

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 38/22 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580033949.0

[43] 公开日 2007年9月12日

[11] 公开号 CN 101035556A

[22] 申请日 2005.10.10

[21] 申请号 200580033949.0

[30] 优先权

[32] 2004.10.12 [33] GB [31] 0422644.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/010892 2005.10.10

[87] 国际公布 WO2006/040114 英 2006.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.5

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

共同申请人 诺迪克生物科学有限公司

[72] 发明人 M·阿兹里亚 C·克里斯蒂安森

[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 14 页

[54] 发明名称

有机化合物的用途

[57] 摘要

本发明一般涉及降钙素及其在骨生长中的用途。特别地，本发明涉及降钙素，例如鲑鱼降钙素在需要其的患者中刺激新骨形成的用途。

1. 治疗需要这样治疗的患者中严重形式的骨丢失疾病的方法，其包括对患者施用有效量的降钙素，例如鲑鱼降钙素。
2. 降钙素，例如鲑鱼降钙素在制备用于治疗严重形式的骨丢失疾病的药物中的用途。
3. 用于治疗严重形式的骨丢失疾病的药物组合物，其掺入作为活性剂的降钙素，例如鲑鱼降钙素。
4. 根据前述任一项权利要求的方法、用途或组合物，其中所述疾病是严重形式的骨质疏松症。
5. 根据前述任一项权利要求的方法、用途或组合物，其中所述疾病是绝经后妇女中严重的骨质疏松症。
6. 口服药物组合物用于生产治疗骨质疏松症的药物的用途，所述组合物包含小于 2.5 mg 的鲑鱼降钙素。
7. 根据权利要求 6 的用途，其中所述组合物包含 0.4mg 至 1.0 mg 的鲑鱼降钙素。
8. 口服药物组合物用于生产治疗严重骨质疏松症的药物的用途，所述组合物包含小于 2.5 mg 的鲑鱼降钙素。
9. 治疗需要这样治疗的患者中骨质疏松症的方法，其包括对患者施用小于 2.5 mg 的鲑鱼降钙素。
10. 治疗需要这样治疗的患者中严重骨质疏松症的方法，其包括对患者施用小于 2.5 mg 的鲑鱼降钙素。

有机化合物的用途

本发明一般涉及降钙素及其在骨生长中的用途。特别的，本发明涉及降钙素，例如鲑鱼降钙素在有需要的患者中刺激新骨形成的用途。

本发明的降钙素，例如鲑鱼降钙素、(Asu-1, 7) 鳗鲡降钙素或人降钙素，是由哺乳动物甲状腺的滤泡旁细胞及鸟类和鱼类的后鳃腺分泌的长链多肽激素化合物。已知降钙素主要是有效的破骨细胞性骨吸收的抑制剂，破骨细胞性骨吸收涉及破骨细胞的骨附着和酶降解。例如，随机化临床研究表明长期施用鲑鱼降钙素 (sCT) 可以预防骨丢失，增强脊柱 (小梁) 的骨质量，降低经绝后妇女骨折的风险 (Chesnut CH 等., 2000, PROOF Study Group. Am J Med 109: 267-76; Trovas GP 等., 2002, J Bone Miner Res 17: 521-7; Reginster JY 等., 1994, Eur J Clin Invest 24: 565-9; Overgaard K 等., 1992, BMJ 305: 556-61; Overgaard K, 1994, Calcif Tissue Int 55: 82-86)。

骨骼通过产生新骨的成骨细胞与分解或再吸收骨的破骨细胞之间的平衡被不断重建。在一些疾病病症和年龄增加的情况下，骨形成和再吸收之间的平衡被破坏；骨以较快的速度被消除。长时间的这种再吸收的不平衡会导致骨结构变弱和骨折的风险更高。

根据本发明现在令人惊奇地发现降钙素，例如鲑鱼降钙素在临床研究中发挥全面的骨形成作用 (见实施例 1)，因为只有骨再吸收标记物被抑制，而骨形成标记物保留。这个发现与一类可降低骨再吸收以及骨形成标记物的血浆水平的称为二膦酸盐 (bisphosphonates) 的化合物相反 (Garnero P 等, Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. J.Bone Miner.Res. 1996, 11(10): 1531-38)。

因此，降钙素，例如鲑鱼降钙素，尤其适合用于治疗严重形式的各种骨丢失疾病，包括例如骨质疏松症，骨量减少，肿瘤（尤其是肿瘤侵袭和骨转移（BM）），肿瘤诱发的高钙血（TIH）和多发性骨髓瘤（MM）。

因此，本发明提供了治疗需要这样的治疗的患者的严重形式的骨丢失疾病的方法，其包括给患者施用有效量的降钙素，例如鲑鱼降钙素。

因此，本发明提供了刺激需要新骨形成的患者的新骨形成的方法，其包括给患者施用有效量的降钙素，例如鲑鱼降钙素。

本发明进一步提供了降钙素，例如鲑鱼降钙素，在制备用于刺激哺乳动物，例如人新骨形成的药物中的用途。

本发明进一步提供了降钙素，例如鲑鱼降钙素，在制备用于治疗哺乳动物，例如人严重形式的骨丢失疾病的药物中的用途。

本发明还进一步提供了降钙素，例如鲑鱼降钙素在治疗哺乳动物，例如人的严重形式的骨丢失疾病的用途。

本发明还进一步提供了降钙素，例如鲑鱼降钙素在刺激哺乳动物，例如人新骨形成的用途。

优选地本发明用于治疗疾病和医学病症，其中使用降钙素，例如鲑鱼降钙素产生总体骨生长作用。例如，本发明可用于治疗涉及过度或不适当的骨丢失（例如由于不适当的骨代谢所引起）的疾病和病症。这样的疾病和病症的实例包括严重形式的良性疾病和病症，例如不同发生的骨质疏松症，牙周病；尤其是恶性疾病如与不同癌症例如乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌或骨肉瘤有关的 MM、TIH 和 BM。通常本发明用于治疗其他情况的严重的骨丢失疾病，其中可使用降钙素，例如鲑鱼降钙素，例如当降钙素，例如鲑鱼降钙素在骨折愈合，骨坏死或治疗假体松动使用时。降钙素，例如鲑鱼降钙素尤其可用于治疗严重形式的骨代谢疾病，包括骨质疏松症，骨关节炎，其它的炎症性关节炎，和通常的骨丢失，包括与年龄相关的骨丢失，尤其是牙周病。

因此，本发明涉及降钙素，例如鲑鱼降钙素，制备用于降低哺乳动物骨折，优选脊柱和股骨折的药物的用途，所述哺乳动物优选为例如人，

更优选具有骨质疏松危险或患有骨质疏松症，例如严重骨质疏松症的经绝后的妇女。该药物可以用来增加潜在创伤或实际创伤部位的刚度(stiffness)和/或刚性(toughness)。创伤通常包括骨折、外科创伤、关节置换术、矫形过程等。增加骨的刚度和/或刚性通常包括增加特定骨，例如椎骨和长骨的骨膜下部位的矿物质密度、增加骨的强度等。降低骨折的发生率通常包括与未治疗的对照群体相比降低受试者骨折的可能性或实际发生率。此外，股骨矿物质密度可以预测长期的骨折风险(Melton 等, J. of Bone and Miner Res, 2003; 18(2):312-318)。

本发明的方法和用途是对现有的骨丢失疾病治疗方法，例如使用二膦酸盐来预防或抑制骨转移或过度骨再吸收的发展的方法的改进，也可用于治疗炎症性疾病例如类风湿性关节炎、骨关节炎，以及所有形式的骨质疏松症和骨量减少。

因此，在本说明书中术语“治疗”不仅指严重骨丢失疾病的预防性或防止性治疗，也包括治愈或治疗，尤其是严重骨质疏松症的治疗。

因此，在特定的实施方案中本发明提供了：治疗需要这样治疗的患者的严重形式骨丢失疾病的方法，其包括给患者施用有效量的降钙素，例如鲑鱼降钙素；降钙素，例如鲑鱼降钙素制备用于治疗一种或几种严重形式骨丢失疾病的药物的用途；或降钙素，例如鲑鱼降钙素作为一种或几种严重形式骨丢失疾病治疗剂的用途。

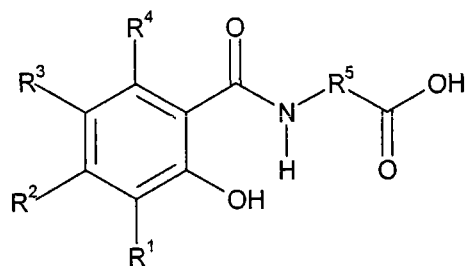
对于这些适应症，适当的剂量当然需要根据例如所使用特定的降钙素，例如鲑鱼降钙素，宿主，施用方式，所治疗病症的性质和严重程度而变。然而，在动物中表明通常每天剂量为大约 0.001 到约 0.1 mg/kg 动物体重可以得到令人满意的结果。根据本发明，在校大的哺乳动物，例如人中指明的日剂量在大约 0.01 至大约 10 mg 化合物的范围内。可以方便地施用，例如以达一天四次的分剂量来施用。降钙素，例如鲑鱼降钙素可以以任何常规的方式施用，例如口服，如以片剂或胶囊剂形式施用，或肠胃外，例如以注射溶液剂或溶液的形式施用。

另一方面,本发明提供了口服施用的药物组合物制备治疗骨质疏松症,和/或严重骨质疏松症的药物的用途,所述组合物包括0.1至3 mg的鲑鱼降钙素。更优选的药物组合物包括小于2.5 mg的化合物A,例如包括0.1到2.5 mg的化合物A,优选包括0.15 mg、0.4 mg、0.8 mg、1.0 mg或2.5 mg的化合物A。更优选的是包括0.4到1 mg化合物A,例如0.8 mg化合物A的药物组合物。备选地,本发明提供了治疗需要这种治疗的患者的骨质疏松症和/或严重骨质疏松症的方法,包括给患者施用0.1至3 mg的降钙素,如鲑鱼降钙素。更优选的治疗方法包括小于2.5 mg的化合物A,例如包括0.1至2.5 mg的化合物A,优选包括0.15 mg、0.4 mg、0.8 mg、1.0 mg,或2.5 mg的化合物A的治疗。更优选的是包含0.4至1 mg化合物A,例如0.8 mg化合物A的治疗。

本发明还提供了用于治疗严重形式的骨丢失疾病的包含降钙素,如鲑鱼降钙素,与至少一种药学载体和稀释剂的药物组合物。这种组合物可以采用常规的方法制备。单位剂型可以含有例如大约0.1至大约3 mg,优选0.4至1 mg的降钙素,如鲑鱼降钙素。

降钙素,如鲑鱼降钙素的口服递送是通常选择的递送途径,因为与其他递送方式相比,其方便、相对简单、通常无痛、患者依从性更好。然而,生物学、化学和物理障碍,例如胃肠道变化的pH,强效的消化酶,和无法透过胃肠道膜的活性剂使给哺乳动物口服递送降钙素,如鲑鱼降钙素产生问题,例如已经证明口服递送由哺乳动物甲状腺的滤泡旁细胞和鸟类和鱼类的后鳃腺分泌的长链多肽激素降钙素很困难,这至少部分由于降钙素在胃肠道没有足够的稳定性和不能容易地穿过肠壁运输入血液。

美国专利号5,773,647和5,866,536描述了用于活性剂、例如具有修饰的氨基酸例如N-(5-氯代水杨酰)-8-氨基辛酸(5-CNAC),N-(10-[2-羟基苯甲酰]氨基癸酸(SNAD)和N-(8-[2-羟基苯甲酰]氨基)辛酸(SNAC)的肝素和降钙素的口服递送的组合物。另外,WO 00/059863公开了式I的二钠盐



式 I

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立的是氢、 $-OH$ 、 $-NR^6R^7$ 、卤素、 C_1 - C_4 烷基，或 C_1 - C_4 烷氧基；

R^5 是取代或未取代的 C_2 - C_{16} 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_{16} 亚烯基、取代或未取代的 C_1 - C_{12} 烷基（亚芳基）、或者取代或未取代的芳基(C_1 - C_{12} 亚烷基)；

R^6 和 R^7 独立的是氢、氧、或 C_1 - C_4 烷基；及其水合物和溶剂合物，其对于活性成分，例如降钙素，如鲑鱼降钙素的口服递送特别有效。

降钙素，如鲑鱼降钙素可以作为唯一的活性成分施用或例如，作为佐剂与另一种治疗剂(其它药物)联合施用。其它药物的实例包括但是不限于，用于治疗或预防骨再吸收疾病，肿瘤性疾病，关节炎，在高浓度的降钙素，如鲑鱼降钙素存在的情况下恶化的疾病，在降钙素，如鲑鱼降钙素存在的条件下改善的活动或疾病，用于激活降钙素，如鲑鱼降钙素在骨细胞中功能；用于抑制降钙素，如鲑鱼降钙素在癌细胞的功能；用于抑制降钙素，如鲑鱼降钙素在细胞的表达；用于抑制赘生细胞的生长的药物。其他药物可以在施用降钙素，如鲑鱼降钙素之前、之后或同时施用。在这些实施方案中，降钙素，如鲑鱼降钙素发挥对患者的治疗效果的时间与其他药物发挥对患者治疗效果的时间重叠。

在一个实施方案中，其他药物对治疗和预防骨丢失疾病（例如骨质疏松症）有用。用于治疗或预防骨丢失疾病的其它药物包括但不局限于其它降钙素、(Asu-1,7) 鳗鲡或人降钙素、二膦酸盐（例如，etidronate、氨基二膦酸二钠、阿仑特罗、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸盐、氯屈膦酸二钠或替鲁膦酸钠），选择性雌激素受体调节剂（SERMs），例如他莫昔

芬、雷洛昔芬、甲羟孕酮、甲硝唑和三烯高诺酮，副甲状腺激素(“PTH”)或其片断或类似物，释放内源性 PTH 的化合物(例如，PTH 释放化合物)和降钙素片断或其类似物。

在另一个实施方案中，其他药物对于治疗或预防肿瘤性疾病有用。在一个实施方案中，其他药物用于治疗或预防癌症(例如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌或下丘脑癌)。用于治疗或预防癌症或肿瘤性疾病的其它药物包括但不局限于烷化剂(例如亚硝基脲)、抗代谢药(例如甲氧喋呤或羟基脲)、依托泊苷、camptothecin、博来霉素、阿霉素，柔红霉素、秋水仙碱、依立替康、喜树碱、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、顺铂、碳铂、甲氧喋呤、曲美沙特、艾比特思(erbitux)、沙立度胺、紫杉酚、长春花生物碱(例如长春碱或长春新碱)或微管稳定剂(例如埃坡霉素)。

用于癌症的治疗或预防的癌症的其它药物的进一步例证性的实例包括但不限于异噁唑醋酸；阿克拉霉素；盐酸阿考达唑；山油柑碱；阿多来新；阿地白介素；六甲密胺；丙氨酸霉素；醋酸双氢胺蒽醌；氨鲁米特；胺苯吡啶；阿那曲唑；氨苄霉素；门冬酰胺酶；曲林菌素；氮杂胞苷；氮替派；阿佐霉素；巴马司他；苜蓿碱；比卡鲁胺；盐酸必桑郡；二甲磺酸双奈法德；比折来新；硫酸博来霉素；布喹那钠；溴匹利明；白消安；放线菌素 C；卡普唑酮；卡拉酰胺；卡贝替姆；碳铂；卡氮芥；盐酸卡柔比星；卡折来新；西地芬戈；苯丁酸氮芥；西罗里霉素；顺铂；克拉屈滨；甲磺酸克雷斯托；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；更生霉素；盐酸柔红霉素；脱氧氮杂胞苷；右奥马铂；地扎呱宁；甲磺酸地扎呱宁；地吡醌；多西他赛；阿霉素；盐酸阿霉素；着洛西芬；柠檬酸着洛西芬；丙酸屈他雄酮；偶氮霉素；依达曲沙；盐酸依洛尼塞；依沙芦星；恩络铂；苯环丙炔酯；依匹哌啶；盐酸表柔比星；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌莫司汀；磷酸雌莫司汀钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；氮苯乙嘧啶；盐酸法曲唑；法扎拉滨；维甲酰胺；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟环胞苷；磷喹酮；福司曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；依莫佛新；ImiDs；白细胞介素 II (包括重组的白介

素 II 或 rIL2)；干扰素 2a；干扰素 α -2b；干扰素 α -n1；干扰素 α -n3；干扰素 β -1a；干扰素 γ -1b；异丙铂；盐酸依立替康；醋酸兰瑞肽；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；罗氮芥；盐酸洛索萸醌；马丙考；美登素；盐酸氮芥；醋酸甲地孕酮；醋酸美仑孕酮；苯丙氨酸氮芥；美洛格瑞；巯嘌呤；甲氨喋呤；甲氨喋呤钠；四甲尿烷亚胺；美妥替啶；米汀多酰胺；mitocarcin；丝裂红素；丝林霉素；丝裂马菌素；丝裂霉素；丝裂帕菌素；米托坦；盐酸米托萸醌；麦考酚酸；洛可达唑；诺加拉霉素；奥马铂；亚磺酰吡啶；紫杉醇；天门冬酰胺酶；佩利霉素；戊氮芥；硫酸培来霉素；哌磷酰胺；哌泊溴烷；哌泊舒凡；盐酸必散特隆；普卡霉素；普洛美坦；吡吩姆钠；泊非霉素；松龙苯芥；盐酸甲基苄肼；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑霉素；利波腺苷；洛太米特；沙芬戈；盐酸沙芬戈；SelCid；甲环亚硝脲；双曲秦；磷乙酰天冬氨酸钠；稀疏霉素；盐酸螺旋锳；螺旋氮芥；顺螺铂；链黑霉素；链脲霉素；磺氯苯脲；他利霉素；替可加兰钠；喃氟啶；盐酸替洛萸醌；替莫泊芬；替尼泊苷；台罗西隆；鞣内酯；硫咪嘌呤；硫鸟嘌呤；替莫唑胺；替莫唑胺；塞替啶；塞唑呋林；替拉扎明；柠檬酸托瑞米芬；甲基诺龙；磷酸曲西瑞宾；曲美沙特；三甲曲沙葡萄糖酯；曲普瑞林；盐酸妥布氯唑；尿嘧啶氮芥；乌瑞替啶；伐普肽；维替泊芬；维替泊芬；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；长春花碱酰胺；长春地辛；硫酸长春地辛；硫酸长春匹定；硫酸长春苷酯；硫酸环氧长春碱；酒石酸长春烯碱；硫酸异长春碱；硫酸长春氮芥；伏罗唑；折尼拉汀；新制癌菌素；盐酸佐柔比星。

用于癌症的治疗或预防的其它药物包括但不限于 20-表-1,25 二羟基维生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龙；阿克拉霉素；酰基富烯；adecypenol；阿多来新；阿地白介素；ALL-TK 拮抗剂；六甲密胺；安巴司丁；amidox；阿米斯丁；氨基乙酰丙酸；氨柔比星；胺苯吡啶；阿那格雷；阿那曲唑；穿心莲内酯；血管生成抑制剂；拮抗剂 D；拮抗剂 G；安雷利克斯；抗背部化形态发生蛋白-1；抗雄激素物质,前列腺癌；雌激素对抗剂；抗瘤酮；甘氨酸艾菲地可宁；凋亡基因调节剂；凋亡调节剂；脱嘌呤核酸；

ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨基酶; asulacrine; 阿他美坦; 阿曲氮芥; 海洋环肽 1; 海洋环肽 2; 海洋环肽 3; 阿扎司琼; 阿扎毒素; 重氮酪氨酸; 浆果赤霉素 III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢卞酚; 苯并吡喃酮; 苯甲酰星形孢菌素; β -内酰胺衍生物; β -alethine; β -clamycin B; 桦木脑酸; bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺; 必桑郡; bisaziridinylspermin; 双奈法德; bistratene A; 比折来新; breflate; 溴匹利明; 布朵替坦; 丁硫氨酸亚砷胺; 钙泊三醇; calphostin C; 喜树碱衍生物; 金丝雀痘 IL-2; 卡培他滨; 氮甲酰-氨基-三唑; 羧基氨基三唑; CaRest M3; CARN 700; 软骨源抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂(ICOS); 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如 flavopiridol A, tryprostatin B, p19ink4D); 周期依赖激酶抑制剂(例如, roscovitine, olomucine 和 嘌呤类似物); MAP 激酶抑制剂(CNI-1493); 溴粟精胺; 天蚕抗菌肽 B; 西曲瑞克; chlorlins; 氨苯磺胺氯喹噁啉; 西卡前列素; 顺卞啉; 克拉屈滨; 氮米芬类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4; 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin 816; 克雷斯托; 念珠藻环肽 8; 念珠藻环肽 A 衍生物; curacin A; 环戊烷萘醌; cycloplata; cypemycin; 阿糖胞苷 ocfosfate; 溶细胞因子; 磷酸己烷雌酚; 达昔单抗; 脱氧氮杂胞苷; 脱氢代代宁 B; 地洛瑞林; 地塞米松; 右异环磷酰胺; 右丙亚胺; 右维拉帕米; 地吡醌; 代代宁 B; didox; diethylnorspermine; 二氢-5-氮杂胞苷; 二氢紫杉酚; 9-; dioxamycin; 二苯基螺旋氮芥; 多西他赛; 二十二烷醇; 多拉司琼; 脱氧氟尿苷; 着洛西芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依决可单抗; 艾佛鸟氨酸; 榄香烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 依立雄胺; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法曲唑; 法扎拉滨; 维甲酰胺; 非格司亭; 非那雄胺; flavopiridol; 氟卓斯汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸 fluorodaunorunicin; 伏芬尼美司; 福美司坦; 佛司曲辛; 福替目丁; gadolinium texaphyrin; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; hepsulfam; heregulin; 六甲撑二

乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 依莫佛新; 伊洛马司他; 咪唑吡啶酮; 咪喹莫特; 免疫促进肽; 胰岛素样生长因子受体-1 抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苜蓿; 碘阿霉素; 4-甘薯黑疤霉醇; 伊罗普拉; 伊索格拉定; isobengazole; isohomohelicondrin B; 伊他司琼; jasplakinolide; kahalalide F; 片螺素 N-三乙酸盐; 生长妥林; leinamycin; 来格司亭; 硫酸香菇多糖; leptolstatin; 来曲唑; 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙瑞林+雌激素+黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性多胺类似物; 亲脂二糖肽; 亲脂铂化合物; lissoclinamide 7; 洛巴铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氟尼达明; 洛索萸醌; 洛伐他汀; 罗唑利宾; 勒托替康; lutetium texaphyrin; lysoylline; 溶解肽; 美登素; mannostatin A; 马马司他; 马丙考; 脉丝平; 基质溶解因子抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美洛格瑞; 硫巴妥苯胺; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氯普胺; MIF 抑制剂; 米非司酮; 米替福星; 米立司亭; 错配双链 RNA; 丙米胍; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 胺硝萘酰胺; mitotoxin 成纤维细胞生长因子-肥皂草毒蛋白; 米托萸醌; 莫法罗汀; 莫格拉司替姆; 单克隆抗体; 人绒毛膜促性腺激素; 单磷酸脂质 A+myobacterium 细胞壁 sk; 单哌潘生丁; 多药物抗性基因抑制剂; 基于多瘤抑制剂-1 的疗法; 芥子抗癌剂; mycaperoxide B; 分枝杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰地那林; N-取代苯酰胺类; 奈法瑞林; 那瑞替喷; 纳洛酮+喷他佐辛; napavin; naphterpin; 纳妥格拉斯丁; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 中性肽链内切酶; 尼鲁米特; nisamycin; 氧化氮调节剂; 一氧化二氮抗氧化剂; nitrullyn; O6 苯甲基鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那斯酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口腔细胞因子诱导物; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palauamine; 棕榈酰根霉素; 帕米膦酸; 人参炔三醇; 巴洛米芬; 三羟水杨胺; 泊泽尼普定; 天门冬酰胺酶; 培得星; 木聚硫钠; 喷司他丁; pentroazole; 潘氟隆; 哌磷酸胺; 紫苏子醇; phenazinomycin; 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶血链球菌 Su; 盐酸匹罗卡

品; 吡喃阿霉素; 吡曲克辛; placetin A; placetin B; 纤溶酶原激活物抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 泼尼松; 丙基双吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白 A 的免疫调节剂; 蛋白激酶 C 抑制剂, microalgal; 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素; 吡唑啉吡啶; 吡醇羟乙酯化的血红蛋白聚氧乙烯缀合物; raf 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; 维甲酸 (例如, 9-顺式 RA); 组蛋白去乙酰基酶抑制剂 (例如丁酸钠, suberoylanilide hydroxamic acid); TRAIL; ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 去甲基的雷替尼卜定; 铼 Re 186 羟乙磷酸; 根霉素; 核酶; RII 维胺酯; 洛太米特; 罗希吐碱; 胞壁酰基二肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi 1 模拟物; 司莫司汀; 老化衍生抑制因子 1; 有义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西作非兰; 索布佐山; 硼卡钠; 苯乙酸钠; solverol; 生长调节素结合蛋白; 索纳明; 麟门冬酸; spicamycin D; 螺旋氮芥; 斯耐潘定; spongistatin 1; 角鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; stipiamide; 溶基质蛋白酶抑制剂; sulfinosine; 强效血管活性肠肽拮抗剂; suradista; 苏拉明; 苦马豆碱; 合成氨基葡聚糖; 他莫司汀; 甲硫氨酸他莫昔芬; 塔罗氮芥; 他佐罗汀; 替可加兰钠; 喃氟啶; tellurapyrylium; 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替莫唑胺; 替尼泊昔; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; 噻可拉林; 血小板生成素; 血小板生成素模拟物; 胸腺法新; 胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南; 促甲状腺激素; 锡本紫红素乙酯; 替拉扎明; 二氯环戊二烯钛; topsentin; 托瑞米芬; 全能干细胞因子; 翻译抑制因子; 维甲酸; 三乙酰基尿苷; 曲西瑞宾; 曲美沙特; 曲普瑞林; 托烷司琼; 妥罗雄豚; 酪氨酸激酶抑制剂; tyrphostins; UBC 抑制剂; 乌苯美司; 尿生殖管源的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; variolin B; 载体系统, 红细胞基因治疗; 维拉雷琐; 藜芦明; verdins; 维替泊芬; 长春烯碱; vinxaltine; vitaxin;

伏罗唑；扎诺特隆；折尼拉汀；亚苡维 C；净司他丁替马拉美。优选的抗肿瘤药是 5-氟尿嘧啶和亚叶酸。

根据前述，在进一步的方面本发明还提供：

如上定义的方法，包括共同施用，例如相伴随或顺序地施用治疗有效量的降钙素，例如鲑鱼降钙素，和至少一种第二种药物，所述的第二种药物是对抗骨丢失疾病的治疗剂，例如上文指出的药物。

或者，治疗组合，例如药盒 (= 包装)，其包括治疗有效量的 a) 降钙素，例如鲑鱼降钙素，b) 至少还有一种选自抗骨丢失疾病治疗剂的第二种药物，例如上文指出的药物。该药盒可包括其施用的说明书，例如可包括说明鲑鱼降钙素的用量应该为 0.1 mg 至 2.5 mg 的降钙素，例如鲑鱼降钙素，优选为 0.4 mg 至 1.0 mg 的降钙素，例如鲑鱼降钙素的说明书。

在将降钙素，例如鲑鱼降钙素与其它抗骨丢失疾病的治疗剂联合施用时，共同施用的组合化合物的剂量当然将会根据所使用的辅助药物的类型，例如其是否为二膦酸盐，SERM，降钙素，PTH，PTH 片断或 PTH 类似物或其它药物，所使用的具体药物，所治疗的病症等而变。包括降钙素，例如鲑鱼降钙素和第二种药物的药物组合物可以采用常规的方法制备。本发明的组合物可采用任何一种常规的途径施用，例如肠胃外，例如以可注射的溶液（例如唑来膦酸）或混悬液形式施用，或肠内途径，优选口服（例如化合物 A，参见上文），例如以片剂或胶囊剂形式施用。

与降钙素，例如鲑鱼降钙素有关的术语“有效量”，指能够治疗骨丢失疾病的剂量，尤其是严重的骨丢失疾病，优选严重的骨质疏松症，优选绝经后妇女严重的骨质疏松症，肿瘤性疾病，关节炎，在组织蛋白酶 K 活性存在条件下恶化的疾病，或在组织蛋白酶 K 抑制因子存在条件下得到改善的疾病；激活骨细胞中组织蛋白酶 K 的功能；抑制癌细胞中组织蛋白酶 K 的功能；抑制细胞中组织蛋白酶 K 的表达；抑制赘生细胞的生长的疾病。

与另一种治疗剂相联系的术语“有效量”指能够治疗或预防骨丢失疾病的剂量，尤其是严重的骨丢失疾病，优选严重的骨质疏松症，优选绝经后妇女严重的骨质疏松症，肿瘤性疾病，关节炎，在雌激素存在条件下加剧

的疾病，或在降钙素，例如鲑鱼降钙素存在条件下得到改善的疾病；激活骨细胞中降钙素，例如鲑鱼降钙素的功能；抑制癌细胞中降钙素，例如鲑鱼降钙素的功能；抑制细胞中降钙素，例如鲑鱼降钙素的表达；或抑制赘生细胞的生长而降钙素，例如鲑鱼降钙素发挥其治疗或预防作用的疾病。

“严重的骨丢失疾病”指如上定义的严重形式的骨丢失疾病或指几种严重形式的骨丢失疾病。

根据世界卫生组织（WHO）规定应这样理解“严重的骨质疏松症”，即严重的骨质疏松症在以下情况下被认为存在：骨矿物质含量在年轻成年人的平均值以下超过 2.5 SDs，而且至少存在一种所称作的脆性骨折（假定与骨质疏松症有关的骨折，因为它的发生是由于轻微创伤）。

术语“骨矿物质密度”或 BMD 指测定的特定的骨面积中矿物质质量。矿物质越多，骨密度越大。矿物质以克进行量度；测定的面积为平方厘米 - BMD 可描述为每平方厘米的克数。

术语“T-得分”是把骨密度与健康的 35 岁年轻成年妇女的平均值作比较而得出。T-得分以称为标准差(SD)的统计学测量为基础，SD 反应了与平均得分的差异。

“患者”可以是动物，包括但是不局限于例如哺乳动物，包括人、例如奶牛、猴子、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹤鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠，优选是人。

通过以下实施例作为例证对本发明做进一步描述。

实施例

实施例 1 男性血清 CTX-I 和口服鲑鱼降钙素

血清 CTX-I 或 CrossLaps® (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, cat. no. 4CRL4000) 是一种定量评价骨再吸收的酶免疫分析法，已经被 FDA 批准。它以抗来源于 1 型胶原 C-端肽的 EKAHD- β -GGR 氨基酸序列的两种高度特异性的单克隆抗体为基础。天冬氨酸残基(D)是 β -异构化的。将标准品、对照或未知的血清样品移液到包被链霉抗生物素蛋白的适当的微量滴定孔

中，随后加入生物素化的抗体和过氧化物酶结合的抗体的混合物。然后，产生 CTX 抗原、生物素化的抗体和过氧化物酶缀合的抗体之间的复合物，该复合物通过生物素化的抗体结合到链霉抗生物素蛋白表面。这一步后，在室温温育，排空微孔并冲洗。加入显色底物，用硫酸中止显色反应。最后，测定吸光度。

口服鲑鱼降钙素(SCT)对 CTX-I 的血清水平的影响通过在五周期的交叉设计中随机安排研究参与者（八位男性志愿者）接受三次单剂量 SCT，*verum* 静脉内输注 SCT 或安慰剂来进行研究（该研究在 Buchlin 等, *J Bone Miner Res.*, (2002);17:1478-1485 有详细描述）。

在口服和 iv SCT 后，血清 CTX-I 表现出骨吸收的显著剂量依赖性抑制作用，在治疗后 2-4 达到最低点，治疗后 24 小时逐渐恢复到治疗前水平。

实施例 2 绝经后妇女中血清 CTX-I/N-MID 骨钙蛋白和口服降钙素

N-MID[®] 骨钙蛋白 ELISA(Nordic Bioscience Diagnostics A/S, cat. no. 3OSC4000)是一种定量评价骨形成的酶免疫吸附分析，已经被 FDA 批准。它基于两种高度特异性的抗人骨钙蛋白的单克隆抗体的应用。使用识别中央区(氨基酸 20-29)的抗体作为捕获抗体并将识别 N-末端区(氨基酸 10-16)的过氧化物酶缀合的抗体用于检测。除了完整的骨钙蛋白 (氨基酸 1-49)，还检测了 N-末端-中间片段(氨基酸 1-43)。将标准品、对照和未知的血清样品移液到包被链霉抗生物素蛋白的适当的微量滴定孔中，随后加入生物素化的抗体和过氧化物酶缀合的抗体的混合物。在室温温育 2 小时后，洗涤微孔。加入显色底物，用硫酸中止显色反应。最后，测定吸光度。

在多中心、随机化、双盲法、安慰剂作对照和剂量分级的包括 277 位 55-85 岁研究参与者的临床试验中测试了绝经后妇女 CTX-I 和 N-MID[®] 骨钙蛋白对 SCT 的响应（该研究详见 Tankó 等., *J Bone Miner Res.*, in print）。研究参与者接受了活性治疗(日剂量 0.15、0.4、1.0mg 或每隔一日 2.5 mg 或 1.0mg)或安慰剂三个月，经常测定在药物施用前 24 小时内和施

用后一个月和三个月的血清 CTX-I 和 N-MID®骨钙蛋白。

首次给药后，与安慰剂组相比，血清 CTX-I 呈剂量依赖性减少(由基线减少 60.8 到 81.8%)。然而，N-MID®骨钙蛋白的变化不显著。这些数据表明 SCT 在保持骨形成的同时抑制骨的再吸收。