

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/663

A61P 19/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101343.7

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[11] 公开号 CN 1705485A

[22] 申请日 2003.10.14

[21] 申请号 200380101343.7

[30] 优先权

[32] 2002.10.15 [33] US [31] 60/418,555

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011380 2003.10.14

[87] 国际公布 WO2004/035061 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.13

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 V·斯隆

[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 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 施用双膦酸类化合物的方法

[57] 摘要

双膦酸类化合物、尤其是更有效的 N - 双膦酸类化合物如唑来膦酸及衍生物可以通过间歇性施用以治疗 RA，得到令人满意的结果，其中施用双膦酸类化合物之间的周期为约 2 个月至不超过约 4 个月，例如每 3 个月一次。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 在需要这种治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法, 该方法包括向该患者间歇性施用有效量的双膦酸类化合物, 其中施用双膦酸类化合物之间的周期为至少约 2 个月至不超过约 4 个月。

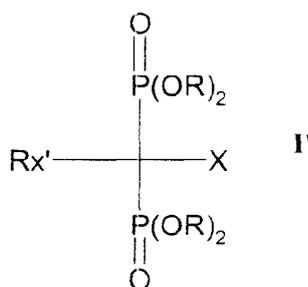
2. 双膦酸类化合物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途, 其中双膦酸类化合物被间歇性施用且其中施用双膦酸类化合物之间的周期为至少约 2 个月至不超过约 4 个月。

3. 用于治疗类风湿性关节炎的药盒, 包含一个或多个单位剂量以及用于以至少约 2 个月至不超过约 4 个月的间隔间歇性施用的使用说明书, 其中每个单位剂量包含有效量的双膦酸类化合物。

4. 根据权利要求 1 的方法、根据权利要求 2 的用途或根据权利要求 3 的药盒, 其中双膦酸类化合物的给药间隔为约每 80 天一次至约每 100 天一次。

5. 根据权利要求 1 的方法、根据权利要求 2 的用途或根据权利要求 3 的药盒, 其中双膦酸类化合物的给药间隔为约每 90 天或每季度 1 次。

6. 根据权利要求 1 的方法、根据权利要求 2 的用途或根据权利要求 3 的药盒, 其中双膦酸类化合物为式 I' 化合物及其药学上可接受的盐或其任何水合物,



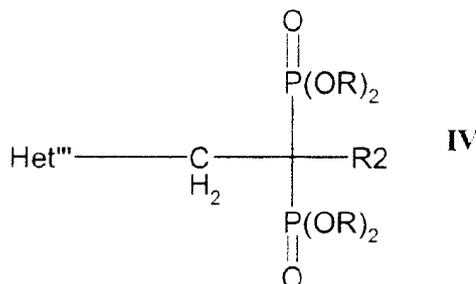
其中:

X 为氢、羟基、氨基、烷酰基或被 C₁-C₄ 烷基单-或二取代的氨基;

R 为氢或 C₁-C₄ 烷基; 且

Rx' 为侧链, 其含有任选取代的氨基, 或含氮杂环(包括芳族含氮杂环)。

7. 根据权利要求 1 的方法、根据权利要求 2 的用途或根据权利要求 3 的药盒，其中双磷酸类化合物是式 IV 化合物或其药理学可接受的盐，



其中：

Het''' 为咪唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基或 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，其为未取代的或被下述取代基 C-单或二取代：低级烷基、低级烷氧基、又可被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素单或二取代的苯基、羟基、二低级烷基氨基、低级烷硫基和/或卤素，且在可取代的 N-原子上被低级烷基或被苯基低级烷基 N-取代，所述苯基低级烷基又可在苯基部分被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素单或二取代，且

R₂ 为氢、羟基、氨基、低级烷硫基或卤素，

低级基团具有不超过且包括 7 个 C-原子。

8. 根据权利要求 7 的方法、用途或药盒，其中双磷酸类化合物是 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双磷酸或其药理学上可接受的盐或其任何水合物。

9. 根据权利要求 8 的方法、用途或药盒，其中每三个月施用一次 5mg 剂量的唑来膦酸或其盐(基于游离酸的剂量)。

施用双膦酸类化合物的方法

本发明涉及双膦酸类化合物、尤其涉及双膦酸类化合物在治疗类风湿性关节炎(RA)中的药学用途。

我们的共同未决的国际专利申请 WO 01/97788 涉及这样的发现,即双膦酸类化合物、尤其是更有效的含氮双膦酸类化合物可通过间歇性施用以及在骨转换异常增加的情形中长期抑制骨吸收,其中施用双膦酸类化合物之间的周期长于以往认为适于获得满意治疗的周期,即至少约6个月的间隔。我们现已发现:当双膦酸类化合物被用于治疗类风湿性关节炎时,如果将双膦酸类化合物以短于6个月的频率间隔给药,则可以得到最佳结果。

因此,本发明提供了在需要该治疗的患者中治疗类风湿性关节炎的方法,该方法包括向该患者间歇性施用有效量的双膦酸类化合物,其中施用双膦酸类化合物之间的周期为至少约2个月至不超过约4个月。

本发明还提供了双膦酸类化合物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途,其中双膦酸类化合物被间歇性施用且其中施用双膦酸类化合物之间的周期为至少约2个月至不超过约4个月。

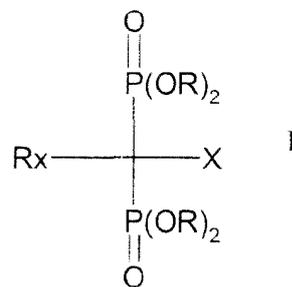
本发明还提供了用于治疗类风湿性关节炎的药盒,其包含一个或多个单位剂量以及以至少约2个月至约4个月的间隔间歇性施用的使用说明书,其中每个单位剂量含有有效量的双膦酸类化合物。

类风湿性关节炎是一种以骨骼关节、特别是四肢小关节发炎和肿胀为特征的疾病,其可导致软骨和骨的侵蚀和破坏。本发明可用于抑制、停止或甚至逆转与类风湿性关节炎相关的软骨和骨的侵蚀和破坏,并减少与之相关的疼痛。

因此,在本说明书中,术语“治疗”包括预防性或防止性治疗以及治愈性或疾病改进性治疗,包括治疗处危感染疾病的患者或被怀疑已感染疾病的患者以及患病或已经被诊断为患有某种疾病或医学病症的患者。

根据本发明，双膦酸类化合物的给药间隔为至少约 2 个月，即每 60 天一次，或者短于约 4 个月，例如每 120 天一次，或者以前两者之间的任何间隔。最优选地，给药间隔为约 3 个月，例如，约每 80 天一次至约每 100 天一次，特别是约每 90 天或者每季度一次。

用于本发明的双膦酸类化合物主要是抑制骨吸收的那些双膦酸类化合物。这种化合物的特征在于含有连接于单个碳原子上的两个膦酸酯基，形成“P-C-P”结构，例如，式 I 化合物及其药学上可接受的盐或其任何水合物，



其中：

X 为氢、羟基、氨基、烷酰基或被 C₁-C₄ 烷基单-或二取代的氨基；

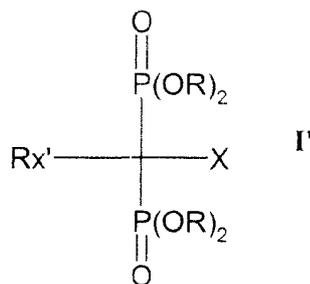
R 为氢或 C₁-C₄ 烷基；且

R_x 为任选取代的烃基。

因此，例如适用于本发明的双膦酸类化合物可包括以下化合物或其药学上可接受的盐或其任何水合物：3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸 (pamidronic acid, 帕米膦酸)，例如帕米膦酸盐 (pamidronate, APD)；3-(N,N-二甲基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸，例如二甲基-APD；4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-双膦酸 (alendronic acid, 阿仑膦酸)，例如阿仑膦酸盐 (alendronate)；1-羟基-亚乙基-双膦酸，例如依替膦酸盐 (etidronate)；1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-双膦酸 (ibandronic acid, 依班膦酸)，例如依班膦酸盐 (ibandronate)；6-氨基-1-羟基己烷-1,1-双膦酸，例如氨基-己基-BP；3-(N-甲基-N-正戊基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸，例如甲基-戊基-APD (=BM 21.0955)；1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸，例如唑来膦酸 (zoledronic acid)；1-羟基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-双膦酸 (risedronic acid, 利塞膦酸)，例

如利塞膦酸盐(risedronate), 包括其 N-甲基吡啶鎓盐, 例如 N-甲基碘化吡啶鎓盐如 NE-10244 或 NE-10446; 1-(4-氯苯硫基)甲基-1,1-双膦酸(tiludronic acid, 替鲁膦酸), 例如替鲁膦酸盐(tiludronate); 3-[N-(2-苯硫乙基)-N-甲基氨基]-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸; 1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1,1-双膦酸, 例如 EB 1053 (Leo); 1-(N-苯基氨基硫代羰基)甲烷-1,1-双膦酸, 例如 FR 78844(Fujisawa); 5-苯甲酰基-3,4-二氢-2H-吡唑-3,3-双膦酸四乙酯, 例如 U-81581 (Upjohn); 1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-双膦酸, 例如 YM 529; 以及 1,1-二氯甲基-1,1-双膦酸(氯屈膦酸), 例如氯屈膦酸二钠(clodronate); YM175。

用于本发明的优选双膦酸类化合物是 N-双膦酸类化合物, 即除了特征性的偕双膦酸部分(例如“P-C-P”)外还包含含氮侧链的化合物, 例如式 I' 化合物及其药学上可接受的盐或其任何水合物,



其中:

X 为氢、羟基、氨基、烷酰基或被 C₁-C₄ 烷基单-或二取代的氨基;

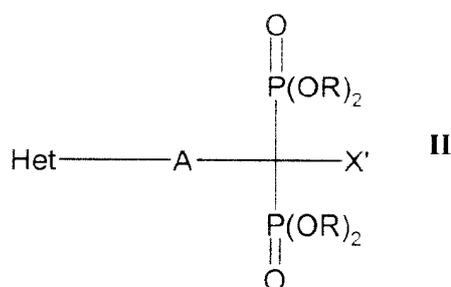
R 为氢或 C₁-C₄ 烷基; 且

Rx' 为侧链, 其含有任选取代的氨基或含氮杂环(包括芳族含氮杂环)。

因此, 例如适用于本发明的 N-双膦酸类化合物可包括以下化合物或其药学上可接受的盐或其任何水合物: 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸(帕米膦酸), 例如帕米膦酸盐(APD); 3-(N,N-二甲基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸, 例如二甲基-APD; 4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-双膦酸(阿仑膦酸), 例如阿仑膦酸盐; 1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-双膦酸(依班膦酸), 例如依班膦酸盐; 6-氨基-1-羟基己烷-1,1-双膦酸, 例如氨基-己基-BP; 3-(N-甲基-N-正戊基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸, 例如甲基-戊基-APD(=BM 21.0955); 1-

羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双磷酸, 例如唑来膦酸; 1-羟基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-双磷酸(利塞膦酸), 例如利塞膦酸盐, 包括其 N-甲基吡啶鎓盐, 例如 N-甲基碘化吡啶鎓盐如 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-双磷酸; 1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1,1-双磷酸, 例如 EB 1053 (Leo); 1-(N-苯基氨基硫代羰基)甲烷-1,1-双磷酸, 例如 FR 78844(Fujisawa); 5-苯甲酰基-3,4-二氢-2H-吡唑-3,3-双磷酸四乙酯, 例如 U-81581 (Upjohn); 以及 1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-双磷酸, 例如 YM 529。

在一项实施方案中, 特别优选用于本发明的 N-双磷酸类化合物包括式 II 化合物及其药理学可接受的盐,



其中:

Het 为咪唑、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团, 其任选被以下基团取代: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、羧基、任选被烷基或烷酰基取代的氨基或者任选被烷基、硝基、氨基或氨基烷基取代的苄基;

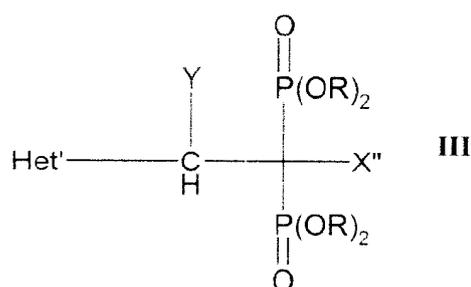
A 为含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃部分;

X' 为氢原子, 任选被烷酰基取代, 或任选被烷基或烷酰基取代的氨基,

且

R 为氢原子或烷基。

在另一实施方案中, 特别优选的用于本发明的双磷酸类化合物包括式 III 化合物及其药理学可接受的盐和异构体:



其中:

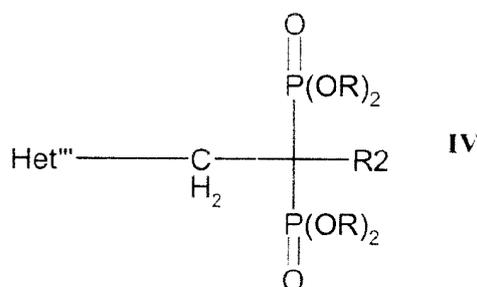
Het'为取代或未取代的五元芳族杂环,选自咪唑基、咪唑啉基、异噁唑基、噁唑基、噁唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、三唑基、噁二唑基和噻二唑基,其中所述环可以被部分氢化,且其中所述取代基选自 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、苯基、环己基、环己基甲基、卤素和氨基中的至少一个,且其中 Het'的两个相邻的烷基取代基可一起形成第二个环;

Y 为氢或 C₁-C₄烷基;

X''为氢、羟基、氨基或被 C₁-C₄烷基取代的氨基,且

R 为氢或 C₁-C₄烷基。

在另一实施方案中,特别优选的用于本发明的双磷酸类化合物包括式 IV 化合物或其药理学可接受的盐:



其中:

Het'''为咪唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基或 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,其为未取代的或被下述取代基 C-单或二取代:低级烷基、低级烷氧基、又可被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素单或二取代的苯基、羟基、二低级烷基氨基、低级烷硫基和/或卤素,且在可取代的 N-原子上被低级烷基或被苯基低级烷基 N-取代,所述苯基低级烷基又可在苯基部分被低级烷基、低级烷氧基和

/或卤素单或二取代, 且

R2 为氢、羟基、氨基、低级烷硫基或卤素;

所述低级基团具有不超过且包括 7 个碳原子。

特别优选的用于本发明的 N-双膦酸类化合物的实例为:

2-(1-甲基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸;
2-(1-苄基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸;
2-(1-甲基咪唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸;
1-氨基-2-(1-甲基咪唑-4-基)乙烷-1,1-双膦酸;
1-氨基-2-(1-苄基咪唑-4-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(1-甲基咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(1-苄基咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸;
2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸;
2-(噻唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(2-苄基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-双膦酸;
2-(4,5-二甲基咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸, 和
2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸,
及其药理学可接受的盐。

最优选的用于本发明的 N-双膦酸类化合物为 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸(唑来膦酸)或其药理学可接受的盐。

药理学可接受的盐优选为与碱形成的盐, 便利地为由元素周期表的 Ia、Ib、IIa 和 IIb 族的金属衍生的金属盐, 包括碱金属盐如钾盐和特别是钠盐, 或者碱土金属盐、优选为钙盐或镁盐, 还可以是与氨或有机胺形成的铵盐。

特别优选的药学可接受的盐是其中双膦酸的一、二、三或四个、特别

是一或两个酸性氢被药学可接受的阳离子、特别是钠、钾或铵且首选是钠替代的那些盐。

非常优选的一组药学可接受的盐的特征在于：在每个磷酸基团中具有一个酸性氢和一个药学可接受的阳离子、特别是钠。

上述具体提及的双磷酸衍生物均可从文献中已知。这包括它们的制备(例如参见 EP-A-513760, 第 13-48 页)。例如, 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-双磷酸可按照例如美国专利 US 3,962,432 中的描述制备, 其二钠盐可按照美国专利 US 4,639,338 和 4,711,880 中的描述制备, 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双磷酸可按照例如美国专利 4,939,130 中的描述制备。

适当时, 双磷酸类化合物(下文称为本发明的活性剂)可以以异构体或异构体混合物的形式使用, 通常为旋光异构体如对映异构体或非对映异构体或几何异构体, 通常为顺式-反式异构体。旋光异构体可以以绝对映体和/或外消旋物的形式获得。

本发明的活性剂还可以以其水合物形式使用或者包括在其结晶中使用的其它溶剂。

本发明的活性剂优选以含有治疗有效量的活性成分且任选含有或混合有适于施用的无机或有机、固态或液态的药学可接受的载体的药物组合物的形式使用。

本发明的活性剂可以单独施用或者与其它骨活性药物组合施用, 所述组合为固定组合或者在物理和时间上分开, 所述骨活性药物包括激素, 如类固醇激素, 例如雌激素; 雌激素部分激动剂或雌激素-孕激素组合; 降钙素或其类似物或衍生物, 例如鲑鱼、鳗或人降钙素甲状旁腺激素或其类似物, 例如 PTH (1-84)、PTH (1-34)、PTH (1-36)、PTH (1-38)、PTH (1-31)NH₂ 或 PTS 893; SERM(选择性雌激素受体调节剂), 例如雷洛昔芬、拉索昔芬、TSE-424、FC1271、替勃龙(Livial®); 维生素 D 或类似物。这种额外的骨活性药物可以比双磷酸类化合物更频繁地施用。

药物组合物可例如是用于肠内如口服、直肠、气溶胶吸入或经鼻施用的组合物、用于胃肠道外如静脉内或皮下施用的组合物或者用于透皮施用

(例如被动或离子电渗)的组合物。

优选地，药物组合物适用于口服或胃肠道外(尤其是静脉内、皮下、肌内或透皮)施用。静脉内和口服且首先和首要是静脉内施用被认为特别重要。优选双膦酸类活性成分为胃肠道外的形式、最优选为静脉内的形式。

具体的施用模式和剂量可由主治医师酌情考虑患者的具体情形、特别是年龄、体重、生活方式、活动水平、激素状态(例如绝经后)和骨矿物密度而选择。

本发明的活性剂的剂量可取决于多种因素，如活性成分作用的效力和持续时间，例如包括所用双膦酸类化合物的相对效力、施用模式、温血动物的种属和/或温血动物的性别、年龄、体重和个体状况。

通常的剂量为：对体重约 75kg 的温血动物施用 0.005-20.0mg/kg、特别是 0.01-10.0mg/kg 的单剂量的双膦酸类活性成分。

“mg/kg”指 mg 药物/kg 所治疗哺乳动物、包括人的体重。

上述剂量通常以下述给药间隔间歇性施用：至少约 2 个月，如每 60 天一次，或者短于约 4 个月，如每 120 天一次，或者以前两者之间的任何间隔。最优选的给药间隔为约 3 个月，例如约每 80 天一次至约每 100 天一次、特别是约每 90 天或每季度一次。

单剂量单位形式的制剂优选含有约 1% 至约 90% 的活性成分，非单剂量单位形式的制剂优选含有约 0.1% 至约 20% 的活性成分。单剂量单位形式如含输液或用于制备输液剂量的固体的安瓿、胶囊、片剂或糖衣丸含有例如约 0.5mg 至约 500mg 的活性成分。可以理解的是，所用的实际单位剂量还尤其取决于双膦酸类化合物的效力、给药间隔和施用途径。因此，对于更有效的双膦酸类化合物，单位剂量的量度通常更低，并且效力越强，则给药间隔越长。例如，对于更有效的 N-双膦酸类化合物如唑来膦酸，约 1 至最多约 10mg、优选约 3mg 至最多约 7mg、特别是约 5mg 或约 4mg 的单位剂量可以用于胃肠道外、如静脉内施用。例如，对于口服给药的更有效的 N-双膦酸类化合物如阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐或利塞膦酸盐而言，可以使用约 1mg 至约 100mg、优选约 5mg 至约 70mg、特别是约 10mg 至约

40mg 的口服单位剂量。

单位剂量可作为单次或者分开的剂量施用，所述分开的剂量即其中单位剂量被分成两个或多个相等或不等的部分且各部分在同一时间、彼此重叠的时间周期或分别的时间点施用于患者。当单位剂量作为分开的剂量在分别的时间点施用时，单独施用分开剂量之间的间隔可以为数小时如 1 小时至不超过约 1 周(约 7 天)。根据本发明，施用分开剂量的最后一部分与之后施用下一分开剂量的第一部分之间的时间间隔为至少约 2 个月至不超过约 4 个月，例如约 3 个月。

在特别优选的实施方案中，每 3 个月例如静脉内施用一次 5mg 单位剂量的唑来膦酸或其盐(基于游离酸的剂量)。

在备选的尤其优选的实施方案中，每 3 个月例如静脉内施用一次 4mg 单位剂量的唑来膦酸或其盐(基于游离酸的剂量)。

用于肠内和胃肠道外施用的药物制剂例如是剂量单位形式的那些，例如糖衣丸、片剂或胶囊还有安瓿。它们可以以本身已知的方法制备，例如通过常规的混合、制粒、成型、溶解或冷冻干燥法来制备。例如，用于口服施用的药物制剂可如下获得：将活性成分与固态载体混合，酌情将所得混合物制粒，将该混合物或颗粒制成片剂或糖衣丸芯，如果希望或者必要时可在加入适宜的助剂后将其制成片剂或糖衣丸芯。

适宜的载体特别是填充剂，如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品；还可以是粘合剂，如使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉或马铃薯淀粉制备的淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果希望还可以有崩解剂，如上述所提及的淀粉，以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。助剂特别为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。糖衣丸芯具有可耐胃液的适宜包衣，所述包衣尤其使用任选含有阿拉伯树脂、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓缩糖溶液，或者使用在适宜的有机溶剂或溶剂混合物中的漆用(lacquer)溶液，以生成耐胃液的包衣，或者使用适宜纤维素制品如醋酸纤

纤维素酞酸酯或羟丙甲基纤维素酞酸酯的溶液。可将着色物质或色素加入片剂或糖衣丸包衣中，例如以鉴别或者指示活性成分的不同剂量。

其它可口服施用的药物制剂是由明胶制成的干填充胶囊剂和由明胶及增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊剂。干填充胶囊剂可含有颗粒形式的活性成分，所述活性成分例如与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或助流剂如滑石粉或硬脂酸镁以及酌情与稳定剂混合。在软胶囊中，活性成分优选溶于或悬浮于适宜的液体如脂肪油、石蜡油或液态聚乙二醇中，还可能也加入稳定剂。

胃肠道外制剂特别是以多种方式均有效的可注射液体，所述方式如肌内、腹膜内、鼻内、皮内、皮下或者优选静脉内。该液体优选是可临用前配制的等张水溶液或悬浮液，例如由仅含有活性成分或还含有药学可接受载体的冷冻干燥制剂配制，或者由溶液浓缩物配制。药物制剂可以是灭菌的和/或含有助剂，所述助剂例如是防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

用于透皮施用的适合制剂包括有效量的活性成分和载体。有利的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂以有助于穿透宿主皮肤。透皮装置的特征在于为绷带剂形式，所述绷带剂包括背衬部分(backing member)、含有化合物及任选载体的储库，还任选包括控速屏障以将活性成分在延长的时期内以控速和预定的速度递送至宿主皮肤，并且包括将所述装置固定在皮肤上的手段。

本发明包括如上文所定义的药盒产品，该药盒产品的特征在于包含一个或多个单位剂量以及关于间歇性施用的说明书，其中每个单位剂量含有有效量的双磷酸类化合物。对于药物产品而言常见的是，这些间歇性施用的说明书可以是药品说明书的形式，或者可以存在于包装或者包装标签上，或以任何其他形式，包括参考因特网链接或类似的形式获得。

下述实施例阐述了上文所述的发明。

在下述实施例中，术语“活性成分”应当理解为上述作为根据本发明有用的化合物所提及的双磷酸衍生物中的任何一种。

实施例

实施例 1: 含有活性成分包衣小丸的胶囊，例如以帕米膦酸二钠五水合物作为活性成分：

芯丸：

| | |
|-----------------------|---------------|
| 活性成分(研细) | 197.3mg |
| 微晶纤维素(Avicel® PH 105) | <u>52.7mg</u> |
| | 250.0mg |

+ 内层包衣料：

| | |
|--------------|--------------|
| 纤维素 HP-M 603 | 10.0mg |
| 聚乙二醇 | 2.0mg |
| 滑石粉 | <u>8.0mg</u> |
| | 270.0mg |

+ 耐胃液的外层包衣料：

| | |
|-----------------------|--------------|
| Eudragit® L 30 D (固态) | 90.0mg |
| 柠檬酸三乙酯 | 21.0mg |
| Antifoam® AF | 2.0mg |
| 水 | |
| 滑石粉 | <u>7.0mg</u> |
| | 390.0mg |

将帕米膦酸二钠与 Avicel® PH 105 的混合物用水润湿并捏和、挤压，形成小球。然后将干燥小丸在流化床中用由纤维素 HP-M 603、聚乙二醇 (PEG)8000 和滑石粉组成的内层包衣料和由 Eudragit® L 30 D、柠檬酸三乙酯和 Antifoam® AF 组成的耐胃液水性包衣料连续包衣。将包衣的小丸用滑石扑粉，并借助市售胶囊填充机、例如 Höfliger 和 Karg 将其填充入胶囊(0号胶囊)中。

实施例 2: 含有例如 1-羟基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-双膦酸作为活性成分的 Monolith 胶粘透皮系统:

组成:

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

制备:

将上述组分通过在滚筒齿轮床(roller gear bed)中翻转而一起溶于 150g 特定沸点的石油馏分 100-125 中。借助涂布装置、使用 300mm 的医用刀片将该溶液涂布于聚酯薄膜上(Hostaphan, Kalle), 得到约 75g/m² 的涂层。在干燥(于 60℃ 下 15 分钟)后, 将聚硅氧烷处理的聚酯薄膜(厚度 75mm, Laufenberg)用作剥离膜。用打孔器在制成的系统上打出所需形式的 5 至 30cm² 大小的孔。将所完成的系统逐个密封在镀铝纸囊中。

实施例 3: 含 1.0mg 干燥、冻干的 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸(其混合钠盐)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(游离双膦酸) | 1.0mg |
| 甘露醇 | 46.0mg |
| 柠檬酸三钠 × 2 H ₂ O | 约 3.0mg |
| 水 | 1ml |
| 注射用水 | 1ml. |

在 1ml 水中，将活性成分用柠檬酸三钠 $\times 2 \text{H}_2\text{O}$ 滴定至 pH 为 6.0。然后加入甘露醇，将溶液冻干，并将冻干物填充入小瓶中。

实施例 4: 含有溶于水中的活性成分、例如帕米膦酸二钠五水合物的安瓿。该溶液(浓度为 3mg/ml)在稀释后用于静脉内输注。

组成:

| | |
|----------------------------------|---------|
| 活性成分 | 19.73mg |
| ($\approx 5.0\text{mg}$ 无水活性成分) | |
| 甘露醇 | 250mg |
| 注射用水 | 5 ml. |

实施例 5 患者的治疗

磁共振成像研究(MRI)

在类风湿性关节炎患者中进行确定唑来膦酸的剂量和剂量方案的 6 个月研究。将 40 名患者随机分成 2 个研究组。在基线和 3 个月的间隔使用成像方式评价所有患者。排除近期接触骨活性药物、例如双膦酸类化合物、雌激素、降钙素、雷洛昔芬或具有代谢性骨病病史的患者。每次随访时，将唑来膦酸或安慰剂以静脉快速浓注方式在约 5 分钟内施用至外周静脉。

功效的确定是通过测量在 3 和 6 个月时与单独的 MTX 相比骨矿物密度(BMD)相对于基线的变化百分比,其中骨矿物密度通过磁共振成像测定。此外,根据 EULAR 或 OMERACT 评分体系、用 MRI 测定新出现的侵蚀数目。

MRI 研究检查手和腕的 11 个关节和 15 块骨。

预期在仅用 MTX 进行的治疗中,因类风湿性关节炎引起的侵蚀进展为约 70%。相比之下,在用唑来膦酸和 MTX 进行的治疗中,因类风湿性关节炎引起的侵蚀进展预期为约 35%。

研究组

- 每三个月仅用甲氨蝶呤
- 每三个月用 5mg 唑来膦酸 + 甲氨蝶呤

X 射线研究

在类风湿性关节炎患者中进行确定唑来膦酸的剂量和剂量方案的 6 个月研究。将 200 名患者随机分成 2 个研究组。排除近期接触骨活性药物、例如双膦酸类化合物、雌激素、钙调素、雷洛昔芬或具有代谢性骨病病史的患者。所有患者均以甲氨蝶呤(MTX)作为基线并以 3 个月间隔进行评价。每次随访时，将唑来膦酸和甲氨蝶呤或甲氨蝶呤以静脉快速浓注于 5 分钟内施用于外周静脉。

功效的确定是通过测量在 6 和 12 个月时与 MTX 相比骨矿物密度(BMD)的变化百分比，其中骨矿物密度通过 x-射线测量。

此外，每三个月获取骨转换的生化标记——血清 C-端肽(CTX)和骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)抑制的程度和持续时间。还以三个月的间隔测量总严重程度评分(total sharp score)(侵蚀和 JSN)、未出现新侵蚀的新患者数目、严重程度侵蚀评分增加大于 3 的患者数目以及 ACR20。

研究组

- 每三个月仅用甲氨蝶呤
- 每三个月用 5mg 唑来膦酸 + 甲氨蝶呤