



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 748** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 31/66, A 61P 19/10**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000020982, 17.07.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2004

(30) Приоритет: 22.07.1997 US 60/053,351  
23.07.1997 US 60/053,535  
20.08.1997 GB 9717590.5  
22.08.1997 GB 9717850.3

(46) Дата публикации: 15.07.2004

(86) Заявка PCT:  
PCT/US98/14796, 19980717

(72) Изобретатель:

Дейфотис Анастасия Г., US,  
Сантора Артур К., US,  
Йейтс А. Джон, GB

(73) Патентовладелец:

МЕРК ЭНД КО., ИНК., US

(54) АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ  
ИНГИБИРОВАНИЯ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЧЕЛОВЕКА (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению алендроновой кислоты либо ее фармацевтически приемлемой соли, либо их смеси для производства лекарственного средства для ингибирования резорбции костной ткани у млекопитающих с минимальным побочным действием в отношении желудочно-кишечного тракта. Указанное средство предназначено для

перорального применения один раз в неделю по непрерывной схеме.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 8 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 748** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61K 31/66, A 61P 19/10**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000020982, 17.07.1998  
(24) Effective date for property rights: 15.07.2004  
(30) Priority: 22.07.1997 US 60/053,351  
23.07.1997 US 60/053,535  
20.08.1997 GB 9717590.5  
22.08.1997 GB 9717850.3

(46) Publication date: 15.07.2004

(86) PCT application:  
PCT/US98/14796, 19980717

(72) Inventor:  
Deifotis Anastasia G., US,  
Santora Arthur K., US,  
Yeits A. John, GB

(73) Proprietor:  
MERCK AND CO., INC, US

(54) **ACTIVE INGREDIENT FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INTENDED FOR INHIBITING BONE RESORPTION (VARIANTS)**

(57) Abstract:

Disclosed are methods for inhibiting bone resorption in mammals while minimizing the occurrence of or potential for adverse gastrointestinal effects. Also disclosed are pharmaceutical compositions and kits for carrying out the therapeutic methods disclosed herein. The compounds are bisphosphonates selected from the group consisting of alendronate, cimadronate, clodronate, tiludronate, etridronate,

ibandronate, risedronate, piridronate, pamidronate, zolendronate, optionally in combination with a histamine H2 antagonist.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 7, 15.07.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 8 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 748** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 31/66, A 61P 19/10**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
2000020982, 17.07.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 22.07.1997 US 60/053,351  
23.07.1997 US 60/053,535  
20.08.1997 GB 9717590.5  
22.08.1997 GB 9717850.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
РСТ/US98/14796, 19980717

(72) Винахідник(и):  
Дейфотіс Анастасія Г. , US,  
Сантора Артур К., II , US,  
Йейтс А. Джон , GB

(73) Власник(и):  
МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(54) АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЛЮДИНИ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:  
Винахід стосується застосування алендронові кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші для виробництва лікарського засобу для

інгібування резорбції кісткових тканин у ссавців, де зазначений засіб призначений для перорального введення один раз на тиждень за безперервною схемою.

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 8 C 2

## Опис винаходу

5 Даний винахід стосується заявки США номер 09/060419, зареєстрованої 15 квітня 1998р. та попередніх заявок США №60/053535, зареєстрованої 23 липня 1997р. і №60/053351, зареєстрованої 22 липня 1997р., зміст яких включено до цієї заявки шляхом цитування.

Даний винахід стосується оральних методів інгібування резорбції кісток у ссавців, при цьому зменшується частота і ймовірність виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Ці методи включають 10 оральне введення в організм ссавця, у випадку необхідності, фармацевтично ефективної кількості бісфосфонату, як одиничної дози, що вводиться по безперервній схемі, яка має такі інтервали між введеннями, що вибрані з групи, яка включає раз на тиждень, два рази на тиждень, раз на два тижні і два рази на місяць. Даний винахід також стосується фармацевтичних сумішей та наборів, придатних для відтворення даних методів.

Ряд захворювань людини та інших ссавців зумовлений або супроводжується аномальною резорбцією кісткової тканини. Цей ряд включає, але не обмежується, такі захворювання: остеопороз, хвороба Паджета, перипротезний остеолізис, а також гіперкальцемія злоякісних новоутворень. Найбільш розповсюдженим з цих захворювань є остеопороз, прояви якого частіше за все спостерігаються у жінок в постклімактеральному періоді. Остеопороз є системним захворюванням скелету, яке характеризується зниженням маси і погіршенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що веде до збільшення ламкості та більшої ймовірності переломів кісток. Оскільки остеопороз, як і інші захворювання, пов'язані з втратою кісткової тканини, є хронічними, вважається, 20 що відповідна терапія, як правило, являє собою тривале лікування.

Багатадерні клітини, які називаються остеокластами, відповідальні за втрату кісткової тканини в ході процесу, відомого під назвою резорбції кісткової тканини. Добре відомо, що бісфосфонати є селективними інгібіторами остеокластної резорбції кісткової тканини, що робить ці речовини важливим терапевтичним засобом 25 при лікуванні і профілактиці різних локалізованих і генералізованих кісткових захворювань, викликаних або пов'язаних з порушенням резорбції кісткової тканини. Див. Н. Fleish, Bisphosphonates In Bone Disease, From the Laboratory To The Patient, 2<sup>nd</sup> Edition, Parthenon Publishing (1995), яку повністю включено в даний винахід шляхом цитування.

Нині існує величезна кількість даних передклінічних і клінічних досліджень ефективного бісфосфонату - алендронату. Є дані про те, що інші бісфосфонати, такі як ризедронат, тилудронат, ібандронат і золендронат 30 мають багато спільних властивостей з алендронатом, у тому числі і високу ефективність в якості інгібіторів остеокластної резорбції кісткової тканини. Відомий раніше бісфосфонат, етидронат, також інгібує кісткову резорбцію. Однак, на відміну від більшості високоефективних бісфосфонатів, етидронат в клінічних дозах порушує процес мінералізації, що може вести до остеомаліції - процесу, внаслідок якого знижується ступінь мінералізації кісткової тканини. Див. Boyce, B.F., Fogelman I., Ralston S. et al. (1984) Lancet 1 (8381), pp.821-824 (1984) і Gibbs, C.J., Aaron J.E., Peacock, M. (1986) Br. Med. J. 292, pp.1227-1229 (1986), обидві роботи повністю включено в дану заявку шляхом цитування.

Незважаючи на терапевтичні переваги, бісфосфонати погано всисаються з шлунково-кишкового тракту. Див. B.J. Gertz et al., Clinical Pharmacology of Alendronate Sodium, Osteoporosis Int. Suppl. 3:S13-16 (1993) і B.J.Gertz et al., Studies of the oral bioavailability of alendronate, Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol.58, number 3, pp.288-298 (September 1995), які повністю включено до цієї заявки шляхом цитування. Для вирішення проблеми біодоступності застосовувалося внутрішньовенне введення препарату. Однак внутрішньовенне введення є дорогим і незручним, особливо в тих випадках, коли необхідно неодноразове внутрішньовенне введення протягом кількох годин. 40

При оральному введенні бісфосфонатів необхідні високі дози для компенсації їх низької біологічної доступності з шлунково-кишкового тракту. Для компенсації низької біодоступності хворому звичайно рекомендують приймати даний бісфосфонат на порожній шлунок і потім не приймати їжу протягом як мінімум. 30 хвилин. Багато хворих вважають таке голодування незручним. Більше того, оральне застосування препарату пов'язане з побічними ефектами, особливо з боку стравоходу. Див. Fleisch, Id. Певно, ці ефекти пов'язані з подразнюючою дією бісфосфонатів на стравохід, і являють собою проблему, що посилюється рефлюксом кислоти з шлунку. Наприклад, застосування бісфосфонатного препарату патидронату супроводжується розвитком виразок стравоходу. Див. E.G. Lufkin et al., Pamidronate: An Unrecognized Problem in Gastrointestinal Tolerability, Osteoporosis International, 4:320-322 (1994), яку повністю включено до цієї заявки шляхом цитування. Хоча і не так часто, але застосування алендронату також пов'язане з запаленням стравоходу і/або його укриванням виразками. Див. P.C. De Groen et al., Esophagitis Associated. With The Use Of Alendronate, New England Journal of Medicine, vol.335, no. 124, pp.1016-1021 (1996), D.O.Castell, Pill Esophagitis - The Case of Alendronate, New England Journal of Medicine, vol.335, no. 124, pp.1058-1059 (1996) і U.A. Liberman et al., Esophagitis and Alendronate, New England Journal of Medicine, vol.335, no.124, 1069-1070 (1996), що їх повністю включено до цієї заявки шляхом цитування. Було показано, що вираженість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту зростає при збільшенні дози бісфосфонатів. Див. C.H.Chestnut et al., Alendronate Treatment of the Postmenopausal Osteoporotic Woman: Effect of Multiple Dosages on Bone Mass and Bone Remodeling, The American Journal, of Medicine, vol.99, pp.144-152 (August, 1995), яку повністю включено до цієї заявки шляхом цитування. Виявилось також, що побічні ефекти з боку стравоходу частіше спостерігаються у хворих, які приймають даний препарат з недостатньою кількістю води і лежать протягом короткого проміжку часу після прийому, що збільшує ймовірність езофагального рефлюксу. 55

Використовувані нині методи лікування із застосуванням бісфосфонатів можна поділити на дві категорії: (1) 60

безперервне щоденне застосування препаратів і (2) циклічна схема лікування з перервами.

Як правило, при постійному щоденному лікуванні застосовуються відносно низькі дози бісфосфонатного препарату з метою досягнення бажаної кумулятивної терапевтичної дози за курс лікування. Однак, потенційним

5  
недоліком безперервного щоденного застосування є розвиток побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту через повторне, постійне, адитивне подразнення шлунково-кишкового тракту. Крім того, оскільки бісфосфонати слід приймати на порожній шлунок і потім не приймати їжу і зберігати вертикальне положення протягом 30 хвилин, багато хворих розглядають щоденний прийом препарату як додаткове навантаження. Дані фактори можуть входити в суперечність з необхідністю лікування, в серйозних випадках є причиною припинення

10 лікування.

Циклічні схеми лікування були розроблені в зв'язку з тим, що деякі бісфосфонати, такі як етидронат, при щоденному застосуванні протягом більше кількох днів виявляють такий недолік: вони знижують ступінь мінералізації кісток, тобто остеомаліцію. В патенті США №4761406. Flora et al., виданому 2 серпня 1988р., який повністю включено в дану заявку шляхом цитування, описана циклічна схема, що була розроблена для

15 того, щоб звести до мінімуму зниження ступеня мінералізації, але при цьому забезпечити терапевтичний антирезорбтивний ефект. Як правило, циклічні схеми відрізняються від безперервних тим, що включають в себе періоди, протягом яких бісфосфонати призначаються і періоди, протягом яких їх не призначають, в цей час системний рівень бісфосфонатів повертається до вихідного значення. Виявилось, однак, що циклічні схеми, порівняно з безперервними, мають більш низьку терапевтичну антирезорбтивну ефективність. Дані, одержані при використанні ризедронату свідчать про те, що циклічне дозування дійсно є менш ефективним ніж щоденне безперервне дозування в плані максимального антирезорбтивного ефекту. Див. Mortensen, et al., Prevention Of Early Postmenopausal Bone Loss By Risedronate, Journal of Bone and Mineral- Research, vol.10, supp. 1, p.s140 (1995), яку повністю включено до цієї заявки шляхом цитування. Більше того, циклічні схеми не виключають і не зменшують побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, оскільки препарат звичайно призначається

25 кілька разів протягом доби. Крім того, циклічні схеми громіздкі, часто пацієнти їх не дотримуються і, отже, їх ефективність викликає сумнів. В патенті США №5366965, Strein, виданому 22 листопада 1994р., що його повністю включено в дану заявку шляхом цитування, зроблена спроба вирішити проблему серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту шляхом введення бісфосфонатного препарату орально, підшкірно або внутрішньовенно, використовуючи переривчасту схему з періодами інгібування кісткової резорбції і періодами, коли лікування не застосовується. Однак, недоліком такої схеми є те, що лікування є непостійним і нерегулярним, при цьому перерви можуть тривати від 20 до 120 днів. Заявка PCT №WO 95/30421, Goodship et al., опублікована 16 листопада 1995р., яку повністю включено до цієї заявки шляхом цитування, описує методи профілактики ослаблення і відділення протезу з використанням різних бісфосфонатних препаратів. Однак, в даній заявці не розглядаються побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, а також застосування більш

30 високих і повторних доз.

Як видно з наведених вище даних, як щоденне так і циклічне застосування бісфосфонатів має недоліки, в зв'язку з чим є необхідність розробки таких схем лікування, за допомогою яких ці недоліки можна було б подолати.

У даному винаході виявлено, що небажані побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, які можуть бути пов'язані з щоденним або циклічним прийманням бісфосфонатів, можна зменшити шляхом введення відносно високої одиничної дози бісфосфонатів по безперервній схемі, що має інтервал дозування, вибраний з групи, яка включає раз на тиждень, два рази на тиждень, раз на два тижні і два рази на місяць. Іншими словами, виявлено, що введення у високій відносній дозі бісфосфонату при низькій відносній частоті прийому викликає менш виражені побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, особливо стравоходу, ніж низька відносна доза при

40 високій відносній частоті введення. Даний результат викликає здивування в плані концепції, яка припускає, що ступінь небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту збільшується із збільшенням дози бісфосфонату. Переваги такої методики введення препарату, описаної у цьому винаході, особливо очевидні при лікуванні хворих, які страждають або схильні до шлунково-кишкового рефлюксу (ШКР), езофагіту, диспепсії (печії) або аналогічних розладів. У таких пацієнтів звичайна бісфосфонатна терапія могла б потенційно посилювати або стимулювати зазначені вище шлунково-кишкові розлади.

З точки зору пацієнта, методи, описані в даному винаході, були б більш зручними порівняно з циклічною і безперервною схемами. Хворі рідше зазнають незручностей, приймаючи ліки на порожній шлунок з подальшим голодуванням протягом як мінімум 30хвил. Хворому також не прийдеється стежити за додержанням умов складної схеми прийому ліків. Ймовірно, що методи, запропоновані в даному винаході, мають перевагу в тому

50 плані, що забезпечують краще виконання схеми лікування пацієнтом, що, в свою чергу, дає більш високу терапевтичну ефективність.

Даний винахід має такі цілі: забезпечити методи та умови для інгібування резорбції кісткової тканини.

Забезпечити методи лікування хвороб і станів, пов'язаних з аномальною резорбцією кісткової тканини.

Забезпечити методи профілактики патологій резорбції кісткової тканини і станів, пов'язаних з цим процесом.

Забезпечити методи, що є оральними.

Забезпечити дані методи для лікування людей.

Забезпечити такі методи для хворих, які страждають або мають підвищену сприйнятливості до таких захворювань: шлунково-кишковий рефлюкс (ШКР), езофагіт, диспепсія (печія), виразки та інші захворювання шлунково-кишкового тракту.

Забезпечити методи, які зводять до мінімуму частоту і ймовірність небажаних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Забезпечити безперервну схему введення препарату, при якій інтервал між введеннями вибирається з такої групи: раз на тиждень, 2 рази на тиждень, раз на 2 тижні і 2 рази на місяць.

Забезпечити безперервну схему введення препарату, при якій періодичність введення варіює від 1 разу у 3 дні до 1 разу у 16 днів.

Забезпечити безперервну схему введення, що може використовуватися, аж доки не досягається бажаний терапевтичний ефект.

Забезпечити лікування або профілактику аномальної резорбції кісток при остеопорозі у ссавців, більш прийнятно у людей.

Забезпечити фармацевтичні композиції і комплекти, які використовуються у цьому методі.

Ці і інші цілі стануть більш зрозумілими в ході докладного опису винаходу, що наводиться нижче.

Даний винахід стосується методів інгібування резорбції кісток у ссавців, у випадку необхідності, при цьому зводяться до мінімуму частота і ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту; дані методи включають оральний прийом фармацевтично ефективної кількості бісфосфонату в організм ссавця по безперервній схемі, що має інтервал між введеннями, вибраний з групи, яка включає 1 раз на тиждень, 2 рази на тиждень, 1 раз на тиждень і 2 рази на місяць, при цьому зазначеної вище схеми дотримуються до досягнення терапевтичного ефекту при лікуванні названого ссавця.

Цей винахід стосується методів, які включають безперервну схему введення препарату з інтервалом від "раз у 3 дні" до "раз у 16 днів".

Даний винахід стосується методів лікування аномальної резорбції кісткової тканини в організмі ссавця у разі необхідності такого лікування.

Цей винахід стосується методів профілактики аномальної кісткової резорбції в організмі ссавця у випадку необхідності такої профілактики.

Даний винахід стосується подібних методів, які можуть використовуватися при лікуванні людей.

Цей винахід стосується методів, які можуть використовуватися при лікуванні людей, які страждають або мають підвищену сприйнятливості до шлунково-кишкових захворювань.

Даний винахід стосується методів лікування і профілактики остеопорозу у ссавців.

Цей винахід стосується методів лікування і профілактики остеопорозу у людини.

Даний винахід стосується методів інгібування резорбції кісток, лікування або профілактики аномальної резорбції кісткової тканини у людей і включає в себе введення від приблизно 8,75мг до приблизно 140мг, по активній основі - алендроновій кислоті, бісфосфонату з такої групи препаратів: алендронат, його фармацевтично прийнятні солі та суміші цих солей.

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить від приблизно 8,75мг до приблизно 140мг, по активній основі - алендроновій кислоті, бісфосфонату, вибраного з такої групи, що включає алендронат, його фармацевтично прийнятні солі та їх суміші.

Всі процентні комбінації і співвідношення, які використовуються в даному винаході розраховані за вагою. Даний винахід може охоплювати, складатися або включати в себе необхідні і оптимальні інгредієнти, компоненти і методи, описані в даній заявці.

Фіг.1 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли відразу після останньої інфузії 50мл штучного шлункового соку; проведено 5 інфузій протягом 5 днів.

Фіг.2 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли відразу після останньої інфузії 50мл 0,20мг/мл алендронату в штучному шлунковому соку; проведено 5 інфузій протягом 5 днів.

Фіг.3 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 24 години після однократної інфузії 50мл 0,80мг/мл алендронату в штучному шлунковому соку.

Фіг.4 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 7 днів після однократної інфузії 50мл 0,80мг/мл алендронату в штучному шлунковому соку.

Фіг.5 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 7 днів після останньої з 4 інфузій 50мл 0,80мг/мл алендронату в штучному шлунковому соку раз на тиждень, тобто з інтервалом 7 днів.

Фіг.6 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 4 дні після останньої з 8 інфузій 50мл 0,40мг/мл алендронату в штучному шлунковому соку 2 рази на тиждень, тобто кожні 3-4 дні.

Фіг.7 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 4 дні після останньої з 5 інфузій 50мл 0,20мг/мл ризедронату в штучному шлунковому соку; препарат вводили щодня протягом 5 днів.

Фіг.8 є мікрофотографією (загальне збільшення 270) тканин стравоходу собаки (парафінові зрізи забарвлені гема-токсилін-еозином); собаку усипляли через 4 дні після останньої з 5 інфузій 50мл 4,0мг/мл тилудронату в штучному шлунковому соку; препарат вводили щодня протягом 5 днів.

Даний винахід стосується методу, більш прийнятно орального, інгібування резорбції кісткової тканини в організмі ссавця у випадку необхідності, при цьому зводяться до мінімуму частота і ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Цей винахід стосується методів лікування і профілактики аномальної резорбції кісток в організмі ссавця, у випадку необхідності такого лікування або профілактики. Методи даного

винаходу включають оральне введення в організм ссавця фармацевтично ефективної кількості бісфосфонату у вигляді одиничної дози, коли інтервал між введеннями вибирається таким чином: раз на тиждень, 2 рази на тиждень, раз у 2 тижні і 2 рази на місяць. В інших випадках, даний винахід стосується методів, які включають постійну схему введення препарату з інтервалом від "раз у 3 дні" до "раз у 16 днів". Як правило, безперервної схеми введення додержуються до досягнення бажаного терапевтичного ефекту в організмі даного ссавця.

У цьому винаході використовуються більш високі одиничні дози бісфосфонату при кожному введенні, ніж такі дози використовувались раніше, при цьому завдяки запропонованій схемі введення ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту зводиться до мінімуму. Більше того, метод є більш зручним, оскільки

недоліки, пов'язані з щоденним введенням препарату, мінімальні. Методи, описані у винаході звичайно використовуються при лікуванні ссавців, яким необхідне лікування бісфосфонатами. Більш прийнятно, ссавцями є люди, особливо пацієнти, яким необхідно провести інгібування резорбції кісткової тканини, такі як пацієнти, які потребують лікування або профілактики аномальної резорбції кісткової тканини.

Методи введення препарату, описані у винаході особливо корисні при призначенні бісфосфонатної терапії пацієнтам, які страждають або мають схильність до захворювань верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, наприклад ШКР, езофагіт, диспепсія, виразки тощо. У таких пацієнтів звичайна бісфосфонатна терапія може посилити або викликати зазначені вище захворювання верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Термін "фармацевтично ефективна кількість", який вживається в даному винаході, означає таку кількість бісфосфонатного компонента, введення якої забезпечує бажаний терапевтичний ефект згідно з вибраною схемою лікування. Більш прийнятною фармацевтично ефективною кількістю бісфосфонату є така кількість, яка інгібує резорбцію кісткової тканини.

Термін "звести до мінімуму частоту або ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту", який вживається в цьому винаході, означає зниження, запобігання або зменшення частоти або ймовірності небажаних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, тобто стравоходу, шлунку, кишечника і прямої кишки, особливо верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, тобто стравоходу і шлунку. Нелімітуючі побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту включають, але не обмежуються ШКР, езофагіт, диспепсію, виразки, подразнення і перфорацію стравоходу, біль в животі та запор.

Термін "аномальна резорбція кісток", який вживається в цьому винаході, означає лікування або профілактику резорбції кісткової тканини прямою або опосередкованою зміною процесу формування або активності остеокластів. Інгібування резорбції кісток стосується лікування або профілактики втрати кісткової тканини, особливо інгібування втрати існуючої кісткової тканини в фазі мінералізації і/або органічного матриксу, шляхом прямої або опосередкованої зміни процесів формування остеокластів або їх активності.

Термін "безперервна схема" або "безперервна схема введення препарату", який вживається у цьому винаході, означає що дана схема введення застосовується до досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Безперервна або постійна - схема введення препарату відрізняється від циклічної або переривчастої схеми.

Термін "до досягнення бажаного терапевтичного ефекту", який вживається у цьому винаході, означає, що бісфосфонат постійно вводиться згідно з вибраною схемою, аж доки необхідний клінічний або медичний ефект не буде спостерігатися дослідником при лікуванні певного захворювання або стану. При використанні методів лікування, що пропонуються в даному винаході, бісфосфонат вводиться постійно, аж доки бажані зміни маси або структури кісток не стануть очевидними. У таких випадках, метою є збільшення кісткової маси або заміна аномальної кісткової структури структурою, більш близькою до норми. При використанні профілактичних методів, які пропонуються в цьому винаході, бісфосфонат постійно вводиться протягом необхідного періоду часу, для запобігання небажаному стану. В цьому випадку, найбільш часто метою, що її добиваються, є підтримання щільності кісток. Нелімітуючий розкид тривалості періоду, протягом якого вводиться препарат, варіює від приблизно 2 тижнів до кінця життя ссавця. Для людини тривалість періоду, протягом якого вводиться препарат, варіюється приблизно від 2 тижнів до кінця життя пацієнта, більш прийнятно приблизно від 2 тижнів приблизно до 20 років, ще більш прийнятно приблизно від 1 місяця до приблизно 20 років, ще більш прийнятно приблизно від 6 місяців до приблизно 10 років, ще більш прийнятно приблизно від 1 року до приблизно 10 років.

Даний винахід включає методи інгібування резорбції кісткової тканини у ссавців. Цей винахід також включає методи лікування аномальної резорбції кісток у ссавців. Даний винахід також включає методи профілактики аномальної резорбції кісток у ссавців. При застосуванні винаходу, більш прийнятним представником ссавців є людина.

Методи даного винаходу позбавлені недоліків, що їх мають методи лікування, які використовуються зараз, які можуть викликати або збільшити ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту або які вимагають громіздких, нерегулярних і складних схем введення препарату.

Даний винахід включає в себе безперервну схему введення препарату, в якій одинична доза бісфосфонату вводиться регулярно, через певні інтервали: раз на тиждень, 2 рази на тиждень, раз у 2 тижні і 2 рази на місяць.

Схема "один раз на тиждень" означає, що одинична доза бісфосфонату вводиться раз на тиждень, тобто один раз протягом періоду часу тривалістю сім днів, більш прийнятно в один і той самий день тижня. При використанні схеми "один раз на тиждень" одинична доза, як правило, призначається один раз приблизно у сім днів. Нелімітуючий приклад схеми "раз на тиждень" являє собою введення одиничної дози бісфосфонату кожної неділі. Більш прийнятним є те, щоб одинична доза не вводилася два дні підряд, але схема "раз на тиждень" може включати і схему введення, в якій одиничні дози призначаються в дні, що слідує один за одним, в межах двох тижневих інтервалів.

Схема "два рази на тиждень" означає, що одинична доза бісфосфонату вводиться 2 рази на тиждень, тобто 2

рази протягом періоду часу тривалістю 7 днів, більш прийнятно в ті ж самі два дні кожного тижня. При використанні схеми "два рази на тиждень", одинична доза препарату звичайно вводиться через три-чотири дні. Нелімітуючий приклад схеми "2 рази на тиждень" являє собою введення одиничної дози бісфосфонату щонеділі та щосереди. Більш прийнятним є те, щоб одинична доза не вводилася 2 рази на день або 2 дні підряд, але схема "2 рази на тиждень" може включати і схему введення, в якій одиничні дози призначаються два дні підряд в межах двох тижневого інтервалу або різних тижневих інтервалів.

Схема "раз у 2 тижні" означає, що одинична доза бісфосфонату вводиться раз у 2 тижні, тобто 1 раз протягом періоду часу тривалістю 14 днів, більш прийнятно в один і той самий день тижня з двотижневим інтервалом. При використанні схеми "один раз на два тижні", одинична доза препарату звичайно вводиться приблизно через 2 тижні. Нелімітуючий приклад схеми "один раз на два тижні" являє собою введення одиничної дози бісфосфонату через неділю. Більш прийнятним є те, щоб одинична доза не вводилася 2 дні підряд, але схема "один раз на два тижні" може включати і таку схему введення, при якій одиничні дози призначаються два дні підряд в межах двох різних двотижневих інтервалів.

Схема "два рази на місяць" означає, що одинична доза бісфосфонату вводиться двічі, тобто два рази протягом календарного місяця. При використанні схеми "два рази на місяць", одинична доза препарату звичайно вводиться в одні і ті самі дні кожного місяця. По схемі "2 рази на місяць", одинична доза звичайно вводиться приблизно через чотирнадцять або шістнадцять днів. Нелімітуючий приклад, передбачає двотижневий режим введення дози, на початку місяця і п'ятнадцятого, тобто в середині місяця. Більш прийнятним є те, щоб одиничні дози не вводилися в один день або 2 дня підряд, але схема "два рази на місяць" може включати і таку схему введення, при якій одиничні дози призначаються два дні підряд в межах місячного інтервалу або різних місячних інтервалів. Схема "два рази на місяць", як зазначено в даній заявці, відрізняється і не включає в себе схему 2 рази на тиждень, оскільки ці дві схеми передбачають різні інтервали між введенням препарату, в результаті чого кількість введень протягом більш тривалих періодів часу теж є різним. Наприклад, протягом року, по схемі "2 рази на місяць" одержується приблизно 24 введення (тому що в році 12 місяців), у той час як по схемі "два рази на тиждень" одержується приблизно 26 введень (тому що в році приблизно 52 тижні).

В інших випадках подальших втілень або описів даного винаходу, одинична доза вводиться з інтервалом від "1 раз у 3 дні" до "1 раз у 16 днів".

Методи і комбінації препаратів, описані в даному винаході, можуть використовуватися для інгібування резорбції кісток, а також для лікування і профілактики аномальної резорбції кісткової тканини і пов'язаних з нею станів. Такі стани включають як генералізовану, так і локалізовану втрату кісткової тканини. Формування кісток з аномальною структурою, що має місце при хворобі Паджета, може бути пов'язане з аномальною резорбцією кісткової тканини. Термін "генералізована втрата кісткової тканини" означає втрату кісткової тканини в кількох відділах або у всьому скелеті. Термін "локалізована втрата кісткової тканини" означає втрату кісткової тканини в одному або точніше, певному відділі скелету.

Генералізована втрата кісткової тканини часто пов'язана з остеопорозом. Частіше за все остеопороз спостерігається у жінок в постклімактеральному періоді, коли синтез естрогенів в організмі значно знижується. Однак, остеопороз може індукуватись стероїдами і розвиватися з віком і у чоловіків. Причиною остеопорозу може бути хвороба, наприклад, ревматоїдний артрит; він може також виникати внаслідок вторинних причин, наприклад, при лікуванні глюкокортикоїдами, інколи його причини невідомі, наприклад, у випадку ідіопатичного остеопорозу. В даному винаході, більш прийнятні методи включають в себе лікування або профілактику аномальної резорбції кісток у людей у випадку остеопорозу.

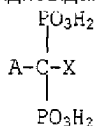
Локалізована втрата кісткової тканини відбувається при періодонтиті, переломах і у випадку перипротезного остеолізису (іншими словами, кісткова резорбція протікає в області імплантату).

Причиною генералізованої або локалізованої втрати кісткової тканини може бути недостатність руху, що має місце у хворих прикованих до постелі або інвалідної коляски або у випадку розтяжки або іммобілізації кінцівки в гіпсовій пов'язці.

Методи і суміші, що пропонуються в даному винаході, можуть бути корисними при лікуванні і профілактиці таких хвороб або станів: остеопороз, у тому числі і постклімактеральний, стероїд-індукований остеопороз, остеопороз у чоловіків, остеопороз, викликаний іншим захворюванням, ідіопатичний остеопороз; хвороба Паджета; аномальний прискорений метаболізм кісткової тканини; періодонтальні захворювання; локалізована втрата кісткової тканини, асоційована з перипротезним остеолізісом; і переломи кісток.

Методи даного винаходу призначені для того, щоб виключити методи лікування і/або профілактики ослаблення кісткових імплантів або їх міграції у ссавців, як описано в РСТ заявці W0 95/30421, Goodship et al., опублікованій 16 листопада 1995р., яку повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

Методи і суміші даного винаходу включають в себе бісфосфонати. Бісфосфонати цього винаходу відповідають такій формулі:



де

A та X незалежно вибираються з групи H, OH, галоген, NH<sub>2</sub>, SH, феніл, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> заміщений алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкіл або діалкіл заміщений NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкокс, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкіл або феніл заміщений тіо, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкіл заміщений феніл, піридил, фураніл, піролідініл, імідазоніл або бензил.

В даній хімічній формулі алкільні групи можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими або циклічними, за умови, що для хімічної формули були вибрані адекватні атоми. С1-С30 заміщений алкіл може бути вибраний з множини замісників, нелімітуючим прикладом яких може бути речовина з такого ряду: феніл, піридил, фураніл, піролідиніл, імідазоніл, NH<sub>2</sub>, С1-С10 алкіл або діалкіл заміщений NH<sub>2</sub>, OH, SH і С1-С10 алкокси.

В даній хімічній формулі А може включати в себе Х і Х може включати в себе А, оскільки обидва ці компоненти можуть бути частиною однієї і тієї ж циклічної структури.

Дана хімічна формула також може охоплювати складні карбоциклічні, ароматичні та їх похідні структури для А і/або Х замісників, нелімітуючим прикладом яких є нафтил, хіноліл, ізохіноліл, адамантил і хлорфенілтіо.

Більш прийнятними є структури, в яких А може бути Н, ОН і галоген, а Х вибраний з групи, яка складається з С1-С30 алкіл, С1-С30 заміщений алкіл, галоген і С1-С10 алкіл або феніл заміщений тіо.

Ще більш прийнятними є структури: в яких А може бути Н, ОН і Cl, а Х може бути вибраний з групи, яка складається з С1-С30 алкіл, С1-С30 заміщений алкіл, Cl і хлорфенілтіо.

Найбільш прийнятною є речовина, в якій А являє собою ОН, а Х є 3-амінопропілом, таким чином, в результаті одержується 4-аміно-1-гідроксибітиліден-1,1-бісфосфонат, тобто алендронат.

В даному винаході також використовуються фармацевтично прийнятні солі і похідні бісфосфонатів. Нелімітуючий приклад таких солей включає такі, що вибрані з групи, яка складається з лужного, лужноземельного металу, амонію, моно-, ди-, три- або тетра-С1-С30-алкіл-замещеного амонію. Більш прийнятними є натрієві, калієві, кальцієві, магнієві і амонійні солі. Нелімітуючий приклад похідних включає складні ефіри, гідрати й аміді.

Термін "фармацевтично прийнятний", який вживається у цьому винаході, означає, що солі або похідні бісфосфонатів мають такі ж загальні фармакологічні властивості, що і вільна кислотна форма, похідними якої вони є, а також прийнятні з точки зору токсичності.

Слід зазначити, що терміни "бісфосфонат" і "бісфосфонати", які вживаються у цьому винаході, стосуються лікарських речовин даного винаходу і можуть означати дифосфонати, бісфосфонові кислоти, дифосфонові кислоти, а також їх солі і похідні. Використання спеціальної номенклатури відносно бісфосфонату або бісфосфонатів не обмежує обсягу даного винаходу, в противному випадку це застерігається особливо. Через неоднозначну номенклатуру, яка використовується в даній галузі дослідження, посилання на специфічний ваговий або процентний вміст бісфосфонатного компонента в даному винаході ґрунтується на ваговому співвідношенні активної кислоти, в противному випадку це застерігається особливо. Наприклад, фраза "приблизно 70г бісфосфонату, що інгібує резорбцію кісток, з групи, яка включає алендронат, його фармацевтично прийнятні солі і їх суміші по активності алендронові кислоти" означає, що ця кількість бісфосфонату розраховується, виходячи з 70г алендронові кислоти.

Нелімітуючий приклад бісфосфонатів, які можуть використовуватися в даному винаході, включає такі речовини:

Алендронові кислота, 4-аміно-1-гідроксибутиліден-1,1-бісфосфонова кислота.

Алендронат (також відомий під назвою алендронат натрію або мононатрій тригідрат), мононатрій тригідрат 4-аміно-1-гідроксибутиліден-1,1-бісфосфонова кислоти.

Алендронові кислота і алендронат описані в патенті США №4922007 Kieczkowski, виданий 1 травня 1990р. та №5019651 Kieczkowski, виданий 28 травня 1991р.; обидва патенти повністю включені в даний винахід шляхом цитування.

Циклогептиламінометилен-1,1-бісфосфонова кислота, YM 175, Yamapouchi (цимадронат), як описано в патенті США №4970335 Isomura et al., виданий 13 листопада 1990, який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

1,1-дихлорметилен-1,1-дифосфонові кислота (клодронові кислота) і динатрієва сіль (клодронат, Procter and Gamble) описані в патенті Бельгії №672205 (1966) і в J. Org. Chem. 32, 4111 (1967), які повністю включені в даний винахід шляхом цитування.

1-гідрокси-3-(1-піролідиніл)-пропіліден-1,1-бісфосфонова кислота (ЕВ-1053).

1-гідроксіетан-1,1-дифосфонова кислота (етидронова кислота).

1-гідрокси-3-(N-метил-1,1-пентиламіно)пропіліден-1,1-бісфосфонова кислота, відома також під назвою ВМ-210955, Voehringер Mannheim (ібандронат), як описано в патенті США №4927814, виданому 22 травня 1990р., який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

6-аміно-1-гідроксигексиліден-1,1-бісфосфонова кислота (неридронат).

3-(диметиламіно)-1-гідроксипропіліден-1,1-бісфосфонова кислота (ольпадронат).

3-аміно-1-гідроксипропіліден-1,1-бісфосфонова кислота (памідронат).

[2-(2-піридиніл)етиліден]-1,1-бісфосфонова кислота (піридронат), як описано в патенті США №4761406, який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

1-гідрокси-2-(3-піридиніл)-етиліден-1,1-бісфосфонова кислота (ризедронат).

(4-хлорфеніл)тіометан-1,1-бісфосфонова кислота (тилудронат), як описано в патенті США №4876248 Breliere et al., 24 жовтня 1989р., який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

1-гідрокси-2-(1H-імідазол-1-іл)етиліден-1,1-бісфосфонова кислота (золедронат).

Більш прийнятними є такі бісфосфонати, вибрані з групи, яка складається з: алендронат, цимадронат, клодронат, тилудронат, етидронат, ібандронат, ризедронат, піридронат, памідронат, золедронат, їх фармацевтично прийнятні солі та їх суміші.

Ще більш прийнятним є алендронат, його фармацевтично прийнятні солі та їх суміші.

Найбільш прийнятним є мононатрій тригідрат алендронат.

Суміші, що застосовуються в даному винаході, включають в себе фармацевтично ефективну кількість бісфосфонату. Даний бісфосфонат, як правило, призначається в поєднанні з прийнятними фармацевтичними розчинниками, наповнювачами або носіями, які позначаються в даній заявці як "матеріали-носії", в лікарській формі для орального прийому, тобто таблетки, капсули, еліксири, сиропи, розчинні суміші, порошки, тощо, згідно з узвичаєними фармацевтичними підходами. Наприклад, для орального введення у вигляді таблетки, капсули або порошку, активний інгредієнт може поєднуватись з оральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, "метилцелюлоза, магній стеарат, маніт, сорбіт, натрій кроскармелоза тощо; для орального введення у вигляді рідкої форми, наприклад, еліксиру або сиропу, шипучих розчинних складів, лікарські компоненти для орального ведення повинні поєднуватись з будь-яким нетоксичним, фармацевтично інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода тощо. Більше того, при бажанні або необхідності, відповідні зв'язувальні речовини, змащувальні речовини, дезінтегратори, буфери, глазурі та барвники можуть використовуватись. Підходящими зв'язувальними речовинами є крохмаль, желатин, натуральні цукри, такі як глюкоза, безводна лактоза, вільно сипка лактоза, бета-лактоза, а також кукурудзяні підсолонкувачі, натуральні і синтетичні смоли, такі як гуміарабік, гуарова смола, трагакант або натрій альгінат, карбо-ксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски тощо. В лікарських формах можуть використовуватись такі змащувальні речовини: натрій олеат, натрій стеарат, магній стеарат, натрій бензоат, натрій ацетат, натрій хлорид тощо. Найбільш прийнятною лікарською формою є таблетки алендронату мононатрій тригідрату, як описано в патенті США №5358941 Vechar et al., виданому 25 жовтня 1994р., який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування. Речовини, які використовуються в рамках даного винаходу, можна поєднувати з розчинними полімерами, які використовуються в якості носіїв для спрямованої доставки. Такими полімерами є полівінілпіролідон, пірановий співполімер, полігідроксилпропілметакриламід тощо.

Точне дозування бісфосфонату варіює залежно від схеми лікування, активності даного бісфосфонату при оральному введенні, віку, ваги, статі і стану ссавця або людини, природи і вираженості патологічного процесу та інших медичних і фізичних факторів. Таким чином, точну фармацевтично активну кількість речовини неможливо визначити заздалегідь, вона призначається клініцистом або лікарем, який спостерігає. Відповідну кількість речовини можна визначити за результатами певних експериментів на тваринах або людині в ході клінічних досліджень. Звичайно, необхідна кількість бісфосфонату вибирається таким чином, щоб забезпечити інгібування резорбції кісток, тобто бісфосфонат призначається в кількості, що інгібує резорбцію кісток. Для людей ефективна доза бісфосфонату звичайно складає приблизно від 1,5 до приблизно 6000мкг/кг ваги тіла, більш прийнятно приблизно від 10 до приблизно 2000мкг/кг ваги тіла.

Для орального прийому при лікуванні людей, доза алендронату, його фармацевтично прийнятних солей і їх сумішей звичайно складає приблизно від 8,75мг до приблизно 140мг сполуки алендронату, за ваговою активністю алендронові кислоти.

При щотижневому оральному прийомі, одинична доза становить приблизно від 17,5мг до приблизно 70мг сполуки алендронату за ваговою активністю алендронові кислоти. Наприклад, одинична доза, достатня для профілактики остеопорозу, становить приблизно 35мг сполуки алендронату, а одинична доза, достатня для лікування остеопорозу, складає приблизно 70мг сполуки алендронату.

При оральному прийомі 2 рази на тиждень, одинична доза складає приблизно від 8,75мг до 35мг сполуки алендронату, за ваговою активністю алендронові кислоти. Наприклад, одинична доза, достатня для профілактики остеопорозу при прийомі 2 рази на тиждень, становить приблизно 17,5мг сполуки алендронату, а одинична доза, достатня для лікування остеопорозу, складає приблизно 35мг сполуки алендронату.

При оральному прийомі 1 раз у 2 тижні і 2 рази на місяць, одинична доза складає приблизно від 35мг до 140мг сполуки алендронату, за ваговою активністю алендронові кислоти. Наприклад, одинична доза, достатня для профілактики остеопорозу, при прийомі 1 раз у 2 тижні і 2 рази на місяць становить приблизно 70мг сполуки алендронату, а одинична доза, достатня для лікування остеопорозу, складає приблизно 140мг сполуки алендронату.

Нелімітуючі приклади сумішей для орального прийому, що містять алендронат та інші бісфосфонати, наводяться нижче, в розділі "Приклади".

Послідовне введення блокаторів гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібіторів H<sup>+</sup> насосу з бісфосфонатами

В інших випадках, методи і суміші даного винаходу можуть також включати блокатор гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів (тобто антагоніст) і/або інгібітор H<sup>+</sup> насосу. Блокатори гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів та інгібітори H<sup>+</sup> насосу є добре відомими лікарськими речовинами, що підвищують рН шлункового соку. Див. L.J.Hixson, et al., Current Trends in the Pharmacotherapy for Peptic Ulcer Disease, Arch. MedL, vol.152, pp.726-732 (квітень 1992р.); посилання повністю включено в даний винахід шляхом цитування. В даному винаході показано, що послідовний прийом блокатору гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітору H<sup>+</sup> насосу з подальшим прийомом бісфосфонату можуть бути корисними для зменшення небажаних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. В даному випадку, блокатор гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітор H<sup>+</sup> насосу призначається приблизно від 30 хвилин до приблизно 24 годин до прийому бісфосфонату. Ще більш прийнятним є, коли блокатор гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітор H<sup>+</sup> насосу призначається приблизно від 30 хвилин до приблизно 12 годин до прийому бісфосфонату.

Дозування блокатора гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітора H<sup>+</sup> насосу залежатиме від природи вибраної речовини або таких факторів, як стан здоров'я, вага, тощо ссавця.

Нелімітуючим прикладом блокатора гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітора H<sup>+</sup> насосу може служити

циметидин, фамотидин, нізатидин, ранітидин, омпрозол і лансопрозол.

Далі розглядається набір для ефективного і зручного проведення лікування, описаного в даному винаході. Такі набори особливо підходять для твердих лікарських форм для орального прийому, таких як таблетки і капсули. Більш прийнятно, щоб такий набір включав кілька одиничних доз. В такий набір може входити карта із зазначенням прийомів відповідної дози в певному порядку. Прикладом такого набору може служити "упаков-ка-блістер". Блістери добре відомі в пакувальній індустрії і широко використовуються для упаковки одиничних доз лікарських препаратів. При бажанні на блістер можна нанести написи, що нагадують, у вигляді цифр, літер або інших позначок, можна вкласти календаря з позначеними днями прийому препарату. З іншого боку, для щоденного прийому набір може містити плацебо, кальцій або харчові домішки, у формі, аналогічній або відмінній від бісфосфонату. У випадку, коли до схеми входить блокатор гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів і/або інгібітор H<sup>+</sup> насосу, ці препарати можуть бути введені в набір.

Приклади

В наведених нижче прикладах подано описи і схеми лікування в рамках даного винаходу. Приклади наведені винятково з метою ілюстрації і не обмежують область даного винаходу, оскільки на основі цих прикладів можливі численні варіації, які не порушують суті та обсягу даного винаходу.

Приклад 1

Здатність викликати подразнення стравоходу

Здатність викликати подразнення стравоходу (стравохід-подразнюючий потенціал) вивчали в модельних експериментах на собаках.

Порівнювали стравохід-подразнюючі потенціали таких схем: плацебо (група 1), однократна висока доза алендронату моно-натрій тригідрату (група 2), низька доза алендронату мононатрій тригідрату, що вводилася щодня протягом п'яти днів (група 3 і 4), висока доза алендронату мононатрій тригідрату, яка вводилася раз на тиждень протягом 4 тижнів (група 5), середня доза алендронату мононатрій тригідрату, що вводилася 2 рази на тиждень протягом 4 тижнів (група 6), низька доза натрій ризедронату, яка вводилася щодня протягом п'яти днів (група 7) і низька доза натрій тилудронату, що вводилася щодня протягом 5 днів (група 8).

Готували такі розчини:

(1) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), тобто контрольний розчин;

(2) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), що містить приблизно 0,20мг/мл алендронату мононатрій тригідрату за ваговою активністю алендронові кислоти;

(3) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), що містить приблизно 0,80мг/мл алендронату мононатрій тригідрату за ваговою активністю алендронові кислоти;

(4) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), що містить приблизно 0,40мг/мл алендронату мононатрій тригідрату за ваговою активністю алендронові кислоти;

(5) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), що містить приблизно 0,20мг/мл ризедронату натрію за ваговою активністю ризедронової кислоти;

(6) штучний шлунковий сік (рН приблизно 2), що містить приблизно 4,0мг/мл тилудронату динатрію за ваговою активністю тилудронової кислоти.

Штучний шлунковий сік готували, розчиняючи приблизно 960мг пепсину (L-585,228000B003, Fisher Chemical) приблизно в 147мл 0,90% (ваговий %) NaCl (водний розчин), додаючи приблизно 3мл 1,0 M HCl (водний розчин) та доводячи об'єм приблизно до 300мл деіонізованою водою. Вимірювали рН одержаного розчину, і при необхідності доводили його значення приблизно до 2 за допомогою 1,0 M HCl (водний розчин) або 1,0 M NaOH (водний розчин).

Тварин, яких використовують в експериментах, анестезували і розчин (приблизно 50мл) інфузували в стравохід протягом приблизно 30 хвилин за допомогою насоса для інфузій і гумового катетера. Провели такі експерименти:

Група 1: Контроль (4 тварини). Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку [розчин (1)] щодня протягом 5 днів. Тварин усипляли відразу після введення останньої дози.

Група 2: Чотири тварини. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,20мг/мл алендронату [розчин (2)] щодня протягом 5 днів. Тварин усипляли відразу ж після введення останньої дози.

Група 3: П'ять тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,80мг/мл алендронату [розчин (3)] щодня протягом 5 днів. Тварин усипляли приблизно через 24 години після введення останньої дози.

Група 4: П'ять тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,80мг/мл алендронату [розчин (3)] однократно. Тварин усипляли через 7 днів після введення препарату.

Група 5: Шість тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,80г/мл алендронату [розчин (3)] один раз на тиждень, тобто кожні сім днів, протягом 4 тижнів. Тварин усипляли через 7 днів після введення останньої дози.

Група 6: Шість тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,40мг/мл алендронату [розчин (4)] 2 рази на тиждень, тобто кожні три-чотири дні, протягом 4 тижнів, всього вісім доз. Тварин усипляли приблизно через 4 дні після введення останньої дози.

Група 7: Вісім тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив 0,20мг/мл ризедронату [розчин (5)] щодня протягом 5 днів. Тварин усипляли негайно після введення останньої дози.

Група 8: Чотири тварин. Кожній тварині вводили приблизно 50мл штучного шлункового соку, що містив

4,0мг/мл тилудронату [розчин (6)] щодня протягом 5 днів. Тварин усиплюли негайно після введення останньої дози.

Стравохід було відпрепаровано та оброблено для гістопатологічних досліджень з використанням стандартних методів парафінування тканин, забарвлення гематоксилін-еозином. Зрізи вивчали під мікроскопом. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Група 1 (контроль). На мікрофотографії побудова стравоходу нормальна, видно інтактний епітелій, в підслизовій відсутні клітини-медіатори запалення. Фіг.1 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з першої групи.

Група 2. На мікрофотографії видно глибоке укривання виразками поверхні епітелію, спостерігається виражене запалення підслизової і вакуолізація. Фіг. 2 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з другої групи.

Група 3. На мікрофотографії видно інтактний епітелій стравоходу і дуже слабе запалення підслизової і вакуолізація. Фіг.3 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з третьої групи.

Група 4. На мікрофотографії видно інтактний епітелій без запалення (у трьох з п'яти тварин) і вакуолізації або з мінімальним (у двох з п'яти тварин) запаленням. Фіг.4 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з слабким запаленням.

Група 5. На мікрофотографії видно нормальний стравохід з інтактним епітелієм і відсутність клітин-медіаторів запалення в підслизовій. Фіг.5 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з п'ятої групи.

Група 6. На мікрофотографії видно глибоке укривання виразками епітеліальної поверхні стравоходу, а також виражене запалення підслизової та вакуолізація. Фіг.6 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з шостої групи.

Група 7. На мікрофотографії видно глибоке укривання виразками епітеліальної поверхні стравоходу, виражене запалення підслизової та вакуолізація. Фіг.7 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з сьомої групи.

Група 8. На мікрофотографії видно слабе укривання виразками епітеліальної поверхні стравоходу, а також слабо виражене запалення підслизової і запалення підслизової та вакуолізація. Фіг.8 являє собою типову мікрофотографію тканин стравоходу у тварини з восьмої групи.

Дані експериментів показують, що подразнення стравоходу (порівняно з контролем, група 1) менш виражене при введенні одиничної високої дози алендронату (група 3 і 4), ніж при введенні низької дози щоденної протягом кількох днів (група 2). Одержані дані також показують, що подразнення стравоходу менш виражене при введенні однократної високої дози алендронату 1 раз (група 5) або 2 рази (група 6) на тиждень порівняно з щоденним введенням низької дози протягом кількох днів (група 2). Ці експерименти показують також, що при введенні низьких доз інших бісфосфонатів, таких як ризедронат (група 7) або тилудронат (група 8) щодня протягом кількох днів, спостерігається сильне подразнення стравоходу.

Група	Активний інгредієнт мг/мл	Схема введення препарату	Тварину усиплюли	Дані гістопатологічних досліджень
1 (n=4)	0	1 раз на день протягом 5 днів	відразу після останнього введення	Побудова стравоходу нормальна, епітелій інтактний, клітини-медіатори запалення в підслизовій відсутні.
2 (n=4)	Алендронат	1 раз на день протягом 5 днів	відразу після останнього введення	Глибоке укривання виразками поверхні епітелію. Значне запалення підслизової та вакуолізація.
3 (n=5)	Алендронат 0,80	однократно	через 24 години після введення	Інтактна поверхня епітелію з дуже слабо вираженими запаленням і вакуолізацією підслизової.
4 (n=5)	Алендронат 0,80	Однократно	через 7 днів після останнього введення	Інтактний епітелій з мінімальним (у 2 з 5 тварин) запаленням або без (у 3 з 5 тварин) запалення і вакуолізації.
5 (n=6)	Алендронат 0,80	1 раз на тиждень всього 4 введення	через 7 днів після останнього введення	Інтактний епітелій без запалення і вакуолізації.
6 (n=6)	Алендронат 0,40	2 рази на тиждень, протягом 4 тижнів	відразу після останнього введення	Глибоке укривання виразками поверхні епітелію. Значне запалення підслизової і вакуолізація.
7 (n=5)	Ризедронат 0,20	1 раз на день протягом 5 днів	одразу після останнього введення	Глибоке укривання виразками поверхні епітелію (у 4 з 8 тварин). Значне запалення підслизової і вакуолізація.
8 (n=4)	Тилудронат 4,0	1 раз на день протягом 5 днів	Через 24 години після останнього введення	Незначне запалення і вакуолізація підслизової (у 3 з 4 тварин, у однієї з цих тварин спостерігали слабе укривання виразками).

Приклад 2

Схема лікування - один раз на тиждень

Лікування остеопорозу

Готують алендронат в таблетках або рідкій лікарській формі з вмістом приблизно 70мг алендронату, за вагою активністю алендронові кислоти (див. Приклад 7 і 8) . Таблетки або рідка лікарська форма призначається хворій людині орально один раз на тиждень, більш прийнятно, приблизно один раз кожні 7 днів (наприклад, щонеділі), протягом, принаймні, одного року. Такий спосіб прийому може застосовуватись і зручний для лікування остеопорозу, а також для зведення до мінімуму небажаних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, особливо з боку стравоходу. Даний метод може застосовуватися для покращення переносимості препарату і кращого додержання умов схеми лікування пацієнтом.



#### Приклад 6

В інших випадках таблетки або рідкі лікарські форми алендронату призначаються орально в бажаній дозі, відповідно до схем Прикладів 2-5, для лікування або профілактики інших розладів, які супроводжуються аномальною резорбцією кісткової тканини.

В інших випадках, інші бісфосфонати призначаються орально в бажаній дозі, відповідно до схем Прикладів 2-5, для лікування або профілактики інших розладів, які супроводжуються аномальною резорбцією кісткової тканини.

#### Приклад 7

##### Таблетки бісфосфонату

Таблетки, що містять бісфосфонат, готують з використанням стандартних методів змішування і формовки, як описано в патенті США №5358941, Bechard et al., виданому 25 жовтня 1994р., який повністю включено до цього винаходу шляхом цитування.

Таблетки з вмістом приблизно 35мг алендронату, за вагою активністю алендронові кислоти, готують, використовуючи такі вагові співвідношення інгредієнтів.

Інгредієнт	На таблетку	На 4000 таблеток
Алендронат моонатрій тригідрат	45,68мг	182,72г
Безводна лактоза, NF	71,32мг	285,28г
Мікрокристалічна целюлоза, NF	8 0,0мг	320,0г
Магній стеарат, NF	1,0мг	4,0г
Натрій кроскармелоза, NF	2,0мг	8,0г

Такі таблетки можуть призначатися згідно з методами інгібування резорбції кісток, описаними в цьому винаході.

Аналогічно, можна приготувати таблетки з іншою відносною вагою алендронату за вагою активністю алендронові кислоти, наприклад, приблизно 8,75, 17,5, 70 і 140мг на таблетку. Також можна приготувати таблетки, що містять інший бісфосфонат з відповідним рівнем активності, наприклад, цимадрешат, клодронат, тилудронат, етидронат, ібандронат, ризедронат, піридронат, памідронат, золедронат і їх фармацевтично прийнятні солі. Аналогічно готують таблетки, що мають в своєму складі кілька бісфосфонатів.

#### Приклад 8

##### Рідка лікарська форма

Рідкі лікарські форми бісфосфонатів готуються з використанням стандартних методів перемішування.

Рідка лікарська форма з вмістом приблизно 70мг алендро-нату моонатрій тригідрату, за вагою активністю алендронові кислоти, приблизно на 75мл рідини готується з використанням таких вагових співвідношень інгредієнтів.

Інгредієнт	Вага
Алендронат моонатрій тригідрат	91,35 мг
Натрій пропілпарабен	22,5 мг
Натрій бутилпарабен	7, 5 мг
Цитрат натрію дигідрат	1500 мг
Лимонна кислота безводна	56,25 мг
Натрій сахарин	7, 5 мг
Вода	до 75 мл
1N гідроксид натрію (водн.)	до pH 6,75

Також можна приготувати рідку лікарську форму, для прийому у вигляді одиної дози згідно з методами інгібування резорбції кісток, описаними в цьому винаході.

Аналогічно, можна приготувати рідку лікарську форму з іншою відносною вагою алендронату, за вагою активністю алендронові кислоти, наприклад, приблизно 8,75, 17,5, 35 і 140мг на 75мл об'єму. Також, можна приготувати рідку лікарську форму, що містить інший бісфосфонат з відповідним рівнем активності, наприклад, цимадронат, клодронат, тилудронат, етидронат, ібандронат, ризедронат, піридронат, памідронат, золедронат та їх фармацевтично прийнятні солі. Аналогічно готують рідкі лікарські форми, що мають в своєму складі кілька бісфосфонатів.

### Формула винаходу

1. Застосування алендронові кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші як активного інгредієнта для виробництва лікарського засобу для інгібування резорбції кісткової тканини у людини, яка цього потребує, де зазначений засіб призначений для орального введення один раз на тиждень за безперервною схемою і містить приблизно 70 мг алендронові кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, з розрахунку ваги за активністю алендронові кислоти.

2. Застосування за пунктом 1, яке відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовується алендронат моонатрій тригідрат.

3. Застосування алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші як активного інгредієнта для виробництва лікарського засобу для інгібування резорбції кісткової тканини у людини, яка цього потребує, де зазначений засіб призначений для орального введення один раз на тиждень за безперервною схемою, де лікарський засіб представлений у формі таблетки, що містить приблизно 70 мг алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, з розрахунку ваги за активністю алендронової кислоти.

4. Застосування за пунктом 3, яке відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовується алендронат мононатрій тригідрат.

5. Застосування алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші як активного інгредієнта для виробництва лікарського засобу для інгібування резорбції кісткової тканини у ссавця, який цього потребує, де зазначений засіб призначений для орального введення один раз на тиждень за безперервною схемою, де лікарський засіб представлений у формі капсули, що містить приблизно 70 мг алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, з розрахунку ваги за активністю алендронової кислоти в одиничній дозі.

6. Застосування за пунктом 5, яке відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовується алендронат мононатрій тригідрат.

7. Застосування алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші як активного інгредієнта для виробництва рідкої лікарської форми для інгібування резорбції кісткової тканини у ссавця, який цього потребує, де зазначений засіб призначений для орального введення один раз на тиждень за безперервною схемою, де лікарський засіб містить приблизно 70 мг алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, з розрахунку ваги за активністю алендронової кислоти в одиничній дозі.

8. Застосування за пунктом 7, яке відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовується алендронат мононатрій тригідрат.

9. Застосування алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші як активного інгредієнта для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики остеопорозу у ссавця, який цього потребує, де зазначений лікарський засіб призначений для орального введення один раз на тиждень за безперервною схемою, де лікарський засіб містить приблизно 70 мг алендронової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, з розрахунку ваги за активністю алендронової кислоти.

10. Застосування за пунктом 9, яке відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовується алендронат мононатрій тригідрат.

U A 6 7 7 4 9 C 2



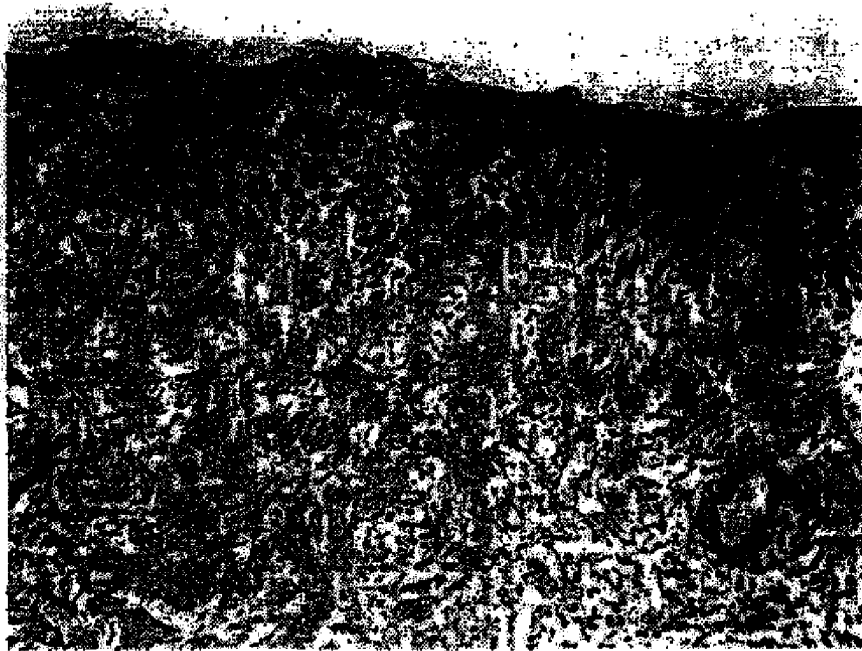
FIG. 1



FIG. 2

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 9 C 2



SIF. 3



SIF. 4

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 9 C 2

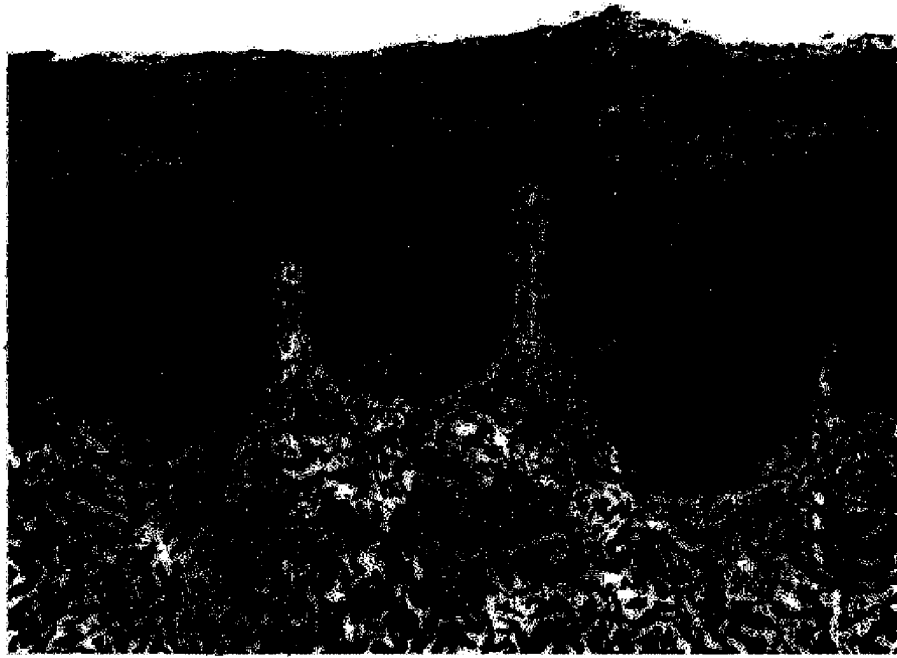


FIG. 5



FIG. 6

U A 6 7 7 4 8 C 2

U A 6 7 7 4 9 C 2



FIG. 7

U A 6 7 7 4 8 C 2



ФІГ. 8

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 6 7 7 4 9 C 2

U A 6 7 7 4 8 C 2