

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **66282 B1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/66 (2006.01)

A 61 K 31/663 (2006.01)

A 61 K 45/06 (2006.01)

A 61 P 3/14 (2006.01)

A 61 P 19/08 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

(21) Заявителски № 104093

(22) Заявено на 18.01.2000

(24) Начало на действие
на патента от: 17.07.1998

Приоритетни данни

(31) 60/053.351 (32) 22.07.1997 (33) US

60/053.535 23.07.1997 US

9717590.5 20.08.1997 GB

9717850.3 22.08.1997 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.2000

(45) Отпечатано на 31.01.2013

(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2013

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**MERCK SHARP & DOHME CORP., 07065
RAHWAY, 126 EAST LINCOLN AVENUE,
NEW JERSEY (US)**

(72) Изобретател(и):

Anastasia G. Daifotis

Arthur C. Santora

John A. Yates

Rahway, NJ (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Иван Николов Иванов, 1164 София,
ул. "Митрополит Кирил Видински" 6-8,
вх. 8, ет. 2, офис 2**

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/US1998014796, 17.07.1998

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO1999004773, 04.02.1999

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА АЛЕНДРОНАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗА

(57) Описват се методи за инхибиране резорбирането на костната тъкан при бозайници, като се свеждат до минимум наличието на, или възможността за появата на вредни гастроинтестинални ефекти. Описват се също така фармацевтични състави и набори (китове) за провеждането на терапевтичните методи. Съединенията са бисфосфонати, избрани от групата, състояща се от алендронат, цимадронат, клодронат, тилудронат, етидронат, ибандронат, райзедронат, пиридронат, памидронат, золендронат, по избор в комбинация с антагонист на хистамин H₂.

5 претенции, 8 фигури

BG 66282 B1

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА АЛЕНДРОНАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗА

Литературна справка, отнасяща се до свързани с изобретението заявки

Настоящото изобретение се отнася до U.S. application Serial No. 09/060,419, публикувана на 15 април 1988, и до U.S. provisional application Serial Nos 60/053,535, публикувана на 23 юли 1997, и 60/053,351, публикувана на 22 юли 1997, съдържанията на които е включено тук за справка.

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до орални методи за инхибиране резорбирането на костна тъкан при бозайници, като се свеждат до минимум наличието на, или възможността за появата на вредни гастроинтестинални ефекти. Тези методи се състоят в орално приложение върху бозайник, който се нуждае от това, на фармацевтично ефективно количество от бисфосфонат под формата на единична доза, съгласно схема за непрекъснато дозиране, имаща интервали на дозиране, избрани от групата, състояща се от дозирани веднъж седмично, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно. Настоящото изобретение се отнася също така до фармацевтични състави и набори (китове) за провеждането на тези методи.

Предшествашо състояние на техниката

Различни заболявания при човек и при други бозайници, включват, или са свързани с ненормално резорбиране на костна тъкан. Такива заболявания включват, без да се ограничават от остеопороза, болест на Пагет, загуба на костна тъкан в близост до протеза, и/или остеолизис, и злокачествена хиперкалцемиа. Най-общото от тези заболявания е остеопорозата, която в нейната най-често манифестираща се форма е появата ѝ в постменопаузата при жени. Остеопорозата е систематично скелетно заболяване, характеризиращо се с ниска костна маса и микроархитектурни увреждания на костната тъкан, със следващо увеличаване чупливостта на костите и податливостта на счупване. Тъй като остеопорозата, както и други заболявания, свързани със загубата на костна тъкан са хронични заболявания, смята се, че подходящата терапия изисква хро-

нично лечение.

Многоядрените клетки, наречени остеокласти са виновниците за предизвикването на загуба на костна тъкан посредством процес, известен като резорбиране на костна тъкан. Добре известно е, че бисфосфонатите са селективни инхибитори на остеокластното резорбиране на костна тъкан, което прави тези съединения важни терапевтични средства при лечението, или при профилактиката на различни генерализирани, или локализиращи увреждания на костите, предизвикани от, или свързани с ненормалното резорбиране на костна тъкан. Виж Н. Fleisch, Bisphosphonates In Bone Disease, From The Laboratory To The Patient, 2nd Edition, Parthenon Publishing (1995), което е включено за справка тук изцяло.

Понастоящем, съществува голямо количество от предклинични и клинични данни за мощното бисфосфонатно съединение алендронат. Явни данни подсказват, че други бисфосфонати, като например райзедронат, тилудронат, ибандронат и золедронат имат много общи свойства с алендронат, включително висока потенциална възможност като инхибитори на остеокластното резорбиране на костна тъкан. Едно по-старо бисфосфонатно съединение, етидронат, също инхибира резорбиране на костна тъкан. Обаче за разлика от по-мощните бисфосфонати, етидронатът уврежда минерализирането при клинично използваните дози и може да доведе до нарастване на остеомалацията, състояние водещо до нежелателно понижаване на минерализацията на костите. Виж Boyce, B. F., Fogelman, I., Raltson, S. et al. (1984) Lancet 1(8381), pp. 821-824 (1984), и Gibbs, C. J., Aaron, J. E.; Peacock, M. (1986) Br. Med. J. 292, pp. 1227-1229 (1986), като и двете са включени тук за справка в тяхната цялост.

Въпреки техните лечебни качества, бисфосфонатите се адсорбират слабо от гастроинтестиналния тракт. Виж B. J. Gertz et al., Clinical Pharmacology of Alendronate Sodium, Osteoporosis Int., Suppl. 3: S13-16 (1993) и B. J. Gertz et al., Studies of the oral bioavailability of alendronate, Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol. 58, number 3, pp. 288-298 (September 1995), които са включени тук за справка в тяхната цялост. Интравенозното приложение се използва, за да се превъзмогне този проблем на

биодостъпност. Обаче интравенозното приложение е скъпо и неподходящо, по-специално когато на пациента трябва да се направи интравенозна инфузия траеща няколко часа при често повтарящи се поводи.

Ако оралното приложение на бисфосфонатите е желателно, относително високи дози трябва да се прилагат, за да се компенсира ниската биодостъпност от гастроинтестиналния тракт. За да се компенсира тази ниска биодостъпност обикновено се препоръчва пациентът да приеме бисфосфоната на празен стомах и да не приема нищо друго в продължение най-малко на 30 min след това. Обаче много пациенти намират нуждата от такова въздържане от храна на дневна основа за неподходящо. Освен това, оралното приложение се свързва с вредни гастроинтестинални ефекти, по-специално тези, отнасящи се до хранопровода Виж Fleisch Id. Изглежда, че тези ефекти се отнасят до дразнещите свойства на бисфосфоната в хранопровода, проблем, който се влошава от наличието на преминала обратно (рефлуксираща) стомашна киселина. Например, бисфосфонатът памидронат се свързва с езофагеални язви.

Виж E. G. Lufkin et al., Pamidronate: An Unrecognised Problem in Gastrointestinal Tolerability, *Osteoporosis International*, 4: 320-322 (1994), който е включен тук за справка в неговата цялост. Макар и не като общо правило, използването на алендронат се свързва с езофагити и/или езофагеални язви. Виж P. C. De Groen, et al., Esophagitis Associated With The Use Of Alendroate, *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 124, pp. 1016-1021 (1996), D. O. Castell, Pill Esophagitis - The Case of Alendroate, *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 124, pp. 1058-1059 (1996) и U. A. Liberman et al., Esophagitis and Alendroate, *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 124, pp. 1069-1070 (1996), които са включени тук за справка в тяхната цялост. Показано е, че степента на вредни гастроинтестинални ефекти на бисфосфонатите се повишава с увеличаване на дозата. Виж C. H. Chestnut et al., Alendroate Treatment of the Postmenopausal Osteoporotic Woman: Effect of Multiple Dosages on Bone Mass and Bone Remodelling, *The American Journal of Medicine*, vol. 99, pp. 144-152, (August 1995), който е включен тук за справка в неговата цялост. Също

така, изглежда че тези вредни езофагеални ефекти се появяват преобладаващо при пациенти, които не приемат бисфосфоната с адекватното количество течност, или които лягат веднага след приемането на дозата, като по този начин увеличават възможността за езофагеален рефлукс.

Настоящата орална бисфосфонатна терапия обикновено се разделя на две категории: (1) тези терапии, които използват непрекъснато дневно лечение, и (2) тези терапии, които използват цикличен режим на лечение и периоди на почивка.

Режимите на непрекъснато дневно лечение обикновено включват постоянно приложение на относително ниски дози от бисфосфонатното съединение, с цел доставяне на желаната кумулативна терапевтична доза през курса на терапевтичния период. Обаче непрекъснатото дневно дозиране има потенциалното неудобство да причинява вредни гастроинтестинални ефекти, дължащи се на повтарящото се, непрекъснато и допълнително дразнене на гастроинтестиналния тракт. Също така, поради това, че бисфосфонатите трябва да се приемат на празен стомах, последвано от неприемане на храна и поддържане на изправено положение в продължение най-малко на 30 min, много пациенти смятат дневното дозиране за обременяващо. Поради това тези фактори могат да попречат на съгласието на пациента, и в някои случаи често изискват спиране на лечението.

Режимите на циклично лечение са развити, понеже някои бисфосфонати, като например етидронат, когато се приемат дневно в продължение на повече от няколко дни, имат неудобството да предизвикат остро влошаване на минерализацията на костите, тоест, остеомаляция. U. S. Patent No. 4,761,406, to Flora et al, issued August 2, 1988, който е включен тук за справка в неговата цялост, описва цикличен режим, разработен като опит да се сведе до минимум влошаване на минерализацията на костите, като при това се осъществява терапевтичен антирезорбтивен ефект. В общи линии, режимите на циклично лечение се характеризират като такива, които са интирмитантни (с прекъсвания), като противоположни на режимите на непрекъснатото дневно лечение, като и двата вида режими на лечение имат периоди на лечение, през които бисфосфонатът се прилага, и периоди без лечение,

през които да се даде възможност на нивото на системата на бисфосфоната да възстанови основната линия (изходното ниво). Обаче, изглежда, че режимите на циклично лечение, в сравнение с непрекъснатото дозиране, водят до намаляване на терапевтичната антирезорбтивна ефикасност. Данни от райзедронат подсказват, че понастоящем цикличното дозиране е по-малко ефективно, отколкото непрекъснатото дневно дозиране, по отношение постигането на максимални антирезорбтивни ефекти на костна тъкан. Виж L. Mortensen, et al., Prevention Of Early Postmenopausal Bone Loss By Risedronate, Journal of Bone and Mineral Research, vol. 10, Supp, 1, p. s1-40 (1995), който е включен тук за справка в неговата цялост. Освен това, тези циклични режими не елиминират, или не свеждат до минимум неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, поради това, че за тези режими е характерно използването на периоди с многобройни дневни дозирания. Също така, цикличните режими са неудобни за приложение и имат неудобството на по-малко сътрудничене от страна на пациента, и следователно, на компрометиране на терапевтичната ефикасност. U. S. Patent No. 5,366,965, to Strein, issued November 22, 1994, който е включен тук за справка в неговата цялост, се опитва да обърне проблема на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти посредством приложение на полифосфонатно съединение, било орално, подкожно, или интравенозно, съгласно интермитентна схема на дозиране, имаща и период на инхибиране на резорбирането на костната тъкан, и нелечебен период на почивка. Обаче режимът има неудобството, че не е непрекъснат и регулярен, и изисква нелечебни периоди, в границите на 20 до 120 дена. PCT Application No. WO 1995/030421, to Goodship et al., published November 16, 1995, която е включена тук за справка в нейната цялост, описва методи за предотвратяване на разхлабване и разместване на протеза, използвайки различни бисфосфонатни съединения. Описва се приложението на веднъж седмично частична доза от бисфосфоната. Обаче литературата специфично не успява да посочи изходът от неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, или да опише приложение на по-големи, или многобройни дозирания.

От текущите проучвания се вижда, че и двата режима - и на ежедневното, и на циклич-

ното лечение, имат недостатъци, и че е необходимо да се създаде режим на дозиране, който да превъзмогне тези недостатъци. Съгласно настоящото изобретение, е установено, че неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, които могат да са свързани с режима на ежедневното, или с режима на цикличното дозиране, могат да се сведат до минимум посредством приложение на бисфосфоната при относително висока единична доза, съгласно схема за непрекъснато дозиране, имаща интервали на дозиране, избрани от групата, състояща се от дозиране веднъж на седмица, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно. С други думи, установено е, че приложението на бисфосфоната при висока относителна доза при ниска относителна честота на дозирането предизвиква по-малко неблагоприятни гастроинтестинални ефекти, по-специално езофагеални ефекти, в сравнение с приложението на ниска относителна доза при висока относителна честота на дозирането. Този резултат е изненадващ, като се имат предвид проучванията, подсказващи, че се очаква неблагоприятните гастроинтестинални ефекти да се увеличават, като функция от повишаването на дозата на бисфосфоната. Такива методи за приложение съгласно настоящото изобретение биха били особено благоприятни при лечението на пациенти, които са идентифицирани като страдащи от, или са податливи на гастроинтестинални смущения, например заболявания свързани с гастроинтестинален рефлукс (тоест "GERD"), езофажити, диспепсия, (тоест heartburn), язви, и други свързани с това заболявания. При такива пациенти конвенционалната бисфосфонатна терапия би могла потенциално да влоши, или да индуцира такива гастроинтестинални смущения.

От гледна точка на удобството на пациента, методите съгласно изобретението могат също така да бъдат по-подходящи, отколкото режимите на ежедневно, или циклично дозиране. Пациентите биха могли да бъдат подложени по-рядко на неудобството, че трябва да взимат лекарството на празен стомах, и че трябва да се въздържат от приемане на храна в продължение най-малко 30 min след приемането на дозата. Освен това, няма да има нужда пациентите да спазват сложен режим на дозиране. Вероятно методите съгласно настоящото изобретение имат

предимството да подпомогнат по-добре съгласието на пациентите, което на свой ред може да се преобърне в по-добра терапевтична ефикасност.

Цел на настоящото изобретение е да осигури методи за инхибиране на резорбирането на костна тъкан и на болестите, свързани с това.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури методи за лечение на ненормалното резорбиране на костна тъкан и на болестите, свързани с това.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури методи за предотвратяване на ненормалното резорбиране на костна тъкан и на болестите, свързани с това.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури методи, които са методи за орално приложение.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи за приложение при човек.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи за приложение при пациенти, които са идентифицирани като страдащи от, или са податливи на гастроинтестинални смущения, например болести свързани с гастроинтестинален рефлукс (тоест "GERD"), езофажити, диспепсия (тоест heartburn), язви и други болести, свързани с това. Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи, като в същото време се свежда до минимум появата на вредни гастроинтестинални ефекти, или възможността за такива.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи, съдържащи схема за непрекъснато дозиране, имащи интервали на дозиране, избрани от групата, състояща се от седмично дозиране, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи, съдържащи схема за непрекъснато дозиране, имаща периодичност на дозиране в границите от около веднъж на всеки 3 дни, до около веднъж на всеки 16 дни.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури такива методи, характеризиращи се с това, че схемата за непрекъснато дозиране се поддържа докато се постигне желания терапевтичен ефект.

Друга цел на настоящото изобретение е да лекува, или да предотвратява ненормалното резорбиране на костна тъкан при бозайник, страдащ от остеопороза, за предпочитане при човек, страдащ от остеопороза.

Друга цел на настоящото изобретение е да осигури фармацевтични състави и набори (китове), полезни за методите описани тук.

Тези, и други цели стават съвсем ясни от подробното описание, което следва.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до методи за инхибиране резорбирането на костна тъкан при бозайници, които се нуждаят от това, като се свеждат до минимум появата на вредни гастроинтестинални ефекти, или възможността за такива, като посоченият метод се състои в орално приложение върху посочения бозайник на фармацевтично ефективно количество от бисфосфонат под формата на единична доза, съгласно схема за непрекъснато дозиране, имаща интервал на дозиране, избран от групата, състояща се от дозиране веднъж седмично, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно, при което посочената схема за непрекъснато дозиране се поддържа докато при посочения бозайник се постигне желания терапевтичен ефект.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи, съдържащи схема за непрекъснато дозиране, имаща периодичност на дозиране в границите от около веднъж на всеки 3 дни, до около веднъж на всеки 16 дни.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи за лечение на ненормалното резорбиране на костна тъкан при бозайник, който се нуждае от такова лечение.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи за предотвратяване на ненормалното резорбиране на костна тъкан при бозайник, който се нуждае от такова предотвратяване.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до такива методи, които са полезни за човека.

При други варианти за изпълнение, нас-

тоящото изобретение се отнася до такива методи, които са полезни за хора, които са идентифицирани като страдащи от, или са податливи на горни гастроинтестинални смущения.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи за лечение, или за предотвратяване на остеопороза при бозайници.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи за лечение, или за предотвратяване на остеопороза при човека.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи за инхибиране на резорбирането на костна тъкан, или за лечение, или за предотвратяване на ненормалното резорбиране на костна тъкан при човека, състоящи се в приложение върху посочения човек от около 8,75 mg до около 140 mg, на базата на активна база алендронова киселина, на бисфосфонат, избран от групата, състояща се от алендронат, от фармацевтично приемлива негова сол и от тяхна смес.

При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав, съдържащ от около 8,75 mg до около 140 mg, на базата на активна база алендронова киселина, на бисфосфонат, избран от групата, състояща се от алендронат, от фармацевтично приемлива негова сол и от тяхна смес.

Всички проценти и съотношения, използвани тук, с изключение на случаите, когато се посочва друго, са тегловни. Настоящото изобретение може да съдържа, да се състои от, или в основни линии да се състои от основните съставни части, компоненти, както и от съставни части по избор, компоненти, и методи, описани тук.

Кратко описание на фигурите

Фигура 1 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено веднага след инфузия на последното от пет отделни единични дози на 50 ml симулиран стомашен сок, приложен през пет последователни дни.

Фигура 2 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и

еозин) от животно, умъртвено веднага след инфузия на последното от пет отделни единични дози на 50 ml от 0,20 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок, приложен през пет последователни дни.

Фигура 3 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено 24 h след инфузия с единична доза от 50 ml от 0,80 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок.

Фигура 4 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено 7 дни след инфузия на единична доза от 50 ml от 0,80 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок.

Фигура 5 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено 7 дни след инфузия на последното от 4 отделни единични дози на 50 ml от 0,80 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок, приложен веднъж седмично, тоест, веднъж на всеки 7 дни.

Фигура 6 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено 4 дни след инфузия на последното от 8 отделни единични дози на 50 ml от 0,40 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок, приложен два пъти седмично, тоест, веднъж на всеки 3-4 дни.

Фигура 7 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено веднага след инфузия на последното от пет отделни единични дози на 50 ml от 0,20 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок, приложен през пет последователни дни.

Фигура 8 е микрофотография (общо увеличение 270X) на кучешка езофагеална тъкан (залята с парафин и оцветена с хематоксилин и еозин) от животно, умъртвено веднага след инфузия на последното от пет отделни единични дози на 50 ml от 4,0 mg/ml алендронат в симулиран стомашен сок, приложен през пет последователни дни.

Описание на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до метод, за предпочитане метод за орално приложение, за инхибиране резорбирането на костна тъкан при бозайници, които се нуждаят от това, като се свежда до минимум появата на вредни гастроинтестинални ефекти, или възможността за това. Настоящото изобретение се отнася до методи за лечение, или за предотвратяване на ненормалното резорбиране на костна тъкан при бозайници, които се нуждаят от такова лечение, или от предотвратяване. Методите съгласно настоящото изобретение се състоят в орално приложение върху бозайник на фармацевтично ефективно количество от бисфосфонат под формата на единична доза, съгласно схема за непрекъснато дозиране, имаща интервал на дозиране, избран от групата, състояща се от дозиране веднъж седмично, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно. При други варианти за изпълнение, настоящото изобретение се отнася до методи, съдържащи схема за непрекъснато дозиране, имаща периодичност на дозиране в границите от около веднъж на всеки 3 дни, до около веднъж на всеки 16 дни. Характерно е, че схемата за непрекъснато дозиране се поддържа, докато се постигне желан терапевтичен ефект при бозайника.

Настоящото изобретение използва по-високи единични дози от бисфосфонат при всяка точка на дозиране, отколкото характерното приложение, и все пак поради избраната схема на дозиране, възможностите за неблагоприятни гастроинтестинални ефекти са сведени до минимум. Освен това, методът е по-подходящ, поради това, че неудобствата, свързани с ежедневното дозиране са сведени до минимум.

Методите съгласно настоящото изобретение обикновено се прилагат върху бозайници, които се нуждаят от бисфосфонатно лечение. За предпочитане бозайниците са пациенти човешки същества, по-специално хора, които се нуждаят от инхибиране на резорбирането на костна тъкан, като например пациенти, които се нуждаят от лечение, или предотвратяване на ненормално резорбиране на костна тъкан.

Методите за приложение съгласно настоящото изобретение са по-специално полезни при приложение на бисфосфонатна терапия върху па-

циенти хора, които са идентифицирани като страдащи от, или са податливи на гастроинтестинални болести, например GERD, езофагити, диспепсия, язви и други. При такива пациенти конвенционалната бисфосфонатна терапия би могла да влоши, или да индуцира такива гастроинтестинални болести.

Терминът “фармацевтично ефективно количество”, така както се използва тук, означава онова количество от бисфосфонатното съединение, което ще предизвика желан терапевтичен ефект, или отговор, когато се приложи съгласно желан режим на лечение. Предпочитано фармацевтично ефективно количество от бисфосфоната е количеството, което инхибира резорбирането на костна тъкан.

Терминът “се свежда до минимум появата на вредни гастроинтестинални ефекти, или възможността за това”, така както се използва тук, означава редуциране, предотвратяване, понижаване, или намаляване на появата на, или на възможността за появата на нежелани странични ефекти в гастроинтестиналния тракт, тоест, в хранопровода, в стомаха в червата и ректума, особено в горната част на гастроинтестиналния тракт, тоест, в хранопровода и в стомаха. Без да се ограничават, вредните гастроинтестинални ефекти включват, но не се ограничават от GERD, езофагит, диспепсия, езофагеално дразнене, езофагеална перфорация, коремни болки и констипация.

Терминът “ненормално резорбиране на костна тъкан”, така както се използва тук, означава такава степен на резорбиране на костна тъкан, която надвишава степента на формиране на костна тъкан, било локално, или в целия скелет. Алтернативно, “ненормално резорбиране на костна тъкан” може да е свързано с формирането на костна тъкан, имаща ненормална структура.

Терминът “инхибиране на резорбиране на костна тъкан”, така както се използва тук, означава лечение, или предотвратяване на резорбиране на костна тъкан посредством директно, или индиректно изменение на формирането на остеокласти, или на тяхната активност. Инхибиране на резорбирането на костна тъкан се отнася до лечение, или до предотвратяване на загуба на костна тъкан, по-специално инхибирането на отстраняването на съществуваща костна тъкан от

минералната фаза и/или фазата на органичния матрикс, посредством директно, или индиректно изменение на формирането на остеокласти, или на тяхната активност.

Термините “непрекъсната схема”, или “схема за непрекъснато дозиране”, така както се използват тук, означават, че режимът на дозиране се повтаря, докато се постигне желания терапевтичен ефект. Непрекъснатата схема, или схемата за непрекъснато дозиране се разграничава от циклични интермитентни приложения.

Терминът “докато се постигне желания терапевтичен ефект”, така както се използва тук, означава, че бисфосфонатното съединение се прилага непрекъснато, съгласно избраната схема на дозиране, до момента, когато търсеният клиничен, или медицински ефект за заболяването, или за състоянието се наблюдава от клинициста, или от изследователя. При методите на лечение съгласно настоящото изобретение, бисфосфонатното съединение се прилага непрекъснато, докато се установи желаната промяна в масата, или в структурата на костна тъкан. В тези случаи постигането на увеличаване на костната маса, или заместване на ненормалната костна структура с по-нормална костна структура са желаните цели. При методите за предотвратяване съгласно настоящото изобретение, бисфосфонатното съединение се прилага непрекъснато толкова дълго, колкото е необходимо, за да се предотврати нежеланото състояние. В тези случаи целта често е поддържането на плътността на костната маса. Без да са ограничаващи, примерите за периодите на приложение могат да бъдат в границите от около 2 седмици до края на живота на бозайника. При човек, периодите на приложение могат да бъдат в границите от около 2 седмици до края на живота му, за предпочитане от около 2 седмици до около 20 години, по-предпочитано е от около 1 месец до около 20 години, по-предпочитано е от около 6 месеца до около 10 години, а най-предпочитано е от около година до около 10 години.

Методи съгласно настоящото изобретение

Настоящото изобретение съдържа методи за инхибиране резорбирането на костна тъкан при бозайници. Настоящото изобретение също така съдържа методи за лечение на ненормално резорбиране на костна тъкан при бозайници. Настоящото изобретение също така съдържа методи за предотвратяване на ненормално резор-

биране на костна тъкан при бозайници. В предпочитан вариант за изпълнение съгласно настоящото изобретение бозайникът е човек.

Методите съгласно настоящото изобретение нямат неудобствата на сегашните общоприети методи за лечение, които могат да предизвикат, или да повишат възможността за поява на неблагоприятни гастроинтестинални ефекти, или които изискват обременителни, нередовни, или сложни режими на дозиране.

Настоящото изобретение съдържа схема за непрекъснато дозиране, чрез която единичната доза от бисфосфоната се прилага редовно, съгласно интервалите на дозиране, избрани от групата, състояща се от дозиране веднъж седмично, дозиране два пъти седмично, двуседмично дозиране и дозиране два пъти месечно. Под дозиране веднъж седмично се разбира, че единичната доза от бисфосфоната се прилага веднъж в седмицата, тоест, веднъж за период от седем дни, за предпочитане в един и същи ден на всяка седмица. При режим на дозиране веднъж седмично единичната доза обикновено се прилага приблизително на всеки седем дни. Без да е ограничаващ, пример за режим на дозиране веднъж седмично установява редът на приложението на единичната доза от бисфосфоната всяка неделя. За предпочитане е единичната доза да не се прилага в последователни дни, но режимът на дозиране веднъж седмично може да включва режим на дозиране, при който единичните дози се прилагат през два последователни дни, спадащи в периоди от две различни седмици.

Под дозиране два пъти седмично се разбира, че единичната доза от бисфосфоната се прилага два пъти в седмицата, тоест, два пъти за период от седем дни, за предпочитане в едни и същи два дена на всеки период; от една седмица. При режим на дозиране два пъти седмично всяка единична доза обикновено се прилага приблизително на всеки три до четири дни. Без да е ограничаващ, пример за режим на дозиране два пъти седмично установява редът на приложението на единичната доза от бисфосфоната всяка неделя и всяка сряда. За предпочитане е единичните дози да не се прилагат в един и същи, или в последователни дни, но режимът на дозиране два пъти седмично може да включва режим на дозиране, при който единичните дози се

прилагат през два последователни дни, спадащи в едноседмичен период, или 6 периоди от различни седмици.

Под двуседмично дозиране се разбира, че единичната доза от бисфосфоната се прилага веднъж за период от две седмици, тоест, веднъж за период от четиринадесет дни, за предпочитане в един и същи ден на всеки период от две седмици. При двуседмичен режим на дозиране всяка единична доза обикновено се прилага приблизително на всеки четиринадесет дни. Без да е ограничаващ, пример за режим на двуседмично дозиране установява редът на приложението на единичната доза от бисфосфоната всяка втора неделя. За предпочитане е единичната доза да не се прилага в последователни дни, но режимът на двуседмично дозиране може да включва режим на дозиране, при който единичната доза се прилага в два последователни дни, спадащи в два различни двуседмични периода.

Под дозиране два пъти месечно се разбира, че единичната доза от бисфосфоната се прилага два пъти, тоест, два пъти за период от календарен месец. При режима на дозиране два пъти месечно, дозите за предпочитане се дават в едни и същи две дати на всеки месец. При режим на дозиране два пъти месечно всяка единична доза обикновено се прилага приблизително на всеки четиринадесети до шестнадесети дни. Без да е ограничаващ, пример за режим на дозиране два пъти месечно установява редът на дозирането в, или около първия ден на месеца, и в, или около петнадесетия ден на месеца, тоест, в средата на месеца. За предпочитане е единичните дози да не се прилагат в един и същи, или в последователни дни, но режимът на дозиране два пъти месечно може да включва режим на дозиране, при който единичните дози се прилагат през два последователни дни, спадащи в едномесечен период, или в различни месечни периоди. Режимът на дозиране два пъти месечно се дефинира тук като различен от, и като необхващащ режима на двуседмично дозиране, тъй като двата режима имат различна периодичност и водят до приложение на различен брой дози в продължение на дълги периоди от време. Например, в продължение на период от една година, общо около двадесет и четири дози ще се приложат съгласно режимът на дозиране два пъти месечно (тъй като има дванадесет календарни

месеци в една година), докато общо около двадесет и шест дози ще се приложат съгласно режимът на двуседмично дозиране (тъй като има около петдесет и две седмици в една година).

В други варианти за изпълнение, или описания съгласно настоящото изобретение, периодичността на даване на единичната доза е в границите от около веднъж на всеки 3 дни до около веднъж на всеки 16 дни.

Методите и съставите съгласно настоящото изобретение са полезни за инхибиране на резорбирането на костна тъкан и за лечение и за предотвратяване на ненормалното резорбиране на костна тъкан и на болестите, свързани с това. Тези болести включват както генерализирана, така и локализирана загуба на костна тъкан. Също така, създаването на костна тъкан, имаща ненормална структура, както е при болестта на Paget, може да е свързано с ненормално резорбиране на костна тъкан. Терминът “генерализирана загуба на костна тъкан” означава загуба на костна тъкан в множество части от скелета, или в цялата скелетна система. Терминът “локализирана загуба на костна тъкан” означава загуба на костна тъкан в един, или в няколко специфични, определени части от скелета.

Генерализирана загуба на костна тъкан често е свързана с остеопороза. Остеопорозата се явява най-общо при жени в климактериум, при които продуцирането на естроген е силно намалено. Обаче остеопорозата може също така да се индуцира от стероиди и се наблюдава при мъже в напреднала възраст. Остеопорозата може да се индуцира от заболяване, например, от ревматоиден артрит, тя може да се индуцира от вторични причини, например, глюкокортикоидна терапия, или това може да се случи и от неопределени причини, например, идиопатична остеопороза. Съгласно настоящото изобретение, предпочитаните методи включват лечението, или предотвратяването на ненормалното резорбиране на костна тъкан при човек, страдащ от остеопороза.

Локализирана загуба на костна тъкан е свързана с периодонтални заболявания, с фрактури на костите и остеолиза в близост до протеза (с други думи, когато резорбиране на костна тъкан се появява в близост до протезен имплант).

Генерализирана, или локализирана загуба на костна тъкан може да се появи от

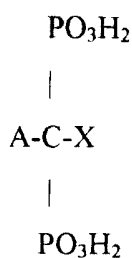
заболяване, което често е проблем за онези, които са ограничени в легло, или в инвалидна количка, или за тези, които имат обездвижена част на крайник поставен в шина, или на изтегляне (екстензия).

Методите и съставите съгласно настоящото изобретение са полезни за лечение, или за предотвратяване на следните състояния, или заболявания: остеопороза, която може да включва остеопороза в климактериума, индуцирана от стероиди остеопороза, остеопороза при мъжете, остеопороза индуцирана от заболяване, идиопатична остеопороза; болест на Paget; ненормално преобръщане на костите; периодонтално заболяване; локализирана загуба на костна тъкан е свързана с остеолиза в близост до протеза; и фрактури на костите.

Методите съгласно настоящото изобретение са предназначени да изключат специфично методите за лечение и/или за предотвратяване на разхлабване и разместване на протези при бозайници, както е описано в PCT application WO 1995/030421, to Goodship et al., published November 16, която е включена тук за справка в нейната цялост.

Бисфосфонати

Методите и съставите съгласно настоящото изобретение съдържат бисфосфонати. Бисфосфонатите съгласно настоящото изобретение съответстват на химическата формула



където

A и X независимо един от друг се избират от групата, състояща се от H, OH, халоген, NH₂, SH, фенил, C1-C30 алкил, C1-C30 заместен алкил, C1-C10 алкил, или диалкил заместен NH₂, C1-C10 алкокси, тио, заместен с C1-C10 алкил или с фенил, заместен с C1-C10 алкил фенил, пиридил, фуранил, пиролидинил, имидазол и бензил.

В посочената по-горе формула алкиловите групи, които могат да са с права, с разклонена,

или с циклична верига, осигурените достатъчно атоми, се избират за химическата формула. Заместеният C1-C30 алкил може да включва голямо разнообразие от заместители, примерите за които, без да са ограничаващи, включват тези, избрани от групата, състояща се от фенил, пиридил, фуранил, пиролидинил, имидазол, C1-C10 алкил, или диалкил заместен NH₂, OH, SH, и C1-C10 алкокси. В посочената по-горе формула A може да включва X, а X може да включва A, така че двете части могат да образуват част от една и съща циклична структура.

Посочената по-горе формула също така може да обхваща комплексни карбоциклени, ароматни структури и структури с хетеро атоми за A и/или за X заместители, примерите за които, без да са ограничаващи включват нафтил, хинолин, изохинолин, адамантил и хлорфенилтио.

Предпочитани структури са онези, в които A се избира от групата, състояща се от H, OH и халоген, а X се избира от групата, състояща се от C1-C30 алкил, C1-C30 заместен алкил, халоген и C1-C10 алкил или фенил заместен тио.

Още по предпочитани структури са тези в които A се избира от групата, състояща се от H, OH и Cl, а X се избира от групата, състояща се от C1-C30 алкил C1-C30 заместен алкил, C1 и хлорфенилтио.

Най-предпочитани структури са тези, в които A е OH, а X 3 аминокпропилна част, така че съединението, което се получава е 4-амино-1-хидроксипропилен-1,1-бисфосфонат, тоест, алендронат.

Фармацевтично приемливите соли и производни на бисфосфонатите също се използват тук. Примерите за соли, без да са ограничаващи, включват тези, избрани от групата, състояща се от алкален метал, алкалоземен метал, амоняк и амоняк, заместен с моно, ди, три, или тетра C1-C30 алкил. Предпочитани соли са тези, избрани от групата, състояща се от натриеви калиеви, калциеви, магнезиеви и амониеви соли. Примерите за производни, без да са ограничаващи, включват тези, избрани от групата, състояща се от естери, хидрати и амиди.

“Фармацевтично приемливи” така както се използва тук означава, че солите и производните на бисфосфонатите имат едни и същи общи фармакологични свойства като формата

на свободната киселина, от която те са производни и са приемливи от гледна точка на токсичността.

Би трябвало да се отбележи, че термините “бисфосфонат” и “бисфосфонати”, така както се използват тук, отнасящи се до терапевтичните средства съгласно настоящото изобретение, са предназначени също така да обхващат дифосфонати, бисфосфоновы киселини и дифосфоновы киселини, така както и соли и производни на тези продукти. Използването на специфична номенклатура, отнасяща се до бисфосфонат или до бисфосфонати, не е предназначено да ограничава обхвата на настоящото изобретение, освен ако не се посочва нещо специфично. Поради смесената номенклатура, която се използва понастоящем в тази, или в обикновената област на техниката, що се касае до специфичното тегло, или до процентното съдържание на бисфосфонатно съединение съгласно настоящото изобретение, то е на базата на теглото на активна база алендронова киселина, освен ако не се посочва нещо друго. Например, изразът “около 70 mg от инхибиращ резорбиранието на костна тъкан бисфосфонат, избран от групата, състояща се от алендронат, негови фармацевтично приемливи соли, и техни смеси, на базата на теглото на активна база алендронова киселина” означава, че количеството на избраното бисфосфонатно съединение се изчислява на базата на 70 mg алендронова киселина.

Без да са ограничаващи, примерите за използваните тук полезни бисфосфонати, включват следните:

Алендронова киселина, 4-амино-1-хидроксипропилиден-1,1-бисфосфонова киселина.

Алендронат (известен също като натриев алендронат, или като моонатриев трихидрат), моонатриев трихидрат на 4-амино-1-хидроксипропилиден-1,1-бисфосфонова киселина.

Алендронова киселина и алендронат са описани в US patents 4,922,007, to Kieczkowski et al., issued May 1, 1990, и 5,019,651, to Kieczkowski, issued May 28, 1991, като и двата са включени тук за справка в тяхната цялост.

Циклохептиламинометилден-1,1-бисфосфонова киселина, YM 175, Yamaguchi (цимадронат), както е описан в US patents 4,970,335, to Isomura et al., issued November 13, 1990, който е включен тук за справка в неговата цялост.

1,1-дихлорметилден-1,1-дифосфонова киселина (клодронова киселина), и динатриевата сол (клодронат, Proctor and Gamble) са описани в Belgium Patent 672,205 (1966) и J. Org. Chem. 32, 4111 (1966), като и двата са включени тук за справка в тяхната цялост.

1-хидрокси-3-(1-пирролидинил)-пропилиден-1,1-бисфосфонова киселина (ЕВ-1053).

1-хидроксиетан-1,1-дифосфонова киселина (етидронова киселина).

1-хидрокси-3-(N-метил-N-пентиламино)пропилиден-1,1-бисфосфонова киселина, известна още като ВМ-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronate), е описана в US patent 4,927,814, issued May 22, 1990, който е включен тук за справка в новата цялост.

6-амино-1-хидроксихексилден-1,1-бисфосфонова киселина (неридронат).

3-(диметиламино)пропилиден-1,1-бисфосфонова киселина (олпадронат).

3-амино-1-хидроксихексилден-1,1-бисфосфонова киселина (памидронат).

[2-(2-пиридинил)етилиден]-1,1-бисфосфонова киселина (пиридронат) е описана в US patent 4,761,406, който е включен тук за справка в неговата цялост.

1-хидрокси-2-(3-пиридинил)-етилиден-1,1-бисфосфонова киселина (райздронат).

4-(хлорфенил)тиометан-1,1-дифосфонова киселина (тилудронат), както е описана в US patent 4,876,248, to Breliere et al., October 24, 1989, който е включен тук за справка в неговата цялост.

1-хидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)етилиден-1-бисфосфонова киселина (золедронат).

Предпочитани са бисфосфонати, избрани от групата, състояща се от алендронат, цимадронат, клодронат тилудронат, етидронат, ибандронат, райздронат, пиридронат, памидронат, золендронат, техни фармацевтично приемливи соли и техни смеси.

По-предпочитан е алендронат, фармацевтично приемливи негови соли и техни смеси.

Най-предпочитан е моонатриев алендронат трихидрат.

Фармацевтични състави

Полезните състави, използвани съгласно настоящото изобретение съдържат фармацевтично ефективно количество бисфосфонат. Бисфосфонатът се прилага обикновено в смес с

подходящи фармацевтични разредители, инертни пълнители, или носители, общо означаващи се тук като “продукти-пълнители”, подходящо избрани, като се има предвид орално приложение, тоест, таблетки, капсули, еликсири, сиропи, ефервесцентни (бурно отделящи газове) състави, прахове и подобни на тях, и в съответствие с конвенционалните фармацевтични практики. Например, за орално приложение под формата на таблетки, капсули, или прахове, активната съставна част може да се комбинира с орален, нетоксичен, фармацевтично приемлив инертен носител, като например лактоза, нишесте, глюкоза, метилцелулоза, магнезиев стеарат, манитол, сорбитол, натриева кроскармелоза и други подобни; за орално приложение под формата на течности, например еликсири и сиропи, ефервесцентни състави, съставните части на лекарството за орално приложение могат да се комбинират с който и да е орален, нетоксичен, фармацевтично приемлив инертен носител, като например етанол, глицерол, вода и други подобни. Освен това, при желание, или когато това се налага, могат също така да се включат подходящи слепващи средства, смазващи средства, дезинтегриращи средства, буфери, покривен слой и оцветяващи средства. Подходящите слепващи средства могат да включват нишесте, желатин, естествени захари като глюкоза, безводна лактоза, втечнена лактоза, бета лактоза и зърнени подсладителни, естествени и синтетични смоли, като например акация, кизелгур, трагант, или натриев алгинат, карбоксиметил целулоза, полиетилен гликол, восъци и други подобни. Смазващите средства, използвани в тези форми за дозиране включват натриев олеат, натриев стеарат, магнезиев стеарат, натриев бензоат, натриев ацетат, натриев хлорид и други подобни. Особено предпочитано лекарствено средство за приложение под формата на таблетки за мононатриев алендронат трихидрат е това, описано в US patents No. 5,358,941, to Vechar et al., issued October 25, 1994, който е включен тук за справка в неговата цялост. Съединенията, използвани съгласно настоящия метод могат също да се свързват с разтворими полимери като мишенни носители на лекарството. Такива полимери могат да включват поливинилпиролонидон, пиранови съполимери, полихидроксипропилметакриламид и други подобни.

Точното дозиране на бисфосфоната варира в съответствие със схемата за дозиране, силата при орално приложение на специално избран бисфосфонат, възрастта, големината, пола и състоянието на бозайника, или на човека, естеството и тежестта на заболяването, което трябва да се лекува и други важни медицински физически фактори. Така например, точно фармацевтично ефективно количество не може да се специфицира предварително и може лесно да се определи от лекуващия, или от клинициста. Подходящите количества могат да се определят посредством рутинни експерименти от животински модели и от клинични изследвания при човек. В общи линии, избира се подходящо количество бисфосфонат, за да се получи инхибиращ ефект спрямо резорбирането на костна тъкан, тоест, прилага се количество, инхибиращо резорбирането на костна тъкан. При човек, ефективната орална доза бисфосфонат е характерно от около 1,5 до около 6000 microg/kg телесно тегло и за предпочитане е около 10 до около 2000 microg/kg телесно тегло.

При човек съставите за орално приложение съдържат алендронат, фармацевтично приемливи негови соли, или фармацевтично приемливи негови производни, формите за единично дозиране обикновено съдържат от около 8,75 mg; 90 около 140 mg от алендронатното съединение, на базата на теглото на активна база алендроната киселина.

При дозирането веднъж на седмица, единичната орална доза съдържа от около 17.5 mg до около 70 mg от алендронатното съединение, на базата на теглото на активна база алендроната киселина. Примерите за орални дози при дозиране веднъж седмично включват единична доза, която е полезна за предотвратяване на остеопороза, съдържаща около 35 mg от алендронатното съединение и единична доза, която е полезна за лечение на остеопороза, съдържаща около 70 mg от алендронатното съединение.

При дозирането два пъти на седмица, единичната орална доза съдържа от около 8,75 mg до около 35 mg от алендронатното съединение, на базата на теглото на активна база алендроната киселина. Примерите за орални дози при дозирането два пъти на седмица включват единична доза, която е полезна за предотвратяване на остеопороза, съдържаща около 17,5 mg от ален-

дронатното съединение, и единична доза, която е полезна за лечение на остеопороза, съдържаща около 35 mg от алендронатното съединение.

При двуседмично дозиране, или при дозиране два пъти на месец, единичната орална доза съдържа от около 35 mg до около 140 mg от алендронатното съединение, на базата на теглото на активна база алендронова киселина. Примерите за орални дози при двуседмично дозиране, или при дозирането два пъти на месец включват единична доза, която е полезна за предотвратяване на остеопороза, съдържаща около 70 mg от алендронатното съединение, и единична доза, която е полезна за лечение на остеопороза, съдържаща около 140 mg от алендронатното съединение.

Без да ограничават изобретението, примерите за състави с орално приложение, съдържащи алендронат, както и други бисфосфонати, се илюстрират от примерите, които следват по-нататък.

Последователно приложение на блокери на рецептора на хистамин H₂ и/или инхибитори на протонна помпа с бисфосфонати

При следващите варианти за изпълнение, методите и съставите съгласно настоящото изобретение могат също така да съдържат блокер на рецептора на хистамин H₂, (тоест, антагонист) и/или инхибитор на протонна помпа. Блокерите на рецептора на хистамин H₂ и/или инхибиторите на протонна помпа са добре известни терапевтични средства за повишаване стомашното рН. Виж L. J. Nixon, et al., *Current trends in the Pharmacotherapy for Peptic Ulcer Disease*, Arch. Intern. Med., vol. 152, pp. 726-732 (April 1992), който е включен тук за справка в неговата цялост. Съгласно настоящото изобретение се установява, че последователното орално приложение на блокер на рецептора на хистамин H₂, и/или инхибитор на протонна помпа, последвано от бисфосфонат, може да помогне за следващо свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти. Съгласно тези варианти за приложение, блокерът на рецептора на хистамин H₂, и/или инхибиторът на протонна помпа се прилага от около 30 min до около 24 h преди приложението на бисфосфоната. Съгласно по-предпочитани варианти за приложение, блокерът на рецептора на хистамин H₂, и/или инхибиторът на протонна помпа се прилага от около

30 min до около 12 h преди приложението на бисфосфоната.

Дозата на блокера на рецептора на хистамин H₂, и/или инхибиторът на протонна помпа зависи от специално избраното съединение и от факторите, свързани с бозайника, който трябва да се лекува, тоест, големина, здравословно състояние, и т.н.

Без да ограничават изобретението, примерите за блокери на рецептора на хистамин H₂ и/или инхибитори на протонна помпа включват тези, избрани от групата, състояща се от циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин, омепразол и ланзопразол.

Набори (китове) за лечение

При следващите варианти за изпълнение настоящото изобретение се отнася до набор за подходящо и ефективно осъществяване на методите, в съответствие с настоящото изобретение. Такива набори са по-специално предназначени за доставяне на твърди форми за орално приложение, такива като таблетки, или капсули. Такъв набор за предпочитане включва множество единични дози. Такива набори могат да включват карта (лента), имаща дозите, определени според реда на предвижданото им използване. Пример за такъв набор е "опаковка блистер". Опаковките блистер са добре известни в опаковъчната промишленост и се използват широко за пакетирате на фармацевтични форми за единично дозиране. При желание, може да се осигури паметен указател, например, под формата на числа, букви, или други означения, или с вграден календар, посочващ дните съгласно схемата на лечение, в които могат да се прилагат дозите. Алтернативно, дози плацебо, или калциеви, или диетични добавки, било под формата на еднакви, или на различни от бисфосфонатните дози, могат да се включат, за да осигурят набор, в който дозата се приема всеки ден. При такива варианти за изпълнение, включващи инхибитор на рецептор на хистамин H₂ и/или на протонна помпа, тези средства могат да се включат като част от набора.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери описват и демонстрират варианти, които са в областта на настоящото изобретение. Примерите се дават единствено с цел да илюстрират, а не да се възприемат като ограничавачи настоящото изобретение, като

са възможни много техни вариации, без да се отклоняват от същността и обекта на изобретението.

Пример I

Възможност за езофагеално дразнене
Възможността за езофагеално дразнене на бисфосфонатите се оценява, като се използва за модел Куче.

Експериментите демонстрират относителната възможност за дразнене при следните режими на дозиране: плацебо (група 1), единична доза с голяма концентрация на мононатриев алендронат трихидрат (група 2), доза с ниска концентрация на мононатриев алендронат трихидрат, прилагана в продължение на пет последователни дни (групи 3 и 4), доза с висока концентрация на мононатриев алендронат трихидрат, прилагана веднъж седмично в продължение на четири седмици (група 5), доза със средна концентрация на мононатриев алендронат трихидрат, прилагана два пъти седмично в продължение на четири седмици (група 6), доза с ниска концентрация на натриев райзедронат, прилагана в продължение на пет последователни дни (група 7), и доза с ниска концентрация на динатриев тилудронат, прилагана в продължение на пет последователни дни (група 8).

Приготвят се следните разтвори:

(1) имитиращ стомашен сок (pH около 2), тоест, контролен разтвор.

(2) имитиращ стомашен сок (pH около 2), съдържащ около 0,20 mg/ml мононатриев алендронат трихидрат на базата на активна база алендроната киселина.

(3) имитиращ стомашен сок (pH около 2), съдържащ около 0,80 mg/ml мононатриев алендронат трихидрат на базата на активна база алендроната киселина.

(4) имитиращ стомашен сок (pH около 2), съдържащ около 0,40 mg/ml мононатриев алендронат трихидрат на базата на активна база алендроната киселина.

(5) имитиращ стомашен сок (pH около 2), съдържащ около 0,20 mg/ml натриев райзедронат на базата на активна база алендроната киселина.

(6) имитиращ стомашен сок (pH около 2), съдържащ около 4,0 mg/ml динатриев тилудронат на базата на активна база алендроната киселина.

Имитирацията стомашен сок се получава посредством разтваряне на приблизително 960 mg пепсин (L-585,228000B003, Fisher Chemical) в приблизително 147 ml 0,90 (тегловни %) NaCl (воден), добавяне на приблизително 3 ml 1,0 M HCl (водна, и довеждане на обема приблизително до 300 ml с дейонизирана вода. Измерва се pH на получения разтвор, и ако е необходимо, се регулира приблизително на 2, като се използва 1,0 M HCl (водна), или 1,0 M NaOH (водна).

Животните, използвани при експеримента се анестезират и им се прилагат около 50 ml от подходящия разтвор за около 30 min, посредством инфузия в хранопровода, използвайки инфузионна помпа и гумен катетър. Провеждат се следните експерименти на лечение:

Група 1. Тази контролна група съдържа четири животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок [разтвор (1)] във всеки един от пет последователни дни. Животните се умъртвяват веднага след като се приложи последната доза.

Група 2. Тази група съдържа четири животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,20 mg/ml алендронат [разтвор (2)] във всеки един от пет последователни дни. Животните се умъртвяват веднага след като се приложи последната доза.

Група 3. Тази група съдържа пет животни. На всяко животно се придава доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,80 mg/ml алендронат [разтвор (3)] в един единствен ден на лечение. Животните се умъртвяват около 24 h след като се приложи последната доза.

Група 4. Тази група съдържа пет животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,80 mg/ml алендронат [разтвор (3)] в един единствен ден на лечение. Животните се умъртвяват около 7 дни след като се приложи последната доза.

Група 5. Тази група съдържа шест животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,80 mg/ml алендронат [разтвор (3)] веднъж на седмица, тоест, на всеки седем дни, в продължение на четири седмици. На животните се прилагат общо четири дози. Живот-

ните се умъртвяват около 7 дни след като се приложи последната доза.

Група 6. Тази група съдържа шест животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,40 mg/ml алендронат [разтвор (4)] два пъти на седмица, тоест, на всеки три до четири дни, в продължение на четири седмици. На животните се прилагат общо осем дози. Животните се умъртвяват около четири дни след като се приложи последната доза.

Група 7. Тази група съдържа осем животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 0,20 mg/ml райзедронат [разтвор (5)] във всеки един от пет последователни дни. Животните се умъртвяват веднага след като се приложи последната доза.

Група 8. Тази група съдържа четири животни. На всяко животно се прилага доза от около 50 ml от имитиран стомашен сок, съдържащ приблизително 4,0 mg/ml тилудронат [разтвор (6)] във всеки един от пет последователни дни. Животните се умъртвяват веднага след като се приложи последната доза.

Хранопроводът на всяко умъртвено животно се отстранява и се подготвя за хистопатология, използвайки стандартни техники, посредством затваряне на тъканта в парафин, оцветяване с хематоксилин и еозин. Срезове се изследват микроскопски. Хистопатологичните резултати са обобщени в таблица 1.

За животните от група 1 (контролна група), микрофотографиите показват, че хранопроводът е нормален с ненаранен епител и отсъствие на възпалени клетки в субмукозата. Фигура 1 е представителна микрофотография на животните от група 1.

За животните от група 2, микрофотографиите показват, че хранопроводът показва дълбоки язви на епителната повърхност и отбелязват субмукозно възпаление и образуване на вакуоли. Фигура 2 е представителна микрофотография на животните от група 2.

За животните от група 3, микрофотографиите показват, че хранопроводът има ненаранена епителна повърхност с много леко субмукозно възпаление и образуване на вакуоли. Фигура 3 е представителна микрофотография на животните от група 3.

За животните от група 4, микрофотографиите показват, че хранопроводът има ненаранен епител с минимални възпаления (две от петте животни), или без възпаления (три от петте животни) и без образуване на вакуоли. Фигура 4 е представителна микрофотография на животните от група 4, показваща минимално възпаление.

За животните от група 5, микрофотографиите показват, че хранопроводът е нормален с ненаранен епител и отсъствие на възпалени клетки в субмукозата. Фигура 5 е представителна микрофотография на животните от група 5.

За животните от група 6, микрофотографиите показват, че хранопроводът показва дълбоки язви на епителната повърхност и отбелязват субмукозно възпаление и образуване на вакуоли. Фигура 6 е представителна микрофотография на животните от група 6.

За животните от група 7, микрофотографиите показват, че хранопроводът показва дълбоки язви на епителната повърхност и отбелязват субмукозно възпаление и образуване на вакуоли. Фигура 7 е представителна микрофотография на животните от група 7.

За животните от група 8, микрофотографиите показват, че хранопроводът показва леки язви на епителната повърхност и слабо субмукозно възпаление и образуване на вакуоли. Фигура 8 е представителна микрофотография на животните от група 8.

Тези експерименти демонстрират, че значително по-малко езофагеално дразнене (сравнение с контролната група 1) се наблюдава от приложението на единична доза с висока концентрация на алендронат (групи 3 и 4), спрямо приложението на дози с ниски концентрации в последователни дни (група 2). Тези експерименти демонстрират също така, че значително по-малко езофагеално дразнене се наблюдава от приложението на единична доза с висока концентрация на алендронат на базата на седмично дозиране (група 5), или на базата на дозиране два пъти седмично (група 6), спрямо приложението на дози с ниски концентрации в последователни дни (група 2). Тези експерименти демонстрират също така, че когато други бисфосфонати, като например райзедронат (група 7), или тилудронат (група 8) се прилагат в малки дози в последователни дни, възможност-

та от езофагеално дразнене е голяма.

Таблица 1

Изследване на възможност за езофагеално дразнене

Група	Активно вещество mg/mL	Схема на дозиране	Време на умъртвяване	Хистопатология
1 (n=4)	0	1X дневно в продължение на 5 дена	веднага след последното дозиране	Нормален ненаранен е и отсъствие на възпалени клетки в субмукозатапител
2 (n=4)	Алендронат 0.20	1X дневно в продължение на 5 дена	веднага след последното дозиране	Дълбоки язви на епителната повърхност. Изявено субмукозно възпаление и образуване на вакуоли
3 (n=5)	Алендронат 0.80	1X	24 часа след дозирането	Ненаранена епителна повърхност с много леко субмукозно възпаление на вакуоли
4 (n=5)	Алендронат	1X	7 дни след	Ненаранен епител или с

	0.80		дозирането	минимални възпаления (2 от 5 животни), или без образуване на вакуоли
5 (n=6)	Алендронат 0.80	1X седмично общо 4 дози	7 дни след последното дозиране	Ненаранен епител без възпаление и образуване на вакуоли
6 (n=6)	Алендронат 0.80	2X седмично общо 4 дози	веднага след последното дозиране	Дълбоки язви на епителната повърхност. Изявено субмукозно възпаление и образуване на вакуоли
7 (n=8)	Райзедронат 0.20	1X дневно в продължение на 5 дена	веднага след последното дозиране	Дълбоки язви на епителната повърхност (4 от 8 животни). Изявено субмукозно възпаление и образуване на вакуоли
8 (n=4)	Тилудронат 4.0	1X дневно в продължение на 5 дена	24 часа след последното дозиране	Слабо субмукозно възпаление и образуване на вакуоли (3 от 4 животни), включително 1 от тези животни с леки язви

Пример 2

Режим на дозиране веднъж седмично
Лечение на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 70 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек веднъж седмично, тоест, за предпочитане веднъж на всеки седем дни (например, всяка неделя), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е по-

лезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Предотвратяване на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 35 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек веднъж седмично, тоест, за предпочитане веднъж на всеки седем дни (например, всяка неделя), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за предотвратяване на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятни-

те езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Пример 3

Режим на дозиране два пъти седмично 5
Лечение на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 35 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек два пъти седмично, за предпочитане около веднъж на всеки три, или четири дни (например, всяка неделя и всяка сряда), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за лечение на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Предотвратяване на остеопороза 25

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 17,5 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек два пъти седмично, за предпочитане веднъж на всеки три, или четири дни (например, всяка неделя и всяка сряда), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за предотвратяване на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално на неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Пример 4

Режим на двуседмично дозиране лечение 45
на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 140 mg алендронат, на базата на активна база алендро-

нова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек на две седмици, тоест, за предпочитане около веднъж на всеки четиринадесет дни (например, през неделя), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за лечение на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Предотвратяване на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 70 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек на две седмици, тоест, за предпочитане около веднъж на всеки четиринадесет дни (например, през неделя), в продължение на период; най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за предотвратяване на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Пример 5

Режим на дозиране два пъти месечно
Лечение на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 140 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху човек два пъти месечно, тоест, за предпочитане около веднъж на всеки четиринадесет до шестнадесет дни (например, в първия и в петнадесетия ден на всеки месец), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за лечение на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните

гоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Предотвратяване на остеопороза

Получава се алендронат под формата на таблетки, или на течни лекарствени форми за приложение, съдържащи приблизително 70 mg алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина (виж примери 7 и 8). Таблетките, или течните лекарствени форми за приложение се прилагат орално върху пациент човек на две седмици, тоест, за предпочитане около веднъж на всеки четиринадесет до шестнадесет дни (например, в първия и в петнадесетия ден на всеки месец), в продължение на период най-малко една година. Този метод на приложение е полезен и подходящ за предотвратяване на остеопороза, и за свеждане до минимум на неблагоприятните гастроинтестинални ефекти, по-специално неблагоприятните езофагеални ефекти. Този метод е полезен също така и за подобряване разбирането и съгласието от страна на пациента.

Пример 6

В следващите варианти за изпълнение на изобретението, алендронат под формата на

Съставна част	за таблетка	за 4000 таблетки
Мононатриев алендронат трихидрат	45.68 mg	182.72g
Безводна лактоза NF	71.32mg	285.28 g
Микрокристална целулоза NF	80.0 mg	320.0 g
Магнезиев стеарат NF	1.0 mg	4.0 g
Натриева кроскармелоза NF	2.0 mg	8.0 g

Получените таблетки са полезни за приложение в съответствие с методите съгласно настоящото изобретение, за инхибиране на резорбирането на костна тъкан. По подобен начин се получават таблетки, съдържащи други относителни тегла от алендронат, на базата на активна база алендроннова киселина: например, приблизително 8,75, 17,5, 70 и 140 mg на таблетка. По подобен начин се получават също така, таблетки, съдържащи други бисфосфонати на подходящи активни нива: например, цимадронат, клодронат, тилудронат, етидронат, ибандронат,

таблетки, или на течни лекарствени форми се прилага орално, при желаната доза, съгласно схемата на дозиране от примери 2 - 5, за лечение, или за предотвратяване на други заболявания, свързани с ненормално резорбиране на костна тъкан.

Пак в следващи варианти за изпълнение на изобретението, други бисфосфонатни съединения се прилагат орално, при желаната доза, съгласно схемата на дозиране от примери 2-5, за лечение, или за предотвратяване на остеопороза, или за лечение, или за предотвратяване на други състояния, свързани с ненормално резорбиране на костна тъкан.

Пример 7

Таблетки бисфосфонат

Таблетки, съдържащи бисфосфонат се получават, като се използва стандартна техника за смесване и формиране, съгласно описанието в US patent No. 5,358,941, to Bechard et al., issued October 25, 1994, който е включен тук за справка в неговата цялост.

Таблетки, съдържащи приблизително 35 mg алендронат на базата на активна база алендроннова киселина се получават, като се използват следните относителни тегла на съставните части.

райзедронат, пиридронат, памидронат, золедронат и фармацевтично приемливи техни соли. По подобен начин се получават също така, таблетки, съдържащи комбинации от бисфосфонати.

Пример 8

Течни бисфосфонатни лекарствени средства за приложение

Течни бисфосфонатни лекарствени средства за приложение се получават, като се използват стандартни техники на смесване. Течно лекарство средство за приложение, съдържащо приблизително 70 mg мононатриев алендронат

трихидрат, на базата на активна база алендронова киселина, на приблизително 75 mg течност се получава, като се използват следващите относителни тегла на съставните части.

Съставна част	Тегло
Мононатриев алендронат трихидрат	91.35 mg
Натриев пропилпарааминобензоат	22.5 mg
Натриев бутилпарааминобензоат	7.5 mg
Натриев цитрат дихидрат	1500 mg
Лимонена киселина безводна	56.25 mg
Натриев захарин	7.5 mg
Вода	qs 75 ml
1N натриева основа (aq)	qs pH 6.75

Полученото течно лекарство средство за приложение е полезно за приложение като единична доза, в съответствие с методите съгласно настоящото изобретение за инхибиране на резорбирането на костна тъкан. По подобен начин се получават течни лекарствени средства за приложение, съдържащи други относителни тегла от алендронат за единична доза, на активната база на алендронова киселина: например, приблизително 8,75, 17,5, 35 и 140 mg на 175 ml обем. Също така, течните лекарствени средства за приложение се получават, за да осигуряват и други обеми за единичната доза, например, 135 ml.

Течните лекарствени средства за приложение се получават, също така, и съдържащи други бисфосфонати на подходящи активни нива: например, цимадронат клодронат, ибадронат, райзедронат, пиридронат, памидронат, золендронат и фармацевтично приемливи техни соли. По подобен начин се получават също така, течни лекарствени средства за приложение, съдържащи комбинации от бисфосфонати.

Патентни претенции

1. Използване на алендронат за производството на лекарство средство за лечение на остеопороза при човек, като лекарственото средство се прилага орално и единична доза включва 70 mg от алендронатно съединение, на основата на активното тегло на алендронова киселина, в съответствие с продължителен график с едноседмичен интервал в приемането на дозите.

2. Използване съгласно претенция 1, при което алендронатното съединение е алендронатен мононатриев трихидрат.

3. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което лекарственото средство е под формата на таблетка.

4. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което лекарственото средство е под формата на капсула.

5. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което лекарственото средство е в прахообразна форма.

Приложение: 8 фигури

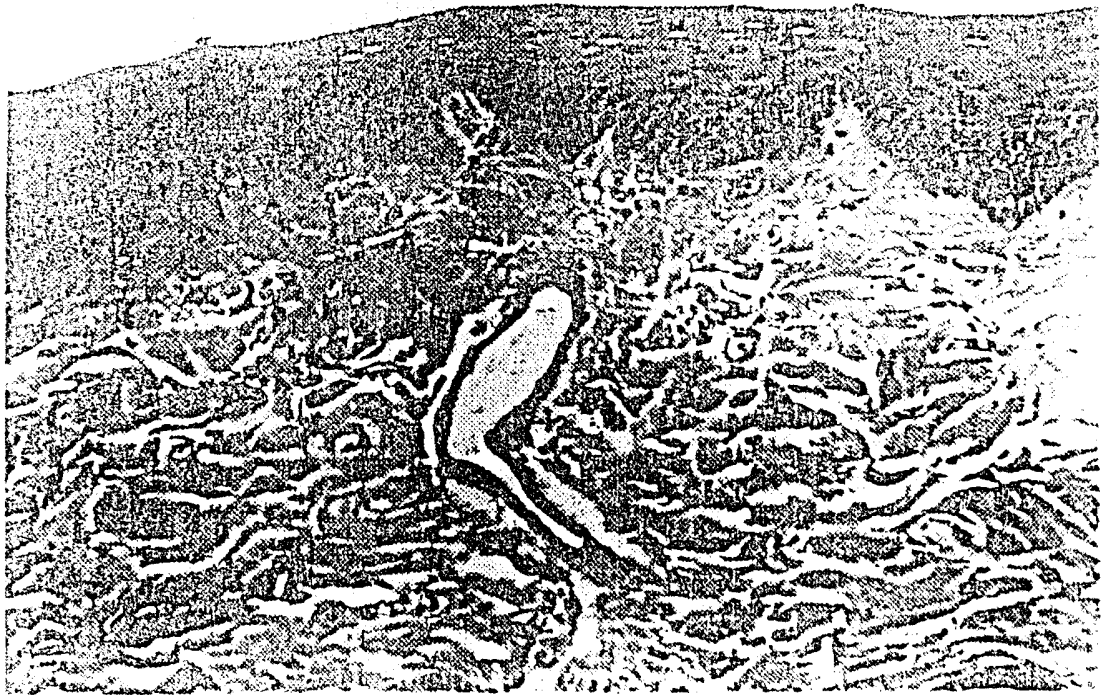
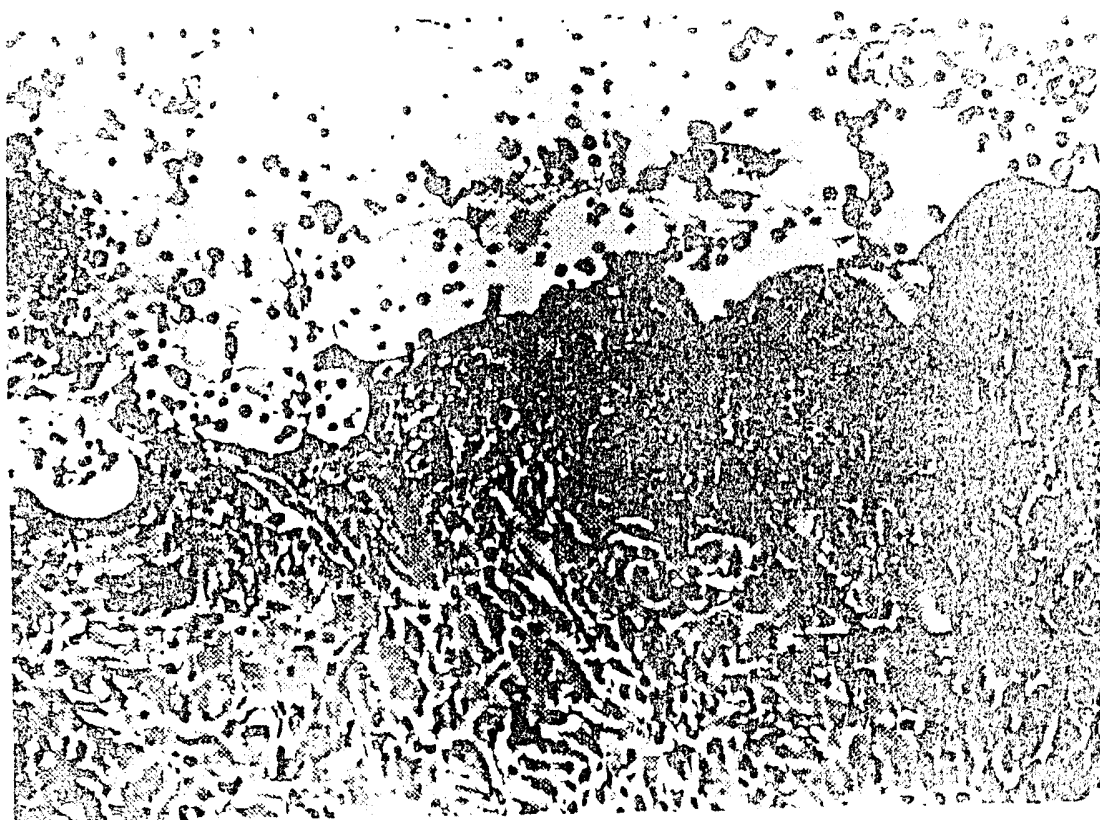
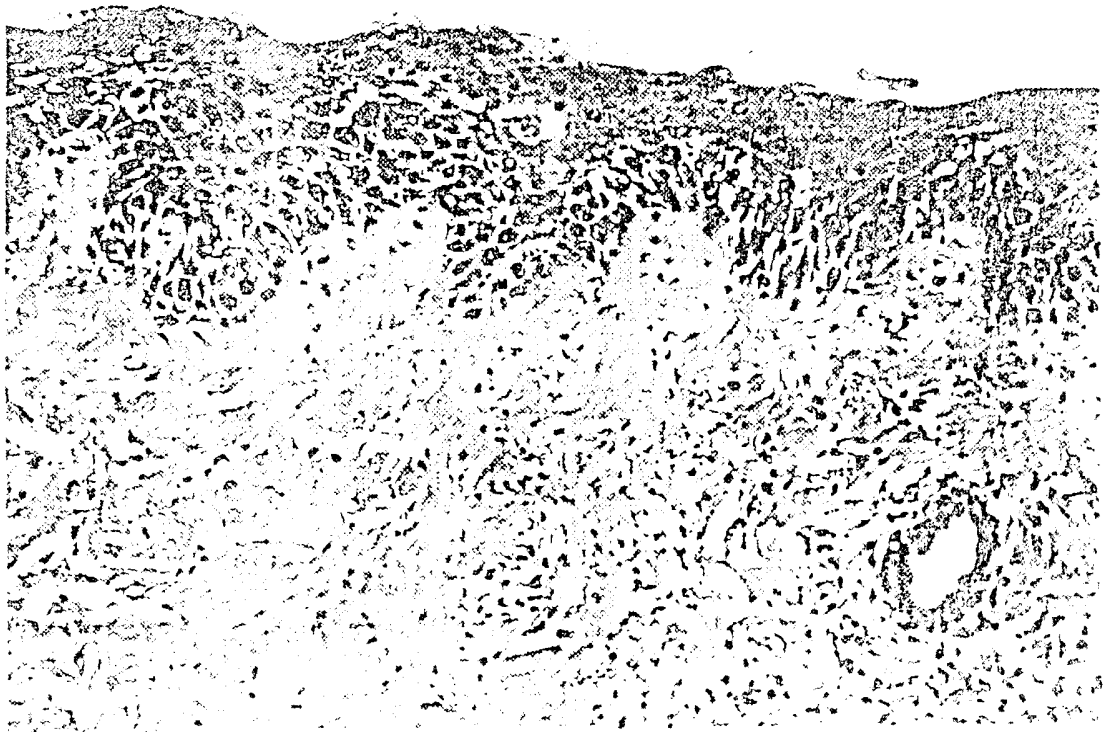


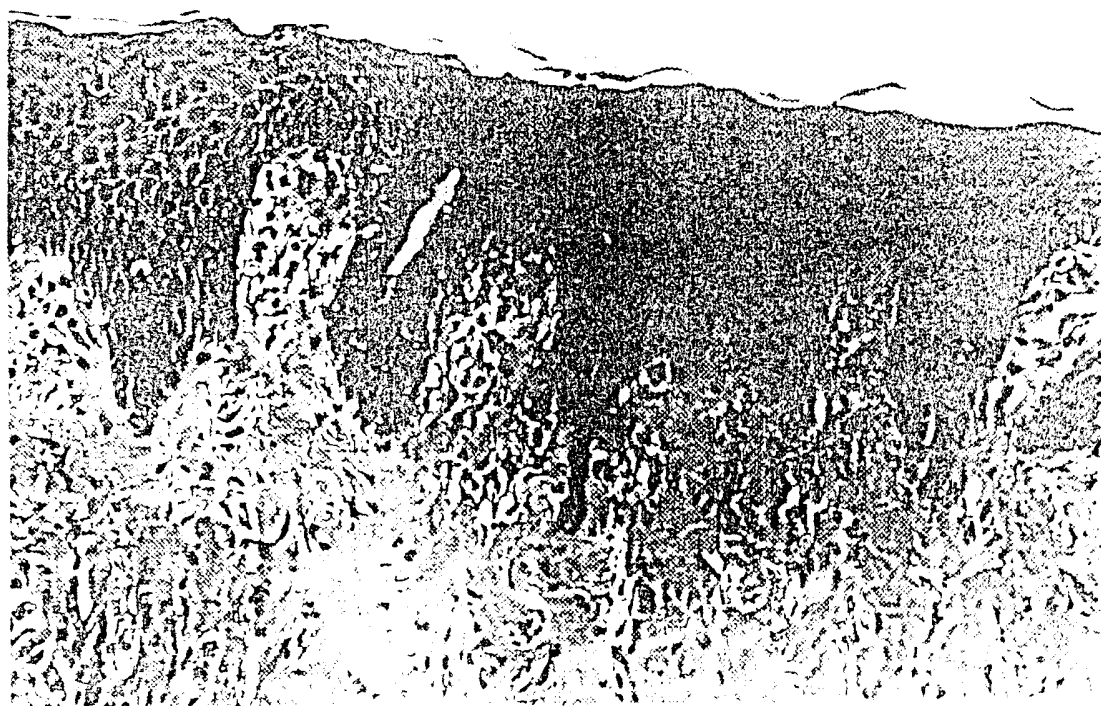
FIG. 1



ФИГ. 2

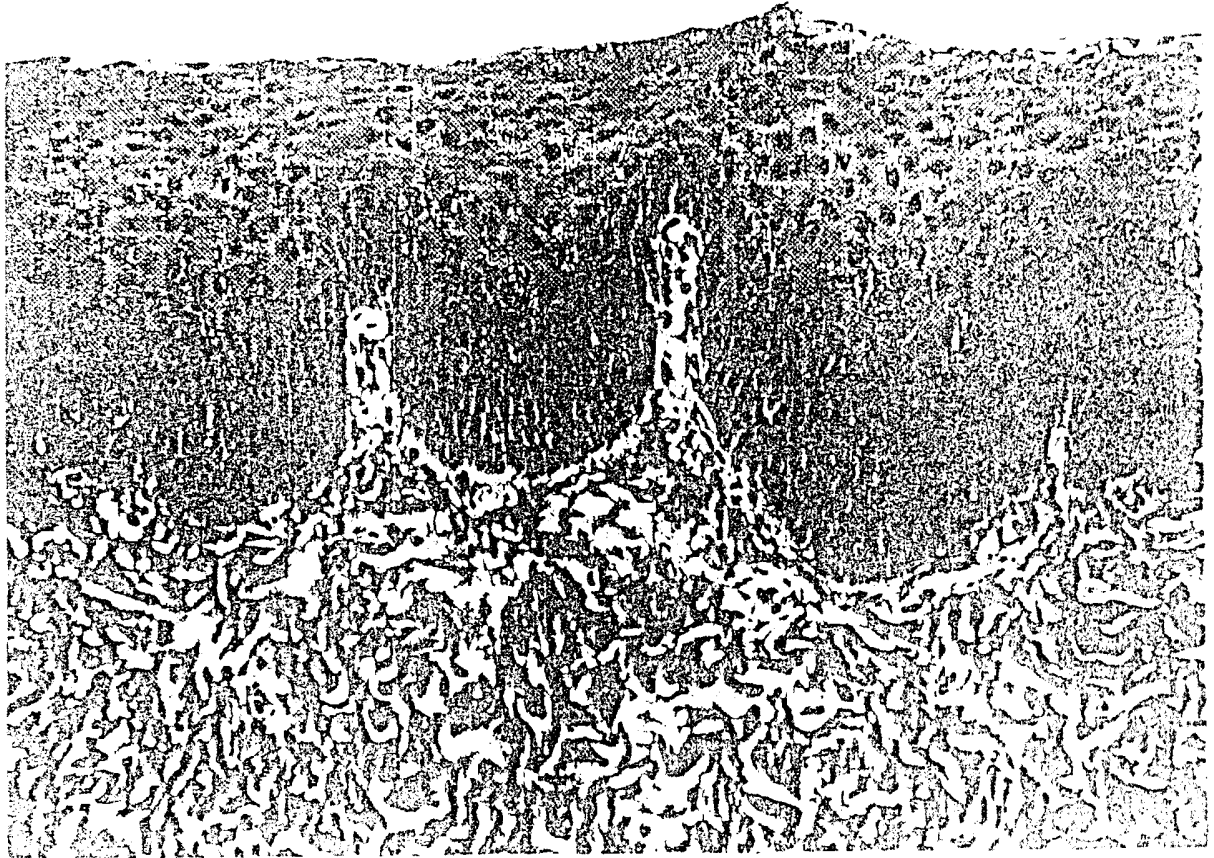


ФИГ. 3



Фиг. 4

66282 B1



0111 5

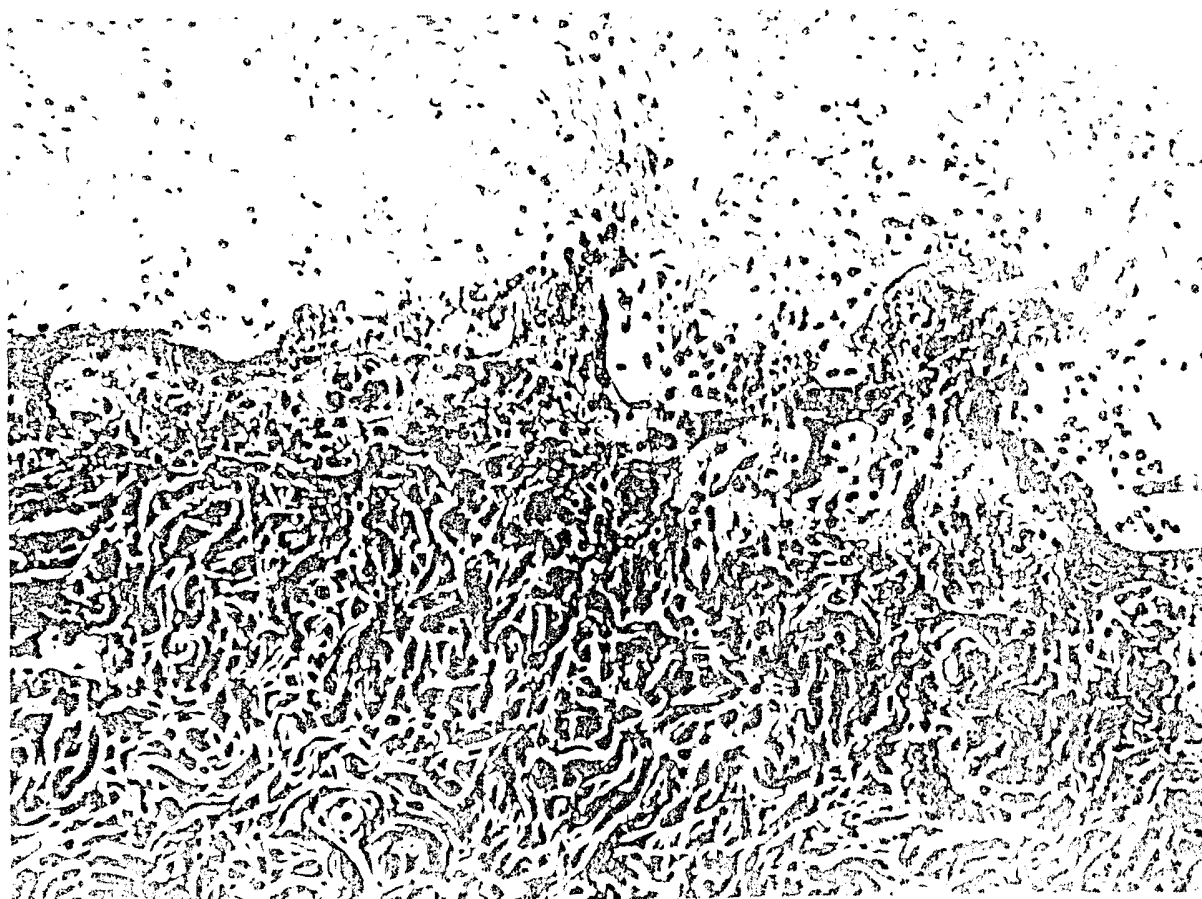


Figure 1



(111)



Фиг. 1

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Димитрова

Пор. № 67691

Тираж: 40 СР