta magának ad be paratiroid hormont (hPTH 1-38 fragmentumot) szubkután 8 nemzetközi egység/kg

adagban. Ezenkívül hetente egyszer bisz-foszfónátot, 4-amino-1-hidroxibután-1,1-bisz-foszfonsavat vesz be perorális tabletta formájában 0,03 mg P/kg/nap adagban. A szivacsos csontterápiás válaszát a gerincoszlop kvantitatív komputertomográfiájával vizsgáljuk; két év elteltével a betegnél az alapvonal-értékhez képest a gerinci csont ásványi anyagának 14,5 mg/cm³-es növekedését észleljük. A kérgi csontterápiára adott válaszát az orsócsont egyszeres energiájú foton abszorpciometriájával (single photon absorptiometry) mérjük, ami nem mutatja a csont ásványi anyag tartalmának csökkenését (hanem tényleges kisfokú növekedését) az alapvonal értékéhez viszonyítva. További atraumatikus töréseket nem tapasztalnak.

3. példa

Körülbelül 60 kg-os, keleti származású, krónikus asztmában szenvedő nőbetegnél glukokortikoid által kiváltott osteoporózist állapítanak meg. A beteget ezután a találmány szerinti egyik módszerrel kezelik. Speciálisan, nazális permet formájában hPTH 1-34 fragmentumot alkalmaz saját maga naponta 5 nemzetközi egység/kg mennyiségben. A beteg ezenkívül hetente transzdermális tapaszt is alkalmaz, amely szisztémás adag formájában 0,005 mg P/kg/kg/nap mennyiségben bisz-foszfónátot, 3-amino-1-hidroxipropán-1,1-bisz-foszfonsavat juttat a beteg szervezetébe. Egy hónapi kezelés után vérmintát vesznek és vizsgálnak a speciális csont-marker osteokalcinra, valamint csontból származó és össz alkalikus foszfatázra. Az osteokalcin-értékek 57%-kal növekedtek és mind a csontból származó,

mind az össz alkalikus foszfatáz enyhén emelkedett a kezelés előtti értékekhez képest. Ezek a megfigyelések egybehangzanak a megnövekedett csontképző funkcióval, erősen felgyorsult csontátalakulás nélkül.

4. példa

Körülbelül 65 kg-os kaukázusi férfibeteget a találmány szerinti módszerrel, nevezetesen paratiroid hormonnal, majd közvetlenül utána 1-hidroxietán-1,1-bisz-foszfónáttal kezelnek. Speciálisan, a hPTH 1-34 paratiroid hormont a beteg 3 hónapig injekció formájában saját magának adja 10 nemzetközi egység/kg mennyiségben. A kétszeres foton abszorpciometriával (dual photon absorptiometry) végzett csontsűrűség vizsgálat a csonttömeg növekedését mutatja. Ennek fenntartása érdekében a paratiroid hormon alkalmazását leállítják, és a következő héttől 3 hónapig tartó 1-hidroxietán-1,1-bisz-foszfónát kúrát írnak elő, hetente egy nap, napi 0,90 mgP/kg-tot, perorális tabletta formájában. Az 1-hidroxietán-1,1-bisz-foszfónát terápia végén végzett csont-denzitometria a csonttömeg megtartását mutatja. A beteget visszaállítanák a paratiroid hormon terápiára, ha a következő 3 hónapos időszak végére jelentős csontvesztés lépne fel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Bisz-foszfónát-származék felhasználása osteoporózis kezelésére szolgáló gyógyszer előállításánál, azzal jellemezve, hogy a megadott előírás szerinti kezelés során bisz-foszfónátot és paratiroid hormont alkalmazunk harminc (30) napos kezelési időszak alatt.

2. Paratiroid hormon felhasználása osteoporózis kezelésére szolgáló gyógyszer előállításánál, azzal jellemezve, hogy a megadott előírás szerinti kezelés során paratiroid hormont és bisz-foszfónátot alkalmazunk harminc (30) napos kezelési időszak alatt.

3. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti alkalmazása, azzal jellemezve, hogy az alkalmazást a beteg nettó csontváz-tömegében bekövetkező lényeges csökkenés előtt végezzük.

4. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti használata, azzal jellemezve, hogy a csontaktív foszfónát valamilyen bisz-foszfonsav vagy annak valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere.

5. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti használata, azzal jellemezve, hogy az említett bisz-foszfonsav a (6) általános képletű vegyület —

a képletben

n értéke 0 és 7 közötti egész szám;

R¹ jelentése hidrogénatom, klóratom, amino- vagy hidroxicssoport;

X jelentése iminocsoport, oxigénatom vagy egyszeres kötés;
R² jelentése 1-3 heteroatomot tartalmazó 5-7-tagú heterocik-
 lusos csoport, aminocsoport, egy vagy két rövid szénláncú
 alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport vagy hidrogén-
 atom —

és e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

6. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti hasz-
nálata, azzal jellemezve, hogy az említett bisz-foszfonsav az
alábbiak valamelyike:

1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav; diklór-metán-bisz-foszfón-
sav; 3-amino-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-foszfonsav; 6-amino-1-
-hidroxi-hexán-1,1-bisz-foszfonsav; 4-amino-1-hidroxi-bután-
-1,1-bisz-foszfonsav; 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-
-foszfonsav; 2-(N-imidazolil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfón-
sav; 3-(N-metil-amino-N-pentil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-
-foszfonsav; 3-(N-pirrolidinil)-1-hidroxi-propán-1,1-bisz-
-foszfonsav; N-cikloheptil-amino-metán-bisz-foszfonsav; S-(p-
-klór-fenil)-tiometán-bisz-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-
-metán-bisz-foszfonsav; (7-dihidro-1-pirindin)-hidroxi-metán-
-bisz-foszfonsav; (6-dihidro-2-pirindin)-hidroxi-metán-bisz-
-foszfonsav; 2-(6-pirido-piridin)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-
-foszfonsav; 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav;
előnyösen 1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav és 2-(3-piridil)-
-1-hidroxi-etán-1,1-bisz-foszfonsav és ezek gyógyászatilag el-
fogadható sói és észterei.

7. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti hasz-
nálata, azzal jellemezve, hogy az említett csontaktív foszfo-

nátszármazék valamilyen foszfono-alkil-foszfinát-származék vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere.

8. A 7. igénypont szerinti bisz-foszfónát-származék használata, azzal jellemezve, hogy az említett foszfono-alkil-származék az alábbiak valamelyike:

N-[2'-(3'-metil)-piridil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; N-[2'-(5'-metil)-piridil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; N-[2'-(3'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; N-[2'-(5'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; 2-(2'-piridil)-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 2-(2'-piperidil)-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 2-(p-amino-fenil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 2-(m-amino-fenil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; N-[1-(5-amino-2-metil-1-oxo)-pentil]-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; N-[2'-(3'-metil)-piperidilidén]-amino-metán-foszfono-butil-foszfin-sav; S-(2'-piridil)-tiometán-foszfono-metil-foszfin-sav; 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 2-(N-imidazolil)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 3-(N-metil-amino-N-pentil)-1-hidroxi-propán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 4-amino-1-hidroxi-bután-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; 3-(N-pirrolidino)-1-hidroxi-propán-1-foszfono-1-metil-foszfin-sav; N-cikloheptil-amino-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; S-(p-klór-fenil)-tiometán-foszfono-metil-foszfin-sav; (7-dihidro-1-piridin)-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; (7-dihidro-1-piridin)-hidroxi-metán-foszfono-metil-foszfin-sav; (6-dihidro-

-2-piridin)-hidroxi-metán-foszfono-metil-foszfinsav; 2-(6-piroló-piridin)-1-hidroxi-etán-1-foszfono-1-metil-foszfinsav és ezeknek a vegyületeknek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei.

9. Bisz-foszfónát-származék 1. igénypont szerinti használata, azzal jellemezve, hogy az említett bisz-foszfónát-származékot az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt naponta, minden második nap, minden harmadik nap; előnyösen minden második nap használjuk.

10. Paratiroid hormon 2. igénypont szerinti alkalmazása, azzal jellemezve, hogy az alkalmazás még a beteg nettó csontváz-tömegében bekövetkező lényeges csökkenés előtt történik.

11. Paratiroid hormon 2. igénypont szerinti alkalmazása, azzal jellemezve, hogy az említett paratiroid hormon a hPTH (1-38), hPTH (1-34) és hPTH (1-37) fragmentumok valamelyike, előnyösen a hPTH (1-38) fragmentum.

12. Paratiroid hormon 2. igénypont szerinti alkalmazása, azzal jellemezve, hogy az említett paratiroid hormont az említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt naponta, minden második nap, minden harmadik nap, előnyösen minden második nap alkalmazzuk.

13. A hatóanyagok 1. vagy 2. igénypontja szerinti felhasználása, azzal jellemezve, hogy

a) az említett bisz-foszfónát alkalmazási előírás szerint a betegnek a bisz-foszfónátot körülbelül 0,0005 mg P/kg/nap és körülbelül 1,0 mg P/kg/nap közötti mennyiségben adjuk, feltéve, hogy ezt a bisz-foszfónátot minden említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt legalább 1 nap adjuk; és

b) az említett paratiroid hormon alkalmazási előírás szerint a betegnek a paratiroid hormont körülbelül 4 nemzetközi egység/kg/nap (4IU/kg/nap) és körülbelül 15 nemzetközi egység/kg/nap (15 IU/kg/nap) közötti mennyiségben adjuk, feltéve, hogy ezt a paratiroid hormont minden említett harminc (30) napos kezelési időszak alatt hetente legalább egy nap adjuk.

+ 1 lap rajz

A meghatalmazott

Ellátó orvos
szabványosított
az SZK 2017. évi 1. sz. mellékletében
Szabványosított
1972. évi 1. sz. mellékletében 10.
Törvény 1972. évi 1. sz. mellékletében

P 9 4 0 1 7 9 8

59.174/BE

1. IDENTIFICATION

1/

68010

