

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 38/29
A61K 38/23
//(A61K38/29,38 : 23)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02811161.3

[43] 公开日 2004 年 7 月 14 日

[11] 公开号 CN 1512892A

[22] 申请日 2002.5.31 [21] 申请号 02811161.3
[30] 优先权
[32] 2001. 6. 1 [33] US [31] 60/295,169
[86] 国际申请 PCT/EP2002/006017 2002.5.31
[87] 国际公布 WO2002/098453 英 2002.12.12
[85] 进入国家阶段日期 2003.12.1
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 J·奥尔特 M·阿兹里亚
S·D·贝特曼 J·F·麦克劳德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 口服施用甲状旁腺激素和降钙素
[57] 摘要

本发明涉及口服施用甲状旁腺激素 (PTH) 的方法，其包括向需要 PTH 的患者口服联合施用有效量的 PTH 和有效量的降钙素。本发明的方法允许口服施用 PTH 并且没有高血钙症、高血尿症和肾结石的副作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 口服施用有效剂量的 PTH 的方法，其包括向需要 PTH 的患者口服施用有效量的 PTH 和有效量的降钙素。
2. 权利要求 1 的方法，其中的降钙素为鲑鱼降钙素。
3. 刺激新骨形成的方法，其包括向需要新骨形成的患者口服施用治疗有效量的 PTH 和治疗有效量的降钙素。
4. 权利要求 3 的方法，其中的降钙素为鲑鱼降钙素。
5. 治疗或预防骨质疏松症的方法，其包括向需要所述治疗或预防的患者口服施用治疗有效量的 PTH 和治疗有效量的降钙素。
6. 权利要求 5 的方法，其中所述降钙素为鲑鱼降钙素。
7. 用于口服施用的组合物，其含有 PTH 和降钙素。
8. 权利要求 7 的组合物，其中的 PTH 为人形式的 PTH。
9. 权利要求 8 的组合物，其中的降钙素为鲑鱼降钙素。
10. PTH 和降钙素在制备用于刺激骨形成的口服可施用的药物中的用途。
11. 权利要求 10 的用途，其中的 PTH 为人形式的 PTH。
12. 权利要求 11 的用途，其中的降钙素为鲑鱼降钙素。
13. 用于刺激新骨形成的药物包，其包括适于口服施用的 PTH 和降钙素以及用于其口服施用的使用说明。

口服施用甲状旁腺激素和降钙素

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及口服施用甲状旁腺激素（PTH）。更特别地，本发明涉及降钙素与 PTH 联合、用于口服施用 PTH 的用途。

2. 相关技术描述

用 PTH、PTH 相关肽和 PTH 类似物在动物和人体中进行的 PTH 研究已证明 PTH 在增加骨形成和骨重吸收方面的有效性，并且激起了对 PTH 在治疗骨质疏松症和相关骨疾病中的用途的兴趣。然而，高血钙症、高血尿症和肾结石的出现使得 PTH 的临床应用受到了限制。这些潜在毒副作用的发生和钙代谢的变化一直阻碍着对更高剂量 PTH 所具有的益处的利用，并且为了安全起见，PTH 的血浆浓度必须保持在较窄的范围内。如果能够将主要受破骨细胞介导的高血钙效应和主要受成骨细胞介导的骨形成效应分开，那么就可以增加口服 PTH 治疗的治疗窗。与 PTH 相反，降钙素通过直接和破骨细胞相互作用，导致由破骨细胞引起的骨重吸收表面区域的减少和净骨吸收的减少，从而可降低血清钙浓度。由于血浆钙浓度的降低，使尿钙浓度相应地降低，而尿钙浓度降低是已知的肾结石的致病因素。本发明描述了一种口服施用 PTH 的方法，其拓宽了 PTH 施用的治疗窗并且允许口服施用更大剂量的 PTH 并且没有潜在的毒性高血钙副作用。

发明概述

因此，本发明涉及一种口服施用有效剂量的 PTH 的方法，其包括向需要 PTH 的患者口服联合施用有效量的 PTH 和有效量的降钙素。

向灵长类动物施用 PTH 可导致血清甲状旁腺激素浓度和血清钙浓度增加。相反，向灵长类动物施用鲑鱼降钙素（sCT）可导致血清 sCT 浓度增加和血清钙浓度降低。现已发现：尽管口服联合施用 PTH 和降钙素所

得到的 PTH 和降钙素血浆浓度水平和单独施用每种药物时得到的浓度相似，但却非常令人惊讶地导致血清钙浓度降低至单独施用降钙素时所观测到的水平。实际上，降钙素可抵消 PTH 的高血钙效应并可达到与无 PTH 存在下单独施用降钙素时相同的血清钙降低效果。将降钙素与 PTH 治疗一起施用可以获得目前排除使用剂量的 PTH 所具有的附加疗效，而且没有高血钙副作用。此外，降钙素具有止痛作用，因此可用于抵消通常与施用 PTH 有关的骨疼痛。

本发明还涉及刺激新骨形成的方法，其包括向需要新骨形成的患者口服施用治疗有效量的 PTH 和治疗有效量的降钙素。

在另一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防骨质疏松症的方法，其包括向需要所述治疗或预防的患者口服施用治疗有效量的 PTH 和治疗有效量的降钙素。

本发明还涉及适合口服施用的、含有 PTH 和降钙素的组合物，例如用于同时、并行或依次施用 PTH 和降钙素的组合物。

本发明还涉及 PTH 和降钙素在制备用于刺激新骨形成的口服可施用的药物，例如用于同时、并行或依次口服施用 PTH 和降钙素的药物中的用途。

本发明还涉及用于刺激新骨形成的药物包，其包括适合于口服施用的 PTH 和降钙素，以及用于其口服施用的使用说明，例如用于同时、并行或依次口服施用 PTH 和降钙素的药物包。

以下对本发明的详细描述将使本发明的其它特征和优点变得显而易见。

发明详述

甲状旁腺激素或 PTH 可以是全长的、84 个氨基酸形式的甲状旁腺激素，例如人形式的 hPTH(1-84)或任何能够模仿 hPTH(1-84)的控制钙和磷酸盐代谢以在人体中生成骨的活性的多肽、蛋白质、蛋白质片段或修饰片段，即 PTH 相关肽和 PTH 类似物。PTH 片段通常包含至少头 28 个 N 末

端残基且包括 PTH(1-28)、PTH(1-31)、PTH(1-34)、PTH(1-37)、PTH(1-38) 和 PTH(1-41)及其类似物,例如 PTS893。PTH 可以是单一的 PTH 或者是两种或多种 PTH 的任意组合。这些甲状旁腺激素市售可得或可以用本领域成熟的方法、通过重组、通过肽合成或从人体液中提取而得到。

本发明使用的降钙素可以是任何降钙素,包括天然、合成或重组来源的降钙素,以及降钙素衍生物如 1,7-Asn-eel 降钙素。各种降钙素,包括鲑鱼、猪和鳗鱼降钙素均市售可得且通常被用来治疗例如佩吉特病、恶性高血钙症和骨质疏松症。降钙素可以含有单一的降钙素或两种或多种降钙素的任意组合。优选的降钙素为合成鲑鱼降钙素。

降钙素市售可得或者可通过已知的方法获得。

待施用的 PTH 的量通常为有效刺激新骨形成的量,即治疗有效的量。该量当然将随着待治疗患者的年龄、体积、性别和状态、待治疗疾病的性质和严重程度等而变化。但是,当预计多次施用组合物时,PTH 的量可以低于有效量,即总有效量可以以累积剂量单位的方式施用。当组合物提供缓释的药理学活性剂时,PTH 的量也可以高于有效量。待使用的 PTH 的总量可以通过本领域技术人员已知的方法确定。但是,通常日剂量为约 $0.001\ \mu\text{g/kg}$ 至约 $10\ \text{mg/kg}$ 动物体重、优选 $1\ \mu\text{g/kg}$ 至约 $6\ \mu\text{g/kg}$ 体重时可以在全身获得满意的结果。

待施用的降钙素的合适剂量当然将随着例如待施用的 PTH 的量和所治疗病症的严重程度而变化。但是,通常日剂量为约 $0.5\ \mu\text{g/kg}$ 至约 $10\ \mu\text{g/kg}$ 动物体重、优选 $1\ \mu\text{g/kg}$ 至约 $6\ \mu\text{g/kg}$ 体重时可以在全身获得满意的结果。

口服施用可以以定期(例如每天或每周一次或多次)、间歇(例如每天或每周内不定期施用)或周期性(例如定期施用一段几天或几周的时间,随后停止施用一段时间)的方式完成。

PTH 和降钙素的联合施用包括同时、并行或依次施用这两种化合物。同时施用是指以单一剂量形式施用这两种化合物;并行施用是指在大致相同的时间但却以分开的剂量形式施用这两种化合物;依次施用是指先施用

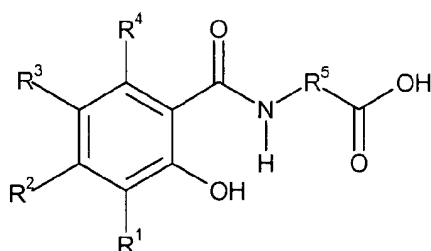
其中一种化合物，然后再施用另一种。依次施用也可以采取这样的形式：同时或并行施用两种化合物，随后停止同时或并行施用，然后继续单独施用两种化合物的其中一种。

根据本发明，口服施用 PTH 和降钙素可以以任何已知的方式，例如以液体或固体剂量形式完成。

液体剂量形式包括溶液乳剂、混悬剂、糖浆和酏剂。除 PTH 和/或降钙素外，液体制剂还可以包括本领域常用的惰性赋形剂如，增溶剂如乙醇；油类如棉籽、蓖麻和芝麻油；润湿剂；乳化剂；助悬剂；甜味剂；矫味剂和溶剂如水。

固体剂量形式包括胶囊、软凝胶胶囊、片剂、囊片、粉末剂、颗粒剂或其它固体口服剂量形式，所有这些剂量形式都可以通过本领域熟知的方法制备。除 PTH 和/或降钙素外，这些固体剂量形式通常还包括用于 PTH 和/或降钙素的可药用的递送剂。

适宜的递送剂为美国专利 5,866,536 号所公开的 123 种修饰氨基酸的任何一种或是美国专利 5,773,647 号所公开的 193 种修饰氨基酸的任何一种或它们的任意组合。因此前述美国专利 5,773,647 号和 5,866,536 号的内容在此被全部引入作为参考。此外，递送剂可以是任何前述修饰氨基酸的二钠盐以及其乙醇溶剂化物和水合物。适宜的化合物包括以下式 I 化合物及其水合物和醇溶剂化物，



式 I

其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氢、-OH、-NR⁶R⁷、卤素、C₁-C₄烷基

或 C_1 - C_4 烷基;

R^5 为取代或未取代的 C_2 - C_{16} 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_{16} 亚链烯基、取代或未取代的 C_1 - C_{12} 烷基(亚芳基), 或取代或未取代的 C_1 - C_{12} 芳基(C_1 - C_{12} 亚烷基); 且

R^6 和 R^7 各自独立地为氢、氧或 C_1 - C_4 烷基。式 I 化合物和它们的二钠盐及醇溶剂化物和水合物以及它们的制备方法在 WO 00/059863 中述及。

优选的递送剂为 N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸 (5-CNAC)、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸 (SNAD)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸 (SNAC) 以及它们的单钠和二钠盐、其钠盐的乙醇溶剂化物和其钠盐的一水合物及它们的任意组合。最优选的递送剂为 5-CNAC 的二钠盐及其一水合物。

本发明的药物组合物通常含有递送有效量的一种或多种递送剂, 即足以递送获得所需效果的 PTH 和/或降钙素的量。通常, 递送剂的量以重量计为组合物总重的 2.5% 至 99.4%、更优选地为组合物总重的 25% 至 50%。

组合物还可以额外地含有常用量的添加剂, 包括但不限于 pH 调节剂、防腐剂、矫味剂、掩味剂、芳香剂、湿润剂、张力剂、着色剂、表面活性剂、增塑剂、润滑剂如硬脂酸镁、助流剂、压缩助剂、增溶剂、赋形剂、稀释剂如微晶纤维素(例如由 FMC 公司提供的 Avicel PH 102), 或它们的任意组合。其它添加剂可以包括磷酸盐缓冲盐、柠檬酸、乙二醇以及其它分散剂。

组合物还可以包括一种或多种酶抑制剂, 如放线酰胺素或表放线酰胺素及其衍生物、抑肽酶 (aprotinin、Trasylol) 和鲍曼-伯克 (Bowman-Birk) 抑制剂。

此外, 转运抑制剂, 即 ρ -糖蛋白如 Ketoprofen 也可以存在于本发明的组合物中。

本发明的固体药物组合物可以通过常规方法制备, 例如通过混合一种或几种活性剂、递送剂和任何其它成分的混合物、对其进行控制并填充至胶囊中, 或者不将混合物装入胶囊而对其进行压模、随后进一步压片或压

模以得到片剂。此外，可以通过已知的方法制备固体分散体，然后进一步处理以形成片剂或胶囊。

优选地，本发明药物组合物中的成分均匀或均一地混合于固体剂型的任何部分。

本发明的口服施用可以用于需要它的任何动物，包括但不限于哺乳动物，如啮齿类动物、牛、猪、狗、猫和灵长类动物，特别是人。

以下实施例进一步阐明了本发明。

实施例 1

按下述方式制备了以下胶囊：

由 400 mg 5-CNAC 二钠盐/800 mcg sCT/800 mcg PTH 制备的胶囊（胶囊 1A）

由 400 mg 5-CNAC 二钠盐/800 mcg PTH 制备的胶囊（胶囊 1B）

由 400 mg 5-CNAC 二钠盐/800 mcg sCT 制备的胶囊（胶囊 1C）

由 800 mcg PTH 制备的胶囊（胶囊 1D）

所述 PTH 为 PTH 片段 1-34，市售可得；sCT 为鲑鱼降钙素。所述胶囊均被制成干燥混合物，其是通过称量出每种组分，将它们混合在一起得到均匀混合物，然后手工将 400 mg 混合物填充至每个胶囊中而制得。对于仅含有 PTH 的胶囊，称出 400 mg PTH 后直接将其置于每个胶囊中。

实施例 2

在灵长类动物中的施用

按如下方法将实施例 1 制备的胶囊施用于恒河猴（Rhesus monkey）：每组四只猴子，对每只猴子给予 1 粒实施例 1 制备的胶囊，方法如下：

给药前将恒河猴禁食过夜并在研究期间将其束缚于椅子中，使其保持完全清醒。通过强饲管施用胶囊，随后给予 10 mL 水。

于给药后 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5 和 6 小时收集血

样。用放射免疫分析法测定血浆鲑鱼降钙素和血浆 PTH。将得自每组猴子的灵长类血浆鲑鱼降钙素 (sCT) 和 PTH 的结果平均, 计算最大平均血浆降钙素并报道于表 1-5。

表 1

鲑鱼降钙素和 PTH 对恒河猴进行口服施用后 sCT 的血浆浓度 (pg/mL) 剂量: 1 粒胶囊 1A											
动物编号	时间[小时]										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
S961	0	27	39	54	49	39	26	12	0	0	0
S983	0	386	747	628	774	802	811	305	174	36	0
S985	0	470	502	603	648	634	521	204	73	40	32
E56	0	251	270	273	246	171	124	49	19	0	11
平均值	0	284	389	389	429	411	370	143	66	19	11
SD	0	194	304	276	339	365	364	137	78	22	15
SEM	0	97	152	138	170	182	182	68	39	11	8
LLOQ = 11 pg/mL, 低于 LLOQ 的浓度设定为 0。											

表 2

鲑鱼降钙素和 PTH 对恒河猴进行口服施用后 PTH 的血浆浓度 (pg/mL) 剂量: 1 粒胶囊 1A											
动物编号	时间[小时]										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
S961	0	0	0	26	27	28	0	0	0	0	0
S983	0	175	309	181	202	226	213	75	34	0	0
S985	0	133	206	261	299	252	175	75	29	0	0
E56	0	89	124	158	144	105	90	61	35	28	0
平均值	0	99	160	156	168	153	119	53	25	7	0
SD	0	75	131	98	113	105	95	36	17	14	0
SEM	0	37	65	49	57	52	47	18	8	7	0
LLOQ = 25 pg/mL, 低于 LLOQ 的浓度设定为 0。											

表 3

鲑鱼降钙素 对恒河猴进行口服施用后的血浆钙浓度 (pg/mL) 剂量 : 1 粒胶囊 1C							
动物编号	时间[小时]						
	0	1	2	3	4	5	6
R944	0.00	-3.08	-6.54	-8.99	-13.89	-12.88	-13.75
S966	0.00	-9.74	-17.30	-23.43	-24.86	-31.27	-30.70
S945	0.00	-2.36	-2.81	-7.24	-9.75	-11.23	-11.96
S961	0.00	-7.00	-12.92	-13.06	-18.69	-18.27	-23.91
CP943	0.00	-1.54	-7.97	-10.36	-17.23	-13.50	-12.60
S9510	0.00	-9.16	-12.05	-15.07	-20.16	-22.49	-26.07
平均值	0.00	-5.48	-9.93	-13.02	-17.43	-18.27	-19.83
SD	0.00	3.61	5.17	5.82	5.21	7.59	8.06
SEM	0.00	1.47	2.11	2.38	2.13	3.10	3.29

表 4

PTH 对恒河猴进行口服施用后 PTH 的血浆浓度 (pg/mL) 剂量 : 1 粒胶囊 1B											
动物编号	时间[小时]										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
R944	0	83	191	300	360	262	154	35	0	0	0
S963	0	127	332	663	1258	150	34	0	0	0	0
平均值	0	105	262	482	809	206	94	17	0	0	0
SD	0	31	100	257	635	79	85	25	0	0	0
SEM	0	22	71	182	449	56	60	17	0	0	0

表 5

PTH 对恒河猴进行口服施用后 PTH 的血浆浓度 (pg/mL) 剂量 : 1 粒胶囊 1D											
动物编号	时间[小时]										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
R927	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S982	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均值	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LLOQ = 25 pg/mL, 低于 LLOQ 的浓度设定为 0.											

从表 1-5 中的数据可以看出：无论所述化合物是分别施用还是一起施用，sCT 和 PTH 的血浆水平基本上是相同的。但是，尽管口服联合施用 PTH 和降钙素得到的 PTH 和降钙素血浆浓度水平与单独施用每种药物时得到的浓度相似，但却非常令人惊讶地导致血清钙浓度降低至单独施用降钙素时的水平。

前述的实施方案和实施例仅仅用来阐明本发明而不是对本发明进行限定。各种其它实施方案和改变均处于本发明的范围之内且易于被本领域技术人员理解。