

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 賽布隆 大衛 荷洛威茲

ZEBULUN DAVID HOROWITZ

2. 肯尼斯 W. 利萊斯

KENNETH W. LYLES

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州貝斯金脊市布萊克邦路 83 號

83 BLACKBURN ROAD, BASKING RIDGE, NJ 07920, U.S.A.

2. 美國北卡羅萊納州度漢市棉林街 3515 號

3515 COTTONWOOD DR., DURHAM, NC 27707, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 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09月16日；60/411,067

2.

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09月16日；60/411,067

2.

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】

本發明係關於一種醫藥組合物及用途，特別是關於一種包含唑來膦酸(zoledronic acid)或其鹽類或水合物之醫藥組合物，並關於一種唑來膦酸或其鹽類或水合物之新治療用途。

### 【先前技術】

雙磷酸鹽是焦磷酸鹽的相似物且對骨代謝具有明顯之作用。雙磷酸鹽的特徵性磷-碳-磷(P-C-P)鍵使此類者對於磷酸酶之水解作用具有抗性，並使該類者之分子緊密結合於鈣化的骨間質。此類係非常有效的蝕骨性骨再吸收抑制劑，且已在臨床上用於骨的柏哲德氏病(Paget's disease)、骨質疏松症、惡性腫瘤之高血鈣症及骨轉移。唑來膦酸，亦即1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸，係一種含氮雙磷酸鹽(第三代)。在包含代謝在內之各種骨分析中，已證實唑來膦酸在試管模式中之濃度為0.3-30 nM時以及在體內模式中之劑量為0.3-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 時，對骨再吸收具有抑制作用，而不會對骨形成或礦化造成不良影響。

髖部骨折是最具破壞性的骨質疏松性骨折。患有髖部骨折的病患在骨折後的那年流失骨質(bone mass)及肌質(muscle mass)。不論是男性或是女性都有於髖部骨折後發生續發骨折的高風險。這些二次骨折嚴重影響已奮力從初次髖部骨折恢復之病患的生活品質。男性與女性的髖部骨折病患有很多要從有效的二次骨折預防干預之發展中獲得。

目前已發現將唑來膦酸或其鹽類或水合物投予最近經歷之寬部骨折手術修復的病患，可明顯降低所有續發骨質疏松性骨骼骨折的發生率。

### 【發明內容】

根據本發明提供一種用於醫療髌部骨折後之骨質疏松症以預防或減少需要該醫療的病人續發發生骨質疏松性骨骼骨折的方法，該方法包含有將一有效量之雙磷酸鹽投予該病人，特別是最近經歷過髌部骨折手術修復之病人。

本發明進一步提供雙磷酸鹽在藥物製備之用途，該藥物係用於醫療髌部骨折後之骨質疏松症以預防或減少需要該醫療的病人續發發生骨質疏松性骨骼骨折，且特別是最近經歷過髌部骨折手術修復之病人。

本發明特別可用於在過去三個月內經歷過髌部骨折修復的病人，該三個月內係例如過去90天、過去60天、過去5-45天、過去1-42天、過去7-42天或過去1-7天，以該髌部骨折係在過去42天內修復者為佳。

本發明方法對於經歷髌部骨折的病人之現行療法而言代表一種改良，其中唑來膦酸係用以預防或減少任何續發的骨質疏松性骨骼骨折之復發。

因此，在本發明說明中，用語"醫治"或"治療"係表示預防性醫療。

本文中所用的唑來膦酸係欲包括其本身的游離酸(亦即1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸)及其醫藥上可接受的鹽類及其水合物及其溶合物，其等係形成自其他用於其結

晶的溶劑。

從文獻中可清楚了解1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸及其醫藥上可接受的鹽類、水合物及溶合物。該等可藉由該項技藝中已知的方法製備，例如美國專利第4,939,130號。亦可參見美國專利第4,777,163及4,687,767號。後三個專利的內容之整體係以參考的方式納入本文中。

醫藥上可接受的鹽類以具有鹼的鹽為較佳，該金屬鹽以衍生自元素週期表之Ia、Ib、IIa及IIb族者為便利，包括：鹼金族金屬鹽，例如鉀及鈉鹽(以鈉鹽為特別)；或鹼土族金屬鹽，以鈣鹽或鎂鹽為較佳，也包括具有阿摩尼亞或有機胺之銨鹽。

特別較佳之醫藥上可接受的鹽類，係唑來膦酸之一、二、三或四個(以一或二個為佳)酸性氫被醫藥上可接受的陽離子(特別是鈉、鎂或鋁而以鈉為首例)所取代者。

醫藥上可接受的鹽類之非常較佳群組，係在磷酸群組中之每一者以具有一酸性氫及一醫藥上可接受的陽離子(特別是鈉)為特徵。

以醫藥組合物之形式使用唑來膦酸為較佳，該醫藥組合物含有治療有效量的唑來膦酸活性成分，且可視需要與適於投藥之醫藥上可接受的無機或有機之固體或液體載劑組合或摻合在一起。

醫藥組合物可以係例如用於腸道之組合物，諸如用於經口、經直腸、噴霧、吸入或經鼻投藥之組合物；用於腸胃以外投藥之組合物，諸如靜脈內或皮下投藥；或用於透皮

投藥(例如被動的或微離子電泳<iontophoretic>)之組合物。

較佳的是，該醫藥組合物係用於經口或經腸胃以外(特別是經靜脈內、動脈內或透皮)投藥。經靜脈內及口服(以經靜脈內為首要)投藥被認為是具有特別之重要性。唑來膦酸活性成份係以呈腸胃以外之投藥形式為較佳，以靜脈內投藥形式為最佳。

可以依主治醫師納入考量之病患個別情況，特別是年齡、重量、生活型態、活動量、荷爾蒙狀態(例如更年期)及骨礦物密度，來選定特定之投藥模式為宜。但是最佳的是經靜脈內投予唑來膦酸。

唑來膦酸之劑量可依各種不同的因素、投藥模式、溫血動物的種類及/或性別、年齡、重量及溫血動物之個別情況而定。

一般而言，投藥方式係如自 0.002-20.0 mg/kg(特別是 0.01-10.0 mg/kg)之單一劑量的唑來膦酸或其鹽類或水合物，係投予給體重將近 75 kg 之溫血動物。如有需要，該劑量亦可分成數份劑量(可視需要而為數等份)來服用。可用來治療人類病患之唑來膦酸或其鹽類或水合物之劑量範圍係在自約 0.5 mg 至約 20 mg，以自約 1 mg 至約 10 mg 為較佳，而以 5 mg 為更佳。

當唑來膦酸或其鹽類或水合物係經靜脈內給予時，一般投予 5 mg 之劑量超過 15 分鐘，雖然投藥的期間可長可短。

"mg/kg" 表示每公斤欲治療之哺乳動物(包括人)的投藥 mg。

根據本發明，唑來膦酸是以至少約每六個月一次之間隔時間投藥(例如每180天一次或更少之頻率)，而以每年投藥一次或是每隔任何一段時間(例如介於7、8、9、10或11個月)投藥一次為便利的，例如共同審查中之國際專利申請案WO 01/97788中所揭示者，其內容係以參考之方式併入本文之中。可使用大於每年一次之投藥間隔，例如，約每18個月一次或約每兩年一次，或甚至更少之頻率，例如，不超過約每3年一次或更少之頻率。

上述劑量，不論是當作單一劑量(以此為佳)或分成數份劑量來投藥，皆以每年投藥一次為較佳(當然，吾人應了解直至投藥之日可能不是剛好整整一年，但是最好以一年為單位來檢視)。

呈單一劑量單元形式之調配物以含有自約1%至約90%之唑來膦酸活性成份為較佳，且非呈單一劑量單元形式之調配物以含有自約0.1%至約20%之唑來膦酸活性成份為較佳。諸如膠囊、錠劑或糖衣錠等單一劑量單元形式含有例如自約1 mg至約500 mg之唑來膦酸活性成份。

用於腸道及腸胃以外投藥之醫藥劑係呈例如劑量單元形式者，諸如糖衣錠、錠劑或膠囊以及安瓿。其等本身係以習知的方式製備，例如藉由習知的混合、成粒、調製、溶解或冷凍乾燥的方法。

例如，用於口服投藥的醫藥製劑可藉由將活性成份與固體載劑組合來獲得，其中適當地使所得之混合物成粒，並將混合物及丸粒加工成錠劑或糖衣錠核心，如有需要的話

，可在之前加入適當的佐劑。以填充劑及結合劑為特別適當的載劑，該填充劑係諸如：糖(例如，乳糖、多糖、甘露醇或山梨醇)、纖維素製劑及/或磷酸鈣(例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣)；該結合劑係例如澱粉糊，使用例如玉米、小麥、米或馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素及/或聚乙烯基吡咯烷酮；可視需要加上崩解劑，諸如上述的澱粉與羥甲基澱粉、交聯聚乙烯基吡咯烷酮、明膠或海藻酸或其鹽類(例如海藻酸鈉)。佐劑中以流動調節劑及潤滑劑為特別，例如矽酸、滑石、硬脂酸或其鹽類，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及/或聚乙醇。本發明之糖衣錠核心備有適合包覆物，該包覆物可抵擋胃液，特別是可以用：濃縮的糖溶液，可視需要而含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙醇及/或二氧化鈦；或在適合有機溶劑或溶劑混合物中的漆(lacquer)溶液，以製造抵擋胃液的包覆物；適合的纖維素溶液製劑，諸如乙醯基纖維素鄰苯二甲酸酯或羥丙甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。例如為了表明或指示出活性成份之不同劑量，可在錠劑或糖衣錠包覆物中加入著色物質或色素。

其他可口服投藥的醫藥製劑係以明膠製成之乾式填充膠囊以及以明膠與塑型劑(如甘油或山梨醇)製成之軟而密封的膠囊。乾式填充膠囊可含有呈粒狀形式的活性成份並例如與填充劑及結合劑摻混，該填充劑係如乳酸；該結合劑係如澱粉及/或流動劑，諸如滑石或硬脂酸鎂，而其中以含有安定劑為宜。在軟膠囊中，活性成份以溶解於或懸浮於

適合的液體中為較佳，該液體係如脂肪油酯、石蠟油或聚乙醇液體，可加入安定劑。

腸胃以外投予的調配物中以藉由各種方式注射皆有效之注射流體為特別，該等方式係諸如經動脈內、肌肉內、腹腔內、鼻內、皮內、皮下或以經靜脈內為較佳。該流體以等張水溶液或懸浮液為較佳，其等可於使用前以例如冷凍乾燥製劑配製，該冷凍乾燥製劑含有單獨之活性成份或另外還含有醫藥上可接受的載劑。該醫藥製劑可以被安定化及/或含有佐劑，該佐劑係如防腐劑、安定劑、濕潤劑及/或乳化劑、溶解劑、調整滲透壓的鹽類及/或緩衝劑。

適合透皮應用之調配物包括有效量之唑來膦酸活性成份與載劑。有利的載劑包括協助通過受者的皮膚之醫藥上可接受的可吸收溶劑。別具特徵的是，呈繃帶形式之透皮裝置包含有底襯構件(backing member)、含化合物的貯存器，並視需要而含有載劑，且可視需要而含有速率屏障物及將該裝置固定於皮膚上的構件，該速率屏障物使活性成份以受控及預定的速率傳送至受者皮膚歷時一段延長的時間。

### 【實施方式】

#### 實施例

#### 實施例1：含有經包覆的活性成份丸粒之膠囊製備

核心丸粒：

活性成份(粒狀)	197.3 mg
微晶纖維素	52.7 mg
(Avicel® PH 105)	<hr/>

250.0 mg

+內包覆物：

纖維素 HP-M 603 10.0 mg

聚乙醇 2.0 mg

滑石 8.0 mg

270.0 mg

+抗胃液外包覆物：

Eudragit® L 30 D (固體) 90.0 mg

檸檬酸三乙酯 21.0 mg

Antifoam® AF 2.0 mg

水

滑石粉 7.0 mg

390.0 mg

用水濕潤活性成份與 Avicel® PH 105 之混合物並經揉捏、擠出而形成球體。接著在流體化床連續用內包覆物及水性抗胃液包覆物包覆乾燥的丸粒，該內包覆物係纖維素 HP-M 603、聚乙醇(PEG)8000及滑石所組成，該水性抗胃液包覆物係由 Eudragit® L 30 D、檸檬酸三乙酯及 Antifoam® AF 所組成。經包覆的丸粒係與滑石粉組合成粉狀並經商業用膠囊填充機器(例如 Höfliger 及 Karg)填充到膠囊(膠囊尺寸 0)中。

實施例 2：含有 1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸(唑來膦酸)之整體黏著性透皮系統

組合物：

聚異丁烯 (PIB)300 (Oppanol B1, BASF)	5.0 g
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3.0 g
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9.0 g
氫化煙樹脂 (Escorez 5320, Exxon)	43.0 g
1-十二烷基雜氮環庚烷-2 酮 (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0 g
活性成份	<u>20.0 g</u>
總計	100.0 g

製備：

上述的組份係藉由在滾筒齒輪床(roller gear bed)滾動而一起溶解於150 g之特定沸點的石油餾份100-125中。以噴灑裝置用300 mm刮刀將該溶液施加於一聚酯膜(Hostaphan, Kalle出品),以產生約75 g/m<sup>2</sup>之包覆物。乾燥(60°C, 15分鐘)後,施加一矽處理後的聚酯膜(厚75 mm, Laufenberg出品)作為剝除膜(peel-off film)。所完成的系統經重擊(punched)工具重擊成5-30 cm<sup>2</sup>之所欲形式。將完成的系統個別密封於錫箔紙做的藥莢(sachets)中。

實施例3：含有1.0 mg冷凍乾燥之1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷

-1,1-二磷酸(其混合的鈉鹽)之小瓶

用1 mL的水稀釋後即可得到用於靜脈灌注的溶液(濃度1

mg/mL)。

組合物：

活性成份(游離的二磷酸)	1.0 mg
甘露醇	46.0 mg
檸檬酸三鈉鹽 $\times 2 \text{ H}_2\text{O}$	約 3.0 mg
水	1 mL
注射用水	1 mL

在 1 mL 的水中，用檸檬酸三鈉鹽  $\times 2 \text{ H}_2\text{O}$  將活性成份滴定成 pH 6.0。然後，加入甘露醇並冷凍乾燥該溶液再將該冷凍乾燥物填充於小瓶中。

實施例 4：含有溶解於水中之活性成份的安甌

該溶液(濃度為 3 mg/mL)係於稀釋後用於靜脈灌注。

組合物：

活性成份	19.73 mg
( $\Delta$ 5.0 mg 的無水活性成份)	
甘露醇	250 mg
注射用水	5 mL

實施例 5：對病人的治療

吾人進行一個"多國的、多中心的、雙盲、隨機、安慰劑控制之平行群組(parallel-group)"之研究，以評估經靜脈內投予唑來膦酸在預防髌部骨折之續發骨質疏鬆性骨折的效能。

在實驗中，以游離酸之形式使用唑來膦酸。

研究目的

主要目的係要在兩年期間證實每年將唑來膦酸(靜脈投予5 mg 15分鐘)、維他命D(每天口服800 IU)加上維他命D2(口服100,000單位一次)與鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次),投予給經手術修復下肢創傷、急性髌部骨折後的男性及女性,要比僅投予維他命D2(口服100,000單位一次)及維他命D(每天口服800 IU)及鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次),顯著降低所有續發骨質疏鬆性骨骼骨折之發生比率。

次要目的包括下列之評估:

- 1)在選定的門診地點之600位病人集合(群組(cohort)b)的骨轉換血清標記(骨特定鹼性磷酸酶(BSAP)及C-末端胜肽經過2年後的變化(CTX))
- 2)選定的門診地點之600位病人集合(群組b)在灌注後24個月時相較於6星期時的及灌注後12個月時相較於6-星期時之非骨折髌部的總髌部骨礦物質密度(BMD)之百分比變化,其係用雙能量X射線吸收測量儀(dual energy x-ray absorptiometry, DXA)測量

#### 整體實驗設計

這是一個多國的、多中心的、雙盲、隨機分組、有安慰劑控制之平行群組對男性及女性進行的試驗。可招募近期接受手術修復下肢創傷、急性髌部骨折之病患。所有在篩選時簽署同意書的病患會經口服得到100,000單位之維他命D2,然後開始服用維他命D(每天口服800 IU)與鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次)。篩檢時會進行25-OH維他命D之

評估，並於約48小時得到結果。血清25-OH維他命D量 $\geq 15$  ng/mL的受試者，可在手術修復其下之創傷性髌骨骨折後不超過42天內自記錄下正常維他命D起的任何時間，經靜脈得到研究用藥(靜脈投予唑來膦酸5 mg或安慰劑超過15分鐘)。血清25-OH維他命D之量 $< 15$  ng/mL的受試者，會於口服維他命D<sub>2</sub>後與得到研究用藥(脈投予唑來膦酸5 mg或安慰劑超過15分鐘)前至少14天，每天繼續得到其維他命D(800 IU)及鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次)。該等受試者可在介於投予維他命後的14天及手術修復其等下肢創傷性髌部骨折的42天之間中的任何時間，經灌注得到研究用藥。在12個月(第7次門診)時將靜脈灌注第二劑量之唑來膦酸。在隨機分組(第2次門診)時及12個月(第7次門診)時會對隨機分配到控制組的病患灌注安慰劑。

滿足點而非病患檢定(power)這個研究。隨機分組後將與病患作9次的研究接觸(包括在6星期、6、12、18及24月親自見診)。在第3、9、15及21月時會以電話/電子郵件/傳真與病人接觸。每次研究接觸時會記錄自行報告的骨折。

在6星期及12月時用非骨折之髌部的DXA測量髌部BMD。所用之DXA的測量值將是總髌部BMD。

在篩檢時與12月時測定血清25-OH維他命D量以用於分層分析。

在400位病患的群組(群組a)中，將於灌注前之隨機分配時、於第一次投藥後4-6小時及24小時進行十二導程心電圖及10秒導程II心跳立體定位不規則照野放射(lead II rhythm

strip)。中央的獨立判讀者會解讀這些。亦會在隨機分配時、灌注後4-6小時及24小時測量群組a的血清鈣離子。

在600個病患的群組(群組b)中，將進行下列評估。在隨機分配時、每次投藥灌注後9-11天、6星期、6、12、18及24月時測量骨腫瘤標記、骨特定鹼性磷酸酶(BSAP)及C-端點胜肽(CTX)。除了在6星期及12個月時藉由DXA測量每位病人非骨折髖部之BMD之外，群組b的600個病患還要在24個月時再做一次。在群組b的6星期、12個月及24個月時將對參與群組b的地點之DXA將做交互校正(cross-calibrated)且會由中心判讀者編纂分析DXA的結果。在此群組中，亦會另外監視腎安全性：血清肌酸酐、BUN、電解質、鈣、鎂、磷及尿液試紙以檢驗偵測隨機分組時與每次投藥灌注後9-11天之蛋白。

選用於此研究的族群係處在進一步骨質疏鬆性骨折的高風險中。因為先前的研究證實每兩年每100個病患會有18個續發骨折，此一發生率使吾人選擇初次髖部骨折後的兩年期間，如此會有適當的檢力以分析唑來膦酸在減少續發的骨質疏鬆性骨折率之功效。

大型隨機試驗中已顯示維他命D及鈣的控制介入可減少老年人的髖部骨折；因此，吾人斷定將高危險群的病患隨機分配到僅給予安慰劑組是不道德的。但是，在髖部骨折病患、老年病患及男性方面對於雙磷酸鹽的使用是存有臨床上的平衡(clinical equipoise)。因此吾人判斷整個實驗設計是適當而又重要的。在隨機分配時得到下列骨折疏鬆療法

(降血鈣素、鈣穩 <raloxifene>、荷爾蒙替代療法 <HRT> 及 睪丸素) 之病患和其醫生，若認為有其醫學上的必要性，可在實驗期間繼續這些療法。此外，於實驗期間，若病患與其醫生覺得未得到任何上述治療的病患需要其他的骨質疏鬆療法，則這些病患可在主治醫生的考量下得到這些治療。

因為最近的資料顯示，對雙磷酸鹽的反應與 25-OH 維他命 D 的量及股骨非骨折髖部之髖部 BMD (用 DXA 測量) 兩者之共變數有顯著之相關性，因此吾人將測量這些共變數。因為無人認為族群中缺乏維他命 D 與骨質疏鬆在族群中的發生率係相當高的，因此，吾人相信共變分析 (而非分層隨機分配) 將是最省時的方法。

個別病患參與的概略時間：24 個月

實驗的概略時間：36 個月。

研究時間可視是否達到先前設定之主要滿足點、臨床骨折的數目而變化。除非因為安全的考量而提早完成，否則研究會持續直至 303 個病患達到主要滿足點為止。一旦 303 個病患被診斷為臨床上的骨折，就會收集所有隨機分組後的病患之生命狀態並將研究視為完成。

病患族群

這些研究族群係由年齡為 50 歲及更老的男性及女性組成，這些男性及女性最近曾患有下肢創傷性、急性髖部骨折並在骨折前是非臥床的。吾人會進行篩檢時的實驗室研究 (血清鈣、肌酸酐及鹼性磷酸酶及 25-OH 維他命 D)。隨機分配到治療組的病患將在第 2 次門診時 (隨機分配) 得到他們的

第一個劑量的研究用藥。吾人會在適當的指示下以每天服用為基礎提供病患六個月的維他命D及鈣元素(碳酸鹽)補充。將有總數為3,468位之經評估後的病患加入這個實驗(以提供303個骨折事件)。將近1,734病患會進入實驗的唑來膦酸組及將近1,734病患會進入安慰劑組。

#### 納入的標準

1. 年 $\geq$ 50歲的男性或女性病患
2. 病患在下肢創傷性髖部骨折手術修復後之狀態不超過42天而可經隨機分組之病患
3. 病患於髖部骨折前無論有無協助裝置都是非臥床的
4. 病患必須具有完整的雙側下肢(腿)，非截肢者

#### 排除標準

1. 在過去30天內受到任何調查用藥的治療者。
2. 過去對於雙磷酸鹽有過敏反應及敏感性之病史。
3. 現在或過去患有葡萄膜炎或虹膜炎之病史(除了繼發於創傷)，且此必須於在進入實驗前之兩年以前已解決。
4. 肌酸酐廓清率之估計值 $\leq$ 30 mL/min。
5. 血清鈣 $>$ 2.75 mmol/L(11.0 mg/dL)。
6. 血清鹼性磷酸酶 $>$ 2.5 $\times$ ULN。
7. 原發性副甲狀腺亢進症、副甲狀腺低下症、骨生成缺陷(Osteogenesis imperfecta)、柏哲德氏病或其他任何的代謝性骨疾病，除了骨質疏鬆。
8. 不論經過或未經過治療，過去五年有過任何器官系統的惡性腫瘤病史，除了皮膚的基底細胞或鱗狀細胞癌、已

- 移除非侵害性惡性腫瘤之大腸息肉、已手術移除之腺管內原位癌(DCIS)及已手術移除之原位子宮頸癌(CIS)。
9. 先前是重要器官移植的接受者或在移植的等候名單中。
  10. 任何在過去兩年中先經靜脈注射使用雙磷酸鹽。
  11. 任何口服雙磷酸鹽之清除期：
    - 2年(如果使用的時間>48星期)
    - 1年(如果使用的時間>8星期但<48星期)
    - 6月(如果使用的時間>2星期但≤8星期)
    - 2月(如果使用的時間≤2星期)
  12. 使用利飛亞(tibolone)之清除期是6月。
  13. 任何先使用過氟化鈉治療骨質疏鬆。
  14. 過去一年曾使用全身性皮質類固醇藥物:在篩檢前,平均口服潑尼松(prednisone)或等效物之劑量為 $\geq 7.5$  mg/天,歷時一段3個月或更長的時間,或者平均口服潑尼松或等效物之劑量為2.5 mg/天歷時一段6個月或更長的時間。
  15. 不是因骨質疏鬆(創傷性骨折、惡性骨折、骨髓炎骨折、硬體相關骨折)所造成的髖部骨折。
  16. 使壽命期望值小於6個月的嚴重疾病。
  17. 可能造成較差治療順從性的其他病況/情況。
  18. 懷孕、哺乳或有懷孕可能以及不同意使用有效避孕方法。
  19. 任何之前使用PTH歷時超過1星期;如果使用歷時 $\leq 1$ 星期,PTH清洗期為6個月。
  20. 受試者或其醫生偏好使用口服雙磷酸鹽(注意:未在此族群進行過口服雙磷酸鹽之安全性及有效性研究)。

### 治療暫停或終止

任何在研究期間使用雙磷酸鹽(其他不是本研究之療法)、PTH、氟化物、同化性類固醇或利飛亞(tibolon)歷時超過兩星期之病患，將被中止其在本研究之治療。但是，無論對研究藥物之順從性如何，所有的病患會繼續留在本試驗中進行觀察。

已知情的(unblinded)病患亦會被中止其在本研究之治療。

無論每個病患是否完成本臨床研究都會被紀錄下來。如果病患的研究治療或觀察被中止，會紀錄其原因。病患可能中止參與臨床研究的原因被認為係肇因於下述者：

#### 不良反應事件

1. 異常實驗室值
2. 異常試驗程序結果
3. 不足的治療效果
4. 受試者的狀況不再需要研究治療
5. 違反程序
6. 受試者撤回同意書
7. 追蹤失聯
8. 行政問題
9. 死亡

將追蹤所有得到研究藥物之研究受試者直到兩年門診所能達到的最佳程度。

#### 調查療法及參照療法

吾人會在髖部骨折手術修復後42天內及在12個月的研究

門診時投予唑來膦酸或安慰劑(5.0 mg)。唑來膦酸(5 mg)或安慰劑(0.9%的一般生理食鹽水)係以超過15分鐘的緩慢灌經靜脈注射給予每一個病患。在隨機分配時及6-、12-及18-個月的門診時將提供6個月的維他命D及鈣元素(碳酸鈣)補充。

隨病患而不同的雙盲性藥物套組係由臨床試驗服務機構(Clinical Trial Services, CTS)製備。活性藥物套組包含有數小瓶的唑來膦酸(在5 mL之無菌注射水中有5 mg)及2份用於靜脈中沖洗(10 mL)之一般生理食鹽水(0.9%)。安慰劑套組含有相同的安慰劑小瓶(在5 mL無菌水中之賦形劑)及2份用於靜脈中沖洗(10 mL)之一般生理食鹽水。維他命D<sub>2</sub>、維他命D及鈣元素(碳酸鈣)之系列(line)、大量(bulk)補充亦會被送至診療地點。藥師或其他合格的專業人員將負責製備靜脈注射的唑來膦酸及靜脈注射的安慰劑。不可將唑來膦酸貯存在30°C以上。

以超過15分鐘的緩慢灌注將唑來膦酸或安慰劑經靜脈給予每位病患。將適量的唑來膦酸與適量的生理食鹽水(0.9%)混合以使灌注溶液的總體積為105 mL。

使用周圍的靜脈注射位置以供用於唑來膦酸或安慰劑之15-分鐘的靜脈灌注。將用於插入靜脈中的針孔或靜脈留置針孔會是20-22號。

靜脈注射後會在靜脈內進行10 mL的一般生理食鹽水沖刷。

將分配800 IU之維他命D錠劑及鈣元素(碳酸鹽)(錠劑或

膠囊)500 mg以供用於6個月的補充。所有病患會在隨機分配時、6、12及18個月時得到維他命D及鈣補充。病患服用維他命D及鈣(錠劑或膠囊)會得到"藥物與食物一起服用"的指示。

隨機指派研究病患得到唑來膦酸(每年靜脈注射5 mg)加上維他命D2 (口服100,000單位一次)與維他命100,000單位(每天口服800 IU)及鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次)或灌注安慰劑(每年靜脈注射安慰劑)加上維他命D2(口服100,000單位一次)及維他命D(每天口服800 IU)及鈣元素(碳酸鹽)(每天口服500 mg兩次)。

下列藥物在研究期間係受到允許的：

- 研究藥物以外的雙磷酸鹽
- 氟化鈉
- PTH
- 同化性類固醇(除了在性腺官能不足男性之替代療法中的睪固酮)
- 利飛亞
- 任何非研究藥物的調查性療法

在整個實驗中，無法忍受碳酸鈣的病患將服用檸檬酸鈣或其他藥物。

主要滿足點

發生在追蹤期間的骨折臨床事件係主要的滿足點。面部與指頭骨折與骨質疏鬆無關，不符合可作為結果(outcome)的資格。

如果病患髖部骨折後患有多於一次的骨折，則第一次的這類事件會被當作是主要滿足點。如果病患同時患有多於一次之骨折，在臨床上最嚴重者會被當作是主要滿足點滿足點，該嚴重性的排列如下：髖部、長骨、脊椎、腰部、其他。

創傷性及最小程度的創傷性骨折皆會被視為滿足點。與整形外科之硬體(hardware)相關之新骨折具有重要性，亦會被視為主要滿足點。CEC判斷為骨折但歸因於轉移性癌症、骨髓炎或高能(high energy)創傷(例如摩托車撞擊或從大於站立時之高度跌落)不會被視為滿足點。

#### 次要滿足點

1. 在選定之位置的600病患(群組b)之骨轉換血清標記(骨特異性鹼性磷酸酶(BSAP)及C-末端胜肽(CTX))經過2年後的变化。將在隨機分配時、每次投藥灌注後9-11天、6星期、6、12、18及24個月時測量群組b之血清BSAP及CTX。

2. 選定的門診地點之600位病人集合(群組b)在灌注後24個月時相較於6星期時的及灌注後12個月時相較於6-星期時之非骨折髖部的總髖部骨礦物質密度(BMD)之百分比變化，其係用雙能量X射線吸收測量儀(DXA)測量。將對象與群組b之地點的DXA裝置作交互校正，且會由中央判讀者在6星期、12及24月時編纂分析群組b之DXA結果。

#### 主要效益變數

主要效益變數是自隨機分配至第1次臨床骨折的時間。如3.5.2節所述般決定每個經臨床證實為骨折之骨折日期。發

生的時間係定義為從隨機分配時到骨折日期的時間。

#### 次要效益變數

1. 選定門診地點之600病患(群組b)之骨轉換(骨特異性鹼性磷酸酶(BSAP)及C-端點生態(CTX))經過2年之血清標記變化。

2. 選定的門診地點之600位病人集合(群組b)在灌注後24個月時相較於6星期時的及灌注後12個月時相較於6-星期時之非骨折髖部的總髖部骨礦物質密度(BMD)之百分比變化，其係用雙能量X射線吸收測量儀(DXA)測量。將對象與群組b之地點的DXA裝置作交互校正，且會由中央判讀者在6星期、12及24月時編纂分析群組b之DXA結果。

於隨機分配的門診時間收集生活品質的基底值於6星期後收集BPI。

#### 統計方法

功效的判斷標準(efficacy criterion)：主要滿足點是「到事件(發生)的時間(time to event)」(從隨機分配到第一次臨床骨折發生的時間)。

基本效能分析(Primary efficacy analysis)：所有臨床骨折的發生率會以Kaplan-Meier曲線對安慰劑與唑來膦酸組做比較，該Kaplan-Meier曲線分析校正續發時間之變異性的累積發生率。該比較在統計學上的意義係在4.22%的水準下雙尾log-rank試驗對存活曲線的等式做分析。

樣本大小及檢力的考量：本試驗係以事件數目而非病患數目來檢定。如下所示般校正過渡分析之 $\alpha$ ，證實在以90%

之檢力及整體  $\alpha$  為 0.05(雙尾)之條件下用唑來膦酸相較於安慰劑降低 30% 新骨折率所需之總樣本預計為 3,468 病患 (303 事件)。DSMB 有權基於整個事件發生率建議就再招募或追蹤時間作調整。

可應用下列之假設：

1) 假設無「事件未發生(censoring)」之情事及完成追蹤，則維他命 D 及鈣組的兩年骨折率是 14.4%(從公佈的 18% 降低 20%)，其對老年病患之骨折降低有效性是有所貢獻的；

2) 「事件未發生」(由於退出及死亡)率將近 29%(其藉由添加 40% 來增加病患數目)；

3) 鑑別為與藥物狀態無關之「事件未發生」；

4) 整個期望的試驗期間為 3 年，其為一年再招募期與平均為 2 年之研究期；

5) 兩組中隨時間而發生的常在性危險 (Constant hazards)；及

6) 四個期中及一個期末分析，發生在每 20% 之期望事件發生時。

樣本大小利用 Schoenfeld 公式計算且經模擬確定。用上述假設可允許基於過渡分析  $\alpha$  消耗性函數 (spending function) (期末分析  $\alpha = 0.0422$ )，所需之必要樣本數係 3,468 (=1,238 位病患/每組 \* 1.4 因為「事件未發生」\* 2 組) 產生 303 個期望事件。

在這個試驗中，第一及第二個假設對決定樣本大小而言可能是最重要的。事件率 (event rate) 大體上決定了樣本的

大小。對於固定樣本大小及事件率而言，較高的期望事件發生率及較低的「事件未發生」率，會造成較大的檢力，然而較低的事件發生率及較高的「事件未發生」率會降低檢力。主要結果的分析會用事件發生的時間分析(time-to-event analysis)作Log Rank test之測試，且校正數個試驗。吾人認知到以上所列之O'Brien-Fleming程序對提早停止試驗所需之大的臨界值而言係保守的。使用Log Rank試驗的正當性已由Tsiatis, Gail, DeMets及Slud及DeMets及Gail確立。

#### 研究結果

12個月及24個月兩者的結果顯示，最近受到手術修復髌部骨折的病患中，每年服用一次唑來膦酸與維他命D及鈣療法者發生繼發性骨折之比率，要比僅服用維生素D及鈣之療法者，有顯著之降低。

### 伍、中文發明摘要：

一種雙磷酸鹽在藥物製備之用途，該藥物用於治療髌部骨折後之骨質疏鬆以預防或減少需要該醫療之病患的續發骨質疏鬆性骨骼骨折，且特別是最近經歷過髌部骨折的手術修復之病患。

### 陸、英文發明摘要：

Use of a bisphosphonate in the preparation of a medicament for the treatment of osteoporosis post hip fracture to prevent or reduce subsequent osteoporotic skeletal fractures in a patient in need of such treatment, and particularly to a patient who has undergone recent repair of the hip fracture.

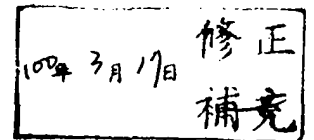
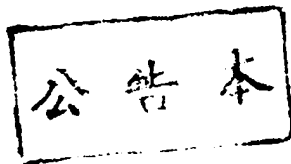
柒、指定代表圖：

(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：

(無)



# 發明專利說明書

中文說明書替換頁(100年3月)

(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：092125357

※ 申請日期：92.09.15

※IPC 分類：A61K 31/63, 31/675 > A61P 19/10

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

唑來膦酸(ZOLEDRONIC ACID)或其醫藥上可接受之鹽或水合物用於  
製備治療髖部骨折後之骨質疏鬆藥物之用途

USE OF ZOLEDRONIC ACID OR A PHARMACEUTICALLY  
ACCEPTABLE SALT OR HYDRATE THEREOF IN THE  
PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF  
OSTEOPOROSIS POST HIP FRACTURE

## 貳、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞士商諾華公司  
NOVARTIS AG
2. 肯尼斯 W. 利萊斯  
KENNETH W. LYLES

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)

1. 瑞士巴塞爾市利曲街 35 號  
LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND
2. 美國北卡羅萊納州度漢市棉林街 3515 號  
3515 COTTONWOOD DR., DURHAM, NC 27707, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 美國 U.S.A.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種唑來膦酸(zoledronic acid)或其醫藥上可接受之鹽或水合物用於製備藥物之用途，該藥物係用於治療髌部骨折後之骨質疏鬆及特徵在於該治療係以預防或減少需要該治療之病患的續發骨質疏鬆性骨骼骨折，該病患係於過去90天內已接受髌骨骨折之修復，且其中該藥物係每年投予1次。
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中係在髌骨骨折修復後的60天內投予該藥物。
3. 如申請專利範圍第1項之用途，其中係在髌骨骨折修復後的42天內投予該藥物。
4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中係在髌骨骨折修復後的1-7天內投予該藥物。
5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之用途，其中該藥物係用於靜脈內投藥。
6. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之用途，其中該藥物係呈單位劑量形式且該唑來膦酸之有效量係5 mg。
7. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之用途，其中該唑來膦酸係游離酸。
8. 如申請專利範圍第7項之用途，其中該游離酸之有效量係5 mg以用於靜脈內投藥超過15分鐘期間。
9. 如申請專利範圍第1項之用途，其中在將唑來膦酸投予該病患前，先投予維他命D2。
10. 如申請專利範圍第9項之用途，其中在投予唑來膦酸的至

少14天前，先投予維他命D2。

11. 如申請專利範圍第1項之用途，其中係以每日為基礎對該病患投予維他命D補充劑。

12. 如申請專利範圍第1項之用途，其中係以每日為基礎對該病患投予鈣補充劑。