

發明專利說明書

200410700

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92128543

※申請日期：92-10-14

※IPC 分類：A61K 31/663

壹、發明名稱：(中文/英文)

雙膦酸酯之新穎用途及含其之裝置

NEW USES OF AND DEVICES COMPRISING BISPHOSPHONATES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

瑪格莉特 佛尼 普雷史考特

MARGARET FORNEY PRESCOTT

住居所地址：(中文/英文)

美國新澤西州米爾邦市遠景路 2 號

2 FARVIEW ROAD, MILLBURN, NJ 07041, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002 年 10 月 15 日；60/418,554

2.美國；2002 年 11 月 22 日；60/428,621

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 10 月 15 日；60/418,554

2.美國；2002 年 11 月 22 日；60/428,621

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於雙膦酸酯之新穎治療用途及關於含雙膦酸酯之治療裝置。

【先前技術】

雙膦酸酯廣泛地用於抑制許多同時具良性及惡性的疾病(涉及過量或不適當的骨質再吸收作用)中之蝕骨細胞活性。此等雙膦酸酯類似物不僅降低骨骼有關事件之發生率，且亦提供患者臨床優勢及改良存活率。雙膦酸酯亦可防止活體中之骨質再吸收作用；於治療骨質疏鬆症、骨質缺少症、Paget氏骨骼疾病、腫瘤誘導的高血鈣症(TIH)、及更近為骨轉移(BM)與多發性骨髓瘤(MM)方面，已證實雙膦酸酯之治療效力(請參見Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. 於Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. 編者：The Parthenon Publishing Group，紐約/倫敦，第68-163頁)。雙膦酸酯抑制骨質再吸收之機制仍未完全瞭解，且似乎隨著所研究之雙膦酸酯而改變。除了抑制蝕骨細胞之形成、補充、活化及活性外，雙膦酸酯已顯示可強烈地結合於骨羥磷灰石結晶、降低骨質更新及再吸收、降低血液中之羥基脯胺酸或鹼性磷酸酵素含量。二磷酸法呢基(farnesyl)酯合成酵素(一種膽固醇生合成之甲羥戊酸酯途徑之酵素)已被確認為含氮雙膦酸酯之分子目標物(請參見Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J. Frith JC. 2000. Cellular and molecular

mechanisms of action of bisphosphonates(雙膦酸酯作用之細胞及分子機制). *Cancer* 88(suppl):2961-2978)。

血管與骨疾病間之關聯證據之正在累積：鈣化為動脈硬化斑塊之常見特色，且骨質疏鬆症同時與動脈硬化症及血管鈣化有關。已發現冠狀動脈鈣化與低骨質礦物密度間 (Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV, Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women(無症狀停經後婦女中之骨質疏鬆症及冠狀動脈硬化症), *Calcif Tissue Int.* 1998 62:209-13)以及冠狀動脈硬化斑塊程度與低骨質礦物密度間 (Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A, Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women(停經後婦女中之骨質改變及頸動脈硬化症), *Stroke.* 1997 28:1730-2)之關聯性。縱向研究已證實具最大量骨質損失之患者亦具有最嚴重的冠狀動脈鈣化進展 (Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW, Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period(25年期間之腹部冠狀動脈鈣化之骨質損失及進展):the Framingham Heart Study, *Calcif Tissue Int.* 2001 68:271-6)。再者，具 Singleton-Merten併發症之患者同時展現漸進的骨質疏鬆症及漸進的冠狀動脈及瓣膜鈣化 (Singleton EB, Merten DF, An unusual syndrome of widened medullary cavities of the metacarpals and phalanges, aortic calcification and abnormal dentition(掌部及指骨變寬的髓部

腔、大主動脈鈣化及不正常生齒之異常的併發症)。Pediatr Radiol. 1973 1:2-7)。動脈硬化損害與骨骼具有共同特性，包含存在大量骨基質蛋白質(包含骨聯蛋白(osteonectin)、骨鈣蛋白(osteocalcin)、骨調素(osteopontin))以及法蘭骨(frank bone) (Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, Tripathi PV, Dunstan CR, Asotra K, Rajavashisth TB. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification(似蝕骨細胞在動脈鈣化中之角色的基本原理)。FASEB J. 2002 16:577-82; Watson KE, Demer LL. The atherosclerosis-calcification link?(動脈硬化症-鈣化之關聯性?)Curr Opin Lipidol. 1996 7:101-4)。然而，動脈硬化症與骨質疏鬆症間之關係以及血管鈣化與動脈硬化症發病間之關係仍無法完全地瞭解。

許多人遭受由血管(佈滿主要器官，例如心臟、肝臟、腎臟及腦)逐漸阻塞所造成的循環性疾病。依此方式之嚴重的血管阻塞通常導致例如局部缺血損傷、高血壓、中風或心肌梗塞。限制或阻塞冠狀動脈或周圍血流之動脈血管硬化損害係為與發病率及死亡率有關的局部缺血症(包含冠狀動脈心臟病、中風、動脈瘤及周圍跛足)之主要原因。為了停止疾病進行及預防更後階段疾病態(其中危及心肌或其他器官)，可使用醫療血管重建手術程序，例如經皮腔內冠狀動脈血管修復術(PCTA)、經皮腔內血管修復術(PTA)、裝支架、動脈硬塊切除術及其他類型以導管為基礎的血管重建手術/局部藥物傳送技術(在疾病區，例如經由血管內腔施藥或經由血

管外部/動脈外膜方面之裝置施藥)以及旁路移植。含微氣泡藥物之超音波活化作用在血管重建手術期間提供局部藥物傳送之非侵入性機制。

除了在天生動脈中所見之增殖性變窄/閉塞外，類似的內腔性妥協方法(生成血流阻塞/降低)係於旁路移植物內、於移植吻合區處、於用以產生透析通路之血管中或於靜脈中出現。因此，血管重建手術程序(例如血管修復術及/或裝支架及/或其他類型以導管為基礎之局部傳送)亦用於此等病理症狀中。

視所用之程序及動脈區而定，於許多血管重建手術程序後之動脈硬化冠狀動脈再狹窄(動脈再狹窄症)係於10-80%經歷此治療之患者出現。再者，藉開啟受動脈硬化症阻塞之動脈，血管重建手術亦使血管壁內之內皮細胞及平滑肌細胞受傷，因而引發血栓及發炎回應。細胞衍生的成長因子，例如血小板衍生的成長因子、滲透性巨噬菌、白血球或平滑肌細胞本身，誘導平滑肌細胞中之增質及遷移性回應。同時伴隨著局部增殖及遷移，炎症細胞亦侵入血管受傷害區且可能移至血管壁更深層處。增殖/遷移通常係於一或二日後受傷後開始(視所用之血管重建手術程序而定)，持續數日及數週。於動脈硬化損害內及媒介內之細胞遷移、增殖及/或分泌大量細胞外基質蛋白質。增殖、遷移及細胞外基質合成持續進行，直到受損的內皮層在內膜內增殖減緩時修補為止。新形成的組織稱為新內膜、內膜增厚或動脈再狹窄損害，且通常造成血管內腔變窄。由於收斂性重塑作用(例如血管重塑)導

致進一步內膜增厚或增殖之緣故，故進一步變窄情形可能發生。

【發明內容】

因此，此中有提供有效治療及藥物傳送系統之需求，俾預防及治療損害後之內膜增厚或動脈再狹窄，例如血管損害，含例如手術損害(例如血管重建手術所誘發之損害，例如於心臟或其他移植物中)。

因此，本發明之目的為提供一種含藥物之醫療裝置，其係容許在裝置塗覆表面處或附近持續傳送醫藥或充足醫藥活性。

再者，本發明之目的為提供具穩定的絡合藥物塗層之醫療裝置以及製造此等裝置之方法。

此外，本發明之目的為提供一種釋放藥物之經塗覆支架或醫療裝置，俾容許適時或延長施藥於身體組織。本發明之進一步目的為提供製造釋放藥劑之醫療裝置之方法，其容許適時傳送或長期傳送藥物。因此，有必要提供改良的生物可相容的絡合藥物塗料，俾增進可移植的醫藥裝置表面之生物穩定性、耐磨性、潤滑性及生物活性，尤其是含耐熱生物分子之絡合的藥物塗料。確切地，有必要提供具有抗動脈硬化及/或抗血栓及/或抗動脈再狹窄及/或抗發炎性質之符合成本效益之改良的絡合藥物塗料及裝置，以及有必要提供更有效率提供其之方法。

此刻頃令人驚訝地發現雙膦酸酯，尤其唑來膦酸，視情況合併其他活性成分(例如具mTOR抑制性質之化合物或具抗

發炎性質之化合物)可用於治療動脈硬化症，且尤其當局部施於動脈硬化損害區時具有有益效果。

已特別地發現，唑來膦酸可令人驚訝地妥善適用於傳送，尤其自導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置受控傳送。醫藥上可接受的聚合物不會改變或不利地影響唑來膦酸之療效性質。相反地，唑來膦酸在體溫下在任一醫藥上可接受的聚合物中及在人類血漿中特別穩定，因而容許在塗覆的支架中未預期的長貯存期。唑來膦酸特別適用，因為其容易受聚合物固定於醫療裝置，且可容易地控制其自塗層釋放於身體組織之速率。再者，唑來膦酸塗覆支架容許長期傳送藥物。控制唑來膦酸塗覆支架之生物有效性以獲得與液態劑量相同生物效果是特別值得的。

此外，此刻頃發現唑來膦酸對於移植後之動脈硬化症及動脈再狹窄症及狹窄症，尤其是血管重建手術後之動脈再狹窄症，具有有益效果。

因此，本發明之第一態樣係提供一種治療動脈硬化症之方法，適用於需要此治療之患者，其包含施用有效量雙膦酸酯於該患者。

於此態樣中，本發明進一步提供使用雙膦酸酯製備供治療動脈硬化症之藥劑。

於此態樣中，本發明更進一步提供使用雙膦酸酯治療與哺乳動物中之疾病或病理狀態有關之動脈硬化症。

於此態樣中，本發明又更進一步提供使用雙膦酸酯治療與

腎臟衰弱有關之鈣化。

本發明特別適用於預防及治療血管(例如動脈及瓣膜，例如心臟瓣膜)之動脈硬化性鈣化。

除了抑制骨質再吸收作用外，雙膦酸酯亦可有利地抑制且可能甚至使與哺乳動物中之疾病或病理狀態有關的血管新生逆轉(WO 00/7114)。因此，雙膦酸酯治療具動脈硬化斑塊之患者可有利地造成抑制與斑塊不穩定性及破裂有關之血管新生(此可造成血栓形成及類似情形)。再者，鈣化之抑制，尤其鈣化的結瘤形成之抑制，可抑制或降低斑塊不穩定性及破裂(Prog Cardiovasc Dis. 2002 44:349-56)。

【實施方式】

因此，本發明之一特殊具體例包含使用雙膦酸酯治療法穩定動脈硬化斑塊，因而降低心肌衰弱梗塞、突然死亡及中風之風險。

於本說明書中，“治療法”或“治療”等用語同時代表預防疾病或預防治療法以及動脈硬化症之治病或減輕治療，尤其預防及治療動脈及瓣膜之動脈硬化性鈣化，以及穩定動脈硬化斑塊，較佳伴隨減少心肌衰弱梗塞、突然死亡、急性冠狀動脈併發症、末梢動脈跛足及中風之風險。此外且特別地，本發明包含預防及治療中空管中之平滑肌細胞增殖及遷移、或增加細胞增殖或減少細胞凋零或增加基質沉積作用，以及治療血管壁之內膜增厚。

因此，本發明之另一具體例提供：

(I)一種預防及治療患者中之血管及瓣膜動脈硬化性鈣化

之方法，其包含施用有效量雙膦酸酯予患者；及

(II)使用雙膦酸酯於製備用於預防及治療血管及瓣膜動脈硬化性鈣化之藥劑；

(III)使用雙膦酸酯於製備用於預防及治療腎臟衰弱有關之血管及瓣膜鈣化之藥劑。

因此，本發明之又一具體例提供：

(I)一種穩定患者中之動脈硬化斑塊之方法，其包含施用有效量雙膦酸酯予患者；及

(II)使用雙膦酸酯於製備用於預防及治療血管及瓣膜動脈硬化性鈣化之藥劑。

因此，本發明之又一具體例提供：

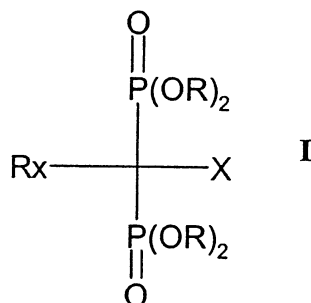
(I)一種預防或治療患者中空管中之平滑肌細胞增殖及遷移、或增加細胞增殖或減少細胞凋零或增加基質沉積作用，或治療血管壁內膜增厚之方法，其包含施予患者具療效量雙膦酸酯；及

(II)使用雙膦酸酯於製備用於治療及預防中空管中之平滑肌細胞增殖及遷移、或增加細胞增殖或減少細胞凋零或增加基質沉積作用，或治療血管壁內膜增厚之藥劑。

本發明之用途及方法代表對於現行惡性疾病療法之改良，其中雙膦酸酯係用於預防或抑制骨質新陳代謝或過量骨質再吸收之發展以及用於治療發炎性疾病，例如類風濕關節炎及骨關節炎，以及用於治療所有形式之骨質疏鬆症及骨質缺少症。

用於本發明之雙膦酸酯較佳為N-雙膦酸酯。

為了本發明目的，N-雙膦酸酯係為除了特性雙膦酸酯(P-C-P)部分外尚具有含氮側鏈之化合物，例如式I化合物



其中

X為氫、羥基、胺基、烷鹽基或以C₁-C₄烷基或烷鹽基取代之胺基基團；

R為氫或C₁-C₄烷基；且

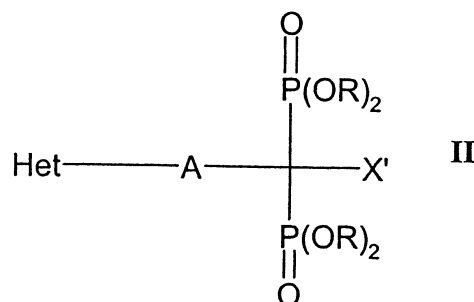
Rx為含有視情況經取代的胺基基團之烴側鏈或含氮之雜環(包含含芳族氮之雜環)，

以及其醫藥上可接受的鹽類或其任一水合物。

因此，舉例來說，用於本發明之適合的N-雙膦酸酯可包含以下化合物或醫藥上可接受的鹽類或其任一水合物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸(帕米膦酸(pamidronic acid))，例如帕米膦酸酯(APD)；3-(N,N-二甲基胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如二甲基-APD；4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸(阿倫膦酸(alendronic acid))，例如阿倫膦酸酯；1-羥基-3-(甲基戊基胺基)-亞丙基-雙膦酸，依班膦酸(ibandronic acid)，例如依班膦酸酯；6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸，例如胺基-己基-BP；3-(N-甲基-N-正戊基胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如甲基-戊基-APD(=BM 21.0955)；1-羥基-2-(咪唑-1-

基)乙烷-1,1-二膦酸，例如唑來膦酸；1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(利塞膦酸(risedronic acid))，例如利塞膦酸酯，含其N-甲基吡啶鹽，例如碘化N-甲基吡啶，例如NE-10244或NE-10446；3-[N-(2-苯基硫基乙基)-N-甲基胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸，例如EB 1053(Leo)；1-(N-苯基胺基硫基羰基)甲烷-1,1-二膦酸，例如FR 78844(Fujisawa)；5-苄醯基-3,4-二氫-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙基酯，例如U-81581(Upjohn)；及1-羥基-2-(咪唑[1,2-a]吡啉-3-基)乙烷-1,1-二膦酸，例如YM 529。

於一具體例中，用於本發明之特佳N-雙膦酸酯包含式II化合物



其中

Het為咪唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或苯并咪唑基，視情況其可經烷基、烷氧基、鹵素、羥基、羧基、胺基(視情況經烷基或烷醯基取代)或苄基(視情況經烷基、硝基、胺基或胺基烷基取代)取代；

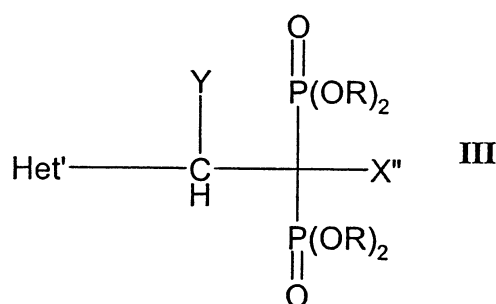
A為含有1至8個碳原子之直鏈或分支鏈、飽和或不飽和烴部分；

X'為氫原子(視情況經烷醯基取代)或胺基基團(視情況經烷基或烷醯基基團取代)；且

R為氫原子或烷基基團，

以及其醫藥上可接受的鹽類。

於另一具體例中，用於本發明之特佳雙磷酸酯包含式III化合物



其中

Het'為選自由咪唑基、咪唑啉基、異噁唑基、噁唑基、噁唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、三唑基、噁二唑基及噻二唑基組成之群之經取代或未經取代的五員環，其中該環可經部分氫化，且其中取代基係選自由C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、苯基、環己基、環己基甲基、鹵素組成之群之至少之一，且其中Het之二相鄰烷基取代基可一起形成第二環；

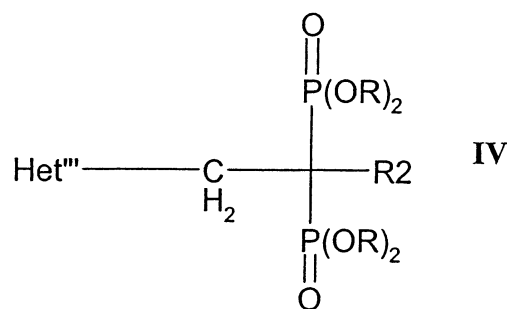
Y為氫或C₁-C₄烷基；

X''為氫、羥基、胺基或胺基基團(視情況經C₁-C₄烷基取代)；且

R為氫或C₁-C₄烷基；

以及其醫藥上可接受的鹽類及異構物。

於又一具體例中，用於本發明之特佳雙膦酸酯包含式IV化合物



其中

Het''' 為咪唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基或4H-1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基或噻二唑基，其係未經取代或由較低碳烷基、由較低碳烷氧基、由苯基之C-單取代或二取代、亦可由較低碳烷基、較低碳烷氧基及/或鹵素、由羥基、由二較低碳烷基胺基、由較低碳烷基硫基及/或由鹵素單取代或二取代，且於可經取代的N-原子處由較低碳烷基或由苯基-較低碳烷基N-取代，其亦可於苯基部分由較低碳烷基較低碳烷氧基及/或鹵素取代，且

R₂為氫、羥基、胺基、較低碳烷基硫基或鹵素、具至多且含7個C-原子之較低碳基團，或其醫藥上可接受的鹽類。

用於本發明之特佳N-雙膦酸酯的實施例為：

2-(1-甲基咪唑-2-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；

2-(1-苄基咪唑-2-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(1-甲基咪唑-4-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；
 1-胺基-2-(1-甲基咪唑-4-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 1-胺基-2-(1-苄基咪唑-4-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(1-甲基咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(1-苄基咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(咪唑-1-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(噻唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(2-苯基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-二膦酸；
 2-(4,5-二甲基咪唑-1-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸；及
 2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸，
 以及其醫藥上可接受的鹽類。

用於本發明之最佳N-雙膦酸酯為2-(咪唑-1-基)-1-羥基乙烷-1,1-二膦酸(唑來膦酸)或其醫藥上可接受的鹽類。

所有上述之N-雙膦酸酯衍生物係自文獻所熟知。此包含其製法(請見歐洲專利EP-A-513760，第13-48頁)。舉例來說，3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸係如揭示於美國專利第3,962,432號製得，且二鈉鹽係如美國專利第4,639,338及4,711,880號製得，且1-羥基2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸係如美國專利第4,939,130號製得。請亦參見美國專利第

4,777,163、4,687,767號及歐洲專利EP 0 275 821 B號製得。

可使用異構物或異構物混合物形式之N-雙膦酸酯，必要時通常為光學異構物，例如鏡像異構物或非鏡像異構物或幾何異構物，通常為順-反異構物。光學異構物係以純對掌體及/或外消旋物。

N-雙膦酸酯亦可以其水合物形式使用，或包含其他用於其結晶作用之溶劑。

醫藥上可接受的鹽類較佳為含鹼之鹽類、衍生自元素週期表第Ia、Ib、IIa及IIb族之習用金屬鹽，包含鹼金屬鹽(例如鉀及特別為鈉鹽)或鹼土金屬鹽(較佳為鈣或鎂鹽)以及具氮或有機胺之銨鹽。

特佳之醫藥上可接受的鹽類為其中雙膦酸之一、二、三或四個(尤其是一或二個)酸性氫經醫藥上可接受的陽離子(尤其是鈉、鉀或銨，首例為鈉)之鹽類。

醫藥上可接受的鹽類之極特佳群組之特徵在於每一膦酸基團具有一個酸性氫及一個醫藥上可接受的陽離子(尤其是鈉)。

本發明之藥劑(N-雙膦酸酯)較佳採醫藥組成物形式使用，其係含有具療效用之活性成分，視需要合併或混合適合施藥之無機或有機、固態或液態的醫藥上可接受載體。

醫藥組成物可為例如用於經腸(例如口服、經直腸、氣溶膠吸入或經鼻)施藥之組合物、用於非經腸胃(例如靜脈內或皮下)施藥之組合物或用於經皮施藥(例如被動或電游子透入)之組合物。

醫藥組成物較佳適用於口服或非經腸胃(尤其靜脈內、動脈內或經皮)施藥。靜脈內及口服、第一次或首先靜脈內施藥被認為特別重要。雙膦酸酯活性成分較佳為非經腸胃形式，最佳為經靜脈內形式。

藉由主治醫師考量患者特色(尤其是年齡、重量、生活方式、活性水平、荷爾蒙狀態(例如停經後)及骨質礦物密度)，可選擇特殊施藥及劑量模式。然而，雙膦酸酯最佳係經靜脈內施藥。

本發明藥劑之劑量可視許多因素決定，例如活性成分之有效性及作用持續時間、施藥模式、溫血類及/或性別、年齡、重量及溫血動物之個別條件。

劑量通常使得0.002至20.0毫克/公斤(尤其0.01至10.0毫克/公斤)單劑雙膦酸酯活性成分施予重量約75公斤之溫血動物。必要時，此劑量亦可服用數劑(視情況為等量分劑)。

“毫克/公斤”代表針對每公斤欲治療的哺乳動物(含人類)體重之毫克藥劑。

可重複上述劑量，例如每日一次、每週一次、每月一次、每三個月一次、每六個月一次或每年一次，以單劑(較佳)或者以數帖分劑施藥。換言之，醫藥組成物可採食物療法，自連續每日治療至間歇週期性治療施藥。

雙膦酸酯較佳係與傳統以雙膦酸衍生物治療疾病(例如Paget氏症、腫瘤誘導的高血鈣症或骨質疏鬆症)之相同數量級之劑量施用。換言之，雙膦酸衍生物較佳係以同樣對於治療Paget氏症、腫瘤誘導的高血鈣症或骨質疏鬆症具療效之

劑量施用，即較佳係以同樣有效抑制骨質再吸收作用之劑量施用。舉例來說，就較佳的含氮雙膦酸酯而言，例如唑來膦酸及其鹽類，範圍在約0.5至約20毫克內(較佳為約1至約10毫克)之雙膦酸酯劑量可用於治療人類患者。

單劑單元形式之調配物較佳含有約1%至約90%，且非單劑單元形式之調配物較佳含有約0.1%至約20%之活性成分。單劑單元形式(例如膠囊、藥片或藥丸)含有例如約1毫克至約500毫克活性成分。

用於經腸及非經腸胃施藥之醫藥製劑為例如劑量單元形式者，例如藥丸、藥片或膠囊以及安瓿。其係以本身已知的方式製得，例如藉習知混合、造粒、調製、溶解或凍乾程序。

舉例來說，用於口服施藥之醫藥製劑可藉合併活性成分與固態載體而製得，必要時使生成的混合物造粒且處理混合物或顆粒，必要時於添加適合的輔藥於藥片或藥丸核芯後進行。適合的載體特別為填料，例如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、纖維素製劑及/或磷酸鈣(例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣)及黏著劑(例如澱粉糊漿)，其係使用例如玉米、小麥、米或馬鈴薯澱粉、明膠、特拉加康斯樹膠、甲基纖維素及/或聚乙基吡咯烷酮，且必要時使用粉碎劑(例如上述澱粉及羧甲基纖維素、交聯的聚乙基吡咯烷酮、瓊脂或藻酸或其鹽類(例如藻酸鈉)。輔藥特別地為流動調節劑及潤滑劑，例如矽酸、硬脂酸或其鹽類(例如硬脂酸鎂或鈣)及/或聚乙二醇。藥丸核芯具有可抗胃液之適合的塗層，可特別地使用視情況含阿拉伯膠、滑石、聚乙基吡咯烷酮、聚乙二醇

及/或二氧化鈦之濃縮糖液或於適合有機溶劑或溶劑混合物中之漆液，或製造抗胃液之塗層、適合纖維素製劑之溶液(例如纖維素泰酸酯或羥丙基甲基纖維素泰酸酯)。舉例來說，為了檢驗或表示不同活性成分劑量，可添加著色物質或顏料於藥片或藥丸。

其他可口服施藥的醫藥製劑為乾燥填充膠囊(由明膠製成)以及軟質密封膠囊(由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨糖醇)製成)。乾燥填充膠囊可含有顆粒形式之活性成分，例如與填料(例如乳糖)、黏著劑(例如澱粉)及/或助滑劑(例如滑石或硬脂酸鎂)及必要時穩定劑之混合物。於軟質膠囊中，活性成分較佳係溶解或懸浮於適合液體(例如脂肪油、石蠟油或液態聚乙二醇)中，亦可能添加穩定劑。

非經腸胃調配物特別地為可有效於許多方式(例如動脈內、肌肉內、腹膜內、鼻內、皮內、皮下或較佳經靜脈)之可注射的液體。適合的流體較佳為可於使用前例如自凍乾製劑(單獨含活性成分或與醫藥上可接受的載體一起)製備之等張性水溶液或懸浮液。醫藥製劑可經消毒及/或含輔藥，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑及/或乳化劑、增溶劑、用於調節滲透壓之鹽類及/或緩衝劑。

用於經皮施用之適合的調配物包含有效量具載體之活性劑。有利的載體包含可吸收之醫藥上可接受的溶劑，俾輔助通過宿主皮膚。經皮裝置典型地為繃帶形式，其係包含背襯構件、含視情況具載體化合物之囊狀物、視需要選用速率控制裝置(俾以受控及預定速率於延長期間傳送宿主皮膚之活

性成分)及固定裝置於皮膚之構件。

根據本發明之另一態樣，雙膦酸酯係局部地施於動脈硬化症損害區，尤其藉由自導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置受控傳送。

頃發現可藉施用藥物傳送裝置於血管外部/動脈外膜方面(例如纏繞血管，其接著釋放抗動脈硬化及/或抗血栓及/或抗動脈再狹窄及/或抗發炎)治療由進行中之血管阻礙(佈滿主要器官，例如心臟、肝臟、腎臟及腦)所造成之循環性疾病。

於本說明書中，中空管一詞代表任一具有傳送氣體或液體(較佳為液體，且更佳為血液)之中空管，例如血管、靜脈、動脈等，且可受動脈硬化症及/或血栓症及/或動脈再狹窄症及/或發炎影響。

於本說明書中，除了游離的雙膦酸外，雙膦酸酯(例如唑來膦酸)包含其醫藥上鹽類及酯類，且此等鹽類及酸包含其水合物及媒合劑。

根據本發明，雙膦酸酯(例如唑來膦酸)可採單獨活性成分或合併抑制免疫藥劑施用，例如鈣調神經磷酸酵素(calcineurin)抑制劑(例如環孢靈，例如環孢靈A或FK506)、EDG-受體作用劑(例如FTY720)、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)衍生物，例如40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素)、抗發炎劑(例如類固醇，例如腎上腺皮質激素，例如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松(prednisone))、NSAID(例如環氧酵素抑制劑，例如cox-2-抑制劑，例如希樂考昔(celecoxib)、羅菲考昔(rofecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、伐地考昔

(valdecoxib)或路米考昔(lumiracoxib))或抗增殖劑(例如微小管穩定或去穩定劑，包含但不限於紫杉烷，例如紫杉醇taxol、paclitaxel或docetaxel、長春鹼(例如長春鹼vinblastine，尤其長春鹼硫酸酯)、長春花新鹼(尤其長春花新鹼硫酸酯)及長春瑞濱(vinorebine)、discodermolides或埃坡黴素(epothilones)或其衍生物(例如埃坡黴素B或其衍生物))或端粒酵素(telomerase)抑制劑、酪胺酸激磷酸化酵素抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)(例如星胞素(staurosporin))及相關的小分子(例如UCN-01、BAY 43-9006、Bryostatin 1、Perifosine、Limofosine、米朵妥林(midostaurin)、RO318220、RO320432、GO 6976、Isis 3521、LY333531、LY379196、SU5416、SU6668、AG1296、通式為酪胺酸蛋白激酵素(tyrphostins)之藥劑(例如AG957)。

本發明之另一態樣亦提供局部施用或傳送雙膦酸酯(例如唑來膦酸)合併鈣調神經磷酸酵素抑制劑(例如以上所述者)、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素衍生物，例如40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素)、EDG-受體作用劑(例如以上所述者)、微小管穩定或去穩定劑(例如以上所述者)、蝕骨細胞活性抑制(例如以上所述者)、抑制PDGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於PDGF或降低PDGF受體表現之化合物(例如以上所述者)、抑制EGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於EGF或降低EGF受體表現之化合物(例如以上所述者)、抑制VEGF受體酪胺酸激磷酸化酵素或VEGF受體之化合物或抗體或結合於VEGF受體之化合物(例如以上所

述者)、激磷酸化酵素之調節劑(即對抗劑或作用劑)(例如以上所述者)。

根據本發明此進一步態樣之特殊發現係提供：

1.一種預防或治療中空管中之平滑肌細胞增殖及遷移、或增加細胞增殖或減少細胞凋零或增加基質沉積作用之方法，適用於需要此預防或治療之哺乳動物，其包含局部施用具療效量雙膦酸酯(例如唑來膦酸)，視需要合併一或多種其他活性成分(例如以上所述者)。

2.一種穩定易受傷的動脈硬化斑塊之方法，適用於需要此穩定作用之哺乳動物，其包含局部施用具療效量雙膦酸酯(例如唑來膦酸)，視需要合併一或多種其他活性成分(例如以上所述者)。

3.一種治療血管壁內膜增厚或穩定易受傷的動脈硬化斑塊之方法，其包含自導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置受控傳送具療效量雙膦酸酯(例如唑來膦酸)，視需要合併一或多種其他活性成分(例如以上所述者)。

4.一種藥物傳送裝置或系統，其包含a)適用於在中空管中局部施用或施藥之醫療裝置(例如以導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置)及，b)具療效劑量之雙膦酸酯(例如唑來膦酸)，視需要合併一或多種其他活性成分(例如以上所述者)，每一者係釋放地固定於以導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置。

本發明之較佳具體例包含用於以下目的之治療方法、用途及裝置：

a)由於動脈硬化症、動脈狹窄症或動脈再狹窄症所造成之血管壁內膜增厚，例如除傳統血管重建手術及/或發炎及/或血栓形成外，於血管重建手術、新生血管或任一血管程序後。

b)A-V通道(例如用於洗腎患者之通道)之關閉。

c)以導管為基礎之裝置或管腔內醫療裝置最接近處及末梢之收斂性重塑。

d)易受傷的動脈硬化斑塊。

此局部傳送裝置或系統可用於降低動脈硬化症、動脈狹窄症或動脈再狹窄症，作為血管重建手術、旁路或移植程序或任一血管程序(除傳統血管重建手術外)之輔助物，例如於任一血管位置(含冠狀動脈、頸動脈、腎動脈、周圍動脈、腦動脈或任一其他動脈或靜脈位置)進行之CABG、動脈瘤修補、吻合性增生，俾降低吻合性動脈狹窄症(例如於具有或不具聚四氟乙烯移植及具有或不具支架之動脈-靜脈透析發作情形下，或於合併任一其他心臟或移植程序或先天血管介入之情形下)。降低藥物傳送裝置或系統最接近及末梢處收斂性重塑之應用降低了除了傳統血管重建手術外之其他血管程序後(例如CABG、動脈瘤修補、吻合性增生)局部傳送於動脈外膜(伴隨血管重建手術等、關閉A-V通道(例如用於洗腎患者之通道))之流動。此一局部傳送裝置或系統亦可用以穩定易受傷動脈硬化斑塊。

雙膦酸酯(例如唑來膦酸)或其醫藥上可接受的鹽類於以下

將稱為“藥物”。其他可合併上述唑來膦酸使用之活性成分於以下共同地成為“輔藥”。藥物應代表藥物或藥物+輔藥。

較佳在血管損害區處或附近進行局部施藥。

可藉一或多種以下途徑施藥：經由導管或其他血管內傳送系統、經鼻內、經腹膜內或經食道。中空管包含循環系統脈管，例如血管(動脈或靜脈)、組織內腔、淋巴路徑、消化道(包含消化道、呼吸道、排泄系統管、生殖系統管及傳送管、體腔管等)。局部施用或應用藥物提供該藥物之濃縮傳送、獲致目標組織中之組織含量(經由其他施藥途徑無法得到者)。

用於局部傳送藥物至中空管之裝置可為物體傳送藥物或者內部或外部地傳送至中空管。局部藥物傳送包含導管傳送系統、局部注射裝置或系統或內部裝置。此等裝置或系統將包含(但不限於)支架、經塗覆的支架、管腔內套管、支架移植、微脂粒、受控的釋放基質、聚合管腔內鋪料或其他血管內裝置、插子傳送顆粒、細胞標的(例如以親和力為基礎之傳送)、中空管周圍之內部貼片、中空管周圍之外部貼片、中空管囊、外部鋪料、外部支架套管及類似物。請參見 Eccleston 等人 (1995) *Interventional Cardiology Monitor* 1:33-40-41 及 Slepian, N.J. (1996) *Intervente. Cardiol.* 1:103-116，或 Regar E, Sianos G, Serruys PW. *Stent development and local drug delivery*(支架發展及局部藥物傳送). *Br Med Bull* 2001, 59:227-48(所揭示者係合併於本案以供參考)。

“可生物相容”一詞代表不引出或引出最少負面組織反應

(包含血栓形成及/或發炎)之材料。

可使用支架或套管或護套傳送或施用藥物。可使用由聚合物或其他可生物相容的材料(例如多孔性陶瓷，例如奈米級陶瓷)組成或塗覆彼等之管腔內支架於已浸漬或合併藥物者。此等支架係為可生物相容的或當意欲永久使用時可由金屬或合金(例如Ni及Ti)或其他穩定的物質製成。此等藥物亦可包陷於支架或移植體(已被改質為含有微孔或通道)之金屬中。就局部傳送而言，亦可使用含有此等藥物之內腔及/或非內腔塗料或外部套管(由聚合物或其他可生物相容的材料(如上述)製成)。

通常使用管狀結構支架(位於傳送管內腔或血管內部)以緩和阻塞。其可插入非膨脹形式之傳送管內腔，且接著自發地膨脹(自我膨脹支架)或就地於第二裝置輔助下(例如安裝導管之血管修復氣球(於狹窄的血管或體通道內充氣))，俾中斷與血管壁元件有關之狹窄及獲致放大的內腔。

舉例來說，此等藥物可採許多方式且使用任一可生物相容的材料合併於或固定於支架；其可合併於例如聚合物或聚合基質中，且噴淋於支架外表面上。此等藥物與聚合材料之混合物可於溶劑或溶劑混合物中製得，且亦藉浸漬塗覆、刷擦塗覆及/或浸漬/旋轉塗覆而施於支架表面，其中容許溶劑蒸發以留下具包陷藥物之薄膜。於自微孔隙、支柱或通道傳送藥物之情形下，聚合物溶液可額外地施於外層，俾控制藥物釋放；另外，藥物可含於微孔隙、支柱或通道中，且輔藥可合併於外層，反之亦然。藥物亦可固定於支架內層，且輔藥

可固定於外層，反之亦然。此等藥物亦可藉共價鍵(例如酯類、鹽胺或酸酐)而黏附於支架表面(涉及化學誘導)。此等藥物亦可合併於可生物相容的多孔性陶瓷塗層(例如奈米級陶瓷塗層)。

聚合材料之實例包含生物可相容之可降解材料，例如內酯為基礎之聚酯或共聚酯，例如聚交酯、聚交酯-乙交酯、聚己內酯-乙交酯、聚鄰酯、聚酸酐、聚胺基酸、多糖、聚磷腈、聚(酯-醚)共聚物(例如PEO-PLLA)或其混合物；及可相容之非降解材料，例如聚二甲基矽氧烷、聚(乙烯-乙基醋酸酯)、丙烯酸酯為基礎之聚合物或共聚物(例如聚甲基丙烯酸丁酯、聚(甲基丙烯酸羥乙酯))、聚乙基吡咯啉酮、氟化的聚合物(例如聚四氟乙烯)、纖維素酯。

當使用聚合基質時，其可含有二層，例如合併藥物之基礎層(例如乙烯-共-乙基醋酸酯及聚甲基丙烯酸丁酯)及不含藥物且用於擴散控制藥物之頂層(例如聚甲基丙烯酸丁酯)。另外，此等藥物可含於基礎層，且輔藥可合併於外層，反之亦然。聚合基質之總厚度可為約1至20 μ 或更大。

根據本發明之方法或於本發明裝置或系統中，可被動地、活性地或於活化下(例如光活化作用)溶離藥物。

藥物係自聚合材料或支架超時溶離且進入週遭組織(例如於至多約1個月至1年期間)。根據本發明之局部傳送容許以低濃度循環化合物在疾病區處具高濃度藥物。用於局部傳送應用之藥物量將取決於所用化合物、治療條件及所欲效果而改變。為了本發明之目的，可施用具療效量。具療效量一詞

代表有效用於治療之用量，例如抑制細胞增殖及/或穩定易受傷的動脈硬化斑塊且造成疾病態之預防及治療。特別地，為了預防或治療動脈硬化症或動脈再狹窄症(例如於血管重建手術後)或抗腫瘤治療或易受傷的動脈硬化斑塊而言，局部傳送可能需要比系統性施藥更少化合物。

較佳組合係含有雙膦酸酯(例如唑來膦酸)合併或結合具抗增殖性質有關之化合物，例如(紫杉醇)taxol、paclitaxel、docetaxel、埃坡黴素、激磷酸化酵素抑制劑、VEGF受體激磷酸化酵素抑制劑、VEGF受體抑制劑、結合於VEGF之化合物、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素衍生物，例如40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素)、具抗發炎性質之化合物(例如類固醇，環氧酵素抑制劑)。雙膦酸酯(例如唑來膦酸)與具抗發炎性質之化合物之組合，當用於治療或預防糖尿病患者中之動脈再狹窄症具有特別有利的效果。

可於動物試驗法及臨床中，例如根據以下所述之方法，證實藥物利用性。

以下實施例說明上文中所述之發明。

於以下實施例1至4中，應瞭解“活性成分”一詞係為根據本發明有效之任一種上述雙膦酸衍生物。

實施例

實施例1：

含活性成分(例如帕米膦酸二鈉五水合物作為活性成分)經塗覆的顆粒之膠囊：

核芯顆粒：

活性成分(經研磨)	197.3毫克
微結晶纖維素	52.7毫克
(Avicel® PH 105)	-----
	250.0毫克

+內部塗料：

纖維素HP-M 603	10.0毫克
聚乙二醇	2.0毫克
滑石	8.0毫克

	270.0毫克

+抗胃液外部塗料：

Eudragit® L 30 D(固態)	90.0毫克
檸檬酸三乙酯	21.0毫克
Antifoam® AF	2.0毫克
水	
滑石	7.0毫克

	390.0毫克

以水潤濕活性成分(例如帕米膦酸酯二鈉)與 Avicel® PH 105之混合物，且捏和、擠壓及成型為球狀物。接著在流體化床中，使乾燥顆粒塗覆內部塗料(由纖維素HP-M 603、聚乙二醇(PEG) 8000及滑石組成)及水性抗胃液塗料(由 Eudragit®L 30 D、檸檬酸三乙酯及 Antifoam®AF組成)。以滑石使塗覆的顆粒成為粉末，並且經由市售膠囊填充機(例如

Höfliger and Karg)填充於膠囊(膠囊型號0)中。

實施例2：

含有例如1-羥基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-二膦酸作為活性成分之整塊黏附經皮系統：

組成：

聚異丁烯(PIB)300	5.0克
(Oppanol B1, BASF)	
PIB 35000	3.0克
(Oppanol B10, BASF)	
PIB 1200000	9.0克
(Oppanol B100, BASF)	
氫化的碳氫樹脂	43.0克
(Escorez 5320, Exxon)	
1-十二烷基吡環庚-2-酮	20.0克
(Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	
活性成分	<u>20.0克</u>
總計	100.0克

製備：

藉著在滾筒齒輪床上轉動，將以上成分一起溶解於150克特殊沸點石油餾份100-125中。經由塗敷裝置(使用300毫米手術刀)將溶液施於聚酯膜(Hostaphan, Kalle)，俾提供約75克/平方公尺之塗層。於乾燥後(於60°C乾燥15分鐘)，將經矽酮處理之聚酯膜(厚度75毫米，Laufenberg)施用為剝離膜。使用穿孔工具依尺寸衝出5至30平方公分之所需形式之最終系

統。將完整系統個別地密封於鋁紙袋中。

實施例 3：

藥水瓶含有 1.0 毫克乾燥之凍乾的 1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸(其混合的鈉鹽)。於以 1 毫升水稀釋後，製得供靜脈內注入用之溶液(濃度 1 毫克/毫升)。

組成：

活性成分(游離二膦酸)	1.0 毫克
甘露糖醇	46.0 毫克
檸檬酸三鈉鹽 $\times 2\text{H}_2\text{O}$	約 3.0 毫克
水	1 毫升
注射用之水	1 毫升

於 1 毫升水中，以檸檬酸三鈉鹽 $\times 2\text{H}_2\text{O}$ 滴定活性成分至 pH 6.0。接著，添加甘露糖醇且使溶液凍乾，並且將凍乾物填充於藥水瓶中。

實施例 4：

含活性成分(例如帕米膦酸二鈉五水合物作為活性成分)之安甌。於稀釋後，該溶液(濃度 3 毫克/毫升)用於供靜脈內注入。

組成：

活性成分	19.73 毫克
(5.0 毫克無水活性成分)	
甘露糖醇	250 毫克
注射用之水	5 毫升

實施例 5 雙膦酸酯對於動脈及瓣膜鈣化模式之影響

雙膦酸酯對於鼠模型之動脈鈣化、瓣膜鈣化及斑塊穩定作用之影響

使用具有進展的動脈硬化症進行之鼠模型(伴隨著易受傷的斑塊發展)。將4至6週齡LDLr^{-/-}雄鼠分為每一組具18至20隻動物之治療組。使所有動物餵食先前已顯示產生廣泛動脈硬化症之含有1.25%膽固醇、7.5%可可油、7.5%酪蛋白及0.5%膽酸鈉飼料(高膽固醇/膽酸)。於15週後，犧牲一組鼠，以使用作預治療基線控制組。剩餘的LDLr^{-/-}動物則每日施予賦形劑或唑來膦酸溶液(10毫克/公斤/日)一次，自施用飼料之第15週至第18週之每週則為七日施藥五日。自第19週至第22週，未施以治療，然而，鼠保留於誘導動脈硬化症之高膽固醇/膽酸上。於第22週末期，犧牲鼠，且移走心臟及主動脈。將黏附於主動脈(含大主動脈靜脈竇)最近部分之心臟上方嵌入OCT中且冷凍。使用低溫恆溫器，經由大主動脈靜脈竇切割10微米厚切片。以von Kassa及/或蘇木精使每隻動物之28個切片染色。藉測面器分析橫切面以提供測定動脈硬化損害面積及心臟瓣膜內之鈣化程度。為了組織學分析，使剩餘的主動脈(自上升的主動脈至腸骨分叉處)以及主動脈之主要分枝固定、以石蠟嵌入及切成斷面。針對主動脈及無名動脈(亦稱頭臂動脈)，使用適當的染色法(含蘇木精及曙紅染色，針對彈力蛋白為Verhoff von Giessen染色，針對鈣為von Kassa染色，且針對炎症細胞為免疫組織化學染色)測定動脈硬化症程度及損害組成物。於15與22週間之高膽固醇/膽酸飼料，相較於以賦形劑治療之動物，採用唑來膦酸治療四週明

顯地降低主動脈及無名動脈中之動脈硬化症進行。再者，採用唑來膦酸之治療造成具有大的(通常為鈣化的)富含脂質核芯之所謂“易受傷的”或有破裂傾向的斑塊及具炎症細胞滲透作用的薄纖維罩(兩者係同時於基線及以賦形劑治療22週之動物中觀察到)轉化為更穩定的顯型。於第22週時，以唑來膦酸預治療四週之動物展現具較厚纖維罩及較少炎症細胞及鈣化面積之動脈硬化損害(相較於第15週之基線損害以及以賦形劑治療22週之動物)。相較於以安慰劑治療之動物，採用唑來膦酸之治療亦造成明顯較少的主動脈瓣膜鈣化現象。

雙膦酸酯對於洗腎患者中之動脈及瓣膜鈣化之影響

一位52歲具末期洗腎之男性患者經診斷具骨質疏鬆症。每月一次(總共三個月)經由2小時靜脈內注入施藥，以90毫克帕米膦酸二鈉治療患者。於以帕米膦酸二鈉初步治療後一年可觀察到明顯減少的動脈和瓣膜鈣化現象。此減少的鈣化現象獨立地由三位醫師以單憑儀錶方式檢視輻射圖像證實。

實施例6：於28日鼠頸動脈氣球損害模型中之新內膜損害形成之抑制

於2週鼠頸動脈氣球模型中，許多化合物已顯示可抑制內膜損害形成，而僅少數化合物證實在第4週有效。唑來膦酸係於以下鼠模型中測試。

口服施用安慰劑唑來膦酸予鼠。每日劑量係於手術前3日開始，且持續31日。使用由Clowes等人(Lab. Invest. 1983; 49; 208-215)所述之方法使鼠頸動脈受充氣傷害。於第28日後充

氣傷害犧牲後，移走鼠頸動脈且進行組織學及形態測定評估。於此檢驗中，當施以0.2至3.5毫克/公斤(較佳為0.5至2.0毫克/公斤)劑量時，唑來膦酸明顯地降低充氣傷害後第28日之心內膜損害形成。舉例來說，針對以0.5、1.0及2.0毫克/公斤(口服灌食)施用之唑來膦酸，所有三種劑量下之抑制百分率是類似的：於最低劑量時(0.5毫克/公斤)之抑制率為17%，且於最高劑量時(2.0毫克/公斤)為37%。唑來膦酸具有抑制4週後氣球膨脹損害之有益效果。

實施例7：於28日兔腸骨支架模型中之動脈再狹窄症之抑制

於紐西蘭白兔腸骨動脈中進行合併的血管修復術及裝支架程序。藉著使3.0x9.0毫米血管修復氣球充氣於動脈之中央部位進行腸骨動脈充氣傷害，接著“拉回”導管1個氣球長度。重複充氣傷害2次，並且於6大氣壓下部署3.0x12毫米支架於腸骨動脈中達30秒。接著以相同方式針對相對的腸骨動脈進行充氣傷害及支架佈置。進行後支架部署血管造影。所有動物每日接受40毫克/日之口服阿斯匹靈作為抗血小板治療法且供給標準低膽固醇兔食。於裝支架後28日，使動物麻醉及安樂死，並且於100 mmHg下以乳酸林嘉氏劑(Ringer's)佈滿動脈分枝數分鐘，並且於100 mmHg下以10%福馬林佈滿15分鐘。末梢主動脈與最近股骨動脈間之血管切片則割去及清除血管外膜周圍組織。動脈之裝支架切片係嵌入塑料中，且自每一支架之最接近、中央及末梢部分取出切片。以蘇木精-曙紅及Movat 五鉻(pentachrome)染色劑使所有切片染

色。進行電腦化測面法以決定內部彈性薄層(IEL)、外部彈性薄層(EEL)及內腔面積。同時於支架支柱處及其間測量新內膜及新內膜厚度。血管面積係以EEL內之面積測得。數據係以平均 $\pm$ SEM表示。基於二個裝支架之動脈係以每一動物產生之平均值測得之事實，故使用變異分析(ANOVA)完成組織學數據之統計分析。 $P<0.05$ 視為統計上顯著。

自手術前3日直到第27日後裝支架為止，以每日30毫克/公斤口服(藉灌食)施以唑來膦酸口服。相較於安慰劑治療，採用唑來膦酸之治療造成明顯減少的動脈再狹窄症損害形成程度：舉例來說，採用唑來膦酸之治療造成明顯減少之平均新內膜厚度(29%減少率； $P<0.0001$)、新內膜面積(17%減少率； $P<0.04$)及動脈狹窄症百分比(17%減少率； $P<0.0002$)。採用唑來膦酸之治療不會造成EEL面積相較於對照組之差異，代表治療與收斂性重塑或動脈瘤型動脈膨脹無關。於以安慰劑治療之動物中，在第28日時有廣泛的新內膜形成，其中損害係由蛋白多醣/膠原基質及明顯完全的內皮痊癒中之大量平滑肌細胞組成。於來自以唑來膦酸治療之動物的動脈切片中，內皮充分地治癒，其特徵在於具有由平滑肌細胞及內皮(完全覆蓋支架支柱上及支架間之內腔表面)組成之緊密的新內膜。

支架製備

將支架稱重，且接著安裝以供塗覆。當轉動支架時，將聚交酯-乙交酯(0.70毫克/毫升)、唑來膦酸(0.0015毫克/毫升)及酪胺酸激磷酸化酵素抑制劑(1毫克/毫升)(溶解於甲醇與

四氫呋喃之混合物)之溶液噴淋於其上。自噴液移走經塗覆的支架且使其空氣乾燥。於最終稱重後，測定支架上之塗料量。

實施例8：於體溫下於醫藥上可接的聚合物中之唑來膦酸穩定性及自聚合物塗層之唑來膦酸釋放

將4片2公分如上述之經塗覆支架放置於100毫升具pH 7.4之磷酸鹽緩衝溶液(PBS)中。自每一系列之另4片放置於100毫升聚乙二醇(PEG)/水溶液(40/60 v/v，PEG之MW=400)中。於37°C之振盪器中培養支架片。每日改變緩衝劑及PEG溶液，並且對於此等溶液進行不同檢驗，俾測定釋放的唑來膦酸濃度。此等檢驗顯示自經塗覆支架穩定的唑來膦酸釋放達超過45日。“穩定的唑來膦酸”代表小於10%之藥物釋放速率變化。熟習本技藝之人士所用之受控的釋放技術容許未預期地容易適應所需的唑來膦酸釋放速率。因此，藉選擇適當塗覆混合物中之反應物量使得可能容易地控制經唑來膦酸塗覆的支架之生物有效性。視所用的塗覆技術而定，可被動地、主動地或藉光活化作用，自塗層溶離藥物。

亦研究血漿中之唑來膦酸釋放。將1公分經塗覆的支架片放置於1毫升檸檬酸化之人類血漿(自Helena Labs.)，其係為凍乾形式且藉添加1毫升經消毒的去離子水而重組。於37°C下培養三組支架血漿溶液，且每日改變血漿。於分開的研究中，發現人類血漿中之唑來膦酸在37°C下穩定72小時。對於每一樣品之最終試片進行PDGF刺激的受體酪胺酸激磷酸化酵素檢驗，俾測定唑來膦酸活性。於活體中之PDGF刺激的

受體酪胺酸激磷酸化酵素活性抑制係於BALB/c 3T3細胞之PDGF受體免疫絡合物中測得(類似由E. Andrejauskas-Buchdunger及U. Regenass於Cancer Research 52, 5353-5358 (1992)中揭示之方法)。此等檢驗顯示於45日後自支架釋放之唑來膦酸活性仍為唑來膦酸正常活性之91%。於相同檢驗中，游離的唑來膦酸顯示逐日強烈釋放其活性。此等檢驗聚合物塗層中未預期的高唑來膦酸穩定性。

實施例9：增效組合之實施例

當使用唑來膦酸合併許多其他藥劑時，類似實施例6之進一步試驗顯示增效組合。

恰跨越單獨或組合的藥劑之IC₅₀的數據點進入CalcuSyn程式(CalcuSyn, Biosoft, 英國劍橋)。此程式計算非唯一組合指數(CI)，其數值係為二化合物交互作用之指標，其中CI~1代表接近添加效果；0.85-0.9代表稍具增效性，且低於0.85之數值代表增效性。

伍、中文發明摘要：

本案關於一種治療動脈硬化症(尤其動脈硬化/瓣膜鈣化及斑塊破裂/中風)之方法，適用於需要此治療之患者，其包含施予患者一有效量之雙膦酸酯，例如唑來膦酸(zoledronic acid)或其鹽類或水合物。特別地，本發明關於局部施用雙膦酸酯及裝置，例如適用於此局部施藥之血管支架。

陸、英文發明摘要：

A method for the treatment of atherosclerosis, in particular atherosclerotic/valve calcification and plaque rupture/stroke, in a patient in need of such treatment, e.g. a patient with arterial or valve calcification, which comprises administering an effective amount of a bisphosphonate, e.g. zoledronic acid or salts or hydrates thereof, to the patient. Especially the invention relates to the local administration the bisphosphonate and to a device, e.g. stent adapted for such local administration.

拾、申請專利範圍：

- 1.一種對需要此治療之患者治療動脈硬化症之方法，其包含施予患者一有效量之雙膦酸酯。
- 2.一種雙膦酸酯用於製備供治療動脈硬化症之藥劑之用途。
- 3.一種雙膦酸酯用於治療與哺乳動物中之疾病或病理症狀有關之動脈硬化症之用途。
- 4.一種雙膦酸酯用於治療與腎臟衰弱有關之鈣化之用途。
- 5.一種預防及治療患者之血管及瓣膜動脈硬化性鈣化之方法，其包含
施予患者一有效量之雙膦酸酯；或
使用雙膦酸酯於製備用於預防及治療血管及瓣膜動脈硬化性鈣化之藥劑；或
使用雙膦酸酯於製備用於預防及治療腎臟衰弱有關之血管及瓣膜鈣化之藥劑。
- 6.一種穩定患者之動脈硬化斑塊之方法，其包含
施予患者一有效量之雙膦酸酯；或
使用雙膦酸酯於製備用於穩定動脈硬化斑塊之藥劑。
- 7.一種預防或治療中空管內之平滑肌細胞增殖及遷移、或增加細胞增殖或減少細胞凋零或增加基質沉積作用之方法，適用於需要此預防或治療之哺乳動物，其包含施予患者具療效量之雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類，視需要合併一或多種其他活性成分。
- 8.一種治療血管壁內膜增厚之方法，其包含施予患者具療效量之雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類，

視需要合併一或多種其他活性成分。

9. 如上述申請專利範圍中任一項之方法或用途，其中該雙膦酸酯係局部地施藥。

10. 如申請專利範圍第9項之用於治療血管壁內膜增厚或穩定易受傷的動脈硬化斑塊之方法或用途，其包含自導管為基礎之裝置、管腔內醫療裝置或施於血管外部/動脈外膜方面之裝置受控傳送具療效量雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類，視需要合併一或多種其他活性成分。

11. 如申請專利範圍第9項之方法或用途，其中雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類，係合併一或多種其他活性成分施用或傳送，該活性成分係選自由鈣調神經磷酸酵素(calcineurin)抑制劑、EDG-受體作用劑、抗發炎劑、mTOR抑制劑、抗增殖劑、微小管穩定或去穩定劑、酪胺酸激磷酸化酵素(tyrosine kinase)抑制劑、抑制蝕骨細胞活性之化合物、抑制PDGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或結合於PDGF或降低PDGF受體表現之化合物或抗體、抑制EGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於EGF或降低EGF受體表現之化合物、抑制VEGF受體酪胺酸激磷酸化酵素或VEGF受體之化合物或抗體、或結合於VEGF受體之化合物或抗體、激磷酸化酵素之調節劑組成之群。

12. 一種藥物傳送裝置或系統，其包含a)適用於在中空管中局部施用或施藥之醫療裝置，及b)具療效劑量之唑來膦酸或

其醫藥上可接受的鹽類係釋放地固定於該醫療裝置。

13.如申請專利範圍第12項之裝置，其包含b)具療效劑量之雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類合併一或多種其他活性成分，每一者係釋放地固定於該醫療裝置，且其他活性成分係選自由鈣調神經磷酸酵素抑制劑、EDG-受體作用劑、抗發炎劑、mTOR抑制劑、抗增殖劑、微小管穩定或去穩定劑、酪胺酸激磷酸化酵素抑制劑、抑制蝕骨細胞活性之化合物、抑制PDGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於PDGF或降低PDGF受體表現之化合物、抑制EGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於EGF或降低EGF受體表現之化合物、抑制VEGF受體酪胺酸激磷酸化酵素或VEGF受體之化合物或抗體、或結合於VEGF受體之化合物、激磷酸化酵素之調節抑制劑組成之群。

14.如申請專利範圍第12項之裝置，其包含b)具療效劑量之雙膦酸酯，例如唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類合併一或多種其他活性成分，每一者係釋放地固定於該醫療裝置，且其他活性成分係選自由鈣調神經磷酸酵素抑制劑、mTOR抑制劑、EDG-受體作用劑、抗發炎劑、微小管穩定或去穩定劑、抑制蝕骨細胞活性之化合物、抑制PDGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於PDGF或降低PDGF受體表現之化合物或抗體、抑制EGF受體酪胺酸激磷酸化酵素之化合物或抗體或結合於EGF或降低EGF受體表現之化合物、抑制VEGF受體酪胺酸激

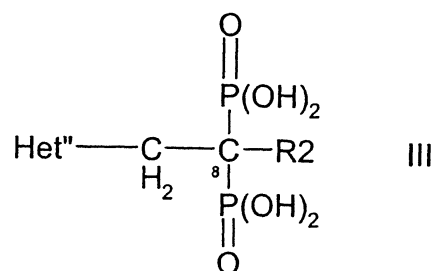
磷酸化酵素或 VEGF 受體之化合物或抗體、或結合於 VEGF 受體之化合物、激磷酸化酵素之調節抑制劑(即對抗劑或作用劑)組成之群。

15. 如申請專利範圍第 9 至 14 項中任一項之方法用途或裝置，其中係使用導管傳送系統、施於血管外部/動脈外膜方面之裝置、局部注射裝置、內部裝置、支架、經塗覆支架、套筒、支架移植物、聚合的腔內鋪料或受控的釋放基質進行施藥或傳送。

16. 如上述申請專利範圍中任一項之方法用途或裝置，其中該雙膦酸酯係選自以下化合物或其醫藥上可接受的鹽類或其任一水合物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸(帕米膦酸(pamidronic acid))，例如帕米膦酸酯(APD)；3-(N,N-二甲基胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如二甲基-APD；4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸(阿倫膦酸(alendronic acid))，例如阿倫膦酸酯；1-羥基-亞乙基-雙膦酸，例如羥乙膦酸鹽(etidronate)；1-羥基-3-(甲基戊基胺基)-亞丙基-雙膦酸，依班膦酸(ibandronic acid)，例如依班膦酸酯；6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸，例如胺基-己基-BP；3-(N-甲基-N-正戊基胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如甲基-戊基-APD(=BM 21.0955)；1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(利塞膦酸(risedronic acid))，例如利塞膦酸酯，含其 N-甲基吡啶鹽，例如碘化 N-甲基吡啶，例如 NE-10244 或 NE-10446；1-(4-氯苯基硫基)甲烷-1,1-二膦酸(替魯膦酸

(tiludronic acid)), 例如替魯膦酸酯; 3-[N-(2-苯基硫基乙基)-N-甲基胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸; 1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸, 例如 EB 1053(Leo); 1-(N-苯基胺基硫基羰基)甲烷-1,1-二膦酸, 例如 FR 78844(Fujisawa); 5-苄醯基-3,4-二氫-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙基酯, 例如 U-81581(Upjohn); 1-羥基-2-(咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸, 例如 YM 529; 及 1,1-二氯甲烷-1,1-二膦酸(氯膦酸(clodronic acid)), 例如氯膦酸酯。

17. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之方法用途或裝置, 其中該雙膦酸酯係為式 III 化合物



其中

Het'' 為咪唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基或 4H-1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基或噻二唑基, 其係未經取代或由較低碳烷基、較低碳烷氧基、苯基(亦可由較低碳烷基、較低碳烷氧基及/或鹵素單取代或二取代)、羥基、二較低碳烷基胺基、較低碳烷基硫基及/或由鹵素經 C-單取代或二取代, 且於可經取代的 N-原子處由較低碳烷基或苯基-較低碳烷基(亦可於苯基部分由較低碳烷基、較低碳烷氧基及/或鹵素

單取代或二取代)經N-取代，且

R_2 為氫、羥基、胺基、較低碳烷基硫基或鹵素，

具至多且含7個C-原子之較低碳基團，

或其醫藥上可接受的鹽類。

- 18.如申請專利範圍第17項之方法用途或裝置，其中該雙磷酸酯係為唑來膦酸或其醫藥上可接受的鹽類或其任一水合物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

