

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/663

A61P 19/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410055734.6

[43] 公开日 2005 年 4 月 6 日

[11] 公开号 CN 1602879A

[22] 申请日 1998.7.17

[21] 申请号 200410055734.6

分案原申请号 98807473.7

[30] 优先权

[32] 1997.7.22 [33] US [31] 60/053351

[32] 1997.7.23 [33] US [31] 60/053535

[32] 1997.8.20 [33] GB [31] 9717590.5

[32] 1997.8.22 [33] GB [31] 9717850.3

[71] 申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·G·戴福蒂斯

A·C·桑托拉二世

A·J·雅特斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

权利要求书 3 页 说明书 24 页 附图 8 页

[54] 发明名称 抑制骨吸收的方法

[57] 摘要

披露了用于哺乳动物抑制骨吸收,同时,能减少胃肠副作用发生或可能发生的方法。还披露了用于实施本文所披露的治疗方法的药用组合物和药盒。所述化合物是选自下列一组的双膦酸类:阿仑膦酸类、西马膦酸类、氯屈膦酸类、替鲁膦酸类、羟乙二膦酸类、衣班膦酸类、瑞日膦酸类、吡膦酸类、帕米膦酸类、唑仑膦酸类,视需要与组胺 H₂ 拮抗剂相结合使用。

ISSN 1008-4274

5 1. 双膦酸类在制备用于抑制哺乳动物骨吸收的口服药物中的用途，所述药物以用药间隔每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药和每月 2 次用药。

2. 如权利要求 1 的用途，其中，所述双膦酸类选自下列一组：阿仑膦酸类、西马膦酸类、氯屈膦酸类、替鲁膦酸类、羟乙二膦酸类、衣班膦酸类、瑞日膦酸类、吡膦酸类、帕米膦酸类、唑仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物。

10 3. 如权利要求 1 的用途，其中，所述双膦酸类选自下列一组：阿仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物。

4. 如权利要求 3 的用途，其中，所述可药用的盐是阿仑膦酸一钠三水合物。

5. 如权利要求 4 的用途，其中，所述哺乳动物是人类。

15 6. 双膦酸类在制备用于治疗需要治疗的哺乳动物骨质疏松的口服药物中的用途，所述药物以用药间隔每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药和每月 2 次用药。

7. 如权利要求 6 的用途，其中，所述哺乳动物是人类。

20 8. 如权利要求 7 的用途，其中，所述用药间隔是每周 1 次，而其单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 70mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

9. 如权利要求 7 的用途，其中，所述用药间隔是每周 2 次，而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 35mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

25 10. 如权利要求 7 的用途，其中，所述用药间隔是每 2 周 1 次，而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 140mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

30 11. 如权利要求 7 的用途，其中，所述用药间隔是每月 2 次，而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 140mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

12. 双膦酸类在制备用于需要预防的哺乳动物预防骨质疏松的口服药物中的用途, 所述药物以用药间隔每周 1 次用药, 每周 2 次用药, 每 2 周 1 次用药和每月 2 次用药。

13. 如权利要求 12 的用途, 其中, 所述哺乳动物是人类。

5 14. 如权利要求 13 的用途, 其中, 所述用药间隔是每周 1 次, 而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大约 35mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

15 15. 如权利要求 13 的用途, 其中, 所述用药间隔是每周 2 次, 而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大约 17.5mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

16. 如权利要求 13 的用途, 其中, 所述用药间隔是每 2 周 1 次, 而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大约 70mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

15 17. 如权利要求 13 的用途, 其中, 所述用药间隔是每月 2 次, 而所述单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大约 70mg 的阿仑膦酸一钠三水合物。

20 18. 双膦酸类在制备用于治疗需要治疗的人类异常骨吸收的口服药物中的用途, 其单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大约 17.5-大约 140mg 选自下列一组的双膦酸类: 阿仑膦酸类, 其可药用的盐, 及其混合物。

19. 如权利要求 18 的用途, 其中, 所述单位剂量含有大约 35mg 的双膦酸类。

20. 如权利要求 18 的用途, 其中, 所述单位剂量含有大约 70mg 的双膦酸类。

25 21. 如权利要求 20 的用途, 其中, 所述单位剂量是每周 1 次服用的。

22. 如权利要求 18 的用途, 其中, 所述单位剂量含有大约 140mg 的双膦酸类。

30 23. 双膦酸类在制备需要处置的人类预防异常骨吸收的口服药物中的用途, 其单位剂量以阿仑膦酸活性物为基础计算, 含有大

约 8.75-大约 70mg 选自下列一组的双膦酸类：阿仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物，以阿仑膦酸活性物重量为基础计算。

24. 如权利要求 23 的用途，其中，所述单位剂量含有大约 17.5mg 的双膦酸类。

5 25. 如权利要求 23 的用途，其中，所述单位剂量含有大约 35mg 的双膦酸类。

26. 如权利要求 25 的用途，其中，所述单位剂量是每周 1 次服用的。

10 27. 如权利要求 23 的用途，其中，所述单位剂量含有大约 70mg 的双膦酸类。

28. 组胺 H2 阻断剂或质子泵抑制剂和双膦酸类在制备用于抑制哺乳动物骨吸收的口服组合药物中的用途，所述组合药物包括按顺序口服单位剂量药物有效量组胺 H2 阻断剂或质子泵抑制剂，和单位剂量的双膦酸类，所述组合药物以用药间隔每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药或每月 2 次用药。

15 29. 如权利要求 28 的用途，其中，所述组胺 H2 阻断剂或质子泵抑制剂是在服用所述双膦酸类之前大约 30 分钟至大约 24 小时服用的。

30. 一种药用组合物，以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 70mg 选自下列一组的双膦酸类：阿仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物。

31. 一种药用组合物，以阿仑膦酸活性物为基础计算，含有大约 140mg 选自下列一组的双膦酸类：阿仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物。

25 32. 一种用于抑制哺乳动物骨吸收的药盒，所述药盒含有至少一个药物有效单位剂量的双膦酸类，按照连续方案口服，该方案选用下列用药间隔：每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药和每月 2 次用药。

30 33. 双膦酸类在制备用于抑制哺乳动物骨吸收的口服药物中的用途，所述药物有大约每 3 天 1 次到大约每 16 天 1 次的给药周期。

抑制骨吸收的方法

本分案申请的母案申请日为 1998 年 7 月 17 日、申请号为 98807473.7、发明名称为“抑制骨吸收的方法”。

5 相关申请的交叉引用

本发明涉及申请日为 1998 年 4 月 15 日的美国申请流水号 09/060, 419 和申请日为 1997 年 7 月 23 日的美国临时申请流水号 60/053, 535 和申请日为 1997 年 7 月 22 日的美国临时申请流水号 60/053, 351 申请, 以上专利申请的内容被收作本文参考。

10 本发明领域

本发明涉及用于哺乳动物中抑制骨吸收, 同时, 减少胃肠副作用的发生或可能发生的口服方法。所述方法包括按照连续方案给需要治疗的哺乳动物口服单位剂量的药物有效量双膦酸类, 该方案具有一定用药间隔选自: 每周 1 次用药, 每周 2 次用药, 每 2 周 1 次用药, 每 15 月 2 次用药。本发明还涉及用于实施所述方法的药用组合物和药盒。

本发明背景

人类和其它哺乳动物的多种疾病涉及异常的骨吸收或与之相关。这些疾病包括(但不限于)骨质疏松、佩吉特氏(Paget)病、假体周骨损失或骨质溶解、和恶性高血钙病。所述疾病中最常见的是骨质疏松, 这种病在绝经后女性中的发病表现最为常见。骨质疏松是以骨质量低和骨组织的微结构损伤为特征的系统性骨骼疾病, 其后果是增加了骨骼的脆性和容易骨折。由于骨质疏松以及与骨损失相关的其它疾病是慢性疾病, 据信, 适当的治疗通常要求慢性处置。

被称为破骨细胞的多核细胞决定着通过一种被称为骨吸收的过程引起的骨损失。众所周知的是, 双膦酸类是破骨骨吸收的选择性抑制剂, 这使得所述化合物成为治疗或预防由异常骨吸收引起的或与异常骨吸收相关的多种全身性或局部骨吸收疾病的重要治疗剂。参见 H. Fleisch, “用于骨疾病的双膦酸类, 从实验室到患者”, 第 2 版, Parthenon 出版(1995), 该书被全文收作本文的参考文献。

30 目前, 已有有效的双膦酸类化合物阿仑膦酸类的大量临床前资料和临床资料。有证据表明, 其它双膦酸类, 如瑞日膦酸类、替鲁膦酸类、衣班膦酸类和唑仑膦酸类具有很多与阿仑膦酸类相同的特性, 包括作为破骨骨吸收抑制剂的高效力。较早的双膦酸类化合物-羟乙二

膦酸类也能抑制骨吸收。不过，与更有效的双膦酸类不同，羟乙二膦酸类在临床使用的剂量下会妨碍矿物化，并可能导致骨软化，即一种会导致不希望的骨矿化减弱的疾病。参见 Boyce, B.F. Fogelman, I., Ralston, S. 等 (1984) *Lancet* 1 (8381), pp. 821-824 (1984), 5 和 Gibbs, C.J., Aaron, J.E.; Peacock, M. (1986) “英国医学杂志” 292, pp. 1227-1229 (1986), 以上两篇文献被全文收作本文的参考文献。

双膦酸类尽管具有治疗作用，但不易通过胃肠道吸收。参见 B. J. Gertz 等, “阿仑膦酸钠的临床药理学, 骨质疏松抑制”, 增补 10 3: S13-16 (1993) 和 B. J. Gertz 等, “阿仑膦酸类的口服生物利用率的研究”, “临床药理学&治疗”, 第 58 卷, No3, pp. 288-298, 1995 年 9 月, 以上文献被全文收作本文的参考文献。业已利用静脉给药法克服了这种生物利用率问题。不过, 静脉服用费用高, 并且不方便, 特别是当必须对患者进行持续数小时的静脉输液并重复进行时尤其如此。 15

如果需要口服双膦酸类, 必须服用较大剂量, 以补偿胃肠道的低生物利用率。为了克服这种低生物利用率, 通常建议患者在空腹时服用所述双膦酸类, 并且, 在服用后至少过 30 分钟再进食。不过, 很多患者发现这种每天进行的禁食很不方便。而且, 口服还伴有胃肠副作用, 特别是对食管的不利作用。参见 Fleisch 的文献 (同上)。这些作用似乎与双膦酸类在食管中的刺激作用相关, 这一问题会由于回流胃酸的存在而加剧。例如, 双膦酸类、帕米膦酸类与食管溃疡相关。参见 E. G. Lufkin 等, “帕米膦酸类: 胃肠道忍受性未被认识的问题, 骨质疏松国际交流”, 4: 320-322 (1994), 该文献被全文收作本文的参考文献。尽管不是一个普通问题, 但阿仑膦酸类的使用与食管炎和/或食管溃疡相关。参见 P. C. De Groen 等, “与使用阿仑膦酸类相关的食管炎”, “新英格兰医学杂志”, 335 卷, No. 124, pp. 1016-1021 (1996), D. O. Castell, “Pill 食管炎-阿仑膦酸类治疗病历”, “新英格兰医学杂志”, 335 卷, No. 124, pp. 1058-1059 (1996), 25 和 U. A. Liberman 等, “食管炎和阿仑膦酸类”, “新英格兰医学杂志”, 335 卷, No. 124, pp. 1069-1070 (1996), 以上文献被全文收作本文的参考文献。业已证实双膦酸类胃肠道副作用的程度随着剂量 30

的加大而提高。参见 C.H.Chestnut 等, “绝经后骨质疏松女性的阿仑膦酸类治疗: 多剂量对骨质量和骨重建的影响”, “美国医学杂志”, 99 卷, pp. 144-152 (1995 年 8 月), 该文献被全文收作本文的参考文献。另外, 这种食管副作用似乎在未服用含有适量液体的双膦酸类的患者, 或在服用后不久即躺下的患者 (因为增加了食管回流的机会) 中更普遍。

现有的口服双膦酸类疗法通常分成两类: (1) 使用连续的每日治疗疗法, 和 (2) 使用治疗和休息阶段循环方案疗法。

连续的每日治疗方案通常涉及长期给药较低剂量的双膦酸类化合物, 其目的是在治疗期的过程中输送所需的累积治疗剂量。不过, 连续的每天服药因为反复的、连续的、和累积性刺激胃肠道而导致不利的胃肠道作用潜在危害。另外, 因为双膦酸类应当在禁食之后空腹服用, 并保持直立姿势至少 30 分钟, 许多患者发现每天用药十分麻烦。这些因素因此影响了患者的合作, 严重时甚至需要中断治疗。

由于某些双膦酸类, 如羟乙二膦酸类每天服用, 几天以后, 确实会导致骨矿化下降, 即骨软化的缺陷, 提出了周期性治疗方案。被全文收作本文参考文献的 1988 年 8 月 2 日授予 Flora 等的 US4, 761, 406 披露了一种为了减轻骨矿化减弱, 同时又能提供治疗性抗吸收作用的周期性方案。一般, 周期性方案的特征是与连续治疗方案相反是间断性的, 并具有双膦酸类给药治疗期和使双膦酸类的系统水平恢复到基础水平的非治疗阶段。不过, 与连续用药相比, 所述周期性方案似乎会导致治疗性抗吸收效力减弱。有关瑞日膦酸类的资料表明, 对于增加抗骨吸收效果来说, 周期性用药确实不如连续的每日用药有效。参见 L.Mortensen 等, “通过瑞日膦酸类预防早期绝经后骨损失”, “骨质和矿物研究杂志”, 10 卷, 增补 1, p. s140 (1995), 该文献被全文收作本文参考文献。另外, 所述周期性方案未消除或降低不利的胃肠道作用, 因为这种方案通常使用每日多剂量用药阶段。另外, 周期性方案使用起来比较麻烦, 并具有患者不愿接受的缺陷, 因此, 损害了其治疗效力。被全文收作本文参考文献的于 1994 年 11 月 22 日授予 Strein 的 US5, 366, 965, 试图通过口服、皮下、或静脉内施用多膦酸类化合物解决不利的胃肠作用问题, 按照具有骨吸收抑制阶段和非治疗恢复阶段的间断用药方案进行。不过, 该方案具有不连续和不

规律的缺陷，并且需要 20 到 120 天的非治疗阶段。被全文收作本文的参考文献的授予 Goodship 等的公开于 1995 年 11 月 16 日的 PCT 申请 W095/30421 披露了用各种双膦酸类化合物预防假肢松动和移动的方法。披露了每周 1 次服用部分双膦酸类剂量的方法。不过，该参
5 考文献未能具体解决不利的胃肠作用问题或者披露较大或多个剂量给药法。

从现有的知识可以了解，每日治疗方案和周期性治疗方案都具有缺陷，并且有必要开发一种能克服所述缺陷的用药方案。

在本发明中，可能与每日或周期性用药相关的不利的胃肠道作用
10 可以通过按照连续的方案服用较大单位剂量的双膦酸类而减弱，该方案选自下列用药间隔：每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药，和每月 2 次用药。换句话说，与以较高的用药频率服用较低剂量的方案相比，以较大的剂量和较低的用药频率服用双膦酸类可产生较小胃肠副作用，特别是食管副作用。考虑到有关报导表明胃肠副作用
15 将会随着双膦酸类剂量的加大而增加，这一结果是另人吃惊的。本发明的所述服用方法特别有利于治疗业已被确诊为患有或易感上胃肠道疾病的患者。例如，胃肠道回流疾病（即“GERD”），食管炎、消化不良（即胃灼热）、溃疡、及其它相关疾病。在所述患者中，常规双膦酸类治疗能潜在地加剧或诱发上述胃肠道疾病。

20 从患者的生活方式角度来看，本发明的方法也比每日或周期性用药方案方便。患者较少经受必须空腹服药，并且必须在服药后禁食至少 30 分钟的不方便之处。另外，患者也不必遵循复杂的服药方案。本发明的方法可能具有改善患者的合作的优点，这种合作可能转变成更好的治疗效果。

25 本发明的一个目的是提供一种抑制骨吸收及其相关症状的方法。

本发明的一个目的是提供一种治疗异常骨吸收及其相关症状的方法。

30 本发明的另一个目的是提供一种预防异常骨吸收及其相关症状的方法。

本发明的另一个目的是提供一种口服方法。

本发明的另一个目的是提供用于人类的所述方法。

本发明的再一个目的是提供用于以下患者的方法：所述患者业已确诊为患有或易感上胃肠道疾病，例如，胃肠道回流疾病（即“GERD”）、食管炎、消化不良（即胃灼热）、溃疡、及其它相关疾病。

- 5 本发明的又一个目的是提供同时能减少胃肠副作用的发生或可能发生的所述方法。

本发明的另一个目的是提供这样的方法，该方法包括连续的用药方案，该方案选用下述用药间隔：每周1次用药、每周2次用药、每2周1次用药、和每月2次用药。

- 10 本发明的另一个目的是提供包括连续用药方案的方法，所述用药方案有大约每3天1次到大约每16天1次的用药周期。

本发明的另一个目的是提供所述连续用药方案被维持到获得期望的治疗效果为止的方法。

- 15 本发明的另一个目的是为骨质疏松哺乳动物，优选骨质疏松人类治疗或预防异常骨吸收。

本发明的另一个目的是提供用于本发明方法的药用组合物和药盒。

通过以下详细说明可以方便地理解本发明的上述及其它目的。
本发明概述

- 20 本发明涉及用于为需要治疗的哺乳动物中抑制骨吸收的方法，同时，能减小胃肠副作用的发生或可能发生。所述方法包括按照连续方案以单位剂量给所述哺乳动物口服药物有效量的膦酸类，该方案选用下述用药间隔：每周1次用药、每周2次用药、每2周1次用药、和每月2次用药，其中，所述连续方案被维持到使所述哺乳动物获得希望的治疗效果为止。

在其它实施方案中，本发明涉及包括下述连续用药方案的方法，该用药方案有大约每3天1次到大约每16天1次的用药周期。

在其它实施方案中，本发明涉及为需要这种治疗的哺乳动物治疗异常骨吸收的方法。

- 30 在其它实施方案中，本发明涉及为需要预防的哺乳动物预防异常骨吸收的方法。

在其它实施方案中，本发明涉及可用于人类的所述方法。

在其它实施方案中，本发明涉及可用于被确诊为患有或易感上胃肠道疾病的人类的所述方法。

在其它实施方案中，本发明涉及用于治疗或预防哺乳动物骨质疏松的方法。

- 5 在其它实施方案中，本发明涉及用于治疗或预防人类骨质疏松的方法。

在其它实施方案中，本发明涉及用于人类抑制骨吸收，或治疗或预防异常骨吸收的方法，该方法包括给所述人类服用含相当大约 8.75-大约 140mg 阿仑膦酸活性物的双膦酸类，所述双膦酸类选自下列一组：阿仑膦酸类、其可药用的盐、及其混合物。

10 在其它实施方案中，本发明涉及含有大约 8.75-大约 140mg 阿仑膦酸活性物的双膦酸类的药用组合物，所述双膦酸类选自下列一组：阿仑膦酸类、其可药用的盐、及其混合物。

本文所采用的所有百分比和比例除非另有说明，都是以重量为单位的。本文所披露的发明可以包含必需成分以及视需要添加的成分、组分以及本文所披露的方法，或者说由这些组成，或基本上由这些组成。

附图的简要说明

20 图 1 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自用 5 天连续时间，分 5 次服用 5 个单独剂量的 50ml 的模拟胃液，最后一次输注之后马上宰杀的动物。

25 图 2 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自用 5 天连续时间，分 5 次服用 5 个单独剂量的 50ml 含有 0.20mg/ml 阿仑膦酸类的模拟胃液，最后一次输注之后马上宰杀的动物。

图 3 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自输注单一剂量的 50ml 含有 0.8mg/ml 阿仑膦酸类的模拟胃液之后 24 小时宰杀的动物。

30 图 4 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自输注单一剂量的 50ml 含有 0.8mg/ml 阿仑膦酸类的模拟胃液之后 7 天宰杀的动物。

图 5 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自每周 1 次，即每 7 天 1 次服用 4 个分开的 50ml 含有 0.8mg/ml 阿仑膦酸类的模拟胃液的剂量，最后一次输注之后 7 天宰杀的动物。

5 图 6 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自每周 2 次，即每 3-4 天 1 次服用 8 个分开的 50ml 含有 0.40mg/ml 阿仑膦酸类的模拟胃液的剂量，最后一次输注之后 4 天宰杀的动物。

10 图 7 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自 5 天连续时间分 5 次服用 5 个单独剂量的 50ml 含有 0.20mg/ml 瑞日膦酸类的模拟胃液，最后一次输注之后马上宰杀的动物。

15 图 8 是犬食管组织（用石蜡包埋，并用苏木精和洋红染色）的显微照片（共放大 270 倍），所述组织获自 5 天连续时间分 5 次服用 5 个单独剂量的 50ml 含有 4.0mg/ml 替鲁膦酸类的模拟胃液，最后一次输注之后马上宰杀的动物。

本发明说明

20 本发明涉及用于抑制需要治疗的哺乳动物骨吸收的方法，优选口服方法，同时，能减少胃肠副作用的发生或潜在发生。本发明涉及治疗或预防需要这种治疗或预防的哺乳动物异常骨吸收的方法。本发明的方法包括以单位剂量给哺乳动物口服药物有效量的双膦酸类，其中，所述剂量是按照连续方案服用的，该方案选用下述给药间隔：每周 1 次用药，每周 2 次用药，每 2 周 1 次用药，以及每月 2 次用药。在其它实施方案中，本发明涉及包括连续用药方案的方法，该方案有 25 大约每 3 天 1 次到大约每 16 天 1 次的用药周期。通常，所述连续用药方案一直维持到所述哺乳动物获得希望的治疗效果为止。

本发明每一次用药时，使用比以前通常用量更大的单位剂量双膦酸类，而因用药方案的选择，降低了可能的胃肠副作用。而且，所述方法更为方便，因为减弱了与每天服药相关的缺陷。

30 本发明的方法通常为需要双膦酸类治疗的哺乳动物给药。所述哺乳动物优选为人类患者，特别是需要抑制骨吸收的患者，如需要治疗或预防异常骨吸收的患者。

本发明的服用方法特别适用于对业已被确诊为患有或易感上胃肠道疾病，例如 GERD、食管炎、消化不良、溃疡等的患者实施双膦酸类治疗。在所述患者中，常规双膦酸类治疗可能潜在地加剧或诱发胃肠道疾病。

- 5 本文所说的术语“药物有效量”指按照需要的治疗方案服用时能产生希望的治疗效果或产生反应的所述双膦酸类化合物的量。所述双膦酸类的优选药物有效量是抑制骨吸收量。

10 本文所说的术语“减少胃肠副作用的发生或可能发生”是指减轻、预防、减弱、或减少在胃肠道，即食管、胃、肠、和直肠，特别是上胃肠道，即食管和胃，产生不希望的副作用的发生或可能发生。非限定性的胃肠副作用包括（但不限于）GERD，食管炎、消化不良、溃疡、食管刺激、食管穿孔、腹痛、和便秘。

15 本文所使用的术语“异常骨吸收”是指骨吸收的程度超过了骨生成的程度，这种异常是局部的或发生在整个骨骼中。另外，“异常骨吸收”可能与有异常结构的骨骼形成相关。

20 本文所说的术语“抑制骨吸收”是指通过直接或间接方式改变破骨细胞的形成或其活性的治疗或预防骨吸收的方法。抑制骨吸收是指治疗或预防骨损失，特别是通过直接或间接方式改变破骨细胞形成或其活性，将矿化阶段和/或有机基质阶段出现的排除现有骨骼的现象加以抑制。

 本文所使用的“连续方案”或“连续剂量用药方案”是指所述用药方案被重复到获得希望的治疗效果。所述连续方案或连续剂量用药方案有别于周期性或间断性用药。

25 本文所使用的术语“直到获得希望的治疗效果”是指按照所选择的用药方案连续地服用双膦酸类化合物，直到医师或研究者观察到针对所述疾病或症状所期望的临床或医学效果。对于本发明的治疗方法来说，连续地服用双膦酸类化合物，直到观察到在骨质或结构中出现希望的变化。在这种情况下，所希望的目标是获得骨质的增加或用最正常的骨结构取代异常骨结构。对于本发明的预防方法来说，根据需
30 要连续地服用双膦酸类化合物，以预防不希望的症状。在这种情况下，其目的通常是维持骨质密度。服用期的非限定性例子可以从大约2周至哺乳动物的剩余生命期。对于人类来说，服用期可以优选为大

约2周到大约20年，更优选为大约1个月到大约20年，更优选为大约6个月到大约10年，最优选为大约1年到大约10年。

本发明方法

5 本发明包括抑制哺乳动物骨吸收的方法。本发明还包括治疗哺乳动物异常骨吸收的方法。本发明还包括用于预防哺乳动物异常骨吸收的方法。在本发明的优选实施方案中，所述哺乳动物是人类。

本发明的方法没有现有治疗方法可能导致或增加胃肠副作用的可能，或需要烦琐的、无规律的、或复杂的用药方案。

10 本发明包括一种连续用药方案，以便按照下列用药间隔有规律地服用单位剂量的双膦酸类：每周1次用药、每周2次用药、每2周1次用药、和每月2次用药。

每周1次用药是指每周1次服用单位剂量的双膦酸类，即在为期7天的时间内服用1次，优选在每1周的同一天服用。在所述每周1次的用药方案中，所述单位剂量通常约为每7天服用。每周1次用药15 方案的非限定性例子是在每个星期天服用单位剂量的双膦酸类。优选不连续几天服用所述单位剂量，但每周1次用药方案可以包括分别落入两个不同星期内的两个连续日子里服用单位剂量的用药方案。

每周2次用药是指每周2次服用单位剂量的双膦酸类，即在为期7天的时间内服用2次，优选在每1周时间内的相同两天服用。在每周20 周2次的用药方案中，每1个单位剂量通常每3-4天服用1次。每周2次用药方案的非限定性例子是在每个星期天和星期三服用单位剂量的双膦酸类。所述单位剂量优选不在同一天或连续几天里服用，但每周2次用药方案可以包括在同一周或不同周连续二天里服用单位剂量。

25 每2周1次用药是指在为期2周的时间里服用1个单位剂量的双膦酸类，即在为期14天的时间内服用1次，优选在每2周的同一天服用。在每周2次的用药方案中，通常大约每隔14天服用1个单位剂量。每2周1次用药方案的非限定性例子是在每隔1周的星期天服用1个单位剂量的双膦酸类。优选不连续几天服用所述单位剂量，但30 每2周1次的用药方案可以包括在两个不同周的时间内连续二天服用所述单位剂量。

每月2次用药是指在日历上的一个月时间内服用2个单位剂量的

双膦酸类，即服用2次。对于每月2次的方案来说，所述剂量优选是在每个月的相同的2天服用。在每月2次的用药方案中，通常大约每14-16天服用1个单位剂量。每月2次的用药方案的非限定性例子是在每个月的第1天前后和每个月的第15天，即每个月的中间点前后
5 用药。所述单位剂量优选不在同一天或连续几天里服用，但可以包括在1个月内的或在不同月份内的连续二天里服用所述单位剂量。本文所定义的每月2次方案不同于，并且不包括每2周1次的用药方案，因为这两种方案具有不同的周期，并导致在长时间内服用不同的剂量数。例如，在1年时间内，按照每月2次的方案一共要服用大约24
10 个剂量（在1年中有12个月），而按照每2周1次的用药方案一共要服用大约26个剂量（因为1年有42周）。

在本发明的其它实施方案或说明中，所述单位剂量是从大约每3天1次到大约每16天1次范围内的周期性服用。

本发明的方法和组合物可用于抑制骨吸收，并用于治疗 and 预防异常骨吸收以及相关症状。所述症状包括全身性和局部的骨损失。另外，具有异常结构的骨的形成，如佩吉特氏病中的情况，可能与异常
15 骨吸收相关。术语“全身性骨损失”是指在多个骨骼部位或在整个骨骼系统上的骨损失。术语“局部骨损失”是指在一个或几个特定的骨骼部位的骨损失。

全身性骨损失通常与骨质疏松相关。骨质疏松最常见于绝经后女性，其中，雌激素产量已大大减少。不过，骨质疏松也可以由类固醇引起，并且业已在男性中观察到由于衰老而出现。骨质疏松可以由疾病引起，例如类风湿关节炎，它还可以由继发性原因引起，例如，糖皮质激素治疗，或者可能由不明确的原因引起，即自发性骨质疏松。在
20 本发明中，优选方法包括治疗或预防骨质疏松人的异常骨吸收。

局部骨损失与牙周疾病、骨折、假体周骨质溶解（换句话说，在接近假体置入部位附近发生的骨吸收）相关。

全身性或局部骨损失可能因为不活动而发生，这是被限制在床上或轮椅上的病人，或者肢体被打石膏或做牵引的患者中经常遇到的问题。
25 30 题。

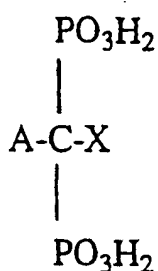
本发明的方法和组合物可用于治疗和或预防以下症状或疾病：骨质疏松，可以包括绝经后骨质疏松，类固醇引起的骨质疏松，男性骨

质疏松，疾病引起的骨质疏松，自发性骨质疏松，佩吉特氏 (Paget) 病；异常增加的骨翻转；牙周疾病；与假体周骨质溶解相关的局部骨损失；和骨折。

5 本发明的方法是具体由用于治疗和/或预防哺乳动物的假体松动和假体移动所排除的方法，如在 1995 年 11 月 16 日授予 Goodship 等的 PCT 申请 W095/30421 中所披露的，该文献被全文收作本文的参考文献。

双膦酸类

10 本发明的方法和组合物包括双膦酸类。本发明的双膦酸类相当于以下化学式



其中

15 A 和 X 分别各自选自下列一组：H、OH、卤素、NH₂、SH、苯基、C₁-C₃₀ 烷基、C₁-C₃₀ 取代烷基、C₁-C₁₀ 烷基或二烷基取代的 NH₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基或苯基取代的硫基、C₁-C₁₀ 烷基取代的苯基、吡啶基、呋喃基、吡咯烷基、咪唑基、和苄基。

20 在上述化学式中，所述烷基可以是直链的、支链的、或环状的，其前提是能为该化学式选择足够的原子。C₁-C₁₀ 取代烷基可以包括多种取代基，其非限定性例子包括选自下列一组的取代基：苯基、吡啶基、呋喃基、吡咯烷基、咪唑基、NH₂、C₁-C₁₀ 烷基或二烷基取代的 NH₂、OH、SH、和 C₁-C₁₀ 烷氧基。

在上述化学式中，A 可以包括 X，而 X 可以包括 A，这样这两个基团可以构成同一个环状结构的部分。

25 上述化学式还可以包括 A 和/或 X 取代基的复合碳环、芳族、和杂原子结构，其非限定性例子包括萘基、喹啉基、异喹啉基、金刚烷基、和氯苯硫基。

优选结构是这样的,其中,A选自H、OH、和卤素,而X选自C1-C30烷基、C1-C30取代烷基、卤素、和C1-C10烷基或苯基取代的硫基。

更优选的结构是这样的,其中,A选自H、OH、和Cl,而X选自C1-C30烷基、C1-C30取代烷基、Cl和氯苯硫基。

- 5 最优选的是,A是OH,而X是3-氨基丙基部分,因此,所产生的化合物是4-氨基-1, -羟基亚丁基-1, 1-双膦酸类,即阿仑膦酸类。

所述双膦酸类的药用盐及衍生物也可用于本发明。盐的非限定性例子包括选自下列一组的盐:碱金属、碱土金属、铵、和一-、和二-、三-、或四-C1-C30烷基取代的铵。优选的盐选自下列一组:钠、钾、
10 钙、镁、和铵盐。衍生物的非限定性例子包括选自下列一组的衍生物:酯、水合物、和酰胺。

本文所使用的“可药用的”是指所述双膦酸类的盐和衍生物具有与产生这种盐和衍生物的游离酸形式相同的总体药理学特性,并且从毒性角度看可以接受。

- 15 应当指出的是,本文所使用的术语“双膦酸类”在表示本发明的治疗剂时其含义还包括二膦酸类、双膦酸和二膦酸,以及所述物质的盐及衍生物。在表示双膦酸类或若干双膦酸类时,具体名称的使用其用意并非限定本发明的范围,除非特别指明。由于本领域技术人员或普通技术人员目前使用混合命名法,本发明中有关双膦酸类化合物的
20 具体重量或百分比是以酸的活性重量为基础的,除非另有说明。例如,短语“选自阿仑膦酸类的大约70mg抑制骨吸收双膦酸类,其可以药用的盐,及其混合物,以阿仑膦酸活性重量为基础计算”是指所选择的双膦酸类化合物的例子是以70mg阿仑膦酸为基础计算的。

可用于本发明的双膦酸类的非限定性例子包括以下化合物:

- 25 阿仑膦酸, 4-氨基-1-羟基亚丁基-1, 1-双膦酸。

阿仑膦酸类(又称为阿仑膦酸钠或一钠三水合物), 4-氨基-1-羟基亚丁基-1, 1-双膦酸一钠三水合物。

- 阿仑膦酸和阿仑膦酸类披露于1990年5月1日授予Kieczykowski等的US4,922,007,和1991年5月28日授予
30 Kieczykowski等的US5,019,651中,以上两件专利被全文收作本文的参考文献。

环庚基氨基亚甲基-1, 1-双膦酸, YM175, Yamanouchi(西马膦

酸类)，披露于1990年11月13日授予Isomura等的US4,970,335中，该专利被全文收作本文的参考文献。

1, 1-二氯亚甲基-1, 1-二膦酸（氯屈膦酸），和二钠盐（氯屈膦酸盐，宝洁公司），披露于比利时专利672,205（1966）和“有机化学杂志”32,4111（1967）中，以上两份文件被全文收作本文的参考文献。

1-羟基-3-（1-吡咯烷基）-亚丙基-1, 1-双膦酸（EB-1053）。

1-羟基乙烷 1, 1-二膦酸（羟乙二膦酸）。

1-羟基-3-（N-甲基-N-戊氨基）亚丙基-1, 1-双膦酸，又被称作BM-210955, Boehringer-Mannheim（衣班膦酸类），披露于1990年5月22日授权的US4,927,814中，该专利被全文收作本文的参考文献。

6-氨基-1-羟基亚己基-1, 1-双膦酸（内里膦酸类）。

3-（二甲基氨基）-1-羟基亚丙基-1, 1-双膦酸（奥帕膦酸类）。

15 3-氨基-1-羟基亚丙基-1, 1-双膦酸（帕米膦酸类）。

[2-（2-吡啶基）亚乙基]-1, 1-双膦酸（吡膦酸类），披露于US4,761,406中，该专利被全文收作本文的参考文献。

1-羟基-2-（3-吡啶基）-亚乙基-1, 1-双膦酸（瑞日膦酸类）。

（4-氯苯基）硫代甲烷-1, 1-二膦酸（替鲁膦酸类），披露于20 1989年10月24日授予Brelriere等的US4,876,248中，该专利被全文收作本文的参考文献。

1-羟基-2-（1H-咪唑-1-基）亚乙基-1, 1-双膦酸（唑仑膦酸类）。

优选的双膦酸类选自下列一组：阿仑膦酸类、西马膦酸类、氯屈膦酸类、替鲁膦酸类、羟乙二膦酸类、衣班膦酸类、瑞日膦酸类、吡膦酸类、帕米膦酸类、唑仑膦酸类，及可以药用的盐，及其混合物。25

更优选的是阿仑膦酸类，其可药用的盐，及其混合物。最优选阿仑膦酸一钠三水合物。

药用组合物

可用于本发明的组合物含有药物有效量的双膦酸类。所述双膦酸类通常是以与合适的药用稀释剂、赋形剂、或载体混合物的形式服用的。所述载体在本文中统称为“载体材料”，所述载体材料是以宜于口服给药适当选择的，即片剂、胶囊、酏剂、糖浆、泡腾组合物、粉30

剂等，并且与常规药理学实践一致。例如，为了以片剂、胶囊或粉剂形式口服，所述活性成分可以与能口服、无毒、可以药用的惰性载体混合，如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇、和交联羧甲基纤维素钠等；为了以液体形式服用，例如，
5 酞剂和糖浆、泡腾组合物，所述口服药物成分可以与任何能口服、无毒、可以药用的惰性载体混合，如乙醇、甘油、和水等。而且，在需要或必需时，还可以掺入合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂、缓冲剂、包衣剂、和着色剂。合适的粘结剂可以包括淀粉、凝胶、天然糖类，如葡萄糖、无水乳糖、自由流动的乳糖、 β 乳糖和玉米甜味剂、天然
10 和合成树胶，如阿拉伯胶、瓜耳胶、黄耆胶、或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡等，用于所述剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、和氯化钠等。阿仑膦酸一钠三水合物特别优选的片剂形式是披露于1994年10月25日授予Bechard等的US5,358,941中的片剂，该专利被全文收作本文的参考文献。用于本
15 发明方法的化合物还可以与可溶性聚合物结合，如可定向的药物载体。所述聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、和聚羟基丙基甲基丙烯酸酯等。

所述双膦酸类的确切剂量随着用药方案、所选择的具体双膦酸类的口服效力、哺乳动物或人类的年龄、大小、性别、接受治疗的疾病的性质和严重程度、以及其它相关的医学和身体因素而变化。因此，
20 确切的药物有效量无法事先确定，并可以由护理人员或医师方便地加以确定。合适的用量可以通过用动物模型进行的常规实验和人类临床研究加以确定。通常，选择合适的双膦酸类用量，以获得骨吸收抑制效果，即服用骨吸收抑制量的双膦酸类。对于人类来说，双膦酸类的有效口服剂量通常为大约1.5-大约6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重，优选为大约10-
25 大约2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。

对于含有阿仑膦酸类、其可以药用的盐、或其可以药用的衍生物的人类口服组合物来说，单位剂量通常含有大约8.75-大约140mg的阿仑膦酸类化合物，以阿仑膦酸活性重量为基础计算。

30 对于每周1次用药来说，一个口服单位剂量含有大约17.5-大约70mg阿仑膦酸类化合物，以阿仑膦酸活性重量为基础计算。每周口服剂量的例子包括可用于预防骨质疏松的单位剂量，含有大约35mg的

阿仑膦酸类化合物；以及可用于治疗骨质疏松的单位剂量，含有大约 70mg 的阿仑膦酸类化合物。

对于每周 2 次用药来说，口服单位剂量含有大约 8.75-大约 35mg 的阿仑膦酸类化合物，以阿仑膦酸活性重量为基础计算。每周 2 次口服剂量的例子包括可用于骨质疏松预防的单位剂量，含有大约 17.5mg 的阿仑膦酸类化合物，以及可用于治疗骨质疏松的单位剂量，含有大约 35mg 的阿仑膦酸类化合物。

对于每 2 周 1 次或每月 2 次用药来说，口服单位剂量含有大约 35-大约 140mg 的阿仑膦酸类化合物，以阿仑膦酸活性重量为基础计算。每 2 周 1 次或每月 2 次口服剂量的例子，包括可用于骨质疏松预防的单位剂量，含有大约 70mg 阿仑膦酸类化合物，以及可用于治疗骨质疏松的单位剂量，含有大约 140mg 的阿仑膦酸类化合物。

含有阿仑膦酸类，以及其它双膦酸类的口服组合物的非限定例子，在下面的实施例中说明。

15 按顺序服用组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂与双膦酸类

在其它实施方案中，本发明的方法和组合物还可以含有组胺 H2 受体阻断剂（即拮抗剂）和/或质子泵抑制剂。组胺 H2 受体阻断剂和质子泵抑制剂是众所周知的用于提高肠道 pH 的治疗剂。参见 L.J.Hixson 等的“消化溃疡疾病的药物治疗现行趋势”，Arch.Intern.Med.，152 卷，pp.726-732（1992 年 4 月），该文献被全文收作本文的参考文献。本发明发现，按顺序口服组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂，接着再服用双膦酸类可能有助于进一步减弱胃肠副作用。在所述实施方案中，组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂是在服用双膦酸类之前大约 30 分钟至 24 小时服用的。在优选的实施方案中，组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂是在服用所述双膦酸类之前大约 30 分钟至大约 12 小时服用的。

组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂的剂量取决于所选择的特定化合物以及接受治疗的哺乳动物相关的因素，即体重、健康等。

组胺 H2 受体阻断剂和/或质子泵抑制剂的非限定性例子包括选自下列一组的化合物：西米替丁，法莫替丁、尼唑替丁、雷尼替丁、奥美拉唑、和兰索拉唑。

治疗药盒

在其它实施方案中，本发明涉及一种用于方便和有效地实施本发明方法的药盒。所述药盒特别适用于输送固体口服剂型，如片剂或胶囊。所述药盒优选包括许多单位剂量。所述药盒可以包括一个卡片，在卡片上有标明其预期用途的剂量。所述药盒的一个例子是“泡状包装”。泡状包装在包装领域是众所周知的，并且被广泛用于包装药物单位剂型。如果需要，可以提供辅助记忆装置，例如，数字、字母、或其它标记形式，或者带有一个日历卡片，标明治疗方案中可以服用所述剂量的日期。另外，可以包括安慰剂剂量，或钙或营养补剂，其剂型与所述双膦酸类的剂型相同或不同，以提供一种每天服用一个剂量的药盒。在所述包括组胺 H₂ 受体和/或质子泵抑制剂的实施方案中，这些制剂可以作为该药盒的一部分加入。

实施例

以下实施例进一步披露和说明了本发明范围内的实施方案。这些实施例的提出仅仅是为了说明目的，不构成对本发明的限定，因为在不脱离本发明的构思和范围的前提下，可以提出多种变化。

例 1

食管刺激可能性

用狗模型评价所述双膦酸类的食管刺激可能性。

所述实验证实了以下用药方案的相对可能刺激性：安慰剂（第一组），单一的高浓度剂量阿仑膦酸一钠三水合物（第二组），低浓度剂量阿仑膦酸一钠三水合物，连续服用 5 天（第三和四组），高浓度剂量的阿仑膦酸一钠三水合物，每周 1 次共服用 4 周（第五组），中等浓度剂量的阿仑膦酸一钠三水合物，每周服用 2 次，共服用 4 周（第六组），低剂量的瑞日膦酸钠，连续服用 5 天（第七组），和低剂量的替鲁膦酸二钠，连续服用 5 天（第八组）。

配制下列溶液：

（1）模拟胃液（pH 大约 2），即对照溶液。

（2）含有大约 0.20mg/ml 阿仑膦酸一钠三水合物的模拟胃液（pH 大约 2），以阿仑膦酸活性物为基础计算。

（3）含有大约 0.80mg/ml 阿仑膦酸一钠三水合物的模拟胃液（pH 大约 2），以阿仑膦酸活性物为基础计算。

（4）含有大约 0.40mg/ml 阿仑膦酸一钠三水合物的模拟胃液（pH

大约 2)，以阿仑膦酸活性物为基础计算。

(5) 含有大约 0.20mg/ml 瑞日膦酸钠的模拟胃液 (pH 大约 2)，以瑞日膦酸活性物为基础计算。

5 (6) 含有大约 4.0mg/ml 替鲁膦酸二钠的模拟胃液 (pH 大约 2)，以替鲁膦酸活性物为基础计算。

所述模拟胃液是通过将大约 960mg 胃蛋白酶 (L-585, 228000B003, Fisher Chemical) 溶解在大约 147ml 的 0.90 (重量百分比) 氯化钠 (水溶液) 中，加入大约 3ml 的 1.0M 盐酸 (水溶液)，并用去离子水将体积调节到大约 300ml 而制备的。测定所得到的溶液 pH 值，如果需要，用 1.0M 盐酸 (水溶液) 或 1.0M 氢氧化钠 (水溶液) 调节到大约 2。

将用于所述实验的动物麻醉，并在大约 30 分钟时间内通过使用输液泵和橡胶插管向食管中输液，服用大约 50ml 的合适溶液。进行下列治疗实验：

15 第一组：该对照组包括 4 只动物。每一只动物在连续 5 天中的每一天服用一剂大约 50ml 的模拟胃液 [溶液 (1)]。在服用最后一剂之后马上将所述动物宰杀。

第二组：这一组包括 4 只动物。在连续 5 天中的每一天给每一只动物服用含有大约 0.20mg/ml 阿仑膦酸类的一剂大约 50ml 的模拟胃液 [溶液 (2)]。在服用最后一剂之后马上将所述动物宰杀。

第三组：该组包括 5 只动物。在一个治疗日给每一只动物服用含有大约 0.80mg/ml 阿仑膦酸类的一剂大约 50ml 的模拟胃液 [溶液 (3)]。在服用所述剂量之后大约 24 小时将所述动物宰杀。

25 第四组：该组包括 5 只动物。在一个治疗日给每一只动物服用含有大约 0.80mg/ml 阿仑膦酸类的一剂大约 50ml 模拟胃液 [溶液 (3)]。在服用所述剂量之后大约 7 天将所述动物宰杀。

第五组：该组包括 6 只动物。每周 1 次，即每 7 天一次给每一只动物服用含有大约 0.80mg/ml 阿仑膦酸类 [溶液 (3)] 的一剂大约 50ml 的模拟胃液，共服用 4 周。所述动物共服用 4 个剂量。在服用所述最后的剂量之后大约 7 天将所述动物宰杀。

第六组：该组包括 6 只动物。每周 2 次，即每 3-4 天一次给每一只动物服用含有大约 0.40mg/ml 阿仑膦酸类的一剂大约 50ml 的模拟

胃液[溶液(4)], 共服用4周。所述动物共服用8个剂量。在服用所述最后的剂量之后大约4天将所述动物宰杀。

第七组: 该组包括8只动物。在连续5天中的每一天给每一只动物服用含有大约0.20mg/ml 瑞日膦酸类的一剂大约50ml 的模拟胃液
5 [溶液(5)]。在服用最后一剂之后马上将所述动物宰杀。

第八组: 该组包括4只动物。在连续5天中的每一天给每一只动物服用含有大约4.0mg/ml 替鲁膦酸类的一剂大约50ml 的模拟胃液
[溶液(6)]。在服用最后一个剂量之后马上将所述动物宰杀。

从每一只宰杀的动物体内取出食管, 并用标准技术进行组织病理
10 学制备, 将所述组织包埋在石蜡中, 用苏木精和洋红染色。对其切片进行显微镜检查。其组织病理学结果归纳在表1中。

对于第一组动物(对照组)来说, 显微照片显示其食管是正常的, 具有完好的上皮细胞, 而且粘膜下层无炎性细胞。图1是第一组动物的代表性显微照片。

15 对于第二组动物来说, 显微照片显示其食管有上皮表面的深度溃疡, 并表现出粘膜下层发炎和空泡形成。图2是第二组动物的代表性显微照片。

对于第三组动物来说, 显微照片显示其食管具有完好的上皮表面, 具有很轻微的粘膜下层发炎和空泡形成。图3是第三组动物的代
20 表性显微照片。

对于第四组动物来说, 显微照片显示其食管具有完好的上皮, 很少发炎(5只动物中有2只)或没有发炎(5只动物中有3只), 并且无空泡形成。图4是显示很少炎症的第四组动物的代表性显微照片。

25 对于第五组动物来说, 显微照片显示其食管是正常的, 具有完好的上皮, 并且粘膜下层无炎性细胞。图5是第五组动物的代表性显微照片。

对于第六组动物来说, 显微照片显示其食管有上皮表面的深度溃疡, 并表现出粘膜下层发炎和空泡形成。图6是第六组动物的代表性
30 显微照片。

对于第七组动物来说, 显微照片显示其食管有上皮表面的深度溃疡, 并表现出粘膜下层发炎和空泡形成。图7是第七组动物的代表性

显微照片。

对于第八组动物来说，显微照片显示其食管有上皮表面轻度溃疡，和轻度粘膜下层发炎和空泡形成。图 8 是第八组动物的代表性显微照片。

- 5 以上实验表明，服用高浓度单一剂量的阿仑膦酸类（第三和四组）所产生的食管刺激（与对照组 1 相当）明显低于连续 5 天服用低浓度剂量（第二组）产生的刺激。以上实验还表明，每周 1 次（第五组）或每周 2 次（第六组）服用高浓度单一剂量的阿仑膦酸类所产生的食管刺激明显低于连续 5 天服用低浓度剂量产生的刺激。上述实验
- 10 还表明，当连续 5 天以低剂量服用其它双膦酸类，如瑞日膦酸类（第七组）或替鲁膦酸类（第八组）时，食管刺激可能性很高。

表 1

食管刺激可能性研究				
组别	活性剂 mg/ml	用药方案	宰杀时间	病理组织学
1 (n=4)	0	每日 1 次 共 5 日	紧接着最后一次用药之后	正常。完好的上皮，粘膜下层无炎性细胞。
2 (n=4)	阿仑膦酸类 0.20	每日 1 次 共 5 日	紧接着最后一次用药之后	上皮表面深度溃疡。显著粘膜下层发炎和空泡形成。
3 (n=5)	阿仑膦酸类 0.80	1 次	用药后 24 小时	完好的上皮表面，轻微的粘膜下层发炎和空泡形成。
4 (n=5)	阿仑膦酸类 0.80	1 次	用药后 7 日	完好的上皮，或者很少发炎(2/5 的动物)或者没有发炎(3/5 的动物)并且无空泡形成。

5 (n=6)	阿仑膦酸类 0.80	每周1次 共4次	用药后7日	完好的上皮，没有发炎，无空泡形成。
6 (n=6)	阿仑膦酸类 0.40	每周2次 共4周	紧接着最后一次用药之后	上皮表面深度溃疡。显著粘膜下层发炎和空泡形成。
7 (n=8)	瑞日膦酸类 0.20	每日1次 共5日	紧接着最后一次用药之后	上皮表面深度溃疡（4/8的动物）。显著粘膜下层发炎和空泡形成。
8 (n=4)	替鲁膦酸类 4.0	每日1次 共5日	最后一次用药24小时	轻微的粘膜下层发炎和空泡形成（3/4的动物，这些动物之一有轻微的溃疡）

例 2

每周1次用药方案。

骨质疏松的治疗。

- 配制以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 70mg 阿仑膦酸类的
- 5 阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每周 1 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 7 天 1 次（例如，每个星期天），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于治疗骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是对食管副作用。该方法还可以促进患者的接受和合作。

- 10 骨质疏松的预防。

- 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 35mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每周 1 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 7 天 1 次（例如，每个星期天），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于预防骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。该方法还可以促进患者
- 15

的接受和合作。

例 3

每周 2 次用药方案。

骨质疏松的治疗。

- 5 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 35mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每周 2 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 3 或 4 天 1 次（例如，每个星期天和星期三），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于治疗骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。该方法还可促进患者的接受和合作。

骨质疏松的预防。

- 15 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 17.5mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每周 2 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，优选大约每 3 天或 4 天 1 次（例如，每个星期天和星期三），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于预防骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。该方法还可促进患者的接受和合作。

例 4

每 2 周 1 次用药方案。

- 20 骨质疏松的治疗。

- 25 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 140mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每 2 周 1 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 14 天 1 次（例如，隔一个星期的星期天），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于治疗骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。该方法还可促进患者的接受和合作。

骨质疏松的预防。

- 30 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 70mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每 2 周 1 次给人类患者口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 14 天 1 次（例如，隔一个星期的星期天），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于预防骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。该方法还

可促进患者的接受和合作。

例 5

每月 2 次用药方案。

骨质疏松的治疗。

- 5 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 140mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每月 2 次给人类口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 14-16 天 1 次（例如，在每个月的第一天和第 14 天前），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于治疗骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。
- 10 该方法还可促进患者的接受和合作。

骨质疏松的预防。

- 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 70mg 阿仑膦酸类的阿仑膦酸类片剂或液体制剂（参见例 7 和 8）。每月 2 次给人类口服所述片剂或液体制剂，即优选大约每 14-16 天 1 次（例如，在每个月的第一天和第 14 天前），服用期至少 1 年。该服用方法可用于、并且有利于预防骨质疏松，并减少胃肠副作用，特别是食管副作用。
- 15 该方法还可促进患者的接受和合作。

例 6

- 在其它实施方案中，阿仑膦酸类片剂或液体制剂是按照例 2-5 的用药方案以所需剂量配成的口服剂量形式，用于治疗或预防与异常骨吸收相关的其它疾病。
- 20 在另外的实施方案中，其它双膦酸类化合物是按照例 2-5 的用药方案以所需剂量配成的口服剂量形式，用于治疗或预防与异常骨吸收相关的其它疾病。

例 7

- 25 双膦酸类片剂。

 用披露于 1994 年 10 月 25 日授予 Bechard 等的 US5, 358, 941 中的标准混合和制备技术制备含有双膦酸类的片剂，所述专利被全文收作本文的参考文献。

- 30 使用下列相对重量的成分制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有大约 35mg 阿仑膦酸类的片剂。

成分	每 1 片	每 4000 片
阿仑膦酸一钠三水合物	45.68mg	182.72g
无水乳糖, NF	71.32mg	285.28g
微晶纤维素, NF	80.0mg	320.0g
5 硬脂酸镁, NF	1.0mg	4.0g
交联羧甲基纤维素钠, NF	2.0mg	8.0g

所得片剂可按照本发明方法服用, 用于抑制骨吸收。

- 类似地, 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算含有相对重量的其它阿仑膦酸类片剂, 例如, 每片大约 8.75、17.5、70、和 140mg。同样
- 10 制备含有合适活性水平的其它双膦酸类的片剂, 例如, 西马膦酸类、氯屈膦酸类、替鲁膦酸类、羟乙二膦酸类、衣班膦酸类、瑞日膦酸类、吡膦酸类、帕米膦酸类、唑仑膦酸类, 及其可以药用的盐。同样制备多种双膦酸类相结合的片剂。

例 8

- 15 液体双膦酸类制剂。

用标准混合技术制备液体双膦酸类制剂。

用以下相对重量的成分制备以阿仑膦酸活性物为基础计算每大约 75ml 的液体含有大约 70mg 的阿仑膦酸一钠三水合物的制剂。

成分	用量
20 阿仑膦酸一钠三水合物	91.35mg
羟苯丙酯钠	22.5mg
羟苯丁酯钠	7.5mg
柠檬酸钠二水合物	1500mg
无水柠檬酸	56.25mg
25 糖精钠	7.5mg
水	适量, 至 75ml
1N NaOH (含水)	适量, 至 pH6.75

所得到的液体制剂可用于本发明的方法作为一个单位剂量服用, 用于抑制骨吸收。

- 30 类似地, 制备以阿仑膦酸活性物为基础计算每单位剂量含有相对重量的其它阿仑膦酸类的液体制剂: 例如, 每 75ml 体积大约 8.75、17.5、35、和 140mg。另外, 将所述液体制剂配制成提供其它不同体

- 积的单位剂量，例如，大约 135ml。另外，将所述液体制剂配制为含有适当活性水平的其它双膦酸类制剂：西马膦酸类、氯屈膦酸类、替鲁膦酸类、羟乙二膦酸类、衣班膦酸类、瑞日膦酸类、吡膦酸类、帕米膦酸类、唑仑膦酸类，及其可以药用的盐。另外，同样制备含有不同双膦酸类相结合的液体制剂。
- 5

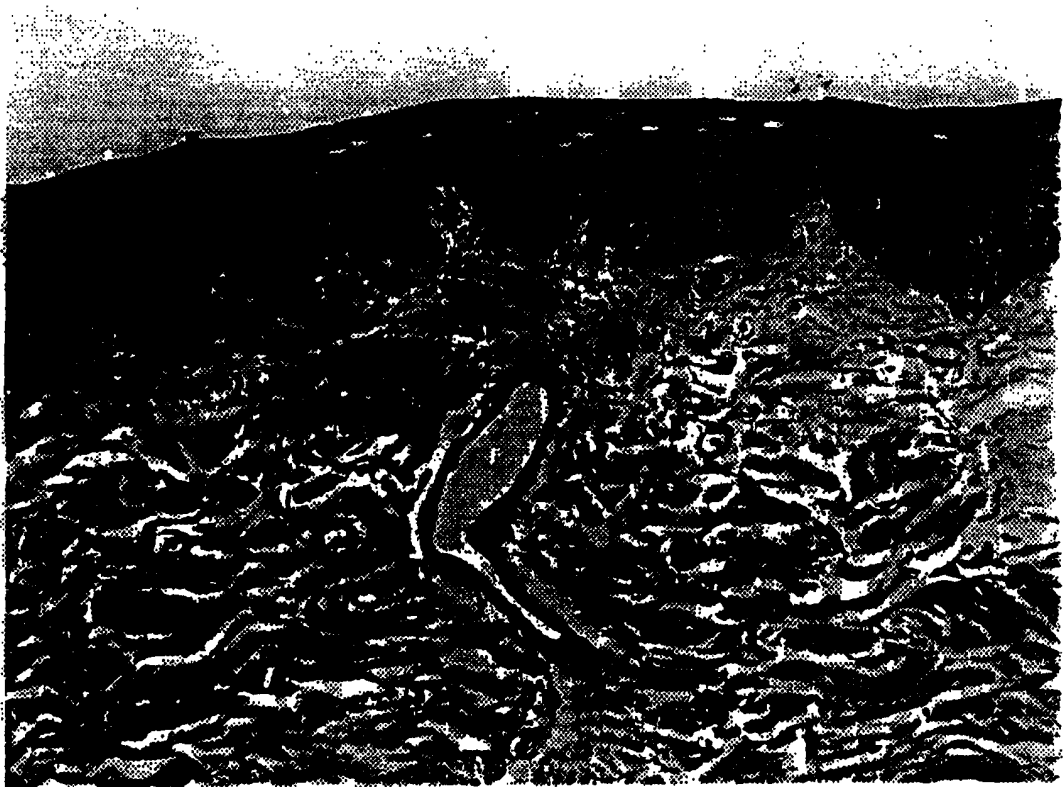


图 1



图 2

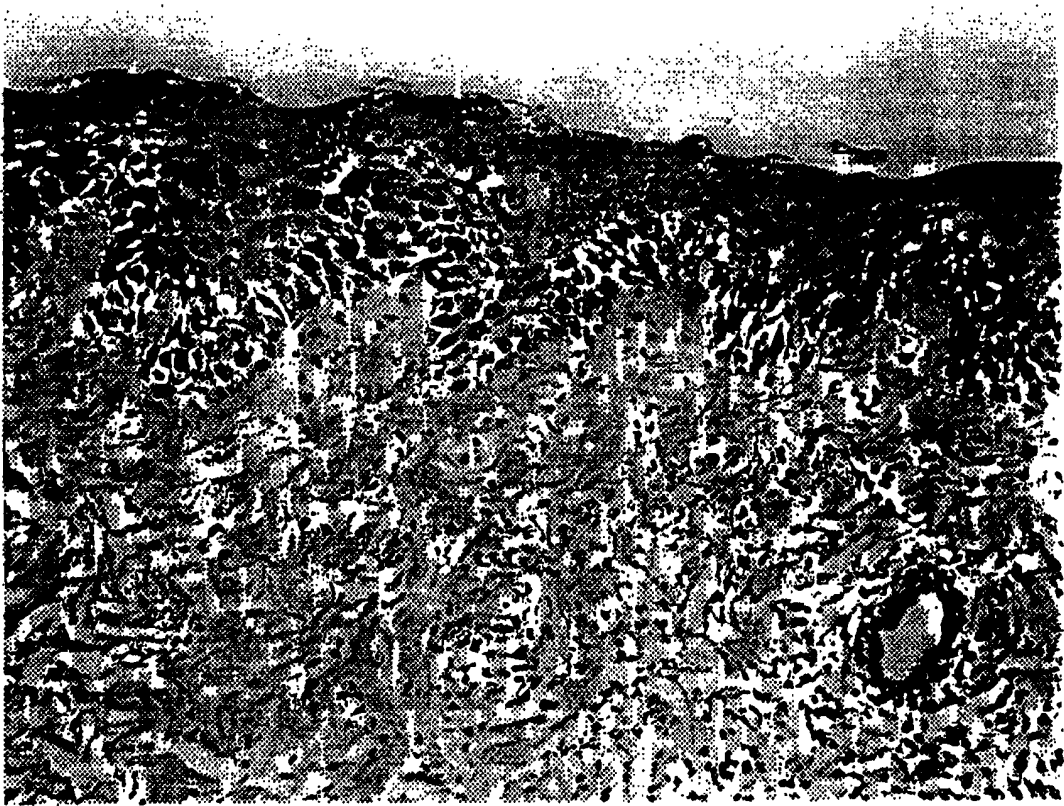


图 3

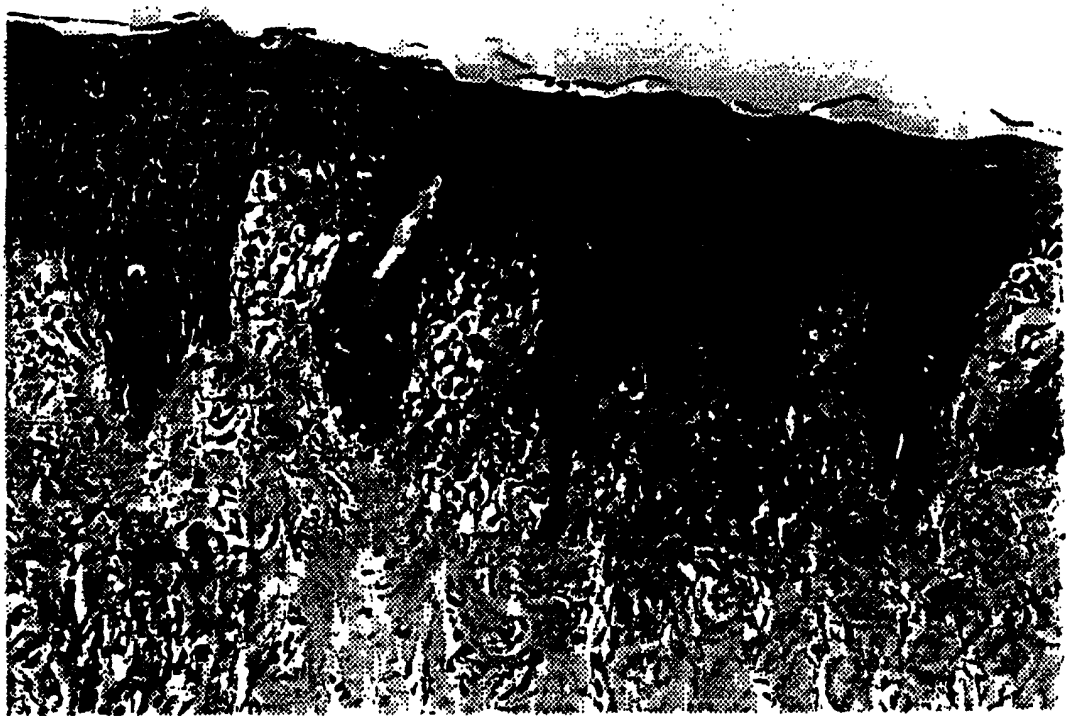


图 4

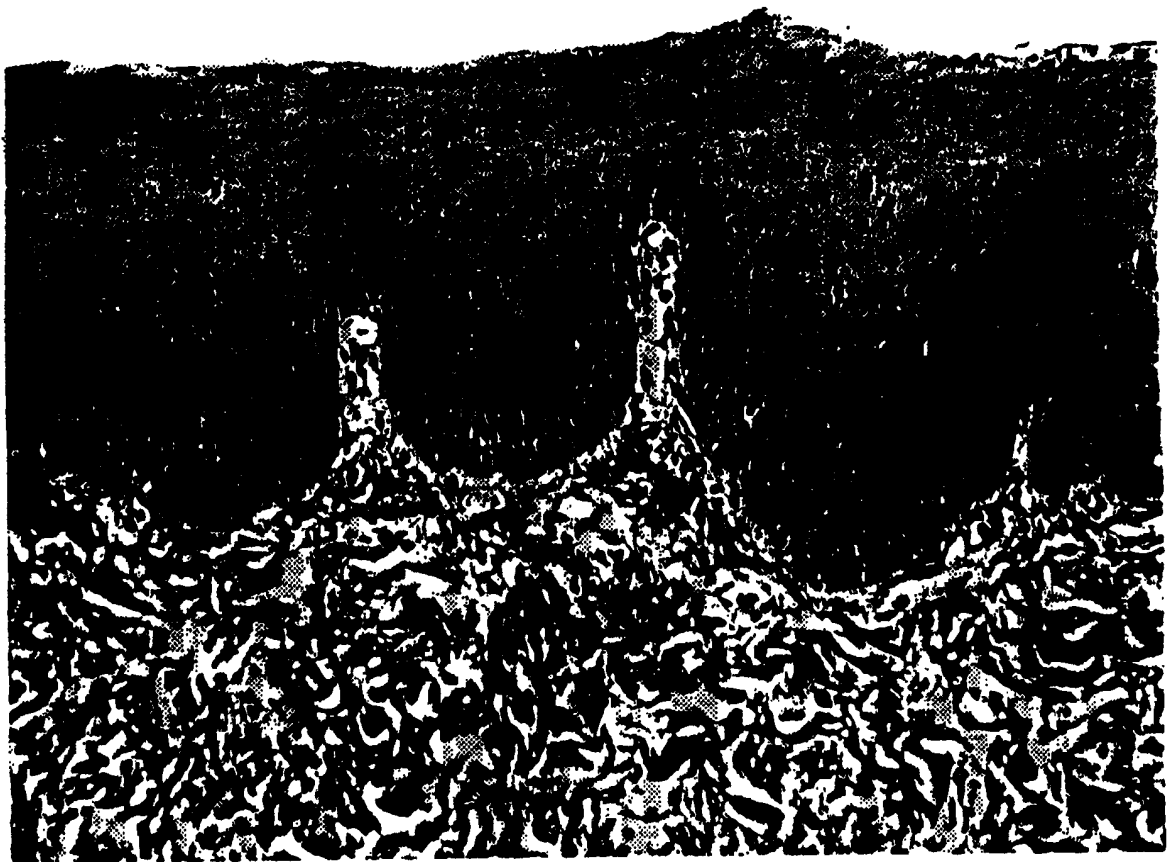


图 5

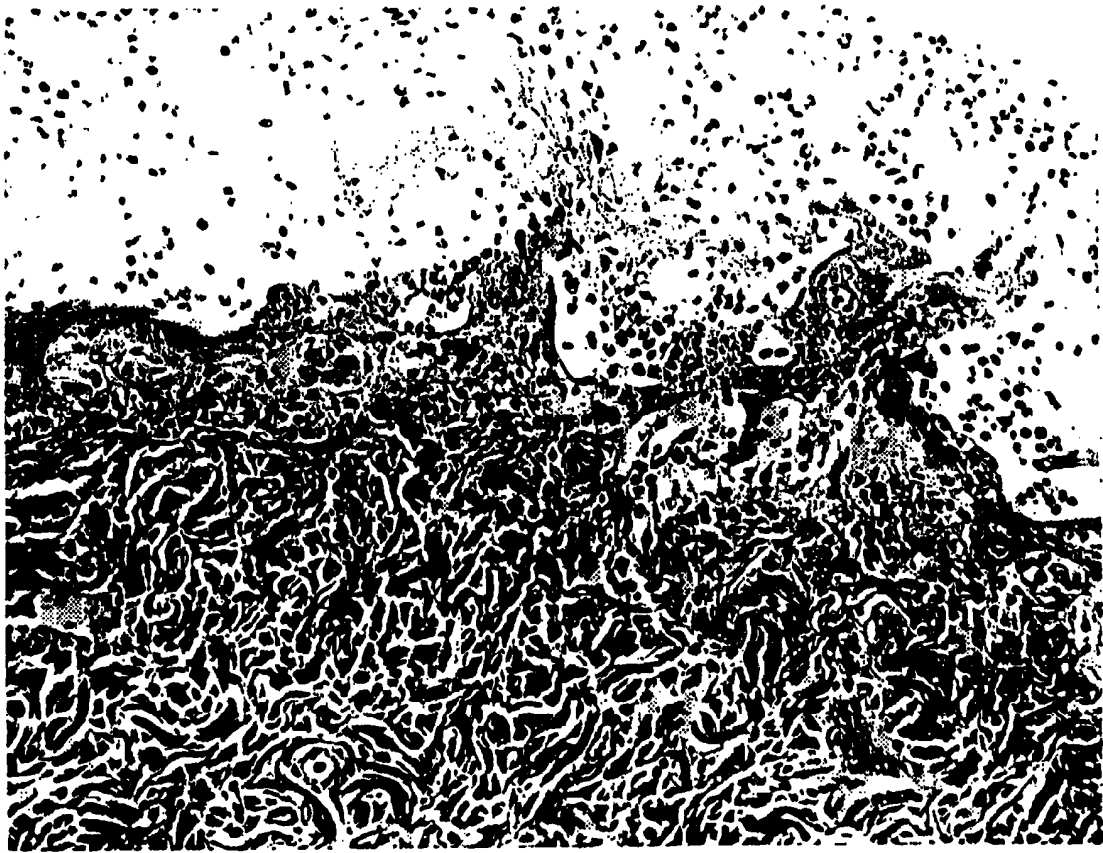


图 6

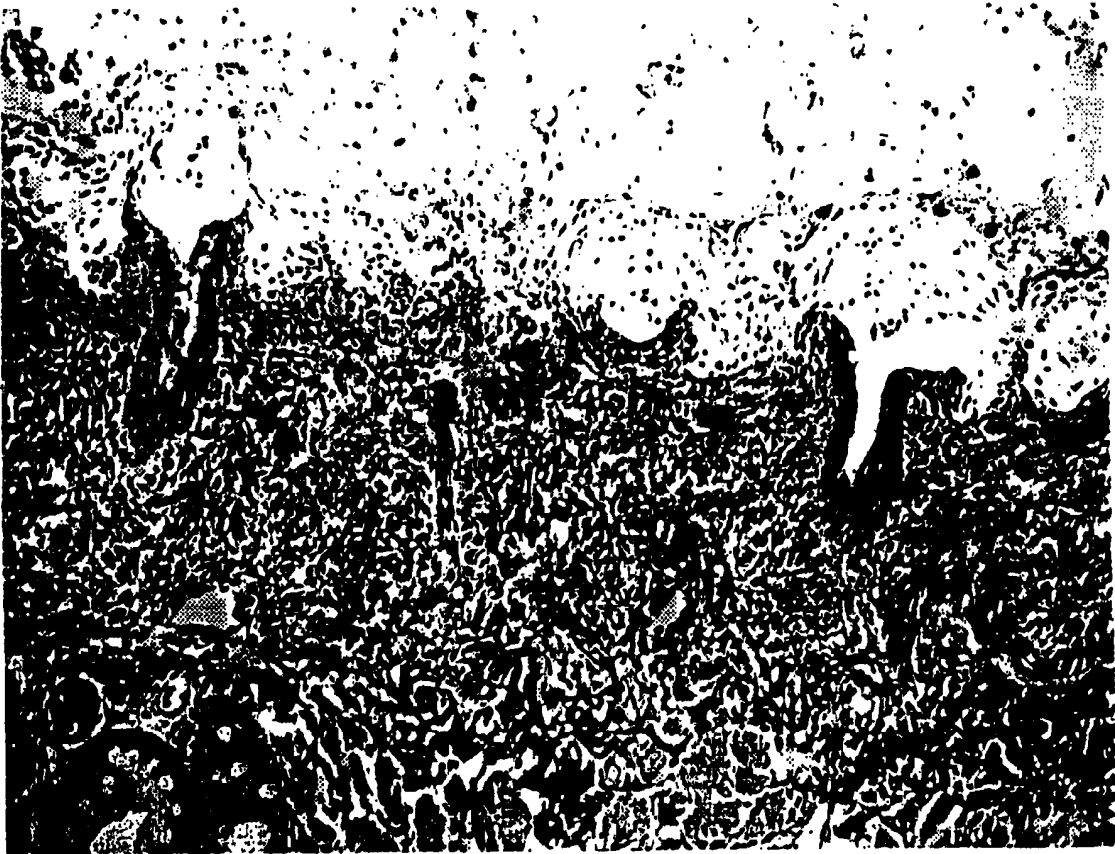


图 7



图 8