

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03808809.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/59 (2006.01)

C07C 401/00 (2006.01)

A61P 5/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100421667C

[22] 申请日 2003.4.17 [21] 申请号 03808809.6

[30] 优先权

[32] 2002.4.19 [33] US [31] 10/127,005

[86] 国际申请 PCT/US2003/012013 2003.4.17

[87] 国际公布 WO2003/088976 英 2003.10.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.19

[73] 专利权人 骨疗国际公司

地址 美国威斯康星

[72] 发明人 理查德·B.·马兹斯

斯蒂芬·A.·斯特拉格内尔

乔伊丝·C.·孔特森

[56] 参考文献

US5414098A 1995.5.9

CN1185109A 1998.6.17

CN1157818A 1997.8.27

US4929610A 1990.5.29

继发性甲状旁腺机能亢进的间歇性 1 α -OH - 维生素 D2 的治疗. 张鍾儒. 国外医学内分泌学分册, 第 12 期. 2001

维生素 D 状态. 刘海珍等. 国外医学妇幼保健分册, 第 12 卷第 1 期. 2001

审查员 杜文华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 6 页 说明书 36 页

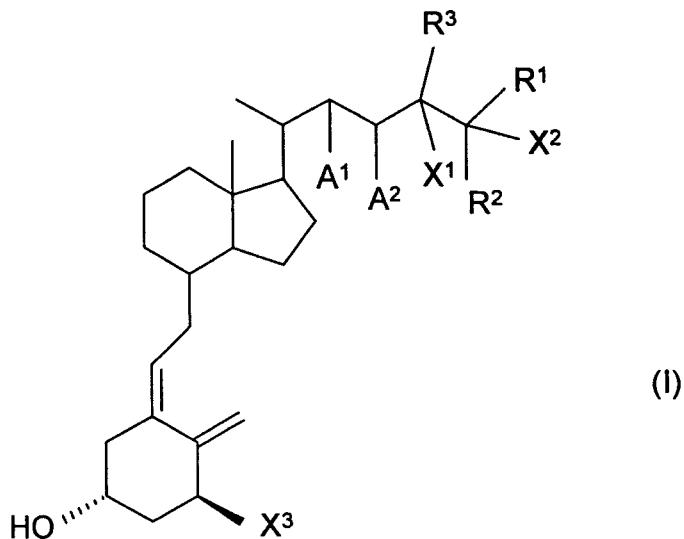
[54] 发明名称

活性维生素 D 化合物在制备用于治疗和预防
甲状旁腺机能亢进的药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗与衰老和/或 ARVDD 有关的甲状旁腺机能亢进的治疗方法，其包括使用各种有效的治疗方案给药有效量的活性维生素 D 化合物。本发明还涉及用于治疗和预防 ARVDD 综合症中所包括的以下一种或多种病症的方法：(1)原发性维生素 D 缺乏；(2)1, 25-(OH)₂D₃缺乏；以及(3)1, 25-(OH)₂D₃抗药性。

1、式(I)的活性维生素D化合物在制备用于在人类患者中治疗甲状旁腺机能亢进的药物中的应用：



其中：A¹和A²分别是氢或一起代表在C-22和C-23之间形成双键的碳—碳键；R¹和R²可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是R¹和R²不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成C₃—C₈环碳环；R³是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X¹是氢或羟基；X²是氢或羟基，或者与R¹或R²构成双键；X³是氢或羟基，其条件是X¹、X²或X³中至少一个是羟基，其中所述药物以10μg—300μg、每两周一次至每12周一次的阶段性剂量向人类给药。

2、如权利要求1所述的应用，其中所述活性维生素D是1α—羟基维生素D₄、1α，25—二羟基维生素D₂、1α—羟基维生素D₂、1α，24

—二羟基维生素 D₂、1 α , 24, 25—三羟基维生素 D₂、1 α , 25—二羟基维生素 D₃、1 α —二羟基维生素 D₃、1 α , 25—二羟基维生素 D₄、1 α , 24, 25—三羟基维生素 D₄、24—羟基维生素 D₂或 24—羟基维生素 D₄。

3、如权利要求 1 所述的应用，其中所述药物的剂量为 20 μg —100 μg 。

4、如权利要求 1 所述的应用，其中所述药物为口服或非胃肠道给药剂型。

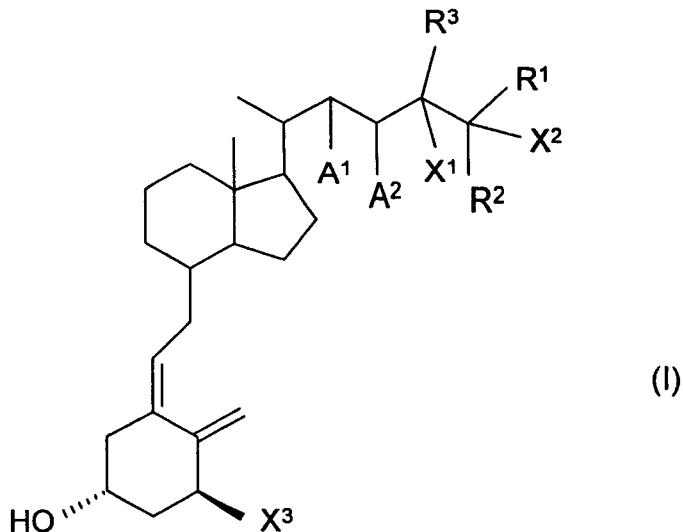
5、如权利要求 4 所述的应用，其中所述药物为静脉内给药剂型。

6、如权利要求 4 所述的应用，其中所述药物为通过鼻咽吸收、粘膜吸收或经皮吸收的非胃肠道给药剂型。

7、如权利要求 4 所述的应用，其中所述药物为口服给药剂型。

8、如权利要求 1 所述的应用，其中所述药物与磷酸盐结合剂共同给药。

9、式 (I) 的活性维生素 D 化合物在制备用于在人类患者中治疗甲状腺机能亢进的药物中的应用：



其中：A¹和A²分别是氢或一起代表在C—22和C—23之间形成双键的碳—碳键；R¹和R²可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是R¹和R²不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成C₃—C₈环碳环；R³是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X¹是氢或羟基；X²是氢或羟基，或者与R¹或R²构成双键；X³是氢或羟基，其条件是X¹、X²或X³中至少一个是羟基，其中所述药物以100μg—300μg、每周一次至每12周一次的阶段性剂量向人类给药。

10、如权利要求9所述的应用，其中所述活性维生素D是1α—羟基维生素D₄、1α，25—二羟基维生素D₂、1α—羟基维生素D₂、1α，24—二羟基维生素D₂、1α，24，25—三羟基维生素D₂、1α，25—二羟基维生素D₃、1α—二羟基维生素D₃、1α，25—二羟基维生素D₄、1α，24，25—三羟基维生素D₄、24—羟基维生素D₂或24—羟基维生素D₄。

11、如权利要求 9 所述的应用，其中所述药物为口服或非胃肠道给药剂型。

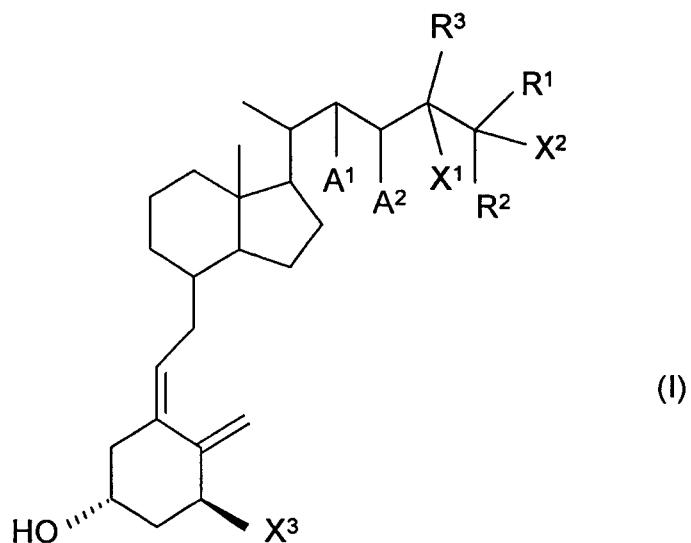
12、如权利要求 11 所述的应用，其中所述药物为通过鼻咽吸收、粘膜吸收或经皮吸收的非胃肠道给药剂型。

13、如权利要求 11 所述的应用，其中所述药物为静脉内给药剂型。

14、如权利要求 11 所述的应用，其中所述药物为口服给药剂型。

15、如权利要求 6 所述的应用，其中所述药物与磷酸盐结合剂共同给药。

16、一种药盒产品，其包括含有式 (I) 的活性维生素 D 化合物的药物，



其中：A¹和 A²分别是氢或一起代表在 C-22 和 C-23 之间形成双键的碳—碳键；R¹和 R²可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代

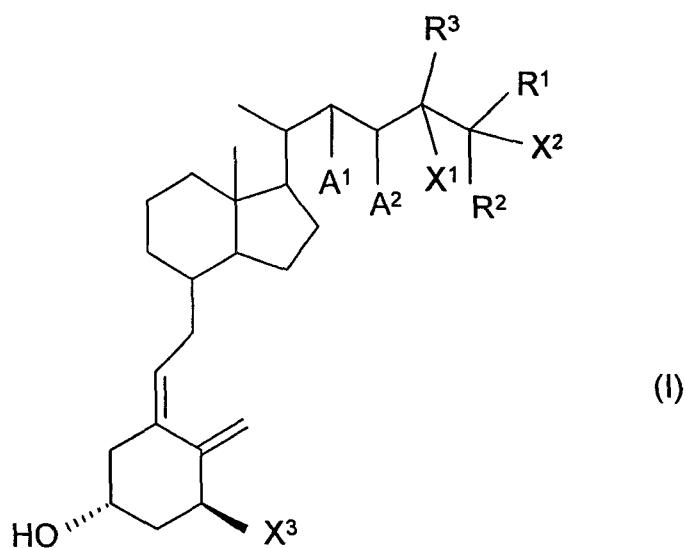
烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是R¹和R²不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成C₃—C₈环碳环；R³是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X¹是氢或羟基；X²是氢或羟基，或者与R¹或R²构成双键；X³是氢或羟基，其条件是X¹、X²或X³中至少一个是羟基，其中所述药物的剂量为10μg—300μg，以及

应用该药物以每两周一次至每12周一次的阶段性剂量治疗人类患者甲状腺机能亢进的给药说明书。

17、如权利要求16所述的药盒产品，其中所述维生素D化合物为1α-羟基维生素D₂。

18、如权利要求16所述的药盒产品，其中所述维生素D化合物为1α，24-二羟基维生素D₂。

19、一种药物，其包含式(I)的活性维生素D化合物：



其中：A¹和A²分别是氢或一起代表在C—22和C—23之间形成双键的碳—碳键；R¹和R²可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是R¹和R²不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成C₃—C₈环碳环；R³是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X¹是氢或羟基；X²是氢或羟基，或者与R¹或R²构成双键；X³是氢或羟基，其条件是X¹、X²或X³中至少一个是羟基，其中所述药物的伴随有说明书，所述说明书指示所述药物用于以10μg—300μg、每两周一次至每12周一次的阶段性剂量在人类中治疗甲状腺机能亢进。

20、如权利要求19所述的药物，其中所述药物被配制为含有10μg—300μg所述维生素D化合物的单位剂量形式。

21、如权利要求19所述的药物，其中所述维生素D化合物是1α-羟基维生素D₂。

22、如权利要求19所述的药物，其中所述维生素D化合物是1α,24-二羟基维生素D₂。

活性维生素 D 化合物在制备用于治疗和预防 甲状腺机能亢进的药物中的应用

相关申请的交叉参考

本申请是于 2000 年 2 月 9 日递交的第 09/501,093 号美国专利申请的部分继续，后者又是 1998 年 5 月 29 日递交的第 09/086,969 号美国专利申请的部分继续，后者则是于 1997 年 8 月 8 日递交的第 08/907,659 号美国专利申请的部分继续，该美国专利申请现已是第 5,869,473 号美国专利。本申请还是于 1997 年 8 月 8 日递交的第 08/907,600 号美国专利申请的部分继续，后者又是 1997 年 2 月 11 日递交的第 08/798,958 号美国专利申请的分案，该美国专利申请现已是第 5,707,980 号美国专利，后者则是于 1995 年 4 月 3 日递交的第 08/415,488 号美国专利申请的部分继续，该美国专利申请现已是第 5,602,116 号美国专利。

有关联邦政府资助的研究或开发的声明

不适用

技术领域

本发明涉及一种通过使用各种有效的治疗方案给药足够量的活性维生素 D 化合物来治疗或者预防与衰老相关的甲状腺机能亢进的方法。该方法还涉及治疗或者预防与衰老相关性维生素 D 缺乏 (ARVDD) 综合症有关的甲状腺机能亢进。ARVDD 综合症包括以下一种或者多种病症：(1) 原发性维生素 D 缺乏；(2) 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏；以及 (3) 由于目标器官的应答性降低导致 1, 25-(OH)₂D₃ 抗药性。ARVDD 通常产生升高的甲状腺激素水平，即、甲状腺机能亢进。本发明还涉及

治疗包括在 ARVDD 综合症范围内的一种或者多种病症的方法。

背景技术

通常情况下，随着衰老会发生许多生理变化。其中一个变化是发现血清甲状旁腺激素（PTH）水平随年龄而增加。导致 PTH 增加（发现与 30 岁时观察的基线水平相比，在 80 岁时要高出 50%）的原因尚未完全清楚。已有人提出有可能涉及某些形式的维生素 D 缺乏（例如参见：Lau, K.-H. W. 和 Baylink, D. J., *Calcif. Tissue Int.* 65: 295-306 (1999); Pattanaungkul, S. 等人, *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 85: 11 4023-4027 (2000))。另一个与衰老相关的变化是肌肉强度的下降。也有人提出有可能涉及某些形式的维生素 D 缺乏 (Grady, D. 等人, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 73: 1111-1117 (1991); Bischoff, H. A. 等人, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 80: 54-58 (1999); Theiler 等人, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 80: 485-489 (1999); Bischoff, H. A. 等人, *Histochem. J.* 33: 19-24 (2001); Glerup, H. “Investigations on the role of vitamin D in muscle function”, Ph. D. Thesis, Aarhus Bone and Mineral Research Group, University of Asrhus, Denmark (1999); Gulbrandsen, C. E. 和 Moss, R. L., 美国专利 5,350,745, 1994 年 9 月 27 日授权)。

在 ARVDD 综合症中，似乎有至少 3 种不同亚型的维生素 D 缺乏，每种都随着衰老而发生，而且特征是不足量的 1, 25-二羟基维生素 D₃ 或其不充足的生物作用。这些亚型的维生素 D 缺乏包括 (1) 原发性维生素 D 缺乏，即、前体物质、维生素 D 和/或 25-羟基维生素 D₃ 供给不足，导致不能充分地形成 1, 25-二羟基维生素 D₃; (2) 1, 25-二羟基维生素 D₃ 缺乏，即、肾产生 1, 25-二羟基维生素 D₃ 的能力下降；以及 (3) 1, 25-二羟基维生素 D₃ 抗药性，即、目标器官对 1, 25-二羟基维生素 D₃ 作用的应答性降低 (例如参见：Lau, K.-H. W. 和 Baylink, D. J.,

Calcif. Tissue Int. 65: 295-306 (1999); Pattanaungkul, S.等人, *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 85: 11 402-4027 (2000))。

原发性维生素 D 缺乏是前体物质如维生素 D 和/或 25-羟基维生素 D₃ 供给不足导致, 产生低血清浓度的 1, 25-二羟基维生素 D₃。维生素 D 是作为对阳光中 UV-B 照射的应答通过皮肤中的光合成而提供给人体的, 或者是通过食物来源得到的。阳光接触不足 (这在北纬度的国家中经常见到) (Heikinehimo, R.等人 (1992) *Calcif tissue Int* 51: 105-110) 或者营养维生素 D 摄入不足 (这对于老年人是常见的问题) (Toss, G.等人, *Acta Med Scand* 208: 87-89 (1980)) 是原发性维生素 D 缺乏的常见诱因。光合成的或者吸收的维生素 D 在肝脏中进行 25-羟基化, 产生 25-二羟基维生素 D₃。该肝脏羟基化作用是不受调节的而且仅是底物依赖性的。在肝脏中产生后, 25-二羟基维生素 D₃ 在肾中通过肾 25-羟基维生素 D-1 α -羟基酶转化为生理活性的 1, 25-二羟基维生素 D₃。维生素 D 供给不足可导致 25-羟基维生素 D₃ 的浓度下降, 这又会限制 1, 25-二羟基维生素 D₃ 的产生, 导致低的 1, 25-二羟基维生素 D₃ 水平, 即、维生素 D 缺乏 (Ooms, ME 等人, *J. Bone Miner Res.* 10: 1177-1184 (1995))。因此, 低的 25-二羟基维生素 D₃ 血清浓度经常被用作原发性维生素 D 缺乏的诊断标志。原发性维生素 D 缺乏不仅是一种生理异常, 而且与继发性甲状腺机能亢进、骨代谢增加、骨丢失、骨质疏松 (Id., Khaw, K.T.等人, *Br. Med. J.* 305: 273-277 (1992))、以及骨折风险增加 (Eastell, R 和 Roggs, B.L., “Vitamin D and osteoporosis”, Vitamin D, Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (编辑), Academic Press, San Diego, CA, p. 695-711 (1997); Chapuy, M.C.和 Meunier, P.J., “Vitamin D insufficiency in adults and the elderly”, Vitamin D, Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (编辑), Academic Press, San Diego, CA, p. 679-693 (1997); Lau, K.-H. W.和 Baylink, D.J., 同上) 有关。

与原发性维生素 D 缺乏不同， $1,25-(OH)_2D_3$ 缺乏不是由于前体物质如维生素 D 和/或 $25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 受到限制而导致，相反是由于 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 合成中的缺陷导致的。 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 缺乏导致肠钙吸收降低，血清 PTH 增加，骨重吸收增加，骨丢失和骨质疏松。 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 的发病机理与肾合成足够量的 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 的能力受损有关，而不是底物 $25-\text{羟基维生素 } D_3$ 的供给不足。 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 缺乏在罹患肾功能不全、肾衰竭或者其他肾疾病的患者中是常见的。因此，低血清浓度的 $25-\text{羟基维生素 } D_3$ 不是 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 缺乏的特征。低血清 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 浓度、正常血清 $25-\text{羟基维生素 } D_3$ 浓度、钙吸收差、继发性甲状腺机能亢进、骨代谢增加、以及骨丢失都是 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 缺乏的诊断指标（参见：Lau, K.-H. W. 和 Baylink, D.J., 同上）。

还有证据说明在老年人中存在 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 抗药性。在老年人中，与衰老有关的各种组织和器官的功能下降可使目标器官对 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 产生抗药性，导致该激素的生物作用降低。在具有 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 抗药性的患者中需要更高浓度的 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 以达到与正常个体中观察到的相同的 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 激素作用水平。“正常的” $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 水平对于正常患者是足够的，但不足以满足抗药患者的生理需要。但是， $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 缺乏是具有更低的 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 血清浓度，与之不同， $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 抗药性被认为是表现出正常或者略微升高（由于反馈调节）的血清 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 浓度。尽管 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 血清浓度升高，这些患者仍表现出维生素 D 缺乏的所有代谢特征，如：肠内钙吸收下降、继发性甲状腺机能亢进、骨代谢增加、以及骨丢失。因此，罹患抗药性的典型患者具有正常的血清 $25-\text{羟基维生素 } D_3$ 浓度，以及正常或者略微升高的 $1,25-\text{二羟基维生素 } D_3$ 血清浓

度，但同时还表现出肠内钙吸收下降、继发性甲状旁腺机能亢进、骨重吸收增加、骨丢失以及骨质疏松（参见：Lau, K.-H. W. 和 Baylink, D.J., 同上）。

如上所述，血清 PTH 浓度随年龄增加，而且继发性甲状旁腺机能亢进也与衰老有关。甲状旁腺机能亢进这种病通常被归为一个或者多个甲状旁腺过度分泌甲状旁腺激素所导致的疾病。该疾病的特征是甲状旁腺血浓升高以及甲状旁腺增大。

甲状旁腺机能亢进再细分为原发性、继发性和第三期甲状旁腺机能亢进。在原发性甲状旁腺机能亢进中，甲状旁腺的生长是天然自动的，通常是由于肿瘤如甲状旁腺腺癌，而且被认为是不可逆的。此等腺癌通常不具有维生素 D 受体，并且对 1, 25-二羟基维生素 D₃ 表现出抗药性。在例如与 1, 25-二羟基维生素 D₃ 缺乏和/或抗药性有关的继发性甲状旁腺机能亢进中，由于对该激素的代谢作用的耐受性，甲状旁腺增生通常是适应性的，而且被认为是可逆的。继发性甲状旁腺机能亢进发生在例如罹患肾衰竭、骨软化和肠吸收障碍综合症的患者中。第三期甲状旁腺机能亢进的特征是甲状旁腺的自动增殖状态，具有过度的生理功能。第三期甲状旁腺机能亢进可在罹患继发性甲状旁腺机能亢进的患者中发生，其中与继发性甲状旁腺机能亢进有关的可逆性增生转化为不可逆的生长缺陷，具有维生素 D 受体的组织增大。在所有形式的甲状旁腺机能亢进中，骨异常，如骨质丢失或者矿物含量下降，都是常见的，而且肾损伤也是可能的。因此，甲状旁腺机能亢进还具有异常钙、磷和骨代谢的特征。

很早就知道维生素 D 在调节钙代谢中起着一种重要的作用。二十世纪七十年代中，维生素 D 活性形式 (Holick, M. F. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 803-804 (1971); Jones, G 等人, *Biochemistry* 14, 1250-1256 (1975)) 以及活性维生素 D 类似物 (Holick, M. F. 等人, *Science* 180, 190,

191 (1973); Lam, H. Y.等人, *Science* 186, 1038-1040 (1974)) 的发现产生了许多关于使用这些化合物来治疗骨耗竭性疾病的兴奋和推测。

检验这些活性维生素 D 化合物作用的动物和早期临床研究提示这类药物在恢复钙平衡上是有用的。然而, 维生素 D 化合物用于预防或治疗耗竭性骨疾病效用的最佳指示物是骨本身 (或, 在肾性营养不良的情况下, 甲状旁腺激素 (PTH) 的血清浓度), 而不是钙吸收或者钙平衡。某些使用 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 和 1α -羟基维生素 D₃ 的临床研究表明, 这些药物恢复骨质或骨矿物丢失的能力是与剂量有关的 (参见: Ott, S. M. 和 Chesnut, C. H., *Annals of Int. Med.*, 110: 267-274 (1989); Gallagher, J. C. 等人, *Annals of Int. Med.*, 113: 649-655 (1990); Aloia, J. 等人, *Amer. J. Med.*, 84: 401-08 (1988); 以及 Shiraki, M. 等人, *Endocrinol. Japan* 32, 305-315 (1985))。

这些临床研究还表明, 在要求这些药物确实有效的剂量范围内, 高钙血症和高钙尿症形式的毒性成为一个主要问题。尝试增加 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 的量高于 0.5 μ g/天, 其结果是经常导致毒性。在低于 0.5 μ g/天的剂量, 很难观察到临幊上明显的对骨的作用 (参见: Jensen, G. F. 等人, *Clin. Endocrinol.* 16, 515-524 (1982); Christiansen, C. 等人, *Eur. J. Clin. Invest.* 11, 305-309 (1981))。发现 2 μ g/天剂量的 1α -羟基维生素 D₃ (1α -(OH)D₃) 对表现出老年性骨质疏松症的患者有增加骨质的作用 (Sorensen, O. H. 等人, *Clin. Endocrinol.* 7, 169S-175S (1977))。来源于日本的一项低钙吸收人口的临床研究数据表明, 当以 1 μ g/天服用 1α , 一羟基维生素 D₃ 时发现具有作用 (Shiraki, M. 等人, *Endocrinol. Japan*, 32: 305-315 (1985); Orimo, H. 等人, *Bone and Mineral* 3, 47-52 (1987))。然而以 2 μ g/天时, 接近 67% 的患者产生了 1α -羟基维生素 D₃ 的毒性, 而以 1 μ g/天时这种百分率接近 20%。

因此, 由于它们的毒性, 1α -羟基化的维生素 D₃ 化合物最好只能以

适度有益于预防或治疗骨或者骨矿物含量丢失的剂量服用。的确，Aloia 等人推荐了寻找可以避免毒性问题的服用剂量的不同路线并且允许达到较高的剂量水平 (Aloia, J.等人, *Amer. J. Med.* 84: 401-408 (1988))。尽管已报道了 1α - 羟基维生素 D₃ 和 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 的毒性，这两个化合物仍然是作为治疗许多骨耗竭性疾病的首选药物。

1α - 羟基维生素 D₃ 和 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 都已被研究，并且在亚洲和欧洲的某些国家中已用于临床中 (Gillespie, W. J.等人, Abstract, *The Cochrane Library*, issue 2, 2001; DeChant, K.L. 和 Goa, K. L., *Drugs & Aging*, 5 (4): 300-317 (1994); Ikeda, K 和 Ogata, E., *Mechanisms of Aging & Development* 116: 103-111 (2000); Tanizawa, T., *Osteoporos. Int.* 9: 163-170 (1999); Civitelli, R., *Calcif. Tissue* 57: 409-414 (1995); Parfitt, A.M., *Drugs* 36: 513-520 (1988); Thompson, S. P.等人, *Brit. Edit. Soc. Bone Joint Surgery*, 72: 1053-1056 (1990); Sairanen, S.等人, *Calcif. Tissue Int.* 67: 122-127 (2000); Haas, H. G., *Horm. Metab. Res.* 11: 168-171 (1979); Tilyard, M. W.等人, *New England J. Med.* 326: 357-362 (1992); Aloia, J. F.等人, *Am. J. Med.* 84: 401-408 (1988); Avioli, L., *Calcif. Tissue Int.* 65: 2392-294 (1999); Orimi, H.等人, *Calcif. Tissue Int.* 54: 370-376 (1994); Sorensen, O. H.等人, *Clinical Endocrinol.* 7 (Suppl.): 169S-175S (1997))。一些研究表明，活性维生素 D，如 1α - 羟基维生素 D₃ 和 1α , 25-二羟基维生素 D₃，在治疗例如骨质疏松症方面似乎比前体物质如维生素 D 更为有效。这些药物在罹患缺陷性钙吸收的患者，例如在骨质疏松症患者中是最有效的。活性维生素 D 在治疗靶器官中的 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 抗药性、对 PTH 诱导 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 合成的应答性下降、以及特别是在衰老时 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 形成降低方面也是更为有效的 (Zerwekh, J. E.等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56: 410-413 (1983); Nordin, B. E. C.等人, *Calcif. Tissue Int.* 65: 307-310 (1999); Morris, H. A. 等

人, *Calcif. Tissue Int.* 49: 240-243 (1991); Shiraishi, A. 等人, *Calcif. Tissue Int.* 65: 311-316 (1999); Silverberg, S. J. 等人, *New England J. Med.* 320 (5): 277-281 (1989); Francis, R. M., *Calcif. Tissue Int.* 60: 111-114 (1997); Francis, R. M. 等人, *Osteoporosis Int.* 6: 284-290 (1996); Theiler, R. 等人, *Int. J. Vit. Nur. Res.* 68: 36-41 (1998))。

如上所述, 继发性甲状旁腺机能亢进是与肾功能不全和肠吸收障碍综合症有关的主要临床问题, 而且如上所述还与衰老有关。对于肾衰竭, 在美国, 晚期肾病困扰着大约 300,000 人。在这种病中, 邻近肾单位的细胞呈进行性的丢失, 肾单位是从 25-羟基维生素 D₃ 和 25-羟基维生素 D₂ 合成维生素 D 激素 (统称为 “1 α , 25-(OH)₂D”) 最初部位。另外, 功能化肾单位的丢失导致过量磷的潴留, 它能减少肾 25-羟基维生素 D-1 α -羟基化酶的活性, 该酶催化合成维生素 D 激素的反应。这两个事件说明了在轻度和中度的晚期肾病患者中通常发现低血清浓度的 1 α , 25-(OH)₂D 的原因。

1 α , 25-(OH)₂D 血清浓度的降低导致直接和间接机制的 PTH 分泌的增加和极度过量。甲状旁腺机能亢进的结果导致骨代谢的显著增加, 而其肾性骨营养不良的后遗症可以包括许多种其他疾病, 例如囊状纤维性骨炎、骨软化、骨质疏松症、骨外的钙化和相关疾病如骨痛、外周关节的炎症和 Mockerberg 硬化症。1 α , 25-(OH)₂D 血清浓度的降低也能引起肌无力和伴随骨骼畸形的生长迟缓 (常见于儿科患者)。

所有以前的晚期肾病患者的激素活性维生素 D 药物的临床研究, 例如治疗继发性甲状旁腺机能亢进, 都集中于维生素 D₃ 衍生的化合物。1 α , 25-(OH)₂D₃ 和 1 α -(OH)D₃ 都是治疗或预防用 1 α -羟基化维生素 D 的主要批准形式, 但是这些药物目前在所有主要的药物市场上尚未得到批准。作为替代治疗试图通过使用 1 α , 25-(OH)₂D₃ 和 1 α -(OH)D₃ 治疗或预防晚期肾病患者中继发性甲状旁腺机能亢进来治疗或预防肾性

骨营养不良。如上注意到，高于 $0.5 \mu\text{g}$ 剂量的 1α ， $25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，特别是当一起服用控制血清磷的磷酸盐结合剂如钙化合物时，常引起毒性副作用（高钙血症和高磷血症）。预防继发性甲状腺机能亢进最少的有效剂量范围是 $0.25-0.50 \mu\text{g}/\text{天}$ ；多数患者口服治疗剂量 $0.5-1.0 \mu\text{g}/\text{天}$ 或每周静脉注射三次剂量在 $0.5-3.0 \mu\text{g}$ 之间有效。如上所述，其他常用的维生素 D 药物是 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ ，其在超过 $1.0 \mu\text{g}/\text{天}$ 的剂量时，特别是在与磷酸盐结合剂一起使用时，通常引起毒性作用。预防继发性甲状腺机能亢进所需要的最少有效剂量范围是在 $0.25-1.0 \mu\text{g}/\text{天}$ ，而多数患者需要的治疗剂量是 $1.0 \mu\text{g}/\text{天}$ 或更多。当以更高剂量使用 1α ， $25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 或 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 时，发现效力和毒性都增加。因此，由于它们的内在毒性，激素活性维生素 D₃ 化合物在它们的治疗用途上受到限制。

在肾衰竭患者中降低毒性副作用的尝试包括给药离子钙浓度为 1.25 mM 的低钙透析液。但是已发现，在那些没有接受剂量增加的口服钙补充剂和磷酸盐结合剂的患者中，该低钙透析液的使用导致更高的血清 PTH 和磷浓度。当钙补充剂和磷酸盐结合剂的剂量增加时，可以控制磷的血清浓度，但是高钙血症的发生率显著增加。因此，有许多问题与使用目前的维生素 D 治疗继发性甲状腺机能亢进有关。

对于与衰老有关的继发性甲状腺机能亢进，已有人提出用 $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 进行治疗比维生素 D 更有利 (Shiraishi, A. 等人, *Calcif. Tissue Int.* 65: 292-294 (1999))。然而，虽然维生素 D₃ 的活性形式有可能比前体物质具有更高的效力，但其本身的毒性仍限制了广泛的治疗用途。

尽管使用激素活性维生素 D₃ 治疗继发性甲状腺机能亢进的这些已知问题，但仍需要具有较低内在毒性的前体维生素化合物、衍生物或类似物、以及治疗方案。

发明内容

在一个方面中，本发明提供一种用于治疗如改善或者预防与衰老有关的甲状旁腺机能亢进的方法。该方法包括向需要的患者给药足以使已升高的甲状旁腺激素（PTH）血液浓度降低或者维持已降低的甲状旁腺激素血液浓度的活性维生素化合物，即、足以抑制甲状旁腺活性。

在另一个方面中，本发明提供治疗或预防与衰老相关性维生素 D 缺乏（ARVDD）综合症有关的甲状旁腺机能亢进的方法。该方法包括向需要的患者给药足以使已升高的甲状旁腺激素血液浓度降低或者维持已降低的甲状旁腺激素血液浓度的活性维生素化合物。ARVDD 包括原发性维生素 D 缺乏、 $1,25-(OH)_2D_3$ 缺乏和 $1,25-(OH)_2D_3$ 抗药性中的一种或者多种。因此，在进一步的方面中，本发明提供用于预防或治疗一种或多种与 ARVDD 有关的病症的方法。

该方法进一步包括通过各种有效的治疗方案给药活性维生素 D。一种此等方案包括间歇性或者阶段性给药高剂量的活性维生素 D 化合物的方案。根据本发明的活性维生素 D 化合物与常规维生素 D 疗法相比具有相同的生物活性，但毒性更低。

在结合所附的权利要求书来阅读以下优选实施方案的详细描述后可更容易理解本发明。

附图说明

没有

具体实施方式

本发明涉及通过利用各种治疗方案给药有效量的活性维生素 D 化合物来改善或者预防与衰老和/或衰老相关性维生素 D 缺乏（ARVDD）综合症有关的甲状旁腺机能亢进。ARVDD 综合症包括一种或者多种以下

病症：(1) 原发性维生素 D 缺乏；(2) 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏；以及 (3) 1, 25-(OH)₂D₃ 抗药性。升高的甲状旁腺激素水平，即、甲状旁腺机能亢进，通常与衰老有关，而且还与 ARVDD 综合症中的一种或者多种病症有关。因此，以下将在此方面更为详细地说明本发明。但是，本领域技术人员应认识到，本发明的此等描述仅是说明性的，绝不可视为是对本发明范围的限制。

更具体而言，本发明涉及用于降低与衰老和/或 ARVDD 有关的升高的甲状旁腺激素 (PTH) 血液浓度和/或维持已降低的 PTH 血清浓度的方法。该方法的价值在于通过例如使维生素的缺乏最小化、增加 1, 25-(OH)₂D₃ 的肾形成以及降低靶器官中 1, 25-(OH)₂D₃ 的抗药性来改善或者预防 ARVDD 综合症中所包括的一种或者多种病症。根据本发明的方法几乎不产生明显的高钙血症和高磷血症，特别是在使用口服钙作为磷酸盐结合剂来控制血清磷浓度的患者中。另外，当以高剂量方案间歇性或阶段性给药时，活性维生素 D 化合物产生更高的效力和更低的毒性。这些特性是通过治疗罹患与衰老和/或 ARVDD 中的一种或多种病症有关的甲状旁腺机能亢进的新方法而达成的。

在此所用术语“衰老相关性维生素 D 缺乏综合症 (ARVDD)”是指以下病症中的一种或多种：可在老年人中发生的原发性维生素 D 缺乏、1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏、以及 1, 25-(OH)₂D₃ 抗药性。除接触阳光少以及维生素 D 摄入减少外，有可能对该 ARVDD 综合症产生贡献的其他因素包括 1, 25-(OH)₂D₃ 的肾形成不足以及 1, 25-(OH)₂D₃ 受体 (VDR) 复合物数量的进行性降低，该受体复合物可在肠和骨上转换其生物作用。

在此所用术语“甲状旁腺机能亢进”是指原发性、继发性和/或第三期甲状旁腺机能亢进。

已发现，当向甲状旁腺激素血清浓度升高的患者给药如下所述的式(I)类似物时，PTH 的浓度被降低，而且与按照前述已知的制剂和给药

方案给药相同量的活性维生素 D₃相比，几乎不明显地产生高钙血症和高磷血症。因此，相对于使用常规方案给药的维生素 D₃，式(I)的化合物具有更高的治疗指数。

已证明 1 α -羟基维生素 D₂ (1 α -(OH)D₂) 具有与 1 α -羟基维生素 D₃ (1 α -(OH)D₃) 和 1 α , 25-二羟基维生素 D₃ (1 α , 25-(OH)₂D₃) 相同的生物效力，但毒性更低（参见第 5,403,831 和 5,104,864 号美国专利）。即使在绝经后骨质疏松的妇女（在开标和双盲测试中）中剂量高至 10 μ g /天的 1 α -(OH)D₂，仅表现出轻度的高钙尿症(> 300 mg/24 小时)，而且仅由于 1 α -(OH)D₂ 产生的显著高钙血症(> 11.0 mg/dL) 并不明显。另外，通过肌酸清除和 BUN 的测定，1 α -(OH)D₂ 对肾功能不产生负面影响；也不增加尿中羟基脯氨酸的排泄，这表明对骨重吸收没有任何的刺激作用。以高至 8 μ g /天的剂量向健康的成年人给药 1 α -(OH)D₂ 没有表现出高钙血症或其他的副作用。

另外已知的是，在活化前，即、产生生物应答前，维生素 D₃ 必须在 C-1 和 C-25 位被羟基化。活化其它形式的维生素 D，如维生素 D₂ 和维生素 D₄，也似乎需要类似的代谢过程。因此，在此所用术语“活化维生素 D”或“活性维生素 D”是指已至少在分子（如羟基维生素 D）的 C-1、C-24 或 C-25 位被羟基化而且该化合物本身或者作为前体药物时其代谢物结合维生素 D 受体 (VDR) 的维生素 D 化合物或类似物。例如，维生素 D “前体药物”包括在 C-1 位被羟基化的化合物。此等化合物在体内经历进一步的羟基化，而且它们的代谢物结合 VDR。

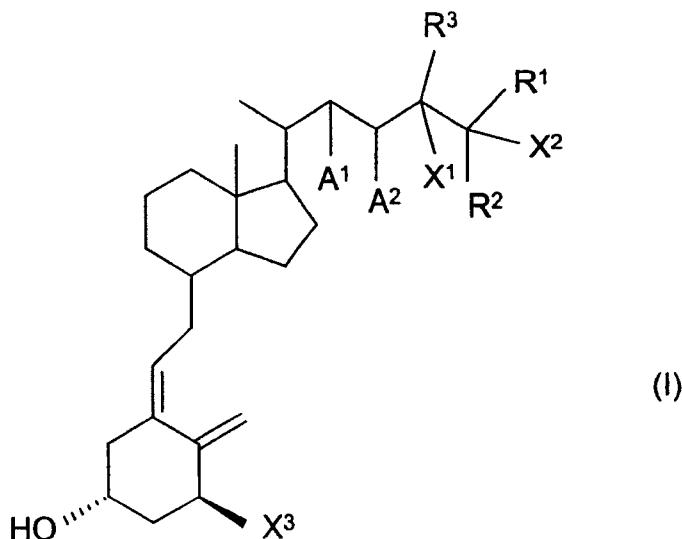
对于烷基、烯基、酰基或环烷基而言，在此所用术语“低级”是指具有 1—4 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃基。此等烃基的具体例子是：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异丙烯基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或环丙基。术语“芳香酰基”是指未被取代或经取代的苯甲酰基。

在此所用术语“烃基团”是指低级烷基、低级烯基、低级酰基或低

级环烷基，即、直链或支链、饱和或不饱和的 C₁—C₄ 烃基。

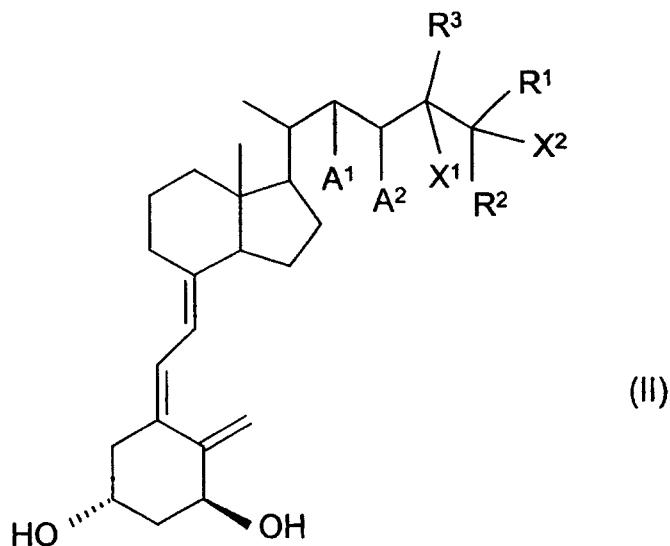
另外，根据本发明的活性维生素 D 可具有不饱和的侧链，即、在 C—22 和 C—23、C—25 和 C—26 或者 C—25 和 C—27 之间适当地具有双键。

本发明的活性维生素 D，即、羟基维生素 D，具有以下通式 (I)：



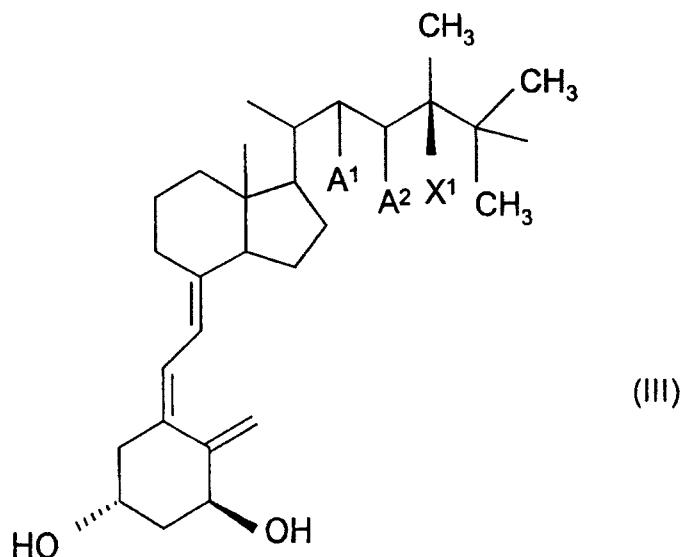
其中：A¹和 A²分别是氢或在 C—22 和 C—23 之间形成双键的碳—碳键；R¹和 R²可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是 R¹ 和 R² 不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成 C₃—C₈ 环碳环；R³是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X¹是氢或羟基；X²是氢或羟基，或者与 R¹ 或 R² 构成双键；X³是氢或羟基，其条件是 X¹、X² 或 X³ 中至少一个是羟基。

根据本发明的特殊 1 α —羟基维生素 D 化合物可用通式 (II) 表示：



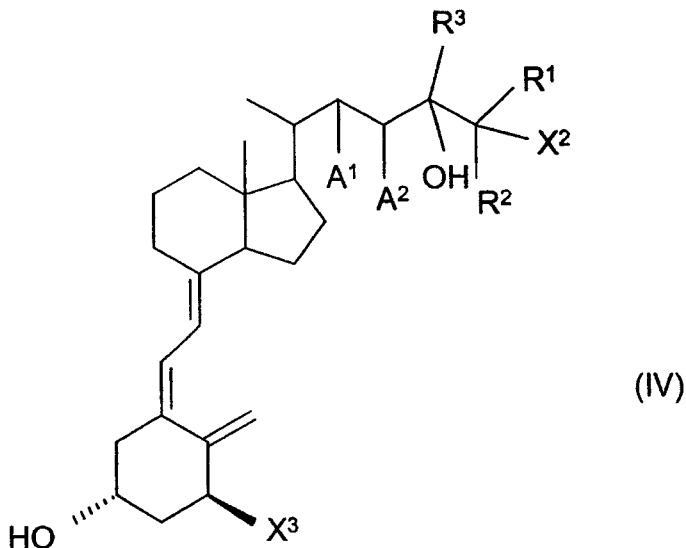
其中: A¹和 A²分别是氢或在 C-22 和 C-23 之间形成双键的碳-碳键; R¹ 和 R² 可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基, 其条件是 R¹ 和 R² 不能都是烯基, 或者与它们所连接的碳一起形成 C₃—C₈ 环碳环; R³ 是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基; X¹ 是氢或羟基; X² 是氢或羟基, 或者与 R¹ 或 R² 构成双键。

其中 R¹、R² 和 R³ 都是甲基而 X² 是氢的根据本发明的 1 α —羟基化维生素 D 类似物可用以下通式 (III) 表示:



其中 A¹ 和 A² 分别是氢，或者代表碳—碳双键；而 X¹ 是氢或羟基。

根据本发明的特殊 1 α —羟基维生素 D 化合物可用通式 (IV) 表示：



其中：A¹ 和 A² 分别是氢或在 C—22 和 C—23 之间形成双键的碳—碳键；R¹ 和 R² 可相同或不同并且是氢、羟基、低级烷基、低级氟代烷基、O—低级烷基、低级烯基、低级氟代烯基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基、低级环烷基，其条件是 R¹ 和 R² 不能都是烯基，或者与它们所连接的碳一起形成 C₃—C₈ 环碳环；R³ 是低级烷基、低级烯基、低级氟代烷基、低级氟代烯基、O—低级烷基、O—低级烯基、O—低级酰基、O—芳香酰基或低级环烷基；X³ 是氢或羟基；而 X² 是氢或羟基，或者与 R¹ 或 R² 构成双键。

式 I—IV 化合物通常包括 24—羟基维生素 D 类化合物、25—羟基维生素 D 类化合物和 1 α —羟基维生素 D 类化合物。此等式 (I) — (IV) 化合物的具体例子包括但不限于 1 α ，24—二羟基维生素 D₂、1 α ，24—二羟基维生素 D₄、1 α ，25—二羟基维生素 D₄、1 α ，25—二羟基维生素 D₂、1 α ，24，25—三羟基维生素 D₂、1 α ，25—二羟基维生素 D₃，以及 1 α ，24，25—三羟基维生素 D₃，而且还可包括以下前药或者前激素：1 α —羟基维生素 D₂、1 α —羟基维生素 D₄、24—羟基维生素 D₂、24—羟基维生素 D₄、25—羟基维生素 D₂、以及 25—羟基维生素 D₄。

与天然的维生素 D 激素 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 相比, 根据本发明的化合物通常是低钙血性的。术语“低钙血性的”是指与天然的维生素 D 激素 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 相比具有更低的血钙活性的化合物; 换言之, 血钙性指数低于 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 的。这些化合物的血钙性指数通常为 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 的 0.001—0.5 倍之间。“血钙性指数”是一种药物产生血钙性应答的能力的相对量度, 其中 1α , 25-二羟基维生素 D₃ 的血钙活性被定为 1。此等低钙血性维生素 D 化合物即使在高剂量给药时也仅产生低的高钙血症风险。

另外应理解的是, 对于具有手性中心(如在 C-24 处)的式(I)–(IV)化合物, 差向异构体(如 S 和 R)和外消旋化合物也都在本发明的范围内。如果某些差向异构体形式是优选的, 则该优选的形式基本上不包含其他的差向异构体形式, 例如, 1α , 24(S)-二羟基维生素 D₂ 优选基本上不包含其(R)差向异构体, 而 1α , 24(R)-二羟基维生素 D₄ 优选基本上不包含其(S)差向异构体。

式(I)–(IV)的维生素 D 类似物可用作药物组合物中的活性化合物。本发明的活性维生素 D 化合物包括在分子的 C₁、C₂₄ 或 C₂₅ 位之一具有羟基的维生素 D 化合物, 即、羟基维生素 D。式(III)的类似物是特别有价值的, 因为在通过常规方案给药于经历甲状腺机能亢进的患者时, 这些类似物比它们相应的维生素 D₃ 化合物具有显著更低的毒性。例如, 在使用口服钙(例如碳酸钙或乙酸钙)作为磷酸盐结合剂的患者中, 以高于维生素 D₃ 化合物可能的剂量给药式(III)类似物可提供高于目前治疗甲状腺机能亢进有可能有的效力。

根据本发明, 活性维生素 D 化合物的有效量可以每日或者阶段性地给药。每日剂量可以是 1—150 μg/每周, 阶段性或间歇性给药时的剂量为 10 μg/剂量或者高至 200 μg/剂量或更高。

根据本发明的方法还包括间歇性或阶段性给药高剂量形式的活性维

生素 D 化合物、特别是低钙血性活性维生素 D 化合物、尤其是维生素 D₂、D₃ 和 D₄ 的化合物治疗与衰老有关的甲状旁腺机能亢进并抑制与 ARVDD 综合症有关的症状。以阶段性或间歇性高剂量给药的活性维生素 D 化合物也可以与其他治疗剂（如以下详细描述的）共同给药。活性维生素 D 可以在其他治疗剂给药之前、与其同时或者之后进行给药。

根据本发明的阶段性或间歇性给药方案，给药于罹患 ARVDD 患者的高剂量甚至可以包括 1 α ，25—二羟基维生素 D₃（骨化三醇）、或者 1 α -(OH)D₃（阿法迪三）。术语“高剂量”是指 10 μg 或更高的剂量，例如 20—100 μg 或更高的剂量，例如 300 μg 。换言之，“高剂量”是能够在体内产生高于正常生理水平的维生素 D 的剂量，或者在单个剂量时足以上调在表达维生素 D 受体的细胞上的维生素 D 受体。间歇给药方案合适地是每周给药 1 次至每 12 周给药 1 次，例如每 3 周给药 1 次。随着体重的变化，有效剂量范围可为 0.2—4.5 $\mu\text{g/kg}$ 患者体重。

根据本发明的阶段性方案或者剂量方案与常规给药方案相比在给药时为活性维生素 D 类似物提供更高的治疗指数。阶段性给药也是低成本的，因为需要更少的活性药物。

进一步认为，间歇性高剂量给药方案可用于影响活性维生素 D 的治疗效果，例如降低骨质的丢失等。间歇性给药的价值在于用单剂量可上调维生素 D 受体，但没有每日给药时通常发生的血钙过多或者尿钙过多的副作用。

阶段性给药可以为单个剂量或者分为 2—4 个亚剂量给药，所述亚剂量可例如每 20 分钟—1 小时给药 1 次直至给完所有的剂量。根据本发明的化合物可按照将血清维生素 D 的浓度升高至超生理水平的量给药足够长的时间，以改善例如 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏和/或抗药性，但不导致血钙过多，或者大大降低高钙血症的风险。根据本发明之低钙血性维生素 D 化合物的性质在允许此等超生理水平方面是特别有益的。

通常情况下，本发明的药理活性化合物可根据药学常规方法进行处理，以制成用于给药于患者如包括人的哺乳动物的药剂。例如，本发明的活性维生素 D 化合物可以按照常规方式通过使用一种或者多种常规赋形剂来配制成药物组合物，所述赋形剂例如是适用于肠道（如口服）、非胃肠道、局部、颊部或者直肠给药或者通过吸入（例如通过口腔或鼻）给药而且不损坏性地与活性化合物反应的药物学上可接受的载体物质。

通常情况下，合适的药物学上可接受的载体包括但不限于：水、盐溶液、醇、阿拉伯胶、植物油（如杏仁油、玉米油、棉籽油、花生油、橄榄油、椰子油）、矿物油、鱼肝油、油性酯如 Polysorbate 80、聚乙二醇、明胶、碳水化合物（如乳糖、直链淀粉或淀粉）、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。

特别优选的是非胃肠道剂型，例如注射制剂。使用非胃肠道给药途径可避开活性维生素 D 化合物在肠道中的首过效应，由此避免刺激肠道钙吸收，并进一步降低通常与高口服给药剂量有关的食管刺激作用。因为注射给药途径通常是由健康护理专业人员来实施的，给药剂量可以更为有效地以精确的量和时间进行控制。非胃肠道给药适当地包括皮下、肌肉或静脉注射、鼻咽或粘膜吸收、或者透皮吸收。

注射组合物可以为诸如在油性载体（如椰子油、棉籽油、芝麻油、花生油或豆油）或者水性载体中的无菌混悬剂、溶液剂、或者乳剂的形式，并可包含各种制剂辅剂。或者，活性成分可为粉末（冻干或非冻干）的形式，在给药时用合适的载体如无菌水进行复原。

在注射组合物中，载体通常是无菌的、无热源的水、盐水、含水丙二醇、或者其他注射液体，如用于肌肉注射的花生油。还可包括各种缓冲剂、防腐剂、悬浮剂、稳定剂或分散剂、表面活性剂等。如果需要，水溶液可经过适当缓冲，而且液体稀释剂首先用足够的盐水或者葡萄糖形

成等渗。水溶液对于静脉、肌肉、皮下以及腹膜内注射尤为合适。在此方面，所用的无菌含水介质已通过本领域技术人员已知的标准技术准备完毕。油溶液适合于关节内、肌肉内和皮下注射。在无菌条件下制备所有这些溶液都可容易地通过本领域技术人员已知的标准制药技术来完成。

已配制成通过注射进行非胃肠道给药的本发明化合物可通过浓注或连续输注给药。注射制剂可方便地是单元剂量剂型，例如在安瓿或者在多剂量容器内，其中添加有防腐剂。

除上述制剂外，本发明的化合物还可配制成长效制剂。此等长效制剂可通过植入（例如皮下或肌肉内）或者通过肌肉注射给药。例如，化合物可用合适的聚合物或者疏水性物质配制（例如是在可接受的油中的乳剂）或者用离子交换树脂配制，或者作为溶解性差的衍生物，如几乎不溶的盐。

对于肠内给药，特别合适的是片剂、糖衣片剂、液体、滴剂、栓剂、锭剂、粉末或胶囊剂。如果需要甜味载体，糖浆、酏剂等也可使用。对于口服给药，药物组合物可以例如是通过常规方法用药物学上可接受的赋形剂制得的片剂或胶囊剂，所述赋形剂例如有粘合剂（如预明胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填料（如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙）；润滑剂（如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅）；崩解剂（如马铃薯淀粉或乙醇酸淀粉钠）；或者湿润剂（如月桂基硫酸钠）。片剂可以用本领域已知的方法进行包衣。

用于口服给药的液体制剂可以例如是溶液、糖浆剂或混悬剂，或者它们可以是在使用前用水或者其他合适的载体复原的干燥产品。此等液体制剂可以通过常规方法用药物学上可接受的添加剂制备，所述添加剂例如是悬浮剂（如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪）；乳化剂（如卵磷脂或阿拉伯胶）；非水载体（如杏仁油、油性酯、

乙醇或分馏植物油)；以及防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。所述制剂还可适当地包含缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。

用于口服给药的制剂也可合适地配制成能够控制释放活性化合物。在本领域中已知有许多控释系统。

对于颊部给药，组合物可以为片剂、锭剂或者按照常规方法配制的吸收糯米纸囊剂。

在通过吸入给药时，根据本发明所用的化合物可以方便地以喷雾剂的形式转运，包括加压包装或雾化吸入器，并使用合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或者其他合适的气体。如果是加压喷雾剂，可以通过设置阀门来确定剂量单元，以转运计量的化合物。例如由明胶制成的用于吸入器或吹入器中的胶囊和药筒可配制成包含活性化合物与合适粉末基质如乳糖或淀粉的混合物。

化合物还可配制成直肠或阴道给药的组合物，如包含常用栓剂基质的栓剂或滞留型灌肠剂。这些组合物可通过混合活性成分与合适的非刺激性赋形剂来制备，所述赋形剂在室温(如10—32℃)下为固体，但在直肠温度下则为液体，而且在直肠或阴道内熔融以释放活性成分。此等材料包括聚乙二醇、可可脂、其他甘油酯和蜡。为延长储存时间，所述组合物可有利地包括抗氧剂，如抗坏血酸、丁基化羟基茴香醚或氢醌。

如果需要，所述组合物可为包或分配器装置，它们可包含一个或者多个含有活性成分的单元剂量剂型。所述包例如是金属或塑料箔，如泡罩包。包或分配器装置可附带有给药说明。

对于局部给药，可使用合适的非喷雾性粘稠、半固体或者固体剂型，其包括适合于局部给药的载体并且具有优选大于水的动态粘度，例如矿物油、杏仁油、自乳化蜂蜡、植物油、白色软石蜡、以及丙二醇。合适的剂型包括但不限于乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、

粉末剂、擦剂、药膏、气雾剂、透皮药贴等，如果需要，这些剂型可进行消毒或者与辅剂混合，所述辅剂例如是防腐剂、稳定剂、破乳剂、湿润剂等。根据本发明的乳膏剂可适当地包括例如水、杏仁油、矿物油以及自乳化蜂蜡的混合物，软膏剂可适当地包括例如杏仁油和白色软石蜡的混合物，而洗剂可适当地包括例如无水丙二醇。对于透皮给药，制备稀释的、无菌的、含水或者部分含水的溶液（浓度通常为约0.1—5%），其余则类似于以上非胃肠道给药溶液。

根据良好的医疗实践以及个体患者的临床情况，本领域技术人员可容易地对有效剂量和共同给药方案（如以下所述）进行优化。无论何种给药方式，应认识到，在具体情况下活性化合物的实际优选用量可根据所用具体化合物的功效、配制的具体组分、给药形式以及所治疗的具体部位和生物而变化。例如，对于具体患者的具体剂量取决于患者年龄、性别、体重、健康状况、饮食、给药的时间和方式、排泄速率、复合用药、以及所治疗疾病的严重性。用于某一宿主的剂量可根据常规方法来确定，例如通过合适的常规药理学方法比较所用化合物与已知药剂的不同活性。本领域的医生可容易地确定对抗病症的发展或者使病症发展停止所需的有效量的药物。产生效力但无毒性的药物浓度最佳精确量需要基于药物达到目标部位的动力学的方案。这涉及以下因素：药物的分布、平衡、以及消除。活性成分在本发明组合物中的剂量是可变的；但是活性成分的量必须能够得到有效的剂量。活性成分给药于需要治疗的患者（动物和人）的剂量将产生最佳的药物效力。

共同给药有效剂量的式（I）—（IV）类似物以及已知能够缓解通常与甲状旁腺机能亢进和ARVDD综合症有关的骨疾病或者病症的激素或其他治疗剂也包括在本发明的范围内。此等骨治疗剂可包括其他维生素D化合物、结合雌激素或其等价物、降钙素、二膦酸酯、钙补充剂、钴胺素、百日咳毒素和硼。

在此所用术语“共同给药”是指其中两种或者更多种药物给药于患者或者宿主的任何给药途径。共同给药多种药物是指联合疗法或联合治疗。这些药物可在相同的制剂或者单独不同的制剂中。在用一种以上的活性药物进行联合治疗时，如果活性药物是在单独不同的制剂中，则活性药物可同时给药，或者它们可分别在不同的时间给药。这些药物可同时或者顺序地给药（例如，一种药物可紧接着其他药物给药后进行给药，或者这些药物可阶段性地给药，例如一种药物可在其他药物之后例如三周内给药），只要它们的给药方式能够使药物在体内达到有效的浓度。这些药物可按照不同的途径进行给药，例如一种药物通过静脉给药，而第二种药物通过肌肉内、静脉内或者口服途径给药。换言之，共同给药根据本发明的活性维生素D化合物和其他治疗剂可被适当地认为是组合药物制剂，其包含活性维生素D化合物以及例如骨剂，该制剂可以是适用于每日或者间歇性给药活性维生素D化合物以及每日或间歇性给药例如骨剂的形式。这些药物也可以混合物的形式给药，例如在同一个片剂中。

这些共同给药的示例性治疗剂的可能剂量范围见表1。

表 1：与式(I) – (IV) 之活性维生素 D 化合物共同给药的各种治疗剂的可能口服剂量范围

药剂	剂量范围		
	宽的	优选的	最优选的
结合雌激素或等价物 (mg/天)	0.3-5.0	0.4-2.4	0.6-1.2
氟化钠 (mg/天)	5-150	30-75	40-60
降钙素 (IU/天)	5-800	25-500	50-200
二膦酸酯 (mg/天)	50-2000	100-1500	250-1000
钙补充剂 (mg/天)	250-2500	500-1500	750-1000
钴胺素 (μ g/天)	5-200	20-100	30-50
百日咳毒素 (mg/天)	0.1-2000	10-1500	100-1000
硼 (mg/天)	0.10-3000	1-250	2-100

虽然以上剂量是用于口服给药的，但应理解的是，共同给药的药物也可以其他方式给药，包括鼻内、透皮、直肠、阴道内、皮下、静脉和肌肉给药。还可以想到的是，一些共同给药的药物也可以不按照每日给药。

为方便起见，根据本发明的活性维生素 D 化合物和共同给药的治疗剂可包装在一起，例如在泡眼包装或者分配装置中。换言之，活性维生素 D 化合物和其他治疗剂可包含在常规的包装中，分别包含在其中的单独容器内，还可具有所述化合物和药物在治疗甲状腺机能亢进时的说明，例如向罹患甲状腺机能亢进的患者和/或罹患 ARVDD 的患者每日或阶段性给药活性维生素 D 化合物和治疗剂的说明。

大量的根据本发明的维生素 D 类似物可容易地根据许多已知方法制得，例如描述在以下文献中的方法：第 3,907,843、4,195,027、4,202,829、4,234,495、4,260,549、4,555,364、4,554,106、4,670,190、和 5,488,120 号

美国专利, WO 94/05630, 以及 Strugnell 等人, 310 *Biochem. J.* 233-241 (1995)。这些文献的内容在此并入作为参考。

以下将根据实施例进一步阐明本发明的实施方案, 这些实施例不应被理解为是对本发明范围的限制, 其仅是用于说明本发明。

实施例

对比 1α -OH-维生素 D₂ 和 1α -OH-维生素 D₃

对比了 1α -(OH)D₂ 和 1α -(OH)D₃。在佝偻病大鼠中, 1α -(OH)D₂ 在治愈佝偻病、刺激肠钙吸收、以及升高血清无机磷方面的活性基本上与 1α -(OH)D₃ 相同 (G. Sjoden 等人, *J. Nutr.* 114, 2043-2946 (1984))。在相同的实验动物中, 发现 1α -(OH)D₂ 的毒性比 1α -(OH)D₃ 低 5—15 倍(参见: G. Sjoden 等人, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 178, 432-436 (1985))。还发现例如在高于 3 μg /天的剂量时, 1α -(OH)D₂ 可安全地给药于经受骨质或骨矿物质丢失或者具有该丢失趋势的人受试者中给药长达 2 年。

以下实施例证实 1α -(OH)D₂ 和 1α , 24-(OH)₂D₄ 可有效降低或者预防升高的 PTH 血液浓度, 防止或者恢复骨质或骨矿物质含量的丢失, 但毒性明显低于 1α , 25-(OH)₂D₃ 和 1α -(OH)D₃。应理解的是, 虽然以下实施例具体使用了 1α -(OH)D₂ 和 1α , 24-(OH)₂D₄, 但是 1α , 24(S)-(OH)₂D₂ 在本发明的治疗方法中也可以使用, 具有基本上相同的结果。例如, 1α , 24(S)-(OH)₂D₂ 表现出与 1α , 24(R)-(OH)₂D₃ 相同的活性, 但毒性远远低于相应的维生素 D₃ 化合物。

实施例 1: 证明更好安全性的研究

一项涉及 15 位绝经后骨质疏松的妇女的临床研究证明了 1α -(OH)D₂ 对患者的低毒性 (*J. Bone Min. Res.*; 9: 607-614 (1994))。选择的

患者年龄在 55 岁至 75 岁之间，并且通过 LUNAR 二元光度吸收比色计的测定，L2—L3 脊椎骨矿物质密度（BMD）显示位于 0.7—1.05 g/cm² 之间（骨质疏松的妇女平均骨矿物质密度大约是 0.85±0.17 g/cm²，因此这些范围相应于大约 15—85 的百分数。）

所有患者同意该项研究，并接受关于选择日常饮食含 400 至 600 毫克钙的指导。在一周的间隔里通过 24 小时食物纪录和访问每位患者证实了遵从这一饮食。

所有患者完成了一周的基线期，五至七周的治疗期和治疗后一周的观察期。治疗期间患者第一周自我口服的 1 α -(OH)D₂ 的最初剂量为 0.5 μg/天，并且在下面每周里连续以更高的剂量 1.0、2.0、4.0、5.0、8.0 和 10.0 μg/天给药。所有剂量均在早餐前服用。

在本研究的全过程中，对血液和尿的化学以每周的基础进行监测。关键的血液化学包括空腹血清钙、磷、骨钙蛋白、肌酸酐和血尿氮的水平。关键的尿化学包括 24 小时钙、磷、肌酸酐的排泄。

本研究的数据清楚地证明 1 α -(OH)D₂ 能被安全地高剂量服用数周。尤其通过测定肌酸酐清除和血尿氮的水平，化合物对肾功能没有不利影响；也不增加尿的羟脯氨酸的排泄，这表明对骨再吸收没有任何刺激作用。化合物没有影响任何日常监测的血清化学，表明没有不利的代谢影响。

1 α -(OH)D₂ 对钙体内平衡的正性作用从 24 小时内观察到的与剂量有关的尿钙水平的增加得到证实，证明化合物增加肠道钙吸收，而与剂量有关的血清骨钙蛋白的增加提示化合物直接刺激骨生成。

实施例 2：证明对人骨质疏松安全性和有效性的研究

一项涉及 60 位绝经后骨质疏松的门诊患者的研究证实了口服 1 α -(OH)D₂ 治疗骨质疏松症的安全性和有效性。选择的患者年龄在 60 岁至

70 岁之间，并且通过二元能量 x—射线吸收比色计（DEXA）的测定，L2—L3 脊椎 BMD 显示位于 0.7—1.05 g/cm² 之间。排除的原则包括显著的医学疾病和近期使用已知影响骨或钙代谢的药物。

每位患者同意该项研究，被随机安排分到两个治疗组中的一个；一组接受最大至 104 周的 1 α —(OH)D₂ 的治疗期；另一组只接受安慰剂治疗。所有患者接受关于选择日常饮食含 700—900 毫克钙的指导，并且被建议在整个研究期内坚持该饮食。在有规律的间隔里通过 24 小时食物纪录和访问每位患者证实遵从这一饮食。

在治疗期间，第一组里的患者一周内自我口服的 1 α —(OH)D₂ 的最初剂量为 1.0 μ g/天，并且在下面的每周里增加剂量到 2.0、3.0、4.0 μ g/天，到最大剂量为 5.0 μ g/天。任何一位特定患者的剂量以这种方式增加直到尿钙的排泄速率升高到大约 275—300 毫克/24 小时，在该点时患者保持恒定在达到的最高水平的剂量。来自第二组的患者每天自我服用一种相配合的安慰药，像用 1 α —(OH)D₂ 治疗的患者一样的方式增加如上的显而易见的剂量。

研究开始时和在随后的六个月间隔里，通过 DEXA 测定了所有患者脊椎和股骨颈的 BMD。研究开始时和 12 个月间隔里，通过单同位素技术评价了所有患者的肠道骨吸收。通过在基线和在六个月间隔里的放射性受体结合检测，测定了血清维生素 D 代谢物的水平。血清骨钙蛋白、血清 PTH 和尿的羟脯氨酸也在基线和六个月的间隔里测定。

在治疗期间其他的血液和尿化学在规则的间隔内被检测。这些化学包括血清钙、血清离子化钙、尿钙、血尿氮、血清肌酸酐和肌酸酐的清除。在基线和随后的 12 个月的间隔里得到了肾—输尿管—膀胱（KUB）的 x—射线。

研究的结果概括如下：

患者： 登记了那些最初打算参加一项 52 周研究的 60 位患者。这 60

位患者中，55位完成了一年的治疗（28位活性物；27位安慰剂）；并且41位患者完成了可自由选择的第二年治疗期。

药物剂量试验：接受 $1\alpha-(OH)D_2$ 的患者的平均处方剂量在52周时为 $4.2 \mu g/天$ 和在104周时为 $3.6 \mu g/天$ 。接受安慰剂的患者的平均处方剂量显而易见地在52周时 $4.8 \mu g/天$ 和在104周时为 $4.8 \mu g/天$ 。

排除：一位患者没有遵从试验药物的处方剂量，通过研究期间的任何时间里缺少血清 1α , $25-(OH)_2D_2$ 得到证实。这位患者的数据被排除在分析以外。当研究结束完成PTH的测定时（分批的），三位患者被诊断患有甲状旁腺机能亢进；这些患者的数据被排除在分析以外。没有患者因为不遵守需要的饮食中钙摄入 $700-900 mg/天$ 而被排除在分析以外。

高钙血症/高钙尿症的发作：一位患者发生了显著的高钙血症($>10.8 mg/dL$)，与交互发生的疾病有关。发作时 $1\alpha-(OH)D_2$ 的处方剂量是 $5.0 \mu g/天$ 。在处方剂量为 $5.0 \mu g/天$ 的研究过程中，在两位患者上发生中度高钙血症($10.4-10.8 mg/dL$)。第一年有四位患者，第二年有两位发生了轻度高钙血症($10.2-10.4 mg/dL$)。用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的患者在两年的研究中偶尔观察到高钙尿症。

血清钙和离子化钙：用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的患者的平均血清钙大约比用安慰剂的高 0.1 到 $0.2 mg/dL$ 。只是在治疗的第二年差距是显著性的($P < 0.05$)。用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的患者的平均离子化钙大约高 0.05 到 $0.10 mg/dL$ 。

尿钙：在开始增量期间，平均尿钙以剂量—效应的形式增加。增量后用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的平均尿钙比用安慰剂治疗的高 50 至 130% ($P < 0.01$)。

肾功能：用 $1\alpha-(OH)D_2$ 长期治疗没有观察到BUN、血清肌酸酐和肌酸酐清除的任何显著变化。KUB x—射线显示整个研究期间任何一个

治疗组都没有不正常。

骨: 两年的研究期间用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的 L2-L4 脊椎骨矿物质密度 (BMD) 进行性增加, 而用安慰剂治疗的减少。24 个月的治疗期后, 治疗组间脊椎 BMD 的差异变为统计学上显著的 ($p < 0.05$)。类似的变化也在股骨颈的 BMD 中观察到, 统计学上显著的差异在 18 个月的治疗期后 ($p < 0.001$) 和 24 个月的治疗期后 ($p < 0.05$) 观察到。

钙吸收: 相对安慰剂对照, 用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗 52 周后, 口服 ^{45}Ca 肠道吸收增加 40% ($p < 0.001$), 治疗 104 周后, 增加 29% ($p < 0.5$)。

维生素 D 代谢物: 相对安慰剂的治疗, 用 $1\alpha-(OH)D_2$ 的治疗引起血清平均总 1α , $25-(OH)_2D_2$ 从在 6 个月的 21% ($p < 0.05$) 进行性地增至 24 个月的 49% ($p < 0.01$)。血清 1α , $25-(OH)_2D_2$ 显著增加的结果部分被血清 1α , $25-(OH)_2D_3$ 50+% 的减少抵消。血清总 $25-(OH)D$ 没有与治疗有关的显著变化。

生化参数:

相对于安慰剂的治疗, 用 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗的血清 PTH 水平在 52 周减少 17%, 在 1-4 周减少 25%。

用 $1\alpha-(OH)D_2$ 长期治疗的血清骨钙蛋白水平不变。

用 $1\alpha-(OH)D_2$ 长期治疗的空腹尿羟基脯氨酸: 肌酸酐的比率倾向减少, 但 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗组和安慰剂治疗组间观察到的差异没有显著不同。

本研究的结果清楚地显示 $1\alpha-(OH)D_2$ 比常用的维生素 D₃ 类似物能以长期较高的剂量被耐受。它们也显示绝经后的妇女能很好地耐受长期剂量范围为 2.0 到 3.0 μg /天的 $1\alpha-(OH)D_2$, 其条件是表现出不正常的高尿钙水平的个体 (当没有接受维生素治疗时) 被排除在治疗以外。 $1\alpha-(OH)D_2$ 如此高剂量地长期服用显著降低骨质疏松的骨折的频繁发生部位脊椎和股骨颈的骨流失。这些对骨的正性作用伴随着肠钙吸收的

持续增加和血清 PTH 的持续减少。它们没有伴随着血清骨钙蛋白和尿羟基脯氨酸明显的长期趋势。总之，本研究的结果证明 $1\alpha-(OH)D_2$ 用于治疗绝经后的或老年性的骨质疏松是安全和有效的。

继发性甲状腺机能亢进研究

实施例 3：表现继发性甲状腺机能亢进的晚期肾病患者的开标研究

一项开标研究中登记了 5 位晚期肾病患者。挑选的患者的年龄在 36 到 72 岁之间，并且登记前至少经过四个月的血液透析。登记前的两个月间每位患者平均血清磷在 3.0 到小于或等于 6.9 mg/dL 的范围内（常用口服作为磷酸盐结合剂的钙控制），并且当没有接受 1α ， $25-(OH)_2 D_3$ 治疗时有升高的血清 PTH 值高于 400 mg/ml 的历史。

每位患者在登记前正在接受 1α ， $25-(OH)_2 D_3$ 的治疗，并在接受 $1\alpha-(OH)D_2$ 前停用 1α ， $25-(OH)_2 D_3$ 治疗八周。八周后患者接受 $4\mu g/天$ 剂量的 $1\alpha-(OH)D_2$ 治疗六周。经过八周的排除期和治疗期，每周或双周检测患者未受影响的血清 PTH 水平和每周的血清钙和磷水平的过量升高。

经过排除期和治疗期，患者经历用 1.25 mM 钙透析液的日常血液透析（每周三次）。他们也食入显著量的作为磷酸盐结合剂的钙（ $1-10\text{g Ca 元素}$ ）以保持血清磷水平低于 6.9 mg/dL 。

血清 PTH 的基线是 480 ± 21 ；血清 Ca 为 $9.8 \pm 0.3\text{ mg/dl}$ ，而血清磷为 $5.1 \pm 0.2\text{ mg/dl}$ 。两周后三位患者的血清 PTH 降低 68% 、 74% 和 87% 。另外两位患者的血清 PTH 四周后一位降低 33% ，另一位降低 3% 。总的来说，在用 $1\alpha-OH-D_2$ 两周和四周后血清 PTH 分别降低 $49 \pm 17\%$ 和 $33 \pm 9\%$ ($p < 0.05$)。两周和四周后血清钙 (mg/dL) 是 10.2 ± 0.4 ($p < 0.05$)、 9.8 ± 0.2 (NS)，而血清磷 (mg/dL) 是 5.4 ± 0.5 、 5.5 ± 0.8 (NS)。当血清 PTH 小于 130 的三位患者停用 $1\alpha-(OH)D_2$ 时，从 1α

—(OH)D₂的第二周到第四周发生血清 PTH 升高，在停用 1 α —OH—维生素 D₂后他们所患的轻度高钙血症（血清钙，10.3—11.4）又反复了。没有发生其他的副作用。在每周三次 1 α —(OH)D₂ 4 μ g 治疗的 4—6 周里，五位患者中的四位的血清 PTH 在目标范围之内；血清钙是 10.0±0.2 mg/dl，血清磷是 5.3±0.2 mg/dl。那位对六周的 1 α —(OH)D₂ 的治疗没有反应的患者对更早的静脉和口服骨化三醇有延迟的反应，在血清 PTH 降低之前需要几个月的治疗。八周 1 α —(OH)D₂ 治疗后该患者血清 PTH 降低 38%。这些数据显示 1 α —(OH)D₂ 在控制晚期肾病患者的继发性甲状腺机能亢进方面是安全和有效的。

实施例 4：晚期肾病患者中骨的双盲研究

在 35 位患有肾病并经过长期血液透析的男人和女人中进行了一项 12 月的双盲安慰剂对照的临床实验。所有患者参加了一个八周对照期，在此期间他们接受维生素 D₃ 的维持剂量（400 IU/天）。对照期后患者被随机分为两组：一组接受固定剂量的 1 α —(OH)D₂ (u.i.d.；剂量大于 3.0 μ g/天)，另外一组接受相应的安慰剂。所有治疗组接受维生素 D₃ 的维持剂量，维持饮食中钙的正常吸收并避免使用钙补充剂。为维持血清磷的水平低于 7.0 mg/dL，使用口服磷酸钙结合剂是必要的。通过治疗前和治疗后关于两组患者 (a) 肠钙吸收的直接测定，(b) 总的体内钙潴留，(c) 桡骨和脊椎骨的矿物质密度，和 (d) 血清钙和骨钙蛋白的测定的对比评价功效。通过血清钙的日常监测评价安全性。

通过用双同位素技术的直接测量测定，临床数据的分析显示 1 α —(OH)D₂ 显著增加血清骨钙蛋白的水平和肠道钙吸收。用该化合物治疗的患者表现出正常的血清钙水平，总的体内钙的稳定值和相对基线值稳定的椎骨和脊椎骨密度。相反，用安慰剂治疗的患者显示频繁的低钙血症，总的体内钙及椎骨和脊椎骨密度明显减少。在治疗组观察到高钙血症的

发生不显著。

实施例 5：表现继发性甲状旁腺机能亢进的晚期肾病患者的双盲研究

在一项多中心、双盲和安慰剂对照的研究中，研究了最多至 120 位经过长期血液透析的 ESRD（晚期肾病）患者。选择的患者住在美国大陆的两个主要的大都市区域，年龄在 20 到 75 岁之间并有继发性甲状旁腺机能亢进的历史。他们至少经过了四个月的血液透析，有正常的（或接近正常）血清白蛋白和已控制了的血清磷（经常使用口服磷酸钙结合剂）。

同意此项研究，每位患者随机地分成两个治疗组。两组中的一个接受两个疗程连续 12 周用 $1\alpha-(OH) D_2$ 的治疗；另外一组接受 12 周 $1\alpha-(OH) D_2$ 的治疗期，接着不间断地再接受一个 12 周的安慰剂治疗期。在开始 $1\alpha-(OH) D_2$ ($4 \mu g$ /天) 的治疗前，每位患者停止任何的 1α , $25-(OH)_2 D_3$ 的治疗八周。在八周的清除（或对照）期和接着两个 12 周的治疗期的全过程中，患者每周的血清钙和磷受到监测。完整的血清 PTH 每周或双周受到检测，并且骨特有的血清标记物、血清维生素 D 的代谢物、血清白蛋白、血液化学、血红蛋白和血细胞比容在选择的间隔内受到监测。

研究期间患者接受用 1.24 mM 钙透析液的日常血液透析并摄入足量的磷酸钙结合剂（如碳酸钙和乙酸钙）以保证血清磷受到控制 (≤ 6.9 mg/dL)。在治疗期间那些发生持续轻度高钙血症或轻度高磷血症的患者减少它们的 $1\alpha-(OH) D_2$ 的剂量到 $4 \mu g$ 每周三次（或更低）。那些发生了显著的高钙血症或显著的高磷血症的患者立即停止治疗。这样的患者在每两周的间隔里受到监测直到血清钙或磷正常化，并以 $4 \mu g$ 每周三次（或更低）的速率恢复 $1\alpha-(OH) D_2$ 的剂量。

在八周的清除期间平均血清 PTH 的水平持续性地显著增加。开始 1

α -(OH) D₂的给药后，平均血清 PTH 的水平显著降低至低于治疗前的 50%。由于血清 PTH 的降低，一些患者需要减少它们的 1 α -(OH) D₂ 的剂量到 4 μ g 每周三次（或更低），以防止血清 PTH 的过度抑制。在表现出血清 PTH 过度抑制的这样患者中观察到短暂的轻度高钙血症，这可通过适当地减少 1 α -(OH) D₂ 的剂量来纠正。

在 12 周的治疗期末，晚期肾病患者的平均血清 PTH 在希望的 130—240 pg/ml 范围内，并且血清钙和磷的水平是正常或接近正常的。在第二个 12 周的治疗期末（此期间 1 α -(OH) D₂ 的治疗停止，代替用安慰剂治疗）平均血清 PTH 的值显著升高，达到治疗前的水平。这项研究证明：(1) 1 α -(OH) D₂ 用于减少血清 PTH 水平是有效的，和 (2) 尽管它的较高剂量与口服高水平磷酸钙结合剂同时服用，1 α -(OH) D₂ 比目前使用的治疗更安全。

实施例 6：由于继发性甲状腺机能亢进而具有升高的 PTH 血液浓度的老年患者的开标研究

30 位患有继发性甲状腺机能亢进的老年患者参加一个开标研究。所选的患者的年龄在 60—100 岁之间，而且具有升高的 PTH 血清浓度（高于年轻正常范围的上限）。患者还患有股骨颈骨质减少（股骨颈矿物质密度 $\leq 0.7 \text{ g/cm}^2$ ）。

要求患者坚持每天提供大约 500 mg 钙的饮食，但不使用钙补充剂。在 12 周的治疗期间，患者每天自我口服 2.5 μ g 的 1 α -(OH) D₂。在整个治疗期间，以规则的间隔监测患者的 PTH 血清浓度、血清钙和磷、以及尿钙和磷浓度。通过对比治疗前和治疗后的 PTH 血清浓度来评估效力。通过血清和尿钙和磷值评估安全性。

显示给药 1 α -(OH) D₂ 可显著地降低 PTH 浓度，但不显著地发生高钙血症、高磷血症、高钙尿症和高磷尿症。

实施例 7：由于继发性甲状旁腺机能亢进而具有升高的 PTH 血液浓度的老年患者的开标研究的双盲研究

在 40 位患有继发性甲状旁腺机能亢进的患者中进行 12 个月的双盲安慰剂对照临床实验。所选的患者的年龄在 60—100 岁之间，而且具有继发性甲状旁腺机能亢进病史。患者还患有股骨颈骨质减少（股骨颈矿物质密度 $\leq 0.7 \text{ g/cm}^2$ ）。

所有患者进入一个 6 周的对照期，之后将患者随机分为 2 个治疗组：一个组接受恒定剂量为 $15 \mu \text{g}/\text{天}$ 的 $1\alpha, 24-(\text{OH})_2 \text{D}_4$ (u.i.d.; 剂量大于 $7.5 \mu \text{g}/\text{天}$)，另外一组接受相应的安慰剂。这两个组维持饮食中钙的正常吸收并避免使用钙补充剂。两个患者组通过以下方面的治疗前和治疗后的对比评估效力：(a) 完整的 PTH (iPTH); (b) 桡骨、股骨和脊椎骨矿物质密度；以及 (c) 骨特异性的尿标记物 (如嘧啶交联物)。通过 (a) 血清钙和磷、以及 (b) 尿钙和磷评估安全性。

临床数据分析显示， $1\alpha, 24-(\text{OH})_2 \text{D}_4$ 显著降低 iPTH 和骨特异性的尿标记物。用该化合物治疗的患者相对于基线值表现出正常的血清钙浓度以及稳定的桡骨和脊椎骨密度。相反，用安慰剂治疗的患者没有表现出 iPTH 和骨特异性尿标记物的下降。在治疗组中观察到高钙血症不显著的发病率。

继发性和第三期甲状旁腺机能亢进研究

实施例 8：由于继发性和第三期甲状旁腺机能亢进而具有升高的 PTH 血液浓度的肾病患者的开标研究

14 位参加该临床实验以研究继发性甲状旁腺机能亢进的肾病患者显示出高于 1000 pg/ml 的基线 iPTH 水平 (范围: $1015-4706 \text{ pg/ml}$)。这些大大升高的水平表明对于腺体为第三期的疾病成分 (如腺体增大，但

连续存在维生素 D 受体) 以及对于肾功能丢失为继发性的成分。根据需要增加 $1\alpha-(OH)D_2$ 的初始剂量 ($10 \mu g$, 每周 3 次) (最高为 $20 \mu g$, 每周 3 次) 或者降低该初始剂量, 以达到并保持 $150-300 \text{ pg/ml}$ 范围的 iPTH。11—12 周的治疗后, 除 2 位患者外的所有患者的 iPTH 浓度都已降低至 1000 pg/ml 以下, 而且 9 位患者中的 iPTH 水平降低至低于 510 pg/ml 。在该研究期间患者都没有发生高钙血症。

实施例 9: 由于与 ARVDD 综合症有关的 $1, 25-(OH)_2D_3$ 缺乏而具有升高的 PTH 血液浓度的老年患者的安慰剂对照研究

在双盲的安慰剂对照研究中有 60 位老年患者参加, 它们由于与 ARVDD 综合症有关的 $1, 25-(OH)_2D_3$ 缺乏而具有升高的 PTH 浓度。所选的患者的年龄在 50—80 岁之间, 而且具有升高的 PTH 血清浓度 (高于正常范围的上限) 以及降低的 $1, 25-(OH)_2D_3$ 血清浓度 (低于正常范围的下限)。患者还患有股骨颈骨质减少 (股骨颈矿物质密度 $\leq 0.7 \text{ g/cm}^2$)。

要求患者坚持每天提供大约 500 mg 钙的饮食, 但不使用钙补充剂。在 12 个月的治疗期间, 30 位患者每天自我口服 $20 \mu g$ 的 $1\alpha-(OH)D_2$, 每周一次; 其他的患者自我口服安慰剂胶囊, 每周一次。在整个治疗期间, 以规则的间隔监测患者的股骨矿物质密度、PTH 血清浓度、血清钙和磷和游离钙, 以及尿钙、磷和羟基脯氨酸浓度。所检测的其他安全性参数包括血尿氮、血清肌酸酐和肌酸酐清除。通过对比治疗前和治疗后的 PTH 血清浓度和股颈骨矿物质密度来评估效力。通过血清和尿中钙和磷的值来评估安全性。

显示给药 $1\alpha-(OH)D_2$ 可显著地降低 PTH 浓度, 并稳定或增加股骨颈矿物质密度, 但不显著地发生高钙血症和高磷血症, 而且对肾功能参数没有影响。

实施例 10：由于与 ARVDD 综合症有关的 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏而具有升高的 PTH 血液浓度的老年患者的安慰剂对照研究

在双盲的安慰剂对照研究中有 60 位老年患者参加，它们由于与 ARVDD 综合症有关的 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏而具有升高的 PTH 浓度。所选的患者的年龄在 50—80 岁之间，而且具有升高的 PTH 血清浓度（高于正常范围的上限）以及降低的 1, 25-(OH)₂D₃ 血清浓度（低于正常范围的下限）。患者还患有股骨颈骨质减少（股骨颈矿物质密度≤0.7 g/cm²）。

要求患者坚持每天提供大约 500 mg 钙的饮食，但不使用钙补充剂。在 12 个月的治疗期间，30 位患者每天自我口服 100 μg 的 1, 24-(OH)₂D₂，每周一次；其他的患者自我口服安慰剂胶囊，每周一次。在整个治疗期间，以规则的间隔监测患者的股骨矿物质密度、PTH 血清浓度、血清钙和磷和游离钙，以及尿钙、磷和羟脯氨酸浓度。所检测的其他安全性参数包括血尿氮、血清肌酸酐和肌酸酐清除。通过对比治疗前和治疗后的 PTH 血清浓度和股骨颈矿物质密度来评估效力。通过血清和尿中钙和磷的值来评估安全性。

证实给药 1, 24 (OH)₂ D₂ 显著地降低 PTH 水平，并且稳定或增加股骨颈矿物质密度，但不显著发生高钙血症和高磷血症，而且对肾功能参数没有影响。

总之，本发明提供了用于治疗与衰老和/或 ARVDD 有关的甲状腺机能亢进的治疗方法。本发明还提供了用于治疗和预防 ARVDD 综合症所包括的一种或多种病症的方法，所述病症例如是：(1) 原发性维生素 D 缺乏；(2) 1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏；以及 (3) 1, 25-(OH)₂D₃ 抗药性。本发明的方法适用于在患有 ARVDD 综合症的患者中降低已升高的甲状

旁腺激素血液浓度，或者维持已降低的 PTH 血液浓度。这些方法包括使用各种治疗方案给药有效量的活性维生素 D 化合物。根据本发明的方法具有显著更低的高钙血症和高磷血症发生率。

虽然已具体地描述了本发明，但本领域技术人员应认识到，还可在本发明的范围内进行各种改进，其包括改变、添加和省略。因此，这些改进也应在本发明的范围之内，而且本发明的范围仅应局限在所附权利要求书的法律解释范围内。