(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2011-121987
(P2011-121987A)
(43)公開日　平成23年6月23日(2011.6.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 38/23	(2006.01)	A61K	37/30	4C084
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	19/02	

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　（全 20 頁）

(21)出願番号　特願2011-35273(P2011-35273)
(22)出願日　平成23年2月22日(2011.2.22)
(62)分割の表示　特願2006-520797(P2006-520797)の分割
原出願日　平成16年7月22日(2004.7.22)
(31)優先権主張番号　60/489,400
(32)優先日　平成15年7月23日(2003.7.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　506025523
ノルディック・バイオサイエンス・アクティーゼルスカブ
ＮＯＲＤＩＣ　ＢＩＯＳＣＩＥＮＣＥ　Ａ／Ｓ
デンマーク、デーコー－２７３０ヘルレウ、ヘルレウ・ホーウェズギャーゼ２０７番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】骨関節症におけるカルシトニンの使用

(57)【要約】
【課題】　本発明は、カルシトニンの骨関節症における新規使用、および哺乳動物、特にヒトにおける骨関節症を処置および／または予防する方法を提供することを課題とする。
【解決手段】　本発明によって、驚くべきことに、カルシトニンが、哺乳動物、特にヒトにおける骨関節症の予防および処置に有用であることが、判明した。それ故に、本発明は、当該カルシトニンの骨関節症における新規使用、および哺乳動物、特にヒトにおける骨関節症を処置および／または予防する方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者に治療的有効量の遊離形または塩形のカルシトニンを投与することを含む、それを必要とする患者における骨関節症を予防および／または処置する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、骨関節症におけるカルシトニンの新規な使用、および哺乳動物、特にヒトにおける骨関節症を処置および／または予防する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
本発明のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニンは、哺乳動物の甲状腺の傍濾胞細胞からならびに鳥類および魚類の後鰓体から分泌される、長鎖ポリペプチドホルモンである化合物である。カルシトニンは、破骨細胞の骨付着および酵素的破壊が関与する破骨細胞骨吸収の強力な阻害剤として主に知られている。さらに、鼻腔内サケカルシトニンがヒトの若年性特発性関節炎に対して(Siamopoulou A. et al, 2001, Calcif Tissue Int 69: 25-30)ならびにヒトのリウマチ性関節炎に対する骨浸食および骨量低下の予防に対して(Sileghem A., 1992, Annals of Rheumatic Diseases 51: 761-764)効果があることが判明している。この退行過程には、様々なプロテアーゼおよびメタロプロテイナーゼの合成、不活性酵素前駆体の活性化および活性酵素の阻害が関与する(Leloup G, 1994, J Bone Miner Res, 9, 891-902)。カルシトニンは、破骨細胞収縮を誘発すること(Zheng MH, et al., 1992, Exper Mole Pathol, 57: 105-115)および骨再吸収の酵素的過程の少なくともいくつかの工程を妨害すること(Einhorn TA et al., 1991, Clin Orthop 262: 286-297)が既知である。カルシトニンの関節軟骨に対する試験の効果がいくつか報告されている。インビトロで、カルシトニンは、動物骨端軟骨(Baxter et al., 1984, Endocrinology 114: 1196-1202)ならびにウサギおよびヒト軟骨(Franchimont P, 1989, J Clin End Metab 69: 259-266)におけるプロテオグリカンおよびコラーゲン合成を刺激することが判明している。カルシトニンの実験的骨関節症の処置における試験は、矛盾した結果である。例えばカルシトニンは、ステロイド、部分的半月板切除または関節固定で処置したウサギにおける軟骨破壊を予防することが判明したが(Badurski JE et al., 1991, Lab Invest 49: 27-34)、しかし、他の半月板切除モデルで軟骨に対する効果は観察されなかった(Colombo et al., 1983, Arthritis Rheum 26: 1132-1139)。さらに、骨関節症の発症および進行における軟骨および骨変化の相対的な重要性はまだ議論されている。ヒトにおける試験では、我々の知る限り、骨関節症におけるカルシトニンの効果を示すものはまだない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
本発明によって、驚くべきことに、カルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニンが、哺乳動物、特にヒトにおける骨関節症の予防および処置に有用であることが、判明した。特に、本明細書に記載の通りのカルシトニン、例えばサケカルシトニンまたは(Ａｓｕ１－７)－ウナギカルシトニンの経口送達がこのような効果を示す。カルシトニンのかかる経口送達は、一般的に簡便であり、相対的に容易であり、一般的に無痛であり、他の送達形態と比較してより大きな患者のコンプライアンスを得られるため、最適な送達経路である。
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本発明の特定の発見に従って、下記が提供される：
１.１. 患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、それを必要と

する患者における骨関節症を予防および／または処置する方法；
【０００５】
１．２　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含み、ここで、治療的有効量のカルシトニンはカルシトニンおよびカルシトニンのための送達剤(delivery agent)を含む組成物として経口で送達されるものである、それを必要とする患者における骨関節症を予防および／または処置する方法；
【０００６】
１．３　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含み、ここで、ここで、治療的有効量のカルシトニンはポリマー分子と結合したカルシトニンを含む組成物として経口で送達されるものである、それを必要とする患者における骨関節症を予防および／または処置する方法；
【０００７】
１．４　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、それを必要とする患者における軟骨下骨の再吸収を阻害しかつ代謝を正常化する方法；
【０００８】
１．５　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、軟骨細胞に対する直接的または間接的効果を介して軟骨を保護および刺激する方法；
【０００９】
１．６　該患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、それを必要とする患者におけるホスホリパーゼＡ２および／またはコラゲナーゼ活性を阻害する方法；
【００１０】
１．７　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、それを必要とする患者におけるグリコサミノグリカンおよび／またはプロテオグリカン合成に対して促進的に作用する方法；
【００１１】
１．８　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、軟骨下骨の密度および硬度の不均質性に対して作用する方法；
【００１２】
１．９　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、運動時の疼痛ならびに関連症状(例えば膝の周囲、膝の屈曲角、腫脹硬化)の減弱に至る、炎症過程に作用する方法；
【００１３】
２．０　患者に治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形もしくは塩形のサケカルシトニンを、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含む、それを必要とする患者の関節の退行的変化を減少させる方法；
【００１４】
２．１　治療的有効量のカルシトニン、例えば遊離形または塩形のサケカルシトニン、および第二薬剤物質を、好ましくは薬学的に許容される経口送達形で投与することを含み、該第二薬剤物質が遊離形または塩形の骨再吸収阻害剤、骨形成剤または疼痛軽減剤である、上記で定義の方法。
【００１５】

他の局面において、本発明は、カルシトニン、例えばサケカルシトニンに関する、有効であり、かつ十分耐容性である、すなわち、患者が摂取するのに安全である、特定の投与量範囲を提供する。好ましいのは、患者、例えばヒト、例えば約７０kgの平均的なヒトについて、０．４から２．５mgの間のサケカルシトニンである。より好ましいのは１mg前後、例えば０．８から１．２mgの間の投与量である。または好ましいのは１mgより少ないが、０．４mgより多い投与量である。よりさらに好ましいのは約１mg、例えば１mgの投与量である。最も好ましいのは、それを必要とする患者に１日１回投与で、約１mg、例えば０．８から１．２mgの間の投与量である。本発明に従う該投与量を含む医薬組成物は、実施例に記載する通りの組成物であってよく、また、好ましくは経口組成物、例えば実施例８に定義の組成物であってよい。投与レジメンは１日１回または２回であってよく、好ましくは朝に１回および晩に１回である。

【００１６】

２．２　患者に０．４から２．５mgの間、好ましくは０．８から１．２mgの間、最も好ましくは約１mgのカルシトニン、例えばサケカルシトニンを含む医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする患者における骨関節症を予防および／または処置する方法。

【００１７】

２．３　０．４から２．５mgの間、好ましくは０．８から１．２mgの間、最も好ましくは約１mgのカルシトニン、例えばサケカルシトニンを含む医薬組成物。

【００１８】

２．４　カルシトニンが０．４から２．５mgの間、好ましくは０．８から１．２mgの間、最も好ましくは約１mgのカルシトニン、例えばサケカルシトニンを含む医薬組成物として提供されるものである、骨関節症の処置および／または予防用医薬の製造におけるカルシトニン、例えばサケカルシトニンの使用。

【００１９】

２．５　骨関節症の処置または／および予防に使用するための０．４から２．５mgの間、好ましくは０．８から１．２mgの間、最も好ましくは約１mgのカルシトニン、例えばサケカルシトニンを含む医薬組成物。

【００２０】

適当な第二薬剤物質は、異なる起源のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニン、カルシトニン類似体またはその誘導体、ステロイドホルモン、例えばエストロゲン、部分的エストロゲンアゴニストまたはエストロゲン－ゲスターゲン組み合わせ、ＳＥＲＭ(選択的エストロゲン受容体調節剤)、例えばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＦＣ１２７１、Tibolone(Livial(登録商標))、ビタミンＤもしくはその類似体またはＰＴＨ、ＰＴＨフラグメントもしくはＰＴＨ誘導体、例えばＰＴＨ(１－８４)、ＰＴＨ(１－３４)、ＰＴＨ(１－３６)、ＰＴＨ(１－３８)、ＰＴＨ(１－３１)ＮＨ２またはＰＴＳ８９３、ビスホスホネート(例えばアレンドロネート、リセドロネート、ゾレドロン酸、イバンドロネート)；プロテアーゼ阻害剤、例えばカテプシン阻害剤、好ましくはカテプシンＫ阻害剤；ＰＴＨ放出剤；ＳＡＲＭ(選択的アンドロゲン受容体分子)；ＭＭＰ阻害剤(メタロプロテアーゼ阻害剤)、ストロンチウム・ラネレート、ＣＯＸ－２阻害剤、例えばルミラコキシブ(Prexige(登録商標))、セレコキシブ(Celebrex(登録商標))、ロフェコキシブ(Vioxx(登録商標))、バルデコキシブ(Bextra(登録商標))、エトリコキシブ(Arcoxia(登録商標))またはＣＯＸ－１とＣＯＸ－２混合阻害剤、例えばジクロフェナクを含み得る。

【００２１】

本明細書で使用する“併用投与”または“組み合わせ投与”などの用語は、選択した治療剤を単独の患者に投与することを含むことを意味し、かつ、これらの薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与するものではない処置レジメンを含むことを意図する。

【００２２】

上記とは別に、本発明はまた下記を提供する：

３．　上記の１．１から２．２の下に定義した通りの方法のいずれかで使用するための、好

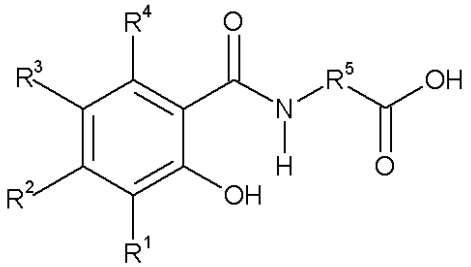
ましくは薬学的に許容される経口送達形の、遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニン；または
【００２３】
４．　上記の１．１から２．２の下に定義した通りの適応症のいずれかに使用するための医薬の製造のための、好ましくは薬学的に許容される経口送達形の、遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニン；または
【００２４】
５．　好ましくは薬学的に許容される経口送達形の、遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニンを、１個またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、上記の１．１から２．２の下に定義した通りの適応症のいずれかに使用するための、医薬組成物；
【００２５】
６．
ａ)好ましくは薬学的に許容される経口送達形の、遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニンである第一剤、および
ｂ)例えば、上記の通りの、骨再吸収阻害剤、骨形成剤または疼痛軽減剤である併用剤
を含む、医薬的組み合わせ；
【００２６】
７．
ａ)好ましくは薬学的に許容される経口送達形の、遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケ、(Ａｓｕ１－７)－ウナギまたはヒトカルシトニンである第一剤、および
ｂ)例えば、上記の通りの、骨再吸収阻害剤、骨形成剤または疼痛軽減剤である併用剤
を含む、骨関節症の予防および／または処置に使用するための複数部分のキット。
【００２７】
本明細書で使用する“患者”なる用語は、骨関節症の処置もしくは予防か、上記の１．１から２．２の下に定義した通りのいずれかの方法が必要である患者を意味し、ここで、患者は齧歯類、ウシ、ブタ、イヌ、ネコおよび霊長類のような哺乳動物、特にヒトを意味する。
【００２８】
本明細書で使用する“医薬的組み合わせ”は、１個以上の活性成分の混合または組み合わせに由来する製品を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。“固定された組み合わせ”なる用語は、活性成分、例えばサケカルシトニンおよび併用剤の両方が、患者に同時に一つの物または調剤として投与されることを意味する。“固定されていない組み合わせ”なる用語は、活性成分、例えばサケカルシトニンおよび併用剤の両方を、患者に、別々の物として、同時に、共に、または具体的な時間制限なしに連続して投与されることを意味し、このような投与は、患者の体内で２個の化合物の治療的有効量レベルを提供する。
【００２９】
好ましくは遊離形または薬学的に許容される塩形のカルシトニン、例えばサケカルシトニンをプロテアーゼ阻害剤、例えばカテプシン阻害剤、例えばカテプシンＫ阻害剤と併用投与する。
【００３０】
１．１から１．１０の下に定義された通りのいずれかの方法の使用のための、好ましくは薬学的に許容される経口送達形のカルシトニン、例えば遊離形または塩形のサケカルシトニンの有用性は、動物試験法ならびに臨床で、例えば、実施例Ｂに後記の方法に従って証明できる。
【００３１】
薬理学的活性剤がサケカルシトニンであるとき、適当な投与量は、もちろん、例えば、宿主および処置する状態の性質および重症度に依存して変化するであろう。しかしながら、一般に、十分な結果が、約０．５μｇ／kgから約１０μｇ／動物体重kg、好ましくは１μｇ

／kgから約６μg／動物体重kgの一日量で全身的に得られる。カルシトニンの製剤、例えばカルシトニンの経口製剤において使用する薬学的に許容される不活性賦形剤は、例えば、本発明により意図される固体経口投与形態の製剤もしくは製造を助ける、または胃腸環境において固体経口組成物の放出を助け得るポリマーおよび不活性化合物を含み得る。上記の薬学的不活性成分は、例えば所望により、すべてのクロスポビドンおよびポビドンであってよい、クロスポビドンおよびポビドンを含む。クロスポビドンは、１,０００,０００以上の分子量を有するＮ－ビニル－２－ピロリドン(１－エテニル－２－ピロリジノンとも呼ばれる)の合成架橋ホモポリマーである。市販のクロスポビドンは、ISPから入手可能なPolyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、Polyplasdone INF-10、BASF Corporationから入手可能なKollidon CLを含む。好ましいクロスポビドンは、Polyplasdone XLである。ポビドンは、一般的に２,５００から３,０００,０００の間の分子量を有する、直鎖１－ビニル－２－ピロリジノン基から成る合成ポリマーである。市販のポビドンは、BASF Corporationから入手可能なKollidon K-30、Kollidon K-90FおよびISPから入手可能なPlasdone K-30およびPlasdone K-29/32を含む。上記の通り、クロスポビドンおよびポビドンは市販されている。あるいは、それらを既知の方法で合成してよい。クロスポビドン、ポビドンまたはそれらの組み合わせは、一般的に、組成物中、全医薬組成物の総重量に対して０.５から５０重量％の量で、好ましくは医薬組成物の総重量に対して２から２５重量％、より好ましくは５から２０重量％の量で存在する。

【００３２】

製剤、例えば経口製剤に有用な送達剤は、特定の薬理学活性剤の送達に有用なすべての薬剤である。適当な送達剤は、上記米国特許５,８６６,５３６に記載の修飾アミノ酸または上記の米国特許５,７７３,６４７に記載の修飾アミノ酸のいずれか一つまたはこれらのいずれかの組み合わせである。上記の米国特許５,７７３,６４７および５,８６６,５３６は、参照によりその全体を本明細書に包含する。加えて、本送達剤は、前記修飾アミノ酸のいずれかの二ナトリウム塩ならびにそれらのエタノール溶媒和物および水和物であり得る。適当な化合物は、下記式Ｉ

【化１】



式Ｉ

〔式中、
R^1、R^2、R^3、およびR^4は独立して水素、－ＯＨ、－ＮＲ^{6}Ｒ^7、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシであり；
R^5は置換もしくは非置換Ｃ$_2$－Ｃ$_{16}$アルキレン、置換もしくは非置換Ｃ$_2$－Ｃ$_{16}$アルケニレン、置換もしくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキル(アリレン)、または置換もしくは非置換アリール(Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキレン)であり；そして
R^6およびR^7は独立して水素、酸素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。〕
の化合物；ならびにその水和物およびアルコール溶媒和物を含む。式Ｉの化合物ならびにその二ナトリウム塩およびアルコール溶媒和物および水和物はＷＯ００／０５９８６３に、それらの製造法と共に記載されている。

【００３３】

本二ナトリウム塩は、エタノール溶媒和物から、エタノール溶媒和物を、無水二ナトリウム塩を形成される分野で既知の方法により蒸発または乾燥させることにより製造できる

。乾燥は、一般的に約８０から約１２０℃、好ましくは約８５から約９０℃、および最も好ましくは約８５℃の温度で行う。乾燥工程は、一般的に２６”Hg以上の加圧下で行う。本無水二ナトリウム塩は、一般的には、無水二ナトリウム塩の１００％総重量に基づいて、約５重量％以下のエタノールおよび好ましくは約２重量％以下のエタノールを含む。本送達剤の二ナトリウム塩はまた水中で送達剤のスラリーを産生し、２モル当量の水性水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコキシドなどを添加することにより製造できる。適当なナトリウムアルコキシドは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。二ナトリウム塩を製造するさらに別の方法は、送達剤と１モル当量の水酸化ナトリウムを反応させて、二ナトリウム塩を形成することによる。本二ナトリウム塩は、二ナトリウム塩を含む溶液を濃厚なペーストまで減圧蒸留により濃縮することにより固体として単離できる。このペーストを真空オーブンで乾燥させ、送達剤の二ナトリウム塩を固体として得ることができる。本固体を、二ナトリウム塩の水性溶液の噴霧乾燥によりまた単離できる。本送達剤を、当分野で既知の方法により、例えば、上記の通り、米国特許５,７７３,６４７および５,８６６,５３６に記載の方法により、製造できる。上記ＷＯ００／０５９８６３に記載の通りのエタノール溶媒和物は、エタノール溶媒のイオンもしくは分子と送達剤の二ナトリウム塩の分子もしくはイオンの分子もしくはイオン錯体を含むが、これらに限定されない。典型的に、本エタノール溶媒和物は、約１エタノール分子またはイオンを、送達剤の二ナトリウム塩の１分子あたりに含む。本送達剤の二ナトリウム塩のエタノール溶媒和物は、送達剤をエタノールに溶解することにより製造できる。典型的に、送達剤の１グラムあたり、約１から約５０mLのエタノール、および一般的に、約２から約１０mLのエタノールに溶解する。本送達剤／エタノール溶液を、次いで、送達剤に対してモル過剰の、一ナトリウム含有塩のようなナトリウム含有塩と反応させ、すなわち送達剤の１モルあたり１モル以上のナトリウムカチオンが存在し、エタノール溶媒和物を産生する。適当な一ナトリウム塩は、水酸化ナトリウム；ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコキシド；および前記の任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。好ましくは、少なくとも約２モル当量の一ナトリウム含有塩をエタノール溶液に添加し、すなわち送達剤の１モルあたり、少なくとも約２モルのナトリウムカチオンが存在する。一般的に、本反応を、混合物の還流温度でまたはそれより低い温度、例えば環境温度で行う。本エタノール溶媒和物を、次いで、得られたスラリーの常圧蒸留、濃縮スラリーの冷却および固体の濾過のような当分野で既知の方法で回収する。この回収された固体を、次いで、真空乾燥し、エタノール溶媒和物を得ることができる。送達剤の二ナトリウム塩の水和物を、上記のようにエタノール溶媒和物を乾燥させて無水二ナトリウム塩を形成し、本無水二ナトリウム塩を水和することにより製造できる。好ましくは、二ナトリウム塩の一水和物を形成する。無水二ナトリウム塩が非常に含水性であるため、水和物は大気中の湿気に曝すと形成される。一般的に、この水和工程は、ほぼ環境温度から約５０℃、好ましくは環境温度から約３０℃で、少なくとも５０％相対湿度を有する環境で行う。あるいは、本無水二ナトリウム塩を、上記で水和してよい。

【００３４】

好ましい送達剤は、Ｎ－(５－クロロサリシロイル)－８－アミノカプリル酸(５－ＣＮＡＣ)、Ｎ－(１０－[２－ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸(ＳＮＡＤ)、Ｎ－(８－[２－ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸(ＳＮＡＣ)ならびにそれらの一ナトリウムおよび二ナトリウム塩、それらのナトリウム塩のエタノール溶媒和物ならびにそれらのナトリウム塩の一水和物ならびに任意のそれらの組み合わせである。最も好ましい送達剤は、５－ＣＮＡＣの二ナトリウム塩およびその一水和物である。好ましくは本二ナトリウム塩は、組成物に存在する５－ＣＮＡＣの総重量の９０重量％以上の量で存在する。送達剤、５－ＣＮＡＣ、ＳＮＡＤおよびＳＮＡＣは非常に水溶性でありそれが微粉化形でまたは粗製の形いずれで摂取されても、ほとんど完全に、すなわち９０％以上、胃腸管から吸収される。しかしながら、驚くべきことに、組成物中でこれらの担体試薬の一つを微粉化形で使用したとき、本組成物の薬理学活性剤が、より完全に血流に吸収されることが、本

発明により驚くべきことに判明した。したがって、微粉化担体試薬の使用は、本発明の必須要素である。本発明の固体経口投与形態の製造に使用される担体試薬の微粉化形は、薬理学活性剤と薬学的不活性成分の本組成物混合物に添加したとき、４０マイクロメーター未満の平均粒子サイズを有する担体試薬と定義する。望ましくは、本発明の担体試薬は、２０ミクロン未満の平均粒子サイズとして定義される微粉化形を有する。さらに興味深いことに、本発明の担体試薬は、１０ミクロン未満の平均粒子サイズとして定義される微粉化形を有する。本発明の担体試薬の微粉化形は、それを医薬成分の粉砕に許容され、かつ医薬成分および／または担体試薬を細かく、かつ均質な微粉化粒子サイズに粉砕できる製粉機で粉砕することにより製造できる。このような製粉機の例は、Air Jet Mill Gem T(登録商標)(Copley Scientific, Ltd., Nottingham, UK)である。細かく粉砕した担体試薬を、別々に、または本発明の細かく粉砕したさらなる成分の任意の組み合わせと共に、例えば、適当な孔を有する篩を通して篩い、必要な粒子サイズを有するこれらの成分のみをそれを通過させ、本発明で使用するために回収されるようにしてよい。本発明の医薬組成物は、典型的に送達に有効な量の、すなわち所望の効果のための活性剤を送達するのに十分な量の１個またはそれ以上の送達剤を含む。一般的に、本送達剤は、２.５％から９９.４重量％、より好ましくは２５％から５０重量％の量で存在する。

【００３５】

好ましくは遊離形または塩形のカルシトニン、例えばサケカルシトニンを、カルシトニンおよびカルシトニンのための送達剤を含む医薬組成物として送達する。より好ましくは該医薬組成物は、５－ＣＮＡＣ、ＳＮＡＤおよびＳＮＡＣからなる群から選択される送達剤を含む。より好ましくは該医薬組成物は、５－ＣＮＡＣの二ナトリウム塩、ＳＮＡＤの二ナトリウム塩、およびＳＮＡＣの二ナトリウム塩からなる群から選択される送達剤を含む。より好ましくは、該医薬組成物は、微粉化された形の送達剤を含む。

【００３６】

あるいは、カルシトニンは、また、ＷＯ９４／２６７７８；ＵＳ５,３５９,０３０；ＵＳ５,４３８,０４０；ＵＳ５,６８１,８１１；ＵＳ６,１９１,１０５；ＵＳ６,３０９,６３３；ＵＳ６,３８０,４０５；ＵＳ６,４３６,９９０；ＵＳ６,４５８,７７６；およびＵＳ６,４７９,６９２(これらの内容は、引用によりその全体を本明細書に包含する)に記載のもののような他の技術により経口的に送達できる。簡単に言うと、このような経口製剤は、一般的に結合体－安定化(ポリ)ペプチドおよびタンパク質組成物に関する。

【００３７】

より特に、このような経口送達形は、一つの広い構成的局面において、カルシトニンが、その必須部分として親水性部分、例えば、直鎖状ポリアルキレングリコールを含む、１個またはそれ以上のポリマーの分子と共有結合しており、かつ、該ポリマーが、その必須部分として親油性部分を含むものである、共有結合的に結合しているカルシトニン共役体に関する。一つの特定の局面において、このような経口送達形は、(ｉ)直鎖状ポリアルキレングリコール部分および(ii)親油性部分を含むポリマーと共有結合している生理学的に活性なペプチドを含む、生理学的に活性なカルシトニン組成物であって、ここで、ペプチド、直鎖状ポリアルキレングリコール部分および親油性部分が、生理学的に活性なカルシトニン組成物中の生理学的に活性なペプチドが、生理学的に活性なカルシトニン単独(すなわち、それに結合するポリマーがない非共役体形)と比較して、酵素的分解にインビボで耐性となるようにお互いに配置されているものに関する。他の局面において、このような経口送達形は、(ｉ)直鎖状ポリアルキレングリコール部分および(ii)親油性部分を含むポリソルベート複合体と共有結合した生理学的に活性なカルシトニンを含む、三次元立体配置の生理学的に活性なカルシトニン組成物であって、ここで、生理学的に活性なカルシトニン、直鎖状ポリアルキレングリコール部分および親油性部分が、(ａ)親油性部分が該三次元立体配置において外側で利用可能であり、そして(ｂ)生理学的に活性なカルシトニン組成物中の生理学的に活性なカルシトニンが、生理学的に活性なカルシトニン単独と比較して、酵素的分解に対して増加したインビボ耐性を有するようにお互いに配置されているものに関する。さらなる局面において、このような経口送達形は、トリグリセリド骨格

部分の炭素原子で結合しているポリアルキレングリコール・スペーサー基を介してトリグリセリド骨格部分と共有結合している生物活性カルシトニン；およびトリグリセリド骨格部分の炭素原子に直接共有結合しているかまたはポリアルキレングリコール・スペーサー部分を介して共有結合的に結合している少なくとも１個の脂肪酸部分を含む、多リガンド接合カルシトニン複合体に関する。このような多リガンド接合カルシトニン複合体において、トリグリセリド生物活性部分のｄおよびＢ炭素原子は、それに直接共有結合するか、またはポリアルキレングリコール・スペーサー部分を介して間接的に共有結合している脂肪酸部分を有してよい。あるいは、脂肪酸部分は、直接的に、またはポリアルキレングリコール・スペーサー部分を介して、トリグリセリド骨格部分のａおよびｄ炭素に共有結合してよく、生物活性カルシトニンは、有利にはトリグリセリド骨格部分の１３炭素と、直接それに共有結合するか、間接的にそれにポリアルキレン・スペーサー部分を介して結合している。このような多リガンド接合カルシトニン複合体において、本発明の広い範囲内で、本生物活性カルシトニンは、有利には、トリグリセリド修飾された骨格部分にアルキルスペーサー基、または別の許容されるスペーサー基を介して結合している。このような内容において、スペーサー基の許容性は、立体的、構成的および最終使用適用特異的許容特性を意味する。さらに別の局面において、このような経口送達形は、トリグリセリド骨格ならびに：(ｉ)脂肪酸基；および(ii)それに共有結合した生理学的活性部分を有するポリエチレングリコール基(例えば、生理学的活性部分は、ポリエチレングリコール基の適当な官能基に共有結合している)を含むポリソルベート部分を含む、ポリソルベート複合体に関する。

【００３８】

このような共有結合は、例えば、ポリエチレングリコール基のヒドロキシ末端官能基に直接であってよく、あるいは、共有結合は、例えば、蓋をしたポリエチレングリコール基が末端カルボキシ官能性を有して、それに生理学的活性部分が共有結合できるように末端カルボキシ官能性スペーサー基でポリエチレングリコール基のヒドロキシ末端に蓋をすることにより、間接的であってよい。このような経口送達形は、さらなる局面で、生理学的に適合性のポリエチレングリコール修飾された糖脂質部分に共有結合した生理学的に活性なカルシトニンを含む、安定な、水溶性の、接合したカルシトニン複合体に関する。このような複合体において、本生理学的に活性なカルシトニンは、生理学的に適合性のポリエチレングリコールで修飾した糖脂質部分に、ポリペプチドのteeアミノ酸基で、不安定な共有結合していてよい。本生理学的に適合性のポリエチレングリコール修飾された糖脂質部分は、有利にはポリソルベートポリマー、例えば、モノパルミテート、ジパルミテート、モノラウレート、ジラウレート、トリラウレート、モノオレエート、ジオレエート、トリオレエート、モノステアレート、ジステアレートおよびトリステアレートからなる群から選択される脂肪酸エステル基を含むポリソルベートポリマーを含み得る。このような複合体において、本生理学的に適合性のポリエチレングリコール修飾された糖脂質部分は、適当には、脂肪酸のポリエチレングリコールエーテルおよび脂肪酸のポリエチレングリコールエステル(ここで、脂肪酸は、例えばラウリン酸、パルミチン酸、オレイン酸およびステアリン酸からなる群から選択される脂肪酸を含む)からなる群から選択されるポリマーを含んでよい。上記の複合体において、本生理学的に活性なカルシトニンは、説明の目的で、インスリン、カルシトニン、ＡＣＴＨ、グルカゴン、ソマトスタチン、ソマトトロピン、ソマトメジン、副甲状腺ホルモン、エリスロポエチン、視床下部放出因子、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、エンドロフィン、エンケファリン、バソプレッシン、天然に存在しないオピオイド、スーパーオキシドディスムターゼ、インターフェロン、アスパラギナーゼ、アルギナーゼ、アルギニンデアミナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、リボヌクレアーゼ、トリプシン、ケモトリプシンおよびパパインからなる群から選択されるカルシトニンを含む。他の局面において、本発明は、薬学的に許容される担体および、生理学的に適合性のポリエチレングリコール修飾された糖脂質部分と共有結合しているインスリンまたはプロインスリンを含む、安定な、水溶性、接合インスリン複合体を含む、インスリン欠乏症の薬物療法のための経口投与形態に関する。

【００３９】
さらに、第二の別の例として、本発明によって使用し得る経口送達投与形態は、ＷＯ９７／３３５３１；ＵＳ５,９１２,０１４およびＵＳ６０８６１８(それらの内容を、引用により全体を本明細書に包含する)に記載の技術である。簡単に言うと、このようなさらなる経口送達形は、カルシトニンを、それが胃および腸を通過し、血流中への挿入を促進するように酸性環境および消化酵素から保護する。それが血流中に安全に入ると、カルシトニンはその治療効果を発揮できる。このような経口送達形は、例えば(Ａ)治療的有効量の該サケカルシトニン；(Ｂ)少なくとも１個の薬学的に許容されるｐＨ低下剤；(Ｃ)該サケカルシトニンの生体利用能の促進に有効な、少なくとも１個の吸収促進剤；および(Ｄ)腸溶性コーティングを含む、サケカルシトニンの経口送達用医薬組成物であり；ここで、該ｐＨ低下剤は、該医薬組成物中に、０.１Ｍ水性重炭酸ナトリウム溶液１０ミリリットルを添加したとき、該溶液のｐＨを５.５より高くならないように低下させるのに十分な量で存在する。本医薬組成物では、該腸溶性コーティングは、該腸溶性コーティングを除く該医薬組成物の残りの重量の２０重量％を超えない量で存在している。上記の医薬組成物においては、該腸溶性コーティングは、該腸溶性コーティングを除く該医薬組成物の残りの重量の５－１５重量％を超えない量で存在している。

【００４０】
骨関節症の処置において、カルシトニンの有効性が示される医薬組成物は、軟ゲルカプセルを含むカプセル、錠剤、カプレット、坐薬または他の固体経口投与形で提供でき、これらすべて当分野で既知の方法で製造できる。

【００４１】
本発明の固体医薬組成物は、最初に担体試薬、または担体試薬と本組成物の他の成分の任意の組み合わせを微粉化粒子サイズに粉砕化することにより製造できる。この微粉化した担体試薬または微粉化した担体試薬と微粉化した本発明のさらなる成分の組み合わせを、さらに、慣用法で、例えば１個の活性剤もしくは複数の活性剤、送達剤、クロスポビドンもしくはポビドンおよび他の成分の混合物を混合し、練り、カプセルに充填するか、カプセルに充填する代わりに、成形し、さらに打錠するか、または錠剤を得るために圧縮成形することにより、加工してよい。加えて、固体分散体を既知の方法で形成でき、続いて、さらに加工して錠剤またはカプセルを形成できる。

【００４２】
下記実施例は本発明をさらに説明するために提供し、当分野の通常の技術者には明らかであろう。本実施例は本発明をいかなる方法でも限定するものと解釈してはならない。

【実施例】

【００４３】
Ａ．製剤実施例

実施例１：製剤１(３バッチ)

微粉化５－ＣＮＡＣの製造：微粉化すべき粗製の５－ＣＮＡＣを、ジェットミル(Air Jet Mil Gem T(登録商標)Copley Scientific, Ltd., Nottingham, UK)に、８０セラミックパンケーキジェットミル、８cm直径、６バールＮ２、０.５mmノズル、約７００ｇ／時間の手動供給を使用して添加する。粗製５－ＣＮＡＣをジェットミルに付し、参照すべき物差しを備えた顕微鏡下で定期的にサンプル採取し、望ましい微粉化粒子サイズがいつ得られるかを同定する。３個の異なるバッチを６μm、３５μm、および４６μmバッチを作るために微粉化する。別々の微粉化バッチの個々を、次いで、Ｕ１０、８１３μm円錐形篩、円形ビーター、１５００μpmの開口の円錐形篩ミル(Quadro Comil, Quadro Engineering Incorporated 613 Colby Drive, Waterloo, Ontario, Canada N2V 1A1)で、約１５０kg／時間の処理量で篩う。

【００４４】

【表１】
製剤Ｉ－３．異なる粒子サイズの５－ＣＮＡＣを含むサケカルシトニン製剤

	成分量(mg)	パーセント(%)
サケカルシトニン	1	０.２５
微粉化５－ＣＮＡＣ	２２８	５７
Avicel PH 102(登録商標)	１４７	３６.７５
クロスポビドン、ＮＦ	２０	5
ステアリン酸マグネシウム	4	1
合計	４００	１００

【００４５】
製剤１の製造：錠剤の３個の異なるバッチを、微粉化５－ＣＮＡＣ二ナトリウムの３個の異なるバッチを使用して製造し、１つ目の錠剤バッチは、平均４６ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズ(バッチＡ)、２つ目の錠剤バッチは平均６ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズ(バッチＢ)、および３つ目の錠剤バッチは平均３５ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズ(バッチＣ)を有する。
【００４６】
４０メッシュ篩を予め通して篩った０.５０ｇのサケカルシトニン、３５メッシュ篩を通して篩った５７.ｇの微粉化５－ＣＮＡＣ二ナトリウム塩、および１０ｇのPolyplasdone XL(クロスポビドン、ＮＦ、International Specialty Products, 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey, 07470, USA)を、５００mL広口瓶中で合わせ、Turbulaミキサーを使用して、４６RPMの速度で１００回転混合する。さらに３５メッシュ篩を通して篩った５７.ｇの微粉化５－ＣＮＡＣ二ナトリウム塩および３６.７５ｇのAvicel PH 102(登録商標)を広口瓶に加え、４６RPMの速度で５００回転混合する。さらに３６.７５ｇのAvicel PH 102(登録商標)を広口瓶に加え、４６RPMの速度でさらに１００回転混合する。４.０ｇのステアリン酸マグネシウムを、３５メッシュ篩を使用して広口瓶に篩いながら入れ、１分間、４６RPMの速度で混合する。最終混合物をManesty B3B錠剤プレスを使用して錠剤に圧縮する。この錠剤重量は約４００mgである。
実施例１で製造した錠剤の生物学的利用能を下記の通り試験できる：
【００４７】
実施例２
霊長類への投与
錠剤を、実施例１の通りに、平均４６ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズを有する１つ目の錠剤バッチ(バッチＡ)、平均６ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズを有する２つ目の錠剤バッチ(バッチＢ)および平均３５ミクロンの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム粒子サイズを有する３つ目のバッチ(バッチＣ)である、３つの異なる微粉化５－ＣＮＡＣ二ナトリウムを使用して製造する。３つの異なるバッチ各々から製造した錠剤を、同じ４匹のアカゲザルに、別の日に下記の通り投与する：
アカゲザルを、投薬前に一晩絶食させ、試験期間中、完全に意識のある状態で、椅子に拘束する。バッチＡまたはバッチＢまたはバッチＣの１個の錠剤を各サルに胃管栄養管を介して投与し、続いて１０mLの水を投与する。
【００４８】
アカゲザル血液サンプルを投与直前および投与０.２５、０.５、０.７５、１、１.５、２、３、４、５、および６時間後に採る。残った２種の錠剤バッチのいずれの錠剤も、同じ方法で、しかし各残りの錠剤バッチについて別の日に投与し、血液サンプルを採る。各投薬および各サルについて得られた血漿サケカルシトニンを、放射免疫検定法で測定する。各サルについて、一つのバッチおよび一つの時点での霊長類血漿サケカルシトニン(ＳＣｔ)、一つのバッチおよび一つの時点での全サルの平均血漿ＳＣｔ濃度、一つのバッチおよび一つの時点での血漿ＳＣｔ濃度の標準偏差(ＳＤ)および一つのバッチおよび一つの

時点での全サルの血漿ＳＣｔ濃度の平均の標準誤差(ＳＥＭ)を計算し、下記の通り表１、２、および３に示す。

【００４９】

【表２】

表１　バッチＡ：平均５－ＣＮＡＣ粒子サイズ４６マイクロメーター
サケカルシトニン(ＳＣｔ)血漿濃度[pg／mL]
(アカゲザルに１個の経口錠剤(２００mg　５－ＣＮＡＣ＋１mg　ＳＣｔ))

動物	時間[時間]										
番号	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	17.8	91.7	279.7	449.2	278.8	48.0	10.5	5.3	3.3	0.0
2	0.0	117.4	535.0	430.8	981.4	1718.0	2396.4	719.5	253.6	102.1	62.9
3	0.0	113.9	754.5	1502.0	2351.0	2066.0	2684.4	1310.0	649.6	280.6	156.5
4	0.0	46.0	127.0	425.5	765.8	1102.0	1599.0	1022.0	419.3	87.0	23.4
平均	0.0	73.8	377.1	659.5	1136.9	1291.2	1682.0	765.5	332.0	118.3	60.7
SD	0.0	49.7	322.2	566.0	838.4	783.8	1182.1	558.1	271.6	116.6	68.9
SEM	0.0	24.9	161.1	283.0	419.2	391.9	591.0	279.0	135.8	58.3	34.5

定量の下限(ＬＬＯＱ)＝２．５pg／mL、ＬＬＯＱ以下の濃度は、表１では０とする。

【００５０】

【表３】

表２　バッチＢ：平均５－ＣＮＡＣ粒子サイズ６マイクロメーター
サケカルシトニン(ＳＣｔ)血漿濃度[pg／mL]
(アカゲザルに１個の経口錠剤(２００mg　５－ＣＮＡＣ＋１mg　ＳＣｔ))

動物	時間[時間]										
番号	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	265.6	315.8	245.6	357.2	1927.0	3010.0	863.2	139.4	48.5	20.8
2	0.0	607.0	777.0	1336.0	1602.0	4146.0	7521.0	2681.0	420.8	73.9	43.2
3	0.0	80.9	225.5	325.6	655.6	1478.0	3979.0	2775.0	520.2	91.5	41.3
4	0.0	286.4	155.3	237.7	241.0	269.7	294.2	321.0	179.8	67.5	13.6
平均	0.0	310.0	368.4	536.2	714.0	1955.2	3701.1	1660.1	315.1	70.4	29.7
SD	0.0	218.5	280.2	534.7	617.2	1619.6	2986.3	1253.5	184.8	17.8	14.8
SEM	0.0	109.2	140.1	267.3	308.6	809.8	1493.1	626.7	92.4	8.9	7.4

定量の下限(ＬＬＯＱ)＝２．５pg／mL、ＬＬＯＱ以下の濃度は、表２では０とする。

【００５１】

【表４】

表３　バッチＣ：平均５－ＣＮＡＣ粒子サイズ３５マイクロメーター
サケカルシトニン(ＳＣｔ)血漿濃度[pg／mL]
(アカゲザルに１個の経口錠剤(２００mg　５－ＣＮＡＣ＋１mg　ＳＣｔ))

動物	時間[時間]										
番号	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	36.1	94.7	428.0	739.4	2568.0	4025.0	1348.0	499.6	218.4	98.1
2	0.0	10.9	55.0	168.9	248.2	507.3	654.0	434.8	177.3	68.8	38.9
3	0.0	172.3	336.6	409.5	584.9	1487.0	2087.0	1479.0	162.0	52.0	17.2
4	0.0	7.9	46.9	208.1	390.1	1237.0	2347.0	1342.0	192.3	42.3	19.2
平均	0.0	56.8	133.3	303.6	490.7	1449.8	2278.3	1151.0	257.8	95.4	43.4
SD	0.0	78.0	137.1	134.1	215.8	853.5	1382.1	481.6	161.7	82.7	37.8
SEM	0.0	39.0	68.6	67.1	107.9	426.7	691.1	240.8	80.8	41.4	18.9

定量の下限(ＬＬＯＱ)＝２．５pg／mL、ＬＬＯＱ以下の濃度は、表３では０とする。

【００５２】

実施例３：製剤２－４の製造：

別法として、さらに製剤を提供する：

【表５】

製剤２：

成分	量(mg)
ｓＣＴ	０．２５
５－ＣＮＡＣ(微粉化)	２８．５
Avicel PH102	２３８．２５
クロスポビドンXL	１５
Pluronic F68	３
Cab-O-Sil	３
タルク	６
ステアリン酸Mg	６
合計	３００

【００５３】

【表６】

製剤３：

成分	量(mg)
ｓＣＴ	０．５
５－ＣＮＡＣ(微粉化)	２８．５
Avicel PH102	２３８
クロスポビドンXL	１５
Pluronic F68	３
Cab-O-Sil	３
タルク	６
ステアリン酸Mg	６
合計	３００

【００５４】
【表７】
製剤４：

成分	量(mg)
ｓＣＴ	０．５
５－ＣＮＡＣ(非微粉化)	２８．５
Avicel PH102	２３８
クロスポビドンXL	１５
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
タルク	6
ステアリン酸Mg	6
合計	３００

【００５５】
上記の製剤の製造法は、実施例１に記載のものと類似である。しかしながら、いくつかの成分がここでは追加されているため、下記に記載するいくつかの差がある：
１　０．３ｇのｓＣＴを予め量り、ｓＣＴを＃６０メッシュ篩を通す
２　重量０．２５ｇの篩ったｓＣＴ　ＤＳ
３　Turbulaミキサーを使用し、適当な容器中でｓＣＴとクロスポビドンを混合、１０分間混合
４　＃４５メッシュ篩を通す
５　５－ＣＮＡＣを工程３の混合物に添加、１０分間混合
６　＃３５メッシュ篩を通す
７　Avicelの半分を５の混合物に添加、１０分間混合
８　＃３５メッシュ篩を通す
９　残りのAvicel、Pluronic F68およびCab-O-Silを添加、２０分間混合
１０　タルクおよびステアリン酸Mgを上記混合物に添加し、２分間混合
使用した装置はすべて実施例１に記載のものと同じである。
【００５６】
実施例４：製剤５の製造：
あるいは、製剤は、下記に簡単に示すようなものである：予め４０メッシュ篩を通して篩った０．５０２のサケカルシトニン、予め３５メッシュ篩を通して篩った１２０ｇの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム塩および２０ｇのPolyplasdone XL(クロスポビドン、ＮＦ)を、５００mL広口瓶で合わせ、Turbulaミキサーを使用して、２分間、４６RPMの速度で混合する。さらに、予め３５メッシュ篩を通して篩った１２５．４ｇの５－ＣＮＡＣ二ナトリウム塩および３２．５ｇのAvicel PH 102を広口瓶に添加し、４６RPMの速度で８分間混合する。さらに３２．５ｇのAvicelを広口瓶に添加し、４６RPMの速度で５分間混合する。４．０ｇのステアリン酸マグネシウムを、３５メッシュ篩を使用して広口瓶に篩いながら入れ、１分間、４６RPMの速度で混合する最終混合物をManesty B3B錠剤プレスを使用して錠剤に圧縮する。この錠剤重量は約４００mgである。
【００５７】
実施例５：製剤６の製造：
経鼻投与に適したサケカルシトニンを含む別の製剤：

【表８】

成分	量(mlあたり)
１)サケカルシトニン(活性成分)	０．１３７５mg
１０％過剰	０．０１３７５mg
	０．１５１２５mg
２)ＮａＣｌ	７．５mg
３)塩化ベンザルコニウム	０．１mg
４)ＨＣｌ(１Ｎ)、ｐＨ３．７まで添加	
５)最終容量１．０mlまで蒸留水。	

【００５８】

成分１から３を、(２５００mlの最終容量を作るための規模で)窒素ガスの保護下で慣用法で混合し、１０％のサケカルシトニンを濾過時の損失を考慮に入れて添加する。４)を次いで添加して、ｐＨを３．７にし、蒸留水を２５００mlの最終容量まで添加する。得られた溶液を濾過し(例えば０．２マイクロメートル(.mu.m)フィルターを使用して)、経鼻投与に適し、かつ２mlの溶液容量の噴霧経鼻ディスペンサーに入れるのに適した組成物を得る。

【００５９】

実施例６：製剤７の製造：

坐薬あたり下記の粗製を含む、３００Ｉ.Ｕ.(国際単位)のサケカルシトニンを含む坐薬を、例えばＵＳ５１４９５３７(その内容を引用によりその全体を包含する)に従い製造する：

【表９】

成分	Mg／坐薬
サケカルシトニン(３００Ｉ.Ｕ.)	０．０６９２$^{+}$(１mg物質は４７６７Ｉ.Ｕ.を含む(１０％過剰量を使用)
無水クエン酸	０．７８
クエン酸三ナトリウム二水和物	０．５０
マンニトール	４８．６５１
タウロコール酸ナトリウム	３０．０
坐薬基剤Ａ	１４２０．０
	１５００mg

坐薬基剤Ａとして、カカオ脂を使用し得る。合成または半合成坐薬基剤の使用が好ましい。これらは、例えばココナッツ油またはパーム核油から製造された、水不溶性脂肪、例えば脂肪酸のグリセリド(モノ－、ジ－および／またはトリ－)であり得る。

【００６０】

直鎖C_{10-18}脂肪酸グリセリド、簡便には飽和のものが好ましい。例は、Dynamit Nobel, W. Germanyから入手可能なWitepsol(登録商標)、例えばWitepsol Hシリーズ；Gattefosse, Franceから入手可能なSuppocire(登録商標)、例えばSuppocire AMまたはAS2およびHenkel GmbH, W. Germanyから入手可能なNovata(登録商標)、例えばNovata BDである。

【００６１】

あるいは、Guerbetアルコールおよびポリエチレングリコールのような水溶性坐薬を使用し得る。

好ましくは坐薬基剤は低い融点範囲、例えば３０から３６℃を有する。

【００６２】

製造法
ａ)顆粒の製造(３,５００投与量分)
０.２４２３ｇのカルシトニン、２.７３ｇのクエン酸、１.７５ｇの三ナトリウム塩を乾燥状態で混合し、１４.０ｇの水に溶解する。１７０.３ｇの篩ったマンニトールを添加する(ＡＳ　７００ミクロン、ＷＤ　１２０ミクロン)。塊を練り、篩う(ＡＳ　１,６００ミクロン、ＷＤ　４５０ミクロン)。脱凝集した粉末を４０℃で２５分間乾燥させ、篩って(ＡＳ　４５０ミクロン、ＡＳ　１２０ミクロン)、１６７ｇの粉末を得る。
【００６３】
ｂ)促進剤の添加および成形(３,０００投与量分)
混合した工程ａ)から得た１５０ｇの粉末および９０ｇの粉砕したタウロコール酸ナトリウムを、篩い(ＡＳ　２５０；ＷＤ　１００ミクロン)、再び混合する。本混合物を４２６０ｇの融解した坐薬基剤Ａに３８℃で添加する。均質化を３分間行う(Polyton装置、速度設定４)。この塊を３３℃で、予め温めた坐薬製造器(BONAPACE)に移す。
【００６４】
坐薬を３３から３３.５℃で、中性塩化ポリビニル・ホイル(またはアルミニウムホイル)中、約１.５mlで１.５ｇ重量の用量に成形する。２０℃の空気流で冷却する。収量、２,５９０個の坐薬。崩壊時間６分。融点３４.９℃。硬度２０℃で８１Ｎ、水中のｐＨ４.２。
【００６５】
Ｂ．骨関節症におけるカルシトニンの効果を示す実施例：
実施例７：臨床試験
本試験を完了した３６名の骨関節症患者は、１２週(８４日)、二重盲検、プラセボ対照、一施設、並行試験に含まれる。目的は、ヒト骨関節症における、インビボでのカルシトニンの経口製剤の骨、軟骨および滑膜代謝の生化学マーカーに対する効果を評価することである。患者を３群に分ける：２つの群は経口カルシトニンの０.５mgまたは１mgいずれかで１日１回処置され、１つのコントロール群はプラセボを投与される。
【００６６】
【表１０】

包含基準(表４):

・　５５歳以上であるか、または５０歳以上でかつ少なくとも(自然なまたは外科的)閉経後５年の女性。
・　５０歳以上の男性。閉経後ではない女性と性交がある者は、試験中および試験完了後４週間、バリア型避妊具を使用しなければならない。
・　股関節部および／または膝の活動性骨関節症に罹っている患者。罹患している関節の過活動が、最近(＝試験開始６ヶ月以内)報告されているとき、骨シンチグラムは強制的である。
・　少なくとも能動的な活動で中程度の疼痛(LEQUESNEスケールで１０またはそれ以上(MG Lequesne, 1997, J of Rheumatology 24:779-781参照))
・　情報シートを読み、同意書に署名した患者。

【００６７】

【表１１】

除外基準(表５)：

・ 急性骨関節症に罹患し、試験の途中で関節形成術を必要とするまたは試験期間の数週間前もしくは試験期間中に関節固定を必要とする患者。
・ 結晶沈着疾患に罹患してきるか、既知の遺伝的もしくは先天的欠損を有する患者。
・ 臨床的に明らかな肝臓、腎臓、冠動脈、精神医学的、内分泌および／または血液学的疾患を有する患者。
・ 治験担当医により、本プロトコールに適合しないと判断された何らかの他の全身性または局所性疾患を有する患者。
・ 治験担当医が重大であると判断した臨床検査値異常がある患者。
・ 試験開始前８週間以内にコルチコステロイドの何らかの関節内注射または全身投与を受けた患者。
・ アルコールおよび／または薬物中毒の既知を病歴を有する患者または試験プロトコールに従って治験担当医と協調しそうにない患者。

【００６８】

【表１２】

試験評価項目(表６)：

・ 一次試験評価項目は、軟骨、滑膜および骨代謝のヒトマーカーの循環レベルである。
・ 副次評価項目は、患者および治験担当医により評価される、薬剤処置効果および耐容性である。
・ さらに、すべての有害事象および重篤な有害事象の監視および記録、血液学、血液化学および尿の値の通常の監視、バイタルサインの通常の測定ならびに身体検査の実行を含む安全性評価。

【００６９】

試験法：２週間の、最大１日量３０００mgのパラセタモールのみ摂取が許容されている処置前ウォッシュアウト期間の後、各患者をプラセボまたはカルシトニンの経口製剤の２種の投与量のいずれかに無作為化する。１２週間の処置期間中、患者は必要な場合に最大１日量３０００mgのパラセタモールの摂取が許可されている。

【００７０】

【表１３】

患者の評価時点(表７)：

・ 来院１：－１４日目：スクリーニング来院。ウォッシュアウト期間の開始。
・ 来院２：０日目：基底来院。処置の開始。
・ 来院３：１４日目：２週間の処置完了。
・ 来院４：４２日目：６週間の処置完了。
・ 来院５：８４日目：最終来院。１２週間の処置完了。

【００７１】

【表１４】

評価のタイプ(表８)：

- 来院２、３、４および５では、朝の２回目の絶食時の尿、ならびに血漿、血清および滑液(もしあれば)を採取し、特異的免疫アッセイにより軟骨、滑膜および骨代謝マーカーについて分析する。
- 有害事象を来院３、４および５で記録する。
- 来院１(スクリーニング来院)に１個またはそれ以上の(膝または股関節部)関節をLEQUESNE質問票により評価し、能動運動時の疼痛に基づいて、次の来院時に選抜の資格があるかを文書化する。来院２(基底来院)に、これらの資格のある関節を再評価し、疼痛強度がLEQUESNE質問票で１０またはそれ以上である関節を標的関節として選択する。
- 標的関節に対する薬剤の効果の評価を、臨床評価およびLEQUESNE質問票による、来院２および５の間の疼痛強度の(来院１の強度と比較した)進展に基づいて行う。
- 処置評価効果に関して、１２週の処置期間中に患者が摂取した救済薬(パラセタモール)の量を考慮する。
- 薬剤効果および耐容性を、さらに来院３、４および５において患者で２つの別々のＶＡＳスケールの手段により評価する(Huskinson E.C., 1974, The Lancet: 1127-1131参照)。

【００７２】

実施例８：経口サケカルシトニンでの３ヶ月の処置は、閉経後女性において尿コラーゲンタイプII分解産物を抑制する

対象および方法：試験集団は、１５２名の一般的に健康なデンマーク人の５５－８５歳の、閉経後少なくとも５年の女性から成る。女性に、eligenテクノロジーを利用した担体分子(２００mg)と組み合わせたｓＣＴ(０.１５、０.４、１.０または２.５mg)のいずれかの１日１回経口投与(医薬組成物については下記参照)またはプラセボを３ヶ月投与する。すべての参加者は１０００mgのカルシウム補助剤＋４００ＩＵのビタミンＤを、試験期間中投与される。効果パラメーターは、基底および３ヶ月治療後に評価した、クレアチニン排泄に対して補正したコラーゲンタイプＩ(ＣＴＸ－Ｉ)およびＣＴＸ－IIの２４時間尿Ｃ－末端テロペプチドである。

【００７３】

試験に使用したサケカルシトニンを含む医薬組成物

【表１５】

成分	錠剤あたりの量(mg)			
サケカルシトニン	０.１５	０.４	１	２.５
５－ＣＮＡＣ－二ナトリウム塩(非微粉化)	２２８	２２８	２２８	２２８
微結晶セルロース、ＮＦ(Avicel PH-102)	１４７.８５	１４７.６	１４７	１４５.５
クロスポビドン、ＮＦ	２０	２０	２０	２０
ステアリン酸マグネシウム、ＮＦ、ＥＰ	４	４	４	４
合計	４００	４００	４００	４００

【００７４】

製造法：

ｉ)５－ＣＮＡＣを量り、２個の等量に分け、ＡおよびＢとラベルする。
ii)Avicelを量り、２個の等量に分け、ＡおよびＢとラベルする。
１)クロスポビドンを３５メッシュ篩上に置く。予め秤量したカルシトニンをクロスポビドン上に置き、５－ＣＮＡＣのＡを加える。
２)クロスポビドン／カルシトニン／５－ＣＮＡＣを篩い、適当なサイズの混合機に移し、５００回転混合する。
３)５－ＣＮＡＣのＢを３５メッシュ篩を通して篩う。
４)篩った５－ＣＮＡＣのＢとAvicelのＡを、工程２)の混合した混合物に添加し、８００回転混合する。
５)AvicelのＢを、上記の工程４)の混合した混合物に添加し、５００回転混合する。
６)ステアリン酸マグネシウムを３５メッシュ篩を通して篩い、工程５)の混合粉末に添加し、１００回転混合する。

【００７５】

結果：年齢、ＢＭＩ、ＣＴＸ－ＩおよびＣＴＸ－IIの基底尿含量について、ｓＣＴの異なる処置群で有意差はない。２４時間尿ＣＴＸ－II応答と経口ｓＣＴに明らかで有意な用量依存性関係がある(ＡＮＯＶＡ＝０.０１２)。プラセボと比較して、１日１.０mg群は、３ヶ月処置後、尿ＣＴＸ－IIが最も減少する(－１９.７％、ｐ＝０.００９)。０.４mgおよび２.５mgのｓＣＴを投与した女性も、尿ＣＴＸ－IIが有意に減少する(各々－１５.２％、ｐ＝０.０４、および－１７.５％、ｐ＝０.０２)。同様な用量依存性が、３ヶ月処置時の２４時間尿ＣＴＸ－Ｉでも見られる。１.０mgのｓＣＴを投与された女性はまた２４時間尿ＣＴＸ－Ｉ(－４１.０％、ｐ＜０.００１)が、プラセボ群の女性と比較して最も減少する。試験集団を基底尿ＣＴＸ－IIを三層に分けたとき、異なる三層の尿ＣＴＸ－IIの平均は、各々１１４.６、１９７.９および３８５.４ng／mmolであった。基底時に尿ＣＴＸ－IIの最上層である女性が、経口ｓＣＴに対して、用量依存的に最も大きな反応を示す。最高の１.０mgのｓＣＴを受け、基底時に最も高い軟骨代謝である女性は、最下層の女性と比較して、３ヶ月処置後に尿ＣＴＸ－IIがより減少する(－３６,６％対－９.９％、ｐ＝０.００５)。同様な経口が、０.４mg　ｓＣＴでも、尿ＣＴＸ－IIの最上層の女性と最下層の女性を比較したときに観察される。

【００７６】

タイプＩコラーゲン(ＣＴＸ－Ｉ)のＣ－テロペプチドは、骨再吸収に感受性の特異的マーカーと見なされる；逆に、タイプIIコラーゲンＣ－テロペプチド(ＣＴＸ－II)は、有用な軟骨マーカーと見なされる。

【００７７】

結論：我々の試験は、サケＣＴが軟骨退化を減少でき、したがって、０.４から２.５mgの投与範囲のサケカルシトニン、より好ましくは１mg前後のサケカルシトニンの投与範囲で、骨関節症に治療的利点を提供できることを強く示唆する。

フロントページの続き

(74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74)代理人 100156144
弁理士 落合 康
(72)発明者 モワーズ・アズリア
スイス、ツェーハー－４０５４バーゼル、ブンデスプラッツ６番
(72)発明者 クラウス・クリスティアンセン
デンマーク２７５０バレルップ、バレルップ・ビーヴァイ２２２番、セーセーベーエア・アクティーゼルスカブ
(72)発明者 サイモン・デイビッド・ベイトマン
アメリカ合衆国０７８６９ニュージャージー州ランドルフ、ファーリントン・レイン４番
(72)発明者 リ・ショウフェン
アメリカ合衆国０７９２０ニュージャージー州バスキング・リッジ、ハニーマン・ロード２０番

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 BA44 CA53 DB31 MA31 MA35 MA41 MA52 MA60 NA10
NA14 ZA96 ZC06