

[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 01809781.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年5月28日

[11] 授权公告号 CN 100389772C

[22] 申请日 2001.5.9 [21] 申请号 01809781.2

[30] 优先权

[32] 2000.5.19 [33] GB [31] 0012209.3

[86] 国际申请 PCT/US2001/014886 2001.5.9

[87] 国际公布 WO2001/089494 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.19

[73] 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 B·加利 H·施兰

[56] 参考文献

Clinical research update: zoledronate. BODY

J J. CANCER, Vol. 80 No. 8. 1997

审查员 陈晏晏

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

唑来膦酸盐在生产用于治疗骨代谢疾病的药物中的用途

[57] 摘要

一种将二膦酸盐向需要进行二膦酸盐治疗的病人静脉内给药的方法, 该方法包括在 15 分钟内将 4mg 的 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1, 1-二膦酸(唑来膦酸)或其可药用盐向需要进行所述治疗的病人静脉内给药。

1. 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸或其可药用盐在制备治疗选自骨代谢、骨转移瘤和多发性骨髓瘤的疾病的静脉用药物中的用途。
2. 如权利要求 1 的用途，其中所述疾病是骨代谢疾病。
3. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述骨代谢疾病是肿瘤引起的高钙血症。
4. 如权利要求 1-3 中任何一项所述的用途，其中的 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸是在每一膦酸基团中都有一个酸性氢和一个可药用阳离子的可药用盐的形式。
5. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述的可药用阳离子是钠。
6. 用于治疗骨代谢疾病的药盒，其含有可静脉内给药的 4mg 单位剂量的 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸或其可药用盐和关于在 15 分钟内静脉内给药的使用说明。
7. 用于治疗骨转移瘤的药盒，其含有可静脉内给药的 4mg 单位剂量的 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸或其可药用盐和关于在 15 分钟内静脉内给药的使用说明。

唑来膦酸盐在生产用于治疗骨代谢疾病的药物中的用途

本发明涉及向需要进行二膦酸盐治疗的病人静脉内给药二膦酸盐、特别是 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸[唑来膦酸(zoledronic acid)]的方法。

二膦酸盐被广泛的用在各种涉及过度或不适当骨吸收的良性和恶性疾病中以抑制破骨细胞活性。这些焦磷酸酯类似物不仅可以减少与骨骼有关的问题的发生，而且还可为病人提供临床益处和改善的生存状态。二膦酸盐能阻止体内骨吸收，二膦酸盐的疗效已经在治疗骨质疏松症、骨质减少、骨佩吉特疾病、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(参见 Fleisch H 1997 二膦酸盐临床：二膦酸盐在骨疾病中，从实验室到病人(Bisphosphonates in Bone Disease, From the Laboratory to the Patient), The Parthenon Publishing Group 编, New York/London 68-163 页)。

最近，有报道称二膦酸盐(氯膦酸盐、依替膦酸盐、阿仑膦酸盐和帕米膦酸盐)给药对患有转移性前列腺癌的病人的骨痛具有良好的效果(Silvio Adami, Cancer 1997; 80: 1674-79)。最近，还有报道称二膦酸盐可在体外抑制附着于骨的乳癌和前列腺癌细胞(Boissier 等人, Cancer Res; 57: 3890-3894, 1997)，并且进一步报道用二膦酸盐对乳房和癌细胞进行预处理能通过直接作用于肿瘤细胞而抑制肿瘤细胞的侵袭。还是在最近，有报道称用唑来膦酸对前列腺癌细胞系进行体外处理能显著减少细胞系的生长(Brown 等人, 唑来膦酸盐对前列腺癌细胞的影响, ASBMR 2000; Lee 等人, 二膦酸盐治疗抑制前列腺癌细胞的生长, Cancer Research, 2000/2001);然而用唑来膦酸处理皮下前列腺癌细胞系肿瘤并未发现肿瘤体积有明显减小(Corey 等人, 唑来膦酸在体内和体外对前列腺癌的影响, Amer. Assoc.

Cancer Res. 2000 年 10 月投稿)。

此外，在双盲、安慰剂对照的临床研究中证实，在对前列腺癌病人骨转移瘤的治疗中，与安慰剂相比，唑来膦酸(唑来膦酸盐)表现出有统计学意义的功效，并且二膦酸盐还可以更普遍的用于治疗成骨细胞(骨硬化性)转移瘤，特别是成骨细胞骨转移瘤，如与前列腺癌有关的成骨细胞转移瘤和类似的哺乳动物恶性疾病。

1-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-膦酰基-乙基膦酸(唑来膦酸、唑来膦酸盐)是第三代二膦酸盐化合物。在动物模型中，唑来膦酸表现出对矿化骨基质的高亲合力，并且比早期的二膦酸盐能更有效的抑制破骨细胞的骨吸收，所用的剂量不影响骨的形成和矿化并且对肾功能没有可感知的影响。这就使抗吸收/肾影响的比值得到了改善(Green 等人, 1994; Green 等人, 1997)。在确定给药剂量研究的安全性和有效性数据(Vigneron 等人, 1995)和两个关键的临床试验(Mull 等人, 1999; O'Neill 等人, 1999)的基础上，并且用在患有骨转移瘤的癌症病人中进行的其它一些研究的安全性数据作为支持(van Valen 等人, 1999; Goas 等人, 1999; Borg 等人, 1999)，管理机构目前正在对使用唑来膦酸(ZOMETA™)治疗肿瘤引起的高钙血症(TIH)进行评估。临床研究证实，唑来膦酸在降低破骨细胞机能亢进方面的药理学作用可在临床上有效地抑制 TIH 病人的骨吸收和钙释放入血。

已经发现在大约 15 分钟的时间间隔中静脉内给药 4mg 的唑来膦酸后表现出 1)改善的临床实用性，2)与短时间内低容积输注相比，在 15 分钟内输注 100ml 表现出更易重现的输注速度，3)表现出可与当前的标准治疗(Aredia® (帕米膦酸二钠) 90mg，在 2-4 小时内给药)相当的功效，和 4)与 4 mg/5 分钟和较高的唑来膦酸剂量/15 分钟相比，4mg/15 分钟表现出改善的肾安全性。因此，在一个实施方案中，本发明涉及一种将 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸(唑来膦酸、唑来膦酸盐)向需要进行二膦酸盐治疗的病人给药的方法，该方法包括在 15 分钟内将 4mg 的 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二膦酸或其可药用盐向需要进行所述治疗的病人静脉内给药。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗骨代谢疾病例如肿瘤引起

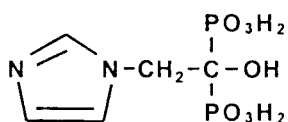
的高钙血症(TIH)、假肢松弛(prosthesis loosening)、治疗或逆转与病理学状况有关的血管生成例如肿瘤血管生成的方法,所述方法包括在15分钟内将4mg的2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二磷酸或其可药用盐向需要进行所述治疗的病人静脉内给药。

在本发明的另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗骨转移瘤的方法,所述方法包括在15分钟内将4mg的2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二磷酸或其可药用盐向需要进行所述治疗的病人静脉内给药。

在本发明的又一个实施方案中,本发明涉及一种治疗或预防多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括在15分钟内将4mg的2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-二磷酸或其可药用盐向需要进行所述治疗的病人静脉内给药。

在本说明书中,术语“治疗”指的是预防性的治疗以及治愈疾病或疾病的缓和治疗,包括对可能会患TIH、BM或MM的病病人的治疗或对怀疑已经感染疾病例如TIH的病病人的治疗,以及对正在生病或已经确诊患有特定疾病或可用二磷酸盐治疗的医学病症的病病人的治疗。

唑来膦酸是已知的,其化学名为1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸,具有如下的结构



它可以用例如美国专利4,939,130(还可参见美国专利4,777,163和4,687,767)所描述的方法进行制备,以上三篇专利文献的内容在这里被引入作为参考。

1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二磷酸的可药用盐优选与碱形成的盐,一般是得自元素周期表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,优选钙盐或镁盐、以及与氨或有机胺形成的铵盐。

特别优选的可药用盐是其中有一、二、三或四个,尤其是一或两个二磷酸的酸性氢被可药用阳离子,特别是钠、钾或铵,首选钠所取代的盐。

一组极为优选的可药用盐的特征是，在每一个磷酸基团中有一个酸性氢和一个可药用的阳离子，尤其是钠。

唑来膦酸还可以以其水合物的形式使用或者可以包含重结晶用的其它溶剂。

唑来膦酸优选以药物组合物的形式给药，其中所述的药物组合物包含4mg治疗有效量，唑来膦酸可以选择性的与无机或有机、固体或液体的适用于静脉内给药的药用载体结合或混合。

本发明的方法用于唑来膦酸的静脉内给药。

用于本发明方法的静脉内制剂是可注射的液体，该液体优选是等渗的水溶液，该等渗水溶液可在使用前通过现有技术中众所周知的方法进行制备，例如由只包含活性成分或包含活性成分和可药用载体的冷冻干燥制剂来制备。该药物制剂可以是无菌的和/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。优选的静脉输注溶液在约5至约200ml、优选约50至约100ml、更优选约100ml的输注溶液体积中包含每单位剂量4mg的唑来膦酸，用于在约15分钟±45秒的时间内进行输注。

本发明的组合物优选包含一种缓冲剂。可对缓冲剂的种类和量进行选择以便当本发明的组合物溶解于例如水中时可以得到5至7的pH值，如pH 5.9。我们发现在这些pH值下组合物具有最好的稳定性。还可以使用碱性溶液例如氢氧化钠溶液来调节pH值。作为一种优选的缓冲剂，可以使用枸橼酸三钠。

本发明的组合物还优选包含一种增量剂，该增量剂优选还可作为等渗剂。优选地，该增量/等渗剂是化学惰性物质，具有低吸湿性和良好的膨胀性。可以对增量/等渗剂的量进行选择以便当本发明的组合物溶解时可以得到等渗溶液。例如，唑来膦酸与增量/等渗剂的重量比在1:5至1:4000的范围内，例如1:10至1:3000，例如1:20至1:2500，例如1:30至1:1000，例如1:40至1:500，例如1:50至1:150。作为优选的增量/等渗剂，可以使用甘露醇。

可以通过将上述药物组合物溶解于适量的用于胃肠外给药的生物相容性含水溶剂、水或盐水中来制备该静脉内给药溶液。

为了治疗肿瘤引起的高钙血症，对于大多数病人，唑来膦酸优选只给药一次。重复给药(在开始治疗至少 7 天后给药，一般只限于一次)可用于改善对高钙血症的控制。为了治疗和预防骨转移瘤，唑来膦酸一般需要以 3 至 4 周的间隔进行长期给药，而对于患有多发性骨髓瘤的病人而言，需要以一个月的间隔进行长期给药，但根据病人的个体情况，给药可以更频繁或更稀少。例如，在一个肿瘤引起的高钙血症的标准双盲临床试验中，将以唑来膦酸钠盐的形式给药的 4mg 和 8mg 当量的唑来膦酸用 50ml 静脉输注溶液稀释(本发明的组合物)并在 15 分钟内将其输送到病人体内，每天一次。如果需要的话，病人可用 8mg 剂量再次进行治疗。优选地，为了能对初始剂量完全响应，在进行再次治疗前应当至少过去了 7 天，例如 14 天。

本发明的组合物可以用如下方法进行制备。将所需数量的等渗剂溶解于总量的例如 50 至 90% 的生物相容性含水溶剂或水中。然后将唑来膦酸悬浮在其中并通过加入缓冲剂的溶液使之溶解。在完全溶解后，用所需数量的缓冲剂将 pH 值调节到所希望的范围内。然后用胃肠外使用的生物相容性含水溶剂或水使该溶液达到最终的体积。然后在无菌条件下继续该过程。将溶液灭菌并将其灌装到 4 至 10ml 的小瓶中。在塑料瓶中，该溶液可被长期保存。

在储存前，还可根据预先设定的循环将小瓶内的物质干燥，例如冷冻干燥。当循环结束时，在小室内，用气体例如氮气或二氧化碳对小瓶进行吹扫然后盖上塞子。在无菌区外用例如铝盖对小瓶进行密封。该冻干产品可以通过将小瓶中的内容物重新溶解于适于静脉内给药的溶剂例如盐水中来使用。

用下面的实施例对本发明进行举例说明。

实施例 1:

在搅拌和氮气流下，在不锈钢锅中将所需数量的甘露醇溶解于总量的约 70% 的注射用水中。将唑来膦酸混悬于其中，并通过加入 10% 枸橼酸三

钠溶液使之溶解。在完全溶解后，用 10% 枸橼酸三钠溶液将 pH 值调至 5.9 至 6.1。然后用注射用水使该溶液达到最终体积。下面的过程是在无菌条件下(在 A 级洁净区)进行的：将该溶液通过无菌滤膜(0.22 微米孔径)，以 1.945g 的填充重量(为了补偿在抽取后仍残留在小瓶中的重新形成的溶液的量而多填充了 3% 的准备冷冻干燥的溶液)填充到 6ml 的小瓶中。该额外填充量是根据 USP 进行选择的。按照下面的循环将小瓶冻干：

步骤	时间[分钟]	温度[°C]	压力[mbar]
开始冷冻	30 分钟	-20°C	--
冷冻	90 分钟	-45°C	--
冷冻平衡时间	150 分钟	-45°C	--
开始初步干燥	35 分钟	-10°C	1500
初步干燥	85 分钟	13°C	1500
初步干燥	480 分钟	13°C	1500
开始第二次干燥	30 分钟	30°C	420
第二次干燥	300 分钟	30°C	420
冷却	30 分钟	20°C	420
结束循环	5 分钟	20°C	420

当循环结束时，在小室内，用氮气对小瓶进行吹扫然后盖上塞子。在无菌区域外(在 LF 下)用铝盖将小瓶密封。可以通过向每一个小瓶中加入 5ml USP 标准的无菌注射用水使其重新溶解形成静脉内注射溶液。将该剂量进一步用 50ml 无菌的 USP 标准的 0.9% 氯化钠或 USP 标准的 5% 葡萄糖注射剂进行稀释。如果不立即使用，为了微生物学的完整性，将该溶液在例如 36°- 46°F(2-8°C)下冷藏。在重新溶解、稀释、在冰箱中存放和最后给药之间的总时间优选不超过 24 小时。

实施例 2:

根据与实施例 1 中所述方法相类似的方法获得下面的组合物。

组合物	
唑来膦酸	4 mg
甘露醇, 无热原	220.0 mg
枸橼酸三钠	调至 pH 5.9
氢氧化钠	-
注射用水	调至 1.8 ml

实施例 9:

用与实施例 1 相似的方法制备一种 8mg 的组合物。组分的种类和数量与 4mg 组合物的相同(实施例 7)。只是唑来膦酸和枸橼酸三钠的量加倍而甘露醇的量减至 150 mg。

可以用实施例 1 中所描述的方法将实施例 2 的组合物冻干和重新溶解。

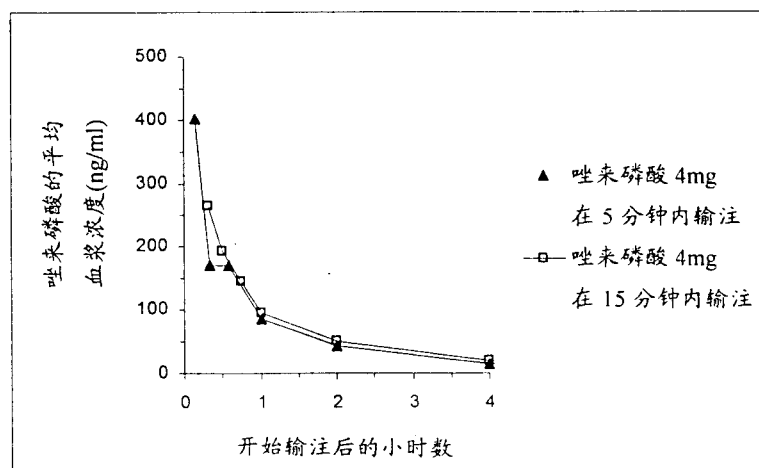
用 100ml 输注溶液将 4mg 唑来膦酸重新溶解。将该溶液用 15 分钟的时间进行输注。这相当于药物的输注速度为 $4\text{mg}/15\text{分钟}=0.27\text{mg}/\text{分钟}=1\text{微摩尔}/\text{分钟}$ 。在 15 分钟内输注 4mg 的剂量代表了比其它二膦酸盐药物更实际的选择, 这些药物需要以相当长的时间和较高的输注速度(以每单位时间的质量(mg/分钟)和每单位时间的克分子数(微摩尔/分钟)表示)输注, 如下表所示

	二膦酸盐药物	
	唑来膦酸	帕米膦酸盐
临床剂量(mg)	4	90
标签上指定的输注时间(分钟)	15	120
输注速度		
mg/分钟	0.27	0.75
微摩尔/分钟	1	2

将含有 4mg 唑来膦酸的 100ml 容量以静脉滴注的形式在 15 分钟内输入, 这样可以使药物以均一、精确的速率给药。唑来膦酸的较短输注时间

的临床应用，例如在5分钟内静脉推注[Major P, Lortholary A, Hon J, 等人, 在恶性高钙血症的治疗中唑来膦酸优于帕米膦酸盐: 双随机、对照的临床试验的合并分析, J Clin Oncol 2001; 19: 558-567], 会产生更易变化的输注速度。正如在骨转移瘤的癌症病人中进行的唑来膦酸药物动力学研究所证实的那样, 输注速度的变化会影响血浆浓度达峰时间。相关数据如下图所示。

在5分钟和15分钟内输注4mg唑来膦酸后病人的血浆浓度
(平均数据, 其中, 在4mg/5分钟的组, n=5个病人,
在4mg/15分钟的组, n=7个病人, 研究 503 [2])



用各患者的血浆浓度对时间作图, 从该曲线中可以得到药物动力学参数, 将药物的尿排泄制成下面的表格。平均 Cmax(在输注结束时所观测到的最大唑来膦酸浓度)间的差异具有统计学意义。AUC(唑来膦酸浓度-时间曲线下的面积)和 Ae(药物的尿排泄量)间的差异不显著。

	15分钟内输注4mg 唑来膦酸(n=7)	5分钟内输注4mg 唑来膦酸(n=5)
Cmax (ng/ml)	264 ± 86	403 ± 118
AUC 0-24 h (ngxh/ml)	420 ± 218	378 ± 116
Ae 0-24 h (剂量%)	37.4 ± 17.0	38.7 ± 6.34

在用癌症病人进行的多个对照试验中已经测得 4mg 剂量的唑来膦酸在临床上是有用的，在所述试验中，用安慰剂或二膦酸盐帕米膦酸盐作为对照。证实唑来膦酸具有与帕米膦酸盐相当的功效及优于安慰剂的功效，其相关数据概括如下。

	表现出骨骼相关不良作用的病人的百分比		统计学显著性
	唑来膦酸 4mg	对照： 安慰剂或 帕米膦酸盐	
研究 10:			
乳癌患者	42%	47%	P>0.05
多发性骨髓瘤患者	47%	49%	P>0.05
研究 11:			
高钙血症肺癌患者	42%	48%	P = 0.036
患有其它实体瘤的高钙血症患者	33%	46%	P = 0.047
研究 39:			
前列腺癌患者	33%	44%	P = 0.021

在 15 分钟内输注 4mg 剂量的唑来膦酸比在更短的 5 分钟的时间内进行输注在肾耐受性方面具有更好的安全性。用 15 分钟的时间输注唑来膦酸比在 5 分钟的时间内进行输注具有更低的肾不良反应发病率，其概括如下。肾不良反应被定义为患者的血清肌酸酐比基值增加，如果基值<1.4 mg/dL 则增加≥0.5 mg/dL，如果基值≥1.4 mg/dL 则增加≥1 mg/dL，不考虑基值则≥2 倍。

	唑来膦酸 4mg	
	15 分钟输注	5 分钟输注
研究 10: 乳癌和多发性骨髓瘤患者	24/272 患者 8.8%	36/272 患者 13.2%
研究 11: 肺癌患者	18/165 患者 10.9%	10/61 患者 16.4%
研究 39: 前列腺癌患者	14/78 患者 15.2%	22/111 患者 19.8%

在 15 分钟内输注 4mg 唑来膦酸与在 2 小时内输注 90mg 帕米膦酸盐表现出类似的肾耐受性，分别为 8.8% 和 8.2%。

在 15 分钟内输注 4mg 唑来膦酸与输注较高剂量的唑来膦酸(8mg 和 16mg)相比，前者的肾安全性得到了改善，但令人吃惊的是，并不丧失其临床功效。

总之，在 15 分钟内以 100ml 的容积输注 4mg 的唑来膦酸可以向患者的系统循环中以 1 微摩尔/分钟的输入速率提供药物，这样可以精确给药并且显著低于其它二膦酸盐药物所用的输注速度。唑来膦酸所用的 15 分钟与帕米膦酸盐所用的 2 小时相比，输注时间更短，因此在临床装置上就可以有更大的灵活性和实用性。临床研究证实，选择在 15 分钟内输注唑来膦酸 4mg 的剂量在肾耐受性改善方面比在更短的 5 分钟时间内进行输注更为有利，但却并不影响其临床功效，其临床功效与目前的标准治疗帕米膦酸盐相当，并且优于安慰剂。