

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/295169**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006017**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/098453**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3232

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 38/29
A 61 P 19/00

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH

(72) Původce:
Ault Joseph M., Blairstown, NJ, US
Azria Moise, Basel, CH
Bateman Simon David, Randolph, NJ, US
McLeod James F., Morristown, NJ, US

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Orální podání parathyroidního hormonu
kalcitoninu**

(57) Anotace:
Způsob orálního podání parathyroidního hormonu PTH, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, který má potřebu PTH, podá účinné množství PTH a účinné množství kalcitoninu. Způsob podle řešení umožňuje orální podání PTH bez vedlejších účinků hyperkalcemie, hyperkalkurie a nefrolitiázy.

CZ 2003 - 3232 A3

181939/KB

Orální podání parathyroidního hormonu a kalcitoninu

Oblast techniky

Vynález se týká orálního podání parathyroidního hormonů PTH (hormon příštítné žlázy). Vynález se zejména týká použití kalcitoninu v kombinaci s PTH v rámci orálního podání PTH.

Dosavadní stav techniky

Studie provedené na zvířatech a lidech týkající se PTH, peptidů podobných PTH a analogů PTH prokázaly užitečnost PTH v rámci zvýšení tvorby kostí a resorpce kostí a urychlily takto snahu použít PTH při léčení osteoporózy a příbuzných kostních poruch. Nicméně klinické využití PTH je omezeno existencí hyperkalcemie, hyperkalkurie a nefrolitiázy. Výskyt těchto potenciálně toxických vedlejších účinků a změn v metabolismu vápníku představoval v minulosti překážku pro využití příznivých účinků vyšších dávek PTH a vyžadoval z důvodu bezpečnosti pacientů, aby koncentrace PTH v plazmě se pohybovala pouze v úzce vymezeném rozmezí. Kdyby se podařilo oddělit hyperkalcemické účinky, ve značné míře mediované osteoklasty, od kostně-tvořivých účinků v podstatě mediovaných osteoblasty, mohl by být rozšířen terapeutický interval pro orální terapii PTH. Na rozdíl od PTH kalcitoniny snižují koncentrace vápníku v krevním séru přímou interakcí s osteoklasty, což má za následek zmenšení povrchové plochy kostí, na které dochází k resorpci kostí účinkem osteoklastů, a tedy omezení resorpce kostí. V důsledku snížení koncentrace vápníku v krevním séru dochází i ke snížení koncentrace vápníku v urinární úrovni, kterážto koncentrace vápníku jinak představuje rizikový faktor nefrolitiázy. Vynález popisuje

způsob orálního podání PTH, který rozšiřuje terapeutický interval pro podání PTH a umožňuje v rámci orálního podání vyšší dávky PTH bez potenciálně toxických hyperkalcemických vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

V souladu s výše uvedeným se vynález týká způsobu orálního podání účinné dávky PTH, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, který potřebuje PTH, orálně podá účinné množství PTH a účinné množství kalcitoninu.

Podání PTH primátům má za následek zvýšení koncentrace v plazmě sérového parathyroidního hormonu a sérového vápníku. Naopak podání lososového kalcitoninu (sCT) primátům má za následek zvýšení koncentrace sérového sCT a snížení koncentrace sérového vápníku. Nyní bylo zjištěno, že orální podání kombinace PTH a kalcitoninu, jakkoliv rezultuje v dosažení stejných plazmových koncentracích PTH a kalcitoninu, jaké se dosáhnou po podání každého z činidel separátně, má překvapivě za následek snížení koncentrace sérového vápníku na úroveň pozorovanou při podání samotného kalcitoninu. Ve skutečnosti takto kalcitonin potlačuje hyperkalcemický účinek PTH, přičemž se však dosáhne snížení koncentrace sérového vápníku, které se dosáhne v případě, kdy se kalcitonin podává samotný, t.j. bez PTH. Terapie na bázi současného podání PTH a kalcitoninu umožňuje dodatečné terapeutické účinky vyplývající z dříve vyloučených dávek PTH, aniž by přitom docházelo k hyperkalcemickým vedlejším účinkům. Navíc kalcitonin poskytuje analgetický účinek, který potlačuje bolest kostí, která zpravidla doprovází podání PTH.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob stimulace nové tvorby kostí, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, který má potřebu nové tvorby kostí, orálně podá terapeuticky účinné množství PTH a terapeuticky účinné množství kalcitoninu.

V rámci dalšího provedení se vynález týká způsobu nebo léčení osteoporózy, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, který potřebuje léčení nebo prevenci osteoporózy, orálně podá terapeuticky účinné množství PTH a terapeuticky účinné množství kalcitoninu.

Předmětem vynálezu je rovněž kompozice vhodná pro orální podání PTH a kalcitoninu, například pro současné, souběžné nebo sekvenční podání PTH a kalcitoninu.

Předmětem vynálezu je rovněž použití PTH a kalcitoninu pro přípravu orálně podatelného léčiva pro stimulaci nové kostní tvorby, například pro současné, souběžné nebo sekvenční podání PTH a kalcitoninu.

Předmětem vynálezu je rovněž souprava pro stimulaci nové kostní tvorby, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje PTH a kalcitonin vhodné pro orální podání společně s instrukcemi pro jejich orální podání, například pro současné, souběžné nebo sekvenční orální podání PTH a kalcitoninu.

Další znaky vynálezu a výhody dosažené vynálezem budou zřejmé z následujícího detailního popisu vynálezu.

Parathyroidním hormonem může být celá délka 84 aminokyselinových zbytků tvořících parathyroidní hormon, například jeho lidská forma hPTH(1-84), nebo libovolný polypeptid, protein, proteinový fragment nebo modifikovaný fragment, tj. peptidy strukturně podobné PTH a analoga PTH, schopné napodobit účinnost hPTH(1-84) při regulaci vápníkového a fosfátového metabolismu tvořícího kosti v lidském těle. Fragmenty PTH budou obecně obsahovat alespoň prvních 28 N-terminálních zbytků a takto zahrnovat PTH(1-28), PTH(1-31), PTH(1-34), PTH(1-37), PTH(1-38) a PTH(1-41) nebo jejich analoga, například PTS893. PTH může být jediným PTH nebo jakákoliv kombinace dvou nebo více PTH. Tyto parathyroidní hormony jsou komerčně dostupné nebo mohou být získány rekombinantně, peptidovou syntézou nebo extrakcí z lidských tělních tekutin způsoby, které jsou v dané oblasti velmi dobře známé.

Kalcitoninem použitelným v rámci vynálezu může být libovolný kalcitonin, včetně jeho přírodních, syntetických nebo rekombinantních zdrojů, jakož i kalcitoninové deriváty, jakým je například 1,7-Asn-úhoří kalcitonin. Komerčně dostupné jsou různé kalcitoniny, například lososový, praseší a úhoří kalcitonin, přičemž tyto kalcitoniny jsou obecně využívány v rámci léčení Pagetovy nemoci, hyperkalcemie, kostní malignity a osteoporózy. Kalcitonim může být tvořen jediným kalcitoninem nebo kombinací dvou nebo více kalcitoninů. Výhodným kalcitoninem je syntetický lososový kalcitonin.

Kalcitoniny jsou komerčně dostupné nebo mohou být získány o sobě známými způsoby.

Množství PTH, které má být podáno, obecně představuje množství PTH, které je účinné pro stimulaci nové kostní tvorby,

t.j. terapeuticky účinné množství. Toto množství se bude měnit v závislosti na věku, velikosti a pohlaví léčeného pacienta, charakteru a vážnosti poruchy, která má být léčena. Nicméně toto množství může být menší než uvedené množství v případě, že má být podána množina kompozic, což znamená, že celkové účinné množství může být podáno v kumulativních dávkových jednotkách. Množství PTH může být také větší než uvedené účinné množství v případě, kdy kompozice poskytuje pozvolné uvolňování farmakologicky účinného činidla. Celkové množství PTH určené k použití může být stanoveno způsobem, které jsou odborníkům v dané oblasti známe. Nicméně obecně uspokojivé výsledky se systemicky získají při denních dávkách od asi 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně při denních dávkách od asi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ do asi 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti.

Příslušná dávka kalcitoninu určená k podání bude samozřejmě záviset například na množství PTH, které má být podáno, a na vážnosti stavu, který má být léčen. Nicméně obecně uspokojivé výsledky se získají systemicky při denních dávkách od asi 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ do asi 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti, výhodně při denních dávkách 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ až asi 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti.

Orální podání může být provedeno pravidelně, například jednou nebo vícekrát denně nebo jednou nebo vícekrát za týden; přerušovaně, například nepravidelně v průběhu dne nebo týdne; nebo cyklicky, například pravidelně po dobu několika dnů nebo týdnů a následně po určitou dobu bez podání.

Společné podání PTH a kalcitoninu zahrnuje současné, souběžné nebo sekvenční podání uvedených dvou sloučenin. Současné podání znamená podání obou sloučenin v jediné dávkové formě; souběžné podání znamená podání obou sloučenin přibližně ve stejnou dobu, avšak v separátních dávkových formách; a

sekvenční podání znamená podání jedné ze sloučenin a teprve potom následné podání druhé ze sloučenin. Sekvenční podání může mít rovněž formu současného nebo souběžného podání obou sloučenin, následované přerušením současného nebo souběžného podání a potom pokračování v podání jedné samotné sloučeniny z obou sloučenin.

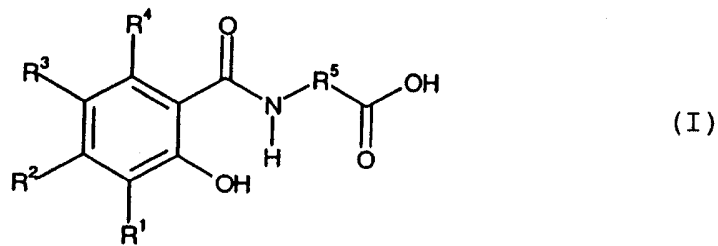
Orální podání PTH a kalcitoninu podle vynálezu může být provedeno libovolným o sobě známým způsobem, například ve formě kapalné nebo pevné dávkové formy.

Kapalné dávkové formy zahrnují emulze, suspenze, sirupy a elixíry. Vedle PTH nebo/a kalcitoninu mohou kapalné formulace rovněž obsahovat inertní, obvyklé používané pomocné látky, jakými jsou například solubilizační činidla, jako například ethanol, oleje, jako například bavlníkový olej, ricínový olej a sezamový olej, smáčecí činidla, emulgační činidla, suspendační činidla, sladidla, aromatické látky a rozpouštědlo, jako je například voda.

Pevné dávkovací formy zahrnují kapsle, měkké želatinové tobolky, tablety, kapslované tablety, prášky, granule nebo další pevné orální dávkové formy, přičemž každá z těchto pevných dávkových forem může být připravena o sobě známými způsoby. Kromě PTH nebo/a kalcitoninu tyto pevné dávkové formy obecně zahrnují farmaceuticky přijatelné dodávkové činidlo pro PTH nebo/a kalcitonin.

Vhodnými dodávkovými činidly jsou jedna ze 123 modifikovaných aminokyselin uvedených v patentovém dokumentu US 5 866 536 nebo některá ze 193 modifikovaných aminokyselin popsanych v patentovém dokumentu 5 773 647 nebo kombinace

uvedených modifikovaných aminokyselin. Kromě toho může být uvedeným dodávkovým činidlem dvojsodná sůl výše uvedených modifikovaných aminokyselin, jakož i jejich ethanolové solváty a hydráty. Vhodné sloučeniny zahrnují sloučeniny následujícího obecného vzorce I



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, skupinu $-OH$, skupinu $-NR^6R^7$, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^5 znamená substituovanou nebo nesubstituovanou alkylenovou skupinu obsahující 2 až 16 uhlíkových atomů, substituovanou nebo nesubstituovanou alkenylenovou skupinu obsahující 2 až 16 uhlíkových atomů, substituovanou nebo nesubstituovanou C_1 - C_{12} -alkyl(arylen)ovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl(C_1 - C_{12} -alkylen)ovou skupinu, a

R^6 a R^7 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom kyslíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

a jejich hydráty a alkoholové solváty. Sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich dvojsodné soli a alkoholové solváty a hydráty jsou popsány v mezinárodní přihlášce WO 00/059863 společně se způsoby jejich přípravy.

Výhodnými dodávkovými činidly jsou N-(5-chlorsalicyloyl)-8-aminokaprylová kyselina (5-CNAC), N-(10-[2-hydroxybenzoyl]amino)dekanová kyselina (SNAD), N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)kaprylová kyselina (SNAC) a jejich monosodné a dvojsodné soli, ethanolové solváty jejich sodných solí a monohydráty jejich sodných solí a jejich libovolné kombinace. Nejvýhodnějším dodávkovým činidlem je dvojsodná sůl 5-CNAC a její monohydrát.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu typicky obsahují dodávkově účinné množství jednoho nebo více dodávkových činidel, t.j. množství, které je dostatečné pro dodávku PTH nebo/a kalcitoninu k dosažení požadovaného účinku. Obecně je dodávkové činidlo přítomné v množství 2,5 až 99,4 % hmotnosti, výhodněji v množství 25 až 50 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost kompozice.

Uvedené kompozice mohou dodatečně obsahovat přísady v obvykle používaných množstvích, přičemž tyto přísady neomezujícím způsobem zahrnují látky nastavující pH, konzervační činidla, aromatizační látky, činidla maskující chuť, vonné složky, zvlhčovačlá, látky upravující tonicitu, vybarvující činidla, povrchově aktivní látky, změkčovačlá, maziva, jako například stearát hořečnatý, látky zlepšující proudění, kompresní přísady, solubilizátory, ředidla, jako například mikrokrystallickou celulózu, například Avicel PH 102 dodávaný společností FCM, a kompozice podle vynálezu mohou tyto přísady obsahovat v libovolných kombinacích. Další přísady mohou zahrnovat fosfátové pufovací soli, kyselinu citronovou, glykoly a další dispergační činidla.

Kompozice mohou rovněž obsahovat jeden nebo více inhibitorů enzymů, jakými jsou například aktinonin nebo epiactinonin a jejich deriváty, aprotinin, Trasylol a Bowman-Birkův inhibitor.

V kompozicích podle vynálezu může být rovněž přítomen transportový inhibitor, jako například p-glykoprotein, například produkt Ketoprofin.

Pevné farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou být připraveny konvenčními způsoby, například míšením směsi účinné látky nebo účinných látek, dodávkového činidla a libovolných dalších přísad, hnětením této směsi a rozplněním této směsi do kapslí nebo namísto plnění do kapslí, tvářením a následným tabletováním nebo kompresním tvářením k získání tablet. Kromě toho může být známými způsoby vytvořena pevná disperze, která se následně dále zpracuje k vytvoření tablety nebo kapsle.

Výhodně jsou jednotlivé složky ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu homogenně nebo jednotně promíseny v celé hmotě pevné dávkové formy.

Orální podání podle vynálezu může být realizováno u libovolného živočicha zahrnujícího neomezujícím způsobem savce, jakými jsou například krávy, prasata, psi, kočky, a primáti, zejména lidé.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Připraví se následující kapsle:

kapsle připravené ze 400 mg dvojsodné soli 5-CNAC, 800 µg sCT a 800 µg PTH (kapsle 1A);

kapsle připravené ze 400 mg dvojsodné soli 5-CNAC a 800 µg PTH (kapsle 1B);

kapsle připravené ze 400 mg dvojsodné soli 5-CNAC a 800 µg sCT (kapsle 1C);

kapsle připravené z 800 µg PTH (kapsle 1D).

PTH je zde fragment PTH 1-34, který je komerčně dostupný. sCT je lososový kalcitonin. Všechny uvedené kapsle se připraví jako suché směsi odvážením jednotlivých složek, jejich smíšením za vzniku homogenní směsi a potom ručním rozplněním vždy 400 mg získané směsi do každé kapsle. V případě kapsle obsahující pouze PTH se odváží PTH a 400 mg se přímo zavede do každé kapsle.

Příklad 2

Podání primátům

Kapsle připravené v příkladu 1 se podají opicím makak rhesus následujícím způsobem: každé ze čtyř opic ve skupině se

podá jedna kapsle připravená v příkladu 1 následujícím způsobem: opice makak rhesus, které byly noc před podání drženy v režimu půstu jsou stabilizované při plném vědomí v sedačkách po celou dobu trvání studie. Kapsle se opicím podávají prostřednictvím žaludeční sondy a stejným způsobem se opicím podá po podání kapsle 10 ml vody.

V čase 0 a v časech 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h a 6 h po podání kapsle se opicím odeberou vzorky krve. Pomocí radiačně imunologické analýzy se stanoví koncentrace plazmového lososového kalcitoninu (sCT) a plazmového PTH. Výsledky plazmového lososového kalcitoninu (sCT) a PTH u primátů se u každé skupiny opic zprůměrují a vypočtou se maximální střední koncentrace kalcitoninu v plazmě, přičemž získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách 1 až 5.

Tabulka 1

Lososový kalcitonin a PTH											
Koncentrace sCT v plazmě (pg/ml) po orálním podání opicím makak rhesus											
Dávka: 1 kapsle 1A											
Zvíře č.	Doba (h)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
S961	0	27	39	54	49	39	26	12	0	0	0
S983	0	386	747	628	774	802	811	305	174	36	0
S985	0	470	502	603	648	634	521	204	73	40	32
E56	0	251	270	273	246	171	124	49	19	0	11
Průměr	0	284	389	389	429	411	370	143	66	19	11
SD	0	194	304	276	339	365	364	137	78	22	15
SEM	0	97	152	138	170	182	182	68	39	11	8

LLOQ = 11 pg/ml, koncentrace nižší než LLOQ jsou uvedeny jako 0

Tabulka 2

Lososový kalcitonin a PTH											
Koncentrace PTH v plazmě (pg/ml) po orálním podání opicím makak rhesus											
Dávka: 1 kapsle 1a											
Zvíře č.	Doba (h)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
S961	0	0	0	26	27	28	0	0	0	0	0
S983	0	175	309	181	202	226	213	75	34	0	0
S985	0	133	206	261	299	252	175	75	29	0	0
E56	0	89	124	158	144	105	90	61	35	28	0
Průměr	0	99	160	156	168	153	119	53	25	7	0
SD	0	75	131	98	113	105	95	36	17	14	0
SEM	0	37	65	49	57	52	47	18	8	7	0

LLOQ = 25 pg/ml, koncentrace nižší než LLOQ jsou uvedeny jako 0

Tabulka 3

Lososový kalcitonin							
Koncentrace vápníku v plazmě (pg/ml) po orálním podání opicím makak rhesus							
Dávka: 1 kapsle 1C							
Zvíře č.	Doba (h)						
	0	1	2	3	4	5	6
R944	0.00	-3.08	-6.54	-8.99	-13.89	-12.88	-13.75
S966	0.00	-9.74	-17.30	-23.43	-24.86	-31.27	-30.70
S945	0.00	-2.36	-2.81	-7.24	-9.75	-11.23	-11.96
S961	0.00	-7.00	-12.92	-13.06	-18.69	-18.27	-23.91
CP943	0.00	-1.54	-7.97	-10.36	-17.23	-13.50	-12.60
S9510	0.00	-9.16	-12.05	-15.07	-20.16	-22.49	-26.07
Průměr	0.00	-5.48	-9.93	-13.02	-17.43	-18.27	-19.83
SD	0.00	3.61	5.17	5.82	5.21	7.59	8.06
SEM	0.00	1.47	2.11	2.38	2.13	3.10	3.29

Tabulka 4

PTH											
Koncentrace PTH v plazmě (pg/ml) po orálním podání opicím makak rhesus											
Dávka: 1 kapsle 1B											
Zvíře č.	Doba (h)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
R944	0	83	191	300	360	262	154	35	0	0	0
S963	0	127	332	663	1258	150	34	0	0	0	0
Průměr	0	105	262	482	809	206	94	17	0	0	0
SD	0	31	100	257	635	79	85	25	0	0	0
SEM	0	22	71	182	449	56	60	17	0	0	0

Tabulka 5

PTH											
Koncentrace PTH v plazmě (pg/ml) po orálním podání opicím makak rhesus											
Dávka: 1 kapsle 1D											
Zvíře č.	Doba (h)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
R927	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S982	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Průměr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LLOQ = 25 pg/ml, koncentrace nižší než LLOQ jsou uvedeny jako 0

Jak je zřejmé z údajů v tabulkách 1 až 5, jsou plazmové koncentrace sCT a PTH v podstatě stejné v případě, kdy jsou sloučeniny podávány odděleně nebo společně. Nicméně orální podání kombinace PTH a kalcitoninu, jakkoliv má za následek dosažení stejných koncentračních hladin PTH a kalcitoninu v plazmě, jaké se dosáhnou po podání každého samotného činidla z obou uvedených činidel, zcela překvapivě rezultuje ve snížení koncentrace sérového vápníku na úroveň, pozorovanou při podání samotného kalcitoninu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob orálního podání účinné dávky PTH, v y z n a č e n ý t í m, že se pacientovi, který má potřebu PTH, podá účinné množství PTH a účinné množství kalcitoninu.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že kalcitoninem je lososový kalcitonin.
3. Způsob stimulace nové kostní tvorby, v y z n a č e n ý t í m, že se pacientovi, který má potřebu nové kostní tvorby, podá terapeuticky účinné množství PTH a terapeuticky účinné množství kalcitoninu.
4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m, že kalcitoninem je lososový kalcitonin.
5. Způsob léčení nebo prevence osteoporózy, v y z n a č e n ý t í m, že se pacientovi, který má potřebu uvedeného léčení nebo prevence, podá terapeuticky účinné množství PTH a terapeuticky účinné množství kalcitoninu.
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m, že kalcitoninem je lososový kalcitonin.
7. Kompozice pro orální podání, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje PTH a kalcitonin.

8. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č e n á t í m, že PTH je lidskou formou PTH.

9. Kompozice podle nároku 8, v y z n a č e n á t í m, že kalcitoninem je lososový kalcitonin.

10. Použití PTH a kalcitoninu pro přípravu orálně podatelného léčiva pro stimulaci kostní tvorby.

11. Použití podle nároku 10, při kterém je PTH lidskou formou PTH.

12. Použití podle nároku 11, při kterém je kalcitoninem lososový kalcitonin.

13. Souprava pro stimulaci nové kostní tvorby, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje PTH a kalcitonin, které jsou vhodné pro orální podání, společně s instrukcemi pro jejich podání.

~~Zastupuje:~~