



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2219665 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/29 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.08.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.03.16
(86)	Europeisk søknadsnr:	08842081.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.10.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.25
(30)	Prioritet	2007.10.26 EP 07021017 2007.10.26 US 996061 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 14000 Roskilde, Danmark
(72)	Oppfinner	LOER LINDEROTH, Dorte, Pinievangen 1DK-3450 Allerød, Danmark LINDEGAARD HANSEN, Lars, Joensuuvej 136DK-4000 Roskilde, Danmark
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Paratyroidhormonformuleringer og anvendelse derav
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/044375 B1, WO-A-2005/051456 B1, US-B1- 6 416 503 B1, US-A1- 2007 134 279 B1

Paratyroidhormonformuleringer og anvendelse derav

BAKGRUNN

5

Paratyroidhormon (PTH) er et utsondret, 84 aminosyreprodukt fra pattedyrs biskjoldkjertel som kontrollerer serumkalsiumnivåer gjennom dets virkning på ulike vev, inkludert ben. Studier i mennesker med visse former for PTH har vist en anabolisk effekt på ben, og har vakt signifikant interesse i dets anvendelse for
10 behandlingen av osteoporose og relaterte bensykdommer.

Humant PTH kan bli oppnådd gjennom vevsekstrahering, fra peptidsyntese eller fra genetisk konstruerte gjær-, bakterie- eller pattedyrcelleverter. Hovedsakelig rent humant PTH er vist i U.S. patent nr. 5 208 041. Rekombinant produksjon av
15 PTH i *E. coli* er vist, for eksempel, i U.S. patent nr. 5 223 407, U.S. patent nr. 5 646 015 og U.S. patent nr. 5 629 205. Produksjon av rekombinant humant PTH i gjær er vist i EP-B-0383751. Syntetisk humant PTH er kommersielt tilgjengelig fra Bachem Inc., Bubendorf, Sveits. I tillegg er formuleringer av PTH beskrevet i, for eksempel, U.S. patent 5 496 801 og U.S. publisert søkn. nr.
20 2005/0209144 A1.

På tross av dets nytte, har det vist seg utfordrende å oppnå kommersielt gjennomførbare formuleringer av paratyroidhormon som er egnet for levering til en pasient med behov. Fordi det er et protein og langt mer ustabilt enn de tradisjonelle legemidler med små molekyler, er PTH ømfintlig for både kjemisk og fysisk nedbrytning. Dessuten er PTH sensitivt overfor oksidasjon. For eksempel er PTH-molekylet sensitivt overfor oksidasjon ved Met₈ og Met₁₈ restene. Likevel, for å bevare den biologiske aktiviteten av PTH, antas det at den N-terminale sekvensen av molekylet må forbli intakt. I tillegg, når formulert i løsning, utviser PTH
25 en tendens til å danne aggregater ettersom konsentrasjonen av PTH øker.

Selv om kommersielt gjennomførbare formuleringer av PTH har blitt oppnådd, krever slike formuleringer typisk spesielle håndterings- eller lagringsbetingelser, slik som kjøling, for å opprettholde den fysiske og kjemiske stabilitet av PTH-et
35 som skal bli levert. Slike håndteringskrav kan vise seg å være besværlige og, muligens, redusere pasientetterlevelse. I tillegg, selv når de spesielle håndte-

ringskravene for en gitt formulering blir fulgt, er det ofte tilfellet at løsningsformuleringer av PTH utviser en nyttig brukstid på dager til uker.

5 WO 2005/027978 viser nye derivater av glukagonlignende-peptid-1 (GLP-1) og fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av dem.

EP 1 598 074 A1 viser stabiliserte preparater inneholdende protein.

WO 2004/007520 beskriver fremgangsmåter og sammensetninger for forhindring av oksidativ nedbrytning av proteiner.

10 WO 2005/028516 A2 omhandler et legemiddelleveringssystem, basert på nye forbindelser med høy affinitet for plasmaproteiner.

WO 2006/017852 viser farmasøytiske sammensetninger for kontrollert frigivelseslevering av biologisk aktive forbindelser.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

15 Formuleringer av PTH som kan bli administrert til dyre- eller menneskepasienter er tilveiebrakt heri. I én utførelsesform, er PTH-formuleringene beskrevet heri i form av en stabil løsningsformulering omfattende PTH, metionin, minst én Polokamer-surfaktant og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel. Beskrevet heri er også fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av PTH-formuleringene
20 beskrevet heri.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

PTH-formuleringer som kan bli administrert til menneske- eller dyrepasienter er beskrevet heri. I én utførelsesform er PTH-formuleringene beskrevet heri løsningsformuleringer som inkluderer PTH og minst én antioksidant. Alternativt er
25 PTH-formuleringene beskrevet heri løsningsformuleringer som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og, eventuelt, minst én antioksidant. I én utførelsesform, er en PTH-formulering som beskrevet heri en stabil løsningsformulering som inkluderer PTH og minst én antioksidant. I en annen utførelsesform, er en
30 PTH-formulering som beskrevet heri en stabil løsningsformulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og, eventuelt, minst én antioksidant. PTH-formuleringene beskrevet heri kan også inkludere én eller flere ytterligere bestanddeler, slik som, for eksempel, én eller flere av en buffer, tonisitetsmodifiserer eller konserveringsmiddel. Fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av
35 PTH-formuleringen tilveiebrakt heri er også beskrevet.

Som det blir anvendt heri, refererer begrepet "stabil" fortrinnsvis til løsningsformuleringer hvori renheten av PTH-et inkludert i formuleringen er større enn 90 %, som målt ved reversfasehøytrykksvæskeskromatografi (RP-HPLC) og kationbytterhøytrykksvæskeskromatografi (CE-HPLC), etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 30 dager. I én utførelsesform er renheten av PTH-et inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri 92 % eller større etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 30 dager. I en annen utførelsesform er renheten av PTH-et inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri 95 % eller større etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 30 dager. Alternativt refererer begrepet "stabil" til løsningsformuleringer hvori renheten av PTH-et inkludert i formuleringen er 80 % eller større, som målt ved RP-HPLC og CE-HPLC, etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 60 dager. I én utførelsesform er renheten av PTH-et inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri større enn 80 % etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 60 dager. I en annen utførelsesform er renheten av PTH-et inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri 85 % eller større etter lagring av formuleringen ved 25 °C i 60 dager.

I et annet aspekt, har det blitt vist at løsningsformuleringene i henhold til foreliggende beskrivelse utviser forbedret klarhet, visuelt utseende og mindre utfelling under belastede betingelser slik som f.eks. risting. Disse forbedringene kan f.eks. bli vist som målt ved turbidimetri eller UV-VIS spektroskopi.

PTH-formuleringene beskrevet heri kan bli fremstilt som en lyofilisert formulering som blir rekonstituert før administrasjon til en pasient med behov for det. Alternativt, kan PTH-formuleringene beskrevet heri bli fremstilt som en løsning klar for å administreres. Enten formuleringen blir rekonstituert eller fremstilt som en løsning, vil formuleringen inkludere en egnet konstituent. For eksempel, kan konstituenten være en vannbasert konstituent, slik som sterilt vann eller saltløsning.

PTH-formuleringene beskrevet heri inkorporerer PTH i en medisinsk effektiv mengde, et begrep anvendt med referanse til mengder nyttige enten terapeutisk eller i medisinsk diagnose. Den spesielle mengden av paratyroidhormon inkorporert i preparatet kan bli bestemt basert på den valgte typen av PTH og den tiltenkte sluttbruken av preparatet. I én utførelsesform består PTH-et av et peptid eller et modifisert peptid, slik som et peptidkonjugat. I én utførelsesform, kan

den foreliggende PTH-formuleringen inkludere full-lengde, 84 aminosyre-formen av humant PTH, slik som oppnådd rekombinant, ved peptidsyntese eller ved ekstrahering. Der hvor det heri er referert til den humane formen av full-lengde PTH hormonet, blir forkortelsen "hPTH(1-84)" anvendt. For formål innen denne redegjørelsenbeskrivelsen, har hPTH(1-84) aminosyresekvensen rapportert av Kimura et al., Biochem Biophys Res Comm, 114 (2):493.

I en annen utførelsesform, er PTH-et inkludert i PTH-formuleringen som beskrevet heri en homolog eller variant av hPTH(1-84) som er biologisk aktiv. Begrepet "biologisk aktiv" refererer til PTH-molekyler som er aktive i en bioanalyse for PTH aktivitet, slik som den rotteosteosarkomcellebaserte analysen for PTH-stimulert adenylatcyklaseproduksjon (se, Rodan et al. (1983) J. Clin. Invest. 72,1511; og Rabbani et al. (1988) Endocrinol. 123, 2709). Den nevnte homologen kan for eksempel være et peptid med minst 80 % sekvensidentitet, slik som minst 85 % sekvensidentitet, for eksempel minst 90 % sekvensidentitet, slik som minst 95 % sekvensidentitet, for eksempel minst 98 % sekvensidentitet, med hPTH(1-84). Begrepene "homolog" eller "variant" kan inkludere, for eksempel, avkortede PTH-molekyler slik som PTH(1-34).

I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere full-lengde formen av et PTH-molekyl som forekommer i et ikke-humant pattedyr. I én slik utførelsesform, kan PTH-molekylet være en storfe- eller griseform av PTH som beskrevet av Keutmann et al., Current Research on Calcium Regulating Hormones, Cooper, C.W. (red.), 1987, University of Texas Press, Austin, s. 57-63. I en annen utførelsesform, kan et PTH-preparat som beskrevet heri bli fremstilt ved anvendelse av en homolog eller variant av et ikke-humant, pattedyr PTH-molekyl som er biologisk aktivt.

I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere en variant av hPTH(1-84) eller en variant av et ikke-humant, pattedyr PTH-molekyl som inkluderer fra 1 til 5 aminosyresubstitusjoner. Slike substitusjoner kan bli utført for å endre stabiliteten av molekylet etter formulering eller halveringstiden for molekylet etter administrasjon. Med hensyn til hPTH(1-84), kan slike aminosyresubstitusjoner inkludere erstatningen av metioninrestene ved posisjonene 8 eller 18 med en leucinrest eller en annen hydrofob aminosyre som forbedrer stabiliteten av molekylet mot oksidasjon. En annen aminosyresubstitu-

sjon kan være erstatningen av aminosyrer ved posisjoner 25-27 med trypsin-insensitive aminosyrer, slik som histidin eller en annen aminosyre som forbedrer stabiliteten av molekylet mot proteaser.

5 I én utførelsesform kan PTH-et inkludert i en formulering som beskrevet heri være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på fra 0,1 mg/ml til 10 mg/ml, slik som, for eksempel, 0,3 mg/ml til 10 mg/ml, 0,3 mg/ml til 5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 3 mg/ml, 0,3 mg/ml til 2 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml, slik som, for eksempel, fra 0,4 mg/ml til 8 mg/ml. I en annen utførelsesform, kan PTH-et inkludert i en formulering som beskrevet heri være tilveiebrakt ved en konsentrasjon som ligger over 1 mg/ml, slik som, for eksempel, 1 mg/ml til 10 mg/ml, 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml eller 1 mg/ml til 2 mg/ml. I en ytterligere utførelsesform, er PTH-et inkludert ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml og 1 mg/ml til 2 mg/ml. I én utførelsesform kan PTH-et være hPTH(1-84) tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml til 3 mg/ml. I en annen utførelsesform kan PTH-et være hPTH(1-84) tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 3 mg/ml. I enda en annen utførelsesform kan, PTH-et være hPTH(1-84) tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 2 mg/ml, slik som omkring 1,4 mg/ml. Hvis det anvendte PTH-et er en analog, variant eller homolog av hPTH(1-84), blir det forstått av en fagperson at PTH-konsentrasjoner som gir en funksjonelt ekvivalent virkning som hPTH(1-84) ved konsentrasjonene nevnt over også kan bli anvendt.

25 I én utførelsesform inkluderer en PTH-formulering som beskrevet heri minst én antioksidant. Eksempler på antioksidanter som kan bli anvendt i en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse inkluderer butylhydroksytoluen (BHT), butylhydroksyanisol (BHA), tokoferol (vitamin E), propylgallat, askorbin-syre, natriumbisulfitt, monotioglyserol, metionin og EDTA (natrium, dikalsium, vannfri). Når ønsket, kan en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse inkludere to eller flere antioksidanter. I én slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en kombinasjon av to eller flere av antioksidantene beskrevet heri. I én utførelsesform av en PTH-formulering inkludert minst én antioksidant, er én eller flere antioksidanter tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til omkring 30 mg/ml. For eksempel kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, 2 mg/ml til 9 mg/ml, 3 mg/ml til 8 mg/ml, 4 mg/ml til 7 mg/ml eller 5 mg/ml til 6 mg/ml. Alternativt

kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 10 mg/ml til 20 mg/ml, 11 mg/ml til 19 mg/ml, 12 mg/ml til 18 mg/ml, 13 mg/ml til 17 mg/ml eller 14 mg/ml til 16 mg/ml. Enda videre kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml eller 1 mg/ml til 2 mg/ml. I én utførelsesform, kan metionin være tilveiebrakt som en antioksidant ved en konsentrasjon på opp til 20 mg/ml. For eksempel kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere metionin som en antioksidant ved en konsentrasjon valgt fra opp til 5 mg/ml, 2 mg/ml til 16 mg/ml, 15 mg/ml til 20 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 15 mg/ml til 17 mg/ml og 2 mg/ml til 4 mg/ml, slik som omkring 2,0 mg/ml. I en annen utførelsesform av en PTH-formulering i henhold til den foreliggende beskrivelsen, er EDTA (natrium, dikalsium, vannfri) tilveiebrakt som en antioksidant, som for eksempel kan være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til 1 mg/ml.

Som definert heri er metionin tiltenkt å omfatte enten D-metionin eller L-metionin, eller en blanding derav, fortrinnsvis L-metionin.

I en annen utførelsesform, inkluderer en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse minst én farmasøytisk akseptabel, ikke-ionisk surfaktant. Ikke-ioniske surfaktanter som kan være inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri inkluderer, for eksempel, α -hydro- ω -hydroksypoly(oksyetylen)-poly(oksypropylen)poly(oksyetylen)blokk-kopolymer (f.eks. en Poloksamer-surfaktant), polyoksyetylenorbitanfettsyreestere (f.eks. en Tween-surfaktant), polyoksyetylenalkyletere (f.eks. en Brij-surfaktant), polyetylglykol *tert*-oktylfenyletere (f.eks. en Triton-X surfaktant) og polyvinylalkohol (PVA) surfaktanter. Hvor ønsket, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere to eller flere ikke-ioniske surfaktanter. I én slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen to eller flere av de ikke-ioniske surfaktanter beskrevet heri, med hver av de ikke-ioniske surfaktantene tilveiebrakt ved en konsentrasjon i henhold til det som er vist under. Hver av de ikke-ioniske surfaktantene beskrevet heri er kommersielt tilgjengelige i én eller flere forskjellige kvaliteter.

I én utførelsesform inkluderer den minst ene ikke-ioniske surfaktanten en Poloksamer-surfaktant. I én slik utførelsesform inkluderer den minst ene ikke-ioniske surfaktanten en Poloksamer-surfaktant ved en konsentrasjon på opp til 2 mg/ml.

For eksempel kan en Poloksamer-surfaktant være inkludert ved en konsentrasjon på 0,02 mg/ml til 2 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,75 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,2 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 0,5 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml, slik som omkring 0,3 mg/ml. I én utførelsesform, er den minst ene Poloksamer-surfaktanten tilveiebrakt ved en konsentrasjon fra 0,02 mg/ml til 1 mg/ml, fortrinnsvis ved en konsentrasjon valgt fra 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,75 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,2 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 0,5 mg/ml og 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I én utførelsesform kan Poloksamer-surfaktanten være Poloksamer 188 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra, for eksempel, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I en annen utførelsesform kan Poloksamer-surfaktanten være Poloksamer 237 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra, for eksempel, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I en annen utførelsesform kan Poloksamer-surfaktanten være Poloksamer 338 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra, for eksempel, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I en annen utførelsesform kan Poloksamer-surfaktanten være Poloksamer 407 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra, for eksempel, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml, eller konsentrasjon på 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I enda en annen utførelsesform kan Poloksamer-surfaktanten være Poloksamer 124 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra, for eksempel, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml eller 0,3 mg/ml til 1 mg/ml. I enda en annen utførelsesform kan en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse inkludere to eller flere Poloksamer-surfaktanter. Der en PTH-formulering inkluderer to eller flere Poloksamer-surfaktanter, kan hver Poloksamer-surfaktant, for eksempel, være tilveiebrakt ved én av de foregående konsentrasjoner. Poloksamerer er velkjent for fagpersonen (se, f.eks. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 5. utg.; bind. 2, s. 1334).

I en annen utførelsesform, inkluderer den minst ene ikke-ioniske surfaktanten en Tween-surfaktant. Egnede Tween-surfaktanter inkluderer, for eksempel, Tween 20, Tween 40 og Tween 80. I én slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en Tween 20 surfaktant inkludert, for eksempel, ved en konsentrasjon på 0,02 mg/ml til 2 mg/ml, slik som 0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml. I en annen slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en Tween 40 surfaktant inkludert, for eksempel, ved en konsentrasjon på 0,02 mg/ml til 2 mg/ml, slik som

0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml. I enda en annen slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en Tween 80 surfaktant inkludert, for eksempel, ved en konsentrasjon på 0,02 mg/ml til 2 mg/ml, slik som 0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml. I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse inkludere to eller flere Tween-surfaktanter. Der en PTH-formulering inkluderer to eller flere Tween-surfaktanter, kan hver Tween-surfaktant for eksempel være tilveiebrakt ved én av de foregående konsentrasjoner.

I en annen utførelsesform, kan den minst ene ikke-ioniske surfaktanten være en Brij-surfaktant. Egnede Brij-surfaktanter inkluderer, for eksempel, Brij 35 og Brij 52. I én slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en Brij-52 surfaktant, og Brij-52 surfaktanten kan være inkludert, for eksempel, ved en konsentrasjon på 0,05 mg/ml til 2 mg/ml eller 0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml. I en annen slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en Brij-35 surfaktant, og Brij-35 surfaktanten kan være inkludert, for eksempel, ved en konsentrasjon på 0,02 mg/ml til 2 mg/ml, slik som 0,02 mg/ml til 0,5 mg/ml. I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse inkludere to eller flere Brij-surfaktanter. Der en PTH-formulering inkluderer to eller flere Brij-surfaktanter, kan hver Brij-surfaktant, for eksempel være tilveiebrakt ved én av de foregående konsentrasjoner.

I en annen utførelsesform, inkluderer den minst ene ikke-ioniske surfaktanten en Triton-X surfaktant, slik som, for eksempel, Triton X-100. Der en PTH-formulering inkluderer en Triton-X surfaktant, kan Triton-X surfaktanten for eksempel være inkludert ved en konsentrasjon på 0,05 mg/ml til 2 mg/ml, slik som 0,1 mg/ml til 0,3 mg/ml. I én slik utførelsesform, kan to eller flere Triton-X surfaktanter være inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri, for eksempel med hver av Triton-X surfaktantene tilveiebrakt ved én av de foregående konsentrasjoner.

I en annen utførelsesform, inkluderer den minst ene ikke-ioniske surfaktanten en PVA-surfaktant, slik som, for eksempel, PVA 4-88. Der en PTH-formulering inkluderer en PVA-surfaktant, kan surfaktanten, for eksempel, være inkludert ved en konsentrasjon på opp til 15 mg/ml. For eksempel kan en PVA-surfaktant være inkludert ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 15 mg/ml, 1 mg/ml til 10 mg/ml, 1 mg/ml til 7 mg/ml, 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml, 1 mg/ml til

2 mg/ml, 2 mg/ml til 3 mg/ml eller 2 mg/ml til 10 mg/ml. Alternativt kan en PVA-surfaktant være inkludert ved en konsentrasjon på 5 mg/ml til 15 mg/ml, 5 mg/ml til 10 mg/ml, 5 mg/ml til 7 mg/ml, 7 mg/ml til 10 mg/ml eller 9 mg/ml til 10 mg/ml. I én utførelsesform, kan PVA-surfaktanten være PVA 4-88, tilveiebrakt, for eksempel, ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 15 mg/ml, 2 mg/ml til 10 mg/ml eller 1 mg/ml til 2 mg/ml. I en annen utførelsesform, kan PVA-surfaktanten være PVA 4-88, tilveiebrakt, for eksempel, ved en konsentrasjon på 5 mg/ml til 7 mg/ml. I enda en annen utførelsesform, kan PVA-surfaktanten være PVA 4-88 tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 5 mg/ml til 10 mg/ml. I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere to eller flere PVA-surfaktanter, med hver av PVA-surfaktantene tilveiebrakt ved én av de foregående konsentrasjoner.

Derfor, i én utførelsesform av en PTH-formulering inkludert minst én ikke-ionisk surfaktant som beskrevet heri, er den minst ene ikke-ioniske surfaktanten valgt fra Poloksamer 407, Poloksamer 338, Poloksamer 237, Poloksamer 188, Poloksamer 124, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Brij 35, Brij 52, Triton X-100, PVA 4-88 og kombinasjoner av to eller flere av de foregående. Spesielt er Poloksamerene over velkjent for fagpersonen (se, f.eks. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 51. utg.; bind 2, s. 1334). I en annen utførelsesform av en PTH-formulering inkludert minst én ikke-ionisk surfaktant som beskrevet heri, er den minst ene ikke-ioniske surfaktanten valgt fra PVA 4-88, Brij 35, Brij 52, Triton X-100, og kombinasjoner av to eller flere av de foregående.

Der en PTH-formulering som beskrevet heri inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant, kan den i tillegg inkludere minst én antioksidant. PTH-formuleringer inkludert minst én ikke-ionisk surfaktant som beskrevet heri kan i tillegg inkludere, for eksempel, minst én antioksidant valgt fra butylhydroksytoluen (BHT), butylhydroksyanisol (BHA), tokoferol (vitamin E), propylgallat, askorbinsyre, natriumbisulfitt, monotioglyserol, metionin og EDTA (natrium, dikalsium, vannfri). Hvor ønsket, kan en PTH-formulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant også inkludere to eller flere antioksidanter. I én slik utførelsesform inkluderer PTH-formuleringen en kombinasjon av to eller flere av antioksidantene beskrevet heri. I én utførelsesform av en PTH-formulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksidant, kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til omkring 30 mg/ml. For ek-

sempel, i en PTH-formulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksidant, kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, 2 mg/ml til 9 mg/ml, 3 mg/ml til 8 mg/ml, 4 mg/ml til 7 mg/ml eller 5 mg/ml til 6 mg/ml. Alternativt, der en PTH-

5 formulering inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksidant, kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 10 mg/ml til 20 mg/ml, 11 mg/ml til 19 mg/ml, 12 mg/ml til 18 mg/ml, 13 mg/ml til 17 mg/ml eller 14 mg/ml til 16 mg/ml. Enda videre, i en PTH-

10 formulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksidant, kan én eller flere antioksidanter hver være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml eller 1 mg/ml til 2 mg/ml. I én utførelsesform av en PTH-formulering som inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksidant, kan metionin være tilveiebrakt som en antioksidant, og metioninen kan være inkludert ved en konsentrasjon på opp til 20 mg/ml. For eksempel, kan en PTH-formulering som

15 beskrevet heri inkludere minst én ikke-ionisk surfaktant og metionin som en antioksidant, hvor metioninen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra opp til 5 mg/ml, 2 mg/ml til 16 mg/ml, 15 mg/ml til 20 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 15 mg/ml til 17 mg/ml og 2 mg/ml til 4 mg/ml. I én fore-trukket utførelsesform, er antioksidanten metionin tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til

20 10 mg/ml, fortrinnsvis 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml, 1 mg/ml til 2 mg/ml, 2 mg/ml til 9 mg/ml, 2 mg/ml til 4 mg/ml, 3 mg/ml til 8 mg/ml, 4 mg/ml til 7 mg/ml eller 5 mg/ml til 6 mg/ml. For eksempel, kan en PTH-formulering omfatte 0,5-5 mg/ml metionin og 0,1-0,6 mg/ml surfaktant, slik som poloksamer, for eksempel poloksamer 188. Derfor omfatter ett foretrukket eksempel på en PTH-formulering omkring 2 mg/ml metionin og 0,3 mg/ml poloksamer 188 og omfatter eventuelt én eller flere av de følgende: natriumklorid, sitronsyremonohydrat og mannitol. En annen utførelsesform av en PTH-formulering inkluderer minst én ikke-ionisk surfaktant og minst én antioksi-

25 dant, den anvendte antioksidanten kan være EDTA (natrium, dikalsium, vannfri), som, for eksempel, kan være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til 1 mg/ml.

30

35 Bufrende midler som er farmasøytisk akseptable og egnet for opprettholdelse av formuleringen ved en fysiologisk akseptabel pH kan bli anvendt i en PTH-formulering som beskrevet heri. Begrepet "fysiologisk akseptabel" indikerer en

pH på omkring 3,5 til omkring 7,5. I én utførelsesform, kan det være tilveiebrakt en buffer som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5 til 6,5. I en annen utførelsesform, kan det være tilveiebrakt et ikke-flyktig bufrende middel. Et "ikke-flyktig bufrende middel" er ett som ikke blir flyktiggjort i løpet av en frysetørningsprosess til den utstrekning at pH blir redusert med mer enn 0,4 pH enheter. I enda en annen utførelsesform, kan det være tilveiebrakt et ikke-flyktig bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5 til 6,5. I enda en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri være tilveiebrakt med et ikke-flyktig bufrende middel som opprettholder pH-verdien i sammensetningen ved en pH på omkring 5,5. I enda en annen utførelsesform kan to eller flere buffersystemer bli anvendt for å opprettholde pH-verdien i PTH-formuleringen ved et ønsket nivå.

Farmasøytisk akseptable buffere som kan bli anvendt i PTH-formuleringene beskrevet heri inkluderer, for eksempel, acetat-, citrat-, fosfat-, TRIS- (trometamin), arginin- og karbonatbuffere. I én utførelsesform blir citratbuffer anvendt. Der en citratbuffer blir anvendt som det bufrende midlet, kan den for eksempel, være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 5 mM til 30 mM, 5 mM til 10 mM eller ved en konsentrasjon på 10 mM. I én slik utførelsesform, er en PTH-formulering som beskrevet heri fremstilt med en citratbuffer ved en konsentrasjon på 10 mM, og citratbufferen er tilveiebrakt på en måte som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5. Andre buffere er også egnet, for eksempel ved lignende konsentrasjon og/eller pH-områder som beskrevet over for citratbufferen.

Følgelig er det vist en farmasøytisk sammensetning omfattende, når oppløst i en egnet konstituent, PTH ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, metionin tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, minst én Poloksamer-surfaktant tilveiebrakt ved en konsentrasjon fra 0,02 mg/ml til 1 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5 til 6,5.

I en foretrukket utførelsesform, er sammensetningen i form av en stabil løsningsformulering.

I en annen foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 407 ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

I en annen foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 188 ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

I enda en annen foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 338 ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

I enda en annen foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 338 ved en konsentrasjon på 1,0 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

I én ytterligere foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 237 ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

I én ytterligere foretrukket utførelsesform, omfatter den farmasøytiske sammensetningen PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, poloksamer 237 ved en konsentrasjon på 0,05 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5. En PTH-formulering som beskrevet heri kan inkludere én eller flere tonisitetsmodifiserere. Materialer som kan bli anvendt som tonisi-

tetsmodifiserere inkluderer, for eksempel, natriumklorid, sukrose og polyoleksi-
pienser, slik som sorbitol, glyserol og mannitol. I én utførelsesform, hvor PTH-
formuleringen skal bli lyofilisert for lagring og rekonstituert før administrasjon,
kan en ikke-flyktig buffer som beskrevet heri være tilveiebrakt i kombinasjon
5 med én eller flere tonisitettsmodifiserere som er valgt slik at den ene eller de fle-
re tonisitettsmodifiserere sam-lyofiliserer med den ikke-flyktige bufferen og PTH-
et for å danne en amorf kake. I én utførelsesform, blir natriumklorid anvendt.
Der natriumklorid er inkludert som en tonisitettsmodifiserer, kan natriumklorid for
eksempel, være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml,
10 2 mg/ml til 5 mg/ml, 3 mg/ml til 4 mg/ml eller 3,5 mg/ml til 4 mg/ml. I én slik
utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere 4,5 mg
NaCl i et løsningsvolum på 1,15 ml. Der mannitol er inkludert som en tonisi-
tetsmodifiserer, kan mannitol for eksempel, være tilveiebrakt ved en konsentra-
sjon på 15 mg/ml til 50 mg/ml, 20 mg/ml til 40 mg/ml eller 25 mg/ml til
15 30 mg/ml. I én slik utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri
inkludere 30 mg mannitol i et løsningsvolum på 1,15 ml. I enda en annen utfø-
relsesform, er både natriumklorid og mannitol inkludert som tonisitettsmodifise-
rere. I en slik utførelsesform, kan natriumkloridet og mannitolen, for eksempel,
være tilveiebrakt i PTH-formuleringen ved konsentrasjonene vist detaljert over. I
20 en annen utførelsesform, blir xylitol eller sorbitol anvendt. Der sukrose, xylitol
eller sorbitol er inkludert som en tonisitettsmodifiserer, kan sukrosen, xylitolen
eller sorbitolen for eksempel være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på, for ek-
sempel, 1 mg/ml til 100 mg/ml, 50 mg/ml til 500 mg/ml eller 50 mg/ml til
300 mg/ml, slik som 50 mg/ml til 100 mg/ml. I en annen utførelsesform, blir
25 glyserol anvendt. Der glyserol er inkludert som en tonisitettsmodifiserer, kan gly-
serolen for eksempel, være tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til
30 mg/ml, slik som 15 mg/ml til 30 mg/ml.

Ett eller flere farmasøytisk akseptable konserveringsmidler kan også være inklu-
30 dert i en PTH-formulering som beskrevet heri. Eksempler på egnede konserve-
ringsmidler inkluderer m-kresol, benzylalkohol, benzosyre, fenol og EDTA, slik
som valgt fra kresol, benzylalkohol og EDTA. I én foretrukket utførelsesform blir
m-kresol anvendt som konserveringsmidlet. Der m-kresol blir anvendt som et
konserveringsmiddel, kan det for eksempel være inkludert ved en konsentrasjon
35 på 1 mg/ml til 5 mg/ml, 2 mg/ml til 4 mg/ml eller 3 mg/ml til 4 mg/ml. I én ut-
førelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere 3,62 mg m-

kresol i et løsningsvolum på 1,15 ml. Der benzylalkohol er inkludert som et konserveringsmiddel, kan det være inkludert ved en konsentrasjon på 8 mg/ml til 12 mg/ml eller 9 mg/ml til 11 mg/ml. I én utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere benzylalkohol som et konserverings-

5 middel ved en konsentrasjon på 10 mg/ml. Der EDTA er inkludert som et konserveringsmiddel, kan det være inkludert ved en konsentrasjon på opp til 5 mg/ml, opp til 4 mg/ml, opp til 3 mg/ml, opp til 2 mg/ml eller opp til 1 mg/ml. I én slik utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere EDTA ved en konsentrasjon på 1 mg/ml.

10

Ett eller flere farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidler kan være inkludert i en PTH-formulering som beskrevet heri. Eksempler på egnede stabiliseringsmidler inkluderer xylitol, lysin, histidin og mikrokrystallinsk cellulose. I én utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere xylitol ved en konsentrasjon på 50 mg/ml til 300 mg/ml, slik som, for eksempel, 100 mg/ml til 300 mg/ml. I en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere lysin ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, slik som, for eksempel, 2 mg/ml til 5 mg/ml. I en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere histidin ved en konsentrasjon på

15 0,5 mg/ml til 5 mg/ml, slik som, for eksempel, 1 mg/ml til 5 mg/ml. I en annen utførelsesform, kan en PTH-formulering som beskrevet heri inkludere mikrokrystallinsk cellulose ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 15 mg/ml, slik som, for eksempel, 2 mg/ml til 10 mg/ml. Hvis PTH-formuleringen inkluderer mikrokrystallinsk cellulose, kan formuleringen være i en form av en dispersjon eller en

20 slurry.

25

En PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse kan bli fremstilt som en løsning klar for administrasjon. Alternativt kan en PTH-formulering i henhold til foreliggende beskrivelse bli rekonstituert fra et lyofilisert produkt. Der PTH-formuleringen blir fremstilt ved å rekonstituere et lyofilisert produkt, blir det lyofiliserte produktet og rekonstitueringskonstituenten fremstilt og kombinert på en måte som gir en løsningsformulering som inkluderer formuleringsbestanddeler ved konsentrasjonene beskrevet heri.

30

35 Der PTH-formuleringen blir lyofilisert før rekonstituering, kan det lyofiliserte pulveret bli fremstilt fra lyofiliseringen av en steril, vandig PTH-løsning. Som det er

konvensjonelt innen formuleringsfaget, medfører lyofiliseringsprosessen typisk en temperatursirkuleringsprosess som blir omhyggelig kontrollert for å sikre at tørking forløper enhetlig og til virkelig fullføring, for eksempel, for å gi et pulver inneholdende ikke mer enn omkring 2 vekt-% vann. Lyofiliseringsprotokoller

5 egnet for fremstilling av et lyofilisert pulver som er klart for rekonstituering er beskrevet, for eksempel i U.S. Patent 5 496 801 og U.S. publisert søkn. nr. 2005/0209144 A1, med innholdene i begge slike referanser inkorporert heri ved referanse. Når et lyofilisert pulver er dannet, kan pulveret bli rekonstituert i en

10 egnet konstituent, slik som en steril vannkonstituent, ved anvendelse av standardmetoder. Hvis ønsket, kan konstituenten anvendt for å rekonstituere det lyofiliserte pulveret inkludere én eller flere av formuleringsbestanddelene beskrevet heri. Det vil si, der en PTH-formulering som beskrevet heri blir frem-

15 stilt gjennom rekonstituering av en lyofilisert PTH-sammensetning, kan én eller flere formuleringsbestanddeler være fraværende fra den lyofiliserte PTH-sammensetningen, men foreliggende i den vandige konstituenten anvendt for rekonstituering og dannelse av PTH-formuleringen som skal bli administrert. I én foretrukket utførelsesform, kan den farmasøytiske sammensetningen være egnet for administrasjon ved injeksjon.

20 PTH-formuleringene beskrevet heri kan bli anvendt for terapeutiske formål, og spesielt for behandlingen av osteoporose. Osteoporoseterapi medfører administrasjon av det rekonstituerte preparatet ved injeksjon, slik som subkutan injeksjon, i enhetsdoser som gjenspeiler det foreskrevne behandlingsregimet. I et foretrukket behandlingsregime, er doseringsfrekvensen for PTH-et fra én gang i

25 uken til tre ganger daglig, slik som én gang daglig, to ganger daglig eller tre ganger daglig.

I én terapeutisk utførelsesform, blir en PTH-formulering som beskrevet heri anvendt i en fremgangsmåte for å behandle osteoporose i et menneske og frem-

30 gangsmåten inkluderer å administrere en enkeltinjeksjon av PTH-formuleringen i en mengde som tilveiebringer en dose av 25 µg PTH til 150 µg PTH. I en annen utførelsesform, inkluderer en fremgangsmåte for å behandle osteoporose i et menneske å administrere en enkeltinjeksjon av en PTH-formulering som beskrevet heri i en mengde som tilveiebringer en dose på 25 µg PTH til 100 µg PTH. I

35 enda en annen utførelsesform, inkluderer en fremgangsmåte for å behandle osteoporose i et menneske å administrere en enkeltinjeksjon av en PTH-

formulering som beskrevet heri i en mengde som tilveiebringer en dose på 25 µg PTH til 75 µg PTH. I enda en annen utførelsesform, inkluderer en fremgangsmåte for å behandle osteoporose i et menneske å administrere en enkeltinjeksjon av en PTH-formulering som beskrevet heri i en mengde som tilveiebringer en dose på 50 µg PTH til 75 µg PTH. I én foretrukket utførelsesform, er doseringen omkring 100 µg PTH. Hvis PTH-et anvendt i fremgangsmåten for å behandle osteoporose er en analog, variant eller homolog av hPTH(1-84), er det forstått av en fagperson at PTH-doseringer som gir en funksjonelt ekvivalent effekt til hPTH(1-84) ved doseringene nevnt over også kan bli anvendt.

10

I tillegg til terapeutisk anvendelse, kan de foreliggende PTH-formuleringene bli formulert og administrert for å hjelpe i medisinsk diagnose, og spesielt for å assistere i etablering av diagnosen hypoparatyroidisme og pseudohypoparatyroidisme i hypokalsemiske pasienter. Unntatt for dosen av PTH, vil sammensetningen av PTH-preparatet forbli som beskrevet heri for terapeutisk anvendelse. En intravenøst infusert, enkeltdose av hPTH(1-84) eller PTH bioekvivalent som er lik 200 internasjonale enheter av PTH-aktivitet er passende for dette diagnostiske formål. Diagnose blir deretter gjort ved å bestemme virkningen av administrert PTH på urin-cAMP-nivåer, cAMP-forhøyelse er indikerende for hypoparatyroidismetilstanden, snarere enn dens pseudoform.

20

Følgelig, i én utførelsesform blir den farmasøytiske sammensetningen administrert ved injeksjon.

25

Ytterligere utførelsesformer er:

1. En farmasøytisk sammensetning omfattende PTH og minst én ikke-ionisk surfaktant.
2. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 1, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er valgt fra en Poloksamer-surfaktant, en PVA-surfaktant, en Tween-surfaktant, Brij-surfaktant og en Triton-X surfaktant.
3. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Poloksamer-surfaktant.
4. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er valgt fra Poloksamer 407, Poloksamer 338, Poloksamer 237, Poloksamer 188 og Poloksamer 124.

35

5. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Poloksamer-surfaktant tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til 2 mg/ml.
- 5 6. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Poloksamer-surfaktant tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 0,02 mg/ml til 1 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,75 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,2 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 0,5 mg/ml og 0,3 mg/ml til 1 mg/ml.
- 10 7. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten omfatter en kombinasjon av to eller flere Poloksamer-surfaktanter valgt fra Poloksamer 407, Poloksamer 338, Poloksamer 237; Poloksamer 188 og Poloksamer 124.
- 15 8. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 7, hvori hver av de to eller flere Poloksamer-surfaktanter er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 0,02 mg/ml til 1 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,75 mg/ml, 0,05 mg/ml til 0,3 mg/ml, 0,2 mg/ml til 0,5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 0,5 mg/ml og 0,3 mg/ml til 1 mg/ml.
- 20 9. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en PVA-surfaktant.
10. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 9, hvori PVA-surfaktanten er PVA 4-88.
- 25 11. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 9 eller utførelsesform 10, hvori PVA-surfaktanten er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 15 mg/ml, 1 mg/ml til 10 mg/ml, 1 mg/ml til 7 mg/ml, 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml, 1 mg/ml til 2 mg/ml, 2 mg/ml til 3 mg/ml, 2 mg/ml til 10 mg/ml, 5 mg/ml til 15 mg/ml, 5 mg/ml til 10 mg/ml, 5 mg/ml til 7 mg/ml, 7 mg/ml til 10 mg/ml og 9 mg/ml til 10 mg/ml.
- 30 12. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Tween-surfaktant.
13. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 12, hvori Tween-surfaktanten er valgt fra Tween 20, Tween 40 og Tween 80.
14. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 12 eller utførelsesform 13, hvori Tween-surfaktanten er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra en konsentrasjon valgt fra 0,02 mg/ml til 2 mg/ml og 0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml.
- 35 15. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Brij-surfaktant.

16. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 15, hvori Brij-surfaktanten er valgt fra Brij 35 og Brij 52.
17. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 15 eller utførelsesform 16, hvori Brij-surfaktanten er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 0,05 mg/ml til 2 mg/ml og 0,02 mg/ml til 0,1 mg/ml.
18. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er en Triton-X surfaktant.
19. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 18, hvori Triton-surfaktanten er Triton X-100 tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 0,05 mg/ml til 2 mg/ml og 0,1 mg/ml til 0,3 mg/ml.
20. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori sammensetningen ytterligere omfatter minst én antioksidant.
21. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 20, hvori sammensetningen omfatter en antioksidant valgt fra butylhydroksytoluen (BHT), butylhydroksyanisol (BHA), tokoferol (vitamin E), propylgallat, askorbinsyre, natriumbisulfitt, monotioglyserol, metionin og EDTA (natrium, dikalsium, vannfri).
22. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 20 eller utførelsesform 21, hvori antioksidanten er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra opp til 1 mg/ml, 1 mg/ml til 10 mg/ml, 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml, 1 mg/ml til 2 mg/ml, 2 mg/ml til 9 mg/ml, 3 mg/ml til 8 mg/ml, 4 mg/ml til 7 mg/ml eller 5 mg/ml til 6 mg/ml, 10 mg/ml til 20 mg/ml, 11 mg/ml til 19 mg/ml, 12 mg/ml til 18 mg/ml, 13 mg/ml til 17 mg/ml og 14 mg/ml til 16 mg/ml.
23. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 20-22, hvori antioksidanten er metionin.
24. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 23, hvori metioninen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon på opp til 20 mg/ml.
25. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 23, hvori metioninen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 5 mg/ml, 1 mg/ml til 4 mg/ml, 2 mg/ml til 4 mg/ml, 2 mg/ml til 16 mg/ml, 15 mg/ml til 20 mg/ml og 15 mg/ml til 17 mg/ml.
26. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori PTH-et er valgt fra hPTH(1-84) og et ikke-humant, pattedyr PTH-molekyl, så vel som biologisk aktive varianter og homologer av hPTH(1-84) og ikke-humane, pattedyr PTH-molekyler.

27. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 26, hvori sammensetningen inkluderer en biologisk aktiv homolog av hPTH(1-84) som deler en sekvensidentitet til hPTH(1-84) på minst 85 %.
- 5 28. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 27, hvori den biologisk aktive homologen deler en sekvensidentitet med hPTH(1-84) på minst 95 %.
29. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 27, hvori den biologisk aktive homologen deler en sekvensidentitet med hPTH(1-84) på minst 98 %.
- 10 30. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori PTH'et er inkludert ved en konsentrasjon valgt fra 0,3 mg/ml til 10 mg/ml, 0,3 mg/ml til 5 mg/ml, 0,3 mg/ml til 3 mg/ml, 0,3 mg/ml til 2 mg/ml, 0,3 mg/ml til 1 mg/ml og 0,4 mg/ml til 8 mg/ml.
31. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 1-29, hvori PTH'et er inkludert ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 10 mg/ml, 1 mg/ml til 5 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml og 1 mg/ml til 2 mg/ml.
- 15 32. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 26-29, hvori PTH'et er inkludert ved konsentrasjon valgt fra 0,3 mg/ml til 3 mg/ml, 1 mg/ml til 3 mg/ml og 1 mg/ml til 2 mg/ml.
33. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori sammensetningen videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel.
- 20 34. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, ytterligere omfattende et fysiologisk akseptabelt bufrende middel.
35. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 34, hvori det fysiologisk akseptable bufrende middel er valgt fra acetat-, citrat-, fosfat-, TRIS- (trometamin), arginin- og karbonatbuffere.
- 25 36. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 34 eller utførelsesform 35, hvori det fysiologisk egnede bufrende middel er et ikke-flyktig bufrende middel.
37. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, ytterligere omfattende minst én tonisitsmodifiserer.
- 30 38. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 37, hvori minst én tonisitsmodifiserer er valgt fra natriumklorid, sukrose og en polyoleksiapiens.
39. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 38, hvori polyoleksiapiensen er valgt fra sorbitol, glyserol og mannitol.

40. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 37-39, hvori den minst ene tonisitetsmodifisereren sam-lyofiliserer med det ikke-flyktige bufrende middel.
- 5 41. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 37-40, hvori den minst ene tonisitetsmodifisereren omfatter natriumklorid tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 10 mg/ml, 2 mg/ml til 5 mg/ml, 3 mg/ml til 4 mg/ml og 3,5 mg/ml til 4 mg/ml.
- 10 42. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 37, hvori den minst ene tonisitetsmodifisereren omfatter mannitol tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 15 mg/ml til 50 mg/ml, 20 mg/ml til 40 mg/ml og 25 mg/ml til 30 mg/ml.
43. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 37, hvori den minst ene tonisitetsmodifisereren er valgt fra sukrose og sorbitol og er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 100 mg/ml, 50 mg/ml til 500 mg/ml, 50 mg/ml til 300 mg/ml og 50 mg/ml til 100 mg/ml.
- 15 44. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 37, hvori den minst ene tonisitetsmodifiserer omfatter glyserol tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 30 mg/ml og 15 mg/ml til 30 mg/ml.
45. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 37-40, hvori tonisitetsmodifisereren omfatter natriumklorid og mannitol, natriumkloridet er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 10 mg/ml, 2 mg/ml til 5 mg/ml, 3 mg/ml til 4 mg/ml og 3,5 mg/ml til 4 mg/ml og mannitolen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 15 mg/ml til 50 mg/ml, 20 mg/ml til 40 mg/ml og 25 mg/ml til 30 mg/ml.
- 20 45. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, ytterligere omfattende minst ett farmasøytisk akseptabelt konserveringsmiddel.
- 25 46. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 45, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable konserveringsmidlet er valgt fra kresol, benzylalkohol og EDTA.
- 30 47. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 46, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable konserveringsmidlet omfatter m-kresol.
48. Sammensetningen ifølge utførelsesform 47, hvori m-kresolen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 5 mg/ml, 2 mg/ml til 4 mg/ml og 3 mg/ml til 4 mg/ml.
- 35 49. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 46, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable konserveringsmiddel omfatter benzylalkohol.

50. Sammensetningen ifølge utførelsesform 49, hvori benzylalkoholen er tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 8 mg/ml til 12 mg/ml og 9 mg/ml til 11 mg/ml.
51. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 46, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable konserveringsmidlet omfatter EDTA tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra opp til 5 mg/ml, opp til 4 mg/ml, opp til 3 mg/ml, opp til 2 mg/ml og opp til 1 mg/ml.
52. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, ytterligere omfattende minst ett farmasøytisk akseptabelt stabiliseringsmiddel.
53. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 52, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet er valgt fra xylitol, lysin, histidin og mikrokrySTALLinsk cellulose.
54. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 53, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet omfatter xylitol tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 50 mg/ml til 300 mg/ml og 100 mg/ml til 300 mg/ml.
55. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 53, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet omfatter lysin tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 10 mg/ml og 2 mg/ml til 5 mg/ml.
56. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 53, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet omfatter histidin tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 0,5 mg/ml til 5 mg/ml og 1 mg/ml til 5 mg/ml.
57. Sammensetningen i henhold til utførelsesform 53, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose tilveiebrakt ved en konsentrasjon valgt fra 1 mg/ml til 15 mg/ml og 2 mg/ml til 10 mg/ml.
58. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av de foregående utførelsesformene, hvori sammensetningen er lyofilisert.
59. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, omfattende trinnene med rekonstituering av sammensetningen i henhold til utførelsesform 58 til løsning med en farmasøytisk akseptabel konstituent.
60. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 1-58 for anvendelse som et medikament.
61. Sammensetningen i henhold til hvilken som helst av utførelsesformene 1-58 for anvendelse som et medikament for behandling eller forhindring av osteoporose.

I det følgende, blir foreliggende oppfinnelse illustrert ved figurer og eksempler som ikke er tenkt å begrense omfanget av foreliggende oppfinnelse.

5 **FIGURTEKSTER**

Figur 1: Turbidimetrimålinger etter lagring ved 5 °C.

Figur 2: RP-HPLC-resultater som viser den %-vise hovedtoppen av PTH når lagret ved 5 °C.

Figur 3: CE-HPLC-resultater som viser %-en av hovedtoppen av PTH når lagret ved 5 °C. I løpet av analysen ble det anvendt en gammel kolonne, som har resultert i dårlig separasjon av toppene i kromatogrammet. Dette er sannsynligvis årsaken til at resultatene er høyere etter 24 måneder sammenlignet med etter 18 måneder.

15 **EKSEMPLER**

hPTH(1-84)-et anvendt i formuleringsstudiene ble fremstilt og utsondret fra en stamme av Escherichia coli ved kjente fremgangsmåter (Se f.eks. U.S. patent nr. 5 223 407, U.S. patent nr. 5 646 015 og U.S. patent nr. 5 629 205). Kort fortalt, ble det humane paratyroidhormongen på plasmid pJT42 kondensert med E. coli ytre membranprotein A (ompA) som sekresjonssignal DNA. Foreliggende på plasmidet er også et laktoserepressorgen (lacIq). Translasjon av ompA-rhPTH mRNA og ytterligere prosessering ved endogen peptidase resulterte i fremstillingen av modent 84 aminosyrehumant paratyroidhormon som ble høstet fra den bakterielle kulturbuljong.

Den rekombinante ekspresjon ble fulgt av rensing av hPTH(1-84) til et preparat i hovedsak uten forurensninger. Renseprosessen, som involverte fremgangsmåter kjent innen faget (Se f.eks. U.S. patent nr. 5 208 041), involverte celleseparasjon, filtrering, ultrafiltrering, ionebyttekromatografi, hydrofob interaksjonskromatografi, preparativ RP-HPLC og en andre ionebyttekromatografi fulgt av avsalting for å gi en flytende bulk.

Eksempel 1

En referanse PTH-formulering ble fremstilt. Referanseformuleringen inkluderte ikke en ikke-ionisk surfaktant eller en antioksidant. Referanseformuleringen ble fremstilt ved rekonstituering av en lyofilisert PTH-sammensetning i en steril van-

dig konstituent. Den lyofiliserte PTH-sammensetningen inkluderte 1,61 mg hPTH(1-84), 4,5 mg natriumklorid, 30 mg mannitol og 1,26 mg sitronsyre monohydrat. Den sterile vandige konstituenten inkluderte sterilt vann fremstilt for injeksjon og 3,15 mg/ml m-kresol. Den lyofiliserte PTH-sammensetningen ble rekonstituert i 1,15 ml av den sterile vandige konstituenten for å tilveiebringe en PTH-formulering som har en pH på 5,5 og inkluderte 1,4 mg/ml hPTH(1-84).

Denne referanseformuleringen ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)-et inkludert i referanseformuleringen ble analysert ved RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av RP-HPLC-analysen er tilveiebrakt i tabell 1. Resultatene av CE-HPLC-analysen er tilveiebrakt i tabell 2.

Tabell 1

RP-HPLC	Tid [dager]	Referanse	
		1A	1B
% hovedtopp av PTH	0	99,28	99,18
	15	95,60	95,26
	30	91,17	90,20
	60	76,32	78,82

Tabell 2

CE-HPLC	Tid [dager]	Referanse	
		1A	1B
% hovedtopp av PTH	0	100	100
	15	92,45	92,03
	30	90,18	88,67
	60	74,18	71,06

Eksempel 2

Formuleringer inkludert en ikke-ionisk surfaktant ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at en ikke-ionisk surfaktant ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

To forskjellige formuleringer inkludert Poloksamer 188 ble fremstilt. Den første inkluderte Poloksamer 188 i den sterile vandige konstituenten ved en konsentrasjon på 1,0 mg/ml. Den andre inkluderte Poloksamer 188 i den sterile vandige konstituenten ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml.

5

To forskjellige formuleringer inkludert Poloksamer 407 ble også fremstilt. Den første inkluderte Poloksamer 407 i den sterile vandige konstituenten ved en konsentrasjon på 1,0 mg/ml. Den andre inkluderte Poloksamer 407 i den sterile vandige konstituenten ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml.

10

Formuleringene inkludert Poloksamer 188 og Poloksamer 407 ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av RP-HPLC analysen er tilveiebrakt i tabell 3. Resultatene av CE-HPLC analysen er tilveiebrakt i tabell 4. Som det kan sees fra tabell 3 og tabell 4, hadde både Poloksamer 188 og Poloksamer 407 en stabiliserende virkning på hPTH(1-84)'et inkludert i formuleringene.

15

Tabell 3

20

RP-HPLC %-vis forandring i hovedtopp av PTH når lagret ved 25 °C

Tid [dager]	Poloksamer 188		Poloksamer 407	
	1,0 mg/ml	0,3 mg/ml	1,0 mg/ml	0,3 mg/ml
0	100	100	99,8	100
15	97,4	97,81	97,46	97,46
30	95,06	94,15	95,23	94,86
60	90,05	89,98	74,80	76,81

Tabell 4

CE-HPLC %-vis forandring i hovedtopp av PTH når lagret ved 25 °C

Tid [dager]	Poloksamer 188		Poloksamer 407	
	1,0 mg/ml	0,3 mg/ml	1,0 mg/ml	0,3 mg/ml
0	100	100	100	100
15	99,68	99,66	99,70	99,68
30 ¹	96,67	96,95	96,96	97,16
60	87,27	88,28	79,15	78,72

Eksempel 3

En formulering inkludert Poloksamer 188 og metionin ble fremstilt. Formulering-
 en ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at 0,3 mg/ml Poloksamer 188
 og 2 mg/ml metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt
 5 for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringen frem-
 stilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

Formuleringen inkludert Poloksamer 188 og metionin ble lagret ved 25 °C i 60
 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert denne formuleringen ble analy-
 10 sert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av disse analysene er
 tilveiebrakt i tabell 5 og tabell 6. Som det kan sees i tabellene det refereres til,
 hadde kombinasjonen av Poloksamer 188 og metionin inkludert i PTH-
 formuleringen en stabiliserende virkning på hPTH(1-84).

Tabell 5**RP-HPLC %-vis forandring i hovedtopp av PTH når lagret ved 25 °C**

Tid [dager]	Metionin + Poloksamer 188 2 mg/ml + 0,3 mg/ml
0	100
15	98,49
30	96,80
60	92,91

Tabell 6**CE-HPLC %-vis forandring i hovedtopp av PTH når lagret ved 25 °C**

Tid [dager]	Metionin + Poloksamer 188 2 mg/ml + 0,3 mg/ml
0	100
15	99,69
30	96,70
60	87,38

Eksempel 4

To formuleringer inkludert Poloksamer 407 og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at Poloksamer 407 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den første formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer 407 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den andre formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer 407 og 6 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

Formuleringene inkludert Poloksamer 407 og metionin ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av disse analysene er tilveiebrakt i tabell 7 & tabell 8. Som det kan sees i tabellene det refereres til, hadde kombinasjonen av Poloksamer 407 og metionin inkludert i PTH-formuleringene en stabiliserende virkning på hPTH(1-84).

Tabell 7

RP-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml		Metionin 6 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml	
		2A	2B	3A	3B
% hovedtopp av PTH	0	100	99,51	100	100
	15	98,53	98,54	98,51	98,74
	30	96,61	96,56	96,12	96,14
	60	92,78	93,41	91,57	92,78

Tabell 8

CE-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml		Metionin 6 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml	
		2A	2B	3A	3B
% hovedtopp av PTH	0	100	100	100	100
	15	97,71	97,74	97,74	97,70

CE-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml		Metionin 6 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml	
		2A	2B	3A	3B
	30	96,00	95,92	96,00	95,62
	60	85,32	85,86	85,27	85,13

Eksempel 5

- 5 To formuleringer inkludert Poloksamer 237 og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at Poloksamer 237 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den første formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer 237 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den andre formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,05 mg/ml Poloksamer 237 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.
- 10
- 15 Formuleringene inkludert Poloksamer 237 og metionin ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av disse analysene er tilveiebrakt i tabell 9 & tabell 10. Som det kan sees i tabellene det refereres til, hadde kombinasjonen av Poloksamer 237 og metionin inkludert i PTH-formuleringene en stabiliserende virkning på hPTH(1-84).
- 20

Tabell 9

RP-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,05 mg/ml	
		7A	7B	8A	8B
% hovedtopp av PTH	0	99,75	99,51	99,77	99,77
	15	98,52	98,23	98,33	97,89
	30	96,07	96,17	96,77	95,09
	60	93,16	93,73	92,95	93,10

Tabell 10

CE-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,05 mg/ml	
		7A	7B	8A	8B
% hovedtopp av PTH	0	100	100	100	100
	15	97,80	97,71	97,81	97,78
	30	96,31	96,26	96,17	95,91
	60	85,64	85,26	85,10	85,69

Eksempel 6

5 To formuleringer inkludert Poloksamer 338 og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at Poloksamer 338 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den første formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer 338 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den andre formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 10 1 mg/ml Poloksamer 338 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

15 Formuleringene inkludert Poloksamer 338 og metionin ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av disse analysene er tilveiebrakt i tabell 11 & tabell 12. Som det kan sees i tabellene det refereres til, hadde kombinasjonen av Poloksamer 338 og metionin inkludert i PTH-formuleringene en stabiliserende virkning på hPTH(1-84).

Tabell 11

RP-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 1 mg/ml	
		9A	9B	10A	10B
% hovedtopp av PTH	0	99,48	99,48	99,54	99,50
	15	98,52	98,46	98,18	97,85
	30	96,44	97,13	97,33	96,50

RP-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 1 mg/ml	
		9A	9B	10A	10B
	60	93,19	93,07	93,21	93,13

Tabell 12

CE-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 1 mg/ml	
		9A	9B	10A	10B
	0	100	100	100	100
% hovedtopp av PTH	15	97,79	97,69	97,82	97,83
	30	96,10	96,26	96,26	96,36
	60	83,89	85,67	85,02	85,61

Eksempel 7

5 To formuleringer inkludert PVA 4-88 og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at PVA 4-88 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den første formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 10 mg/ml PVA 4-88 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Den andre formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 7 mg/ml PVA 4-88 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

15 Formuleringene inkludert PVA 4-88 og metionin ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC og CE-HPLC. Resultatene av disse analysene er tilveiebrakt i tabell 13 & tabell 14. Som det kan sees i tabellene det refereres til, hadde kombinasjonen av PVA 4-88 og metionin inkludert i PTH-formuleringene en stabiliserende virkning på hPTH(1-84).

Tabell 13

RP-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + PVA 4-88 10 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + PVA 4-88 7 mg/ml	
		11A	11B	12A	12B
% hovedtopp av PTH	0	99,77	99,56	99,50	99,46
	15	97,94	98,14	97,92	97,91
	30	97,10	98,04	96,86	96,76
	60	93,11	93,10	90,37	92,86

Tabell 14

CE-HPLC	Tid [dager]	Metionin 2 mg/ml + PVA 4-88 10 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + PVA 4-88 7 mg/ml	
		11A	11B	12A	12B
	0	100	100	100	100
% hovedtopp av PTH	15	97,85	97,89	97,91	97,89
	30	96,37	96,41	96,39	96,25
	60	85,58	85,33	84,91	85,63

5 Eksempel 8

Formuleringer inkludert forskjellige Poloksamer-surfaktanter og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at enten Poloksamer 407, Poloksamer 237, Poloksamer 338 eller Poloksamer 188 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer-surfaktant og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

15 Formuleringene inkludert Poloksamer-surfaktant og metionin ble lagret ved 25 °C i 60 dager, og stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved anvendelse av RP-HPLC (tabell 15) og CE-HPLC (tabell 16). Som det kan sees i tabellene det refereres til, hadde kombinasjonen av en Poloksamer-surfaktant og metionin inkludert i PTH-formuleringene en stabiliserende virkning på hPTH(1-84), uavhengig av typen Poloksamer som har blitt tilsatt.

Tabell 15

Tid [da- ger]	Referan- se		Metionin + Poloksamer 407			Metionin + Poloksa- mer 237		Metionin + Poloksa- mer 338	Metionin + Poloksa- mer 188	
			2 mg/ml + 0,3 mg/ml			2 mg/ml + 0,3 mg/ml		2 mg/ml + 0,3 mg/ml	2 mg/ml + 0,3 mg/ml	
Eks. nr.	PTH-07		PTH-04	PTH-05	PTH-07	PTH-07	PTH-10	PTH-07	PTH-04	PTH-10
0	99,28	99,18	100	100	99,51	99,75	99,72	99,48	100	99,73
15	95,60	95,26	98,42	98,37	98,54	98,52	98,18	98,52	98,49	97,92
30	91,17	90,20	96,65	96,64	96,56	96,07	96,32	96,44	96,80	95,69
60	76,32	78,82	92,30	94,61	93,41	93,16	88,91	93,19	92,91	88,36

Tabell 16

Tid [da- ger]	Referan- se		Metionin + Poloksamer 407			Metionin + Poloksa- mer 237		Metionin + Poloksa- mer 338	Metionin + Poloksa- mer 188	
			2 mg/ml + 0,3 mg/ml			2 mg/ml + 0,3 mg/ml		2 mg/ml + 0,3 mg/ml	2 mg/ml + 0,3 mg/ml	
Eks. nr.	PTH-07		PTH-04	PTH-05	PTH-07	PTH-07	PTH-10	PTH-07	PTH-04	PTH-10
0	100	100	100	100	100	100	99,73	100	100	100
15	92,45	92,03	96,67	97,47	97,71	97,80	99,05	97,79	99,69	98,99
30	90,18	88,67	97,25	94,25	96,00	96,31	93,79	96,10	96,70	93,67
60	74,18	71,06	87,97	87,46	85,32	85,64	86,58	83,89	87,38	87,22

- 5 Det er overraskende at selv om molekylvekten av de forskjellige poloksamerene er svært forskjellig (spenner fra 7835 til 15050 g/mol; Poloksamer 237 ≤ Poloksamer 188 < Poloksamer 407 ≤ Poloksamer 338; se tabell 17), og i tillegg er konsentrasjonen av de tilsatte poloksamerene de samme (0,3 mg/ml), har de forskjellige formuleringene fremdeles den samme kjemisk stabiliserende virk-
- 10 ningen på PTH.

Tabell 17

Poloksamer	Molekylvektområde	Gjennomsnittlig molekylvekt
	[g/mol]	[g/mol]
Poloksamer 188	7680-9510	8595
Poloksamer 237	6840-8830	7835

Poloksamer	Molekylvektområde	Gjennomsnittlig molekylvekt
	[g/mol]	[g/mol]
Poloksamer 338	12700-17400	15050
Poloksamer 407	9840-14600	12220

Eksempel 9

Formuleringer inkludert forskjellige Poloksamer-surfaktanter og metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at enten Poloksamer 407, Poloksamer 237 eller Poloksamer 338 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer-surfaktant og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste en pH på 5,5.

Formuleringene inkludert Poloksamer-surfaktant og metionin ble lagret ved 25 °C i 147 timer, og den fysiske stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved visuell bestemmelse etter risting (tabell 18). Resultatene viser at formuleringen inneholdende Poloksamer 237 forbedrer den fysiske stabiliteten av PTH mest, mens formuleringen med Poloksamer 407 har den minst stabiliserende virkningen. Det er overraskende at den fysiske stabiliserende virkningen av PTH er høyere for formuleringen inneholdende Poloksamer 338 sammenlignet med Poloksamer 407 selv om de har en lignende molekylvekt.

Tabell 18

Tid [timer]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 0,3 mg/ml	
	A	B	A	B	A	B
0	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
7,5	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
24	Litt uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Klar	Klar
31,5	Litt uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Klar	Klar
47,5	Uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Klar	Klar
55,5	Uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Litt uklar	Litt uklar
73,5	Uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Litt uklar	Litt uklar

Tid [timer]	Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 407 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 237 0,3 mg/ml		Metionin 2 mg/ml + Poloksamer 338 0,3 mg/ml	
	A	B	A	B	A	B
80	Uklar	Litt uklar	Klar	Klar	Litt uklar	Litt uklar
147	Uklar	Uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar

Eksempel 10

Formuleringer inkludert cystein eller metionin ble fremstilt. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at to formuleringer inkluderte cystein og to formuleringer inkluderte metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringene ble fremstilt ved å inkludere enten 2 mg/ml eller 16 mg/ml cystein, eller ved å inkludere enten 2 mg/ml eller 8 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen.

Formuleringene inkludert cystein eller metionin ble lagret ved 25 °C i 11 dager, og den kjemiske stabiliteten av hPTH(1-84)'et inkludert i hver formulering ble analysert ved RP-HPLC (tabell 19). Sammenlignet med referansen, viste bare metionin en kjemisk stabiliserende virkning av PTH.

Tabell 19

RP-HPLC	Tid [dager]	Referanse	Cystein		Referanse	Metionin	
			<16 mg/ml	<2 mg/ml		2 mg/ml	8 mg/ml
% hoved- topp av PTH	0	99,1	98,42	98,18	99,67	99,7	99,7
	2	-	-	-	98,9	99,57	99,56
	4	-	-	-	97,65	98,98	99,03
	6	92,91	89,17	66,08	-	-	-
	11	86,36	77,54	40,04	92,7	98,23	97,99

Eksempel 11

Formuleringer har blitt fremstilt i henhold til formuleringene som indikert i tabell 20 under. Disse formuleringene ble fremstilt i henhold til eksempel 1, unntatt at Poloksamer 407 og metionin ble inkludert i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte PTH-sammensetningen. Formuleringen ble fremstilt ved å inkludere 0,3 mg/ml Poloksamer 407 og 2 mg/ml metionin i den sterile vandige konstituenten anvendt for å rekonstituere den lyofiliserte

PTH-sammensetningen. Formuleringene fremstilt i henhold til dette eksempelet utviste enten en pH på 5,5 eller en pH på 4.

Tabell 20

Formulerings-kandidat nr.	Additiv	kons. [mg/ml]	pH
1	Referanse	-	5,5
2	Referanse	-	4
3	Metionin	2	5,5
	Poloksamer 407	0,3	
4	Metionin	2	4
	Poloksamer 407	0,3	

Formuleringene ble lagret ved 5 °C i 2 år, og den fysiske stabiliteten av hPTH(1-84) inkludert i hver formulering ble bestemt ved visuelle inspeksjoner og ved turbidimetrimålinger, mens den kjemiske stabiliteten ble bestemt ved RP-HPLC og CE-HPLC. Figur 1 viser turbidimetrimålingene oppnådd etter lagring ved 5 °C i 2 år. Resultatene presentert i figur 1 viser at alle formuleringene er innen spesifikasjoner i løpet av de 2 årene med lagring. I tillegg viser resultatene at turbidimetriresponsen er omtrent den samme for alle fire formuleringskandidater, som viser at den fysiske stabiliteten av PTH ikke blir forbedret ved å forandre formuleringen og/eller pH.

De visuelle bestemmelsene oppnådd etter lagring ved 5 °C i 2 år er presentert i tabell 21 og 22. Resultatene viser at alle formuleringene er klare etter 12 måneders lagring ved 5 °C og at ingen forskjeller blir observert mellom formuleringene. Som for turbidimetrimålingene indikerer også disse resultatene at den fysiske stabiliteten av PTH ikke blir forbedret når en forandrer formuleringen og/eller pH.

Tabell 21

Tid [måneder]	Referanse, pH 5,5			Referanse, pH 4		
	1A	1B	1C	2A	2B	2C
0	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
3	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
6	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
9	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar

Tid [måneder]	Referanse, pH 5,5			Referanse, pH 4		
	1A	1B	1C	2A	2B	2C
12	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
18	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar
24	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar

Tabell 22

Tid [måneder]	2 mg/ml Metionin + 0,03 mg/ml Poloksamer 407, pH 5,5			2 mg/ml Metionin + 0,03 mg/ml Poloksamer 407, pH 4		
	3A	3B	3C	4A	4B	4C
0	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
3	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
6	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
9	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
12	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar	Klar
18	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar
24	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar	Litt uklar

Figur 2 og 3 indikerer resultatene oppnådd for RP-HPLC og CE-HPLC etter 2 års lagring ved 5 °C. I figur 2 og 3 viser de oppnådde HPLC-resultatene generelt at den høyeste %-vise hovedtoppen av PTH blir observert for formuleringen tilsatt metionin og Poloksamer 407 ved pH 5,5.

Etter 2 års lagring ved 5 °C viser RP-HPLC resultatene av den %-vise hovedtoppen av PTH for formuleringen med metionin og Poloksamer 407, pH 5,5 vs. referansen er henholdsvis 97,2 % og 88,3 %. For CE-HPLC-resultatene etter 18 måneders lagring er de formuleringene henholdsvis 95,5 % og 94,6 %. Disse resultatene indikerer at forbedringen av den kjemiske stabiliteten av PTH er signifikant for RP-HPLC-metoden, mens en liten forbedring blir observert for CE-HPLC-metoden. På grunn av tilsetningen av metionin er det også forventet at forbedringen ville være mer uttalt for RP-HPLC-resultatene.

RP-HPLC-resultatene viser også at formuleringen inkludert metionin og Poloksamer 407 ved pH 5,5 er innen spesifikasjoner etter 2 års lagring (%-vis hovedtopp av PTH ≥ 95 %). For CE-HPLC-resultatene er formuleringen innen spesifikasjoner etter 18 måneders lagring (% hovedtopp av PTH ≥ 95 %).

Fra turbidimetrimålingene og visuelle bestemmelser kan det bli konkludert at den fysiske stabiliteten av PTH ikke blir forbedret ved tilsetning av metionin og poloksamer 407 og/eller ved å forandre pH-verdien. Når det gjelder den kjemiske stabiliteten av PTH kan det imidlertid bli konkludert med at den blir signifikant forbedret når en tilsetter 2 mg/ml metionin og 0,3 mg/ml Poloksamer 407 og ved å holde pH-verdien ved 5,5. Det kan i tillegg bli konkludert med at den flytende formuleringen omfattende 2 mg/ml metionin og 0,3 mg/ml Poloksamer 407 ved pH 5,5 er stabil og innen spesifikasjoner (% hovedtopp av PTH ≥ 95 %) i minst 18 måneder ved 5 °C.

REFERANSER

- US 5 208 041
US 5 223 407
US 5 646 015
5 US 5 629 205
EP-B-0383751
US 5 496 801
US 2005/0209144 A1
WO 2005/027978
10 EP 1 598 074 A1
WO 2004/007520 A2
WO 2005/028516 A2
WO 2006/017852 A2
- 15 Kimura et al. (1983) Biochem Biophys Res Comm, 114 (2):493.
Rodan et al. (1983) J. Clin. Invest. 72: 1511.
Rabbani et al. (1988) Encrinol. 123: 2709.
Keutmann et al., Current Research on Calcium Regulating Hormones, Cooper,
C.W. (red.), 1987, University of Texas Press, Austin, s. 57-63.
- 20 Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 5. utg., bind 2, s. 1334.

P a t e n t k r a v

1.

5 Farmasøytisk sammensetning omfattende, når oppløst i en egnet konstituent, PTH ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, metionin tilveiebrakt ved en konsentrasjon på 1 mg/ml til 10 mg/ml, minst én Poloksamer-surfaktant tilveiebrakt ved en konsentrasjon fra 0,02 mg/ml til 1 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5 til 6,5.

10

2.

Sammensetning ifølge krav 1, hvori sammensetningen er i form av en stabil løsningsformulering.

15

3.

Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvori den minst ene Poloksamer-surfaktanten er valgt fra Poloksamer 188, Poloksamer 407, Poloksamer 237, Poloksamer 338 og Poloksamer 124.

20

4.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori PTH'et er valgt fra hPTH(1-84) og et ikke-humant, pattedyr PTH-molekyl, så vel som biologisk aktive varianter og homologer av hPTH(1-84) og ikke-humane, pattedyr PTH-molekyler.

25

5.

Sammensetning ifølge krav 4, hvori sammensetningen inkluderer en biologisk aktiv homolog av hPTH(1-84) som deler en sekvensidentitet med hPTH(1-84) på minst 85 %, fortrinnsvis hvori den biologisk aktive homologen deler en sekvensidentitet med hPTH(1-84) på minst 95 %, mer foretrukket hvori den biologisk aktive homologen deler en sekvensidentitet med hPTH(1-84) på minst 98 %.

30

6.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende PTH ved en konsentrasjon på 1,4 mg/ml, metionin ved en konsentrasjon på 2 mg/ml, en poloksamer ved en konsentrasjon på 0,3 mg/ml og et fysiologisk akseptabelt

35

bufrende middel som opprettholder pH-verdien i formuleringen ved en pH på 5,5.

7.

5 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori sammensetningen ytterligere omfatter et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel.

8.

10 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori det fysiologisk akseptable bufrende midlet er valgt fra citrat-, acetat-, fosfat-, TRIS- (trometamin), arginin- og karbonatbuffere.

9.

15 Sammensetning ifølge krav 8, hvori det fysiologisk egnede bufrende midlet er et ikke-flyktig bufrende middel.

10.

20 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som ytterligere omfatter minst én tonisetsmodifiserer, fortrinnsvis hvori den minst ene tonisetsmodifiserer er valgt fra natriumklorid, sukrose og en polyoleksiapiens.

11.

25 Sammensetning ifølge krav 10, hvori polyoleksiapiensen er valgt fra sorbitol, glyserol og mannitol.

12.

30 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 11, hvori den minst ene tonisetsmodifisereren sam-lyofiliserer med det ikke-flyktige bufrende midlet.

13.

35 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som ytterligere omfatter minst ett farmasøytisk akseptabelt konserveringsmiddel, fortrinnsvis hvori det minst ene farmasøytisk akseptable konserveringsmiddel er valgt fra kresol, benzylalkohol og EDTA.

14.

5 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som ytterligere omfatter minst ett farmasøytisk akseptabelt stabiliseringsmiddel, fortrinnsvis hvori det minst ene farmasøytisk akseptable stabiliseringsmidlet er valgt fra xyli-

tol, lysin, histidin og mikrokrySTALLinsk cellulose.

15.

10 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori sammensetningen er egnet for administrasjon ved injeksjon.

16.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori sammensetningen er lyofilisert.

17.

15 Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, omfattende trinnene med rekonstituering av sammensetningen ifølge krav 16 til løsning med en farmasøytisk akseptabel konstituent.

18.

20 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for anvendelse som et medikament.

19.

25 Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for anvendelse som et medikament for behandling eller forhindring av osteoporose.

Fig. 1

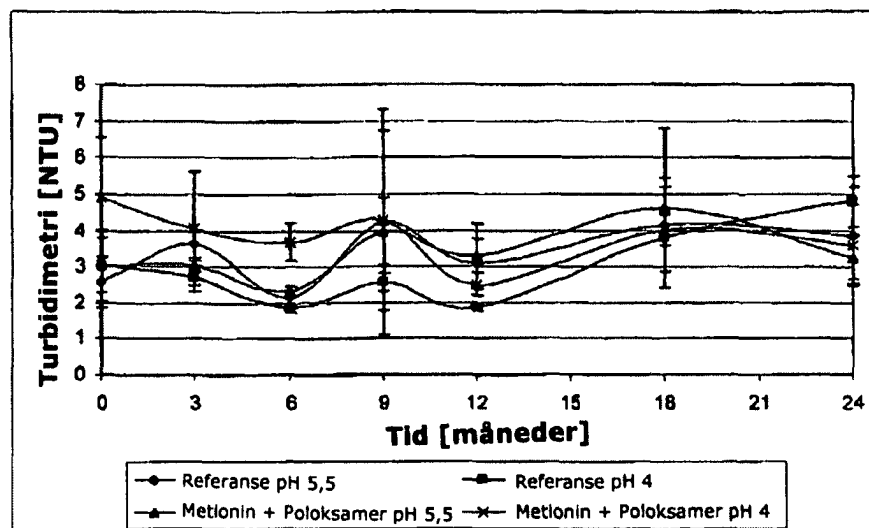


Fig. 2

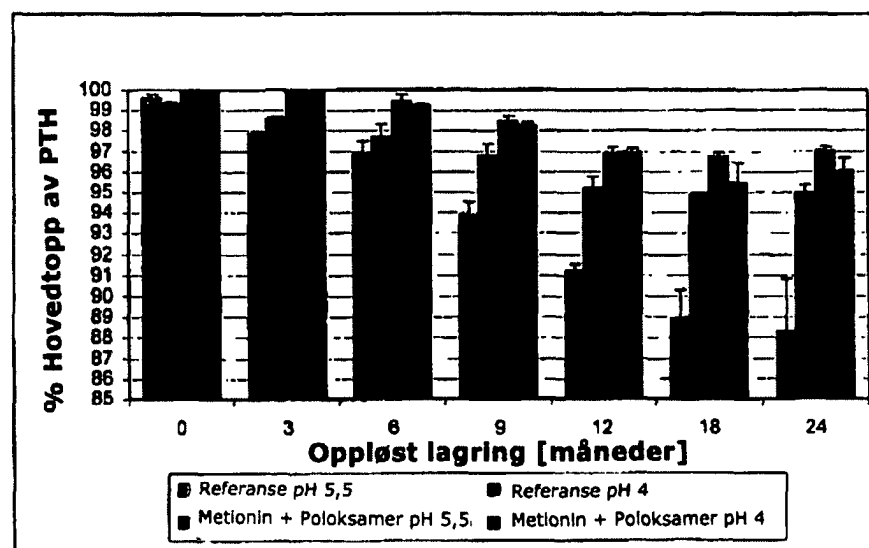


Fig. 3

