



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113260416 A

(43) 申请公布日 2021.08.13

(21) 申请号 202080007515.8

鹰桥俊之

(22) 申请日 2020.04.02

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(30) 优先权数据

11256

2019-071168 2019.04.03 JP

代理人 杨宏军 唐峥

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.06.28

A61P 5/18 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 43/00 (2006.01)

PCT/JP2020/015129 2020.04.02

A61K 9/08 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 47/02 (2006.01)

W02020/204117 JA 2020.10.08

A61K 47/10 (2006.01)

(71) 申请人 EA制药株式会社

A61K 47/12 (2006.01)

地址 日本东京都

A61K 47/26 (2006.01)

(72) 发明人 牧田良道 片冈大辅 久山和雄

A61K 31/198 (2006.01)

浅野谦司 芝崎僚太郎

山本爱希子 我妻广贵 鹤田敦

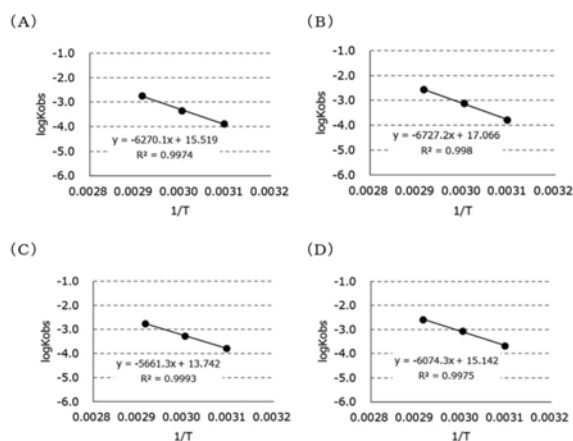
权利要求书1页 说明书25页 附图6页

(54) 发明名称

稳定性良好的医药组合物

(57) 摘要

本文中提供了下述的医药组合物,其含有3-
{[(2S)-2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基}-
5-氯-4-甲基苯磺酸、其制药学上允许的盐或它
们的溶剂合物,所述医药组合物具有8.0以下的
pH,并且医药组合物稳定性良好。



1. 医药组合物,其含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,所述医药组合物具有8.0以下的pH。

2. 如权利要求1所述的医药组合物,其含有pH调节剂及/或缓冲剂。

3. 如权利要求1或2所述的医药组合物,其中,pH调节剂为从由选自乙酸、柠檬酸、琥珀酸和酒石酸中的有机酸及它们的盐类;选自盐酸和磷酸中的无机酸及它们的盐类;以及选自氢氧化钠和氨水中的无机碱组成的组选择的1种或2种以上的组合。

4. 如权利要求1~3中任一项所述的医药组合物,其中,pH调节剂为从磷酸及其盐类中选择的1种或2种以上的组合。

5. 如权利要求1~4中任一项所述的医药组合物,其中,pH调节剂为磷酸一氢钠水合物和磷酸二氢钠。

6. 如权利要求1~5中任一项所述的医药组合物,其具有5.0~7.5的pH。

7. 如权利要求1~6中任一项所述的医药组合物,其具有6.0~7.0的pH。

8. 如权利要求1~7中任一项所述的医药组合物,其含有医药上可允许的等渗剂。

9. 如权利要求8所述的医药组合物,其中,等渗剂为从由氯化钠、D-甘露醇、甘油、浓缩甘油、葡萄糖和丙二醇组成的组中选择的1种或2种以上的组合。

10. 如权利要求9所述的医药组合物,其中,等渗剂为氯化钠。

11. 如权利要求1~10中任一项所述的医药组合物,其以下述方式使用:对于维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的成人患者,以有效成分为每天0.025mg~0.8mg的用量在透析结束时静脉内施予。

12. 如权利要求11所述的医药组合物,其中,所述用量为0.05mg~0.2mg。

13. 如权利要求11或12所述的医药组合物,其中,所述透析结束时为每周3~5次的透析时程中的各透析结束时。

稳定性良好的医药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸等、并且具有规定的pH的医药组合物。本发明涉及的医药组合物例如能够用于维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗用途。

背景技术

[0002] 钙受体也被称为钙敏感受体 (Calcium sensing receptor; CaSR), 其在1993年从牛甲状腺作为感知细胞外钙 (Ca^{2+}) 的G蛋白偶联7次跨膜型受体 (G-protein coupled receptor; GPCR) 而被克隆。钙受体感知细胞外的 Ca^{2+} 并使细胞内的 Ca^{2+} 浓度变化, 基于此而具有调节以甲状旁腺激素为代表的与 Ca^{2+} 代谢调节相关的激素等的产生的功能。

[0003] 近年来, 已发现作为钙受体激动剂的西那卡塞 (cinacalcet; CCT) 具有通过作用于甲状旁腺的钙受体来提高钙受体的 Ca^{2+} 敏感性、从而抑制甲状旁腺激素分泌的作用, 其已作为透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗药而上市。

[0004] 另外, 已发现钙受体也在肾、脑、甲状腺、骨、消化道中表达, 认为其与各种疾患相关。

[0005] 国际公开第2011/108690号 (专利文献1) 和日本特开2013-63971号公报 (专利文献2) 中, 作为钙受体激动剂, 公开了包含 (2S) -2-氨基-3- {[(3-氯-2-甲基-5-磺苯基) 氨基甲酰基] 氨基} 丙酸 (别名: 3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸) 的烷基胺衍生物或其盐。上述专利文献1和2公开了使用该烷基胺衍生物或其盐的甲状旁腺功能亢进症 (例如, 维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症) 的治疗剂、腹泻和消化性溃疡的治疗剂等。此外, 专利文献1和2也记载了将这些治疗剂制成经口用制剂或非经口用制剂 (例如, 透析患者用制剂)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1: 国际公开第2011/108690号

[0009] 专利文献2: 日本特开2013-63971号公报

发明内容

[0010] 发明所要解决的课题

[0011] 医药制剂、特别是液体制剂中, 稳定性在品质管理上是重要的, 所以即使在含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或其盐的医药中, 也期望提供稳定性良好的医药制剂。

[0012] 用于解决课题的手段

[0013] 本发明从稳定性的观点出发进行了深入研究, 结果, 提供以下记载的医药组合物、治疗方法等。

[0014] (1) 医药组合物, 其含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-

4-甲基苯磺酸、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,所述医药组合物具有8.0以下的pH。

[0015] (2) 如(1)所述的医药组合物,其含有pH调节剂及/或缓冲剂。

[0016] (3) 如(1)或(2)所述的医药组合物,其中,pH调节剂为从由乙酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸等有机酸及它们的盐类;盐酸、磷酸等无机酸及它们的盐类;以及氢氧化钠、氨水等无机碱组成的组中选择的1种或2种以上的组合。

[0017] (4) 如(1)~(3)中任一项所述的医药组合物,其中,pH调节剂为从磷酸及其盐类组成的组中选择的1种或2种以上的组合。

[0018] (5) 如(1)~(4)中任一项所述的医药组合物,其中,pH调节剂为磷酸一氢钠水合物和磷酸二氢钠。

[0019] (6) 如(1)~(5)中任一项所述的医药组合物,其具有5.0~7.5的pH。

[0020] (7) 如(1)~(6)中任一项所述的医药组合物,其具有6.0~7.0的pH。

[0021] (8) 如(1)~(7)中任一项所述的医药组合物,其含有医药上可允许的等渗剂。

[0022] (9) 如(8)所述的医药组合物,其中,等渗剂为从由氯化钠、D-甘露醇、甘油、浓缩甘油、葡萄糖和丙二醇组成的组中选择的1种或2种以上的组合。

[0023] (10) 如(9)所述的医药组合物,其中,等渗剂为氯化钠。

[0024] (11) 如(1)~(10)中任一项所述的医药组合物,其为液状的制剂(液体制剂)。

[0025] (12) 如(1)~(11)中任一项所述的医药组合物,其用于维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的处置。

[0026] (13) 如(1)~(12)中任一项所述的医药组合物,其以下述方式使用:对于维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的成人患者,以有效成分为每天0.025mg~0.8mg的用量在透析结束时静脉内施予。

[0027] (14) 如(13)所述的医药组合物,其中,所述用量为0.05mg~0.2mg。

[0028] (15) 如(13)或(14)所述的医药组合物,其中,所述透析结束时为每周3~5次的透析时程中的各透析结束时。

[0029] (16) 将(1)~(15)中任一项所述的医药组合物用于维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗方法。

[0030] (17) 医药制剂,其是将含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物、并且具有8.0以下的pH的医药组合物填充至小瓶(vial)、注射器、袋或瓶(bottle)中而得到的。

[0031] (18) 通过将含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物的医药组合物调节至8.0以下的pH从而稳定化的方法。

[0032] 对于上述(1)~(15)中任一项所述的医药组合物、上述(16)所述的治疗方法、上述(17)所述的医药制剂、以及上述(18)所述的稳定化方法而言,能够与以下的方式A~方式D的治疗用医药组合物或治疗方法中的用法及用量组合使用。

[0033] 方式A:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,其用于将3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基] 氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物以成人每天为选自0.01mg、0.025mg及

0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予。

[0034] 方式B:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,其用于将3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物以成人每天为选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予,并且降低副作用。

[0035] 方式C:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,其用于将3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物以成人每天为选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予,并且不显示显著的蓄积性。

[0036] 方式D:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,其用于将3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物以成人每天为选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予,并且长期施予。

[0037] 上述方式A~方式D中任一项所述的医药组合物或者治疗方法,其中,所述透析结束时为每周3~5次的透析时程中的各透析结束时。

[0038] 上述方式A~方式D中任一项所述的医药组合物或者治疗方法,其中,3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物为3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸钠或者它们的溶剂合物。

[0039] 上述方式A~方式D中任一项所述的医药组合物或者治疗方法,其中,3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物为3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸钠。

[0040] 对于上述(1)~(15)中任一项所述的医药组合物、上述(16)所述的治疗方法、上述(17)所述的医药制剂、以及上述(18)所述的稳定化方法而言,优选地能够与以下的[1]~[7]的医药组合物中的用法及用量组合使用。

[0041] [1]

[0042] 维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物,其含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物,所述医药组合物是以成人每天为0.025mg~0.8mg的用量在透析结束时静脉内施予的。

[0043] [2]

[0044] 维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物,其含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物,所述医药组合物是以成人每天为0.025mg~0.8mg的用量在透析结束时静脉内施予的,并且副作用被降低。

[0045] [3]

[0046] 维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物,其含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物,所述医药组合物是以成人每天为0.025mg~0.8mg的用量在透析结束时静脉内施予的,并且不显示显著的蓄积性。

[0047] [4]

[0048] 如[1]~[3]中任一项所述的医药组合物,所述医药组合物是以成人每天为0.025~0.4mg的用量静脉内施予的。

[0049] [5]

[0050] 如[1]~[4]中任一项所述的医药组合物,所述医药组合物是以成人每天为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予的。

[0051] [6]

[0052] 如[1]~[5]中任一项所述的医药组合物,其中,所述透析结束时为每周3~5次的透析时程中的各透析结束时。

[0053] [7]

[0054] 如[1]~[6]中任一项所述的医药组合物,其中,3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物为3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸钠或者它们的溶剂合物。

[0055] 或者,对于上述(1)~(15)中任一项所述的医药组合物、上述(16)所述的治疗方法、上述(17)所述的医药制剂、以及上述(18)所述的稳定化方法而言,能够与以下的方式E~方式G的医药组合物或者治疗方法中的用法及用量组合使用。

[0056] 方式E:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,所述医药组合物含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,其用于以所述有效成分为成人每天选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予,将血清中的PTH浓度调节为正常水平。

[0057] 方式F:维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗用医药组合物、或者治疗方法,所述医药组合物含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,其用于以所述有效成分为成人每天选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予,将血清中的PTH浓度及Ca浓度调节

为正常水平。

[0058] 方式G:用于将维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症患者的血清中PTH浓度调节为正常水平的医药组合物、或者方法,所述医药组合物含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,其中,以所述有效成分为成人每天选自0.01mg,0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg,0.8mg,0.4mg,0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予;以及,用于将维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症患者的血清中PTH浓度及Ca浓度调节为正常水平的医药组合物、或者方法,其中,将3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物以成人每天为选自0.01mg,0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg,0.8mg,0.4mg,0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予。

[0059] 另外,本发明还涉及试剂盒,其包含:3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物;以及,为了进行基于静脉内施予的维持性透析下的继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗而对透析结束时的成人每天的施予用量(例如,0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量)进行指示的标签及/或所附说明书。

[0060] 上述试剂盒可以还包含封装3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物的容器(例如,小瓶、安瓿)、及/或对该容器进行包装的盒子(包装体(package))。

[0061] 上述试剂盒中,3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物也可以为含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物、及制药学上允许的担载体(例如,氯化钠、磷酸氢二钠或水合物、磷酸二氢钠或水合物)的医药组合物。

[0062] 发明效果

[0063] 根据本发明,能够提供含有3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物的医药组合物,所述医药组合物的稳定性(例如,长期保存稳定性)良好。

附图说明

[0064] [图1]阿伦尼乌斯图(Arrhenius plot)(A:0.1mg/mL、pH1.1,B:0.1mg/mL、pH7.0,C:10mg/mL、pH1.1,D:10mg/mL、pH7.0)

[0065] [图2-1]为示出参考例2的双肾摘出大鼠中的单次静脉内施予后48小时后的血清iPTH浓度与施予用量的关系的图

[0066] [图2-2]为示出参考例2的双肾摘出大鼠中的单次静脉内施予后48小时后的血清Ca浓度与施予用量的关系的图

[0067] [图2-3]为对参考例2的双肾摘出大鼠中的单次静脉内施予后48小时后的存活数

量进行比较的图

[0068] [图2-4]为示出基于参考例4的各化合物施予的来自腹腔内肥大细胞的组胺游离率的图

[0069] [图2-5]为使用了三房室模型的P1血浆中浓度推移的3个施予用量同时拟合的图

[0070] [图2-6]为示出组入了反跳(rebound)的间接响应模型的示意图

[0071] [图2-7]为使用了组入了反跳的间接响应模型的P1的PK/PD分析的图

[0072] [图2-8]为示出透析患者中的预测PK和推定EC50值(>1.4ng/mL)的图

具体实施方式

[0073] 以下,详细地对本发明进行说明。

[0074] 本发明提供含有3- {[(2S)-2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基}-5-氯-4-甲基苯磺酸(以下有时称为“化合物A”)、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物、并且具有8.0以下的pH的医药组合物。以下,有时将该医药组合物称为“本发明的医药组合物”。

[0075] 本发明的一些方式的医药组合物可用于针对继发性甲状旁腺功能亢进症已发病或有可能发病的患者、具体为慢性肾病且持续地进行透析的患者来治疗继发性甲状旁腺功能亢进症。该医药组合物优选可用于长期施予。

[0076] “继发性甲状旁腺功能亢进症”是指由于肾功能障碍导致骨矿物质代谢异常,由此引发的刺激甲状旁腺的主要因素持续而发病的甲状旁腺功能亢进症,表示本发明的医药组合物的施予前的血清中的PTH浓度超出了一定范围的状态。PTH浓度可利用各种测定方法进行测定,有仅测定全长PTH而得到的全段(intact)PTH(iPTH)、仅测定具有生物活性的全长PTH而得到的整段(whole)PTH等。基于针对各测定值规定的透析患者的基准值,将PTH的测定值超出了一定范围的情况作为继发性甲状旁腺功能亢进症。通常根据iPTH的值诊断继发性甲状旁腺功能亢进症,具体而言,为iPTH超出300pg/ml的状态,根据情况,也包括iPTH超出240pg/ml的状态。

[0077] 需要说明的是,在低白蛋白血症(白蛋白为4g/dl以下)的情况下,校正血清Ca浓度是通过进行如下的校正而得到的值。

[0078] 校正血清Ca值(mg/dl) = 实测血清Ca值(mg/dl) + 4 - 血清白蛋白值(g/dl)

[0079] 继发性甲状旁腺功能亢进症的“治疗”的含义是指:通过针对继发性甲状旁腺功能亢进症已发病的患者施予本发明的医药组合物,由此使血清中的PTH浓度较之本发明的医药组合物施予前的浓度而言降低,优选降低至透析患者的基准值。进一步优选是指血清中的PTH浓度未降低至超出透析患者的基准值的下限值,且使上限值降低至透析患者的基准值。例如是指将血清中的PTH浓度调节为正常水平。此外,也可以包括:使血清中的PTH浓度降低至透析患者的基准值,并且抑制作为与继发性甲状旁腺功能亢进症相关的症状的甲状旁腺增生、矿物质代谢障碍(尤其是Ca和P)的进展,优选较之本发明的医药组合物的施予而言得到改善、或者使与矿物质代谢障碍相关的参数为透析患者的基准值内。

[0080] 本说明书中,“治疗”这样的术语以包含“预防”这样的含义而被使用。继发性甲状旁腺功能亢进症的“预防”的含义如下:针对本发明的医药组合物的施予前的血清中的PTH浓度在透析患者的基准范围内、但由于肾功能障碍而导致继发性甲状旁腺功能亢进症有可能发病的患者施予本发明的医药组合物,由此使血清中的PTH浓度的测定值不超出透析患

者的基准值的上限。

[0081] “副作用”是指在具有相同适应症的现有药剂中成为问题的副作用,具体而言,是指恶心・呕吐等消化器官症状、过敏性反应、味觉异常、低钙血症、基于低钙血症的心力衰竭的恶化、QT延长、麻痹、肌肉痉挛、心境不良、心率失常、血压降低、痉挛等。

[0082] “副作用被降低”是指:以具有相同适应症的现有药剂导致的副作用的发生率而言,在以规定的用法・用量施予的情况下,其低于现有药剂。具体而言,是指该副作用的发生率在本发明的医药组合物的施予患者中的20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、优选为1%以下。

[0083] “不显示显著的蓄积性”是指:即使本发明的医药组合物以规定的用法・用量持续地(1个月以上)施予,化合物A的血中浓度也没有与施予时间成比例地显著增加。

[0084] “可用于长期施予”是指较之具有相同适应症的现有药剂(西那卡塞、维拉卡肽)而言施予中止例少、适合长期施予的医药组合物。具体而言,是指1年以上的持续施予。

[0085] “调节为正常水平”是指使血清中的PTH浓度、或者Ca浓度被医师诊断为临床上没有问题的水平,优选成为基于各检查值规定的透析患者的基准值的范围内。更优选是指在规定的用法・用量的范围内施予,且在施予期间内不进行停药而调节为上述水平。

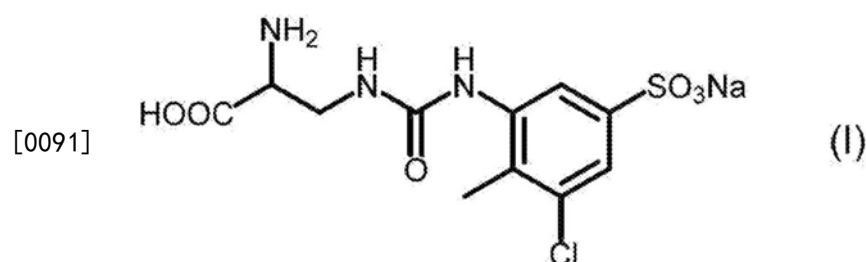
[0086] 透析患者的血清iPTH浓度的基准值在60pg/mL以上且300pg/mL以下的范围内,优选在150pg/mL以上且300pg/mL以下、或者60pg/mL以上且240pg/mL以下的范围内。

[0087] 透析患者的血清Ca浓度(低白蛋白血症的情况下为校正血清Ca浓度)的基准值通常在8.4mg/dl以上且10.0mg/dl以下的范围内。

[0088] 需要说明的是,即使有时暂时性地脱离上述基准值的范围、但仍被判断为不需要进行中断施予等处置的情况也被包含于正常水平中。

[0089] 本发明涉及的医药组合物含有化合物A、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物作为有效成分,并且含有医药用无毒性担载体等制药学上允许的担载体。本发明中使用的化合物A、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物为由下述式(I)表示的化合物、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物。

[0090] [化学式1]



[0092] 具有上述结构的化合物A、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物能够通过例如国际公开2011/108690号、日本特开2013-63971号公报等中公开的方法或者以其为基准的方法制备。化合物A的钠盐(化合物A1)能够通过后述的参考例1中记载的方法或者以其为基准的方法制备。

[0093] 本发明涉及的医药组合物为液体制剂的情况下,本发明涉及的医药组合物例如以0.01mg/mL~10mg/mL的浓度、优选以0.01mg/mL~5mg/mL的浓度、更优选以0.02mg/mL~2mg/mL的浓度而在组合物中含有化合物A、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物。

[0094] 本发明中使用的化合物A也包含盐的形态。作为本发明的有效成分的化合物A可形成盐的形态的情况下，它的盐只要是制药学上允许的盐或可食性的盐即可，例如，相对于所述式(I)中的酸性基团而言，可举出铵盐，与钠、钾、钙、镁、铝、锌等金属的盐，与三乙胺、乙醇胺、吗啉、吡咯烷、哌啶、哌嗪、二环己胺等有机胺的盐，与精氨酸、赖氨酸等碱性氨基酸的盐。相对于所述式(I)中的碱性基团而言，可举出例如与盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸等无机酸的盐，与乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、单宁酸、丁酸、海苯酸(hibenzoic acid)、帕莫酸(pamoic acid)、庚酸、癸酸、茶氯酸、水杨酸、乳酸、草酸、扁桃酸、苹果酸等有机羧酸的盐，与甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机磺酸的盐。这些盐可通过使该化合物与在医药品的制造中可以使用的酸或者碱接触来进行制造。

[0095] 优选化合物A的钠盐。

[0096] 本发明中化合物A或其盐可以是无水物，也可以形成水合物、醇合物等溶剂合物。此处所谓的“溶剂合”是指溶液中溶质分子或者离子被其相邻的溶剂分子强力地吸引，产生一个分子团的现象，例如当溶剂为水时称为水合。溶剂合物可以是水合物、非水合物中的任一者。作为非水合物，可使用醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇)、二甲基甲酰胺等。

[0097] 优选化合物A的钠盐的水合物。

[0098] 在以游离体的形式得到化合物A的情况下，可按照常规方法而转化为该化合物可形成的盐或者它们的水合物或它们的溶剂合物的状态。

[0099] 此外，在以该化合物的盐、水合物、或者溶剂合物的形式得到化合物A的情况下，可按照常规方法而转化为化合物A的游离体。

[0100] 化合物A可作为含有化合物A作为有效成分的医药组合物而进行静脉内施予。作为这样的医药组合物的适用方法，没有特别限定，可将有效成分与适合于注射等施予方法的液体的医药用无毒性担载体混合，以惯用的医药制剂的形态进行施予。本发明涉及的医药组合物通常为液状的制剂(液体制剂)。

[0101] 作为这样的制剂，可举出例如溶液剂、悬浮剂、乳剂等液体制剂的形态、冷冻干燥剂等形态。这些制剂可利用制剂上的常用手段进行制备。

[0102] 作为上述医药用无毒性担载体，可举出例如水(例如，注射用水)、生理盐水、一元或者多元醇(例如，甘油等)。另外，也可根据需要而适当添加pH调节剂、稳定化剂、乳化剂、等渗剂等惯用的添加剂。

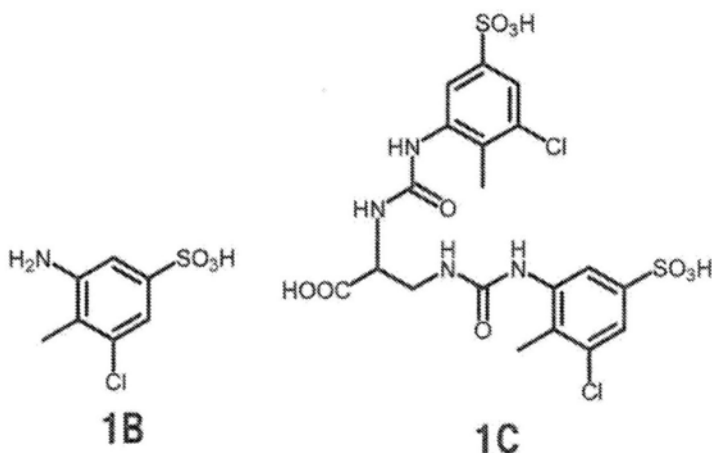
[0103] 本发明涉及的医药组合物具有8.0以下的pH。本件发明的其它的实施方式涉及的医药组合物的pH为例如1.0~8.0、1.5~7.5、2.0~7.5、3.0~7.5、4.0~7.5、5.0~7.5、6.0~7.5或者6.0~7.0。本发明的优选方式涉及的医药组合物具有5.0~7.5的pH，进一步优选具有6.0~7.0的pH。

[0104] 本发明中通过如上所述地调节医药组合物的pH，能够获得良好的稳定性。

[0105] 此处，已知从化合物A生成了下述分解产物(1B)及分解产物(1C)作为主要的分解产物。

[0106] [化学式2]

[0107]



[0108] 因此,保存中上述分解产物(1B)及分解产物(1C)的生成量能够作为稳定性的指标。本发明中通过将医药组合物的pH调节为8.0以下,在长期保存时能够抑制上述分解产物(1B)及分解产物(1C)的生成。本发明涉及的医药组合物在长期保存时,能够将分解产物(1B)及分解产物(1C)的生成量以合计计抑制至优选在组合物中相对于起初的化合物A的重量而言为6重量%以下、进一步优选为5重量%以下。

[0109] 此处,长期保存是指例如于5℃、6个月以上或者12个月以上;于15℃、6个月以上;于25℃、3个月以上;或者于40℃、1周以上的保存,优选是指于5℃、6个月以上或者12个月以上;于15℃、6个月以上;或者于25℃、3个月以上,更优选是指于5℃、6个月以上或者12个月以上;或者于15℃、6个月以上,进一步优选是指于5℃、12个月以上;或者于15℃、6个月以上。长期保存除了为上述各下限的期间以上之外,例如可以是于5℃、30个月以下;于15℃、12个月以下;于25℃、6个月以下;或者于40℃、1个月以下。

[0110] 所谓能够抑制保存时分解产物(1B)及分解产物(1C)的生成,可以换言之为化合物A或者其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物的残存率高。本发明涉及的医药组合物中的化合物A、其制药学上允许的盐或它们的溶剂合物的长期保存后的残存率优选在组合物中相对于起初的化合物A的重量而言为94重量%以上,更优选为95重量%以上。

[0111] 本发明的医药组合物中,pH能够通过pH调节剂及/或缓冲剂等调节。本发明中可用的“pH调节剂及/或缓冲剂”是通常可用于医药品制剂的pH调节剂及/或缓冲剂。

[0112] 此处可用的“pH调节剂”例如包含盐酸、硫酸及磷酸等无机酸及其盐,乙酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、及马来酸等有机酸及其盐,氢氧化钠、氨水等无机碱,或者葡甲胺等有机碱等,但限于此。本发明中优选可用的pH调节剂为乙酸、柠檬酸、琥珀酸及酒石酸等有机酸及它们的盐类,盐酸及磷酸等无机酸及它们的盐类,氢氧化钠、氨水等无机碱。尤其优选可用的pH调节剂为柠檬酸、柠檬酸钠、乙酸、乙酸钠、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠及磷酸氢二钠。它们可以单独使用,也可以组合2种以上而使用。pH调节剂可以为从磷酸及其盐类中选择的1种或2种以上的组合,优选为磷酸一氢钠水合物和磷酸二氢钠。

[0113] 此处可用的“缓冲剂”例如包含磷酸等无机酸及它们的盐,乙酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、及马来酸等有机酸及它们的盐,组氨酸、精氨酸等氨基酸及它们的盐类,或者氨丁三醇及葡甲胺等有机碱等,但限于此。本发明中优选可用的缓冲剂是乙酸、柠檬酸及酒石酸等有机酸及它们的盐类,组氨酸、精氨酸等氨基酸及它们的盐类。特别优选可用的缓冲剂为柠檬酸、柠檬酸钠、乙酸、乙酸钠、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠及磷酸氢二钠。它们可以单独

使用,也可以组合2种以上而使用。

[0114] 对于pH调节剂和缓冲剂而言,可以仅使用它们中的任一者,也可以使用两者。

[0115] 本发明的医药组合物中,pH调节剂及/或缓冲剂的含量可根据pH调节剂及/或缓冲剂的种类、作为目标的pH值等而适当地确定,例如在各种医药组合物中为0.0001~30重量%,优选为0.001~20重量%,进一步优选为0.005~10重量%。

[0116] 本发明的医药组合物根据需要可以除了pH调节剂及/或缓冲剂以外还包含可在医药领域中使用的添加剂。

[0117] 作为添加剂,没有特别限定,但可举出例如等渗剂、助溶剂及防腐剂等。

[0118] 作为等渗剂,可举出例如氯化钠、氯化钙、氯化钾、柠檬酸、柠檬酸钠、甘油、浓缩甘油、碳酸氢钠、乳酸钠、葡萄糖、丙二醇、聚乙二醇、D-甘露醇、磷酸、磷酸钠、磷酸二氢钾、磷酸氢钠、磷酸二氢钠等,但不限于此。优选为氯化钠、D-甘露醇、甘油、浓缩甘油、葡萄糖、及丙二醇。它们可以单独使用,也可以组合2种以上而使用。

[0119] 作为助溶剂,可举出例如乙醇、乙二胺、癸酸、L-谷氨酸、L-赖氨酸、氧化钙、氧化镁、倍半油酸山梨坦、D-山梨糖醇、烟酰胺、丙二醇、聚山梨酯80、聚桂醇等。

[0120] 作为防腐剂,可举出例如苯酚、乙二胺四乙酸钠、苯扎氯铵、氯甲酚、氯丁醇、水杨酸钠、对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸丁酯等。

[0121] 本发明的医药组合物中可以含有1种或者组合含有2种以上添加剂。

[0122] 本发明的医药组合物通常填充于容器中而被保存。作为容器,可举出例如玻璃容器及塑料容器等。作为塑料容器的材质,可举出例如聚乙烯、聚丙烯及环状聚烯烃等烯烃系树脂等。容器的形状无特别限定,但可举出例如小瓶、注射器、袋及瓶等。因此,本发明包括下述制剂,所述制剂是将含有化合物A并且具有8.0以下的pH的医药组合物填充至小瓶、注射器、袋或瓶中而得到的。

[0123] 本发明的医药组合物通常保存于2~8℃(例如,5℃)。

[0124] 对于本发明的医药组合物而言,例如将化合物A以成人每天为选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下、优选为0.025mg~0.8mg、更优选为0.025~0.4mg、进一步优选为0.05~0.2mg的用量在透析结束时静脉内施予。

[0125] 所谓“成人每天为选自0.01mg、0.025mg及0.05mg中的用量以上、且选自2.5mg、0.8mg、0.4mg、0.3mg及0.2mg中的用量以下”的化合物A,是指0.01mg~2.5mg、0.01mg~0.8mg、0.01mg~0.4mg、0.01mg~0.3mg、0.01mg~0.2mg、0.025mg~2.5mg、0.025mg~0.8mg、0.025mg~0.4mg、0.025mg~0.3mg、0.025mg~0.2mg、0.05mg~2.5mg、0.05mg~0.8mg、0.05mg~0.4mg、0.05mg~0.3mg、0.05mg~0.2mg中的任一种用量。化合物A为溶剂合物时,表示作为化合物A的非溶剂合物换算后的量,化合物A为盐的溶剂合物时,表示换算为游离的化合物A的非溶剂合物后的量。患者为日本人的情况下,优选为0.025mg~0.8mg。需要说明的是,优选的施予量存在根据人种的不同而不同的情况,例如,认为高加索人种、棕色人种的施予量通常需要为比日本人等蒙古人种的优选施予量更多的施予量。

[0126] 本发明的医药组合物是在进行透析时(透析时)施予的,因此,就本发明的医药组合物而言,在通常的透析时程为每周3次的情况下,表示在每周3次中的各透析时施予本发明的医药组合物。在这种情况下,在将一周的开始作为第一天的情况下,在例如第1天、第3

天、第5天进行透析,并在该透析时施予本发明的医药组合物,自下一周起按相同的时程重复进行。透析时程为每周4次的情况下,或者根据患者的状态等而暂时性地进行每周4次以上的透析的情况下,按与该每周4次以上的透析相同的时程来施予本发明的医药组合物。优选的是,在每周3~5次的透析时程中的各透析的透析结束时施予本发明的医药组合物。

[0127] 此处,“透析结束时”是指透析即将结束前,具体而言是指透析即将结束前的回血时。“静脉内施予”是指在静脉内直接施予药剂,但在透析患者中,优选为从透析回路静脉侧进行施予。

[0128] 进一步优选的是,在透析结束时的回血时向透析回路静脉侧注入。

[0129] 对于本发明的医药组合物而言,可以在包含其的包装体中含有记载有与使用相关的说明的记载物。作为记载物,可举出记载了与用途·效能、施予方法等相关的说明事项的任何效能说明书等。

[0130] 本发明的医药组合物可根据患者的症状而与钙剂、维生素D制剂联用。被联用的钙剂、维生素D制剂的用法·用量可根据血中Ca浓度的程度而适当地确定。

[0131] 实施例

[0132] 以下,通过实施例的记载来具体说明本发明,但本发明不被解释为受限于该记载。

[0133] 在后述的参考例1中记载了化合物A1及其合成方法的示例。

[0134] 此处,在实施例1A、1B、4A及4B中,各制剂的pH使用pH计(Mettler-Toledo公司,产品名:HM-30G)在制剂制备后进行测定。

[0135] 实施例1A

[0136] 在各缓冲液中溶解化合物A1而使其成为0.1mg/mL的浓度。将这些溶液分别注入玻璃小瓶中,于5℃分别保存。将各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间示于下述表1中。保存后按照以下记载的试验方法来算出残存率。

[0137] [表1]

[0138] 表1各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间

[0139]	pH	制备方法	保存期间(小时)
	1.1	混合0.2M盐酸水溶液100 mL和水100 mL	24、113、161
	2.0	混合0.2M盐酸水溶液26.0 mL和0.2M氯化钾水溶液174.0 mL	
	3.0	混合0.1M柠檬酸水溶液162.2 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液37.8 mL	
	4.0	混合0.1M柠檬酸水溶液123.8 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液76.2 mL	
	5.0	混合0.1M柠檬酸水溶液98.0 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液102.0 mL	
	6.0	混合0.1M柠檬酸水溶液75.0 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液125.0 mL	
	7.0	混合0.1M柠檬酸水溶液35.6 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液164.4 mL	

[0140] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备Prominence(岛津制作所公司制)及紫外吸光光度计(测定波长:254nm;Prominence(岛津制作所公司制))按照常规方法进行了分析。此时,作为色谱柱(column),使用了SUMIPAX ODS (3mm×150mm,5μm,SCAS制)。

[0141] 求得5℃时的各保存期间的化合物A1的残存率(%)的计算如下所述。

[0142] 各保存期间的化合物A1的残存率(%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/试样溶液

的峰面积的总和 $\times 100$

[0143] 将其结果示于下述的表2中。

[0144] [表2]

[0145] 表2 5℃时的残存率

[0146]

pH	残存率(%)		
	24小时	113小时	161小时
1.1	100	100	100
2.0	100	100	100
3.0	100	100	100
4.0	100	100	100
5.0	100	100	100
6.0	100	100	100
7.0	100	100	100

[0147] 根据本实施例,含有化合物A1的pH1.1~7.0的制剂于5℃稳定。

[0148] 实施例1B

[0149] 按照下述的表3,将化合物A1以2种浓度溶解在各缓冲液中。将这些溶液分别注入玻璃小瓶中,于5℃分别保存。将各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间示于下述的表3中。保存后按照以下记载的试验方法,算出化合物A1的残存率。

[0150] [表3]

[0151] 表3各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间

[0152]

浓度	pH	制备方法	保存期间(小时)
0.1 mg/mL	1.1	混合0.2M盐酸水溶液100 mL和水100 mL	23、141、570
10.mg/mL			
0.1 mg/mL	7.0	混合0.1M柠檬酸水溶液35.6 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液164.4 mL	
10.mg/mL			

[0153] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备Prominence(岛津制作所公司制)及紫外吸光光度计(测定波长:254nm;Prominence(岛津制作所公司制))按照常规方法进行了分析。此时,作为色谱柱,使用了SUMIPAX ODS(3mm $\times$ 150mm,5 μ m,SCAS制)。

[0154] 求得5℃时的各保存期间的化合物A1的残存率(%)的计算如下所述。

[0155] 各保存期间的化合物A1的残存率(%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/试样溶液的峰面积的总和 $\times 100$

[0156] 将其结果示于下述的表4中。

[0157] [表4]

[0158] 表4 5℃时的残存率

浓度 (mg/mL)	pH	残存率 (%)		
		23小时	141小时	570小时
[0159]	0.1	100	100	100
	10	100	100	100
	0.1	100	100	100
	10	100	100	100

[0160] 根据本实施例,不论化合物A1在制剂中的浓度为何,含有化合物A1的pH1.1和pH7.0的制剂于5℃均稳定。

[0161] 根据实施例1A及1B的结果,可知含有化合物A1的制剂与制剂中的化合物A1的浓度无关地在pH8.0以下时稳定。

[0162] 实施例2

[0163] 将以成为以下的表5的组成的方式称取的化合物A1、各缓冲液溶解在注射用水中,得到均匀的溶液。将这些溶液填充至玻璃安瓿并进行热封。实施例2-1~2-4及比较例的pH使用pH计S20 (Mettler-Toledo公司制) 全部在溶解后测定。

[0164] [表5]

[0165] 表5

成分	实施例2-1	实施例2-2	实施例2-3	实施例2-4	比较例
	pH3.0	pH4.5	pH6.0	pH7.0	pH8.5
化合物A1	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
10mM柠檬酸缓冲液	适量	-	-	-	-
10mM乙酸缓冲液	-	适量	-	-	-
10mM磷酸缓冲液	-	-	适量	适量	适量
注射用水	适量	适量	适量	适量	适量
合计	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL

[0167] 将填充至玻璃安瓿的各溶液于40℃保存1个月后,评价化合物A1的残存率及各有关物质的生成。评价使用液相色谱而如下进行。

[0168] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备 (ACQUITY UPLC H-Class;测定波长:210nm) 按照常规方法进行了分析。此时,作为色谱柱,使用了XSELECT CSH C18 (2.1mm×100mm,3.5μm,Waters制)。

[0169] 求得各保存期间的化合物A1的残存率 (%) 和各个有关物质的生成率 (%) 的计算如下所述。

[0170] 化合物A1的残存率 (%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/试样溶液的峰面积的总和×100

[0171] 各个有关物质 (%) = 试样溶液的各个有关物质的峰面积/试样溶液的峰面积的总和×100

[0172] 将其结果示于以下的表6中。如表6中所示,pH为3.0~7.0时,可将有关物质1B及1C的生成抑制在阈值以内 (即,有关物质1B及1C的合计为6%以内),是稳定的,与此相对,pH为

8.5时,超过了阈值,是不稳定的。根据以上的结果,当pH为3.0~7.0时,即使于40℃,保存稳定性也良好。

[0173] [表6]

[0174] 表6

[0175]

保存期间	评价项目	实施例2-1 pH3.0	实施例2-2 pH4.5	实施例2-3 pH6.0	实施例2-4 pH7.0	比较例 pH8.5
开始时	残存率 (%)	99.8	99.8	99.8	99.7	99.83
	1B (%)	--	--	0.06	--	--
	1C (%)	--	--	--	--	--
一个月	残存率 (%)	96.4	96.5	96.4	95.7	93.43
	1B (%)	3.03	3.38	2.98	1.98	0.98
	1C (%)	--	--	0.36	1.90	5.24

[0176] 根据本实施例,可以确认含有化合物A1的pH8.0以下的制剂于40℃在1个月内稳定。制剂的稳定性受到保存时的温度的很大影响,因此在各种温度条件下实施了保存稳定性试验。

[0177] 实施例3

[0178] 将以成为以下的表7的组成的方式称取的化合物A1、各缓冲液溶解在注射用水中,得到均匀的溶液。将这些溶液填充至玻璃安瓿并进行热封。实施例3的pH使用pH计HM-30R(东亚DKK制),全部在各保存期间内测定。

[0179] [表7]

[0180] 表7

[0181]

成分	0.1mg/mL溶液	10mg/mL溶液
化合物A1	0.1mg	10mg
氯化钠	9mg	7.4mg
10mM磷酸缓冲液	适量	适量
合计	1mL	1mL

[0182] 按照以下记载的试验方法评价了5℃、15℃及25℃时的化合物A1的残存率及各相关物质的生成。

[0183] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备(ACQUITYUPLC-Class;测定波长:210nm)按照常规方法进行了分析。此时,作为色谱柱,使用了XSELECT CSH C18(2.1mm×100mm,3.5μm,Waters制)。

[0184] 求得各保存期间的化合物A1的残存率(%)及各个相关物质(%)的计算如下所述。

[0185] 化合物A1的残存率(%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/试样溶液的峰面积的总和×100

[0186] 各个有关物质(%) = 试样溶液的各个类似物质的峰面积/试样溶液的峰面积的总和×100

[0187] 将以10mg/mL的浓度含有化合物A1制剂的结果示于表8中,以及,将以0.1mg/mL的浓度含有化合物A1的制剂的结果示于表9中。如表8及表9中所示,对于含有化合物A1的、pH为6.4~6.9的范围的制剂而言,与化合物A1的浓度无关地,在5~25℃的条件下(25℃时进一步为60%RH),于5℃保存的情况下30个月、于15℃保存的情况下12个月、于25℃保存的情况下6个月,各自获得了良好的保存稳定性。

[0188] 根据本实施例,可知pH为8.0以下的制剂与化合物A1的浓度无关地在5~25℃的条件下稳定。

[0189] [表8]

[0190] 表8

[0191]

保存条件	保存期间	化合物A1制剂 (10 mg/mL)				
		0M	3M	6M	12M	30M
5℃	pH	6.4	6.4	6.5	6.5	6.5
	残存率 (%)	99.91	99.89	99.86	99.84	99.73
	1B (%)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.04
	1C (%)	<0.03	<0.03	0.04	0.07	0.15
15℃	pH	6.4	-	6.5	6.5	-
	残存率 (%)	99.91	-	99.62	99.38	-
	1B (%)	<0.03	-	0.07	0.13	-
	1C (%)	<0.03	-	0.20	0.37	-
25℃ /60% RH	pH	6.4	6.4	6.8	-	-
	残存率 (%)	99.91	99.04	98.16	-	-
	1B (%)	<0.03	0.24	0.48	-	-
	1C (%)	<0.03	0.55	0.96	-	-

[0192] [表9]

[0193] 表9

[0194]

保存条件	保存期间	化合物A1制剂 (0.1 mg/mL)				
		0M	3M	6M	12M	30M
5℃	pH	6.5	6.5	6.5	6.7	6.6
	残存率 (%)	99.91	99.90	99.88	99.87	99.77
	1B (%)	<0.03	0.03	0.04	0.07	0.14
	1C (%)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03
15℃	pH	6.5	-	6.9	6.9	-
	残存率 (%)	99.91	-	99.67	99.49	-
	1B (%)	<0.03	-	0.22	0.39	-
	1C (%)	<0.03	-	<0.03	0.07	-
25℃ /60% RH	pH	6.5	6.7	6.6	-	-
	残存率 (%)	99.91	99.20	98.38	-	-
	1B (%)	<0.03	0.67	1.34	-	-
	1C (%)	<0.03	0.07	0.17	-	-

[0195] 此外,为了预测含有化合物A1的制剂的稳定性,进行了以下的试验。

[0196] 实施例4A

[0197] 在表10所示的各缓冲液中溶解化合物A1而使其成为0.1mg/mL的浓度。将这些溶液分别注入玻璃小瓶中,于60℃分别保存。将各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间示于下述表10中。保存后按照以下记载的试验方法算出残存率。

[0198] [表10]

[0199] 表10各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间

[0200]

pH	制备方法	保存期间 (小时)
1.1	混合0.2M盐酸水溶液100 mL和水100 mL	24、113、161
2.0	混合0.2M盐酸水溶液26.0 mL和0.2M氯化钾水溶液174.0 mL	
3.0	混合0.1M柠檬酸水溶液162.2 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液37.8 mL	
4.0	混合0.1M柠檬酸水溶液123.8 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液76.2 mL	
5.0	混合0.1M柠檬酸水溶液98.0 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液102.0 mL	
6.0	混合0.1M柠檬酸水溶液75.0 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液125.0 mL	
7.0	混合0.1M柠檬酸水溶液35.6 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液164.4 mL	

[0201] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备Prominence(岛津制作所公司制)及紫外吸光光度计(测定波长:254nm;Prominence(岛津制作所公司制))按照常规方法进行了分析。此时,作为色谱柱,使用了SUMIPAX ODS (3mm×150mm,5μm,SCAS制)。

[0202] 求得各保存期内的化合物A1的残存率(%)的计算如下所述。

[0203] 各保存期间内的化合物A1的残存率(%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/标准溶液的化合物A1的峰面积×100

[0204] 此处,“标准溶液的化合物A1”是指在表10所示的各缓冲液中溶解化合物A1而使其

成为0.1mg/mL的浓度后于5℃保存的溶液。根据实施例1的结果确认到,化合物A1的溶液于5℃保存的情况下是稳定的,因此作为标准溶液。

[0205] [表11]

[0206] 表11于60℃保存后的残存率

[0207]

pH	残存率 (%)		
	24 小时	113 小时	161 小时
1.1	97.8	92.7	90.2
2.0	98.1	92.4	90.1
3.0	98.3	91.5	88.9
4.0	98.1	91.5	88.5
5.0	98.0	91.3	88.0
6.0	98.1	91.5	88.3
7.0	98.2	91.0	87.8

[0208] 由得到的残存率算出60℃时的反应速率常数。将结果示于表12中。即使改变制剂的pH,60℃时的反应速率常数也未观察到大幅的变化。

[0209] [表12]

[0210] 表12 60℃时的反应速率常数

[0211]

pH	60℃时的反应速率常数
1.1	6.3×10^{-4}
2.0	6.5×10^{-4}
3.0	7.5×10^{-4}
4.0	7.6×10^{-4}
5.0	7.9×10^{-4}
6.0	7.8×10^{-4}
7.0	8.2×10^{-4}

[0212] 实施例4B

[0213] 按照下述表13,将化合物A1以2种浓度溶解在各缓冲液中,所述各缓冲液具有实施例4A中作为两个端点的pH。将这些溶液分别注入玻璃小瓶中,于50℃、60℃及70℃分别保存。将各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间示于下述表13中。保存后按照以下记载的试验方法,算出残存率。

[0214] [表13]

[0215] 表13各缓冲液的制备方法及化合物A1溶解液的保存期间

[0216]

浓度	pH	制备方法	保存期间(小时)
0.1 mg/mL	1.1	混合0.2M盐酸水溶液100 mL和水100 mL	23、141、570
10.mg/mL			
0.1 mg/mL	7.0	混合0.1M柠檬酸水溶液35.6 mL和0.2M磷酸氢二钠水溶液164.4 mL	
10.mg/mL			

[0217] 试验方法:针对保存后的溶液,使用液相色谱设备Prominence(岛津制作所公司制)及紫外吸光光度计(测定波长:254nm;Prominence(岛津制作所公司制))按照常规方法

进行了分析。此时,作为色谱柱,使用了SUMIPAX ODS (3mm×150mm, 5μm, SCAS制)。

[0218] 求得各保存期内的化合物A1的残存率(%)的计算如下所述。

[0219] 各保存期间内的化合物A1的残存率(%) = 试样溶液的化合物A1的峰面积/标准溶液的化合物A1的峰面积×100

[0220] 此处,“标准溶液的化合物A1”是指在表13所示的各缓冲液中溶解化合物A1而使其成为0.1mg/mL的浓度后于5℃保存的溶液。根据实施例1的结果确认到,化合物A1的溶液在于5℃保存的情况下是稳定的,因此作为标准溶液。

[0221] 将其结果示于表14中。

[0222] [表14]

[0223] 表14保存后的残存率

[0224]

pH	浓度 (mg/mL)	保存温度 (℃)	残存率 (%)		
			23小时	141小时	570小时
1.1	0.1	50	98.9	96.9	92.3
		60	97.8	92.0	76.7
		70	94.5	76.8	35.5
	10	50	96.2	96.4	89.5
		60	96.4	95.6	73.4
		70	92.5	84.2	36.5
7.0	0.1	50	99.6	97.7	90.9
		60	98.2	89.2	63.9
		70	93.8	68.0	21.1
	10	50	100.0	98.0	89.0
		60	97.2	86.3	61.0
		70	91.7	64.4	22.2

[0225] 由得到的残存率算出各保存温度下的反应速率常数。通过实施阿伦尼乌斯作图,算出任意温度下的反应速率常数(h^{-1})。作为一个示例,将25℃时的残存率预测示于表15及图1中。

[0226] [表15]

[0227] 表15 25℃时的残存率预测

[0228]

pH	浓度 (mg/mL)	Kobs (hr^{-1})	残存率 (%)		
			3M	6M	12M
1.1	0.1	3.01×10^{-6}	99.4	98.7	97.4
	10	5.55×10^{-6}	98.8	97.6	95.3
7.0	0.1	3.10×10^{-6}	99.3	98.7	97.4
	10	5.73×10^{-6}	98.8	97.6	95.2

[0229] 如表15所示,可知对于含有化合物A1的、pH为1.1及7.0的制剂而言,即使在25℃的条件下,也可以在12个月内获得良好的保存稳定性。

[0230] 参考例1

[0231] 3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸钠 (化合物A1) 的合成

[0232] (工序1)

[0233] 3- ({ (2S) -2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基]氨基甲酰基} 氨基) -5-氯-4-甲基苯-1-磺酸的合成

[0234] 向3-氨基-5-氯-4-甲基苯磺酸 (ACTS) 5g (22.56mmol) 中加入乙腈37.5mL (7.5L/kg vs ACTS)、吡啶3.81mL (47.38mmol, 2.1当量 (eq.)), 于25℃搅拌。滴入C1CO₂Ph 2.99mL (23.68mmol, 1.05当量), 搅拌30分钟后, 通过HPLC确认氨基甲酸酯反应结束。加入3-氨基-N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸甲酯盐酸盐5.92g (23.23mmol, 1.03当量), 滴入三乙胺9.75mL (69.93mmol, 3.1当量), 于25℃搅拌3小时。补加3-氨基-N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸甲酯盐酸盐0.4g (1.58mmol, 0.07当量)、三乙胺0.22mL (1.58mmol, 0.07当量), 通过HPLC确认脲化反应结束。加入甲磺酸7.32mL (112.8mmol, 5.0当量), 升温至50℃, 搅拌4小时。通过HPLC确认去保护结束后, 冷却至25℃, 加入乙腈37.5mL (7.5L/kg)、水7.5mL (1.5L/kg), 使固体析出。冷却至5℃, 熟化16小时。将析出的固体进行减压过滤, 用水/乙腈 (1/2) 20mL (4.0L/kg) 洗涤后, 于40℃减压干燥5小时, 以白色固体的形式得到目标产物7.72g (净重 (net) 7.20g, 87.3%)。

[0235] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.39 (bs, 3H), 8.16 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.28 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.78 (t, 1H, J=5.6Hz), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)

[0236] HRMS (FAB⁻): 计算值m/z (calcd for m/z) 364.0369 (M-H), 实际值m/z (found m/z) 364.0395 (M-H)

[0237] (工序2)

[0238] (2) 3- {[(2S) -2-氨基-2-羧基乙基]氨基甲酰基氨基} -5-氯-4-甲基苯磺酸钠的合成

[0239] 向工序1中得到的化合物10.64g (净重10.0g, 27.34mmol) 中添加水18mL (1.8L/kg vs 工序1的化合物), 于8℃搅拌。滴入48%氢氧化钠水溶液3.42mL (57.41mmol, 2.1当量), 用水1.0mL (1.0L/kg) 洗涤并转移残余溶液后, 于8℃搅拌15分钟。通过HPLC确认水解结束后, 升温至25℃, 加入48%的HBr aq. 约3.55mL, 调节pH为5.8。滴入异丙醇65mL (6.5L/kg), 确认目标产物的析出后, 熟化1小时。滴入异丙醇81mL (8.1L/kg), 于8℃熟化一夜。将析出的固体减压过滤, 用异丙醇20mL (2.0L/kg) 洗涤后, 于40℃减压干燥4小时, 以白色固体的形式得到目标产物10.7g (净重9.46g, 92.6%)。

[0240] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.76 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.00-7.50 (bs, 2H), 7.24 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.20 (t, 1H, J=5.6Hz), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)

[0241] 参考例2对于双肾摘出大鼠的血清Ca浓度及血清iPTH浓度而言的化合物A1的作用

[0242] 对7周龄的大鼠 (Cr1:CD (SD), 雄性) 51只进行6天的检疫・驯化后, 自手术4天前使其自由摄食100%蔗糖饲料。手术当天, 在异氟烷麻醉下, 从背部切开左右肾脏部位的皮肤, 揭下肾脏被膜并将肾动脉和静脉及输尿管用缝合线结扎后, 切除左右的肾脏。添加青霉素

溶解液并进行缝合,腹腔内施予生理盐水5mL后,放回饲养笼中。

[0243] 在双肾摘出手术翌日的受试物质施予日,在无麻醉的条件下使用毛细管从尾静脉采集约100 μ L血液,使用微量高速冷却离心机离心(10000rpm,5分钟,4 $^{\circ}$ C),分离血清后,使用Drychem分析装置(型号:富士Drychem 7000,制造商:FUJIFILM Medical Co.,Ltd.)测定血清Ca浓度,挑选血清Ca浓度为8.0mg/dL以上且小于14.0mg/dL的个体。

[0244] 在双肾摘出手术的翌日,针对挑选的动物基于当天的体重算出施予用量,向1组以各1mL/kg的容量向尾静脉内单次施予介质(生理盐水),向2组、3组及4组分别以各1mL/kg的容量向尾静脉内单次施予0.3、3及30mg/mL的化合物A1溶液,向5组、6组、7组及8组(每1组为5只)分别以各1mL/kg的容量向尾静脉内单次施予0.3、1、3及10mg/mL的比较化合物。在施予前(设为0小时)、施予24及48小时后,在无麻醉的条件下使用毛细管从尾静脉采集约300 μ L的血清用血液。将血清用血液于室温静置,在采血后30分钟以上且2小时以内使用微量高速冷却离心机离心(10000rpm,5分钟,4 $^{\circ}$ C),采集血清。

[0245] 然后,血清使用COBAS分析装置(型号:COBASINTEGRA 400plus,制造商:Roche Diagnostics K.K.)对Ca进行分析,将残余的血清在超低温冷冻库(设定温度为-80 $\pm$ 15 $^{\circ}$ C)中保存至iPTH测定日。在iPTH测定日将血清于室温融化,实施测定。

[0246] (化合物A1溶液)

[0247] 将338mg的化合物A1溶解于生理盐水10mL中,使用所得的30mg/mL的化合物A1溶液,利用生理盐水稀释,制备0.3mg/mL、1mg/mL的化合物A1溶液。

[0248] (此处,本发明还可包括除了参考例2~4中具体记载的化合物A1溶液以外的方式。)

[0249] (比较化合物溶液)

[0250] 将149mg的维拉卡肽(Ac-c(C)arrar-NH₂)的TFA盐(WO2011014707)使用生理盐水7mL及0.5N NaOH水溶液调节为pH6~8,然后加入生理盐水,使其成为10mL,制备10mg/mL的比较化合物溶液,利用生理盐水进行稀释,制备0.3mg/mL、1mg/mL的比较化合物溶液。

[0251] (结果)

[0252] (1) 双肾摘出大鼠的血清iPTH浓度

[0253] 施予前(0小时)的全部个体的血清iPTH浓度的平均值 $\pm$ 标准误差为231 $\pm$ 16pg/mL。通过施予0.3、3及30mg/kg的化合物A1,血清iPTH浓度降低,施予24小时后的平均值分别为140、138及118mg/dL,施予48小时后分别为338、280及245mg/dL。需要说明的是,在双肾摘出大鼠中单次静脉内施予30mg/kg化合物A1时,施予48小时后的血浆中化合物A1浓度推定为18.8 μ g/mL,维持了充分高于血清iPTH浓度降低作用的50%有效浓度EC₅₀值75ng/mL的浓度。

[0254] 另一方面,通过施予0.3、1、3及10mg/kg的比较化合物,也使血清iPTH浓度降低,施予24小时后的血清iPTH浓度的平均值分别为122、52、22及104mg/dL,施予48小时后分别为510、280、41及230(n=1)mg/dL。需要说明的是,在双肾摘出大鼠中单次静脉内施予3mg/kg比较化合物时,施予48小时后的血浆中比较化合物浓度推定为0.13 μ g/mL,维持了充分高于血清iPTH浓度降低作用的50%有效浓度EC₅₀值40ng/mL的浓度。针对施予48小时后的血清iPTH浓度与施予用量的响应关系,以逻辑斯蒂曲线进行了曲线拟合,结果,基于化合物A1及比较化合物施予的血清iPTH浓度的下限值分别被模拟为203.0pg/mL及48.18pg/mL(图2-

1)。

[0255] (2) 双肾摘出大鼠的血清Ca浓度

[0256] 施予前(0小时)的全部个体的血清Ca浓度的平均值±标准误差为 11.25 ± 0.28 mg/dL。

[0257] 通过施予0.3、3及30mg/kg的化合物A1,血清Ca浓度降低,施予24小时后的平均值分别为9.07、7.97及7.99mg/dL,在施予48小时后分别为10.24、8.55及8.14mg/dL。

[0258] 另外,通过施予0.3、1、3及10mg/kg的比较化合物,血清Ca浓度也降低,施予24小时后的血清Ca浓度的平均值分别为8.33、6.42、6.82及6.95mg/dL,施予48小时后分别为10.44、7.33、5.85及6.65(n=1)mg/dL。

[0259] 针对施予48小时后的血清Ca浓度与施予用量的响应关系,以逻辑斯蒂曲线进行了曲线拟合,结果,基于化合物A1及比较化合物施予的血清Ca浓度的下限值分别被模拟为8.072mg/dL及5.880mg/dL(图2-2)。

[0260] (3) 单次施予化合物A1及比较化合物后的双肾摘出大鼠存活数量

[0261] 各组的施予前的只数为5只。在施予48小时后,介质组及化合物A1施予组中,全部5只存活,与此相对,比较化合物施予组中,3mg/kg组的存活数量为4只,10mg/kg组的存活数量为1只(图2-3)。

[0262] 化合物A1为用于静脉内施予的CaSR活化剂。根据非临床成绩显示主要的排泄路径为肾排泄,向正常大鼠静脉内施予的情况下,迅速地从血浆中消失。肾功能衰竭模型大鼠中,施予48小时的血清iPTH及Ca浓度显示出充分的降低作用,但相对于用量的增加而言,上述浓度降低作用是缓慢的。

[0263] 另一方面,已经上市的具有相同作用机制的维拉卡肽用量依赖性地使血清iPTH及Ca浓度降低,但死亡大鼠数量用量依赖性地增加。

[0264] 由该结果表明,较之维拉卡肽而言,化合物A1具有不会使血清iPTH及Ca浓度下降至对生命维持出现影响的水平的有利效果,可用于控制肾损伤患者的血清iPTH及Ca浓度。

[0265] 参考例3化合物A1的针对狗的催吐性的研究

[0266] 使用了雄性比格犬(Nosan Beagle,月龄:14~87个月,体重:10.2kg~15.8kg)实施交叉试验。将参考例2中使用的0.3、1、10mg/kg的化合物A1溶液通过推注(bolus)施予(0.5mL/kg,1mL/sec)而施予至各用量为3~6例的狗,对刚刚施予后有无呕吐进行确认。施予在每1周实施1或2次,施予间隔设为2天以上。施予在饲喂前实施。

[0267] 观察施予前、刚刚施予后、施予后15及30分钟的症状。

[0268] (结果)

[0269] 将结果示于表16-1中。

[0270] [表16-1]

[0271] 表16-1呕吐状况

[0272]

	施予途径	用量 (mg/kg)	呕吐例数/施予例数
化合物A 1	静脉内	0.3	0 / 3
		1	0 / 3
		10	1 / 6

[0273] 在狗中,进行无呕吐例的1mg/kg施予时, $C_0=18.8\mu\text{M}$ 。根据后述的参考例5将人有效施予用量假设为0.1mg/人后,根据全部剂量同时拟合的分析结果, $C_0=0.0436\mu\text{M}$ 。

[0274] 由以上的结果可知,化合物A1的呕吐作用的对人药效边际 (margin) 为430倍以上。

[0275] 已知西那卡塞高频率地出现恶心、呕吐等消化器官症状,这成为阻碍持续性施予的主要因素。与此相对,本化合物A1在狗中出现呕吐的用量与人的施予用量有较大差异,因此,可以说是在人中较少出现呕吐等副作用、安全、且适合长期施予的医药组合物。

[0276] 参考例4使用了大鼠的腹腔内肥大细胞的组胺游离试验

[0277] 使用SD系雄性大鼠 (10周龄),按照Kimura等的方法 (Kimura T., Eur J Pharmacol. 2000Nov 3;407 (3):327-32.) 分离大鼠腹腔肥大细胞,向这些肥大细胞施予化合物A1,由此,按照Liu J等的方法 (Liu J JChromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2014Nov 15;971:35-42) 测定游离组胺的量,对化合物A1、比较化合物及阳性对照化合物48/80针对组胺游离的作用进行比较。即,从SD系大鼠中得到腹腔细胞悬浮液。向细胞浓度为 0.4×10^5 个细胞/ml的腹腔细胞悬浮液中添加受试物质,于37℃孵育30分钟后,测定细胞上清液中的组胺浓度。需要说明的是,使用维拉卡肽作为比较化合物,化合物A1及比较化合物使用与参考例2同样地配制为 $0.1\mu\text{M} \sim 1000\mu\text{M}$ 各5组的溶液,化合物48/80 (Sigma公司制) 以0.1mg/ml、10.0mg/ml的浓度使用。

[0278] 抑制率利用下式算出。

[0279] 抑制率 (%) = (各组的组胺浓度 (μM) - 阴性对照组的组胺浓度 (μM)) $\times$ 100 / (总组胺量测定组的组胺浓度 (μM) - 阴性对照组的组胺浓度 (μM))

[0280] (结果)

[0281] 如图2-4所示,显示化合物A1几乎不会引发游离组胺。另一方面,对于比较化合物而言,游离组胺量用量依赖性地增加。

[0282] 已知维拉卡肽有呈现过敏性反应的危险性,施予中需要充分注意。与此相对,确认到对于本化合物A1而言,由于被认为是过敏性反应的主要原因的组胺游离作用低,因此是呈现过敏性反应的可能性低、副作用被降低的医药组合物。

[0283] 参考例5临床第I阶段试验及临床有效量的设定

[0284] (1) 临床第I阶段试验 (P1)

[0285] 向健康的日本成年男性32例在绝食条件下单次静脉内施予0.01mg、0.1mg、1.0mg及2.5mg的受试药物 (化合物A1),针对药物动力学、药效学及安全性,以安慰剂作为对照基于双盲比较试验进行了研究。需要说明的是,对于试验药物而言,利用如下所述地配制的化

合物A1的小瓶制剂,根据施予用量而将所需用量用注射用灭菌水稀释,填充至注射筒中进行施予。

[0286] (化合物A1的小瓶制剂)

[0287] 将换算为脱水物的化合物A1 100mg、作为添加剂的氯化钠、磷酸氢二钠十二水合物及磷酸二氢钠二水合物溶解于注射用灭菌水10ml中并进行封装的小瓶制剂。

[0288] (此处,本发明还可包括除了在参考例5中具体记载的化合物A1的小瓶制剂以外的方式。)

[0289] (安慰剂)

[0290] 封装不含化合物A1的注射用灭菌水10ml的小瓶制剂

[0291] (结果)

[0292] 在以健康成年男子作为对象的第I阶段试验中,以安慰剂作为对照,单次静脉内施予0.01mg、0.1mg、1.0mg及2.5mg的化合物A1,结果,在血浆中大体以原型药的形式存在,并迅速消失。另外,相对于施予用量而大体以原型药的状态排泄至尿中,由此表明原型药的主要消失路径为肾排泄。在药效学评价中,自0.01mg施予组起确认到血清iPTH浓度较之施予前而言降低,血清iPTH浓度由于施予用量的上升而降低的时间是持续的。关于安全性,虽然在1.0mg以上的施予组中观察到呕吐等不严重・轻度的副作用,但未观察到其他成为问题的情况。

[0293] (2) 临床有效量的确定

[0294] 为了从P1的结果预测临床有效施予用量而实施了PK/PD分析。施予用量为2.5mg的结果由于被推定为过量施予而被从分析中排除,使用了施予用量为0.01mg、0.1mg及1mg时的PK(血浆中浓度平均值)及PD(将iPTH的平均值基于安慰剂组、及0小时值归一化而得到的值)数据。PK/PD分析使用了组入了反跳的间接响应模型。

[0295] 根据P1中的3个施予用量(0.01mg、0.1mg及1mg)的PK的结果,实施基于三房室模型的3个施予用量的同时分析,算出PK参数。(图2-5及表16-2)。

[0296] [表16-2]

[0297] 表16-2基于使用了三房室模型的P1血浆中浓度推移的3个施予用量同时拟合而得到的PK参数

[0298]	PK参数(±标准误差)
Vd (mL/kg)	90.9±11.4
Ke (hr ⁻¹)	1.28±0.15
K12 (hr ⁻¹)	0.658±0.136
K21 (hr ⁻¹)	0.819±0.049
K13 (hr ⁻¹)	4.42±1.80
K31 (hr ⁻¹)	6.89±1.33

[0299] 将算出的PK参数作为输入函数,实施基于组入了反跳的间接响应模型(图2-6)的PK/PD分析,算出健康成人的EC₅₀值。(图2-7及表16-3)。

[0300] [表16-3]

[0301] 表16-3基于使用了组入了反跳的间接响应模型的P1的PK/PD分析而得到的PD参数

[0302]

	PD 参数 (±标准误差)
EC ₅₀ (ng/mL)	0.421±0.167
E _{max} (比率)	0.920±0.027

[0303] 由算出的健康成人的EC₅₀值、以及正常大鼠及腺嘌呤模型大鼠(病况模型大鼠)的同样的分析结果,推定肾功能衰竭患者的EC₅₀值。首先,在大鼠中同样地算出EC₅₀值,结果,正常大鼠中为<22.9ng/mL,腺嘌呤模型大鼠中为74.8ng/mL。可以认为,大鼠中的正常、病况下的EC₅₀值的差异导致了在正常与病况下有较大差异的PK推移,因此,推测在人中也能够得到同样的趋势。因此,作为健康及肾功能衰竭患者之间的EC₅₀值的比例因子(scaling factor),设定为“>3.3”。通过将该比例因子应用于人,从而将肾功能衰竭患者的EC₅₀值推定为>1.4ng/mL。

[0304] 使用PK拟合的结果、及利用PK-sim(注册商标)算出的本药物的肾消失的贡献率(3.2%),实施肾功能衰竭患者的PK预测模拟。使用本PK预测模拟、和之前推定的肾功能衰竭患者的EC₅₀值>1.4ng/mL,预测肾功能衰竭患者中本药物的血浆中浓度能维持72小时的EC₅₀值的施予用量,作为推定临床有效施予用量。结果,在施予0.06mg/人时,估算为72小时、大于1.4ng/mL(图2-8)。考虑到推定EC₅₀值大于1.4ng/mL,预测临床有效施予用量=0.1mg/人。

[0305] 参考例6临床第I/II阶段试验

[0306] 以维持性血液透析下的SHPT患者作为对象,针对单次或重复静脉内施予化合物A1时的药物动力学、药效学及安全性,实施以安慰剂作为对照的双盲比较试验,进行了研究。

[0307] 单次施予:施予用量基于参考例5中算出的临床有效施予用量而设为0.025mg、0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.4mg、0.6mg、0.8mg这7个等级(step)。试验药物在试验药物施予日的透析结束后2小时以上且4小时以内尽可能缓慢地在60秒以内施予至静脉内。需要说明的是,对于试验药物而言,利用如下所述地配制的化合物A1的小瓶制剂,根据施予用量而将所需用量用注射用灭菌水稀释,填充至注射筒中进行施予。

[0308] 重复施予:施予用量基于参考例5中算出的临床有效施予用量而设为0.05mg、0.1mg、0.2mg这3个等级。试验药物自试验药物施予开始日起于22天内每周3次(合计施予9次)地在透析即将结束前注入(静脉注射)至透析回路静脉侧。需要说明的是,对于试验药物而言,利用如下所述地配制的化合物A1的小瓶制剂,根据施予用量而将所需用量用注射用灭菌水稀释,填充至注射筒中进行施予。

[0309] 按照规定的评价时程,对各种评价项目进行评价。

[0310] (化合物A1的小瓶制剂)

[0311] 在注射用灭菌水10ml中溶解换算为脱水物的化合物A1 1mg、作为添加剂的氯化钠、磷酸氢二钠十二水合物和磷酸二氢钠二水合物并进行封装的小瓶制剂。

[0312] (此处,本发明还可包括除了在参考例6中具体记载的化合物A1的小瓶制剂以外的方式。)

[0313] (安慰剂)

[0314] 封装不含化合物A1的注射用灭菌水10ml的小瓶制剂

[0315] (结果)

[0316] (1) 单次施予44例(化合物A1施予组:29例,安慰剂施予组:15例)

[0317] 药物动力学评价:血浆中化合物A1的C_{max}及AUC伴随施予用量的增加而增加。 $t_{1/2}$ 为65.0~122小时。在施予66小时后,实施血液透析,结果,刚刚透析后的血浆中化合物A1浓度较之即将透析前的值而言降低了75~81%。

[0318] 血清iPTH浓度:通过单次施予,血清iPTH浓度在化合物A1施予组中较之刚刚施予后而言降低,该效果维持至施予66小时后(即将透析前)。需要说明的是,该血清iPTH浓度变化率在施予66小时后如下:0.025mg施予组中降低27%,0.05mg施予组中降低48%,0.1mg施予组中降低44%,0.2mg施予组中降低57%,0.4mg施予组中降低78%,0.6mg施予组中降低69%,0.8mg施予组中降低66%。

[0319] 安全性:在单次施予中,于0.4mg以上的施予组的用量观察到被判断为存在因果关系的呕吐,在0.6mg施予组中观察到恶心,但均是不严重、轻度的情况,未观察到其他在临床上成为问题的现象。

[0320] (2) 重复施予39例(化合物A1施予组:28例,安慰剂施予组:11例)

[0321] 药物动力学评价:在重复施予中,在血浆中主要以原型药的形式存在。另外,最大透析间隔后的透析前化合物A1谷浓度大致是恒定的,由此表明透析前的血浆中化合物A1谷浓度不会由于重复施予而上升。即,可知本发明的医药组合物通过透析而被快速除去,不具有蓄积性。

[0322] 血清iPTH浓度:通过重复施予,血清iPTH浓度在化合物A1施予组中于试验期间降低,维持了该效果。需要说明的是,该血清iPTH浓度变化率于试验第22天(第9次施予化合物A1的3天后)在0.05mg施予组中降低了8%,在0.1mg施予组中降低了25%,在0.2mg施予组中降低了36%。

[0323] 安全性:在重复施予中,在0.2mg施予组、0.05mg施予组中观察到校正Ca减少,但在任一病例中均为轻度,未导致安全性上重大的问题。在0.1mg施予组的病例中,未观察到校正Ca减少。

[0324] 由上述结果表明,本发明的医药组合物在针对日本人于成人每天为0.025mg~0.8mg的范围内使用的情况下,副作用少,可用作继发性甲状旁腺功能亢进症的预防或治疗剂。

[0325] 产业上的可利用性

[0326] 本发明的医药组合物能够提供稳定性良好的、维持性透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗剂。

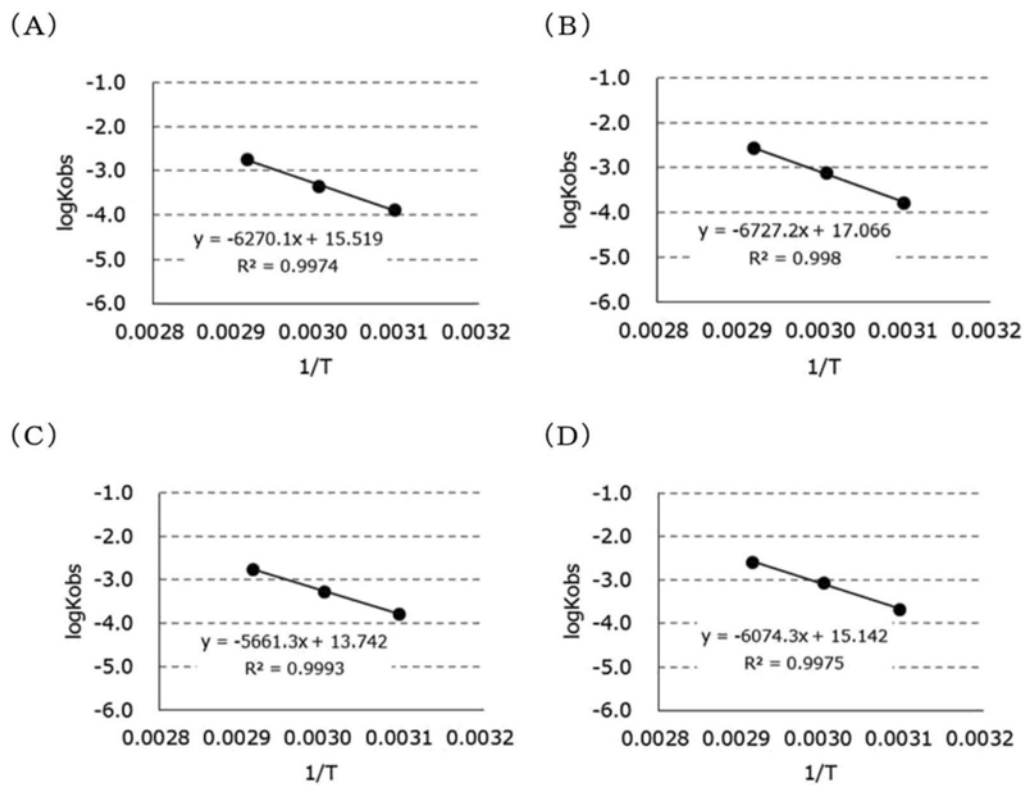


图1

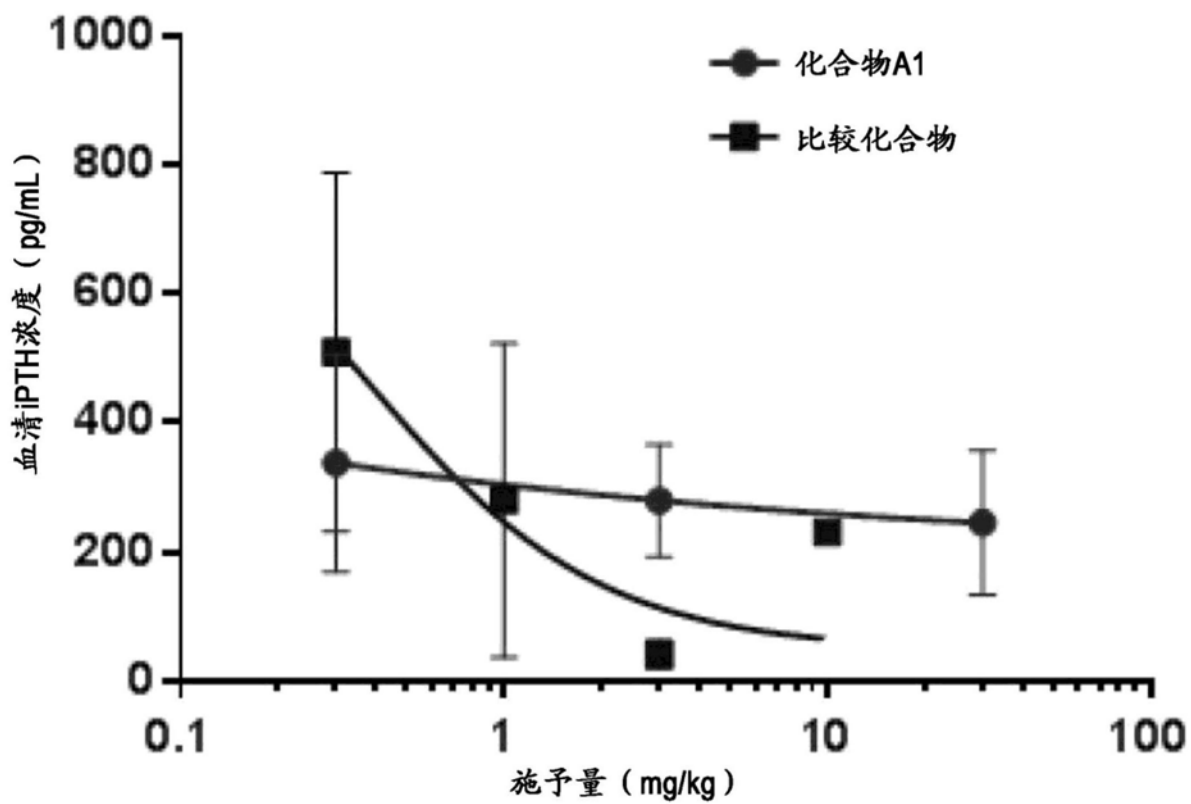


图2-1

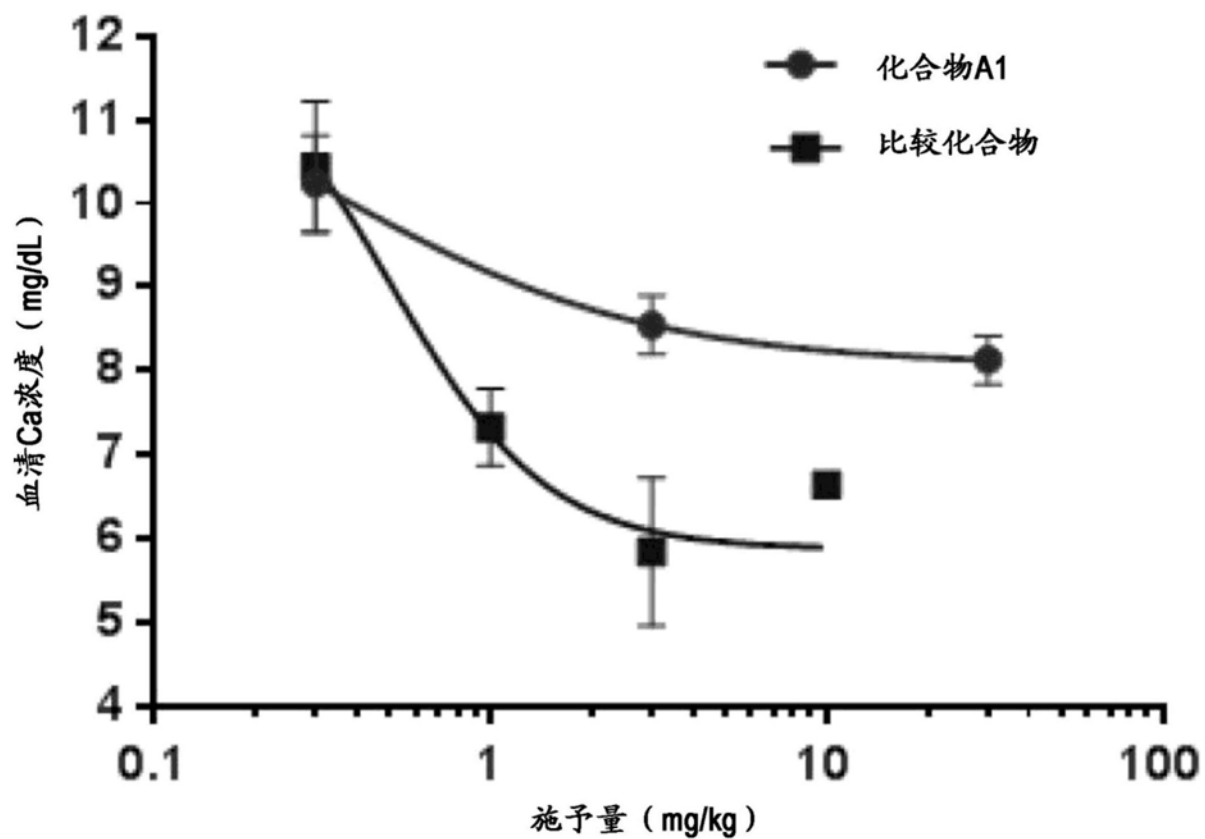


图2-2

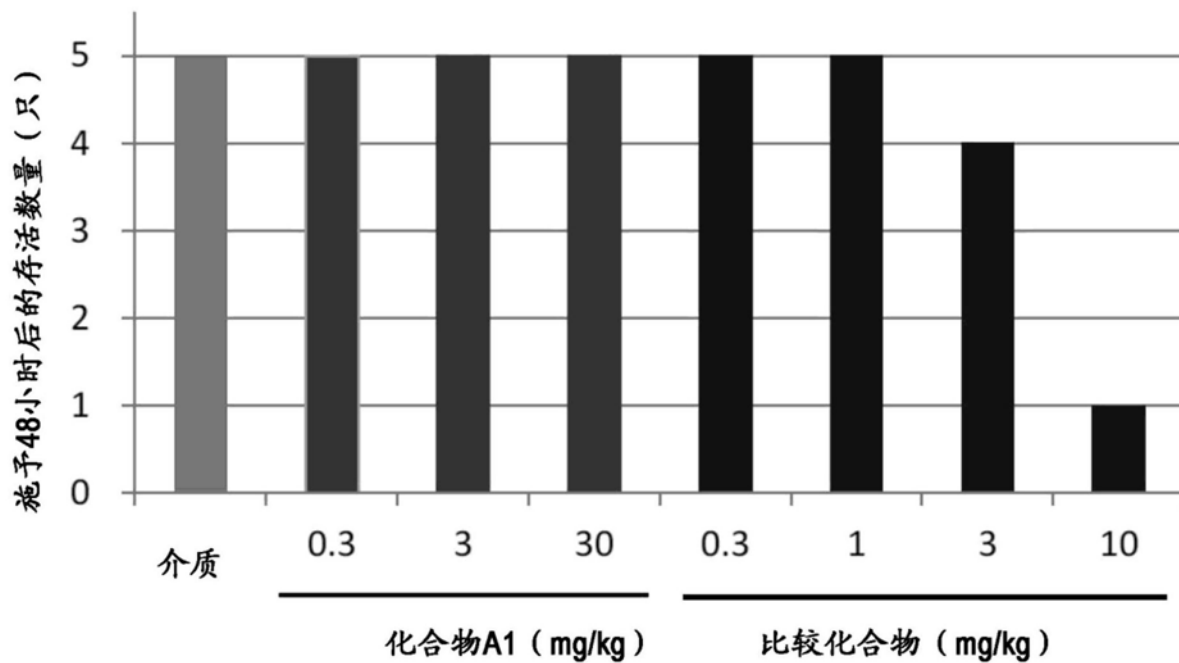


图2-3

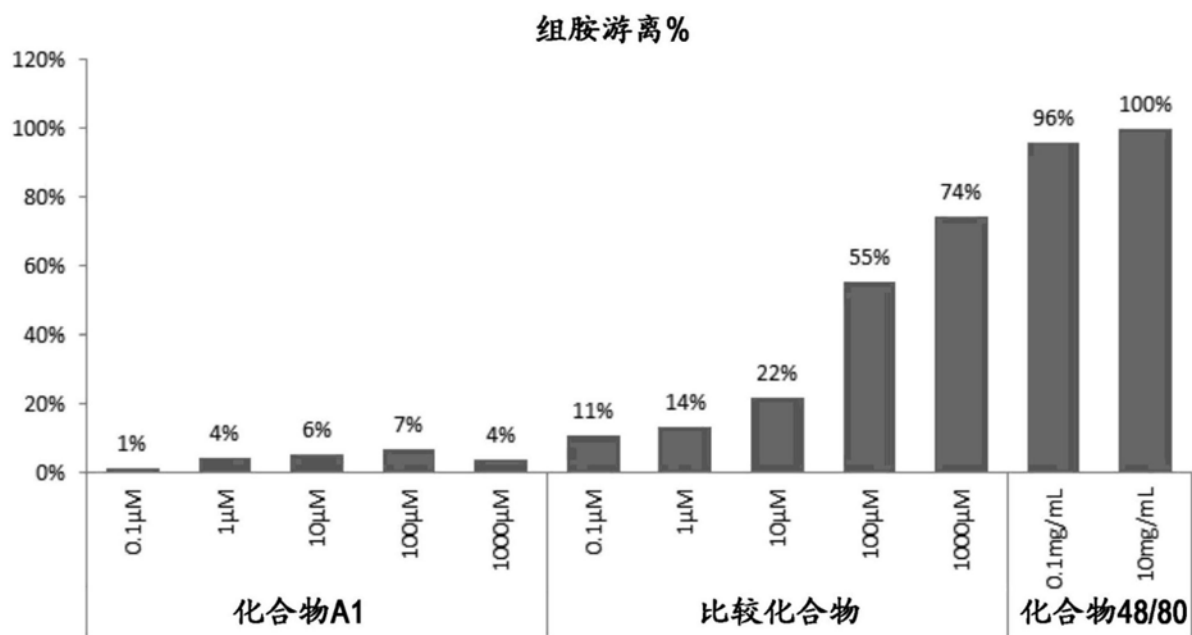


图2-4

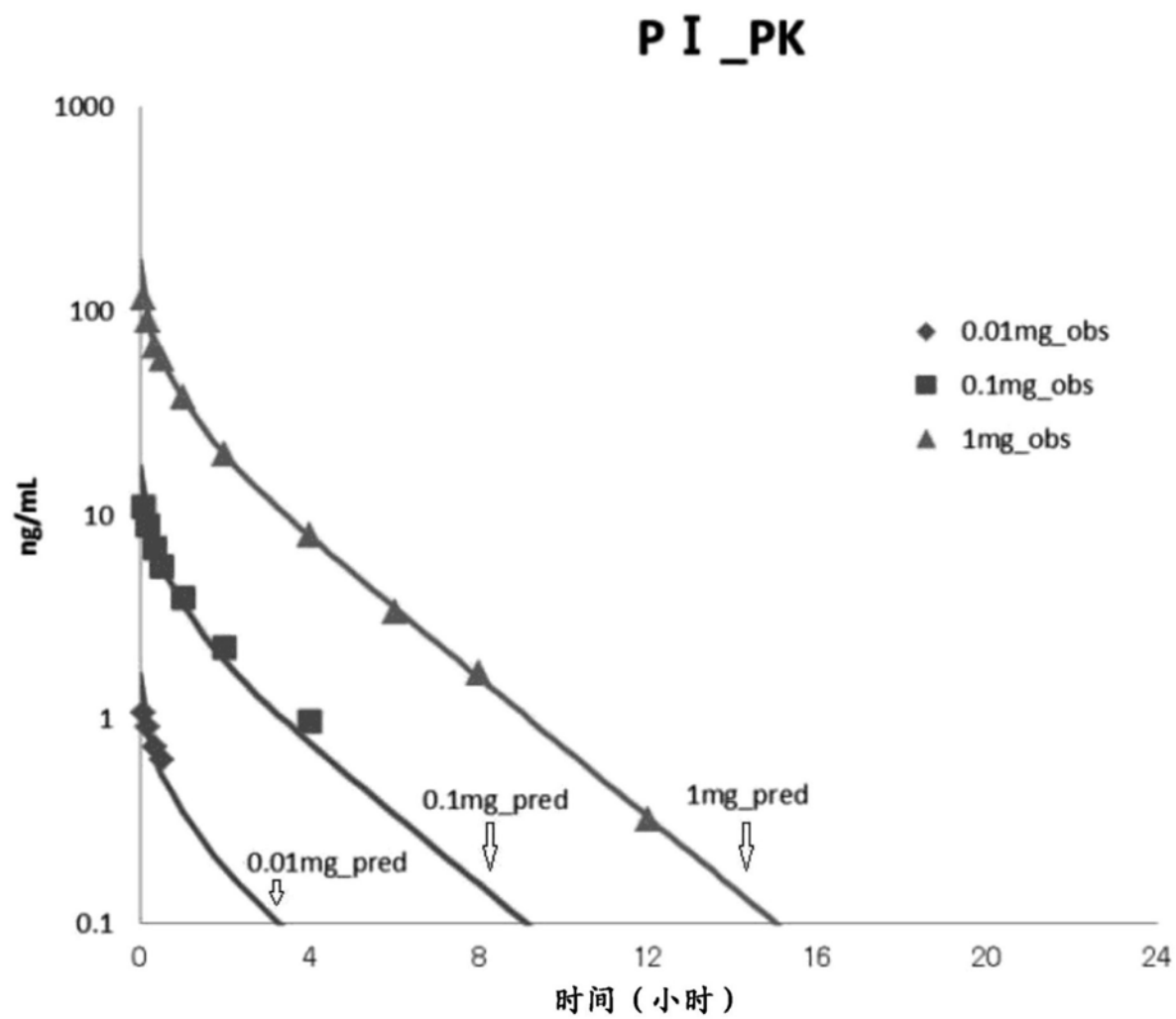


图2-5

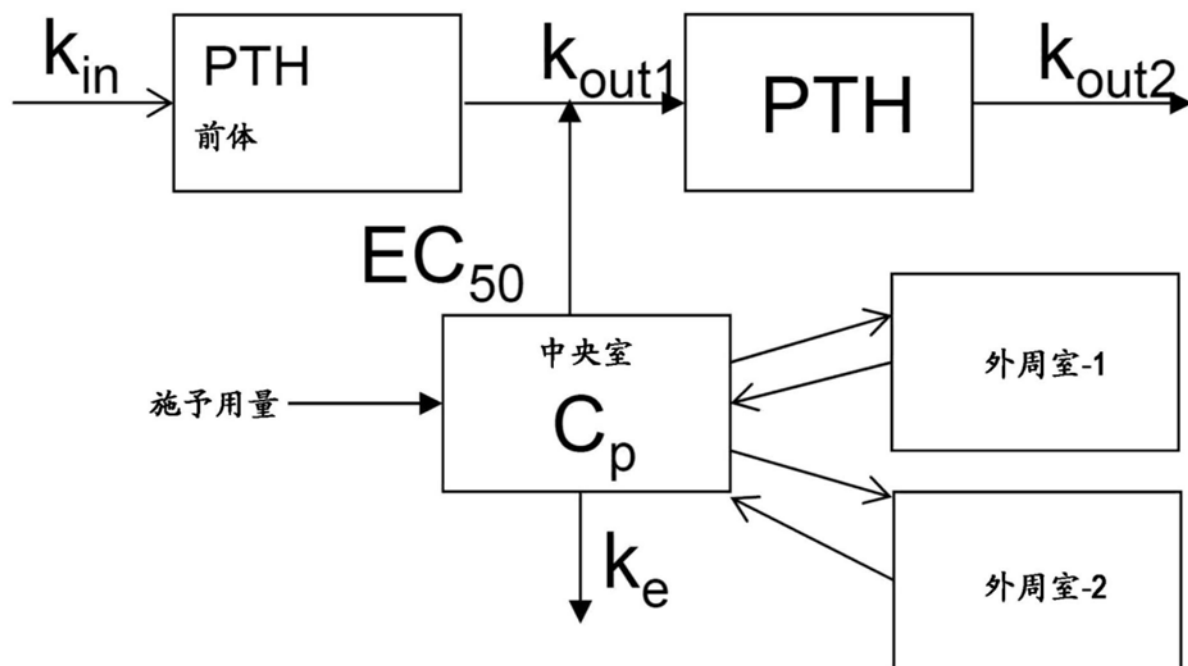


图2-6

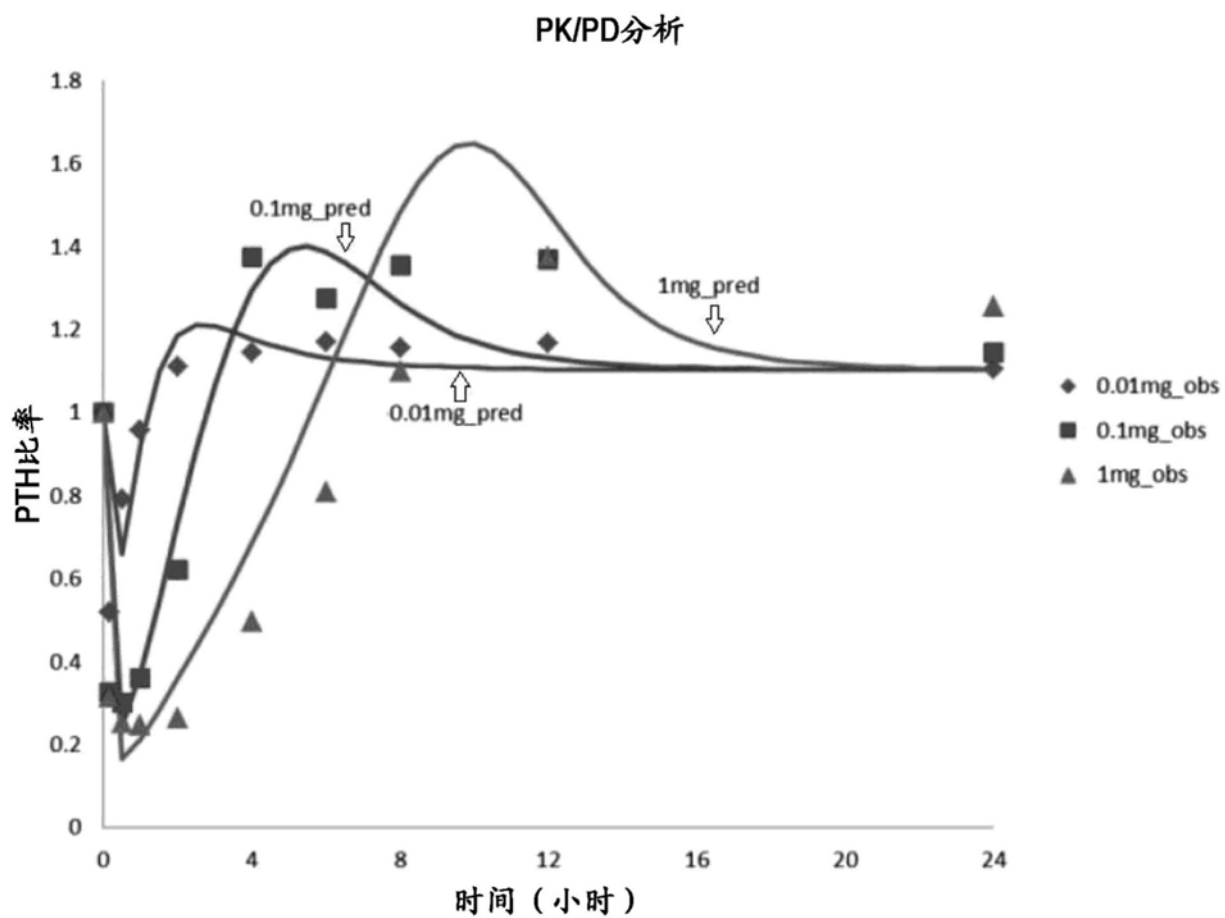


图2-7

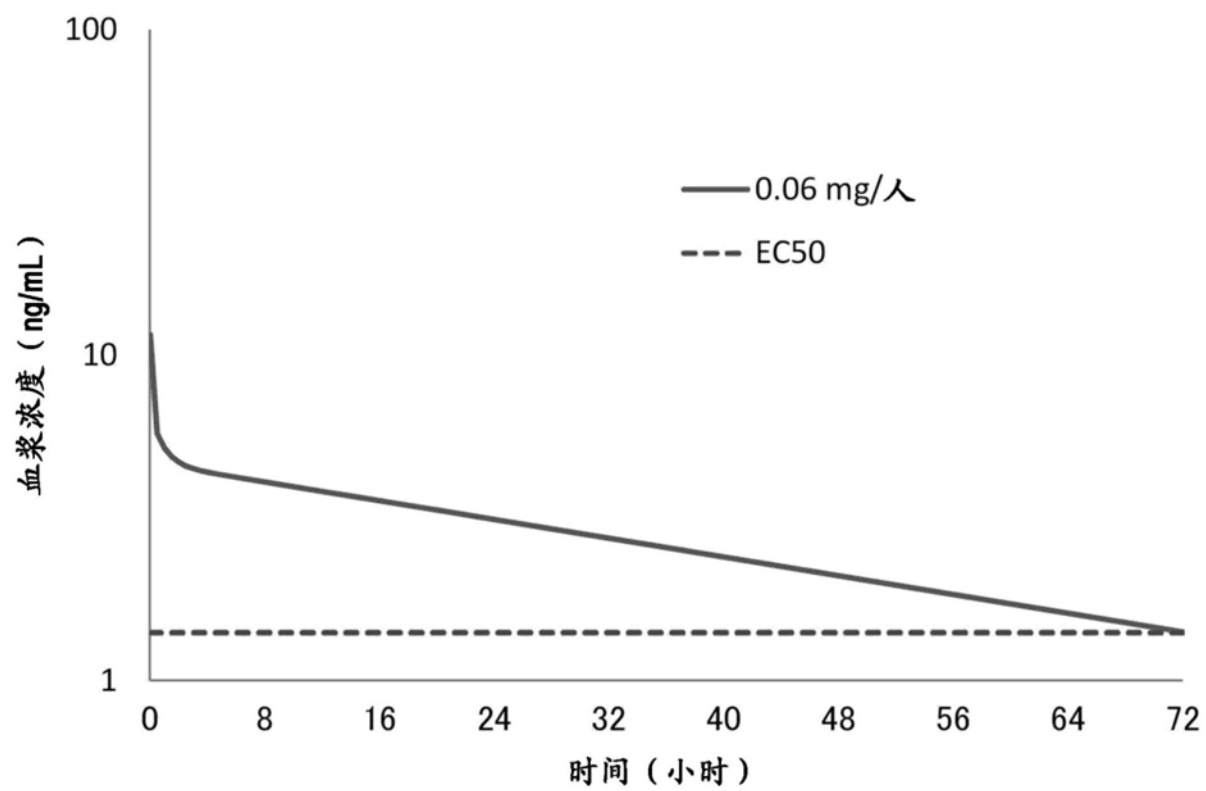


图2-8