[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809138.8

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100345549C

[22] 申请日 2002.5.2 [21] 申请号 02809138.8
[30] 优先权
[32] 2001. 5. 2 [33] US [31] 09/847,827
[86] 国际申请 PCT/EP2002/004821 2002.5.2
[87] 国际公布 WO2002/089816 英 2002.11.14
[85] 进入国家阶段日期 2003.10.30
[73] 专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 N·R·帕莱普
[56] 参考文献
CN – 1098907A 1995.2.22
CN – 1192685A 1998.9.9
WO – 0027359 2000.8.18
CN – 1265035A 2000.8.30
US – 5958907A 1999.9.28
审查员 刘桂英
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

包含双膦酸的药用吸入组合物

[57] 摘要

本发明涉及通过施用吸入形式的双膦酸类化合物治疗和预防人类的骨病，包括绝经后妇女的骨质疏松症、佩吉特病和高钙血症。 本发明还涉及适合于治疗和预防骨病的药用吸入组合物。

1. 一种药用吸入组合物，其包含双膦酸、它的可药用的盐或其混合物，其中的双膦酸、它的可药用的盐或其混合物用肠溶聚合物进行包衣。

2. 权利要求 1 的药用吸入组合物，其包含用于每天施用的 50 至 100 微克的双膦酸。

3. 权利要求 1 的药用吸入组合物，其包含:

（a）双膦酸、其可药用的盐或它们的混合物，

（b）抛射剂，

（c）任选的润滑剂，和

（d）任选的表面活性剂。

4. 权利要求 1－3 中任何一项的药用吸入组合物，其中的双膦酸选自阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸；替鲁膦酸，即 4-氯苯硫基亚甲基双膦酸；帕米膦酸，即(3-氨基-羟基亚丙基)-双膦酸；依替膦酸，即(1-羟基亚乙基)-双膦酸；利塞膦酸，即 1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基双膦酸；唑来膦酸，即 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；以及上述化合物的可药用的盐。

5. 权利要求 1－3 中任何一项的药用吸入组合物，其中的双膦酸为阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸、其可药用的盐或它们的混合物。

6. 权利要求 1－3 中任何一项的药用吸入组合物，其中的双膦酸用选自 Sureteric、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素水分散体 Aquacoat ECD 30、虫胶和玉米蛋白的肠溶聚合物进行包衣。

7. 双膦酸、它的可药用的盐或其混合物在制备用于治疗和预防骨重吸收的药物中的用途，其中所述药物为药用吸入组合物，该组合物包括用肠溶聚合物包衣的双膦酸、它的可药用的盐或其混合物。

8. 双膦酸、它的可药用的盐或其混合物在制备用于治疗和预防绝经后

妇女骨质疏松的药物中的用途，其中所述药物为药用吸入组合物，该组合物包括用肠溶聚合物包衣的双膦酸、它的可药用的盐或其混合物。

9. 权利要求 7 或 8 的用途，其中所述双膦酸选自阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸；替鲁膦酸，即 4-氯苯硫基亚甲基双膦酸；帕米膦酸，即(3-氨基-羟基亚丙基)-双膦酸；依替膦酸，即(1-羟基亚乙基)-双膦酸；利塞膦酸，即 1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基双膦酸；唑来膦酸，即 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；以及上述化合物的可药用的盐。

10. 权利要求 7 或 8 的用途，其中所述双膦酸为阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸、其可药用的盐或它们的混合物。

包含双膦酸的药用吸入组合物

发明领域

本发明涉及通过施用吸入形式的双膦酸类化合物治疗和预防人的骨病、包括绝经后妇女的骨质疏松症、佩吉特病和高钙血症。本发明还涉及适合于治疗和预防骨病的药用吸入组合物。

发明背景

双膦酸类化合物作为骨重吸收抑制剂是本领域所熟知的。双膦酸类化合物的实例包括阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸；替鲁膦酸，即 4-氯苯硫基亚甲基双膦酸；帕米膦酸，即(3-氨基-羟基亚丙基)-双膦酸；依替膦酸，即(1-羟基亚乙基)-双膦酸；利塞膦酸，即 1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基双膦酸；唑来膦酸，即 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；以及上述化合物的可药用的盐。

双膦酸类化合物及其可药用的盐可用于治疗和预防骨病如骨质疏松症。具体地讲，双膦酸类化合物可用于治疗尿石病并能抑制骨重吸收。双膦酸类化合物也可以用于降低患骨质疏松的妇女发生非脊椎性骨折的危险并可作为高钙血症和佩吉特病的治疗药物。

目前上述病症的治疗方法包括施用药学有效量的口服剂型如片剂形式的双膦酸。双膦酸类化合物也可以通过静脉方法施用。双膦酸类化合物的益处体现在其对骨量和骨密度的影响。但是，口服和静脉剂型的生物利用度非常低。在一些情况下，生物利用度不到 1％。因此，需要找到一种可显著提高双膦酸类化合物的生物利用度的给药途径。此外，某些双膦酸类化合物的游离酸形式（例如 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸）的口服剂量形式可以导致胃刺激，因此还需要通过可避免这种胃刺激问题的途径施用

这些双膦酸类化合物。

发明详述

根据本发明，已发现通过吸入方式直接将药学有效量的双膦酸或其可药用的盐施用于呼吸道中较通过口服或静脉施用具有更高的生物利用度，并且可避免与口服双膦酸类药物有关的胃肠道问题。

因此，本发明涉及通过施用吸入形式的双膦酸类化合物治疗和预防绝经后妇女的骨质疏松症，以及治疗尿石病和抑制骨重吸收。本发明还涉及适合于治疗和预防绝经后妇女的骨质疏松症以及治疗尿石病和抑制骨重吸收的吸入组合物。

本发明的双膦酸类化合物的实例包括阿仑膦酸，即 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸；替鲁膦酸，即 4-氯苯硫基亚甲基双膦酸；帕米膦酸，即(3-氨基-羟基亚丙基)-双膦酸；依替膦酸，即(1-羟基亚乙基)-双膦酸；利塞膦酸，即 1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基双膦酸；唑来膦酸，即 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；以及上述化合物的可药用的盐。

上述双膦酸的可药用的盐包括碱金属（例如 Na、K）盐、碱土金属（如 Ca）盐、无机酸如 HCl 盐和有机酸（如柠檬酸和氨基酸）盐。优选钠盐的形式。当使用阿仑膦酸时，最优选单钠盐三水合物的形式。在一个备选的

实施方案中，阿仑膦酸也可以以无水形式施用。

本发明的双膦酸化合物的制剂以吸入剂型被直接施用于呼吸道中。双膦酸类化合物可以通过本领域所使用的用于吸入施用的任何方法和制剂而被施用。这些方法包括定量吸入、喷雾、主动吸入或粉末吸入。

在一个实施方案中，给药途径为粉末形式。可以使用粒径为 1 至 10 微米、优选 2 至 8 微米的粉末形式的活性成分。用于药学目的的粉末的粒径最好直径不超过 100 微米，因为较大的微粒可能堵塞容器的阀或孔。优选地，微粉化的固体粉末的粒径基于生理学原因直径应小于 25 微米，优选直径小于约 10 微米。吸入治疗用粉末的粒径应最优选为 2 至 10 微米。

除了所制备产品的预计用途对粒径有所限定，粒径的大小没有下限。当粉末为固体药物时，粒径的下限为在体内组织上或组织内易于吸收和保留的粒径。当通过吸入方式施用直径小于约 1/2 微米的微粒时，它们容易被患者呼出。

药物浓度取决于所需的剂量，但通常以重量计为 0.01 至 5%。吸入形式的优选剂量为 50 至 100 微克/天，并且吸入组合物的施用按每天一次或每周一次的计划进行。但是，精确的治疗剂量将取决于患者的年龄、体重、性别和病情；疾病的性质和严重程度及其它此类因素。普通的内科医生或临床医生能容易地判定并开出特定患者所需要的药物的有效剂量。

本发明的其它实施方案包括粉末气雾剂制剂，所述制剂包括悬浮或分散于抛射剂或抛射剂和溶剂中的活性成分。

抛射剂一般包括液化含氯氟烃（CFCs）的混合物，其被选来用于提供所需的蒸汽压并使制剂稳定。抛射剂 11、12 和 114 是吸入施用的气雾剂制剂中最常用的抛射剂。其它常用的抛射剂包括抛射剂 113、142b、152a、124 和二甲醚。化合物 1,1,1,2-四氟乙烷也是药用气雾制剂常用的抛射剂。抛射剂可占吸入组合物总重量的 40 至 90%。

吸入组合物也可以含有分散剂和溶剂，如二氯甲烷、乙醇或磷酸盐缓冲液（PBS）。表面活性剂也已被用作分散剂。这种分散剂包括失水山梨醇三油酸酯、油醇、油酸、卵磷脂或天然来源的油类（如玉米油、橄榄油、

棉籽油、葵花籽油），可用于防止悬浮微粒凝聚。表面活性剂的量通常不超过制剂总重量的5%。表面活性剂与双膦酸类化合物的重量比通常为1:100至10:1，但当制剂中的药物浓度很低时，表面活性剂的量可以超过此重量比。

本发明的该实施方案的粉末吸入组合物也可以包含润滑剂如十四酸异丙酯、轻质矿物油或其它使化合物微粒之间滑动、并可使吸入装置的阀的组成部分润滑的物质。

本发明的吸入制剂可以在本领域所使用的用于施用药用化合物的任何常规吸入装置中进行施用。

在另一个实施方案中，双膦酸类药物可以以本领域所熟知的任何吸入形式施用于呼吸道中。

在本发明的方法和组合物中，活性成分通常与适宜的药用稀释剂、赋形剂或载体混合施用。而且，当需要或必需时，也可以将适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂加入到活性成分和惰性载体材料的混合物中。适宜的粘合剂可以包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖、无水乳糖、流动性乳糖、β-乳糖和玉米甜味剂、天然和合成胶类（如阿拉伯树胶、黄芪胶或海藻酸钠）、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡、交联羧甲基纤维素钠等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。

当使用吸入装置时，没有进入肺部的药物最终会到达胃部，在胃部其将被转化成酸的形式。已知酸形式的阿仑膦酸具有严重的食道毒性。为避免这种毒性，可将阿仑膦酸微粒用肠溶包衣聚合物包衣，从而使药物在到达小肠前不被释放。一旦药物在小肠释放，它将不会在回流反应过程中返回到食道。在本发明的另一个实施方案中，可用肠溶聚合物对活性成分阿仑膦酸进行包衣，所述聚合物包括Sureteric、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素水分散体Aquacoat ECD30、虫胶和玉米蛋白。

现将通过以下实施例对本发明进行描述，其仅仅是说明性的而不是对

本发明的范围进行限制。

实施例

^{14}C 标记的阿仑膦酸钠得自 Chemsyn Science 实验室，并于-80℃下冷冻保存。使用前，用 PBS 稀释溶液，制得给药溶液。

使用来自 Hilltop（Scottsdale, Pittsburgh, PA）的带有颈静脉和股静脉插管的 Sprague-Dawley 大鼠，每只重 250 至 300 克。

实施例 1

在本实施例中，评价了气管内（i.t.）和静脉内（i.v.）施用一定剂量的 ^{14}C 阿仑膦酸后的药代动力学参数。随机挑选 16 只大鼠（每组 8 只，4 只雄性，4 只雌性）并随机分为两组，接受 ^{14}C 阿仑膦酸气管内和静脉内给药 250 μg (24.5 μCi/动物)。在给药前（给药前 2 至 0.25 小时）、给药后 0.5、1、2、2.5、3、4、8、12 和 16 小时从两组动物的颈静脉或头静脉采集血样（~0.15mL）。将全部血样在用液闪法通过放射性计数进行分析前冷冻保存于约-20℃下。

表 1：分组表

组号	实验样品/施用途径	动物数量/性别	总日剂量（μg/动物）	给药天数
1	^{14}C 阿仑膦酸/气管内	4/雄和 4/雌	250 μg/动物（24.5 μCi/动物）	1
2	^{14}C 阿仑膦酸/静脉内	4/雄和 4/雌	250 μg/动物（24.5 μCi/动物）	1

将气管内给药组的每只大鼠用异氟烷麻醉剂（含 3.0 至 5.0%的异氟烷的氧气）麻醉约 5 分钟。通过将其上鄂悬挂于用两个滴定管架拉伸的橡皮筋上将每只大鼠竖直悬挂。通过连有（经口插入主隆突上部的气管内的）管饲针的气管内滴注用钝不锈钢针进行气管内给药。

静脉内给药组的大鼠接受类似的麻醉处理。

表 2：剂量水平

组号	实验样品/施用途径	日总剂量（μg/动物）	给药体积 (ml/动物)	给药浓度 (μg/ml)
1	^{14}C 阿仑膦酸/气管内	250μg/动物（24.5μCi/动物）	0.30	833
2	^{14}C 阿仑膦酸/静脉内	250μg/动物（24.5μCi/动物）	0.30a	833

在给药前（给药前 2 至 0.25 小时）、给药后 0.5、1、2、2.5、3、4、8、12 和 16 小时从两组动物的颈静脉或头静脉采集血样。在闪烁计数器中对样品中的 ^{14}C 阿仑膦酸进行分析，以测定最大血药浓度（C_{MAX}）、达到最大血药浓度的时间（T_{MAX}）、血药浓度相对时间的曲线下面积（AUC）和终末半衰期（$t_{1/2}$）。结果显示于表 3。

表 3：大鼠气管内（IT）和静脉内（IV）施用阿仑膦酸后的药代动力学

参数	IT 施用			IV 施用			IT/IV 比值
	N[a]	平均值	SD	N	平均值	SD	
C_{max}（DPM/样品）	5	9501	2519	8	NA	NA	NA
T_{max}（小时）	5	0.5	0	8	NA	NA	NA
AUC（0-∞）（DPM/样品*小时）	5	22503	4065	8	19820	18830	1.14[b]
$t_{1/2}$ λz（小时）	5	5.28	2.94	8	6.3	2.47	0.84

注释：NA=无法评价

C_{max} =最大观测血浆药物浓度

T_{max} =达 C_{max} 的时间

AUC（0-∞）=外推至无限长时间的血浆药物浓度时间曲线下面积

$t_{1/2}$ λz=与表观终末消除率常数有关的半衰期

DPM=每分钟血浆药物浓度衰减

气管内给药后阿仑膦酸的平均 C_{MAX} 为 9501 DPM/样品，平均 T_{MAX} 为 0.5 小时。阿仑膦酸气管内给药相对于静脉内给药的生物利用度为 114%。

在气管内给药组的大鼠中有 3 只的药物没有到达肺部而是到达了胃部。

数据显示：阿仑膦酸在肺部被迅速而完全地吸收。因此，直接施用于肺部的阿仑膦酸的生物利用度有望达到 100%。但是，使用吸入装置所能运送至肺部的药量为 30 至 70%。

实施例 2

在以下实施例中，用一种包含甲基丙烯酸共聚物的肠溶聚合物 Eudragit L-30D-55 对阿仑膦酸进行包衣，制得以下制剂：

I: 未包衣的阿仑膦酸小球

Nu-Parelis (糖球) 20/25 目	868.055 mg/g
阿仑膦酸钠	47.454* mg/g
聚维酮	70.602 mg/g
滑石粉	13.889 mg/g
纯化水	去除

（*相当于 36.363 mg 阿仑膦酸/g）

II: 阿仑膦酸包衣小球

I 型阿仑膦酸小球	754.955 mg/g
Eudragit L-30D-55	181.129 mg/g
滑石粉	36.383 mg/g
柠檬酸三乙酯	27.533 mg/g
纯化水	去除

未包衣的阿仑膦酸小球是通过将聚维酮和阿仑膦酸钠溶解于纯化水中而制备的。将滑石粉悬浮于纯化水中，并将所述溶液和混悬液合并。将聚

维酮、阿仑膦酸钠和滑石粉的混悬液喷洒在 Nu-Parelis 上。将未包衣的阿仑膦酸小球过筛。

为制备阿仑膦酸包衣小球，将 Eudragit 和柠檬酸三乙酯合并形成混悬液。将滑石粉和纯化水合并形成另一种混悬液，将这两种混悬液合并。将包含 Eudragit、柠檬酸三乙酯和滑石粉的混悬液喷洒在未包衣的阿仑膦酸小球上。将所得到的包衣小球过筛。

测量制得的阿仑膦酸包衣小球和未包衣的阿仑膦酸小球的溶出随时间的变化。溶出结果显示：未包衣的阿仑膦酸小球可在 0.1N HCl 和 pH6.8 磷酸盐缓冲液中释放;肠溶包衣的阿仑膦酸小球在 0.1N HCl 中 2 小时内不释放药物，在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的药物释放与未包衣的阿仑膦酸小球的释放相似。结果显示：可对阿仑膦酸进行肠溶包衣，从而阻止药物在 0.1N HCl 中释放并随后使药物于 pH6.8 磷酸盐缓冲液中释放。