

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809223.6

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1277545C

[22] 申请日 2002.4.30 [21] 申请号 02809223.6

[30] 优先权

[32] 2001.5.2 [33] US [31] 60/288,220

[86] 国际申请 PCT/EP2002/004771 2002.4.30

[87] 国际公布 WO2002/087555 英 2002.11.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.31

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·J·西曼

审查员 雷耀龙

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 1 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

二磷酸类化合物在制备用于治疗与前列腺癌有关的骨转移瘤的药物中的用途

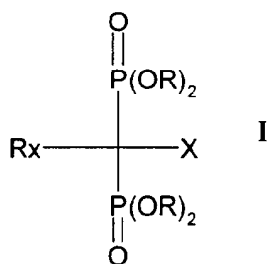
[57] 摘要

一种在需要进行该类治疗的患者中治疗前列腺癌和其它伴有成骨细胞(骨硬化)转移瘤的癌症的方法,该方法包括向该患者施用有效量的 N-二磷酸类化合物,尤其是唑来膦酸或其盐或任何水合物。

1. N-二膦酸类化合物在制备用于治疗与前列腺癌有关的成骨细胞转移瘤的药物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途, 其中除抗肿瘤治疗外还施用 N-二膦酸类化合物。

3. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 N-二膦酸类化合物是式 I 化合物或其可药用盐或其任何水合物,



其中

X 是氢、羟基、氨基、烷酰基或被 C₁-C₄ 烷基或烷酰基所取代的氨基;

R 是氢或 C₁-C₄ 烷基且

5 Rx 是一个包含取代或未取代的氨基的侧链或一个包含氮的杂环(包括包含氮的芳族杂环)。

4. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中所说的 N-二膦酸类化合物是如下化合物中的一种或其可药用盐或其任何水合物: 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸(帕米膦酸); 3-(N,N-二甲基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸; 4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-二膦酸(阿仑膦酸); 1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-二膦酸, 即伊班膦酸; 6-氨基-1-羟基己烷-1,1-二膦酸; 3-(N-甲基-N-正戊基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸; 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸; 1-羟基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(利塞膦酸), 包括其 N-甲基吡啶鎓盐; 3-[N-(2-苯硫基乙基)-N-甲基氨基]-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸; 1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1,1-二膦酸; 1-(N-苯基氨基硫代羰基)甲烷-1,1-二膦酸; 5-苯甲酰基-3,4-二氢-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙酯; 和 1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸。

5. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中用于本发明的 N-二膦酸类化合物是 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸(唑来膦酸)或其可药用盐。

二膦酸类化合物在制备用于治疗与前列腺癌有关的骨转移瘤的药物中的用途

本发明涉及二膦酸类化合物，尤其涉及二膦酸类化合物的新的药学应用。

二膦酸类化合物被广泛用于在涉及骨重吸收过度或不适度的各种良性和恶性疾病中抑制破骨细胞的活性。这些焦磷酸盐类似物不仅能减少与骨有关的事件的发生，而且还可为病人提供临床益处并改善其生存状态。二膦酸类化合物能阻止体内的骨重吸收；二膦酸类化合物的疗效已经在治疗骨质疏松症、骨质减少、骨佩吉特病、肿瘤引起的高钙血症(TIH)中得到了证实，最近还证实其对骨转移瘤(BM)和多发性骨髓瘤(MM)有疗效(其综述参见 Fleisch H 1997 二膦酸类化合物临床: 二膦酸类化合物在骨疾病中, 从实验室到病人(Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient), The Parthenon Publishing Group 编, 纽约/伦敦 68-163 页)。对二膦酸类化合物抑制骨重吸收的机理了解得还不很充分, 并且似乎随着所研究的二膦酸类化合物而变化。已经证实二膦酸类化合物能强烈地结合骨的羟磷灰石结晶, 减少骨更新和骨重吸收, 降低血液中羟脯氨酸或碱性磷酸酶的水平, 并且还能抑制破骨细胞的形成、募集、活化及其活性。

MM 是一种浆细胞恶性肿瘤, 其特征在于骨髓中恶性浆细胞的增殖和蓄积。主要的临床结果为伴有病理学骨折和骨疼痛的溶骨损害。这些损害是由于过度的骨重吸收而导致的, 其常常导致高钙血症。已经用二膦酸类化合物与常规的化疗结合来进行 MM 的长期治疗。最近表明二膦酸类化合物如氯屈膦酸盐和氨羟二磷酸二钠可以降低与骨有关的事件如溶骨性损害和病理性骨折的发生率并且可以缓解相关的骨疼痛并改善患者的生命质量(Laktinen 等人, Lancet 1992, 340, 1049-1052; McCloskey 等人, B. J. Haematol., 1998, 100, 317-325; 和 Berenson 等人, N. Eng. J. Med. 1996, 第

334 卷, 第 8 期, 488-493)。在用二膦酸类化合物进行治疗的乳癌患者中也观察到了类似的作用(Hortobagyi G. N. 等人, 氨羟二磷酸二钠在降低乳癌和溶骨转移瘤患者的骨并发症中的作用, Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group, New England Journal of Medicine, 1996; 335:1785-91; Kanis J. A. 等人, 氯屈膦酸盐可降低患有乳癌的妇女骨转移瘤的发生率, Bone, 1996; 19:663-7)。

因此, 二膦酸类化合物是有效的破坏骨的骨重吸收的抑制剂, 并且已经证明了其在恶性肿瘤、与多发性骨髓瘤有关的溶骨疾病和与乳癌有关的混合的溶骨和急变性骨转移瘤的高钙血症的治疗中有效。但是, 其它癌症如前列腺癌伴有在性质上主要是成骨细胞(骨硬化)的骨转移瘤, 还不清楚后面这些癌症的转移瘤是否对二膦酸类化合物治疗具有相似的反应。

最近, 已经有报道称二膦酸类化合物(氯屈膦酸盐、羟乙二膦酸类化合物、阿仑特罗和氨羟二磷酸二钠)的给药对转移性前列腺癌患者的骨疼痛具有良好的作用(Silvio Adami, Cancer 1997; 80:1674-79)。最近, 还有报道称二膦酸类化合物在体外可以抑制乳癌和前列腺癌细胞粘附到骨上(Boissier 等人, Cancer Res; 57:3890-3894, 1997)并且还报道用二膦酸类化合物对乳癌和癌细胞进行的预处理通过对肿瘤细胞的直接作用而抑制了肿瘤细胞的侵害。最近, 还报道了用唑来膦酸对前列腺癌细胞系进行的体外处理显著降低了该细胞系的生长(Brown 等人, 唑来膦酸盐对前列腺癌细胞的作用, ASBMR 2000; Lee 等人, 二膦酸类化合物治疗对前列腺癌细胞生长的抑制, Cancer Research, 2000/2001); 但是用唑来膦酸对皮下前列腺癌细胞系肿瘤进行治疗时没有发现肿瘤体积有显著降低(Corey 等人, 唑来膦酸在体外和体内对前列腺癌的作用, Amer. Assoc. Cancer Res. 2000 年 10 月提交)。

但是, 迄今为止, 还没有任何有关二膦酸类化合物在前列腺癌或与前列腺癌有关的骨转移瘤的治疗中表现出临床功效的报道。我们现在在安慰剂对照的双盲临床研究中证实, 在对前列腺癌患者骨转移瘤的治疗中, 与安慰剂相比, 唑来膦酸(ZOMETA[®], Novartis Pharma)表现出具有统计学意义的功效。

因此,本发明提供了一种在需要进行该类治疗的患者中治疗前列腺癌的方法,该方法包括给该患者施用有效量的 N-二膦酸类化合物。

本发明还提供了 N-二膦酸类化合物在制备治疗前列腺癌的药物中的用途。

本发明的方法和用途还可用于前列腺癌本身的直接治疗。因此,确信本发明所用的 N-二膦酸类化合物在体内对前列腺癌细胞的生长、增殖或活力具有直接作用,例如其可作为前列腺细胞生长或分裂的抑制剂或可作为前列腺细胞死亡的促进剂(例如作为细胞凋亡的促进剂)。本发明通常还可用于治疗前列腺癌的继发作用,包括转移瘤,既包括软组织转移瘤又包括骨转移瘤。

此外,还确信本发明可更一般地用于治疗成骨细胞的(骨硬化的)转移瘤,特别是成骨细胞的骨转移瘤,如与前列腺癌有关的成骨细胞转移瘤以及类似的恶性疾病。

因此,本发明还进一步提供了 N-二膦酸类化合物在哺乳动物中治疗与恶性疾病或情况有关的成骨细胞转移瘤中的用途。

在优选的实施方案中,本发明提供了:

- (i) N-二膦酸类化合物用于治疗与前列腺癌有关的转移瘤的用途;
- (ii) 一种在需要进行该类治疗的患者中治疗与前列腺癌有关的转移瘤的方法,该方法包括给该患者施用有效量的 N-二膦酸类化合物,和
- (iii) N-二膦酸类化合物在制备用于治疗与前列腺有关的转移瘤的药物中的用途。

根据本发明, N-二膦酸类化合物在治疗成骨细胞转移瘤或前列腺癌转移瘤中的功效可以通过监测接受了 N-二膦酸类化合物治疗的患者与骨有关的事件(SRE)的发生率并将所得的结果与用安慰剂组所得的结果进行比较来得到证明;例如用下文“临床试验描述”中所述的方法来进行证明。

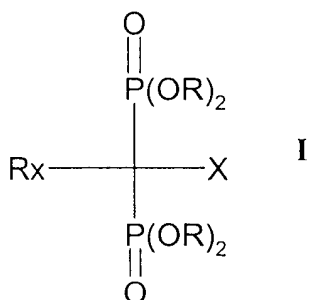
与骨有关的事件(SRE)在下文的“临床试验描述”中进行了定义。

在一个特别优选的实施方案中,本发明提供了:

- (i) N-二膦酸类化合物用于减少与转移性前列腺癌有关的 SRE 的用途;
- (ii) 一种用于在前列腺癌患者中减少与转移性前列腺癌有关的 SRE 的方法, 该方法包括给该患者施用有效量的 N-二膦酸类化合物, 和
- (iii) N-二膦酸类化合物在制备用于减少与转移性前列腺癌有关的 SRE 的药物中的用途。

在本说明书中, 术语“治疗”或“进行治疗”指的是预防性或防止性的治疗以及治愈性或改变疾病的治疗, 包括对有形成转移瘤或 SRE 危险的患者或怀疑已经患有这些疾病例如前列腺癌的患者以及正在生病或已经诊断患有疾病或医学情况例如前列腺癌的患者进行的治疗。

对于本说明书的目的而言, N-二膦酸类化合物是一种除了特征性的成对的二膦酸酯部分外还包含一个含氮侧链的化合物, 例如式 I 的化合物以及其可药用盐或其任何水合物



其中

X 是氢、羟基、氨基、烷酰基、或被 C₁-C₄ 烷基或烷酰基所取代的氨基;

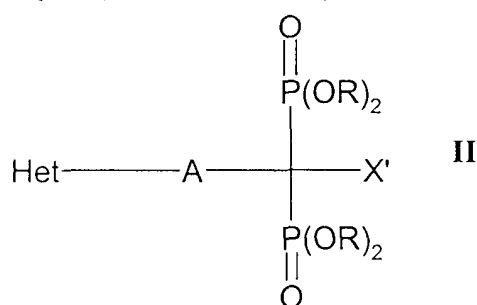
R 是氢或 C₁-C₄ 烷基且

Rx 是一个包含取代或未取代的氨基的侧链或一个包含氮的杂环(包括包含氮的芳族杂环)。

因此, 用于本发明的适宜的 N-二膦酸类化合物可包括例如如下的化合物或其可药用盐或其任何水合物: 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸(帕米膦酸), 例如氨羟二磷酸二钠(APD); 3-(N,N-二甲基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸, 例如二甲基-APD; 4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-二膦酸(阿仑膦酸), 例如阿仑特罗; 1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-二膦酸(伊班膦酸), 例如伊班膦酸

盐; 6-氨基-1-羟基己烷-1,1-二膦酸, 例如氨基-己基-BP; 3-(N-甲基-N-正戊基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸, 例如甲基-戊基-APD(= BM 21.0955); 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸, 例如唑来膦酸; 1-羟基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(利塞膦酸), 例如利塞膦酸盐, 包括其 N-甲基吡啶鎓盐, 例如 N-甲基吡啶鎓碘化物如 NE-10244 或 NE-10446; 3-[N-(2-苯硫基乙基)-N-甲基氨基]-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸; 1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1,1-二膦酸, 例如 EB 1053 (Leo); 1-(N-苯基氨基硫代羰基)甲烷-1,1-二膦酸, 例如 FR 78844 (Fujisawa); 5-苯甲酰基-3,4-二氢-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙酯, 例如 U-81581 (Upjohn); 和 1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸, 例如 YM 529。

在一个实施方案中, 特别优选的用于本发明的N-二膦酸类化合物包括式II的化合物以及其可药用盐



其中

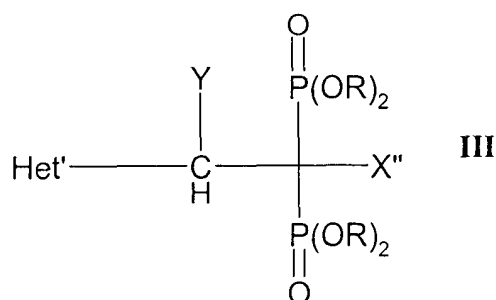
Het是咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑、吡啶、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑或苯并咪唑基, 其可以是未取代的或被烷基、烷氧基、卤素、羟基、羧基、未取代或被烷基或烷酰基所取代的氨基或未取代或被烷基、硝基、氨基或氨基烷基所取代的苄基所取代;

A 是包含 1 至 8 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃部分;

X'是氢原子, 其可被烷酰基所取代或不被取代, 或是一个未取代或被烷基或烷酰基所取代的氨基, 且

R 是氢原子或烷基。

在另一个实施方案中, 用于本发明的一种特别优选的二膦酸类化合物包括式 III 的化合物及其可药用盐和异构体



其中

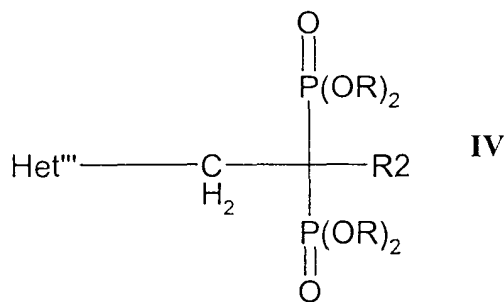
Het'是取代或未取代的选自咪唑基、咪唑啉基、异噁唑基、噁唑基、噁唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、三唑基、噁二唑基和噻二唑基的五员杂芳环，其中所说的环可以被部分氢化并且其中所说的取代基选自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基、环己基、环己基甲基、卤素和氨基中的至少一种，并且其中 Het 的两个相邻的烷基取代基可以一起形成第二个环；

Y 是氢或 C₁-C₄ 烷基；

X''是氢、羟基、氨基或被 C₁-C₄ 烷基所取代的氨基，并且

R 是氢或 C₁-C₄ 烷基。

在另一个实施方案中，用于本发明的一种特别优选的二磷酸类化合物包括式IV的化合物或其可药用盐，



其中

Het'''是咪唑基、2H-1,2,3-、1H-1,2,4-或 4H-1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基或噻二唑基，其可以是未取代的或被低级烷基、低级烷氧基、苯基、羟基、二-低级烷基氨基、低级烷硫基和/或卤素在 C 原子上单或二-取代，其中所说的苯基又可以被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素所单-或二取代；并且还可以在可被取代的 N 原子上被低级烷基或苯基-低级烷基所 N-取代，其中所说的苯基-低级烷基又可以在苯基部分被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素所单-或二取代，且

R2 是氢、羟基、氨基、低级烷基或卤素，低级基团具有最多 7 个(包括 7 个) C 原子。

用于本发明的特别优选的 N-二膦酸类化合物的实例有：

2-(1-甲基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸；
2-(1-苄基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸；
2-(1-甲基咪唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸；
1-氨基-2-(1-甲基咪唑-4-基)乙烷-1,1-二膦酸；
1-氨基-2-(1-苄基咪唑-4-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(1-甲基咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(1-苄基咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸；
2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸；
2-(噻唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(咪唑-2-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(2-苄基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-二膦酸；
2-(4,5-二甲基咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸，和
2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸，
以及其可药用盐。

用于本发明的最优选的 N-二膦酸类化合物是 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸(唑来膦酸)或其可药用盐。

可药用盐优选地是与碱形成的盐，一般是得自元素周期表中 Ia、Ib、IIa 和 IIb 族的金属盐，包括碱金属盐，例如钾盐、尤其是钠盐，或碱土金属盐，优选钙或镁盐，以及与氨或有机胺形成的铵盐。

尤其优选的可药用盐是其中的一、二、三或四个，尤其是一或两个二膦酸的酸性氢被可药用阳离子、特别是钠、钾或铵，首选钠所代替的盐。

十分优选的可药用盐的特征是在每一个膦酸基团中都含有一个酸性氢和一个可药用的阳离子，特别是钠。

上面所提及的所有 N-二膦酸衍生物都是文献中公知的。包括其制备方法都是公知的(参见例如 EP-A-513760, 第 13-48 页)。例如, 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸是通过如美国专利 3,962,432 所描述的方法进行制备的, 其二钠盐的制备方法见美国专利 4,639,338 和 4,711,880; 1-羟基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-二膦酸是通过如美国专利 4,939,130 所述的方法进行制备的。还可参见美国专利 4,777,163 和 4,687,767。

如果适当的话, 该 N-二膦酸类化合物可以以异构体或异构体混合物的形式使用, 一般是光学异构体如对映异构体或非对映异构体或几何异构体, 通常是顺反异构体。光学异构体可以以绝对映体和/或外消旋体的形式获得。

该 N-二膦酸类化合物还可以以它们的水合物的形式应用或者可以包含其结晶所用的其它溶剂。

该 N-二膦酸类化合物优选以药物组合物的形式应用, 该药物组合物包含治疗有效量的活性物质, 该活性物质任选的与无机或有机、固体或液体的适于给药的可药用载体结合或混合。

该药物组合物可以是, 例如用于肠内给药如口服、直肠给药、气雾剂吸入或鼻腔给药的组合物, 也可以是例如胃肠外给药如静脉内或皮下给药的组合物, 或是经皮给药(例如被动的或离子电渗给药)的组合物。

优选地, 该药物组合物适用于口服或胃肠外(尤其是静脉内、动脉内或皮下)给药。静脉内和口服给药, 尤其是静脉内给药被认为是特别重要的。N-二膦酸类活性成分优选为胃肠外给药的形式, 首选静脉内给药的形式。

由主治医生考虑病人的具体状况, 尤其是年龄、体重、生活方式、活动程度、疾病状态的情况酌情选择具体的给药模式和剂量。但是, 该 N-二膦酸类化合物最优选静脉内给药。

用于本发明的 N-二膦酸类化合物的剂量取决于各种因素, 如活性成分的效力和作用持续时间, 给药方式、恒温动物的种类和/或恒温动物的性别、年龄、体重以及个体情况。

剂量的大小通常为，将 0.002-20.0mg/kg、尤其是 0.01-10.0mg/kg 的二磷酸类化合物活性成分的单剂量给予体重约 75 kg 的恒温动物。如果需要的话，可以将该剂量分成相等或不相等的一些部分剂量来服用。

“mg/kg”是指所要治疗的哺乳动物(包括人)每公斤体重所需的药物 mg 数。

上面所提及的剂量——以单剂量或一些部分剂量的形式进行给药（优选以单剂量形式进行给药）——可以重复进行，例如一天一次、一周一次、每个月一次、每三个月一次，或以更低频率进行。即，该药物组合物可以采用每天连续治疗的方案至间歇循环治疗的方案来进行给药。

该 N-二磷酸类化合物优选以用于治疗通常用二磷酸衍生物进行治疗的恶性疾病如肿瘤诱导的高钙血症或 MM 或乳癌的骨转移瘤所用的剂量为同一数量级的剂量来进行给药。换句话说，N-二磷酸类化合物衍生物优选以能有效治疗肿瘤诱导的高钙血症或 MM 或乳癌的骨转移瘤的剂量来进行给药，即其优选以能有效抑制骨重吸收和转移瘤侵入和生长的剂量来进行给药。

单剂量单元形式的制剂包含优选约 1%至约 90%的活性成分，不是单剂量单元形式的制剂包含优选约 0.1%至约 20%的活性成分。用于口服给药的单剂量单元形式如胶囊、片剂或糖衣丸包含例如约 1mg 至约 500mg 的活性成分。

用于肠内和胃肠外给药的药物制剂可以是例如糖衣丸、片剂或胶囊剂以及针剂等单位剂量形式的制剂。它们用已知的方式进行制备，例如通过常规的混合、制粒、调制、溶解或冷冻干燥过程来进行制备。例如，用于口服给药的药物制剂可以通过如下方法制得：将活性成分与固体载体混合，如果适当的话，将所得混合物进行制粒，并且如果需要或必须的话，在加入适当的辅剂后将该混合物或颗粒制成片剂或糖衣丸芯。

适合的载体是填充剂和粘合剂，其中所述的填充剂是例如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和/或磷酸钙，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，其中所述的粘合剂是例如使用例如玉米、小麦、稻米或马铃薯淀

粉制成的淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮，并且如果需要的话，还可以包含崩解剂，如上面所提及的淀粉、以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐如藻酸钠。辅剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石粉、硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇。将糖衣丸芯进行适当的包衣，该包衣可以是胃液抗性的，为此，可使用含或不含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓的糖溶液，或在适宜的有机溶剂或溶剂混合物中的漆溶液，或者，为了产生能抵抗胃液的包衣，可以使用适宜的纤维素制品如醋酸纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。可向片剂或糖衣丸包衣中加入着色物质或颜料，例如，为了识别或区分不同活性成分剂量的目的。

其它可口服给药的药物制剂有由明胶制成的干填充的胶囊和由明胶和增塑剂制成的密封软胶囊，其中所述的增塑剂为例如甘油或山梨醇。干填充的胶囊可包含颗粒形式的活性成分，例如该活性成分可以以与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或助流剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)以及，如果适当的话，稳定剂形成的混合物的形式存在。在软胶囊中，活性成分优选被溶解或悬浮在适宜的液体如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇中，还可添加稳定剂。

胃肠外制剂尤其是指以各种方式如静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、真皮内、皮下给药方式起效的可注射液体，优选静脉内给药。该类液体优选的是等渗的含水溶液或混悬液，其可在使用前从例如单独包含活性成分或包含活性成分和可药用载体的冻干制剂制备。该药物制剂可进行灭菌和/或包含添加剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。优选的胃肠外制剂形式是静脉内输注的溶液，优选每单位剂量包含约 1mg 至最多约 20mg 的活性物质；例如体积为约 5 至最多约 200ml 的输注溶液，例如用于在约 1 分钟至最多约 1 小时或更长的时间内进行输注。所述优选的胃肠外形式通常以约每周一次至约每 3 个月一次的间隔给药。

用于本发明的 N-二膦酸类化合物可以与用于治疗前列腺癌和与之有关的转移瘤的其它活性物质或治疗联用。

因此，本发明包括对前列腺癌患者进行治疗的方法，该方法包括用 N-二膦酸类化合物和不同的抗前列腺癌剂或抗前列腺癌治疗进行联合治疗。

本发明还包括一种用于前列腺癌的同时、单独或联合治疗的联合组合物，其包含有效量的 N-二膦酸类化合物和有效量的不同的抗前列腺癌剂。

适宜的抗前列腺癌剂包括细胞毒性的化疗剂，例如阿霉素、柔红霉素等、顺铂等、紫杉醇、激素类物质，例如 LHRH 及其类似物、类固醇以及生物学反应改性剂。

适宜的抗前列腺癌治疗包括用来治疗骨外和/或骨肿瘤部位的放疗。

在前列腺癌治疗中可以与 N-二膦酸类化合物联用的其它治疗剂在下文的“临床试验描述”中进行了描述。

用于经皮应用的适宜制剂包含有效量的活性成分和载体。有利的载体包括用于帮助通过主体皮肤的可吸收的可药用溶剂。典型的经皮装置是绷带的形式，该绷带包含背衬、包含化合物和载体或只包含化合物的储库以及将该装置固定在皮肤上的手段，该绷带还可任选地包含一种速率控制屏障，从而以控制和预定的速率在长时间内向主体的皮肤递送活性成分。

用如下实施例来对如上所述的本发明进行说明。在下面的实施例中，术语“活性成分”应被理解为任何一种可用于本发明的如上所述的 N-二膦酸衍生物。

实施例

实施例 1: 包含活性成分的包衣小球的胶囊, 其中所述的活性成分是例如氨羟二磷酸二钠五水合物:

核心小球:

活性成分(经过研磨的)	197.3mg
微晶纤维素	52.7mg
(Avicel® PH 105)	_____
	250.0mg

+ 内层包衣:

纤维素 HP-M 603	10.0mg
聚乙二醇	2.0mg
滑石粉	8.0mg

	270.0mg

+ 抗胃液的外包衣:

Eudragit® L 30 D(固体)	90.0mg
柠檬酸三乙酯	21.0mg
Antifoam® AF	2.0mg
水	
滑石粉	7.0mg

	390.0mg

将活性成分例如氨羟二磷酸二钠与 Avicel® PH 105 的混合物用水润湿并将其揉成团、挤压并制成小球。然后将干燥的小球在流化床上依次用由纤维素 HP-M 603、聚乙二醇 (PEG) 8000 和滑石粉所组成的内层包衣和由 Eudragit® L 30 D、柠檬酸三乙酯和 Antifoam® AF 所组成的含水抗胃液包衣进行包衣。将该包衣的小丸用滑石粉上粉并通过市售的胶囊灌装机例如 Höfliger 和 Karg 将其装到胶囊内 (0 号胶囊)。

实施例 2:包含活性成分例如 1-羟基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-二膦酸的整块粘性透皮系统:

组成:

聚异丁烯(PIB) 300	5.0 g
(Oppanol B1, BASF)	
PIB 35000	3.0 g
(Oppanol B10, BASF)	
PIB 1200000	9.0 g
(Oppanol B100, BASF)	
氢化烃类树脂	43.0 g
(Escorez 5320, Exxon)	
1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮	20.0 g
(Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	
活性成分	<u>20.0 g</u>
总量	100.0 g

制备:

通过在滚子齿齿轮床上碾压将上面的组分一起溶解于 150g 特定沸点的石油馏分 100-125 中。通过一涂布装置用 300mm 的医用刀片将该溶液涂抹在聚酯膜(Hostaphan, Kalle)上, 得到约 75g/m^2 的涂层。在干燥后(在 60°C 下干燥 15 分钟), 涂布一层用硅氧烷处理的聚酯膜(75mm 厚, Laufenberg)作为剥离膜。将完成的体系用打孔工具根据所需形状以 5 到 30 cm^2 的尺寸打孔。将完工的体系用镀铝纸的小袋独立封装。

实施例3:包含 1.0mg 冷冻干燥的 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸(混有其钠盐)的小瓶。在用 1ml 水稀释后,得到用于静脉内输注的溶液(浓度为 1mg/ml)。

组成:

活性成分(游离二膦酸)	1.0mg
甘露醇	46.0mg
柠檬酸三钠 x 2 H ₂ O	约 3.0mg
水	1 ml
注射用水	1 ml

在 1 ml 水中,将活性成分用柠檬酸三钠 x 2H₂O 滴定至 pH 6.0。然后,向其中加入甘露醇并将该溶液冷冻干燥,然后将该冷冻干燥物灌装到小瓶中。

实施例 4:包含活性成分例如溶解于水中的氨羟二膦酸二钠五水合物的针剂。在稀释后该溶液用于静脉内输注(浓度为 3mg/ml)。

组成:

活性成分	19.73mg
(≐ 5.0mg 无水的活性成分)	
甘露醇	250mg
注射用水	5 ml.

临床试验描述

1.研究目的

本研究的主要目的是要评估与只用抗肿瘤剂来预防有转移性骨疾病史的前列腺癌患者的与骨有关的事件相比，抗肿瘤剂的治疗加唑来膦酸治疗（4或8mg）的功效，其中所说的患者已经出现了疾病的生物化学进程[即血清PSA水平增加]并在用一线激素对转移性疾病进行治疗。与骨有关的事件(SRE)被定义为病理性骨折、脊髓压迫、对骨进行手术、对骨的放疗(包括使用放射性同位素)以及将抗肿瘤治疗改变为对骨疼痛的治疗。因此，SRE是本研究的主要终点。关键功效终点是患有至少一种SRE的患者的比例和第一次出现SRE的时间。

第二个目的是要评估唑来膦酸治疗对疼痛得分、镇痛剂应用、行为状态、生活质量得分、主动研究参与的终止时间的影响，并对唑来膦酸盐的安全性和耐受性进行评估。还对骨重吸收的变化和形成标志进行了评估。骨矿物密度测定是在所选择的临床中心对患者进行评估的。此外，对骨疾病的进程和疾病的全面进程进行了评估。

第三个目的是要测定卫生保健利用和生产能力损失数据。

2.研究计划

2.1.总体研究方案

本研究是一项国际性多中心随机双盲安慰剂对照的平行研究。本研究的患者群体由具有转移性骨疾病史的前列腺癌患者所组成，这些患者尽管采用一线激素疗法对转移性疾病进行治疗，但仍具有升高的血清PSA浓度(见2.3.2.节)。升高的血清PSA水平是通过三次连续的升高的血清PSA测量值来证实的(即，第三次PSA水平>第二次PSA水平>第一次PSA水平>在用一线激素疗法对转移性前列腺癌进行治疗的期间所获得的最低血清PSA浓度)，每次测量之间至少间隔两星期。升高的血清PSA水平代表了在进行性转移疾病的发展中的“早期”事件。虽然在骨放射性研究(骨扫描和/或骨测量)中可能会出现不影响患者研究合格性的进行性损害，但是将在进入研

究前(第2次探访-随机化和开始研究药物治疗的日期)对于对转移性疾病进行的一线激素疗法有最好的响应但又出现了骨疼痛的患者排除在本研究之外。

此外,在第1次探访(筛选性探访)前进行的一线激素给药方案的改变也是一个排除标准。另外,在研究期间(包括第1次探访至第34次探访期间),除在第2次探访期间以及第2次探访之前使用细胞毒性化疗之外,可以根据主治医生的判断来改变患者的抗肿瘤治疗方案(随后在研究期间使用细胞毒性的化疗是可以允许的)。其它的排除标准包括(见2.3.2.)在第1次探访时血清睾酮水平高于切除范围(≥ 50 ng/ml)、在第2次探访的三个月内对骨进行了放疗(包括使用了放射性同位素)、以及之前或当前(至第2次探访时,包括第2次探访)使用了细胞毒性的化疗(在第2次探访之后的治疗期间允许根据主治医生的判断在研究期间使用细胞毒性的化疗)。

将患者以双盲的方式随机分成每隔三周除抗肿瘤治疗外还静脉内给予4mg唑来膦酸盐或8mg唑来膦酸盐或静脉内输注安慰剂的组。随机治疗指派比例为1:1:1。此外,在该研究期间的每一天,所有的患者都口服给药500mg的钙和含多种维生素的片剂(包含400-500 I.U.的维生素D)。

在试验期间收集各患者与骨有关的事件(SRE)的发生率以测定出现至少一种SRE的患者比例、第一次SRE的时间、以及骨发病率(见第4节)。通过对连续骨射线照相研究进行考察来对骨疾病进程时间进行中心评估(中心放射学家)。由患者的主治医生来对疾病总体进程时间进行评估:连续骨放射照相研究的中心评估(中心放射学家);如果存在的话,进行非骨骼肿瘤部位适宜的连续放射照相研究的中心评估(中心放射学家);连续血清PSA水平评估;和连续的患者体重测量评估。在研究期间连续测定生活质量、行为状态、卫生保健利用和生产能力损失数据、和疼痛以及镇痛剂使用得分。对于从随机化进入本研究之日起24个月内终止主动治疗的这些患者而言也收集这种信息资料。在研究期间收集患者临床期间出现的不良事件的信息。

研究过程从随机化前的筛选性探访(第1次探访)开始,该探访可持续长达14天以进行基础评估。随机化发生已经符合所有的合格标准并且已经完成了所有筛选评估之后,在开始研究药物给药前的第2次探访时。该研究由两个阶段组成,第1阶段——有效性和安全性阶段,和第2阶段——延长期。主要功效分析是在第1阶段(有效性和安全性阶段)完成时进行的,第1阶段由60个星期(20个周期)的研究治疗所组成。第2阶段由另外36个星期(12个周期)的研究治疗所组成。第2阶段的主要目的是要获得唑来膦酸盐长期治疗的安全性和生存数据,但仍然继续收集功效数据。至少招募五百五十名患者以获得519名符合方案进入标准的患者(每个治疗组173名患者)。没有计划进行中期分析。

因为设计该研究是要对在研究的整个持续期间(24个月)发生的与骨有关的事件的总数进行评估,所以在研究期间患者不会仅由于发生了与骨有关的事件或疾病的进行就终止该研究。此外,可以改变抗肿瘤的治疗而不会使患者终止该研究。终止了治疗的患者仍然位于收集与骨有关的事件、疾病进程、抗肿瘤治疗、卫生保健利用和生产能力丧失、生活质量、疼痛以及镇痛剂得分的研究中。

收集随机进入该研究的各患者的生存数据并且在该患者终止该治疗后以6个月的时间间隔内进行收集直至对该研究的最后一名患者进行第一次探访后24个月。

下表对该研究方案进行了概述:

概述的方案表*-第1阶段(安全性和有效性)

时期	筛选	随机化治疗和评估	最后的评估阶段1和第一次随机化治疗阶段2
探访	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21	22
星期	-2星期	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57	60
治疗	无	4mg唑来膦酸盐每3星期一次 8mg唑来膦酸盐每3星期一次 安慰剂每3星期一次	唑来膦酸盐4mg每3星期一次 唑来膦酸盐8mg每3星期一次 安慰剂每3星期一次

概述的方案表-第2阶段(延长期)

时期	随机化治疗和评估	评估
探访	23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33	34
星期	63 66 69 72 75 78 81 84 87 90 93	96
治疗	4mg唑来膦酸盐每3星期一次 8mg唑来膦酸盐每3星期一次 安慰剂每3星期一次	无

*在第2次探访后，在指定天进行研究探访，偏差不超过-3至+7天。

研究的持续时间

允许患者登记的时间:12个月

各患者参与的持续时间:

15个月(60个星期)第1阶段

9个月(36个星期)第2阶段

治疗的总持续时间:24个月(96个星期)

研究的总持续时间:36个月

2.2. 研究的群体

2.2.1. 包括和排除标准

包括标准

- 同意签订所告之的内容。
- 患者年满18岁。
- 组织学诊断证实患有前列腺癌。
- 患者必需或已经有骨转移性疾病的客观证据。转移性骨疾病的客观证据被定义为骨扫描中活性增加的多个病灶(> 3)。如果在骨扫描中活性增加的病灶 ≤ 3 个,则需要进行另外的放射照相或活组织检查研究以证实存在成骨细胞或溶骨的恶性骨损害。只要在患者临床期间已事先证明了骨转移瘤的存在,则对一线激素疗法已获得了完全响应并且其目前的骨扫描正常的患者仍然有参加该研究的资格。
- 尽管用一线激素疗法(药物或手术切除)进行了治疗,但患者必需表现出疾病的生物化学进程。疾病的生物化学进程的定义如下:

三次连续升高的血清PSA的测量值,各次测量之间有至少2星期的间隔。第三次血清PSA测量值必需 ≥ 0.4 ng/ml。

对转移性疾病进行的一线激素治疗的定义如下:

用于治疗转移性前列腺癌的最初的激素方案。在没有转移性疾病临床证据时在新佐剂或辅助设置中进行的激素治疗对于本研究目的而言不被认为是用于转移性疾病的一线激素治疗。

- 患者必需具有0、1或2的ECOG行为状态。

排除标准

- 对于针对该转移性疾病进行的一线激素治疗有最好的响应后,由于已经形成的转移性骨疾病而产生的骨疼痛。
- 之前或目前(在第2次探访之前并包括第2次探访时)用细胞毒性的化疗进行过治疗(随后在该研究期间使用细胞毒性的化疗是允许的)。

- 在第1次探访前将一线激素治疗变更成二线激素治疗(随后在第1次探访期间或在整个研究期间对患者激素治疗的变更不是排除标准或违反方案的行为)、
- 升高的血清睾酮水平(在第1次探访时)高于切除范围(≥ 50 ng/ml)。
- 在第2次探访之前3个月内对骨进行过放疗(包括放射性同位素)。
- 之前用二膦酸类化合物进行过治疗。
- 在随机化日期(第2次探访)之前2星期内前用降钙素、光辉霉素或硝酸镓进行过治疗。
- 在随机化日期(第2次探访)之前30天内使用了其它研究药物(没有针对任何适应症而上市的药物)。
- 对于医学方案有不顺从史和根据研究人员的判断认为其很有可能不一定能或不能同意所通知的方案的患者。
- 血清肌酐酸浓度 $> 3.0\text{mg/dL}$ ($265\text{ }\mu\text{mol/L}$)。
- 校正的(对血清白蛋白进行调整)血清钙浓度 $< 8.0\text{mg/dL}$ (2.00 mmol/L)或 $\geq 11.6\text{mg/dL}$ (2.90 mmol/L)。
- 在过去五年中有除非黑素瘤皮肤癌外的肿瘤史。
- 在随机化之前的六个月内出现过多种心血管疾病(被定义为无控的充血性心衰)、难以治疗的高血压或症状性冠状动脉疾病迹象的患者。

2.3.治疗

2.3.1.研究的药物和参考治疗

患者在24个月内每隔3周通过5分钟的静脉内输注接受唑来膦酸盐或安慰剂。

在该研究期间,每天晚上患者与食物一起口服500mg钙。所说的钙以一种开放标签药物的形式在研究场所被供给。各包装上都有一个附在其上的标签以对每天晚上与食物一起服用一个日剂量进行指导。在该研究期间患者每天早晨还以一种开放标签药物的形式口服一种由研究场所提供的含

多种维生素的片剂。各包装上都有一个附在其上的标签以对每天早上与食物一起服用一个日剂量进行指导。

将研究药品(唑来膦酸盐)运送到各中心的药剂师那里。药物以一种开放标签的方式进行包装。药物标签将符合各个国家的法律要求并且以当地语言被印刷。其将在不告之患者的情况下被供给。在药物标签上对研究药物的储存条件进行了描述。

在各小瓶上将提供药物的名称和剂量。

唑来膦酸盐将以一种4mg冷冻干燥物小瓶(4000 μ g)的形式被提供。

在各中心, 研究药物将被存放于一个被锁定的区域直至其在该研究结束时被返回到Novartis。药剂师将负责研究药物的准备。对每位患者而言, 坚持进行研究药物给药和各次探访时给药数量的文件编制。

如果重建的唑来膦酸盐溶液不能立即使用, 则该溶液必需在34-46⁰F(2-8⁰C)下冷藏并且可在高多8小时内使用。

因为唑来膦酸盐可能会与玻璃结合, 所以研究药物的溶液应在塑料的注射器、袋子和管中进行制备。该唑来膦酸盐是通过5-分钟输注的形式被静脉内给药于各患者的。用5 ml无菌注射用水对各4mg的唑来膦酸盐小瓶进行重建。将适宜体积的重建的唑来膦酸盐与适宜体积的生理盐水(0.9%)进行混合以使得输注的总体积为50 ml。根据其所属于的治疗组, 各患者在研究期间(第2 -33次探访)将接受相同的研究药物和剂量。

治疗组为:

- 每隔3个星期将在50ml生理盐水中的唑来膦酸盐(4mg)静脉内给药, 同时每天与食物一起口服500mg的钙并且每天口服一片含多种维生素的片剂。
- 每隔3个星期将在50ml生理盐水中的唑来膦酸盐(8mg)静脉内给药, 同时每天与食物一起口服500mg的钙并且每天口服一片含多种维生素的片剂。
- 每隔3个星期将在50ml生理盐水中的安慰剂进行静脉内给药, 同时每天与食物一起口服500mg的钙并且每天口服一片含多种维生素的片剂。

3组, 双盲研究

药物	探访	小瓶总数	重建的 体积	所加入生 理盐水的 体积	输注的总 体积
在NS中的唑来膦酸盐4mg, 每隔3个星期静脉内给药一次	2-33	1个4.0mg/瓶的小瓶, 用5ml/小瓶的无菌注射用水进行重建	5.0 ml	45 ml	50 ml
在NS中的唑来膦酸盐8mg, 每隔3个星期静脉内给药一次	2-33	2个4.0mg/瓶的小瓶, 用5ml/小瓶的无菌注射用水进行重建	10 ml	40 ml	50 ml
在NS中的安慰剂, 每隔3个星期静脉内给药一次	2-33	N/A	N/A	50 ml	50 ml

开始时采用5分钟50ml的输注; 然后改成15分钟100ml的输注以增加肾安全性。另一种方案调整是将唑来膦酸8mg组的剂量降至4mg。已经接受了8mg的患者在随后的探访中使其剂量降低并且将患者重新随机化成仅接受4mg的8mg组。

2.4. 相伴治疗

允许如下的治疗方案:

- 包括市售细胞毒性化疗剂、激素物质、类固醇和生物学反应改性剂的标准抗肿瘤治疗。
- 用于对骨外和/或骨肿瘤部位进行处理的标准放疗。
- 标准的市售细胞因子/菌落刺激因子试剂。

- 市售药物/治疗，预期能影响破骨细胞活性的那些药物(例如降钙素、光辉霉素、硝酸镓、任何其它二膦酸类化合物)除外。因此，如果主治医生确定研究患者的医学情况(例如，骨质疏松症或肿瘤诱发的高钙血症)需要使用破坏骨的骨重吸收的抑制剂，则该患者将终止主动的研究参与并继续收集其与骨有关事件的数据(见2.3.3.)。
- 用来预防/治疗化疗诱发的恶心/呕吐的皮质类固醇治疗。
- 用于脊髓压迫或其它公认的适应症的皮质类固醇治疗。

3.结果

唑来磷酸4mg组(N=214)和8/4mg组(N=221)的患者分别有33.2%和38.5%出现了至少一种与骨有关的事件，而安慰剂组(N=208)为44.2% (与安慰剂相比， $p=0.021$ 和 0.222)。唑来磷酸4mg和8/4mg组的患者有13.1%和14.9%出现了病理性骨折，而安慰剂组的患者为22.1% (与安慰剂相比， $p=0.015$ 和 0.054)。在唑来磷酸4mg组中没有达到第一次与骨有关的事件的中点时间，在8/4mg和安慰剂组其分别为363和320天(与安慰剂相比， $p=0.011$ 和 0.491)。以15分钟输注形式给予4mg唑来磷酸的耐受性良好。

每隔3个星期一次的4mg唑来磷酸15分钟的输注显著减少了患有用激素疗法难以治疗的转移性前列腺癌的患者与骨有关的事件。