[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم النشر :SA 98190775 A
[43] تاريخ النشر: 1426/11/01هـ
الموافـــــق: 2005/12/03م

[12] طلب براءة اختراع

[72] اسم المخترع : آنا لينا انجيل
[71] مقدم الطلب : استرا اكتيبولاج
العنوان : الرمز البريدي : أس 151 85 سوديرتالجي، السويد
الجنسية : سويدية
[74] الوكيل :
المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب : 98190775
[22] تاريخ الايداع : 1419/07/29هـ
الموافق : 1998/11/18م

[51] التصنيف الدولي :
Int. CL.: A61K 000/000
[30] بيانات الأسبقية :
SE 7 - 9703691 1997/10/10

[54] اسم الاختراع :صيغة جديدة مطورة لعلاج تخلخل العظام

NEW IMPROVED FORMULATION FOR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

[57] الملخص: يقدم هذا الإختراع صيغ دوائية تشتمل على الأقل على أحد البيفوسفونات وعامل معزز للإمتصاص يشتمل بصفة أساسية على جلايسيريد ذو سلسلة متوسطة أو خليط من جلديسيريدات ذات سلسلة متوسطة. وهذه الصيغة الدوائية المذكورة تكون مفيدة لتعزيز إرتشاف العظام ولعلاج ومنع تخلخل العظام.شكل (١)

هذا الطلب يتم نشره كما ورد من مقدم الطلب ولم يتم منح براءة اختراع عنه حتى تاريخه
ولا تتحمل المدينة أي مسؤولية بشأن محتوياته

بسم الله الرحمن الرحيم

صيغة جديدة مطورة لعلاج تخلخل العظام

الملخص

يقدم هذا الإختراع صيغ دوائية تشتمل على الأقل على أحد البيفوسفونات وعامل معزز للإمتصاص يشتمل بصفة أساسية على جلايسيريد ذو سلسلة متوسطة أو خليط من جلايسيريدات ذات سلسلة متوسطة. وهذه الصيغة الدوائية المذكورة تكون مفيدة لتعزيز إرتشاف العظام ولعلاج ومنع تخلخل العظام.

٥ شكل (١)

صيغة جديدة مطورة لعلاج تخلخل العظام

الوصف بالكامل

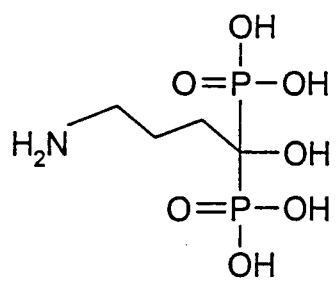
المجال الفني

يتعلق الإختراع الحالي بصيغ دوائية تشتمل على بيفوسفونات. ويتعلق الإختراع أيضاً بعملية لتحضير هذه الصيغ الدوائية، وإستخدام هذه الصيغ الدوائية لتنشيط إرتشاف العظام ولعلاج ومنع تخلخل العظام.

خلفية الاختراع

البيفوسفونات

البيفوسفونات هي مشابهات البايروفوسفات التي حلت محل الكربون والتي تحتوي على منشطات فعالة لارتشاف العظام مثل الأليندرونات (٤ - أمينو -١- هيدروكسي بيوتيليدين -١، ١ - حمض البيفوسفونيك) [لساتو Sato وآخرين بدورية الأبحاث الإكلينيكية J.Clin. Invest.، العدد ٨٨ لسنه ١٩٩١، الصفحات ٢٠٩٥ - ٢٠١٥].



وتقع الإتاحية الحيوية لتناول البيفوسفونات عن طريق الفم (إتيدرونات، كلودرونات، باميدرونات، أليندرونات) للآدميين بين ١٪ و١٠٪ طبقاً لدورية لين Lin (العظام Bone العدد ١٨، الصفحات ٧٥ – ٨٥، لسنة ١٩٩٦) وتقل عملية الإمتصاص عند إعطاؤها مع الوجبات، خاصة في وجود الكالسيوم. ولذلك لا يجب إعطاء البيفوسفونات وقت الوجبات أو مع اللبن أو المنتجات اليومية وذلك طبقاً لدورية فلسك Fleisch (البيفوسفونات في أمراض العظام، لستامبلي Stampli وشركاه، برن Bern سنة ١٩٩٣، صفحة ٥٠، والمراجع المذكورة بها).

ولقد تم دراسة الإتاحية الحيوية لتناول الإليندرونات عن طريق الفم بواسطة چرتز Gertzوآخرين (علم الأدوية وفن المداواة الإكلينيكي ، Clinical Pharmacology & Therapeutics، المجلد٥٨، الصفحات٢٨٨-٢٩٨لسنة ١٩٩٥). ولقد وجد أنه بتناول الإليندرونات إما من ٦٠ أو ٣٠ دقيقة قبل الإفطار فإنها تخفض الإتاحية الحيوية بنسبة ٤٠٪ بالنسبة لما لو تم الإنتظار لمدة ساعتين قبل تناول الوجبة. وبتناول الإليندرونات إما بالتزامن مع أو بعد ساعتين من الإفطار فإن ذلك يضعف الإتاحية الحيوية بشدة (< ٨٥٪). ولقد كان إقتراح الجرعة العملية الذي تم الخروج به من هذه الاكتشافات هو أن المرضي يجب أن يتناولوا العقار بالماء بعد صيام طوال الليل وقبل ٣٠ دقيقة على الأقل من تناول أي طعام أو شراب آخر.

وصف عام للاختراع

وبالتالي، فإن هناك حاجة إلى صيغ دوائية تشتمل على البيفوسفونات، مثل الإليندرونات، التي تخفض العوائق المذكورة بعالية وتسمح للمريض بتناول العلاج بطريقة مريحة أكثر، وعلى سبيل المثال مع الطعام الذي يتناوله .

معززات إمتصاص الشحوم

لقد عرف إستخدام معززات إمتصاص المواد الشحمية في الصيغ الدوائية في مجال العلم. وللمراجعة أنظر على سبيل المثال :

- van Hoogdalem et al., Pharmac. Theor, vol 44, 407-443 (1989);
- Muranishi, Crit. Rev. Ther. Durg Carrier Syst., vol 7, I-33 (1990);
- Swenson and Curatolo, Adv. Drug Deliv. Rev., vol 8, 39-92 (1992);
- Drug Absorption Enhancement (Ed.:A B G de Boer), Harwood Academic Publisrs 1994

وبالتحديد فقد تم دراسة الجلايسيريدات ذات السلسلة المتوسطة وأقرت كمعززات للامتصاص في عدد من الدوريات، أنظر المراجع بعالية والمراجع الموجودة بها. وكان الاهتمام الأكبر هو استعمال خلائط من المونو، والداي، والتراي جلايسيريدات ذات ٦ إلى ١٢ ذرة كربون في السلاسل. وقد تم إستخدام عينات معرفة جيداً تقريباً من الجلايسيريدات، وعلى سبيل المثال، مونو – أوكتانوات جلايسيريل Mono-octanoate glyceryl (ترامیدکو Tramedico)، و(Nikko Chemicals) Nikkol MGK، و (Taiyo Kaggku) Sunsoft، و(Hüls)Imwitor، و(Gattefossé) Labrasol، و (Gattefossé) LAS، و (Gattefossé) LabrafacLipo، و الأكولين Akoline MCM® (وكان يسمي فيما مضي Campul MCM) هو مونو/داي جلايسيريد من السلسلة المتوسطة للأحماض الدهنية، وفي المقام الأول حمض الكابريليك (أوكتاني – عادي) وحمض الكابريك (ديكاني – عادي).

وتتعامل تقارير قليلة فقط مع التأثيرات التي تحدث عندما يتم إعطاء الجلايسيريدات عن طريق الفم (Sekine et al. (1985) J. Pharmacobio-) Dyn.8, 286;Beskid et al. (1988) (Chemotherapy 34, 77

وقد أوردت عدة دراسات أخري النتائج عندما تم إعطاء صيغ سائلة من الجلايسيريدات عن طريق المستقيم (Matsumoto et al. (1989), chem Pharm Bull. 37, 2477)، أو مباشرة كمحاليل أو مستحلبات عن طريق الحقن أو كقرص في أجزاء مختلفة من المعي الصغير (Constantinides et al. (1995) Pharm. Res., 12, 1561)، وقد تم استخدام الجلايسيريدات إما مثل ذلك، أو في خلائط ذات عوامل مشتتة مثل الليستين (صفار البيض) وخافضات التوتر السطحي، لتكون تجمعات مثل مواد شبه غروية مخلوطة، ومستحلبات دقيقة، وأطوار رقائقية مشتتة إلخ.، أو لتكوين أنظمة مستحلبة ذاتياً. ولقد كشفت نشرات قليلة للبراءات أيضاً عن إستخدام مثل هذه الجلايسيريدات في صيغ على سبيل المثال كمركبات في مستحلبات دقيقة (البراءة الدولية WO94/19003 والمراجع الموجودة بها)، وفي أنظمة الإستحلاب الذاتي ذات الليستين (البراءة الدولية WO92/05771 والمراجع الموجودة بها).

شرح مختصر للرسومات :

شكل ١ : تأثير تعزيز الأليندرونات على إرتشاف العظام في فأر من نوع TPTX.

شكل ٢ : تأثير معول – الجرعة للأليندرونات على إرتشاف العظام في فأر من نوع TPTX.

(أ) أليندرونات/محلول ملحي، بالوريد.

(ب) أليندرونات/أكولين Akoline MCM®، بالفم.

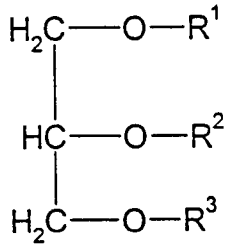
(جـ) أليندرونات/ محلول ملحي، بالفم.

الوصف التفصيلي

لقد وجد بطريقة غير متوقعة أن إمتصاص البيفوسفونات يمكن أن يتم تطويره بواسطة إشراك الجلايسيريدات ذات السلسلة المتوسطة في الصيغ الدوائية التي تحتوي على البيفوسفونات . واستخدام الجلايسيريدات ذات السلسلة المتوسطة كعوامل معززة للإمتصاص سوف ينتج عنه تأثيرات مؤاذدة إيجابية، مثل الإمتصاص المعزز و/أو الأقل تغيراً، عند إعطاء البيفوسفونات مثل الأليندرونات عن طريق مختلف طرق التناول، مثل التناول عن طريق الفم، أو المستقيم، أو الشدق (الخذ)، أو الأنف أو الرئة.

ولذلك، فإن هدف الاختراع هو توفير صيغة دوائية تشتمل على الأقل على أحد البيفوسفونات وعامل معزز للإمتصاص يتكون بصفة أساسية من جلايسيريد ذو سلسلة متوسطة أو خليط من جلايسيريدات ذات سلسلة متوسطة.

والجلايسيريد أو الجلايسيريدات المذكورة له/لها الصيغة I :



حيث بها R^1، R^2، R^3 هي نفسها أو تختلف وكل منهما يمثل ذرة هيدروجين أو حلقة ألكانولية لهما ٦ إلى ١٨ ذرة كربون، ويفضل أن تكون من ٦ إلى ١٢ ذرة كربون، شريطة أن يكون واحد على الأقل من R^1، R^2، R^3 مجموعة ألكانويل.

ومن المفضل، أن يكون واحد على الأقل من R^1، R^2، R^3 هيدروجين، أي يكون/تكون

الجلايسيريد أو الجلايسيريدات بالضرورة مونوجلايسيريدات و/أو داي جلايسيريدات.

وعندما تمثل R^1، R^2، R^3 سلسلة ألكانويل، فمن المفضل أن يكون للسلسلة المذكورة من ٨ إلى ١٠ ذرة كربون. ويمكن أن يكون عامل تعزيز الامتصاص على سبيل المثال مركب متوافر تجارياً من الجلايسيريدات ذات السلسلة المتوسطة، مثل الأكولين Akoline MCM®

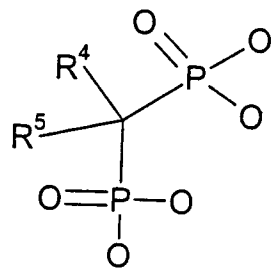
ويقدم الاختراع صيغة دوائية أخري مفضلة حيث بها يكون عامل تعزيز الإمتصاص المذكور بصفة أساسية عبارة عن خليط من مونوجلايسيريدات ذات سلسلة متوسطة وداي جلايسيريدات ذات سلسلة متوسطة، وحيث بها تكون الأحماض الدهنية وفي المقام الأول حمض الكابريليك (أوكتاني - عادي) وحمض الكابريك (ديكاني - عادي). وفي صيغه مفضلة أخري يقدم الإختراع صيغة دوائية حيث بها ينتقي عامل تعزيز الإمتصاص من المجموعة التي تتكون من الجلايسيريدات ذات السلسلة المتوسطة في شكل أحماض الكابريليك والكابريك الأصليين.

ويقدم جانب آخر من الإختراع صيغة دوائية طبقاً لما ورد بعالية، وبالاضافة إلى ذلك فهو يشتمل على ما لا يزيد على ٢٠٪ ماء، محلول منظم أو ملحي، ويفضل أن تكون ٥٪ إلى ٢٠٪ ماء، محلول منظم أو ملحي، ويفضل أكثر أن تكون ١٠٪ ماء، محلول منظم أو ملحي.

ويجب أن يكون تركيز أيون الهيدروجين pH في المحلول ما بين ١ و١١ - ويفضل أن يكون pH في المدي من ٣ إلى ٨.

وفي هذا الجانب أيضا يقدم الإختراع صيغة دوائية طبقاً لما ورد بعالية، وبالاضافة إلى ذلك فإنه يشتمل على ٥ر٠٪ إلى ١٠٪ ويفضل ١٪ إلى ٥٪ من مقوم سطحي فعال، مثل التوين Tween® أو الكريموفور Chremophore، ويفضل التوين Tween-80®.

ومن المفضل، أن يكون للبيفوسفونات الصيغة العامة II :



حيث بها :

R^4 هو الهيدروجين H، أو الهيدروكسيد OH، أو الكلور Cl.

وR^5 هو :

(أ) ألكايل ذو ١ إلى ٦ ذرات كربون، وتحل إختياريا محل الأمينو، أو الألكايل أمينو، أو الداي ألكايل أمينو، أو الهيتروسيكل يال،

(ب) هالوجين،

(جـ) آرايل ثيو، ويفضل التي تحل محلها الكلور،

(د) سيكلو ألكايل أمينو ذو ٥ إلى ٧ ذرة كربون، أو

(هـ) حلقة خماسية أو سداسية مشبعة تحتوي على هيتروسيكل يال ذو ١ إلى ٢ ذرة غير متجانسة.

ومجموعة الألكايل في ألكايل أمينو وداي ألكايل أمينو قد يكون لهما من ١ إلى ٥ ذرة كربون وقد تندمج على حدة في مجموعة الداي ألكايل أمينو.

ويعني الإصطلاح "هيتروسيكل يال" مجموعة حلقية خماسية إلى سباعية غير متجانسة مشبعة أو غير مشبعة ذو حلقة أو حلقتين و١ إلى ٣ ذرات غير متجانسة، منتقاة على حدة من النيتروچين N والأكسجين O، والكبريت S.

وإذا لم يذكر أو يبين، فإن الإصطلاح "أرايل" يعبر عن مجموعة فينيل أو فيوريل أو ثينيل أو بايريديل مستبدلة أو غير مستبدلة، أو نظام حلقي مندمج من أي من هذه المجموعات مثل النفتايل.

ويعبر الإصطلاح "مستبدلة" عن مجموعة آرايل كما عرفت بعالية والتي تستبدل بواحد أو أكثر من مجموعات الألكايل، أو ألكوكسي، أو هالوچين، أو أمينو، أو ثيول، أو نيترو، أو هيدروكسي، أو أسايل، أو آرايل أو سياتو. وتحتوى مركبات الصيغة II على :

٤ - أمينو -١- هيدروكسي بيوتيليدين -١-، ١- حمض البايفوسفونيك (أليندرونات)،

N،N - داي ميثيل -٣- أمينو -١- هيدروكسي بروبايليدين -١، ١- حمض البايفوسفونيك (مايلدرونات، أولبادرونات).

١- هيدروكسي -٣- (N - ميثيل -N- بنتايل أمينو) بروبايليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (أيباندرات).

١ - هيدروكسي -٢- (٣- بايريديل) إيثيليدين -١-، ١ - حمض البايفوسفونيك (ريزيدرونات).

١ - هيدروكسي ليدين -١، حمض البايفوسفونيك (إتيدرونات).

١- هيدروكسي -٣- (١- بايروليدينيل) بروبايليدين -١، ١- حمض البايفوسفونيك.

١ - هيدروكسي -٢- (١- إيميدازولايل) إيتايليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (زوليدرونات).

١- هيدروكسي -٢- [إيميدازو (١، ٢ - a) بايريدين -٣- يال] إيثيليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (مينودرونات).

١- (٤- كلوروفينيل ثيو) ميثيلدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (تليدرونات).

١- (سيكلو هيبتايل أمينو) ميثيليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيـــك (سيمادرونات، إنكادرونات).

٦ - أمينو -١- هيدروكسي هيكساييليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (نيريدرونات).

والأملاح المقبولة صيدلانياً منهم.

وأكثر المركبات تفضيلاً للصيغة II هي ٤ - أمينو -١- هيدروكســي بيوتيليدين -١-، ١ - حمض البايفوسفونيك (أليندرونات) وأملاحها المقبولة صيدلانياً.

وفي صورة مفضلة، فإن الصيغة الدوائية طبقاً للاختراع تكون مهيأة للتناول بالفم وقد يمكن إعطاؤها أثناء حالات الصيام أو التغذية.

وفي تحضير الصيغ الدوائية وفقاً للاختراع في صورة وحدات جرعيــة للتناول بالفم، فإن البيفوسفونات والعامل المعزز للامتصاص قد تعبأ في كبسولات چيلاتين لَيّن أو ناشف أو كبسولات سليلوز، مخلوطة مع مقومات مسحوقية صلبة، مثل اللاكتوز، والساكروز، والسوربيتول، والمانتيول، والنشا، والأميلوبكتين، ومشتقات السليلوز، والچيلاتين، أو مقوم مناسب آخر، بالإضافة إلى عوامل مفتتة وعوامل مزيتة مثل ستيارات المغنيسوم، وســـتيارات الكالســيوم، وفيورمارات ستيريل الصوديوم وشمع الجلايكول بولي إيثيلين.

ويتم تحويل الخليط بعدئذ إلى حبيبات أو يضغط إلى أقراص.

ويمكن أن تكون الجرعة المستخدمة مستحضر صلب، أو شبه صلب أو سائل ويتم تحضيره بتقنيات معروفة بذاتها. وعادة ما تتركب المـــادة الفعالة من ما بين ٠٠١ر٠٪ و٩٩٪ بالوزن من المستحضر، ومن المفضل أن تكون ٠٠٣ر٠ إلى ٣ر١٪ بالوزن، ويفضل أكثر أن تكون ١ر٠ إلى ١٪.

وتكون الجرعات اليومية المناسبة من البيفوسفونات في المعالجة الدوائية للآدميين حوالي

١٠٠ر٠ رلى ١٠٠ مللي جم/كجم من وزن الجسم في التناول بالفم، ويفضل أن يكون ١٠٠ر٠ إلى ١٠ مللي جم/كجم، ويفضل أكثر أن يكون ٠٠٥ر٠ إلى ٣ر٠ مللي جم/كجم. وسوف يتركب عامل التعزيز، أو تشكيلة عوامل التعزيز، من ما بين ١ر٠ إلى ٩ر٩٩٪ بالوزن من المستحضر، ومن المفضل أن يكون بين ٨٠٪ إلى ٩ر٩٩٪ بالوزن.

والصيغ الدوائية وفقاً للإختراع تكون مفيدة لتعزيز إرتشاف العظام وبالتالي في علاج أو منع تآكل العظام المتعلق بتخلخل العظام، والعمر، والعلاج بمركب الستروويد، والروماتيزم، وداء باجت Paget أو السرطان.

والصيغ الدوائية وفقاً للاختراع تكون مفيدة أيضاً في علاج فرط الكلسنة (كالسيوم الدم). وبالتالي، فإن إستخدام الصيغ الدوائية المذكورة لعلاج هذه الحالات هو جوانب إضافية لهذا الإختراع.

ويقدم جانب آخر للإختراع عملية لتحضير صيغة دوائية وفقاً للاختراع، وتشتمل العملية المذكورة على تكوين خليط من (i) بيفوسفونات، و(ii) عامل معزز للامتصاص، و(iii) حامل مقبول صيدلانياً.

ويقوم جانب آخر للإختراع، إستخدام البيفوسفونات بالاشتراك مع عامل تعزيز الامتصاص، وذلك لتصنيع دواء (عقار) لتعزيز إرتشاف العظام، أو أيضاً لعلاج أو منع تآكل العظام المتعلق بخلخلة العظام، والعمر، العلاج بمركب الستروويد، والروماتيزم، وداء باجت Paget أو السرطان، ويتكون عامل تعزيز الامتصاص المذكور بصفة أساسية من جلايسيريد ذو سلسلة متوسطة أو خليط من جلايسيريدات ذو سلسلة متوسطة، وإختيارياً يضاف ٥ر٠ إلى ١٠٪ خوافض توتر سطحي. ومن المفضل، أن يهيأ الدواء المذكور للتناول عن طريق الفم.

ويقدم نفس هذا الجانب من الإختراع، طريقة لتعزيز إرتشاف العظام، أو أيضاً لعلاج أو منع تآكل العظام المتعلق بتخلخل العظام، والعمر، والعلاج بمركب الستروويد، والروماتيزم، وداء باجت Paget أو السرطان، وتشتمل هذه الطريقة على تناول الثدييات بما في ذلك الإنسان والتي في حاجة لمثل هذا العلاج، لكمية مؤثرة من الصيغة الدوائية وفقاً للإختراع. ومن المفضل، أن يتم تناول الصيغة الدوائية المذكورة عن طريق الفم.

أمثلة

مثال ١ : إستئصال الدرقية ومجاوراتها (فأر طراز TPTX):

لقد تم استخدام فئران أنثوية من نوع (Female Sprague-Dawley) من مركز موليجاردز بريدنج، سكنسفيد، الدنمارك (Mollegaards Breeding Centre, skensved Denmark) في التجارب. وقد تم التحفظ على الحيوانات ثلاثة بثلاثة في أقفاص من نوع ماكرولون (Macrolon)، مع وجود مدخل حر لكريات تغذية الفأر القياسية وصنبور للمياه أثناء التجربة بكاملها. وقد أجريت TPTX (أستئصال الدرقية ومجاوراتها) أثناء التخدير بواسطة الزلازين [رومبون® Rompun، ٢٠ ملي جم/ملي لتر، ٢٥ر٠ ملي لتر/كجم، بداخل البريتون (i.p.)] وكيتامين Ketamine (كيتالار® Ketalar ٥٠ ملي جم/ملي لتر، ٢ ملي لتر/كجم، i.p.). وبعد إجراء TPTX تم تزويد جميع الفئران بـ ٤ ميكروجم/كجم من ثيروكسين تحت الجلد ثلاث مرات في الأسبوع. ولقد تم فحص الكفاية بواسطة تحديد المستويات الدموية للكالسيوم Ca^{2+} في عينات من الدم تم الحصول عليها من الوريد الموجود بالذيل بعد ٥ – ٦ أيام من الجراحة.

وتعتبر عملية TPTX ناجحة إذا كان الكالسيوم Ca^{2+} بالدم ≥٨٠٪ من التركيز الموجود بالفئران قبل الجراحة.

وقد تم محاكاة إرتشاف العظام في الفئران TPTX بواسطة المركب الأروتينويدي لإيثيل P -[(E) -٢- (٥، ٦، ٧، ٨ - تتراهيدرو -٥، ٥، ٨، ٨ - تتراميثيل -٢- نفتايل) بينايل] - بنزوات (RO13-6298، منحه من هوفمان - لاروش AG بازل، سويسرا Hoffman-La Roche AG, Basel, Switzerland). وقد تم إعطاء RO13-6298 تحت الجلد مرة واحدة يومياً (١٠٠ ميكروجم/كجم في ١ مللي لتر/كجم مذاباً في جلايكول بولي إيثيلين ٣٠٠ يحتوي على ١٠٪ إيثانول) لمدة ثلاثة أيام متتالية (أيام ١، ٢، ٣)، ويكون اليوم ١ هو خامس أو سادس يوم بعد العملية TPTX.

وتم إذابة الاليندرونات في محلول ملحي و/أو تم تعليقه في الأكولين Akoline MCM® / محلول ملحي (٩ : ١). وثم إعطاء الأليندرونات المذابة في المحلول الملحي تحت الجلد وعن طريق الفم، بينما تم إعطاء الاليندرونات المعلقة في الأكولين Akoline MCM®، محلول ملحي، عن طريق الفم. وقد أعطيت الجرعة في الأيام ١، ٢، ٣ مع RO13-6298. وقد أخذت عينات من الدم لتحديد Ca^{2+} وذلك بعد ٢٤ ساعة من ثالث تناول للأليندرونات.

وقد تم تحديد تأثير تعزيز الأليندرونات بقياس مقدار Ca^{2+} بالدم في اليوم ١، قبل إعطاء الجرعة الأولي من الأليندرونات، والقيم التي يتم الحصول عليها بعد ٢٤ من تناول الجرعة الثالثة من الأليندرونات (شكل ١). والفرق بين المقدار في الحيوانات التي تعاطت RO13-6298 فقط وأولئك الذين تعاطوا RO13-6298 والأليندرونات، قد تم حسابه عندئذ وعبر عنه كنسبة مئوية من القيمة التي تم الحصول عليها من RO13-6298 فقط (شكل ٢).

ويوضح التعزيز بنسبة ١٠٠٪ أن Ca^{2+} بالدم في الحيوانات التي تم معالجتها بواسطة RO13-6298 والأليندرونات كانت متساوية مع مستويات Ca^{2+} بالدم في مجموعة

التحكم بدون RO13-2698، بمعني أن التأثير المستحث للمركب RO13-6298 كان مجمداً تماماً.

وتبين النتائج الموضحة بشكل ١ أنه في الفأر طراز -TPTX، لم يكن هناك نقص ذو شأن لمستويات الدم للكالسيوم Ca^{2+} لمدة ٢٤ ساعة بعد تناول الجرعة الثالثة من الأليندرونات بالفم (١مللي جم فسفور P/كجم) مذاباً في محلول ملحي (٩ر٠٪ كلوريد الصوديوم NaCl) بالمقارنة مع الفئران التي عولجت بمحلول الملح فقط.

وعندما تم تعليق الأليندرونات في الأكولين Akoline MCM®/ المحلول الملحي (٩ : ١) (٣ مللي لتر/كجم) وتم إعطاؤها عن طريق الفم، فإنه لم يكن هناك نقص ذو شأن لمستويات البلازما للكالسيوم Ca^{2+}(١١٦٪) بالمقارنة مع الفئران التي عولجت بالأكولين Akoline MCM®/المحلول الملحي فقط. وبالتالي، فهناك تأثير زائد للأليندرونات في الأكولين MCM®/المحلول الملحي مقارنة بالأليندرونات في المحلول الملحي المعطاه للفئران عن طريق المدخل الحر للغذاء وصنبور المياه.

وقد تم إعطاء الأليندرونات للفئران طراز – TPTX بكمية ١ر٠، ٥ر٠، ٢ر٠، ١، ٥ مللي جم فسفور P/كجم. وكما هو موضح بشكل ٢، فهناك نقصاً متعلق بالجرعة في مستويات الدم للكالسيوم Ca^{2+} بعد المعالجة بالأليندرونات في المحلول الملحي في الوريد، والأليندرونات في المحلول الملحي عن طريق الفم والأليندرونات في الأكولين MCM®/المحلول الملحي (٩ : ١). وبالنسبة للتأثير بعد التناول في الوريد، فإن الإتاحة الحيوية للأليندرونات في الأكولين MCM®/المحلول الملحي التي تم إحتسابها من بيانات التأثير، كانت حوالي ٣٪ وللأليندرونات في المحلول الملحي ١ر٠٪ على الترتيب.

وهكذا، فهناك تقريباً ٣٠ مرة زيادة في الإتاحية الحيوية بعد التناول عن طريق الفم إذا ما علق الأليندرونات في الأكولين MCM®/ المحلول الملحي بالمقارنة مع المحلول الملحي.

مثال ٢ :

أمثلة لصيغ دوائية وفقاً للاختراع :

الصيغة أ١ :

أليندرونات ١٧ مللي جم فوسفور (P)

أكولين ®MCM ٩ جم

٩ر٠٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ١٧ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ١ جم من المحلول الملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣ وتم إضافة ٩ جم من الأكولين ®MCM. وتم تقليب الخليط دواماً وتم إعطاؤه في جرعة للفئران في حجم من ٣ مللي لتر/كجم وكما تم وصفه في مثال ١، تم إعطاؤها جرعة من ٥ مللي جم فوسفور P/كجم. والنتائج التي تم الحصول عليها من هذه الجرعات موضحة بشكل ١، وشكل ٢.

الصيغة أ٢ :

أليندرونات ٥ر٣ مللي جم فوسفور (P)

أكولين ®MCM ٩ جم

٩ر٠٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٥ر٣ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ١ جم من المحلول الملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣، وتم إضافة ٩ جم من الأكولين ®MCM وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران في حجم من ٣ مللي لتر/كجم، وكما تم وصفه في مثال ١ تم إعطاؤها جرعة من ١ مللي جم فسفور P/كجم تقريباً. والنتائج التي تم الحصول عليها من هذه الجرعات موضحة بشكل ١، وشكل ٢.

الصيغة أ٣ :

أليندرونات ٧ر٠ مللي جم فوسفور (P)

أكولين $MCM^{®}$ ٩ جم

٩ر٠٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٧ر٠ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ١ جم من المحلول الملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣، وتم إضافة ٩ جم من الأكولين $MCM^{®}$ وتم تقليب الخليط دواميا وإعطاؤه في جرعة للفئران في حجم من ٣ مللي لتر/كجم، وكما تم وصفه في مثال ١ تم إعطاؤها جرعة من ٢ر٠ مللي جم فوسفور P/كجم تقريباً. والنتائج التي تم الحصول عليها من هذه الجرعات موضحة بشكل ١، وشكل ٢.

الصيغة أ٤ :

أليندرونات ٢ر٠ مللي جم فوسفور (P)

أكولين $MCM^{®}$ ٩ جم

٩ر٠٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٢ر٠ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ١ جم من المحلول الملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣، وتم إضافة ٩ جم من الأكولين $MCM^{®}$ وتم تقليب الخليط دواميا وإعطاؤه في جرعة للفئران في حجم من ٣ مللي لتر/كجم، وكما تم وصفه في مثال ١ تم إعطاؤها جرعة من ٠٥ر٠ مللي جم فوسفور/كجم تقريباً. والنتائج التي تم الحصول عليها من هذه الجرعات موضحة بشكل ١، وشكل ٢.

الصيغة أه :

أليندرونات ٠ر٠٣٥ مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٩ جم

٠ر٩٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٠ر٠٣٥ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ١ جم من المحلول الملحي، وتم ضبط pH إلى ٣ر٨ وتم إضافة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران في حجم من ٣ مللي لتر/كجم، وكما تم وصفه في مثال ١ تم إعطاؤها جرعة من ٠ر٠١ مللي جم فوسفور/كجم تقريباً. والنتائج التي تم الحصول عليها من هذه الجرعات موضحة بشكل ١، وشكل ٢.

الصيغة ب١ :

أليندرونات ١٧ مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٩ جم

توين – ٠ر٣٨٠ جم

٠ر٩٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ١٧ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ٣٪ من محلول التوين – ١/٨٠ جم محلول ملحي، وتم ضبط pH إلى ٣ر٨ وتم اضافة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران كما تم وصف ذلك في الصيغة أ١.

الصيغة ب٢ :

أليندرونات ٥ر٣ مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٩ جم

توين – ٨٠ ٣ر٠ جم

٥ ٩ر٠٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٥ر٣ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ٣٪ من خليط التوين – ١/٨٠ جم محلول ملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣ وتم اضافة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران كما تم وصف ذلك في الصيغة أ٢.

١٠ **الصيغة ب٣ :**

أليندرونات ٧ر٠ مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٩ جم

توين – ٨٠ ٣ر٠ جم

٩٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

١٥ والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٧ر٠ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في ٣٪ من خليط التوين – ١/٨٠ جم محلول ملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣ وتم إضافة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران كما تم وصف ذلك في الصيغة أ٣.

الصيغة ب٤ :

أليندرونات ٢ر٠ مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٣ر٠ جم

٩٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٢ر٠ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في خليط من التوين – ٨٠/١ جم محلول ملحي، وتم ضبط pH إلى ٨ر٣ وتم إضافة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواميـاً وإعطاؤه في جـرعـة للفـئـران كـمـا تم وصف ذلك في الصيغة أ٤.

الصيغة ب٥ :

أليندرونات ٣٥ر٠مللي جم فوسفور (P)

أكولين MCM® ٩ جم

توين – ٨٠ ٣ر٠ جم

٩٪ كلوريد صوديوم NaCl (محلول ملحي) ١ جم

والأليندرونات التي تناظر تقريباً ٣٥ر٠ مللي جم من الفوسفور قد تم إذابتها في خليط من التـوين – ٨٠/١ جم مـحلول ملحي، وتم ضـبط pH إلى ٨ر٣ وتم إضـافـة ٩ جم من الأكولين MCM® وتم تقليب الخليط دواماً وإعطاؤه في جرعة للفئران كما تم وصف ذلك في الصيغة أ٥.

الصيغة ج١ – ج٥ :

أليندرونات ٠ر٠٣٥ إلى ١٧ مللي جم فوسفور(P)

أكولين ®MCM ٩ جم

ماء ١ جم

تم إذابة كل كمية من الأليندرونات التي تناظر ٠ر٠٣٥ إلى ١٧ مللي جم فوسفور في ١ جم من الماء، وتم ضبط pH إلى ٣ر٨ وتم إضافة ٩ جم من الأكولين ®MCM. وتم تقليب الخلائط دواماً وإعطاؤها في جرعة للفئران بما قدره ٣ مللي لتر/كجم وكما تم وصف ذلك في الصيغ أ١ – أ٥.

الصيغة د١ – د٥ :

أليندرونات ٠ر٠٣٥ إلى ١٧ مللي جم فوسفور(P)

أكولين ®MCM ٩ جم

توين – ٠ر٣٨٠ جم

ماء ١ جم

تم إذابة كل كمية من الأليندرونات التي تناظر ٠ر٠٣٥ إلى ١٧ مللي جم فوسفور في محلول من ٣٪ توين – ١/٨٠ جم ماء، وتم ضبط pH إلى ٣ر٨، وثم إضافة ٩ جم من الأكولين ®MCM وتم تقليب الخلائط دواماً وإعطاؤها للفئران بما قدره ٣ مللي لتر/كجم وكما تم وصف ذلك في الصيغ ب١ – ب٥.

مثال ٣ :

طبقاً لمثال ٢، والصيغ أ١ – أ٥، ب١ – ب٥، ج١ – ج٥، د١ – د٥، ولكن باستخدام ريزيدرونات تناظر ٠ر٠٣٥ إلى ١٧ مللي جم فوسفور.

مثال ٤ :

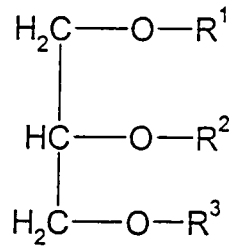
طبـقـاً لمثـال ٢، والصـيغ أ١ - أ٥، ب١ - ب٥، ج١ - ج٥، د١ - د٥، ولكن باسـتـخـدام إيباندرونات تناظر ٠٢ر٠ إلى ١٥ مللي جم فوسفور.

عناصر الحماية

١ ١- صـــيغة دوائية تشتمل على الأقل على أحد البيفوسفونات وعامل معزز للإمتصاص،
٢ وهـــذا العامل المذكور يشـــتمل على جلايسيريد ذو سـلسلـــة متوسطة أو خليط من
٣ جلايسيريدات ذات سلسلة متوسطة.

١ ٢- صيغة دوائية كما وردت في بند ١ حيث بها يكون الجلايسيريـــد أو الجلايسيريدات
٢ المذكورة له/لها الصيغة I.

٣



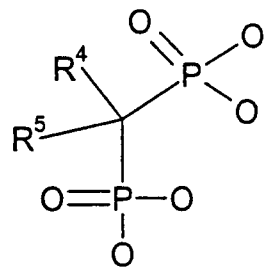
٤ حيث بها R^1، R^2، R^3 هي نفســها أو تختلف وكل منها يمثـــل ذرة هيدروجين أو حلقة
٥ ألكانولية لـــها ٦ إلى ١٨ ذرة كربون، شريطة أن يكون واحد على الأقل من R^1، R^2، R^3
٦ مجموعة ألكانويل.

١ ٣- صيـغة دوائية كما وردت في بند ٢ حيث بهما يكون واحد على الأقل من R^1، R^2، R^3
٢ عبارة عن هيدروجين.

١ ٤- صـــيغة دوائية كما وردت في بند ٢ أو ٣ حيث بها تمثل R^1، R^2، R^3 الهيدروجين أو
٢ سلسلة ألكانويل لها ٨ إلى ١٠ ذرة كربون.

١ ٥- صيـــغة دوائية كما وردت في أي بند من ١ إلى ٤ حيث بها يكـــون عامل تعزيز
٢ الامتصاص أســاساً عبارة عن خليط من مونوجلايسيريــدات ذات سلسلة متوسطة وداي
٣ جلايسيريدات ذات ســلسلة متوسطة، حيث بها تكون الأحماض الدهنية وفي المقام الأول
٤ حمض الكابريليك (أوكتاني - عادي) وحمض الكابريك (ديكاني - عادي).

١ ٦- صـــيغة دوائية كما وردت في أي بـند من ١ إلى ٥ حيث بها يكــون للبيفوسفونات
٢ المذكورة الصيغة II.

٣ 

٤ حيث بها :

٥ R^4 هو الهيدروجين H، أو الهيدروكسيد OH، أو الكلور Cl،

٦ وR^5 هو :

٧ (أ) ألكــايل ذو ١ إلى ٦ ذرات كربون، وتحل إختيارياً محل الأمينو، أو ألكايل أمينو، أو
٨ داي ألكايل أمينو، أو الهيتروسيكل يال،

(ب) هالوچين،

(جـ) آرايل ثيو أو آرايل ثيو يحل محلها الكلور،

(د) سيكلو ألكايل أمينو ذو ٥ إلى ٧ ذرة كربون، أو

(هـ) حلقة خماسية أو سداسية مشبعة تحتوي على هيتروسيكل يال ذو ١ إلى ٢ ذرة غير متجانسة.

٧- صـــيغة دوائية كما وردت في بند ٦ حيث بها يكون للبيفوسفونات الصيغة II حيث بها :

R^4 هو الهيدروچين H أو الهيدروكسيد OH،

وR^5 هى :

(أ) ألكايل ذو ١ إلى ٦ ذرة كربون، وتحل إختيارياً محل الأمينو، أو ألكايل أمينو، أو داى ألكايل أمينو، أو الهيتروسيكل يال،

(د) سيكلو ألكايل أمينو ذو ٥ إلى ٧ ذرة كربون، أو

(هـ) حلقة خماسية أو سداسية مشبعة تحتوى على هيتروسيكل يال ذو ١ إلى ٢ ذرة غير متجانسة.

٨ - صيـــغة دوائية كما وردت في بند ٦ حيث بها يكون للبيفوسفونات الصيغة II حيث بها :R^4 هو الهيدروكسيد OH،

وR^5 هى :

(أ) ألكايل ذو ١ إلى ٦ ذرة كربون، وتحل إختيارياً محل الأمينو، أو ألكايل أمينو، أو داي ألكايل أمينو أو الهيتروسيكل يال،

(د) سيكلو ألكايل أمينو ذو ٥ إلى ٧ ذرة كربون، أو

(هـ) حلقة خماسية أو سداسية مشبعة تحتوي على هيتروسيكل يال ذو ١ إلى ٢ ذرة غير متجانسة.

٩- صيغة دوائية كما وردت في بند ٦ حيث بها تكون البيفوسفونات :

٤- أمينو -١- هيدروكسي بيوتيليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (آليندرونات).

N، N - داي ميثيل -٣- أمينو - ١- هيدروكسي بروبايليدين - ١، ١ حمض البايفوسفونيك (مايلدرونات، أولبادرونات).

١- هيدروكسي -٣- (N- ميثيل -N- بنتايل أمينو) بروبايليدين - ١، ١ - حمض البايفوسفونيك (أيباندرات).

١ - هيدروكسي -٢- (٣- بايريديل) إيثيليدين -١، ١- حمض البايفوسفونيك (ريزيدرونات).

١ - هيدروكسي ليدين -١، حمض البايفوسفونيك (إتيدرونات).

١ - هيدروكسي -٣- (١- بايروليدينيل) بروبايليدين -١، حمض البايفوسفونيك.

١ - هيدروكسي -٢- (١- إيميدازولايل) إيتايليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (زوليدرونات).

١ - هيدروكسي -٢- [إيميدازو (١، ٢-a) بايريدين -٣- يال] إيثيليدين - ١، ١ - حمض البايفوسفونيك (مينودرونات).

١ - (٤ - كلورو فينيل ثيو) ميثيليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (تليدرونات).

١ - (سيكلو هيبتايل أمينو) ميثيليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (سيمادرونات، إنكادرونات).

٦ - أمينو -١- هيدروكسي هيكسايليدين -١، ١ - حمض البايفوسفونيك (نيريدرونات).

وأملاحها المقبولة صيدلانياً.

١٠- صيغة دوائية كما وردت في بند ٩ حيث بها تكون البيفوسفونات عبارة عن أليندرونات (٤- أمينو - ١- هيدروكسي بيوتيليدين - ١، ١ - حمض البايفوسفونيك) أو أملاحها المقبولة صيدلانيا.

١١- صيغة دوائية كما وردت في أي من البنود من ١ إلى ١٠، وتشتمل بالإضافة إلى ذلك على حتى ٢٠٪ ماء.

١٢- صيغة دوائية كما وردت في أي من البنود من ١ إلى ١١، وتشتمل بالإضافة إلى ذلك على من ٥ر٠٪ إلى ١٠٪ من مقوم سطحي فعال.

١٣- صيغة دوائية كما وردت في أي من البنود من ١ إلى ١٢ وهى مهيأة للتناول عن طريق الفم.

١٤- صيغة دوائية كما وردت في أي من البنود من ١ إلى ١٣ وهى لتعزيز إرتشاف العظام.

١٥- صيغة دوائية كما وردت في أي من البنود من ١ إلى ١٣ وهى لعلاج ومنع تخلخل العظام وتآكل العظام العائد إلى العمر، والعلاج بمركب الستروييد،

والروماتيزم، وداء باجت (Paget) أو السرطان.

١٦- عمـــلية لتحضير صيغة دوائية وفقاً لأي من البنود من ١ إلـــى ١٣، وتشتمل على تكوين خليط من : (i) أحد البيفوسفونات على الأقل، و(ii) عامل معزز للامتصاص، و(iii) حامل مقبول صيدلانياً.

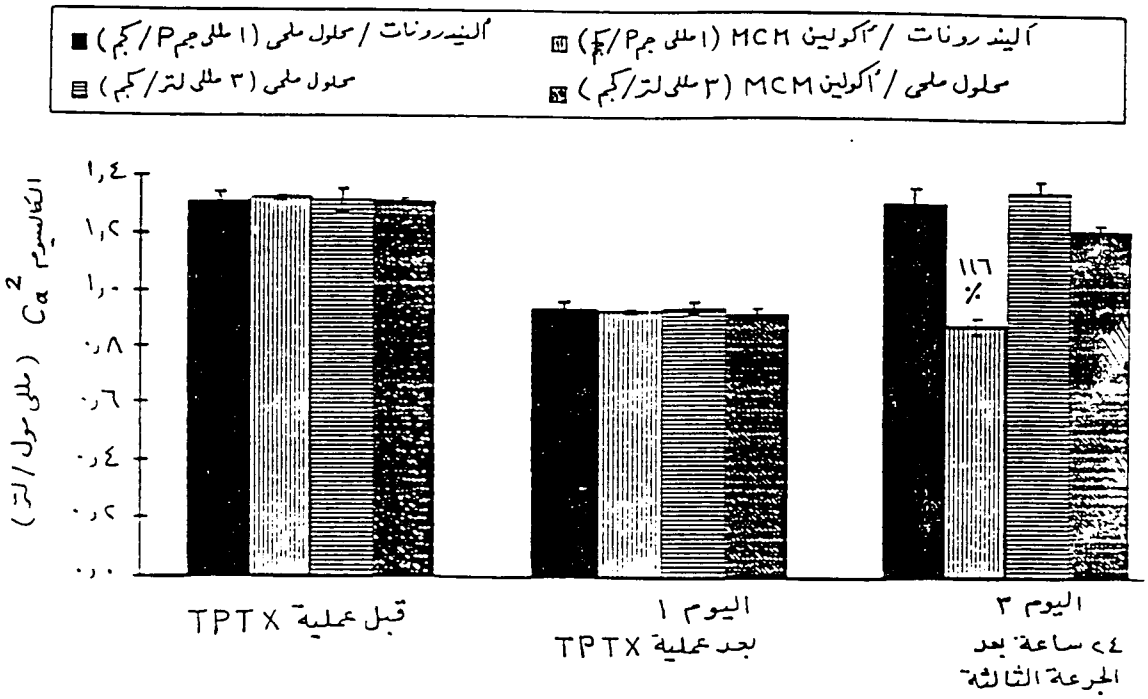
١٧- إستخدام الصيغة الدوائية وفقاً لأي من البنود من ١ إلـى ١٣ لإنتاج عقار أو علاج لتعزيز إرتشاف العظام.

١٨- إستـــخدام الصـــيغة الدوائية وفقاً لأي من البنود من ١ إلـــــى ١٣ لإنتاج عقار لعلاج ومـــنع تخلخل العظام وتآكل العظام العائد إلى العمر، والعلاج بمركب الستروبد، والروماتيزم، وداء باجـــت (Paget)، أو السرطان.

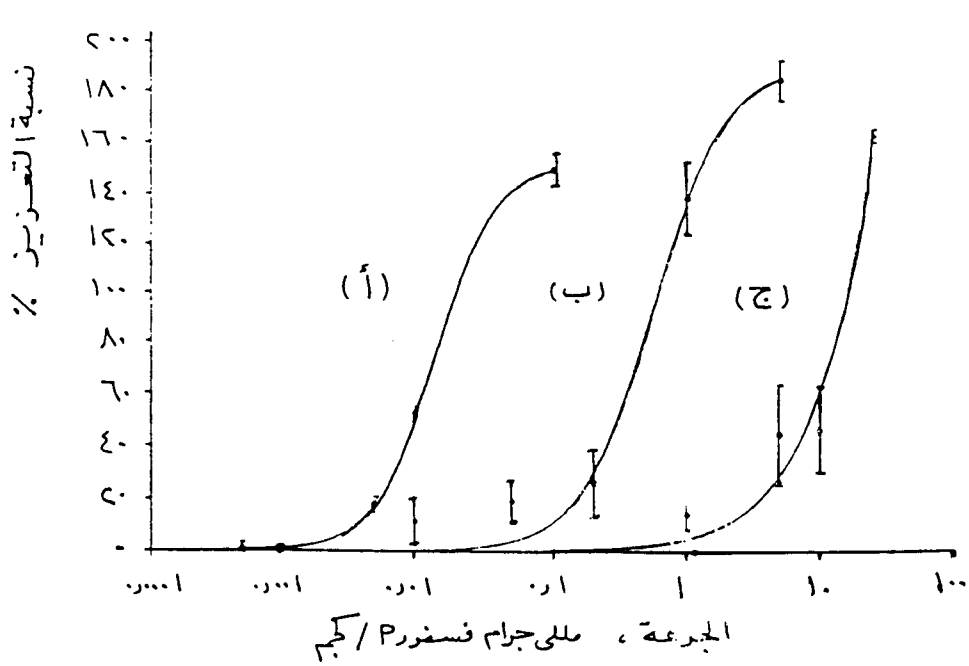
١٩- طريقة لتـــعزيز إرتـــشاف العظام والتي تشتمل على تناول الثدييات ، بما في ذلك الإنسان، والذين يحتاجون لمثل هذا العلاج، لكمية فعالة من الصيغة الدوائية وفقاً لأي من البنود من ١ إلى ١٣.

٢٠- طريقة لعلاج ومنع تخلخل العظام وتآكل العظام العائد إلى العمر، والعلاج بمركب الســـتروبد، والروماتيزم، وداء باجـــــت (Paget)، أو السرطان، وهي تشتمل على تناول الثديـــيات بما في ذلك الإنســـان والذينيحتاجون لمثل هذا العلاج، لكمية فعالة من الصـــيغة الدوائية وفقاً لأي من البنود من ١ إلى ١٣.

شكل (١)


الباراثيرونات / محلول ملحي (١ ملي جم P / كجم)
الباراثيرونات / أكولين MCM (١ ملي جم P / كجم)
محلول ملحي (٣ ملي لتر / كجم)
محلول ملحي / أكولين MCM (٣ ملي لتر / كجم)
الكالسيوم Ca^{2} (ملي مول / لتر)
١,٤
١,٢
١,٠
٠,٨
٠,٦
٠,٤
٠,٢
٠,٠
١١٦ ٪
قبل عملية TPTX
اليوم ١ بعد عملية TPTX
اليوم ٣ ٢٤ ساعة بعد الجرعة الثالثة

شكل (٢)


نسبة التعرض ٪
٢٠٠
١٨٠
١٦٠
١٤٠
١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
-
(أ)
(ب)
(ج)
٠,٠٠٠١
٠,٠٠١
٠,٠١
٠,١
١
١٠
١٠٠
الجرعة ، ملي جرام فسفور P / كجم