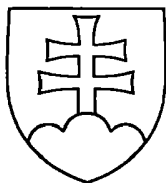


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 12.05.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 245 289
(32) Dátum priority: 17.05.94
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 09.07.97
(86) Číslo PCT: PCT/US95/05926, 12.05.95

(21) Číslo dokumentu:

1477-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 31/66

A 61K 9/00

A 61K 47/12

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

(72) Pôvodca vynálezu: Brenner Gerald S., Rahway, NJ, US;
Katdare Ashok V., Rahway, NJ, US;
Pretzer Denise, Rahway, NJ, US;
Whiteford Donna T., Rahway, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický prostriedok a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Farmaceutický prostriedok určený na liečbu a prevenciu kostného úbytku u pacientov s prehlťovacími ťažkosťami, ktorý je vo forme kvapalného prostriedku s obsahom alendronátu, ktorý je možné ľahšie prehltnúť. Opísané sú tiež dávkovacie formy alendronátu, určené na liečbu, ktorými sú sirup, vodný roztok a roztok, vytvorený z prášku na rekonštitúciu pôvodného prostriedku.

Farmaceutický prostriedok a jeho použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa všeobecne týka použitia kvapalných prostriedkov na orálne podávanie s obsahom alendronátu, t.j. trihydrogénsodnej soli 4-amino-1-hydroxy-butylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny, na inhibíciu kostnej resorpcie u ľudí, trpiacich ťažkosťami s prehltávaním.

Doterajší stav techniky

Normálne kosti sú živé tkanivo, prechádzajúce stálou resorpciou a opätovným ukladaním vápnika s konečným účinkom udržania trvalej rovnováhy minerálu. Tento podvojný proces je všeobecne nazývaný "kostným obratom" (bone turnover). U normálne rastúcich kostí je ukládanie minerálu v rovnováhe s jeho resorpciou (opätovným vstrebávaním) zatiaľ čo pri určitých patologických stavoch kostná resorpcia prevyšuje kostné ukládanie, napríklad pri malignite, primárnom hyperparatyroidizme alebo pri osteoporóze (riednutie kostí). Pri iných patologických stavoch môže dochádzať k ukládaniu vápnika v nežiadúcich množstvách alebo oblastiach, čo vedie napríklad k heterotopickej kalcifikácii, osteoartritíde, obličkovým alebo močovým kameňom, ateroskleróze a k Pagetovej chorobe, ktorá je kombináciou vysokej kostnej resorpcie s následným abnormálnym ukladaním vápnika.

Alendronát, trihydrogénsodná soľ kyseliny 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny, je látkou využívanou na potlačenie kostnej resorpcie pri kostných ochoreniach vrátane osteoporózy a je opísaná, pokiaľ ide o prostriedok, spôsob použitia a syntézu, spolu s ďalšími farmaceuticky prijateľnými soľami, v US patentoch 4 922 007 a 5 019 651 (oba patriace firme Merck).

Existujú situácie, kedy napríklad stárnuca žena podstupuje liečbu osteoporózy alendronátom, lebo je považovaná za ohrozenú vývojom osteoporózy a v ten istý čas má ťažkosti

s prehltávaním.

Alendronát je však všetkým pacientom bežne podávaný orálne vo forme tabliet. Dostupnosť len tuhej orálnej formy je nevýhodou pre niektorých pacientov, ktorí nie sú schopní tablety ľahko prehltnúť. Títo pacienti môžu predstavovať významné percento z množstva pacientov používajúcich alendronát, pretože liečivo je určené tiež populácii stárnucích ženských pacientiek.

V takýchto prípadoch je na optimálnu liečbu tejto populácie starších pacientiek žiadúce uplatnenie účinnej terapie zlepšeným orálnym prostriedkom, napomáhajúcim prekonať problém ťažkého prehltania.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob liečenia a/alebo prevencie kostného úbytku u subjektov, majúcich ťažkosti s prehltávaním, spočívajúci v podávaní farmaceuticky účinného množstva alendronátu v orálnom kvapalnom prostriedku uvedeným pacientom. Kvapalný prostriedok môže byť vo forme sirupu, vodného roztoku alebo rekonštituovaného alendronátového prášku vo vodnom roztoku a môže obsahovať pufer na reguláciu pH roztoku a antikomplexotvorné činidlo na prevenciu vytvorenia nerozpustných komplexov alendronátu.

Orálny kvapalný farmaceutický prostriedok podľa vynálezu obsahuje farmaceuticky účinné množstvo alendronátu v kvapalnej, farmaceuticky prijateľnej nosnej látke, napríklad v prečistenej vode, pufer, napríklad citrátový, na udržanie pH medzi 2 a 8 a lepšie medzi 4 a 6 a antikomplexotvorné činidlo, napríklad citrát alebo EDTA, na inhibovanie zrážania alendronátu vo vodnom médiu. Vynález poskytuje tiež vyššie uvedený vodný roztok, ktorý obsahuje vysokú koncentráciu cukru, vytvárajúci sirup, ktorý je možné tiež dochutiť, aby bol žiadúci na trhu.

Poskytovaný je tiež farmaceutický prostriedok, zahrnujúci prášok na rekonštitúciu, t.j. nové zriedenie (na získanie pôvodného prípravku), obsahujúci farmaceuticky účinné

množstvo alendronátu vo farmaceuticky prijateľnej suchej pomocnej látke, ďalej v prítomnosti pufru, napríklad citrátového a antikomplexotvorného činidla, pričom je uvedený prášok schopný rozpúšťať sa vo vode.

Roztoky alendronátu na orálne podávanie, vo forme sirupu, vodného roztoku, alebo znova zriedené (rekonštituované) vodné roztoky prášku poskytujú výhody ľahkého podávania, zvýšenej prijateľnosti pre pacientov, majúcych ťažkosti pri prehltávaní tuhých orálnych dávkovacích foriem. Prášky na opätovné zriedenie ponúkajú aj ďalšiu výhodu minimalizácie priestoru na skladovanie v opatrovateľských domovoch, lekárniach, nemocniciach a veľkoobchodoch. Výhodou týchto prostriedkov je aj umožnenie titrácie dávky, pokiaľ by to bolo žiadúce.

Metóda, využívajúca osteogénne účinné množstvo alendronátu na inhibíciu kostnej resorpcie, môže byť v prípade potreby použitá na humánnu liečbu, najmä žien po menopauze. Potreba takéhoto postupu vzniká miestne v oblastiach fraktúry kosti, nesúladu, poškodenia a podobne. Vzniká tiež v prípadoch systematického ochorenia kosti, ako pri osteoporóze, osteoartritíde, Pagetovej chorobe, osteomalácii (mäknutie kostí), mnohonásobnom myelóme a iných formách rakoviny kostí, pri steroidnej terapii a na veku závislom úbytku kostnej hmoty.

Výraz "inhibícia kostnej resorpcie", ako je tu používaný, zodpovedá liečbe a prevencii kostného úbytku, zvlášť inhibovaniu prechodu existujúcej kosti buď z minerálnej fázy a/alebo z fázy organického matrixu prostredníctvom priamej alebo nepriamej zmeny tvorby osteoklastov (buniek, odburávajúcich kostné tkanivo) alebo ich aktivity. Výraz "inhibícia kostnej resorpcie", ako je tu používaný, sa teda týka činidiel, ktoré zabraňujú kostnému úbytku priamou alebo nepriamou zmenou tvorby osteoklastov alebo ich aktivity a ktoré môžu zvýšiť u populácii liečených pacientov kostnú hmotu.

Výraz "osteogénne účinný", ako je tu používaný, znamená také množstvo, ktoré ovplyvňuje obrat v zrelé kosti. Tak, ako sa tu používa, znamená osteogénne účinná dávka tiež dáv-

ku "farmaceuticky účinnú".

Výraz "liečba" alebo "liečenie" by mal, ako je tu používaný, znamenať (1) poskytnutie subjektu množstvo alendronátu, ktoré postačuje na profylaktické pôsobenie na prevenciu rozvoja stavu oslabenia a/alebo chorobného stavu; a/alebo (2) poskytnutie subjektu dostatočné množstvo alendronátu na zmiernenie alebo odstránenie chorobného stavu a/alebo príznakov stavu choroby, oslabenia a/alebo chorobného stavu.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu, s obsahom alendronátu na podávanie, budú všeobecne obsahovať okrem farmaceuticky prijateľnej pomocnej látky aj osteogénne účinné množstvo alendronátu na podporu kostného rastu. Zmesi pre práškovú formu sú výhodne pripravované spolu so suchými inertnými nosičmi, ako sú cukry vrátane sacharózy a laktózy, škrob a jeho deriváty, celulóza a jej deriváty, gummy, mastné kyseliny a ich soli.

Vhodnými kvapalnými pomocnými látkami a/alebo nosičmi pre kvapalné prostriedky sú prečistená voda a soľný roztok.

Inými vhodnými pomocnými činidlami a prídavnými látkami sú:

rozpúšťadlá:

etanol

glycerol

propylénglykol

stabilizačné činidlá:

EDTA (kyselina etyléndiamíntetraoctová)

konzervačné látky:

benzoát sodný

kyselina sorbová

metyl-p-hydroxybenzoát

propyl-p-hydroxybenzoát

pufračné činidlá:

kyselina citrónová/citrát sodný
hydrogéntartrát draselný
hydrogéntartrát sodný
hydrogénftalát draselný
hydrogénftalát sodný
dihydrogénfosfát draselný
hydrogénfosfát sodný

dochucovacie činidlá:

sacharín
laktóza
sacharóza
fruktóza
sorbit
aspartám

viskózne činidlá:

celulóзовé deriváty vrátane:
hydroxymetylcelulózy
hydroxypropylcelulózy

farbivá:

FD&C modrá 2
FD&C červená 33

Prítomnosť pufru je okrem toho nevyhnutná na udržanie vodného pH v rozmedzí od 2 do 8, výhodnejšie od 4 do 6.

Pufračný systém je všeobecne zmes slabej kyseliny s jej rozpustnou soľou, napríklad citrátu sodného/kyseliny citrónovej; alebo soľ dibázickej kyseliny s jedným alebo dvoma kationmi, napríklad hydrogéntartrát draselný, hydrogéntartrát sodný, hydrogénftalát sodný, hydrogénftalát draselný, dihydrogénfosfát draselný a hydrogénfosfát sodný.

Množstvo použitého pufračného systému závisí na (1) požadovanej hodnote pH; a (2) na množstve alendronátu. Všeobecne je množstvo pufru, použitého v prostriedku na udržanie

pH v rozmedzí od 2 do 9, dané molárnym pomerom pufru a alendronátu 0,5 až 50:1 a všeobecne je molárny pomer pufru k prítomnému alendronátu v rozmedzí 1 až 10.

Vhodným pufrom je sústava citrát sodný/kyselina citrónová v rozmedzí od 5 do 50 mg/ml citrátu sodného voči 1 až 15 mg/ml kyseliny citrónovej.

Prítomné je tiež antikomplexotvorné činidlo na prevenciu vyzrážania alendronátu, tvoriaceho kovové komplexy s rozpustenými kovovými iónmi, napríklad Ca, Mg, Fe, Al, Ba, ktoré sa môžu vyluhovať zo sklenených zásobníkov alebo gumových zátok alebo môžu byť prítomné v obyčajnej vodovodnej vode. Činidlo pôsobí voči alendronátu ako kompetitívne antikomplexotvorné činidlo a vytvára rozpustný kovový komplex, zatiaľ čo alendronát všeobecne vytvára nerozpustný kovový komplex. Antikomplexotvorné činidlá zahrnujú citrátový pufer, pôsobiaci ako pufráčno-antikomplexotvorné činidlo, alebo zlúčeninu EDTA. Pokiaľ je použitá EDTA, v množstve 0,005 až 0,1 % hmotnostné prostriedku; t.j. 0,005 až 2 diely EDTA na 1 diel hmotnosti alendronátu a s výhodou asi 0,01 % hmotnostných zmesi. Prednosť sa dáva použitiu samotného citrátového pufru.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady troch orálnych dávkovacích foriem alendronátu sú:

Vodný roztok na orálne podávanie

Objemová hmotnosť alendronátu je rozpustená vo vode alebo vhodných prídavných rozpúšťadlách na dosiahnutie požadovanej koncentrácie. Podľa požiadaviek sú pridané prichucovacie činidlá, farbivá, viskózne činidlá, konzervačné látky, stabilizačné činidlá a pufráčne činidlá. Rostok je naplnený do jednodávkových alebo viacdávkových balení.

Vodný roztok sa používa tak, ako je, priamo z fľaštičky.

Všeobecný prostriedok

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
prečistená voda	do 1 ml

Doplňkové činidlá, ako sú prídavné rozpúšťadlá, prichu-
covacie činidlá, konzervačné látky, stabilizačné a pufračné
činidlá môžu byť tiež špecificky začlenené do prostriedku,
ako je nasledujúci:

Špecifický prostriedok

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
príchut' "divoká čerešňa" (prášok) ^a	10 až 200 mg
FDC červená č.33 ^b	0,1 až 1,0 mg
kyselina sorbová	0,05 až 0,2 %
sacharín ^c	1 až 100 mg
propylénglykol	5 až 20 %
prečistená voda	do 1 ml

^a je možné použiť aj iné príchute než "divokú čerešňu"

^b je možné použiť aj iné farbivá než FDC č. 33, zodpovedajú-
ce iným príchutiam

^c na dosladenie je možné použiť aj sacharózu alebo aspartám

Sirup na orálne podávanie

Objemová hmotnosť alendronátu je začlenená do roztoku
sacharózy (10 až 85 %) na získanie požadovanej koncentrácie.
Podľa požiadaviek sú pridané doplnkové činidlá ako glycerín,
sorbit, príchute, farbivá, viskózne činidlá, konzervačné
látky, stabilizačné činidlá a pufračné činidlá. Konečný roz-
tok je plnený do jedno- alebo viacdávkových balení.

Sirup môže byť používaný sám osebe priamo z fľaše, alebo môže byť pridávaný k malému množstvu vody z vodovodu na ulahčenie prehltnutia.

Všeobecný prostriedok

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
sacharóza	10 až 85 %
prečistená voda	do 1 ml

Špecificky môžu byť do prostriedku, ako je nižšie uvedený, taktiež začlenené doplnkové činidlá ako glycerín, sorbit, príchute, farbivá, konzervačné látky, stabilizačné činidlá a pufračné činidlá:

Špecifický prostriedok

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
glycerín	5 až 25 %
sacharóza	10 až 40 %
sorbit	10 až 40 %
príchut' "divoká čerešňa" (prášok) ^a	10 až 200 mg
FDC červená č.33 ^b	0,1 až 1,0 mg
kyselina sorbová	0,05 až 0,2 %
prečistená voda	do 1 ml

^a je možné použiť aj iné príchute než "divokú čerešňu"

^b je možné použiť aj iné farbivá než FDC č. 33, zodpovedajúce iným príchutiam

Prášok na rekonštitúciu (t.j. nariedenie na získanie pôvodného prípravku

Objemová hmotnosť alendronátu je premiešaná do homogenity s jedným alebo s viacerými z nasledujúcich činidiel: prichucovacích činidiel, farbív, konzervačných látok, stabilizačných látok, a špecificky s pufráčnym činidlom. Práškovitá zmes je potom plnená do viacdávkových zásobníkov alebo do jednodávkových balení.

Prášok môže byť znova nariedený bežnou vodou z vodovodu na opätovné získanie alendronátu vo vodnom roztoku.

Práškovitý prostriedok na rekonštitúciu

množstvo na jednodávkový zásobník^d

alendronát	2 až 50 mg
sacharóza	100 až 1000 mg
citrát sodný	25 až 500 mg
kyselina citrónová	5 až 500 mg

^d Zásobníkom môže byť fľaša (do ktorej je možné pridať vodu) alebo vrecúškové balenie. Inou možnosťou je dodávanie prostriedku ako celku objemovej hmotnosti vo viacdávkovom zásobníku.

Presné dávkovanie sa bude nevyhnutne meniť v závislosti na veku, hmotnosti, pohlaví a stave subjektu, povahe a závažnosti choroby, ktorá má byť liečená a podobne; presné účinné množstvo teda nie je možné stanoviť vopred a bude určené ošetrojúcim lekárom. Vhodné množstvá môžu byť však stanovené rutinnými pokusmi na zvieracích modeloch. Vo všeobecnosti je účinná dávka alendronátu v ktoromkoľvek z orálnych kvapalných prostriedkoch približne 1,5 až 3000 µg/kg telesnej hmotnosti a výhodnejšie asi 10 µg/kg až 200 µg/kg telesnej hmotnosti.

Metódy a prostriedky podľa vynálezu sú vhodné na liečbu

zlomenín kostí, porúch a ťažkostí, vyplývajúcich z patologicckých stavov osteoporózy, osteoartrózy, Pagetovej choroby, osteomalisterézy, mäknutia kostí, kostného úbytku spôsobeného mnohonásobným myelómom a inými formami rakoviny, kostného úbytku spôsobeného vedľajšími účinkami iných typov liečby (ako je steroidná liečba) a úbytku kostnej hmoty, podmieneného vekom.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo alendronátu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči, dostatočné množstvo pufru na udržanie hodnoty pH prostriedku v rozmedzí od 2 do 8 a antikomplexotvorné činidlo na prevenciu zrážania alendronátu vo vodnom roztoku.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je kvapalinou.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedenou kvapalinou je sirup.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedenou kvapalinou je vodný roztok.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je práškom na rekonštitúciu.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je rozpustený vo vode.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedený alendronát je prítomný v množstve 0,0005 až 0,5 gramov na gram prostriedku.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že farmaceuticky prijateľná pomocná látka je vyčistená voda.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pufer je sústava citrát sodný/-kyselina citrónová, hydrogéntartrát draselný, hydrogéntartrát sodný, dihydrogénfosfát draselný a hydrogénfosfát sod-

ný.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že pufer je prítomný v pomere molárnych množstiev pufru a alendronátu 0,5:1 až 50:1.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že antikomplexotvorným činid- lom je EDTA.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 11, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že EDTA je prítomná v pomere 0,005:1 až 2:1, vyjadrenom v hmotnostných dieloch voči hmotnostným dielom alendronátu.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že hodnota pH je v rozmedzí 4 až 6.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to sirup s nasledujúcim zložením:

alendronát	0,5 až 10,0 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
sacharóza	10 až 85 %
vyčistená voda	do 1 ml

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to sirup s nasledujúcim zložením:

alendronát	0,5 až 10,0 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
glycerín	5 až 25 %

sacharóza	10 až 40 %
sorbit	10 až 40 %
príchut' "divoká čerešňa" (prášok)	10 až 200 mg
FDC červená č.33	0,1 až 1,0 mg
kyselina sorbová	0,05 až 0,2 %
vyčistená voda	do 1 ml

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to vodný roztok s nasledujúcim zložením:

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
vyčistená voda	do 1 ml

17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že má nasledujúce zloženie:

alendronát	0,5 až 10,0 mg
citrát sodný	5 až 50 mg
kyselina citrónová	1 až 15 mg
príchut' "divoká čerešňa" (prášok)	10 až 200 mg
FDC červená č.33	0,1 až 1,0 mg
kyselina sorbová	0,05 až 0,2 %
sacharín	1 až 100 mg
propylénglykol	5 až 20 %
vyčistená voda	do 1 ml

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že je to prášok na rekonštitúciu s nasledujúcim zložením:

alendronát	5 až 50 mg
sacharóza	100 až 1000 mg
citrát sodný	25 až 500 mg
kyselina citrónová	5 až 500 mg

19. Spôsob liečby a/alebo prevencie kostného úbytku u subjektov, majúcich ťažkosti s prehltávaním, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podávanie farmaceuticky
účinnnej dávky kvapaliny na orálne podávanie s obsahom alen-
dronátového farmaceutického prostriedku podľa nároku 1.

20. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že subjektom je človek.

21. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že kostný úbytok je vyvolaný osteoporózou, nepoužíva-
ním, vekom, steroidnou liečbou, reumatickým ochorením, Page-
tovou chorobou alebo rakovinou.

22. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že liečba je profylaktická.

23. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že uvedená kvapalina je sirup.

24. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že uvedená kvapalina je vodný roztok.

25. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že uvedená kvapalina je vodný roztok, vytvorený
z prášku na rekonštitúciu.