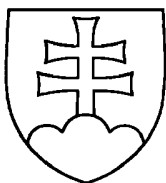


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

93-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 31/66

(22) Dátum podania: 17.07.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/053 351, 60/053 535,
9717590.5, 9717850.3

(32) Dátum priority: 22.07.1997, 23.07.1997, 20.08.1997,
22.08.1997

(33) Krajina priority: US, US, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000

(86) Číslo PCT: PCT/US98/14796, 17.07.1998

(71) Prihlasovateľ: MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Daifotis Anastasia G., Rahway, NJ, US;
Santora Arthur C. II, Rahway, NJ, US;
Yates A. John, Rahway, NJ, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie bisfosfonátu na inhibovanie resorpcie kostí, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a kit**

(57) Anotácia:

Opisuje sa použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtyždenne a dvakrát za mesiac. Toto použitie minimalizuje výskyt alebo možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov. Tiež sú tu opísané farmaceutické prostriedky a kity na uskutočnenie terapeutických spôsobov opísaných v tomto dokumente. Látkami sú bisfosfonáty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, cimadronátu, clodronátu, tiludronátu, etridronátu, ibandronátu, risedronátu, piridronátu, pamidronátu, zolendronátu, voliteľne v kombinácii s histamín H₂ antagonistickými látkami.

Použitie bisfosfonátu na inhibovanie resorpcie kostí, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a kit

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia bisfosfonátu vo forme na orálne podanie na inhibovania resorpcie kostí u cicavcov, pričom sa minimalizuje výskyt alebo možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov. Tieto spôsoby zahŕňujú orálne podávanie cicavcovi, ktorý to potrebuje, farmaceuticky účinného množstva bisfosfonátu ako jednotkovú dávku podľa kontinuálneho rozvrhu, ktorý má interval podávania vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, podávania dva razy týždenne, podávania dvojtýždňového a podávania dva razy mesačne. Tento vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov a kitov užitočných na vykonanie týchto spôsobov.

Tento vynález je príbuzný s U.S. patentovou prihláškou sériové č. 09/060419, zaregistrovanou 15. apríla 1998, a U.S. predbežnými prihláškami sériové č. 60/053535, zaregistrované 23. júla 1997 a 60/053,351, zaregistrovaná 22. júla 1997, ktorých obsah je tu zároveň včlenený ako odkaz.

Doterajší stav techniky

Rôzne poruchy u ľudí a iných cicavcov zahŕňujú abnormálnu resorpciu kostí alebo sú spojené s abnormálnou resorpciou kostí. Takéto poruchy zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, osteoporózu, Pagetovu chorobu, periprotetickú stratu kostí alebo osteolýzu a hyperkalcémiu pri zhubných nádoroch. Najznámejšia z týchto porúch je osteoporóza, ktorá sa vo svojom najčastejšom prejave vyskytuje u žien v období postmenopauzy. Osteoporóza je systemická skeletálna choroba charakterizovaná malou hmotnosťou kostí a mikroarchitekturným poškodením kostného tkaniva s následným vzrastom kostnej krehkosti a chýlostivosti ku zlomeniu. Pretože osteoporóza, ako aj iné poruchy spojené so stratou kostí, je chronický stav, predpokladá sa, že vhodná terapia bude všeobecne vyžadovať chronické liečenie.

Multijadrové bunky nazývané osteoklasty sú zodpovedné za stratu kostí prostredníctvom procesu známeho ako resorpcia kostí. Je dobre známe, že bisfosfonáty sú selektívne inhibítory osteoklastickej resorpcie kostí, čo robí tieto látky dôležitými terapeutickými činidlami na liečenie alebo prevenciu rôznych generalizovaných alebo lokalizovaných kostných porúch spôsobených abnormálnou resorpciou kostí alebo spojených s abnormálnou resorpciou kostí. Pozri H. Fleisch, *Bisphosphonates In Bone Disease, From The Laboratory To The Patient*, 2. vydanie, Parthenon Publishing (1995), ktorá je ako celok v tomto dokumente včlenená ako odkaz.

V súčasnosti existuje veľké množstvo predklinických a klinických údajov o účinnej bisfosfonátovej látke - alendronáte. Dôkazy potvrdzujú, že iné bisfosfonáty také ako risedronát, tiludronát, ibandronát a zolendronát, majú mnohé vlastností známe u alendronátu, vrátane vysokej schopnosti ako inhibítory osteoklastickej resorpcie kostí. Staršia bisfosfonátová látka, etidronát, tiež inhibuje resorpciu kostí. Avšak na rozdiel od silnejších bisfosfonátov, etidronát poškodzuje mineralizáciu pri dávkach používaných klinicky a môže spôsobiť osteomaláciu, stav vedúci k nežiadúcemu poklesu kostnej mineralizácie. Pozri Boyce, B. F., Fogelman, I., Ralston, S. a spol. (1984) *Lancet* 1(8381), str. 821 - 824 (1984), a Gibbs, C. J., Aaron, J. E.; Peacock, M. (1986) *Br. Med. J.* 292, str. 1227 - 1229 (1986), ktoré sú ako celok obe začlenené v tomto dokumente.

Napriek ich terapeutickým výhodám, bisfosfonáty sú slabo absorbované z gastrointestinálneho traktu. Pozri B.J. Gertz a spol., *Clinical Pharmacology of Alendronate Sodium, Osteoporosis Int.*, Suppl. 3: S13 - 16 (1993) a B.J. Gertz a spol., *Studies of the oral bioavailability of alendronate, Clinical Pharmacology & Therapeutics*, diel. 58, číslo 3, str. 288 - 298 (september 1995), ktoré sú začlenené ako celok v tomto dokumente ako odkaz. Intravenózne podávanie sa používalo na prekonanie tohto problému biologickej dostupnosti. Avšak intravenózne podávanie je drahé a nepohodlné, zvlášť keď sa pacientovi musí dávať intravenózna infúzia trvajúca niekoľko hodín pri opakovaných príležitostiach.

Ak je požadované orálne podávanie bisfosfonátu, musia sa podávať relatívne vysoké dávky, aby sa kompenzovala nízka biologická dostupnosť z gastrointes-

tinálneho traktu. Na kompenzáciu tejto nízkej biologickej dostupnosti, sa všeobecne odporúča, aby pacient bral bisfosfonát na prázdny žalúdok a nejedol počas najmenej 30 minút potom. Avšak mnohí pacienti považujú potrebu takéhoto postenia na dennom základe za nepohodlné. Navyše bolo orálne podávanie spojené s nepriaznivými gastrointestinálnymi účinkami, zvlášť účinkami týkajúcimi sa ezofágu. Pozri Fleisch, Id. Tieto účinky sa javia ako príbuzné na dráždivú schopnosť bisfosfonátu v pažeráku, čo je problém, ktorý je aktivizovaný prítomnosťou refluxujúcej žalúdočnej kyseliny. Napríklad bisfosfonát pamidronát bol spojený s pažerákovými vredmi. Pozri E.G. Lufkin a spol., *Pamidronate: An Unrecognized Problém in Gastrointestinal Tolerability*, *Osteoporosis International*, 4: 320 - 322 (1994), ktorá je ako celok začlenená ako odkaz v tomto dokumente. Hoci nie ako bežné, použitie alendronátu bolo spojené s ezofagitídou a/alebo pažerákovými vredmi. Pozri P.C. De Groen, a spol., *Esophagitis Associated with Use Of Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, diel 335, č. 124, str. 1016 - 1021 (1996), D.O. Castell, *Pill Esophagitis - The Case of Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, diel 335, č. 124, str. 1058 - 1059 (1996), a U.A. Liberman a spol., *Esophagitis and Alendronate*, *New England Journal of Medicine*, diel 335, č. 124, str. 1069 - 1070 (1996), ktoré sú ako celok začlenené ako odkaz v tomto dokumente. Bolo ukázané, že stupeň nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov bisfosfonátov vzrastá s rastom dávky. Pozri C.H. Chestnut a spol., *Alendronate Treatment of the Postmenopausal Osteoporotic Woman: Effect of Multiple Dosages on Bone Mass and Bone Remodeling*, *The American Journal of Medicine*, diel 99, str. 144 - 152 (august 1995), ktorá je začlenená ako odkaz v tomto dokumente ako celok. Tiež sa tieto nepriaznivé účinky na pažerák javia ako častejšie u pacientov, ktorí nebrali bisfosfonát s primeraným množstvom tekutiny, alebo ktorí si ľahli krátko po dávke, pričom rastie možnosť ezofágového refluxu.

Súčasná orálna bisfosfonátová terapia všeobecne spadá do dvoch kategórií: (1) orálna terapia používajúca kontinuálne denné liečenie, a (2) orálna terapia používajúca cyklický režim liečenia a periódy prestávky.

Kontinuálne denné liečebné režimy normálne zahŕňujú chronické podávanie relatívne nízkych dávok bisfosfonátovej látky, s cieľovým dodaním požadovanej

kumulatívnej terapeutickej dávky počas doby behu liečenia. Avšak, kontinuálne denné podávanie má potenciálnu nevýhodu v tom, že spôsobuje nepriaznivé gastrointestinálne účinky v dôsledku opakovaného kontinuálneho a aditívneho dráždenia gastrointestinálneho traktu. Pretože bisfosfonáty by sa mali brať na prázdny žalúdok, po čom nasleduje pôst a zotrvanie vo vzpriamenej polohe počas najmenej 30 minút, mnohí pacienti považujú denný dávkovací režim tiež za ťažký. Tieto faktory môžu preto interferovať s pacientovým súhlasom a v ťažkých prípadoch dokonca vyžadovať prerušenie liečenia.

Boli vyvinuté cyklické liečebné režimy, pretože niektoré bisfosfonáty, také ako etidronát, keď sa dávajú denne počas viac ako niekoľko dní, majú nevýhodu v tom, že reálne spôsobujú pokles kostnej mineralizácie, t.j. osteomaláciu. U.S. Patent č. 4761406, od Flora a spol., vydaný 2. augusta 1988, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente, opisuje cyklický režim vyvinutý ako pokus minimalizovať pokles kostnej mineralizácie, pričom sa ešte poskytne terapeutický antiresorpčný účinok. Všeobecne sú cyklické režimy oproti kontinuálnym liečebným režimom charakterizované ako nespojité a majú aj liečebné periódy, počas ktorých sa podáva bisfosfonát a periódy bez liečenia, aby sa umožnil návrat systemickej hladiny bisfosfonátu na základnú líniu. Avšak cyklické režimy oproti kontinuálnemu dávkovaniu sa javia ako spôsob s poklesom terapeutickej antiresorpčnej účinnosti. Údaje o risedronáte dokazujú, že cyklické dávkovanie je naozaj menej účinné než kontinuálne denné dávkovanie určené pre maximalizovanie antiresorpčných účinkov na kosti. Pozri L. Mortensen, a spol., *Prevention Of Early Postmenopausal Bone Loss By Risedronate*, *Journal of Bone and Mineral Research*, diel. 10, supp. 1, s140 (1995), ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente. Ďalej, tieto cyklické režimy neodstraňujú alebo neminimalizujú nepriaznivé gastrointestinálne účinky, pretože takéto režimy typicky používajú periódy viacnásobného denného podávania. Cyklické režimy sú tiež ťažkopádne na podávanie a majú nevýhodu nízkeho súhlasu pacienta a v dôsledku toho zhoršenej terapeutickej účinnosti. U.S. Patent č. 5366965, od Streina, vydaný 22. novembra 1994, ktorý je ako celok včlenený ako odkaz v tomto dokumente ako celok, sa pokúša riešiť problém nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov pomocou podávania polyfosfonátovej látky,

buď orálne, subkutánne, alebo intravenózne, podľa nespojitého rozvrhu podávania, ktorý má aj periódu inhibície resorpcie kostí a aj periódu oddychu bez liečenia. Avšak tento režim má nevýhodu v tom, že nie je kontinuálny a pravidelný a vyžaduje periódy bez liečenia v rozsahu od 20 do 120 dní. PCT Prihláška č. WO 95/30421, od Goodshipa a spol., publikovaná 16. novembra 1995, ktorá je ako celok začlenená ako odkaz v tomto dokumente, opisuje spôsoby prevencie protetického uvoľňovania a migrácie použitím rôznych bisfosfonátových látok. Opisuje sa tu podávanie čiastkovej dávky bisfosfonátu raz týždenne. Avšak tento odkaz špecificky zlyháva pri riešení dôsledku nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov alebo opisuje podávanie väčších alebo násobných dávok.

Z doterajších poznatkov vidno, že aj denné aj cyklické liečebné režimy majú nedostatky, a že je potrebné vyvinúť režim podávania na prekonanie týchto nedostatkov.

Teraz sa zistilo, že nepriaznivé gastrointestinálne účinky, ktoré môžu byť spojené s denným alebo cyklickým režimom podávania, môžu byť minimalizované pomocou podávania bisfosfonátu pri relatívne vysokej jednotkovej dávke podľa kontinuálneho rozvrhu, ktorý má interval podávania vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, podávania dvakrát týždenne, podávania dvojtyždenne a podávania dvakrát mesačne. Inými slovami, zistilo sa, že podávanie bisfosfonátu pri vysokej relatívnej dávke pri nízkej relatívnej dávkovacej frekvencii spôsobuje menej nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť účinkov na ezofág, v porovnaní s podávaním nízkej relatívnej dávky pri vysokej relatívnej dávkovacej frekvencii. Tento výsledok je prekvapivý z hľadiska poznatkov dokazujúcich, že by boli očakávané nepriaznivé gastrointestinálne účinky vzrastajúce ako funkcia rastu bisfosfonátovej dávky. Takýto spôsob podávania podľa tohto vynálezu by bol zvlášť výhodný pri liečení pacientov, u ktorých sa zistilo, že trpia alebo sú citliví na poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte, napríklad gastrointestinálna refluxová choroba (t.j. "GERD"), ezofagitída, dyspepsia (t.j. pálenie záhy), vredy a iné príbuzné poruchy. U takýchto pacientov by konvenčná bisfosfonátová terapia mohla potenciálne zhoršovať alebo indukovať takéto poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte.

Z hľadiska pacientovho životného štýlu by spôsoby podľa tohto vynálezu tiež mohli byť pohodlnejšie než denný alebo cyklický režim podávania. Pacienti by sa podrobovali menej často nepohodliu, že majú brať liečivo na prázdny žalúdok a že nemajú jesť najmenej 30 minút po podaní dávky. Tiež by pacienti nepotrebovali dodržiavať zložitý režim podávania. Zdá sa, že spôsoby podľa tohto vynálezu majú výhodu v tom, že podporujú lepšieho dodržiavanie pacientom, čo sa naopak môže preniesť do lepšej terapeutickú účinnosti.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť spôsoby inhibovania resorpcie kostí a s tým spojených chorobných stavov.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť spôsoby liečenia abnormálnej resorpcie kostí a s tým spojených chorobných stavov.

Ďalej je cieľom vynálezu poskytnúť spôsoby prevencie abnormálnej resorpcie kostí a s tým spojených chorobných stavov.

Ďalej cieľom tohto vynálezu je poskytnúť týchto spôsobov, keď sú to orálne spôsoby.

Ďalej je cieľom tohto vynálezu poskytnutie takýchto spôsobov u ľudí.

Cieľom tohto vynálezu je tiež poskytnutie takýchto spôsobov u pacientov, u ktorých sa zistilo, že trpia na poruchy alebo sú citliví na poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte, napríklad gastrointestinálnu refluxovú chorobu (t.j. "GERD"), ezofagitídu, dyspepsiou (t.j. pálenie záhy), vredy a iné príbuzné poruchy.

Cieľom tohto vynálezu je poskytnutie takýchto spôsobov, pričom sa minimalizuje výskyt alebo možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov.

Ďalej cieľom tohto vynálezu je poskytnutie takýchto spôsobov zahrnujúcich kontinuálny dávkovací rozvrh, ktorý má interval podávania vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania týždenne, podávania dvakrát-týždenne, podávania dvoj-týždenne a podávania dvakrát-mesačne.

Ďalej cieľom tohto vynálezu je poskytnutie takýchto spôsobov zahrnujúcich kontinuálny dávkovací rozvrh, ktorý má periodicitu podávania v rozsahu od asi raz každé 3 dní do asi raz každých 16 dní.

Ďalším cieľom tohto vynálezu je poskytnutie takýchto spôsobov, kde sa kontinuálny dávkovací rozvrh udržiava dovtedy, kým sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok.

Ďalším cieľom tohto vynálezu je liečenie alebo prevencia abnormálnej resorpcie kostí u osteoporotických cicavcov, výhodne osteoporotických ľudí.

Ďalším cieľom tohto vynálezu je poskytnutie farmaceutických prostriedkov a kitov užitočných v spôsoboch uvedených v tomto dokumente. Tieto a iné ciele vynálezu sa stanú zrejme z nasledujúceho podrobného opisu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtyždenne a dvakrát za mesiac.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu zahrnujúcich kontinuálny rozvrh podávania, ktorý má periodicitu podávania v rozsahu od asi raz každé 3 dni do asi raz každých 16 dní.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu na liečenie abnormálnej resorpcie kostí u cicavcov, ktoré potrebujú takéto liečenie.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu na prevenciu abnormálnej resorpcie kostí u cicavcov, ktoré potrebujú takúto prevenciu.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka takýchto použití bisfosfonátu užitočných u ľudí.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka takýchto použití bisfosfonátu užitočných u ľudí, u ktorých sa zistilo, že sú citliví na poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu na liečenie alebo prevenciu osteoporózy u cicavcov.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu na liečenie alebo prevenciu osteoporózy u ľudí.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia bisfosfonátu na inhibovanie resorpcie kostí, alebo na liečenie alebo prevenciu abnormálnej resorpcie kostí u ľudí, ktoré zahŕňujú podávanie uvedeným ľuďom od asi 8,75 mg do asi 140 mg, ako aktívna alendronová kyselina, bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

V iných uskutočneniach sa tento vynález týka farmaceutických prostriedkov zahrnujúcich od asi 8,75 mg do asi 140 mg, ako aktívna alendronová kyselina, bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

Všetky percentá a pomery používané v tomto dokumente, ak to nie je označené inak, sú hmotnostné. Vynález teda môže obsahovať, pozostávať, alebo pozostávať v podstate z podstatných zložiek ako aj voliteľných zložiek, súčastí a spôsobov opísaných v tomto dokumente.

Tento vynález týka použitia bisfosfonátu, výhodne na orálne podanie, na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré to potrebujú, pričom sa minimalizuje výskyt alebo možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov. Tento vynález sa týka použitia bisfosfonátu na liečenie alebo na prevenciu abnormálnej resorpcie kostí u cicavcov, ktoré potrebujú takéto liečenie alebo prevenciu. Použitia podľa tohto vynálezu zahŕňujú orálne podávanie cicavcovi farmaceuticky účinného množstva bisfosfonátu ako jednotkovú dávku, kde je uvedená dávka podávaná podľa kontinuálneho rozvrhu, ktorý má interval podávania vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, podávania dvakrát týždenne, podávania dvojtýždenne a podávania dvakrát mesačne. V iných uskutočneniach sa tento vynález týka použitia zahrnujúcich kontinuálny rozvrh podávania, ktorý má periodicitu podávania v rozsahu od asi raz každé 3 dni do asi raz každých 16 dní. Typicky sa kontinuálny rozvrh podávania udržiava dovtedy, kým sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok u cicavca.

Tento vynález používa vyššie jednotkové dávky bisfosfonátu v každom bode podávania než boli doteraz typicky podávané len preto, lebo zvolený rozvrh po-

dávania, minimalizuje nepriaznivé gastrointestinálne účinky. Navyiac je tento spôsob pohodlnejší, pretože nevýhody spojené s denným dávkovaním sú minimalizované.

Spôsoby podávania podľa tohto vynálezu sú všeobecne pre cicavcov, ktoré potrebujú bisfosfonátovú terapiu. Výhodne sú cicavcami ľudskí pacienti, zvlášť ľudskí pacienti, ktorí potrebujú inhibovanie resorpcie kostí, ako napríklad pacienti, ktorí potrebujú liečenie alebo prevenciu abnormálnej resorpcie kostí.

Spôsoby podávania podľa tohto vynálezu sú zvlášť užitočné pri podávaní bisfosfonátu pri liečení ľudských pacientov, u ktorých sa zistilo, že trpia poruchami alebo sú citliví na poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte, napríklad GERD, ezofagitída, dyspepsia, vredy, atď. U takýchto pacientov by konvenčná bisfosfonátová terapia mohla potenciálne zhoršovať alebo indukovať takéto poruchy v hornom gastrointestinálnom trakte.

Pojem "farmaceuticky účinné množstvo", ako sa používa v tomto dokumente, znamená, že množstvo bisfosfonátovej látky, ktoré bude vyvolávať požadovaný terapeutický účinok alebo odozvu, keď sa podáva v zhode s požadovaným liečebným režimom. Výhodné farmaceuticky účinné množstvo bisfosfonátu je množstvo inhibujúce resorpciu kostí.

Pojem "minimalizuje výskyt alebo možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov", ako sa používa v tomto dokumente, znamená redukciu, prevenciu, zníženie, alebo zmenšenie výskytu alebo možnosti výskytu neočakávaných vedľajších účinkov v gastrointestinálnom trakte, t.j. v ezofágu, žalúdku, črevách a konečníku, zvlášť v hornom gastrointestinálnom trakte, t.j. ezofágu a žalúdku. Neobmedzujúce nepriaznivé gastrointestinálne účinky zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, GERD, ezofagitídu, dyspepsiu, vredy, podráždenie pažeráka, perforáciu pažeráka, boľenie brucha a zápchu.

Pojem "abnormálna resorpcia kostí", ako sa používa v tomto dokumente, znamená stupeň resorpcie kostí, ktorý presahuje stupeň kostnej tvorby, buď lokálne, alebo v kostre ako celku. Alternatívne, "abnormálna resorpcia kostí" môže byť spojená s tvorbou kostí, ktoré majú abnormálnu štruktúru.

Pojem "inhibovanie resorpcie kostí", ako sa používa v tomto dokumente, znamená liečenie alebo prevenciu resorpcie kostí pomocou priamej alebo nepria-

mej zmeny osteoklastovej tvorby alebo aktivity. Inhibícia resorpcie kostí zodpovedá liečeniu alebo prevencii straty kostí, zvlášť inhibovanie odstránenia existujúcej kosti buď z minerálnej fázy a/alebo organickej matricovej fázy, prostredníctvom priamej alebo nepriamej zmeny osteoklastovej tvorby alebo aktivity.

Pojmy "kontinuálny rozvrh" alebo "kontinuálny rozvrh podávania", ako sa používajú v tomto dokumente, znamenajú, že režim podávania je opakovaný dovtedy, kým sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok. Kontinuálny rozvrh alebo kontinuálny rozvrh podávania sa vyznačujú cyklickým alebo nespojitým podávaním.

Pojem "kým sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok", ako sa používa v tomto dokumente, znamená, že bisfosfonátová látka sa kontinuálne podáva, podľa zvoleného dávkovacieho rozvrhu, až do času keď sa klinický alebo medicínsky účinok hľadaný pre danú chorobu alebo stav nepozoruje klinickým lekárom alebo výskumníkom. Pri spôsoboch liečenia podľa tohto vynálezu sa bisfosfonátová látka kontinuálne podáva dovtedy, kým sa nepozoruje požadovaná zmena hmoty kostí alebo štruktúry kostí. V takých prípadoch sú ako požadované skutočnosti, dosiahnutie vzrastu kostnej hmoty alebo nahradenie abnormálnej kostnej štruktúry s normálnejšou kostnou štruktúrou. Pri spôsoboch prevencie podľa tohto vynálezu sa bisfosfonátová látka kontinuálne podáva tak dlho, ako je potrebné na zabránenie nežiadúcemu stavu. V takýchto prípadoch je často skutočnosťou zachovanie hustoty hmoty kostí. Neobmedzujúce príklady periódy podávania môžu byť v rozsahu od asi 2 týždňov do zostávajúcej doby života cicavca. Pre ľudí môžu periódy podávania byť v rozsahu od asi 2 týždňov do zostávajúcej doby života človeka, výhodne od asi 2 týždňov do asi 20 rokov, výhodnejšie od asi 1 mesiaca do asi 20 rokov, výhodnejšie od asi 6 mesiacov do asi 10 rokov, a najvýhodnejšie od asi 1 roka do asi 10 rokov.

Použitie podľa tohto vynálezu

Tento vynález zahrnuje použitie bisfosfonátu na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov. Tento vynález tiež zahrnuje liečenie abnormálnej resorpcie kostí u cicavcov. Tento vynález tiež zahrnuje použitie bisfosfonátu na prevenciu abnormálnej

resorpcie kostí u cicavcov. Vo výhodných uskutočneniach tohto vynálezu je cicavcom človek.

Použitia podľa tohto vynálezu nemajú nevýhody doterajších použití na liečenie, ktoré môžu spôsobiť nepriaznivé gastrointestinálne účinky alebo môže vzrásť možnosť nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov alebo ktoré vyžadujú ťažkopádny, nepravidelný, alebo zložitý režim podávania.

Tento vynález zahrnuje kontinuálny rozvrh podávania, pričom sa jednotková dávka bisfosfonátu pravidelne podáva podľa intervalu podávania vybraného zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, podávania dvakrát týždenne, podávania dvojtyždenne a podávania dvakrát mesačne.

Ako podávanie raz týždenne sa rozumie, že jednotková dávka bisfosfonátu sa podáva raz za týždeň, t.j. jeden krát počas doby sedem dní, výhodne každý týždeň v rovnaký deň. V režime podávania raz týždenne sa jednotková dávka všeobecne podáva asi každých sedem dní. Neobmedzujúci príklad podávania režimom raz týždenne by mohol vyžadovať podávanie jednotkovej dávky bisfosfonátu každú nedeľu. Je výhodné, ak sa jednotková dávka nepodáva v po sebe nasledujúcich dňoch, ale režim podávania raz týždenne môže zahrňovať režim podávania, v ktorom sú jednotkové dávky podávané v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch spadajúcich do dvoch rôznych týždenných období.

Ako podávanie dvakrát týždenne sa rozumie, že jednotková dávka bisfosfonátu sa podáva dvakrát za týždeň, t.j. dvakrát počas doby sedem dní, výhodne v rovnakých dvoch dňoch týždenných období. V podávaní režimom dvakrát týždenne je každá jednotková dávka všeobecne podávaná asi každé tri až štyri dni. Neobmedzujúci príklad režimu podávania dvakrát týždenne by mohol vyžadovať podávanie jednotkovej dávky bisfosfonátu každú nedeľu a stredu. Je výhodné, ak sa jednotkové dávky nepodávajú v po sebe nasledujúcich dňoch, ale režim podávania dvakrát týždenne môže zahrňovať režim podávania, v ktorom sú jednotkové dávky podávané v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch spadajúcich do dvoch rôznych týždenných období.

Ako podávanie dvojtyždňové sa rozumie, že jednotková dávka bisfosfonátu sa podáva raz počas dvojtyždňovej periódy, t.j. jeden krát počas štrnásťdňovej do-

by, výhodne v rovnaký deň počas každej doby dvoch týždňov. V režime podávania dvakrát týždenne sa každá jednotková dávka všeobecne podáva asi každých štrnásť dní. Neobmedzujúci príklad režimu podávania dvojtýždenne by mohol vyžadovať podávanie jednotkovej dávky bisfosfonátu každú druhú nedeľu. Je výhodné, ak jednotková dávka nie je podávaná v po sebe nasledujúcich dňoch, ale režim podávania dvojtýždenný môže zahŕňať režim podávania, v ktorom sa jednotková dávka podáva v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch v dvoch rôznych dvojtýždňových periódach.

Ako podávanie dvakrát mesačne sa rozumie, že jednotková dávka bisfosfonátu sa podáva dvojito, t.j. dva krát počas mesačnej kalendárnej doby. Pri režime dvakrát mesačne sú dávky výhodne podávané v rovnakých dvoch dátumoch každý mesiac. V režime podávania dvakrát mesačne sa každá jednotková dávka všeobecne podáva asi každých štrnásť až šesťnásť dní. Neobmedzujúci príklad režimu podávania dvojtýždenne by mohol vyžadovať dávkovanie v deň prvého alebo asi v deň prvého v mesiaci a v deň pätnásteho alebo asi v deň pätnásteho, t.j. uprostred mesiaca. Je výhodné, ak sa jednotkové dávky nepodávajú v rovnakých alebo po sebe nasledujúcich dňoch, ale režim podávania dvakrát mesačne môže zahŕňať taký režim podávania, v ktorom jednotkové dávky sú podávané v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch v rámci mesačnej periódy, alebo v rámci rôznych mesačných periód. Režim dvakrát mesačne je definovaný v tomto dokumente ako odlišný a nie zahrňujúci režim podávania dvojtýždenne, pretože tieto dva režimy majú rôznu periodicitu a výsledkom je podávanie rôzneho počtu dávok počas dlhej časovej doby. Napríklad počas jednoročnej doby by sa celkom asi dvadsaťštyri dávok podávalo podľa režimu dvakrát mesačne (pretože v roku je dvanásť kalendárnych mesiacov), kým celkom asi dvadsať šesť dávok by sa mohlo podávať podľa režimu podávania dvojtýždenne (pretože je asi päťdesiatdva týždňov v roku).

V ďalších uskutočneniach alebo opisoch tohto vynálezu sa jednotková dávka dáva s periodicitou v rozsahu od asi raz každé 3 dni do asi raz každých 16 dní.

Použitie a farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu sú užitočné na inhibovanie resorpcie kostí a na liečenie a prevenciu abnormálnej resorpcie kostí a stavov s tým spojených. Takéto stavy zahrňujú aj generalizovanú aj lokalizovanú

stratu kostí. Tiež tvorba kostí, ktoré majú abnormálnu štruktúru, ako pri Pagetovej chorobe, môže byť spojená s abnormálnou resorpciou kostí. Pojem "generalizovaná strata kostí" znamená stratu kostí na mnohých kostrových miestach alebo v celom kostrovom systéme. Pojem "lokalizovaná strata kostí" znamená stratu kostí na jednom alebo viacerých špecifických definovaných miestach kostry.

Generalizovaná strata kostí je často spojená s osteoporózou. Osteoporóza je najznámejšia u žien v post-menopauze, kde bola veľmi znížená tvorba estrogénu. Avšak osteoporóza môže byť tiež steroidmi-indukovaná a bola pozorovaná u mužov v dôsledku veku. Osteoporóza môže byť vyvolaná chorobou, napríklad reumatoidnou artritídou, môže byť vyvolaná sekundárnymi príčinami, napríklad glukokortikoidnou terapiou, alebo môže byť spôsobená nezistiteľnými príčinami, t.j. idiopatická osteoporóza. V tomto vynáleze výhodné spôsoby zahŕňujú liečenie alebo prevenciu abnormálnej resorpcie kostí pri osteoporóze ľudí.

Lokalizovaná strata kostí bola spojená s periodontálnou chorobou (ozubnice), so zlomeninami kostí a s periprotetickou osteolýzou (inými slovami, kde sa resorpcia kostí vyskytla v blízkosti protetického implantátu).

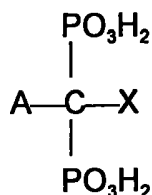
Generalizovaná alebo lokalizovaná strata kostí sa môže vyskytnúť pri nepoužívaní-nečinnosti, ktorá je často problémom pre tých, čo sú pripútaní na lôžko alebo invalidný vozík, alebo pre tých, čo majú imobilizovanú končatinu v obväzoch alebo v trakcii.

Spôsoby a zmesi podľa tohto vynálezu sú užitočné pri liečení a/alebo prevencii nasledujúcich stavov alebo chorôb: osteoporóza, ktorá môže zahŕňať post-menopauzovú osteoporózu steroidmi vyvolanú osteoporózu, mužskú osteoporózu, chorobou vyvolanú osteoporózu idiopatickú osteoporózu; Pagetovu chorobu; abnormálne zvýšenú kostnú premenu; periodontálnu chorobu; lokalizovanú stratu kostí spojenú s periprotetickou osteolýzou a zlomeniny kostí.

Spôsoby podľa tohto vynálezu sú zamýšľané na to, aby špecificky vylúčili spôsoby liečenia a/alebo prevencie uvoľnenia protézy a migrácie protézy u cicavcov, ako sú opísané v PCT prihláške WO 95/30421, od Goodshipa a spol., publikovanej 16. novembra 1995, ktorá je ako celok začlenená ako odkaz v tomto dokumente.

Bisfosfonáty

Použitia a farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu zahŕňujú bisfosfonát. Bisfosfonáty podľa tohto vynálezu zodpovedajú chemickému vzorcu



kde

A a X sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z: H, OH, halogén, NH_2 , SH, fenyl, C1-C30 alkyl, C1-C30 substituovaný alkyl, C1-C10 alkyl alebo dialkyl substituovaný NH_2 , C1-C10 alkoxyl, C1-C10 alkyl alebo tiosubstituovaný fenyl, C1-C10 alkylom substituovaný fenyl, pyridyl, furanyl, pyrrolidiny, imidazonyl a benzyl.

V predchádzajúcom chemickom vzorci, alkylové skupiny môžu byť priame, rozvetvené alebo cyklické, za predpokladu, že sú vybrané s dostatkom atómov pre chemický vzorec. C1-C30 substituovaný alkyl môže zahŕňať veľmi rôzne substituenty, ktorých neobmedzujúce príklady zahŕňujú substituenty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, pyridylu, furanilu, pyrrolidiny, imidazonu, NH_2 , C1-C10 alkylu alebo dialkylu substituovaného NH_2 , OH, SH, a C1-C10 alkoxylu.

V predchádzajúcom chemickom vzorci, A môže zahŕňať X a X môže zahŕňať A, takže tieto dve skupiny môžu tvoriť časť rovnakej cyklickej štruktúry.

Predchádzajúci chemický vzorec je tiež zamýšľaný tak, že zahŕňa komplexnú karbocyklickú, aromatickú a heteroatómovú štruktúru pre A a/alebo X substituenty, ktorých neobmedzujúce príklady zahŕňujú naftyl, chinolyl, izochinolyl, adamantyl a chlórphenyltioskupina.

Výhodnými štruktúrami sú tie štruktúry, v ktorých A je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z H, OH a halogénu, a X je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C1-C30 alkylu, C1-C30 substituovaného alkylu, halogénu a C1-C10 alkylu alebo tiosubstituovaného fenylu.

Výhodnejšie štruktúry sú tie, v ktorých A je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z H, OH a Cl, a X je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C1-C30 alkylu, C1-C30 substituovaného alkylu, Cl a chlórphenyltioskupiny.

Najvýhodnejšie je, keď A je OH a X je 3-aminopropylová skupina, takže výsledná látka je 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfonát, t.j. alendronát.

Farmaceuticky prijateľné soli a deriváty bisfosfonátov sú tiež užitočné v tomto dokumente. Neobmedzujúce príklady solí zahŕňujú soli vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo solí alkalického kovu, amónia, a mono-, di-, tri-, alebo tetra-C1-C30-alkyl-substituovaného amónia. Výhodnými soľami sú soli vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo solí sodíka, draslíka, vápnika, horčíka a amónnych solí. Neobmedzujúce príklady derivátov zahŕňujú deriváty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z esterov, hydrátov a amidov.

"Farmaceuticky prijateľný" ako sa používa v tomto dokumente znamená, že tieto soli a deriváty bisfosfonátov majú rovnaké všeobecné farmakologické vlastnosti ako voľná kyselinová forma, z ktorej sú odvodené a sú prijateľné z hľadiska toxicity.

Treba poznamenať, že pojmy "bisfosfonát" a "bisfosfonáty", ako sa používajú v tomto dokumente na označenie terapeutických činidiel podľa tohto vynálezu, majú tiež zahŕňať difosfonáty, bifosfónové kyseliny a difosfónové kyseliny, ako aj soli a deriváty týchto materiálov. Použitie špecifického názvoslovie vo vzťahu k bisfosfonátu alebo bisfosfonátom nie je mienené na obmedzenie rozsahu tohto vynálezu, ak to nie je zvlášť vyznačené. Pretože odborníci v tejto oblasti bežne používajú zmiešané názvoslovie, odkaz na konkrétnu hmotnosť alebo percentá bisfosfonátovej látky v tomto vynáleze je uvedený na základe aktívnej hmotnosti kyseliny, ak to v tomto dokumente nie je vyznačené inak. Napríklad fráza "asi 70 mg resorpciu kostí inhibujúceho bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí, ako aktívna hmotnosť alendronovej kyseliny" znamená, že množstvo vybranej bisfosfonátovej látky je prepočítané ako 70 mg alendronovej kyseliny.

Neobmedzujúce príklady bisfosfonátov užitočných v tomto dokumente zahŕňujú nasledujúce látky:

Alendronová kyselina, kyselina 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfónová.

Alendronát (tiež známy ako alendronát sodný alebo trihydrát monosodný alendronát), trihydrát monosodnej soli kyseliny 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfónovej.

Alendronová kyselina a alendronát sú opísané v U.S. Patentoch 4922007, od Kieczkowskeho a spol., vydaný 1. mája 1990, a 5019651, od Kieczkowskeho, vydaný 28. mája 1991, ktoré sú oba ako celok začlenené ako odkaz v tomto dokumente.

Kyselina cykloheptylaminometylén-1,1-bisfosfónová, YM 175, Yamanouchi (cimadronát), ako je opísaná v U.S. Patente 4970335, od Isomura a spol., vydanom 13. novembra 1990, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente.

Kyselina 1,1-dichlórmetylén-1,1-difosfónová (clodronová kyselina), a disodná soľ (clodronát, Procter a Gamble), sú opísané v Belgickom Patente 672205 (1966) a *J. Org. Chem* 32, 4111 (1967), ktoré sú ako celok oba začlenené ako odkaz v tomto dokumente.

Kyselina 1-hydroxy-3-(1-pyrolidiny)-propylidén-1,1-bisfosfónová (EB-1053).

Kyselina 1-hydroxyetán-1,1-difosfónová (etidronová kyselina).

Kyselina 1-hydroxy-3-(*N*-metyl-*N*-pentylamino)propylidén-1,1-bisfosfónová, tiež známa ako BM-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronát), je opísaná v U.S. patente č. 4927814, vydanom 22. mája 1990, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente.

Kyselina 6-amino-1-hydroxyhexylidén-1,1-bisfosfónová (neridronát).

Kyselina 3-(dimetylamino)-1-hydroxypropylidén-1,1-bisfosfónová (olpadronát).

Kyselina 3-amino-1-hydroxypropylidén-1,1-bisfosfónová (pamidronát).

Kyselina [2-(2-pyridiny)etylidén]-1,1-bisfosfónová (piridronát) je opísaná v U.S. patente č. 4761406, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente.

Kyselina 1-hydroxy-2-(3-pyridiny)-etylidén-1,1-bisfosfónová (risedronát).

Kyselina (4-chlórfenyl)tiometán-1,1-disfosfónová (tiludronát), ako je opísaná v U.S. patente č. 4876248, od Brelieho a spol., 24. októbra 1989, ktorý je začlenený ako celok v tomto dokumente ako odkaz.

Kyselina 1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)etylidén-1,1-bisfosfónová (zolendronát).

Výhodné sú bisfosfonáty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, cimadronátu, clodronátu, tiludronátu, etidronátu, ibandronátu, risedronátu, piridronátu, pamidronátu, zolendronátu, ich farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

Výhodnejší je alendronát, jeho farmaceuticky prijateľné soli a ich zmesi.

Najvýhodnejší je trihydrát monosodného alendronátu.

Farmaceutické prostriedky

Farmaceutické prostriedky užitočné v tomto vynáleze zahŕňujú farmaceuticky účinné množstvo bisfosfonátu. Bisfosfonát sa typicky podáva v zmesi s vhodnými farmaceutickými zriedňovadlami, vehikulami alebo nosičmi, spoločne označovanými v tomto dokumente ako "nosičové materiály", vhodne vybranými z hľadiska orálneho podávania, t.j. tablety, kapsuly, elixíry, sirupy, šumivé zmesi, prášky a podobne, a v zhode s konvenčnou farmaceutickou praxou. Napríklad pre orálne podávanie vo forme tablety, kapsuly alebo prášku, môže byť aktívna zložka spojená s orálnym, netoxickým, farmaceuticky prijateľným inertným nosičom, takým ako laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, metylcelulóza, stearan horečnatý, manitol, sorbitol, kroskarmelóza sodná a podobne; pre orálne podávanie v kvapalnej forme, napríklad elixíry a sirupy, šumivé zmesi, orálne zložky liečiva môžu byť spojené s orálnymi, netoxickými, farmaceuticky prijateľnými inertnými nosičmi takými ako etanol, glycerol, voda a podobne. Navyše, keď sú požadované alebo potrebné môžu tiež byť začlenené, vhodné spojivá, lubrikanty, dezintegračné činidlá, pufre, poťahy a farbiace činidlá. Vhodné spojivá môžu zahŕňať škrob, želatínu, prírodné cukry také ako glukóza, bezvodá laktóza, sypká laktóza, beta-laktóza a obilné sladidlá, prírodné a syntetické gummy, také ako arabská guma, guarová guma, tragakantová guma alebo alginát sodný, karboxymetylcelulóza, polyetylénglykol, vosky a podobne. Lubrikanty používané v týchto dávkových formách zahŕňujú oleát sodný, stearan sodný, stearan ho-

rečnatý, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný a podobne. Zvlášť výhodným tabletovým prípravkom trihydrátu sodného alendronátu je prípravok opísaný v U.S. patente č. 5358941, od Bechara a spol., vydanom 25. októbra 1994, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente. Látky používané v tomto spôsobe môžu tiež byť spojené s rozpustnými polymérmi ako zacieliteľné nosiče liečiva. Takéto polyméry môžu zahŕňať polyvinylpyrolidón, pyránový kopolymér, polyhydroxylpropylmetakrylamid a podobne.

Presná dávka bisfosfonátu sa bude meniť s rozvrhom podávania, orálnou silou zvoleného konkrétneho bisfosfonátu, vekom, veľkosťou, pohlavím a stavom cicavcov alebo ľudí, povahou a vážnosťou liečenej poruchy, a inými relevantnými medicínskymi a fyzickými faktormi. Teda presné farmaceuticky účinné množstvo nemôže byť špecifikované vopred a môže byť ľahko určené ošetrovateľom alebo klinikom. Vhodné množstvá môžu byť určené pomocou rutinných experimentov pomocou modelov so zvieratami a klinickými štúdiami na ľuďoch. Všeobecne je vhodné množstvo bisfosfonátu zvolené tak, aby sa získal inhibičný účinok resorpcie kostí, t.j. podáva sa bisfosfonát ako inhibičné množstvo resorpcie kostí. Pre ľudí je účinná orálna dávka bisfosfonátu typicky od asi 1,5 do asi 6000 µg/kg telesnej hmotnosti a výhodne asi 10 až asi 2000 µg/kg telesnej hmotnosti.

Pre orálne zmesi pre ľudí, ktoré obsahujú alendronát, jeho farmaceuticky prijateľné soli, alebo jeho farmaceuticky prijateľné deriváty, jednotková dávka typicky zahŕňa od asi 8,75 mg do asi 140 mg alendronátovej látky, na základe aktívnej hmotnosti kyseliny alendronovej.

Pre dávkovanie raz týždenne, orálna jednotková dávka zahŕňa od asi 17,5 mg do asi 70 mg alendronátovej látky, prepočítané na základe aktívnej hmotnosti kyseliny alendronovej. Príklady týždenných orálnych dávok zahŕňujú jednotkovú dávku, ktorá je užitočná pri prevencii osteoporózy a zahŕňa asi 35 mg alendronátovej látky, a jednotkovú dávku, ktorá je užitočná na liečenie osteoporózy a zahŕňa asi 70 mg alendronátovej látky.

Pre dávkovanie dvakrát týždenne, orálna jednotková dávka zahŕňa od asi 8,75 mg do asi 35 mg alendronátovej látky, mg alendronátovej látky, prepočítané na

základe aktívnej hmotnosti kyseliny alendronovej. Príklady „dvakrát-týždenne“ orálnych dávok zahŕňujú jednotkovú dávku, ktorá je užitočná pri prevencii osteoporózy zahŕňujúcu asi 17,5 mg alendronátovej látky, a jednotkovú dávku, ktorá je užitočná na liečenie osteoporózy a zahŕňuje asi 35 mg alendronátovej látky.

Pre dávkovanie dvojtýždenne alebo dvakrát mesačne, orálna jednotková dávka zahŕňuje od asi 35 mg do asi 140 mg alendronátovej látky, prepočítané na základe aktívnej hmotnosti kyseliny alendronovej. Príklady dvojtýždenných alebo „dvakrát mesačných“ orálnych dávok zahŕňujú jednotkovú dávku, ktorá je užitočná pri prevencii osteoporózy a zahŕňuje asi 70 mg alendronátovej látky, a jednotkovú dávku, ktorá je užitočná na liečenie osteoporózy a zahŕňuje asi 140 mg alendronátovej látky.

Neobmedzujúce príklady orálnych zmesí zahŕňujúcich alendronát, ako aj iné bisfosfonáty, sú ilustrované v Príkladoch uvedených nižšie.

Sekvenčné podávanie blokátorov histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítorov protónovej pumpy s bisfosfonátmi

V ďalších uskutočneniach môžu spôsoby a zmesi podľa tohto vynálezu tiež zahŕňať blokátory histamínového H₂ receptora (t.j. antagonistické látky) a/alebo inhibítor protónovej pumpy. Blokátory histamínového H₂ receptora a inhibítory protónovej pumpy sú dobre známymi terapeutickými činidlami pri raste gastrického pH. Pozri L.J. Hixson, a spol., *Current Trends in the Pharmacotherapy for Peptic Ulcer Disease, Arch. Intern. Med.*, diel 152, str. 726 - 732 (Apríl 1992), ktorá je ako celok začlenená ako odkaz v tomto dokumente. V tomto vynáleze sa zistilo, že sekvenčné orálne podávanie blokátorov histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítora protónovej pumpy, po čom nasleduje bisfosfonát, môže pomôcť ďalej minimalizovať nepriaznivé gastrointestinálne účinky. V týchto uskutočneniach sa blokátor histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítor protónovej pumpy podáva od asi 30 minút do asi 24 hodín pred podávaním bisfosfonátu. Vo výhodnejších uskutočneniach sa blokátor histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítor protónovej pumpy podáva od asi 30 minút do asi 12 hodín pred podávaním bisfosfonátu.

Dávka blokátora histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítora protónovej pumpy bude závisieť od konkrétnej vybranej látky a faktory spojené s cicavcom, ktorý sa má liečiť t.j. veľkosť, zdravie, atď.

Neobmedzujúce príklady blokátorov histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítora protónovej pumpy zahŕňujú látky vybrané zo skupiny pozostávajúcej z cimetidínu, famotidínu, nizatidínu, ranitidínu, omprazolu a lansoprazolu.

Kity na liečenie

V ďalších uskutočneniach sa tento vynález týka kitu na pohodlné a účinné uskutočnenie spôsobov v zhode s týmto vynálezom. Takéto kity sú zvlášť vhodné pre dodávanie tuhých orálnych foriem, ako napríklad tabliet alebo kapsúl. Takýto kit výhodne zahŕňa viaceré jednotkové dávky. Takéto kity môžu zahŕňať kartón, ktorý má dávky uložené v poradí zamýšľaného použitia. Príkladom takéhoto kitu je "dutinkové balenie". Dutinkové balenia sú dobre známe v priemysle obalov a sú široko používané na balenie farmaceutických jednotkových dávkových foriem. Ak sa to požaduje, môže sa poskytnúť pomôcka na zapamätanie, napríklad vo forme čísel, lístkov alebo iných značiek, alebo vloženým kalendárom, na označenie dní liečebnom rozvrhu, v ktorých sa môžu podávať jednotlivé dávky. Alternatívne sa môžu zahrnúť dávky placebo alebo kalcia alebo výživové doplnky, buď vo forme podobnej alebo odlišnej od bisfosfonátovej dávky, čím sa poskytne kit, v ktorom sa dávka berie každý deň. V takých uskutočneniach, vrátane histamínového H₂ receptora a/alebo inhibítora protónovej pumpy, môžu tieto činidlá byť zahrnuté ako časť kitu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafínom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného hneď po infúzii poslednej z piatich oddelených dávok 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy podávanej päť po sebe nasledujúcich dní.

Obr. 2 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafínom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného

hneď po infúzii poslednej z piatich oddelených dávok 50 ml 0,20 mg/ml alendronátu v simulovanej žalúdočnej šťave podávanej päť po sebe nasledujúcich dní.

Obr. 3 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného 24 hodín po infúzii jedinej dávky 50 ml 0,80 mg/ml alendronátu v simulovanej žalúdočnej šťave.

Obr. 4 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného 7 dní po infúzii jedinej dávky 50 ml 0,80 mg/ml alendronátu v simulovanej žalúdočnej šťave.

Obr. 5 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 274x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného 7 dní po infúzii poslednej zo 4 oddelených dávok 50 ml 0,80 mg/ml alendronátu v simulovanej žalúdočnej šťave podávanej raz za týždeň, t.j. raz každých 7 dní.

Obr. 6 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného 4 dni po infúzii poslednej z 8 oddelených dávok 50 ml 0,40 mg/ml alendronátu v simulovanej žalúdočnej šťave podávanej dvakrát za týždeň, t.j. raz každé 3 až 4 dni.

Obr. 7 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného hneď po infúzii poslednej z piatich oddelených dávok 50 ml 0,20 mg/ml risedronátu v simulovanej žalúdočnej šťave podávanej päť po sebe nasledujúcich dní.

Obr. 8 je mikrofotografia (celkové zväčšenie 270x) tkaniva ezofágu psa (zaliate parafinom a vyfarbené s hematoxylínom a eozínom) zo zvieraťa usmrteného hneď po infúzii poslednej z piatich oddelených dávok 50 ml 4,0 mg/ml tiludronátu v simulovanej žalúdočnej šťave podávanej päť po sebe nasledujúcich dní.

Nasledujúce príklady ďalej opisujú a demonštrujú uskutočnenia v rozsahu tohto vynálezu. Tieto príklady sú uvedené len pre účely ilustrácie a nie sú zostavené ako obmedzenia tohto vynálezu, pričom ich mnohé variácie sú možné bez opustenia ducha a rozsahu tohoto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Potenciál dráždenia pažeráka

Potenciál dráždenia pažeráka bisfosfonátov sa hodnotil použitím modelu na psoch.

Experimenty demonštrujú relatívny potenciál dráždenia nasledujúcich dávkovacích režimov: placebo (Skupina 1), jediná vysoko koncentrovaná dávka trihydrátu alendronátu monosodného (Skupina 2), nízko koncentrovaná dávka trihydrátu alendronátu monosodného podávaná počas piatich po sebe nasledujúcich dní (Skupiny 3 a 4), vysoko koncentrovaná dávka trihydrátu alendronátu monosodného podávaná raz za týždeň počas štyroch týždňov (Skupina 5), dávka strednej koncentrácie trihydrátu alendronátu monosodného podávaná dvakrát za týždeň počas štyroch týždňov (Skupina 6), nízka dávka risedronátu sodného podávaná počas piatich po sebe nasledujúcich dní (Skupina 7), a nízka dávka tiludronátu disodného podávaného počas piatich po sebe nasledujúcich dní (Skupina 8).

Pripravili sa nasledujúce roztoky:

- (1) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2), t.j. kontrolný roztok.
- (2) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2) obsahujúca asi 0,20 mg/ml trihydrátu alendronátu monosodného, prepočítané ako aktívna alendronová kyselina.
- (3) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2) obsahujúca asi 0,80 mg/ml trihydrátu alendronátu monosodného, prepočítané ako aktívna alendronová kyselina.
- (4) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2) obsahujúca asi 0,40 mg/ml trihydrátu alendronátu monosodného, prepočítané ako aktívna alendronová kyselina.
- (5) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2) obsahujúca asi 0,20 mg/ml risedronátu sodného, prepočítané ako aktívna risedronová kyselina.
- (6) simulovaná žalúdočná šťava (pH asi 2) obsahujúca asi 4,0 mg/ml tiludronátu disodného, prepočítané ako aktívna tiludronová kyselina.

Simulovaná žalúdočná šťava sa pripravila pomocou rozpustenia asi 960 mg pepsínu (L-585,228000B003, Fisher Chemical), asi 147 ml 0,90 (% hmotnostného

NaCl (vodný roztok), pridaním asi 3 ml 1,0 mol/l HCl (vodný roztok), a upravením objemu na asi 300 ml s deionizovanou vodou. pH výsledného roztoku sa odmeralo a ak to bolo potrebné, upravilo sa na hodnotu asi 2 použitím 1,0 mol/l HCl (vodný) alebo 1,0 mol/l NaOH (vodný).

Zvieratá používané v experimentoch sa anestetizovali a podávalo sa im asi 50 ml vhodného roztoku počas asi 30 minút pomocou infúzie do ezofágu použitím infúznej pumpy a gumového katétra. Prebehli nasledujúce liečebné experimenty:

Skupina 1: Táto kontrolná skupina obsahuje štyri zvieratá. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy [roztok (1)] v piatich po sebe nasledujúcich dňoch. Zvieratá boli usmrtené hneď po podaní poslednej dávky.

Skupina 2: Táto skupina obsahuje štyri zvieratá. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,20 mg/ml alendronátu [roztok (2)] počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Zvieratá sa usmrtili hneď po poslednej podávanej dávke.

Skupina 3: Táto skupina obsahuje päť zvierat. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,80 mg/ml alendronátu [roztok (3)] v jediný liečebný deň. Zvieratá sa usmrtili asi 24 hodín po podávanej dávke.

Skupina 4: Táto skupina obsahuje päť zvierat. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,80 mg/ml alendronátu [roztok (3)] v jeden liečebný deň. Zvieratá sa usmrtili asi 7 dní po podávanej dávke.

Skupina 5: Táto skupina obsahuje šesť zvierat. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,80 mg/ml alendronátu [roztok (3)] raz za týždeň, t.j. každých sedem dní, počas štyroch týždňov. Zvieratám sa podávali celkom štyri dávky. Zvieratá sa usmrtili asi 7 dní po poslednej podávanej dávke.

Skupina 6: Táto skupina obsahuje šesť zvierat. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,40 mg/ml alendronátu [roztok (4)] dvakrát za týždeň, t.j. každé tri až štyri dni, počas štyroch

týždňov. Zvieratám sa podávalo celkom osem dávok. Zvieratá sa usmrtili asi štyri dni po poslednej podávanej dávke.

Skupina 7: Táto skupina obsahuje osem zvierat. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 0,20 mg/ml risedronátu [roztok (5)] v piatich po sebe nasledujúcich dňoch. Zvieratá sa usmrtili hneď po poslednej podávanej dávke.

Skupina 8: Táto skupina obsahuje štyri zvieratá. Každému zvieraťu sa podávala dávka asi 50 ml simulovanej žalúdočnej šťavy obsahujúcej asi 4,0 mg/ml tiludronátu [roztok (6)] v piatich po sebe nasledujúcich dňoch. Zvieratá sa usmrtili hneď po poslednej podávanej dávke.

Pažerák usmrteného zvieraťa sa odobral a preparoval pre histopatológiu použitím štandardných techník pomocou zaliatia tkaniva v parafíne, vyfarbenia s hematoxylínom a eozínom. Rezy sa skúmali mikroskopicky. Histopatologické výsledky sú sumarizované v Tabuľke 1.

Pre skupinu zvierat 1 (kontrolná skupina), mikrofotografie ukazujú, že pažerák je normálny s intaktným epitelom a neprítomnosťou zápalových buniek v submukóze. Obr.1 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 1.

Pre skupinu zvierat 2, mikrofotografie ukazujú, že pažerák vykazuje hlboké zvredovatenie epitelového povrchu a zjavný submukozálny zápal a vakuolizáciu. Obr. 2 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 2.

Pre skupinu zvierat 3, mikrofotografie ukazujú, že pažerák má intaktný epitelový povrchu s veľmi slabým submukozálnym zápalom a vakuolizáciou. Obr. 3 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 3.

Pre skupinu zvierat 4, mikrofotografie ukazujú, že pažerák má intaktný epitel s minimálnym zápalom (dvoch z piatich zvierat) alebo žiaden zápal (tri z piatich zvierat) a žiadnu vakuolizáciu. Obr. 4 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 4 vykazujúcich minimálny zápal.

Pre skupinu zvierat 5, mikrofotografie ukazujú, že pažerák je normálny s intaktným epitelom a neprítomnosťou zápalových buniek v submukóze. Obr. 5 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 5.

Pre skupinu zvierat 6, mikrofotografie ukazujú, že pažerák vykazuje hlboké zvredovatenie epitelového povrchu a zjavný submukozálny zápal a vakuolizáciu. Obr. 6 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 6.

Pre skupinu zvierat 7, mikrofotografie ukazujú, že pažerák vykazuje hlboké zvredovatenie epitelového povrchu a zjavný submukozálny zápal a vakuolizáciu. Obr. 7 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 7.

Pre skupinu zvierat 8, mikrofotografie ukazujú, že pažerák vykazuje slabé zvredovatenie epitelového povrchu a slabý submukozálny zápal a vakuolizáciu. Obr. 8 je reprezentatívna mikrofotografia zo Skupiny zvierat 8.

Tieto experimenty demonštrujú, že sa pozoruje značne menšie dráždenie pažeráka (porovnateľné s kontrolnou Skupinou 1) pri podávaní jedinej vysokej koncentrovanej dávky alendronátu (Skupiny 3 a 4) oproti podávaniu nízko koncentrovaných dávok v po sebe nasledujúcich dňoch (Skupina 2). Tieto experimenty tiež demonštrujú, že sa pozoruje značne menej dráždenia pažeráka pri podávaní jedinej vysoko koncentrovanej dávky alendronátu týždenne (Skupina 5) alebo dvakrát-týždenne (Skupina 6) oproti podávaniu nízko koncentrovaných dávok v po sebe nasledujúcich dňoch (Skupina 2). Tieto experimenty tiež demonštrujú, že keď sa podávajú iné bisfosfonáty, ako napríklad risedronát (Skupina 7) alebo tiludronát (Skupina 8) pri nízkych dávkach v po sebe nasledujúcich dňoch, potenciál dráždenia pažeráka je vysoký.

Tabuľka 1

Štúdium potenciálu dráždenia pažeráka				
Skupina	Aktívne činidlo mg/ml	Rozvrh podávania	čas usmrtenia	Histo-patológia
1 (n=4)	0	1x denne počas 5 dní	ihneď po poslednej dávke	normálny s intaktným epitelom a neprítomnosťou zápalových buniek v submukóze
2 (n=4)	Alendronát 0,20	1x denne počas 5 dní	ihneď po poslednej dávke	hlboké zvredovatenie epitelového povrchu a zjavný submukozálny zápal a vakuolizácia

3 (n=5)	Alendronát 0,80	1x	24 hodín po dávke	intaktný epitelový povrchu s veľmi slabým submukozálnym zápalom a vakuolizáciou
4 (n=5)	Alendronát 0,80	1x	7 dní po dávke	intaktný epitel s minimálnym zápalom (2 z 5 zvierat) alebo žiaden zápal (3 z 5 zvierat) a žiadna vakuolizácia
5 (n=6)	Alendronát 0,80	1x týždenne celkovo 4 dávky	7 dní po poslednej dávke	intaktný epitel bez zápalu a vakuolizácie
6 (n=6)	Alendronát 0,40	2x týždenne počas 4 týždňov	ihneď po poslednej dávke	hlboké zvredovatenie epitelového povrchu a zjavný submukozálny zápal a vakuolizácia
7 (n=8)	Risedronát 0,20	1x denne počas 5 dní	ihneď po poslednej dávke	Hlboké zvredovatenie epitelového povrchu (4 z 8 zvierat). Zjavný submukozálny zápal a vakuolizácia
8 (n=4)	Tiludronát 4,0	1x denne počas 5 dní	24 hodín po poslednej dávke	Slabý submukozálny zápal a vakuolizácia (3 zo 4 zvierat, vrátane 1 z týchto zvierat s miernym zvredovatením).

Príklad 2

Režim podávania raz týždenne

Liečenie osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 70 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom raz týždenne, t.j. výhodne asi raz každých sedem dní (napríklad, každú nedeľu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na liečenie osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Prevenca osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 35 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom raz týždenne, t.j. výhodne asi raz každých sedem dní (napríklad, každú nedeľu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na prevenciu osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Príklad 3

Režim podávania dvakrát týždenne

Liečenie osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 35 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvakrát týždenne, t.j. výhodne asi každé tri alebo štyri dni (napríklad každú nedeľu a stredu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na liečenie osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Prevenca osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 17,5 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvakrát týždenne, t.j. výhodne asi každé tri alebo štyri dni (napríklad každú nedeľu a stredu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na prevenciu osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointesti-

nálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Príklad 4

Režim podávania dvojtýždenne

Liečenie osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 140 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvojtýždenne, t.j. výhodne asi raz za štrnásť dní (napríklad každú druhú nedeľu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na liečenie osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Prevencia osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 70 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvojtýždenne, t.j. výhodne asi raz za štrnásť dní (napríklad každú druhú nedeľu), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na prevenciu osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsobu je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Príklad 5

Režim podávania dvakrát mesačne

Liečenie osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 140 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvakrát mesačne, t.j. výhodne asi raz za štrnásť až šestnásť dní (napríklad prvého a pätnásteho každého mesiaca), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na liečenie osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsob je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Prevenca osteoporózy

Pripravili sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky obsahujúce asi 70 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, (pozri Príklady 7 a 8). Tablety alebo kvapalné prípravky sa orálne podávali ľudským pacientom dvakrát mesačne, t.j. výhodne asi raz za štrnásť až šestnásť dní (napríklad prvého a pätnásteho každého mesiaca), počas doby najmenej jeden rok. Tento spôsob podávania je užitočný a vhodný na prevenciu osteoporózy a na minimalizovanie nepriaznivých gastrointestinálnych účinkov, zvlášť nepriaznivých účinkov na ezofág. Tento spôsob je tiež užitočný na zlepšenie akceptovania a súhlasu pacienta.

Príklad 6

V ďalších uskutočneniach sa alendronátové tablety alebo kvapalné prípravky orálne podávali pri požadovanej dávke, podľa rozvrhov podávania z Príkladov 2 až 5, na liečenie alebo prevenciu iných porúch spojených s abnormálnou resorpciou kostí.

V ešte ďalších uskutočneniach sa iné bisfosfonátové látky podávali orálne pri požadovanej dávke, podľa rozvrhov podávania z Príkladov 2 až 5, na liečenie alebo prevenciu osteoporózy alebo liečenie alebo prevenciu iných stavov spojených s abnormálnou resorpciou kostí.

Príklad 7

Bisfosfonátové tablety

Tablety obsahujúce bisfosfonát sa pripravili použitím štandardných miešacích a výrobných techník, ako sú opísané v U.S. patente č. 5358941, od Becharda a spol., vydanom 25. októbra 1994, ktorý je ako celok začlenený ako odkaz v tomto dokumente.

Tablety obsahujúce asi 35 mg alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, sa pripravili použitím nasledujúcich relatívnych hmotností zložiek.

Zložka	na tabletu	na 4000 tabliet
Trihydrát monosodného Alendronátu	45,68 mg	182,72 g
Bezvodá laktóza, NF	71,32 mg	285,28 g
Mikrokryštalická celulóza, NF	80,0 mg	320,0 g
Stearan horečnatý, NF	1,0 mg	4,0 g
Kroskarmelóza sodná, NF	2,0 mg	8,0 g

Výsledné tablety sú užitočné na podávanie v zhode so spôsobmi podľa tohto vynálezu na inhibovanie resorpcie kostí.

Podobne sa pripravili tablety obsahujúce iné relatívne hmotnosti alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, napríklad asi 8,75, 17,5, 70, a 140 mg na tabletu. Podobne sa tiež pripravili tablety obsahujúce iné bisfosfonáty pri vhodných aktívnych hladinách: napríklad cimadronátu, clodronátu, tiludronátu, etidronátu, ibandronátu, risedronátu, piridronátu, pamidronátu, zolendronátu a ich farmaceuticky prijateľných solí. Podobne sa tiež pripravili tablety obsahujúce kombinácie bisfosfonátov.

Príklad 8

Kvapalný bisfosfonátový prípravok

Pripravili sa kvapalné bisfosfonátové prípravky použitím štandardných techník zmiešavania.

Kvapalný prípravok obsahujúci asi 70 mg trihydrátu monosodného alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, na asi 75 ml tekutiny sa pripravil použitím nasledujúcich relatívnych hmotností zložiek.

Zložka	Hmotnosť
trihydrát monosodného alendronátu	91,35 mg
Propylparaben sodný	22.5 mg
Butylparaben sodný	7,5 mg
Citran sodný Dihydrát	1500 mg
Kyselina citrónová, bezvodá	56.25 mg
Sacharín sodný	7,5 mg
Voda	do 75 ml
1 mol/l Hydroxid sodný (aq)	do pH 6,75

Výsledný kvapalný prípravok je užitočný na podávanie ako jednotková dávka v zhode so spôsobmi inhibovania resorpcie kostí podľa tohto vynálezu.

Podobne sa pripravili kvapalné prípravky obsahujúce iné relatívne hmotnosti alendronátu, počítané ako aktívna alendronová kyselina, na jednotkovú dávku: napríklad asi 8,75, 17,5, 35, a 140 mg na objem 75 ml. Pripavili sa tiež kvapalné prípravky poskytujúce iné objemy pre jednotkovú dávku, napríklad asi 135 ml. Pripavili sa tiež kvapalné prípravky obsahujúce iné bisfosfonáty pri vhodných aktívnych hladinách: napríklad cimadronátu, clodronátu, tiludronátu, etidronátu, ibandronátu, risedronátu, piridronátu, pamidronátu, zolendronátu a ich farmaceuticky prijateľných solí. Podobne sa tiež pripravili kvapalné prípravky obsahujúce kombinácie bisfosfonátov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtýždenne a dvakrát za mesiac.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že bisfosfonát je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, cimadronátu, clodronátu, tiludronátu, etidronátu, ibandronátu, risedronátu, piridronátu, pamidronátu, zolendronátu, ich farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

3. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že bisfosfonát je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

4. Použitie podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že farmaceuticky prijateľná soľ je trihydrát alendronátu monosodného.

5. Použitie podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že cicavcom je človek.

6. Použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na liečenie osteoporózy u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtýždenne a dvakrát za mesiac.

7. Použitie podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že cicavcom je človek.

8. Použitie podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je raz týždenne a jednotková dávka zahŕňa asi 70 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

9. Použitie podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvakrát týždenne a jednotková dávka zahŕňa asi 35 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

10. Použitie podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvojtýždňový a jednotková dávka zahŕňa asi 140 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

11. Použitie podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvakrát mesačne a uvedená jednotková dávka zahŕňa asi 140 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

12. Použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na prevenciu osteoporózy u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, podávania dvakrát týždenne, dvojtýždenne a dvakrát mesačne.

13. Použitie podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že cicavcom je človek.

14. Použitie podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je raz týždenne a jednotková dávka zahŕňa asi 35 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

15. Použitie podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvakrát týždenne a jednotková dávka zahrnuje asi 17,5 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

16. Použitie podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvojtyždňový a jednotková dávka zahrnuje asi 70 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

17. Použitie podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že interval podávania je dvakrát mesačne a jednotková dávka zahrnuje asi 70 mg trihydrátu alendronátu monosodného, počítané ako aktívna alendronová kyselina.

18. Použitie bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí, na výrobu liečiva na liečenie abnormálnej resorpcie kostí u ľudí, ktorí potrebujú takéto liečenie, ktoré zahrnuje orálne podávanie takýmto ľuďom jednotkovej dávky bisfosfonátu, pričom jednotková dávka zahrnuje od asi 17,5 mg do asi 140 mg, počítané ako aktívna alendronová kyselina,

19. Použitie podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahrnuje asi 35 mg bisfosfonátu.

20. Použitie podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahrnuje asi 70 mg bisfosfonátu.

21. Použitie podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka je podávaná raz týždenne.

22. Použitie podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahrnuje asi 140 mg bisfosfonátu.

23. Použitie bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí, na výrobu liečiva na prevenciu abnormálnej resorpcie kostí u ľudí, ktorí potrebujú takéto liečenie, ktoré zahŕňa orálne podávanie takýmto ľuďom jednotkovej dávky bisfosfonátu, pričom jednotková dávka zahŕňa od asi 8,75 mg do asi 70 mg, počítané ako aktívna alendronová kyselina,

24. Použitie podľa nároku 23, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahŕňa asi 17,5 mg bisfosfonátu.

25. Použitie podľa nároku 23, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahŕňa asi 35 mg bisfosfonátu.

26. Použitie podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka sa podáva raz týždenne.

27. Použitie podľa nároku 23, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jednotková dávka zahŕňa asi 70 mg bisfosfonátu.

28. Použitie bisfosfonátu a blokátora histamín H₂ alebo inhibítora protónovej pumpy na výrobu liečiva na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré zahŕňa sekvencné orálne podávanie blokátora histamín H₂ alebo inhibítora protónovej pumpy vo forme jednotkovej dávky a bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, pričom interval podávania je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtýždenne, podávania dvakrát mesačne.

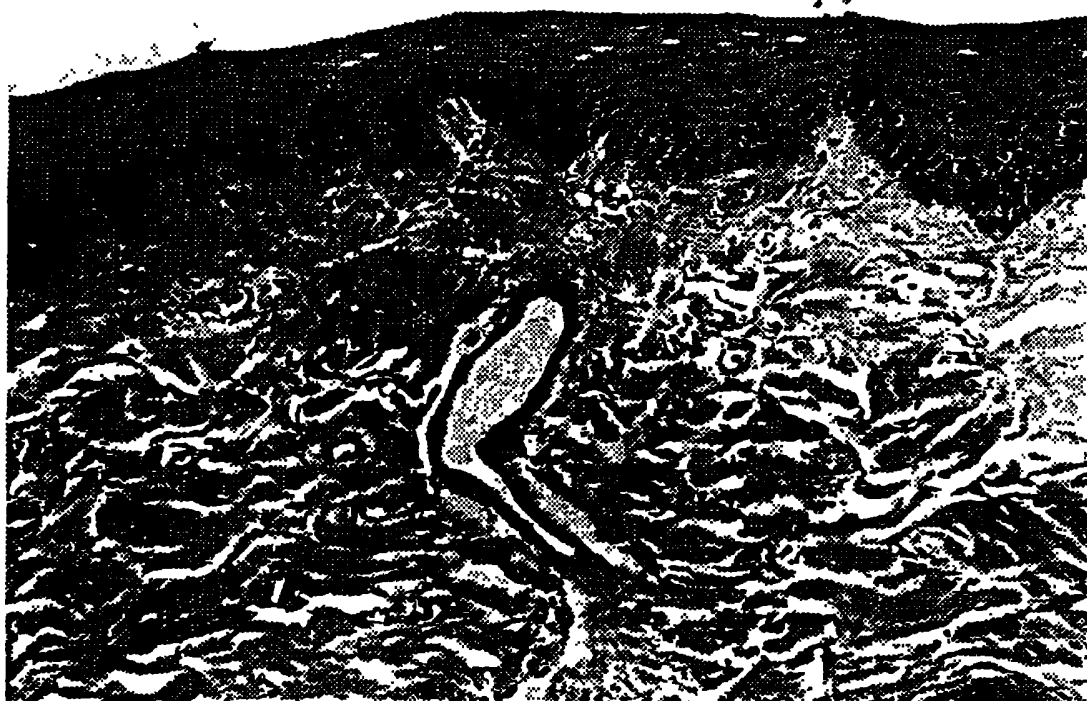
29. Použitie podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že blokátor histamín H₂ alebo inhibitor protónovej pumpy je podávaný od asi 30 minút do asi 24 hodín pred podávaním bisfosfonátu.

30. Použitie bisfosfonátu na výrobu liečiva na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, ktoré zahŕňa orálne podávanie bisfosfonátu vo forme jednotkovej dávky podľa kontinuálneho rozvrhu, ktorý má periodicitu od približne raz za 3 dni do približne raz za 16 dní.

31. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje asi 70 mg, počítané ako aktívna alendronová kyselina, bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

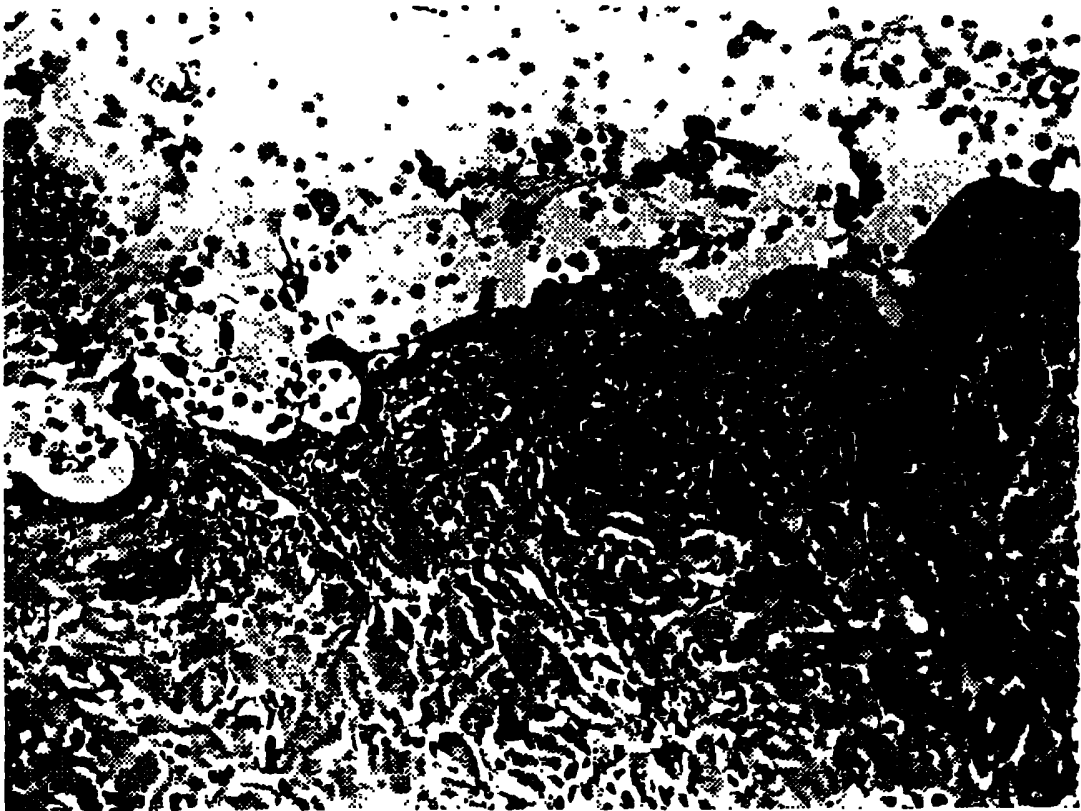
32. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje asi 140 mg, počítané ako aktívna alendronová kyselina, bisfosfonátu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alendronátu, jeho farmaceuticky prijateľných solí a ich zmesí.

33. Kit na inhibovanie resorpcie kostí u cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa najmenej jednu farmaceuticky účinnú jednotkovú dávku bisfosfonátu na orálne podávanie podľa kontinuálneho rozvrhu, ktorý má interval podávania vybraný zo skupiny pozostávajúcej z podávania raz týždenne, dvakrát týždenne, dvojtýždenne a dvakrát mesačne.



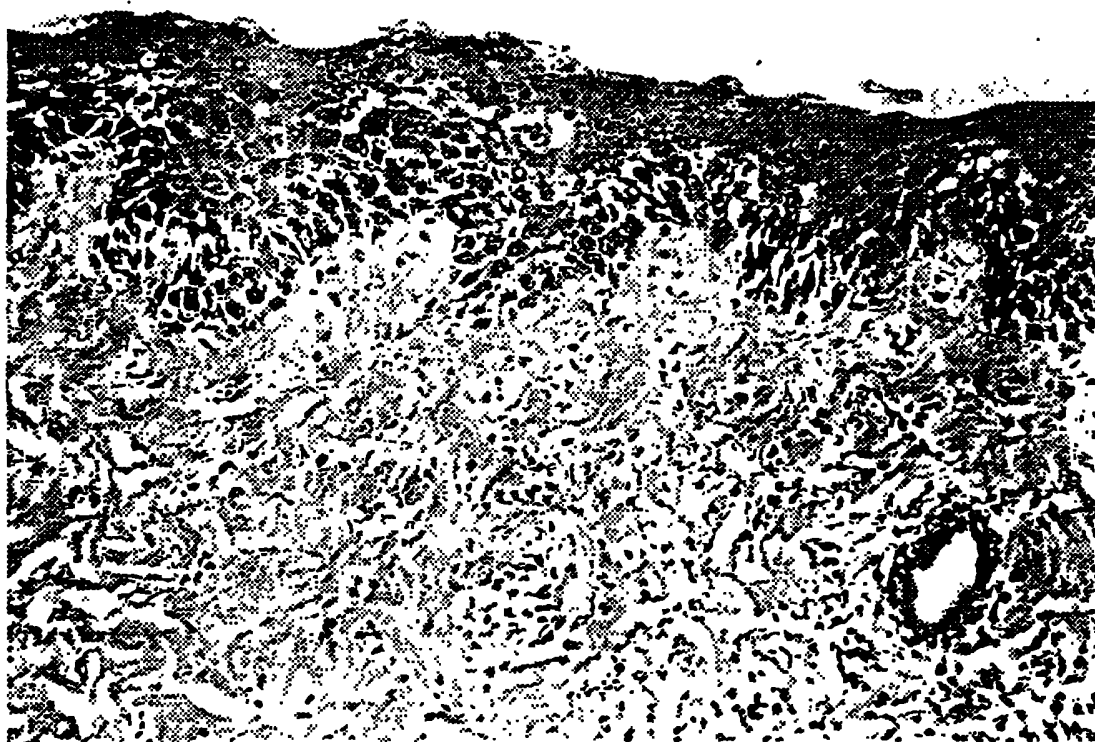
Obr. 1

2/8



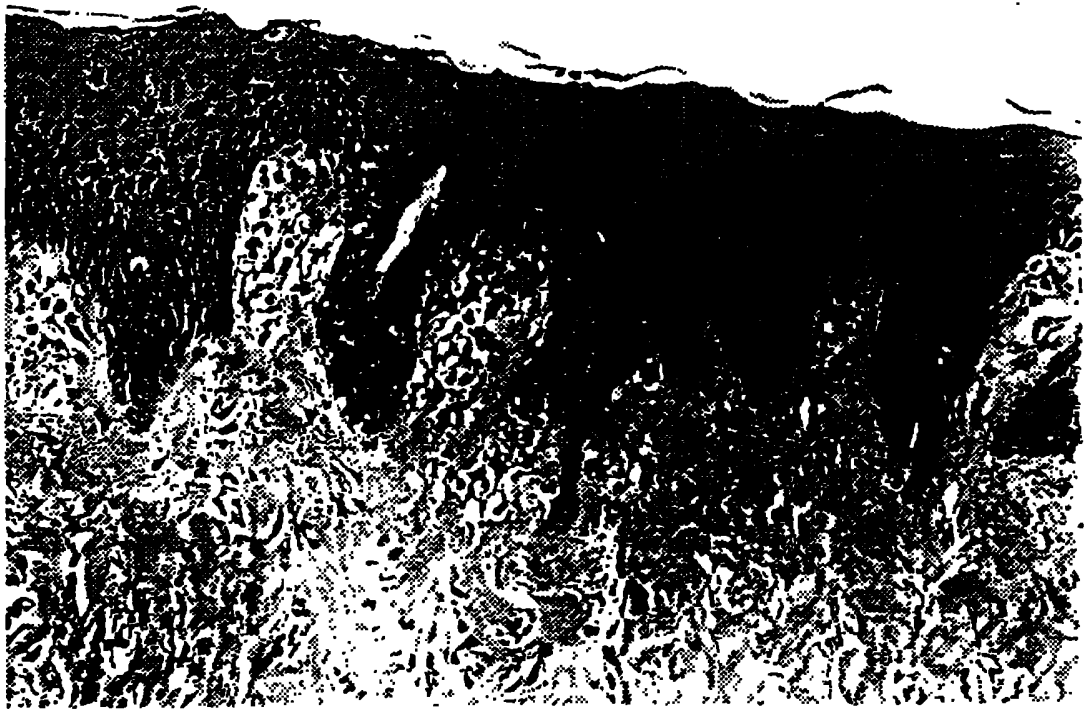
Obr. 2

3/8



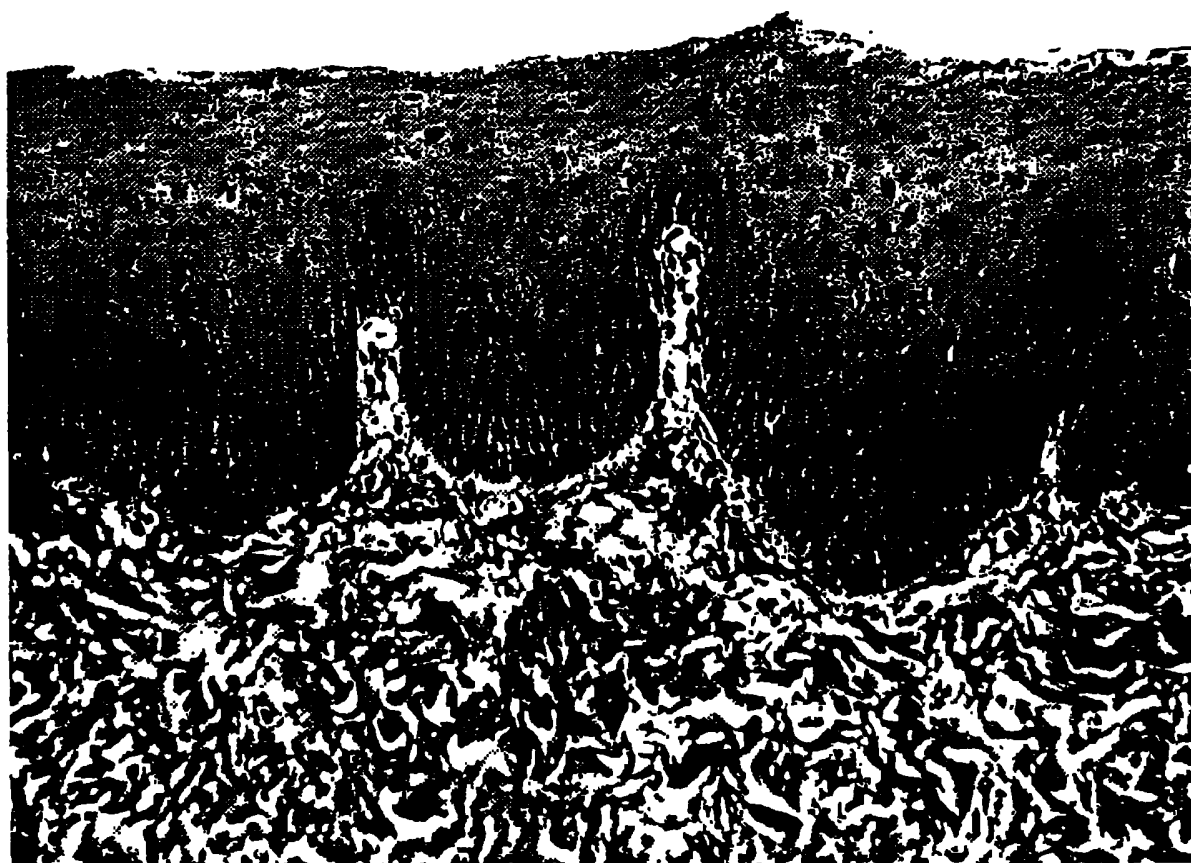
Obr. 3

4/8



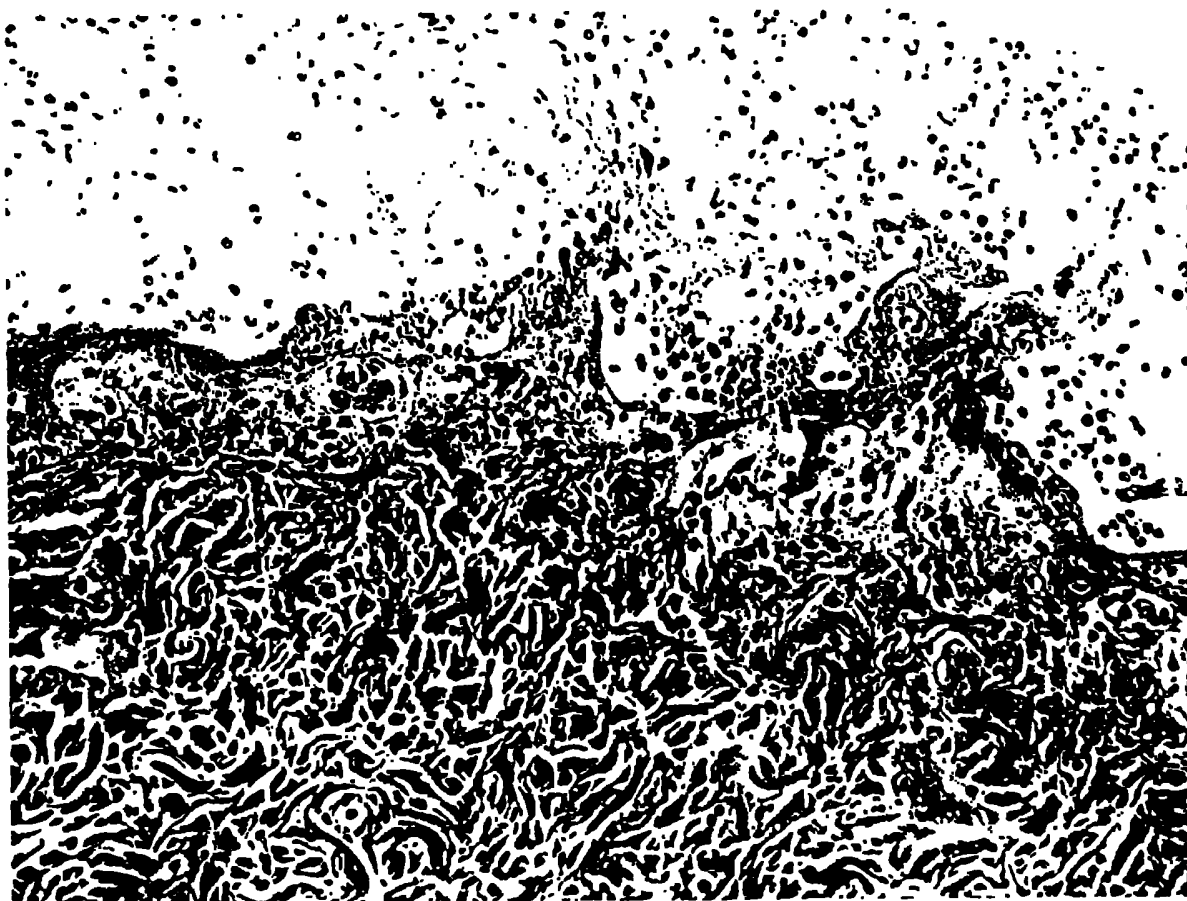
Obr. 4

5/8



Obr. 5

6/8



Obr. 6

7/8



Obr. 7

8/8



Obr. 8