



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102872157 A

(43) 申请公布日 2013.01.16

(21) 申请号 201210227706.2

A23L 1/304(2006.01)

(22) 申请日 2006.12.07

(30) 优先权数据

PA200501735 2005.12.07 DK

(62) 分案原申请数据

200680046402.9 2006.12.07

(71) 申请人 奈科明制药有限公司

地址 挪威阿斯科尔

(72) 发明人 保罗·埃贡·贝特尔森

佩德·莫尔·奥尔森

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

代理人 张颖 谢丽娜

(51) Int. Cl.

A61K 33/06(2006.01)

A61K 33/42(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61P 3/14(2006.01)

A23L 1/09(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 20 页 附图 17 页

(54) 发明名称

预先压实的含钙组合物

(57) 摘要

本发明涉及预先压实的含钙组合物。本申请公开了含有一种或多种含钙化合物以及一种或多种糖醇的预先压实的材料,其中含钙的化合物具有多晶的有孔结构。预先压实的材料优选通过碾压获得,并适合用于将预先压实的材料进一步加工成组合物,例如片剂。

1. 预先压实的材料, 含有一种或多种含钙化合物以及一种或多种糖醇, 其中的含钙化合物具有多晶有孔的结构。
2. 权利要求 1 中限定的预先压实的材料在制备固体剂型中的应用。
3. 含有权利要求 1 中限定的预先压实的材料、任选地连同一种或多种可药用的赋形剂的剂型。
4. 制备权利要求 1 中限定的预先压实的材料的方法, 该方法包括下列步骤:
  - i) 将一种或多种多晶有孔含钙化合物与一种或多种糖醇混合,
  - ii) 将由此获得的混合物进行碾压。

## 预先压实的含钙组合物

[0001] 本申请是 2006 年 12 月 7 日提交的申请号为 200680046402.9(PCT/DK2006/000695), 发明名称为“预先压实的含钙组合物”申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及含有多晶有孔的含钙化合物和糖醇的预先压实的材料。对于多晶性质和多孔性而言,可以使用 SEM 照相来鉴定含钙化合物的结构。本发明还涉及制备预先压实的材料和固体剂型的方法。该方法包括通过碾压使含钙化合物和可药用的糖醇附聚。通过碾压获得的预先压实的材料适合用于将预先压实的材料进一步加工成组合物,例如药物或营养组合物,包括例如片剂、胶囊、袋剂等剂型,包括咀嚼片。

### [0003] 发明背景

[0004] 以前,已经描述了含钙化合物的规格以及制备含有含钙化合物的药物组合物的方法对于获得具有可接受的味道和口感的咀嚼片来说是非常重要的(WO 00/28973)。与 WO 00/28973 相比,本发明的方法不使用通过湿式成粒法来使颗粒粘合在一起的步骤,这意味着当需要掺入对潮湿敏感的物质时,使用本发明的方法是有利的。这样的物质的例子是维生素 D,它通常与钙盐一起包含在药物剂型中。本发明为不需要例如包含湿式成粒的步骤就获得这样的剂型提供了简便、节约成本的可选方法。

[0005] 为此,本发明人以前已经发现,碾压对于制备含有规则形状的含钙化合物和糖醇的预先压实的含钙材料来说,是一种适合的方法。但是,不是所有的糖醇都同样适合。因此,使用具有适合的微观结构的糖醇的有利的。特别适合的规格是具有低于 50  $\mu\text{m}$  的具体的小平均粒度的山梨糖醇。这些发现描述在共同待决的申请号为 PCT/DK2005/000338 的 PCT 申请中,。US 6,475,510 描述了生产咬散片(bite-dispersion tablet)的方法。在实施例 6 中提到了碳酸钙。但是,对于所使用的碳酸钙的规格没有详细说明,此外,还使用了蜡状材料例如 Precirol。在本发明的材料中,由于对含钙物质的规格进行了仔细的选择,因此不需要添加这样的蜡状材料。因此,在具体的实施方案中,本发明的材料不含 Precirol 或任何其它在 US 6,475,510 的第 5 栏的 31-39 行中提到的蜡状物质(即,单、双或三 -C10-C30 脂肪酸甘油酯,特别是棕榈酸硬脂酸甘油酯或二十二烷酸甘油酯;高分子量(C10-30)的直链脂肪醇例如十八烷醇或十六烷醇;以及高分子量脂肪酸和酯的混合物;或其组合。特别是,蜡状物质是十八烷醇或十六烷醇、或棕榈酸硬脂酸甘油酯或二十二烷酸甘油酯。)

[0006] 但是,对于象规则形状的含钙化合物那样对其它含钙化合物使用碾压有着需求,此外,对于象使用具有粘合性质和微观结构的糖醇那样对其它种类的糖醇也有着需求。特别是,使用木糖醇是非常重要的,因为木糖醇对于最终产品(例如咀嚼片)的感觉特性有着正面的影响。

### 发明内容

[0007] 本发明是基于这样的一个发现,即只要含钙化合物本身在晶体结构和多孔性方面满足具体的要求,制备含有糖醇的预先压实的含钙材料而不对糖醇提出任何具体要求是可

能的。

[0008] 更具体来说,本发明人发现,只有在含钙化合物具有多晶和有孔结构的情况下,才可能获得适合用于生产例如片剂剂型的预先压实的材料。

[0009] 多晶结构是指由晶体材料的颗粒组成的材料,而这些颗粒相对于彼此随机取向(参见 [www.icknowledge.com/glossary/p.html](http://www.icknowledge.com/glossary/p.html), [www.wordnet.princeton.edu/perl/webwin](http://www.wordnet.princeton.edu/perl/webwin), 或 [www.en.wikipedia.org/wiki/polycrystalline](http://www.en.wikipedia.org/wiki/polycrystalline))。与具有光滑表面的立方体(规则形状的晶体)相比,多晶结构导致晶体具有不规则的结构。这种不规则的结构在本文中也称为有孔的结构。

[0010] 在本文的文本中,术语“预先压实的”是指材料的最初压紧(“具有低于大约 100  $\mu$  m 的粒度”),目的在于获得可流动的颗粒,它在后面的生产过程中可以被进一步压成片剂。

[0011] 正如上面提到的那样,在本发明中,粉末的碾压方法被用作现有的成粒或附聚方法、即湿式成粒或制备片剂时使用干粘合剂的直接压缩方法的替代方法。本发明人以前已经发现碾压方法是非常温和的方法,不会破坏获得具有可接受的口感并同时没有显著的类似白垩的味道或感觉的产品可能性。但是,该发现仅限于规则形状的含钙化合物和具有粘合性质和微孔结构的糖醇。

[0012] 通常情况下,碾压被用于增加特定的物质或组合物的堆积密度,例如用于将松散材料转化为体积较小的材料,它们更容易用于药物组合物的生产。但是,通常情况下,碾压不被用作维持或不破坏材料(即含钙化合物)的重要性质、以便获得可接受的口味、口感等的温和成粒方法。

[0013] 为了制备较小的但仍然具有可接受的口味和口感的片剂,本发明人发现,在附聚方法中使用可药用的糖醇是特别适合的。但是,本发明人以前发现,为了获得含有含钙化合物的经碾压的化合物的适合的性质,有两个主要因素是非常重要的,即是上面讨论过的含钙化合物本身的性质和在附聚方法中用作粘合剂的糖醇的选择。但是,本发明消除了对糖醇选择的限制,只要含钙化合物具有多晶和有孔的结构就行。

[0014] 因此,本发明的一种情况涉及含有一种或多种含钙化合物和一种或多种糖醇的预先压实的材料,所述含钙化合物具有多晶有孔的结构。

[0015] 正如在本文的实施例中证明的那样(参见实施例 3),为了能够制备适合的预先压实的材料,含钙化合物仅具有不规则的形状是不够的。实施例 3 证明了不规则形状的含钙化合物 Dicafos PA (参见图 6A),不具有能够成功地与糖醇碾压的足够的性质。因此,含钙化合物的多孔性质也是重要的。

[0016] 通常来说,在本发明的预先压实的材料中含钙化合物的浓度为大约 60w/w 或以上,例如大约 65w/w 或以上,大约 70w/w 或以上,大约 75w/w 或以上,大约 80w/w 或以上,大约 85w/w 或以上,大约 90w/w 或以上或大约 95w/w 或以上。

[0017] 与本发明人预计的相反,本发明人进行的实验已经显示,在规格上可用于直接压缩的含钙化合物不能自动用作碾压的良好出发点。从本文的实施例 3 和 6 可以看出,为了能够制备适合的预先压实的材料和随后将其进一步加工成例如片剂,DC 的规格还必须是多孔的。

[0018] 正如上面描述的那样,将含钙化合物与一种或多种糖醇预先压实在一起是特别有利的。从本文的实施例可以看出可以使用相对广的浓度范围而不改变预先压实的材料在压

片方面的总体性质。此外,本文的实施例显示出,当含钙化合物具有所需的多晶和有孔性质时,糖醇的结构(例如,晶体、微观结构、有孔性等)对于产品的技术性质来说影响较小。

[0019] 适合用于本发明的预先压实材料的糖醇包括木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藓糖醇、肌醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)及其混合物。

[0020] 对于本发明的预先压实的材料中一种或多种糖醇的浓度来说,通常为大约 5%w/w 或以上,例如大约 7.5%w/w 或以上,大约 10%w/w 或以上,大约 15%w/w 或以上,大约 20%w/w 或以上,大约 25%w/w 或以上,大约 30%w/w 或以上,大约 35%w/w 或以上或大约 40%w/w。

[0021] 正如上面提到的那样,最重要的性质是含钙化合物的多晶和有孔性质。这些性质可以在 SEM 照片中看到,参考本文实施例。只要具有这些性质,含钙化合物可以选自碳酸钙、柠檬酸钙、乳酸钙、磷酸钙包括磷酸三钙、葡萄糖酸钙、双甘氨酸钙(bisglycine calcium)、柠檬酸马来酸钙、羟基磷灰石包括其溶剂化物,以及它们的混合物。

[0022] 根据本文的实施例,显然特别适合的含钙化合物是碳酸钙和磷酸钙。

[0023] 因此,在一个实施方案中,含钙化合物是碳酸钙,例如 Sturcal,包括例如 Sturcal L。在另一个实施方案中,含钙化合物是磷酸钙,包括磷酸三钙、磷酸二钙或磷酸单钙。适合的规格(quality)包括磷酸三钙( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )和磷酸二钙( $\text{CaHPO}_4$ )。

[0024] 在另一个实施方案中,含钙化合物为可直接压缩的形式。

[0025] 本发明的具体实施方案包括预先压实的材料包括 Sturcal L 和木糖醇、Sturcal L 和甘露糖醇、Sturcal L 和麦芽糖醇、Tricafos P 和木糖醇、Tricafos P 和甘露糖醇、Tricafos P 和麦芽糖醇、Tricafos A 和木糖醇、Tricafos A 和甘露糖醇、Tricafos A 和麦芽糖醇。

[0026] Sturcal 也可以是 D、H、LS、M 或 X 规格的或其混合物,Tricafos 可以是 S 或 R 规格的或其混合物。此外,Dicafos 可以是 AN 规格的。

[0027] 在另一个实施方案中,本发明的预先压实的材料还包括木糖醇、甘露糖醇或麦芽糖醇之外的糖醇。

[0028] 在这些情况下,最终组合中一种或多种糖醇的总浓度从大约 5%w/w 到大约 40%w/w,例如大约 5%w/w,大约 10%w/w,大约 25%w/w 或大约 40%。

[0029] 使用碾压作为使含钙化合物附聚以获得适合用于制备例如具有可接受的味道和口感的咀嚼片的预先压实的材料的手段,在含钙化合物方面有两个关键的参数,即多晶性和有孔性。

[0030] 在下面的段落中给出了对含钙化合物的描述。但是,正如本文前面提到的那样,用于本发明的碾压方法的含钙化合物是多晶的和有孔的,例如具有特定规格的钙盐如碳酸钙。在优选方面,钙盐是碳酸钙,并显然具有与 Strucal L 相应的形状和平均粒度,或是磷酸钙例如 Dicafos A 或 Tricafos P。

[0031] 但是,上述的含钙化合物可以与其它含钙化合物,例如在下面的段落中描述的那些,特别是柠檬酸钙、乳酸钙、磷酸钙包括磷酸三钙、葡萄糖酸钙、双甘氨酸钙(bisglycine calcium)、柠檬酸马来酸钙、羟基磷灰石包括其溶剂化物,以及它们的混合物一起混合使用。

[0032] 在特定的情况下,本发明的预先压实的材料含有上面提到的多晶和有孔的含钙化合物以及另一种含钙化合物(即,不论它的晶体性质和有孔结构如何)。在具体的实施方案

中,本发明的预先压实的材料还含有具有非多孔结构的含钙化合物。在这些情况下,非多孔的含钙化合物和多晶的有孔含钙化合物之间的重量比一般为最多 0.4,例如最多 0.35,最多 0.3,最多 0.25,最多 0.2,最多 0.15,最多 0.1 或最多 0.05。

[0033] 更具体来说,多晶有孔含钙化合物可以是 Sturcal L、Tricafos P 或 Dicafos A 或其混合物,而非多孔含钙化合物可以是 Scoralite 或 CafosDB 或其混合物。

[0034] 在存在不同结构和性质的含钙化合物的情况下,非多孔含钙化合物的浓度一般从大约 5% 到大约 40%,例如 40%w/w 或以下,25%w/w 或以下,10%w/w 或以下或 5%w/w 或以下。

[0035] 一般来说,预先压实的材料中多晶和有孔含钙化合物的含量在从大约 40% 到大约 100%w/w 的范围内,例如从大约 45% 到大约 98%w/w,从大约 50% 到大约 95%w/w,从大约 55% 到大约 90%w/w,或至少大约 60%w/w,至少大约 65%w/w,至少大约 70%w/w 或至少大约 75%w/w。

[0036] 通过碾压获得的预先压实的材料可以含有 100%w/w 的含钙化合物,或者它可以含有片剂中包含的含钙化合物的总量的大约 50% 到大约 90%w/w,例如大约 70% 到大约 80%w/w。因此,含钙化合物总量的一部分可以在碾压后加入。

[0037] 本发明的预先压实的材料还可以含有一种或多种可药用的赋形剂或添加剂、一种或多种具有治疗活性、预防活性和 / 或诊断活性的物质。在本文中给出了适用于本发明的可药用的赋形剂的描述。

[0038] 一种特别感兴趣的活性物质是维生素 D。

[0039] 在另一种情况下,本发明涉及使用上述的预先压实的材料制备制剂,包括药物制剂或营养制剂。在本发明的具体实施方案中,涉及了含有本发明的预先压实的材料的固体剂型。

[0040] 本发明的剂型含有预先压实的材料,并且任选连同一种或多种可药用的赋形剂。

[0041] 感兴趣的具体的实施方案是其中本发明的剂型为片剂(包括咀嚼片、吮吸片和吞咽片)、胶囊、袋剂等形式的实施方案。

[0042] 一般来说,在本发明的组合物中(例如片剂中)多晶有孔含钙化合物的浓度是 50%w/w 或以上,例如大约 55%w/w 或以上,大约 60%w/w 或以上,大约 65%w/w 或以上,大约 70%w/w 或以上,大约 75%w/w 或以上,大约 80%w/w 或以上,大约 85%w/w 或以上或大约 90%w/w 或以上。

[0043] 此外,碾压含有含钙化合物和糖醇的组合物以获得本发明的预先压实的材料,产生预先压实的材料,其具有的可流动性,使得当使用压片机以至少每分钟 300 片的速度将预先压实的材料任选与最多 10%w/w、例如最多大约 7.5%w/w 或最多大约 5%w/w 的助流剂一起混合制备片剂时,获得的片剂的重量的偏差满足 Ph. Eur 提出的要求。压片机可以以例如 1000 片 / 分钟或更高的速度运行,例如 2000 片 / 分钟、3000 片 / 分钟、4000 片 / 分钟、5000 片 / 分钟、6500 片 / 分钟、700 片 / 分钟或 8000 片 / 分钟等。在片剂制备过程中,停留时间为最多大约 1 秒钟。

[0044] 在具体的实施方案中,本发明的预先压实的材料含有大约 60 到 95%w/w 的含钙化合物和大约 5 到大约 40%w/w 的可药用的糖醇,只要总和不超过 100%w/w 就行。

[0045] 在另一个具体的实施方案中,本发明的预先压实的材料含有大约 60 到大约 94%w/w、例如大约 65% 到大约 80%w/w 的含钙化合物,大约 5 到大约 35%w/w、例如大约 15 到大约

30%w/w 的可药用的糖醇和大约 1 到大约 15%w/w 的一种或多种可药用的赋形剂和 / 或活性物质,只要成分的总和等于 100%w/w 就行。

[0046] 更具体来说,本发明的预先压实的材料优选含有大约 65% 到大约 80%w/w、例如大约 70% 到大约 75%w/w 的含钙化合物和大约 15% 到大约 25%w/w 例如大约 20 到大约 25%w/w 的山梨糖醇或异麦芽酮糖醇或其混合物。

[0047] 本发明的预先压实的材料可以直接使用,但是通常将它加工成适合的固体剂型。为了制备剂型可以加入一种或多种可药用的赋形剂。剂型是为了口服施用,例如以单一单位或多个单位的剂型的形式,例如以片剂、胶囊、袋剂、球形或小丸形等的形式。

[0048] 在优选实施方案中,本发明的固体剂型是片剂的形式。

[0049] 本发明的固体剂型可以含有相当于大约 300 到大约 1200mg 钙、例如大约 400 到大约 600mg 钙的量的一种或多种含钙化合物。一般来说,在剂型中一种或多种含钙化合物的总浓度在从大约 40% 到大约 99%w/w 的范围内,例如从大约 45% 到大约 98%w/w,从大约 50% 到大约 95%w/w,从大约 55% 到大约 90%w/w,或至少大约 60%w/w,至少大约 65%w/w,至少大约 70%w/w。

[0050] 在具体的实施方案中,剂型中包含的预先压实的材料的总浓度从大约 65% 到大约 100%w/w,例如从大约 70% 到大约 98%w/w,从大约 75% 到大约 95%w/w,从大约 80% 到大约 95% 或从大约 85% 到大约 95%w/w。

[0051] 在另一个具体实施方案中,本发明的固体剂型含有从大约 60% 到大约 95%w/w 的含钙化合物,以及从大约 5% 到大约 40%w/w 的可药用的糖醇,只要总和不超过 100%w/w 就行。或者,固体剂型含有从大约 60 到大约 94%w/w、例如从大约 65% 到大约 80%w/w 的含钙化合物,从大约 5 到大约 35%w/w、例如从大约 15 到大约 30% 的可药用的糖醇,以及从大约 1 到大约 15%w/w 的一种或多种可药用的赋形剂和 / 或活性物质,只要成分量的总和等于 100%w/w 就行。

[0052] 固体剂型的断裂表面的 SEM 照片显示出糖醇的变形的颗粒的表面与一种或多种含钙化合物的表面紧密接触。

[0053] 在优选的方面,固体剂型采用可咀嚼的、可吮吸的和 / 或可吞咽的片剂的形式。对于咀嚼片来说重要的是味道,当被至少 6 个人的专业 / 熟练的感觉测试小组测试时,本发明的这些片剂必须在甜味、香味和类似白垩的特征方面具有可接受的味道。

[0054] 本发明的固体剂型可以含有选自如下的甜味剂:右旋糖、果糖、甘油、葡萄糖、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、塔格糖、海藻糖、木糖醇、阿力甜(alitame)、阿斯巴甜、安赛蜜(acesulfam potassium)、环己烷氨基磺酸、环己烷氨基磺酸盐(例如环己烷氨基磺酸钙、环己烷氨基磺酸钠)、新橙皮甙二氢查尔酮、索马甜(thaumatin)、糖精(saccharin)、糖精盐(例如糖精铵、糖精钙、糖精钾、糖精钠)、及其混合物。

[0055] 本发明还涉及了制备上面定义的预先压实的材料的方法,该方法包括碾压含有多晶有孔的含钙化合物和一种或多种可药用的糖醇的组合物。关于本发明的主要方面(即预先压实的材料)的详细情况,经过必要的修改后可以用于本发明的这个和其它的方面。

[0056] 本发明的另一方面是将预先压实的材料的生产和片剂的生产相结合。通过使用碾压机上的小辊(pocket roller),可以将粉末混合物直接转化成固体剂型,即片剂。

[0057] 本发明的另一方面是制备含有含钙化合物的片剂的方法,该方法包括:

[0058] i) 制备本文定义的预先压实的材料,

[0059] ii) 任选与一种或多种可药用的赋形剂或添加剂和 / 或一种或多种活性物质混合,以及

[0060] iii) 将材料压成片剂

[0061] 一般来说,步骤 iii) 中的压片所用的压缩力按照片剂的直径和所需的高度进行调整,使得当片剂具有大约 16mm 的直径或为胶囊形状(9.4x 18.9mm),并且获得的高度为最多大约 10mm,例如大约 9mm,大约 8mm 或大约 7mm,大约 6mm 或大约 5mm 时,所施加的压缩力为最多大约 80kN,例如最多 70kN,最多 60kN,最多 50kN,最多大约 40kN,最多大约 30kN 或最多大约 20kN。

[0062] 具体来说,本发明涉及了制备片剂的方法,该片剂中包含:

[0063] i) 碳酸钙、磷酸钙或其混合物,

[0064] ii) 山梨糖醇和 / 或异麦芽酮糖醇(在其它实施方案中可以包含麦芽糖醇和 / 或木糖醇),

[0065] iii) 维生素 D, 以及

[0066] iv) 任选的一种或多种可药用赋形剂。

[0067] 片剂可以含有:

[0068] i) 从大约 50% 到大约 95%w/w 的碳酸钙,

[0069] ii) 从大约 5 到大约 40%w/w 的山梨糖醇和 / 或异麦芽酮糖醇,

[0070] iii) 从大约 0.01 到大约 1%w/w 的维生素 D, 以及

[0071] iv) 任选的一种或多种可药用的赋形剂,只要成分的总量相当于大约 100%w/w 就行。

[0072] 含钙化合物

[0073] 在按照本发明制造的预先压实的材料中包含的含钙化合物是具有治疗和 / 或预防活性的生理可耐受的含钙化合物。

[0074] 钙,以离子化的钙和钙复合物的形式,对于身体中的许多重要功能来说是必需的(Campell AK. Clin Sci 1987;72:1-10)。细胞的行为和生长受到钙的调节。钙与肌钙蛋白一起控制肌肉的收缩和松弛(Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980;207:259-86)。

[0075] 钙选择性通道是细胞膜的普遍特征,并且神经组织的电活性和神经分泌颗粒的放电是细胞内和细胞外钙水平之间的平衡的函数(Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984;779:201-16)。激素的分泌以及关键酶和蛋白的活性依赖于钙。最后,钙以磷酸钙复合物的形式赋予了骨骼以刚性和强度(Boskey AL. Springer, 1988:171-26)。由于骨骼含有超过 99% 的身体中的总钙量,骨骼中的钙也作为主要的长期钙贮存器。

[0076] 钙盐例如碳酸钙或磷酸钙被用作钙源,特别是对于患有骨质疏松症或有患其的风险的病人。此外,碳酸钙在抗酸片剂中被用作酸中和剂。

[0077] 正如上面提到的那样,钙在哺乳动物特别是人的体内具有许多重要的功能。此外,在许多动物模型中,慢性的低钙摄取引起骨质减少(osteopenia)。骨质减少对松质骨的影响比对皮层骨的影响大,并且可能在补充钙时不能完全逆转。如果动物正在生长,减少的钙的摄入将导致生长受阻。在早熟的人类新生儿中,钙的摄入越高,骨骼钙吸积的增加越大,



如果足够高的话,可以等于妊娠钙保留。在生长过程中,慢性的钙缺乏引起佝偻病。在青春期前和后都补充钙的健康儿童中骨质量增加。在青少年中钙的摄入越高,钙的保留越多,其中最高的保留发生在紧接月经初潮之后。将这些数据放在一起,表明在所考虑的摄入了足够量钙的儿童和青少年中,通过在饮食中补充钙使峰值骨质量最适化。与生长过程中骨骼中钙的最适化积累有关的机理尚不了解。可能是矿物化过程的内在性质确保了在钙供应高的情况下类骨质的最适钙化。在钙缺乏状态下导致生长受阻的因素也不清楚,但是显然涉及了调控骨骼大小的生长因子。

[0078] 在成年人中,补充钙减小了与衰老有关的骨损失的速度(Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991;54:S274-80)。补充钙对于不能或将不能从食物中获得最适钙摄取的个体来说是重要的。此外,补充钙对于预防和治疗骨质疏松症来说是重要的。

[0079] 此外,钙在结肠内可能具有抗癌作用。几项初步研究已经显示高钙饮食或摄入钙添加剂与减少的结肠直肠癌有关。有增加的证据表明钙与乙酰水杨酸(AS)和其它非甾族抗炎性药物(NSAIDS)一起降低结肠直肠癌的风险。

[0080] 最近的研究表明钙可能能够缓解经前综合症(PMS)。一些研究人员相信,钙调控的破坏是发展出 PMS 综合症的潜在因素。在一项研究中,对于来自全美国的 446 个绝经前女性组中一半的女性跟踪了三个月经周期,并且在整个周期中每天补充 1200mg 钙。最终结果显示 48% 的服用安慰剂的女性患有与 PMS 相关的综合症。而接受钙片的女性中比例只有 30%。

[0081] 钙盐例如碳酸钙被用在片剂中,由于需要高剂量的钙,这样的片剂通常采取咀嚼片的形式。配制例如含有钙盐的咀嚼片、同时使该片剂具有令人喜欢的味道和可接受的口感而且没有白垩的特征性的显著味道和感觉,是一种挑战。

[0082] 用于本发明的含钙化合物可以是例如双甘氨酸钙(bisglycino calcium)、乙酸钙、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、柠檬酸苹果酸钙、calcium cornate、氟化钙、葡乳醛酸钙、葡萄糖酸钙、甘油磷酸钙、磷酸氢钙、羟基磷灰石钙、乳酸钙、乳糖酸钙、乳糖葡萄糖酸钙、磷酸钙、酒石酸钙、硬脂酸钙和磷酸三钙。其它的钙源可以是水溶性钙盐或复合物,例如藻酸钙、钙-EDTA 等或含有钙的有机化合物例如有机磷酸钙。不鼓励使用骨粉、白云石和其它未精制的钙源,因为这些来源可能含有铅和其它有毒的污染物。但是,如果这些来源被纯化到所需的程度,它们也可能是适合的。

[0083] 含钙化合物可以单独使用,也可以与其它含钙化合物组合使用。

[0084] 其中特别感兴趣的是双甘氨酸钙(bisglycino calcium)、乙酸钙、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、柠檬酸苹果酸钙、calcium cornate、氟化钙、葡乳醛酸钙、葡萄糖酸钙、甘油磷酸钙、磷酸氢钙、羟基磷灰石钙、乳酸钙、乳糖酸钙、乳糖葡萄糖酸钙、磷酸钙、酒石酸钙、硬脂酸钙和磷酸三钙。不同的含钙化合物的混合物也可以使用。正如本文的实施例所显示的那样,碳酸钙和磷酸钙特别适合于用作含钙化合物,并且碳酸钙、磷酸三钙( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ )和  $\beta$ -磷酸三钙( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )具有高的钙含量,然而磷酸二钙( $\text{CaHPO}_4$ )具有较低的钙含量,但是可以高密度的规格使用。

[0085] 特别有兴趣的是碳酸钙和磷酸钙。

[0086] 一般来说,按照本发明制备的片剂含有的含钙化合物的量相当于从大约 100 到大约 1000mg Ca,例如从大约 150 到大约 800mg、从大约 200 到大约 700mg、从大约 200 到大约

600mg 或从大约 200 到大约 500mg Ca。

[0087] 碳酸钙

[0088] 碳酸钙可以为三种不同的晶体结构：方解石、霰石和球霰石(vaterite)。在矿物学上，它们是特定的矿物相，涉及了晶体结构中钙、碳和氧原子的独特排列。这些独特的相影响了晶形的形状和对称性。例如，方解石可以有四种不同的形状：偏三角面体、棱柱形、球形和斜方体，霰石晶体可以以例如分离的或成簇的针状的形式获得。其它的形状也存在，例如立方体形(来自 Scora 的 Scoralite 1A+B)。

[0089] 正如在本文实施例中显示的那样，特别适合的碳酸钙规格是具有  $60\mu\text{m}$  或以下、例如  $50\mu\text{m}$  或以下或  $40\mu\text{m}$  或以下的平均粒度的碳酸钙。

[0090] 此外，感兴趣的碳酸钙的规格为具有低于  $2\text{g/mL}$  的堆积密度。

[0091] 碳酸钙 2064Merck (从 Merck, Darmstadt, Germany 获得)具有  $10\text{--}30\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.4$  到  $0.7\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $0.3\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0092] 碳酸钙 2069Merck (从 Merck, Darmstadt, Germany 获得)具有大约  $3.9\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.4$  到  $0.7\text{g/mL}$  的表观堆积密度；

[0093] Scoralite1A (从 Scora Watrigant SA, France 获得)具有  $5\text{--}20\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.7$  到  $1.0\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $0.6\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0094] Scoralite1B (从 Scora Watrigant SA, France 获得)具有  $10\text{--}25\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.9$  到  $1.2\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $0.4\text{--}0.6\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0095] Scoralite1A+B(从 Scora Watrigant SA, France 获得)具有  $7\text{--}25\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.7$  到  $1.2\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $0.35\text{--}0.8\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0096] Pharmacarb LL (从 Chr. Hansen, Mahawah New Jersie 获得)具有  $12\text{--}16\mu\text{m}$  的平均粒度， $1.0$  到  $1.5\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $0.7\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0097] Sturcal H(从 Specialty Minerals, Bethlehem, Pennsylvania 获得)具有大约  $4\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.48$  到  $0.61\text{g/mL}$  的表观堆积密度；

[0098] Sturcal F (从 Specialty Minerals, Bethlehem, Pennsylvania 获得)具有大约  $2.5\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.32$  到  $0.43\text{g/mL}$  的表观堆积密度；

[0099] Sturcal M (从 Specialty Minerals, Bethlehem, Pennsylvania 获得)具有  $7\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.7$  到  $1.0\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $1.5\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积；

[0100] Sturcal L(从 Specialty Minerals, Bethlehem, Pennsylvania 获得)具有大约  $7\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.78$  到  $0.96\text{g/mL}$  的表观堆积密度，Sturcal L 由偏三角面体形状的晶体构成；

[0101] Socal P2PHV(从 Solvay, Brussels, Belgium 获得)具有  $1.5\mu\text{m}$  的平均粒度， $0.28\text{g/mL}$  的表观堆积密度和  $7.0\text{m}^2/\text{g}$  的比表面积，SocalP2PHV 由偏三角面体形状的晶体构成；

[0102] Mikhart10、SPL、15、40 和 65 (从 Provencale, Provencale, France 获得)；

[0103] Mikhart10 具有  $10\mu\text{m}$  的平均粒度，

[0104] Mikhart SPL 具有  $20\mu\text{m}$  的平均粒度，

[0105] Mikhart15 具有  $17\mu\text{m}$  的平均粒度，

[0106] Mikhart40 具有  $30\mu\text{m}$  的平均粒度， $1.1$  到  $1.5\text{g/mL}$  的表观堆积密度；

[0107] Mikhart65 具有  $60\mu\text{m}$  的平均粒度， $1.25$  到  $1.7\text{g/mL}$  的表观堆积密度；

[0108] Hubercal Elite500 (从 J.M.Huber Corp., USA 获得)具有  $5.8\mu\text{m}$  的平均粒度和

1.8m<sup>2</sup>/g 的比表面积；

[0109] Hubercal Elite500 (从 J.M.Huber Corp., USA 获得) 具有 8.2 μm 的平均粒度和 1.3m<sup>2</sup>/g 的比表面积；

[0110] Omyapure35 (从 Omya S.A.S, Paris, France 获得) 具有 5-30 μm 的平均粒度和 2.9m<sup>2</sup>/g 的比表面积；

[0111] Calci Pure250Heavy、Calci Pure250Extra Heavy 和 Calci Pure GCC HD212 具有 10-30 μm 的平均粒度, 0.9 到 1.2g/mL 的表观堆积密度和 0.7m<sup>2</sup>/g 的比表面积(从 Particle Dynamic Inc., St.Louis Montana 获得)。

[0112] 磷酸钙

[0113] DI-CAFOS A(CaHPO<sub>4</sub>)(从 Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Germany 获得) 具有大约 70 μm 的平均粒度, 大约 1.3g/mL 的堆积密度和多晶有孔的性质；

[0114] DI-CAFOS PA (CaHPO<sub>4</sub>) (从 Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Germany 获得) 具有小于 7 μm 的平均粒度和大约 0.9g/mL 的堆积密度；

[0115] TRI-CAFOS P (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH) (从 Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Germany 获得) 具有小于 6 μm 的平均粒度, 大约 0.25g/mL 的堆积密度和多晶有孔的性质；

[0116] TRI-CAFOS S (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH) (从 Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Germany 获得) 具有大约 70 μm 的平均粒度和大约 0.5g/mL 的堆积密度；

[0117] CAFOS DB(Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)(从 Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Germany 获得) 具有小于 5 μm 的平均粒度和大约 0.6g/mL 的堆积密度；

[0118] 其它的规格, 只要它们具有多晶和有孔的性质, 也可以适合用于本发明。

[0119] 在按照本发明制备的片剂中含钙化合物的含量在大约 40% 到大约 100%w/w 的范围内, 例如从大约 45% 到大约 98%w/w, 从大约 50% 到大约 95%w/w, 从大约 55% 到大约 90%w/w, 或至少大约 60%w/w、至少大约 65%w/w、至少大约 70%w/w 或至少大约 75%w/w。

[0120] 一般来说, 用于治疗或预防目的的钙的剂量从每天大约 350mg (例如新生儿) 到大约 1200mg (哺乳女性)。片剂中含钙化合物的量可以被调整到使片剂适合于每天服用 1-4 次, 优选为每天 1 到 2 次。

[0121] 正如上面提到的那样, 通过本发明的方法获得的颗粒可以直接使用, 但是它也非常适合用于进一步制造成固体剂型例如片剂、胶囊或袋剂。

[0122] 本领域的专业技术人员将了解如何调整组合物和各种不同的加工参数以获得所需的含钙产品。

[0123] 在本发明的一个实施方案中, 意图将通过本发明的方法获得的颗粒加工成片剂。通常情况下, 需要加入一种或多种可药用的赋形剂(例如润滑剂) 以避免粘附或增加获得的颗粒的流动能力。因此, 本方法还可以包括将获得的颗粒与一种或多种可药用的赋形剂混合的步骤。

[0124] 在需要包含除了含钙化合物之外的其它活性物质的情况下, 本发明的方法还可以包括在获得的颗粒中加入一种或多种有治疗、预防和 / 或诊断活性的物质的步骤。

[0125] 这样的物质包括一种或多种营养物例如一种或多种维生素或矿物质。在具体的实施方案中, 其它的活性物质是 D 族维生素, 例如维生素 D<sub>3</sub>、维生素 D<sub>2</sub> 或其衍生物。

[0126] D 族维生素或其它活性物质

[0127] 通过本发明获得的预先压实的材料以及片剂可以含有其它具有治疗和 / 或预防活性的物质。其中特别感兴趣的是一种或多种 D 族维生素化合物。非限制性的例子是来自 Roche 的干维生素 D<sub>3</sub>100CWS 和来自 BASF 的干维生素 D<sub>3</sub>100GFP。

[0128] 按照本发明制备的预先压实的材料或片剂可以含有其它具有治疗和 / 或预防活性的物质, 或者它可以含有一种或多种营养物例如一种或多种维生素或矿物质。其中特别感兴趣的是例如维生素 B、维生素 C、维生素 D 和 / 或维生素 K, 以及矿物质例如锌、镁、硒等。

[0129] 其中特别感兴趣的是一种或多种 D 族维生素化合物, 例如维生素 D<sub>2</sub> (麦角钙化甾醇) 和维生素 D<sub>3</sub> (胆钙化固醇), 包括来自 Roche 的干维生素 D<sub>3</sub>100CWS 和来自 BASF 的干维生素 D<sub>3</sub>100GFP。

[0130] 除了对钙和骨骼的动态平衡的作用之外, 维生素 D 还参与了体内几个重要系统的调节。维生素 D 对基因组的作用是通过主要在肾脏中产生的 1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D 与维生素 D 受体 (VDR) 形成的复合物介导。后者广泛分布于许多类型的细胞中。1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D/VDR 复合物在细胞分化和免疫系统中具有重要的调节功能。某些这样的作用可能依赖于肾脏之外的某些组织局部地产生 1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D 并作为旁分泌起作用的能力 (Adams JS 等, *Endocrinology* 1996;137:4514-7)。

[0131] 在人类中, 缺乏维生素 D 在儿童中导致佝偻病, 在成年人中导致软骨病。基本的异常是类骨质矿化的速度的延迟, 因为它是被成骨细胞搁置 (laid down) (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118)。还不清楚这种延迟是因为成骨细胞中 1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D 依赖性机制的故障, 还是因为由吸收障碍导致的钙和磷的减少的供应, 还是由于两者的共同作用。伴随着矿化的延迟, 有减少的钙和磷供应、严重的次级甲状旁腺机能亢进伴随着低钙症和低磷症, 以及骨更新的增加。

[0132] 维生素 D 不足、维生素 D 缺乏的临床表现前期, 也会导致减少的钙供应和次级甲状旁腺机能亢进, 尽管在程度上比维生素 D 缺乏时发现的程度要温和一些。如果保持这种状态, 会导致慢性的骨质减少。这种钙不足的状态下隐藏的生物化学过程可能是 1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D 的不适当的水平, 这是由于其底物 25-OHD 的减少 (Francis RM 等, *Eur J Clin Invest* 1983;13:391-6)。维生素 D 不足的状态最通常在中年以后发现。随着年龄的增加, 由于晒太阳的减少, 以及可能由于皮肤合成的减少, 血清中的 25-OH 维生素 D 减少了。此外, 在中年以后, 病症被钙摄取的减少和钙吸收的反常的减少所加剧。随着衰老, 肾功能的降低导致的肾脏 1, 25-(OH)<sub>2</sub> 维生素 D 产生的减少可能也是一个促使因素。关于中年以后补充维生素 D 对骨损失的影响有许多研究。其中一些没有添加钙, 其它一些添加了钙。研究显示, 尽管添加维生素对于逆转缺乏和不足是必需的, 但是更重要的是要考虑为骨骼提供补充钙的程度, 因为大部分的骨缺陷是钙缺乏。在基于临床试验的文献中, 最近的发现表明对于中年以后病人来说趋于需要更高剂量的维生素 D (Compston JE. *BMJ* 1998;317:1466-67)。对于每年注射 150,000-300,000IU 的维生素 D (相当于大约 400-800IU/天) 进行的公开的准随机研究, 显示出在治疗的病人中总骨折比率明显降低, 但是髌部骨折的比率没有降低 (Heikinheimo RJ 等, *Calcif Tissue Int* 1992;51:105-110)。

[0133] 正如上面显示的那样, 钙和维生素 D 的组合是有价值的。钙和维生素 D<sub>3</sub> 的每日推荐容许量 (RAD) 如下 (欧洲委员会, 《关于欧洲共同体中骨质疏松症的报告: 预防行动》)

Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998):

[0134]

| 组别  | 年龄 (岁)  | 钙 (mg) * | 维生素 D <sub>3</sub> (μg) |
|-----|---------|----------|-------------------------|
| 新生儿 | 0-0.5   | 400      | 10-25                   |
|     | 0.5-1.0 | 360-400  | 10-25                   |
| 儿童  | 1.0-3.0 | 400-600  | 10                      |
|     | 4.0-7.0 | 450-600  | 0-10                    |
|     | 8.0-10  | 550-700  | 0-10                    |
| 男性  | 11-17   | 900-1000 | 0-10                    |
|     | 18-24   | 900-1000 | 0-15                    |
|     | 25-65   | 700-800  | 0-10                    |
|     | 65+     | 700-800  | 10                      |
| 女性  | 11-17   | 900-1000 | 0-15                    |
|     | 18-24   | 900-1000 | 0-10                    |
|     | 25-50   | 700-800  | 0-10                    |
|     | 51-65   | 800      | 0-10                    |
|     | 65+     | 700-800  | 10                      |
| 怀孕期 |         | 700-900  | 10                      |
| 哺乳期 |         | 1200     | 10                      |

[0135] \* 钙的 RDA 在不同国家有所不同,在许多国家被重新评估。

[0136] 维生素 D 对于潮湿非常敏感并易于降解。因此,维生素 D 通常被放置在保护性的基质中。因此,当制备含有维生素 D 的片剂时,最重要的是在制片步骤中施加的压缩力不会降低基质的保护效果并从而损坏维生素 D 的稳定性。为此,将各种不同成分组合在根据本发明制备的颗粒或片剂中已经被证明非常适合于那些在制剂中也掺入维生素 D 的情况,因为其能够在制片过程中使用相对低的压缩力并仍然能够获得具有适合的机械强度(抗碎强度、脆性等)的片剂。

[0137] 在具体的实施方案中,本发明提供了片剂,其中含有:

[0138] i) 作为活性物质的含钙化合物,

[0139] ii) 维生素 D, 以及

[0140] iii) 任选的一种或多种可药用的赋形剂或活性物质。

[0141] 更具体来说,片剂可以含有:

[0142] i) 至少 200mg 的含钙化合物(通常范围为 200-1500mg)

[0143] ii) 至少 5  $\mu$ g 的维生素 D (通常范围为 5-100  $\mu$ g, 1  $\mu$ g=40IU), 以及

[0144] iv) 任选的一种或多种可药用的赋形剂或活性物质。

[0145] 在具体的实施方案中, 本发明提供了片剂, 其中含有:

[0146] i) 从大约 50% 到大约 90%w/w 的含钙化合物,

[0147] ii) 从大约 0.00029% 到大约 0.0122%w/w 的维生素 D, 以及

[0148] iii) 任选的一种或多种可药用的赋形剂或活性物质, 只要成分的总量相当于大约 100%w/w 就行。

[0149] 具体来说, 片剂可以包含:

[0150] i) 从大约 50% 到大约 90%w/w 的含钙化合物,

[0151] ii) 从大约 5 到大约 40%w/w 的甜味剂

[0152] iii) 从大约 0.12% 到大约 4.9%w/w 的包括保护性基质的维生素 D,

[0153] iv) 任选的一种或多种可药用的赋形剂或活性物质, 只要成分的总量相当于大约 100%w/w 就行。

[0154] 可药用的赋形剂

[0155] 在本文中, 术语“可药用的赋形剂”是指任何惰性的物质, 其中的惰性是指它本身不具有任何治疗和 / 或预防效果这样的意义上的惰性。可药用的赋形剂可以被添加到活性药物物质中, 以便能够获得具有可接受的技术性质的药物组合物。尽管可药用的赋形剂可能对活性药物物质的释放有某些影响, 用于获得改性释放的材料不被包括在该定义中。

[0156] 含钙化合物和糖醇也可以在碾压之前或之后与一种或多种可药用的赋形剂混合。这样的赋形剂包括通常在固体剂型的配制中使用的赋形剂, 例如填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、调味剂、着色剂, 包括甜味剂、pH 调节剂、稳定剂等。

[0157] 一般来说, 崩解剂选自: 交联羧甲基纤维素钠(羧甲基纤维素钠的交联聚合物)、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉 NF、波拉克林(polacrillin) 钠或钾以及淀粉羟乙酸钠。本领域的技术人员将会认识到。对于可压缩的片剂来说, 在 30 分钟内崩解是理想的, 更理想的是在 10 分钟内, 最理想在 5 分钟内崩解; 因此, 使用的崩解剂优选导致片剂在 30 分钟内崩解, 更优选在 10 分钟内, 最优选在 5 分钟内崩解。

[0158] 可以使用的崩解剂的例子是例如纤维素衍生物, 包括微晶体纤维素、低取代的羟基丙基纤维素(例如 LH 22、LH 21、LH 20、LH 32、LH 31、LH30); 淀粉, 包括土豆淀粉; 交联羧甲基纤维素钠(即羧甲基纤维素钠盐的交联聚合物, 例如 Ac-Di-Sol®); 藻酸或藻酸盐; 不溶性聚乙烯吡咯烷酮(例如 Polyvidon®CL、Polyvidon®CL-M、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL、Polyplasdone® XL-10); 羧甲基淀粉钠(例如 Primogel® 和 Explotab®)。

[0159] 可以包括的填充剂 / 稀释剂 / 粘合剂为例如多元醇、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、赤藓糖醇 Erythritol®、塔格糖 Tagatose®、乳糖(例如喷雾干燥的乳糖、 $\alpha$ -乳糖、 $\beta$ -乳糖、Tabletose®、各种不同级别的 Pharmatose®、Microtose 或 Fast-Floc®)、微晶纤维素(例如各种级别的 Avicel®, 诸如 Avicel® PH101、Avicel® PH102 或 Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tai® 和 Solka-Floc®)、羟基丙基纤维素、L-羟基丙基纤维素(低取代的)(例如 L-HPC-CH31、L-HPC-LH11、LH 22、LH 21、LH 20、LH 32、LH 31、LH30)、糊精、麦芽糖糊精(例如 Lodex® 5 和 Lodex® 10)、淀粉或改性淀粉(包括土豆淀粉、

玉米淀粉和大米淀粉)、氯化钠、磷酸钠、硫酸钙、碳酸钙。

[0160] 在按照被发明制备的药物制剂中,具体来说微晶纤维素、L- 羟基丙基纤维素、糊精、麦芽糖糊精、淀粉和改性淀粉可能非常适合。

[0161] 在具体的实施方案中,含钙化合物可以与一种或多种可药用的粘合剂一起碾压,或者粘合剂也可以在碾压之后加入。适合的粘合剂包括在制药领域中通常使用的粘合剂,尽管通常用于湿式成粒法的粘合剂可能不能在附聚过程中基本上不存在液体的情况下发挥同样程度的作用。

[0162] 更具体来说,例子包括

[0163] 纤维素衍生物,包括甲基纤维素、羟基丙基纤维素(HPC、L-HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、微晶纤维素(MCC)、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)等;

[0164] 单糖-、二糖-、寡糖、多糖,包括右旋糖、果糖、葡萄糖、异麦芽糖、乳糖、麦芽糖、蔗糖、塔格糖、海藻糖、菊粉和麦芽糖糊精;

[0165] 多元醇包括糖醇例如乳糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇和肌醇;

[0166] 聚乙烯吡咯烷酮包括 Kollidon K30、Kollidon 90F 或 Kollidon VA64, 以及

[0167] 蛋白,包括酪蛋白。

[0168] 可以包括的助流剂和润滑剂为例如硬脂酸、硬脂酸金属盐、滑石粉、蜡和具有高融解温度的甘油酯、胶体硅、硬脂酸反丁烯二酸钠、聚乙二醇和烷基硫酸酯。

[0169] 可以使用的表面活性剂例如非离子型的(例如聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 21、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 60、聚山梨酸酯 61、聚山梨酸酯 65、聚山梨酸酯 80、聚山梨酸酯 81、聚山梨酸酯 85、聚山梨酸酯 120、单硬脂酸失水山梨糖酯、单月桂酸失水山梨糖酯、单棕榈酸失水山梨糖酯、单硬脂酸失水山梨糖酯、单油酸失水山梨糖酯、倍半油酸失水山梨糖酯、三油酸失水山梨糖酯、单油酸甘油酯和聚乙烯醇),阴离子型的(例如多库脂钠和十二烷基硫酸钠),以及阳离子型的(例如苯扎氯铵、苯索氯铵和十六烷基三甲基溴化铵)或其混合物。

[0170] 其它适合的可药用的赋形剂可以包括着色剂、调味剂和缓冲剂。

[0171] 正如从权利要求中显示出来的那样,本发明还提供了方法,包括将通过碾压获得的预先压实的材料加工成固体剂型的步骤。这样的剂型也可以提供有包衣,只要包衣基本上不阻碍活性药物物质从组合物中的释放就行。典型情况下,可以使用薄膜包衣。

[0172] 适合的润滑剂包括滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油等。优选情况下使用硬脂酸镁。

[0173] 适合的填充剂包括木糖醇、甘露糖醇、可压缩的糖、乳糖、磷酸钙和微晶纤维素。

[0174] 适合的人工甜味剂包括右旋糖、果糖、甘油、葡萄糖、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、塔格糖、海藻糖、木糖醇、阿力甜、阿斯巴甜、安赛蜜、环己烷氨基磺酸、环己烷氨基磺酸盐(例如环己烷氨基磺酸钙、环己烷氨基磺酸钠)、新橙皮甙二氢查尔酮、索马甜(thaumatin)、糖精、糖精盐(例如糖精铵、糖精钙、糖精钾、糖精钠)、及其混合物。

[0175] 如果需要,可以在组合物中加入已知的香料和已知的 FD&C 着色剂。

[0176] 实施例 1

[0177] 规则形状和多晶有孔碳酸钙化合物的基于碾压的片剂的比较

[0178] 本研究基于下面的配方：

[0179] 表 1、基于规则形状的碳酸钙的配方

| 原材料                                     | 试验 1  | 试验 2  | 试验 3  | 试验 4  | 试验 5  | 试验 6  | 试验 7  |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 碳酸钙 Scoralite                           | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 |
| 山梨糖醇 D<br>(v;0.5) 110 $\mu$ m           | 23.70 |       |       |       |       |       |       |
| 山梨糖醇 D<br>(v;0.5) 38 $\mu$ m            |       | 23.70 |       |       |       |       |       |
| 木糖醇 D (v;0.5)<br>34 $\mu$ m             |       |       | 23.70 |       |       |       |       |
| [0180] 异麦芽酮糖醇 D<br>(v;0.5) 27.5 $\mu$ m |       |       |       | 23.70 |       |       |       |
| 异麦芽酮糖醇 D<br>(v;0.5) 136.5 $\mu$ m       |       |       |       |       | 23.70 |       |       |
| 甘露糖醇 D<br>(v;0.5) 48.2 $\mu$ m          |       |       |       |       |       | 23.70 |       |
| 麦芽糖醇 D<br>(v;0.5) 31 $\mu$ m            |       |       |       |       |       |       | 23.70 |
| 硬脂酸镁                                    | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  |

[0181] 表 2、基于多晶有孔的碳酸钙的配方



[0182]

| 原材料                               | 试验 8  | 试验 9  | 试验 10 | 试验 11 | 试验 12 | 试验 13 | 试验 14 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 碳酸钙 Sturcal L                     | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 | 75.96 |
| 山梨糖醇 D<br>(v;0.5) 110 $\mu$ m     | 23.70 |       |       |       |       |       |       |
| 山梨糖醇 D<br>(v;0.5) 38 $\mu$ m      |       | 23.70 |       |       |       |       |       |
| 木糖醇 D (v;0.5)<br>34 $\mu$ m       |       |       | 23.70 |       |       |       |       |
| 异麦芽酮糖醇 D<br>(v;0.5) 27.5 $\mu$ m  |       |       |       | 23.70 |       |       |       |
| 异麦芽酮糖醇 D<br>(v;0.5) 136.5 $\mu$ m |       |       |       |       | 23.70 |       |       |
| 甘露糖醇 D<br>(v;0.5) 48.2 $\mu$ m    |       |       |       |       |       | 23.70 |       |
| 麦芽糖醇 D<br>(v;0.5) 31 $\mu$ m      |       |       |       |       |       |       | 23.70 |
| 硬脂酸镁                              | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  | 0.34  |

[0183] 对于从 1-14 所有的试验来说,糖醇在使用 250  $\mu$ m 筛孔的摇摆筛中打碎块,然后与碳酸钙在高剪切力的混合器(Fielder PM 25,使用低搅拌速度,不使用切碎器)中混合 2 分钟。

[0184] 将混合物在碾压机上(Gerteis 3W-Polygran)成粒。最后手动用硬脂酸镁润滑。

[0185] 碾压是基于带有压花辊和控制器的装置。关键的设置参数是:缝隙宽度(GW)、力量(F)、辊速度(RS)和筛孔尺寸。

[0186] 表 3、碾压参数

[0187]

|          |       |
|----------|-------|
| GW, mm   | 3.5   |
| F, kN/cm | 12 15 |
| RS, rpm  | 5     |
| 筛孔尺寸, mm | 1.5   |

[0188] 颗粒在装备完整的带有椭圆形(18.9x 9.4mm)冲头的 FettePT1090 型压片机上被压片。片剂的重量为大约 1,683mg。所有加工过程中抗碎强度的数据都是使用 Schleuniger

AT4 获得的。

[0189] 根据图 1 可以看出,对于规则形状的碳酸钙来说,所选择的糖醇的类型和粒度对于抗碎强度有显著的影响。优选的是具有细小粒度的山梨糖醇和异麦芽酮糖醇。不同的糖醇对片剂抗碎强度的影响可以用图 2 中显示的压缩性质的不同来解释。在该图中,仅仅基于单个糖醇的片剂抗碎强度已经被测量。但是,根据图 3,可以看到对于非规则形状的碳酸钙来说,糖醇的类型和粒度对于实际应用来说变得不重要了。所有含有不规则形状的碳酸钙的片剂所具有的抗碎强度,都位于或高于通过使用规则形状的碳酸钙与具有细小粒度的优选糖醇一起时获得的最大值。

[0190] 当比较基于规则形状的和多晶有孔的碳酸钙的片剂的抗碎强度时观察到的多晶有孔含钙化合物的较好的压缩性质,也可以在比较匹配的颗粒的筛分分析时发现,如图 4 所显示的那样。在该图中,在含有规则形状的碳酸钙的批次中可以看到明显较高量的细粉,它们是小于是于 125  $\mu\text{m}$  的颗粒。较高量的细粉是较不适合的压缩性质引起的。

[0191] 实施例 2

[0192] 基于多晶有孔碳酸钙化合物的碾压获得的具有不同糖醇含量的片剂的比较

[0193] 本研究是基于下面的配方。试验编号

| [0194]              | 木糖醇的量<br>(% w/w) |    |    |    | 木糖醇/山梨糖醇的<br>量 (% w/w) |
|---------------------|------------------|----|----|----|------------------------|
|                     | 5                | 10 | 25 | 40 | 30/10                  |
| 碳酸钙 Sturcal L, 试验编号 | 40               | 41 | 42 | 43 | 44                     |

[0195] 对于所有的试验来说,糖醇在使用 250  $\mu\text{m}$  筛孔的摇摆筛中打碎块,然后与碳酸钙手动混合。

[0196] 对于所有的试验来说,混合物按照实施例 1 在碾压机上成粒。

[0197] 对于所有试验来说,手动进行硬脂酸镁(0.3%)润滑。

[0198] 颗粒在装备完整的带有椭圆形(18.9x9.4mm)冲头的 FettePT1090 型压片机上被压片。片剂的重量被调整为使片剂的高度达到  $7.0 \pm 0.1\text{mm}$ 。所有加工过程中抗碎强度的数据都是使用 Schleuniger AT4 获得的。

[0199] 从图 10 可以看出,正如从实施例 1 可以预计到的那样,使用浓度大约为 25% 的木糖醇给出的压缩性质,与使用规则形状的碳酸钙和具有最适粒度、即比“目前的山梨糖醇”的尺寸要小一些的山梨糖醇时看到的压缩性质相同。

[0200] 浓度为 5% 和 10% 的木糖醇导致略微低一些的最适压缩性质,正如需要使用较高的冲压力才能获得适合的抗碎强度所证实的那样。这意味着使用具有多晶有孔结构的碳酸钙,使得能够加入足够大量的木糖醇,以便能够对于片剂的感觉性质产生影响。加入木糖醇是需要的,因为 Sturcal L 的感觉性质明显比使用 Scoralite 时所获得的感觉性质差。

[0201] 关于压缩性质的进一步的讨论将在实施例 6 中继续进行。

[0202] 实施例 3

[0203] 基于含磷酸钙化合物的碾压获得的片剂的比较

[0204] 加入木糖醇是需要的,因为含有磷酸钙的片剂的感觉性质明显比含有 Scoralite

的片剂的感觉性质差。在这种情况下,如果可以对木糖醇的浓度进行改变而只对片剂的抗碎强度有有限的或没有影响,这将是明显有利的。这意味着可以利用木糖醇掩盖味道性质的全部影响。这是一种挑战,因为正如在实施例 1 图 2 中看到的那样,木糖醇是一种压缩性质较差的糖醇。

[0205] 本研究是基于下面的配方:

[0206] 表 1、基于磷酸钙的配方。试验编号

|                                                                                                  | 木糖醇的量<br>(% w/w) |    |    |    | 木糖醇/山梨糖醇的量 (%<br>w/w) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----|----|----|-----------------------|
|                                                                                                  | 5                | 10 | 25 | 40 | 30/10                 |
| Tri-Cafos P, 试验编号<br>(磷酸三钙) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$<br>Psd $6\mu\text{m}^*$ , 试验编号 | 15               | 16 | 17 | 18 | 19                    |
| Di-Cafos PA,<br>磷酸二钙 $\text{CaHPO}_4$<br>Psd: $7\mu\text{m}$ , 试验编号                              | 20               | 21 | 22 | 23 | 24                    |
| Cafos DB, $\beta$ -磷酸三钙<br>$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$<br>Psd: $5\mu\text{m}$ , 试验编号            | 25               | 26 | 27 | 28 | 29                    |
| Tri-Cafos S,<br>磷酸三钙 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$<br>Psd: DC**, 试验编号                    | 30               | 31 | 32 | 33 | 34                    |
| Di-Cafos A,<br>磷酸二钙 $\text{CaHPO}_4$<br>Psd: DC**, 试验编号                                          | 35               | 36 | 37 | 38 | 39                    |

[0208] \*:Psd: 基于  $D(v;0.5)$  的平均粒度

[0209] \*\*:DC: 可直接压缩

[0210] 对于所有试验来说,糖醇在使用  $250\mu\text{m}$  筛孔的摇摆筛中打碎块,然后与磷酸钙手动混合。

[0211] 对于从 15 到 29 号试验来说,混合物按照实施例 1 的描述在碾压机上成粒。对于从 30 到 39 号试验来说,不需要对混合物进行成粒以便获得易于制片的颗粒,因为含钙化合物是可直接压缩规格(DC)的。

[0212] 对于所有试验来说,手动进行硬脂酸镁(0.3%)润滑。

[0213] 颗粒在装备完整的带有椭圆形(18.9x9.4mm)冲头的 FettePT1090 型压片机上被

压片。片剂的重量被调整为使片剂的高度达到  $7.0 \pm 0.1\text{mm}$ 。所有加工过程中抗碎强度的数据都是使用 Schleuniger AT4 获得的。

[0214] 根据图 5 可以看见,使用 Tri-Cafos P 规格的磷酸三钙时,为了获得与使用规则形状的碳酸钙和具有最适粒度的山梨糖醇时(试验 2)同样的抗碎强度,需要较低的主压缩力。即使磷酸钙被具有不好的压缩性质的糖醇稀释时也是这样(参见实施例 1,图 2)。此外,没有观察到木糖醇的浓度对抗碎强度的明显影响。

[0215] 从图 6 可以看到,当含钙化合物是 Dicafos PA 时,为了获得具有可与试验 2 相比的抗碎强度的片剂,需要大约加倍量的糖醇。这是由于如图 2 中显示的木糖醇的不好的压缩性质以及木糖醇在压缩过程中不能象山梨糖醇那样被细分所共同引起的。

[0216] 此外,在图 6 中使用的 Dicafos PA 是不规则形状的含钙化合物(参见图 22)。因此,为了能够对含钙化合物和糖醇进行碾压,含钙化合物的不规则性是不够的。正如本文描述的那样,重要的是含钙化合物具有多晶和有孔的性质。从图 6A 中可以看到, Dicafos PA 本身是压紧的,即它不具有有孔的结构。此外, Dicafos PA 不是多晶体。

[0217] 在比较图 6 和 5 时可以看到, Dicafos PA 比 Tricafos P 的压缩性质更差。这在实施例 6 中得到了进一步的说明。

[0218] 从图 7 可以看出,使用 Cafos DB 规格的  $\beta$ -磷酸三钙产生了压缩性质不好的颗粒。其结果是从试验 25-27 不可能获得满意的片剂,并且从试验 28-29 获得的片剂顶裂(capping)。这种情况在实施例 6 中被进一步讨论。

[0219] 从图 8 中可以看到,木糖醇浓度低于或等于 25% 将产生具有好的压缩性质的片剂。最高达到 25% 的木糖醇浓度对于抗碎强度没有影响,但是 40% 的浓度使得片剂在高的主压缩力下才能顶裂。使用高浓度糖醇的木糖醇/山梨糖醇混合物时,完全不能被压缩。这种情况在实施例 6 中被进一步讨论。

[0220] 从图 9 可以看出,所有使用浓度的木糖醇与 Di-Cafos A 规格的磷酸二钙混合时产生的片剂,都与基于使用规则形状的碳酸钙和具有最适粒度的山梨糖醇时的颗粒产生的片剂有可比性(本发明人以前已经发现,具有比“目前的山梨糖醇”的平均粒度小得多的平均粒度的山梨糖醇,更适合于与规则形状的含钙化合物一起被压缩时使用)。木糖醇/山梨糖醇混合物具有更好的压缩性质。这种情况在实施例 6 中被进一步讨论。

[0221] 基于本实施例,本发明人令人吃惊地发现,不是所有规格的磷酸钙都同样容易用于碾压。多晶体本质和多孔性对于是否可能碾压磷酸钙来说具有主要的影响。

[0222] 实施例 4

[0223] 基于与和与糖醇混合的含有磷酸钙的化合物的碾压获得的片剂的比较

[0224] 本研究基于下面的配方:

[0225] 表 1、基于磷酸钙的配方。试验号

|                                                                                             | 木糖醇的量<br>(% w/w) |    | 木糖醇/山梨糖醇的量 (%)<br>w/w) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----|------------------------|
|                                                                                             | 0                | 5  | 30/10                  |
| [0226] Tri-Cafos P,<br>磷酸三钙 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ OH<br>Psd: $6\mu\text{m}^*$ , 试验编号 | 46               | 15 | 19                     |

[0227] \*:Psd: 基于  $D(v;0.5)$  的平均粒度

[0228] 试验 46 中的 Tri-Cafos P 使用与实施例 1 中相同的参数进行碾压。润滑和制片也按照实施例 1 中的方法进行。试验 15 和 19 在实施例 3 中有描述。

[0229] 正如在图 11 中看到的那样,加入实施例 1 的图 2 中看到的木糖醇那样的具有不好的压缩性质的赋形剂,产生的片剂的抗碎强度较差。

[0230] 在磷酸三钙中加入与具有最适的颗粒的山梨糖醇混合的木糖醇,产生的抗碎强度与使用纯磷酸三钙获得的类似。

[0231] 实施例 5

[0232] 基于磷酸钙化合物的碾压获得的片剂的感觉评估

[0233] 对于从下述试验获得的片剂进行了感觉评估:

[0234] 实施例 3 的试验 18,含有磷酸三钙(Tri-Cafos P)和 40% 的木糖醇

[0235] 实施例 3 的试验 35、36 和 37,分别含有磷酸二钙(Di-Cafos A)和 5%、10% 和 25% 的木糖醇

[0236] 感觉测试由 7 个训练过的人进行。测试按照 ISO8587 (等级测试)和 ISO5495 (配对测试)进行。

[0237] 这些评估的结果如下:

[0238] 对于 Di-Cafos A 来说:

[0239] ● 5% 含量的木糖醇对于味道掩盖来说不是最适的

[0240] ● 木糖醇的含量在 10 和 25% 之间变化对于木糖醇的味道掩盖性质没有明显的影响。

[0241] ● 对于所有被测试的片剂来说,使用的 Di-Cafos A 的大的粒度导致类似沙的感觉。

[0242] 对于 Tri-Cafos P 来说:

[0243] ● 为了获得与 Di-Cafos A 中观察到的类似的味道掩盖,需要的木糖醇的水平为 40%。

[0244] ● 由于粒度小,没有察觉到类似沙的感觉。

[0245] 实施例 6

[0246] 基于 SEM- 分析的磷酸钙与多晶有孔碳酸钙的压缩性质的评估

[0247] 对于粉末的规格可以得出下面的结论:

[0248] 根据图 12-15 可以看出,如果含钙化合物具有大约几微米的平均粒度,就可以获得粘结的片剂。此外,每个颗粒必须是产生有孔结构的多晶体性质的。正如在实施例 2,图

10 和实施例 3, 图 5 中看到的那样, 使用 Sturcal L (碳酸钙) 或 Tricafos P (磷酸三钙) 产生了具有高抗碎强度的片剂。

[0249] 与此相反, 从图 18 和 19 可以看出, 非有孔结构的颗粒 (Cafos DB、 $\beta$ -磷酸三钙) 产生了不粘结的片剂, 即使在低的压力下也显示出顶裂。此外, 加入低于 40% 的糖醇不能产生象实施例 3 中描述的那种令人满意的片剂。因为 Dicafos PA (磷酸二钙) 也具有非有孔的结构 (参见图 22 和 23), 因此也看到了同样的抗碎强度的趋势。在高浓度木糖醇情况下, 抗碎强度与 Cafos DB 相比得到了略微的提高, 因为顶裂趋势不那么明显了。

[0250] 对于可直接压缩 (dc) 规格的钙来说, 可以得出下面的结论:

[0251] 从图 20 和 21 可以看出, 如果所用的含钙化合物是 dc 规格的, 即使是象 Tricafos S (磷酸三钙) 那样的非有孔结构的颗粒也能够产生具有高抗碎强度的片剂, 正如在实施例 3, 图 8 中图示的那样。这可能是因为颗粒的断裂产生了新的表面可以用于粘合。但是, 高浓度的木糖醇抵消了这种效应。

[0252] 从图 16 和 17 并结合实施例 3 中的图 9 可以看出, 如果 dc 规格由如 Dicafos A (磷酸二钙) 具有多晶性质并导致有孔结构的颗粒构成, 片剂将与如 Sturcal L 和 Tricafos P 具有几微米尺寸的有孔颗粒时看到的具有相同的抗碎强度。

[0253] 根据本实施例可以得出结论, 当使用不好的粘合剂例如木糖醇时, 为了获得令人满意的片剂抗碎强度, 含钙化合物需要具有下列特点:

[0254] 对于碳酸钙来说:

[0255] ● 多晶的颗粒

[0256] ● 颗粒应该具有有孔的结构

[0257] 对于磷酸钙来说:

[0258] 具有几微米的平均粒度的颗粒

[0259] ○ 颗粒应该具有多晶的本质

[0260] ○ 颗粒应该具有有孔的结构

[0261] ● DC 规格的颗粒

[0262] ○ 颗粒的有孔结构是有利的

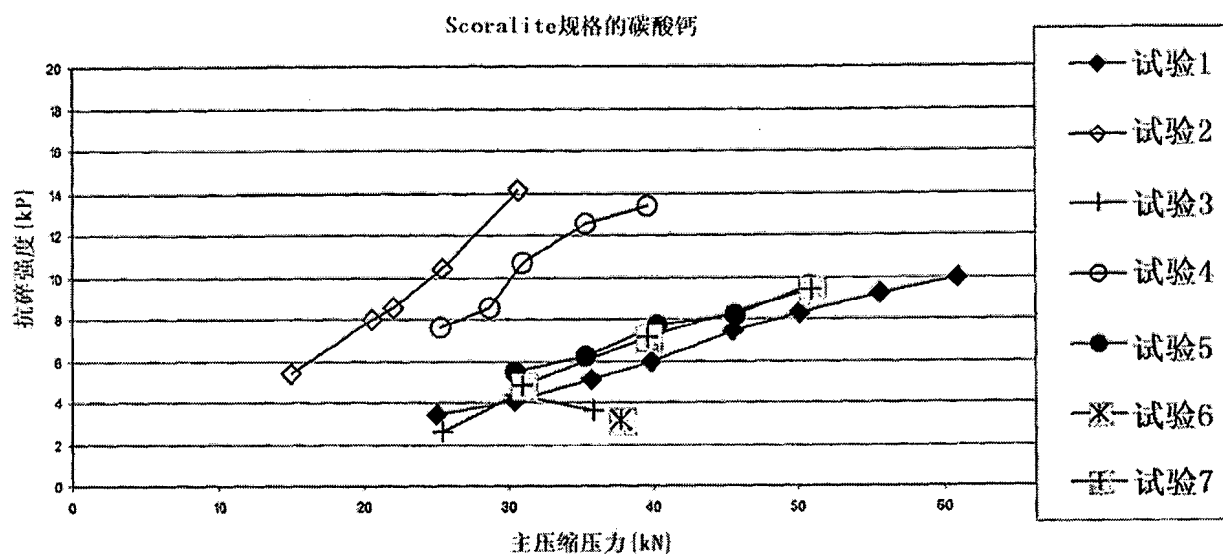


图 1

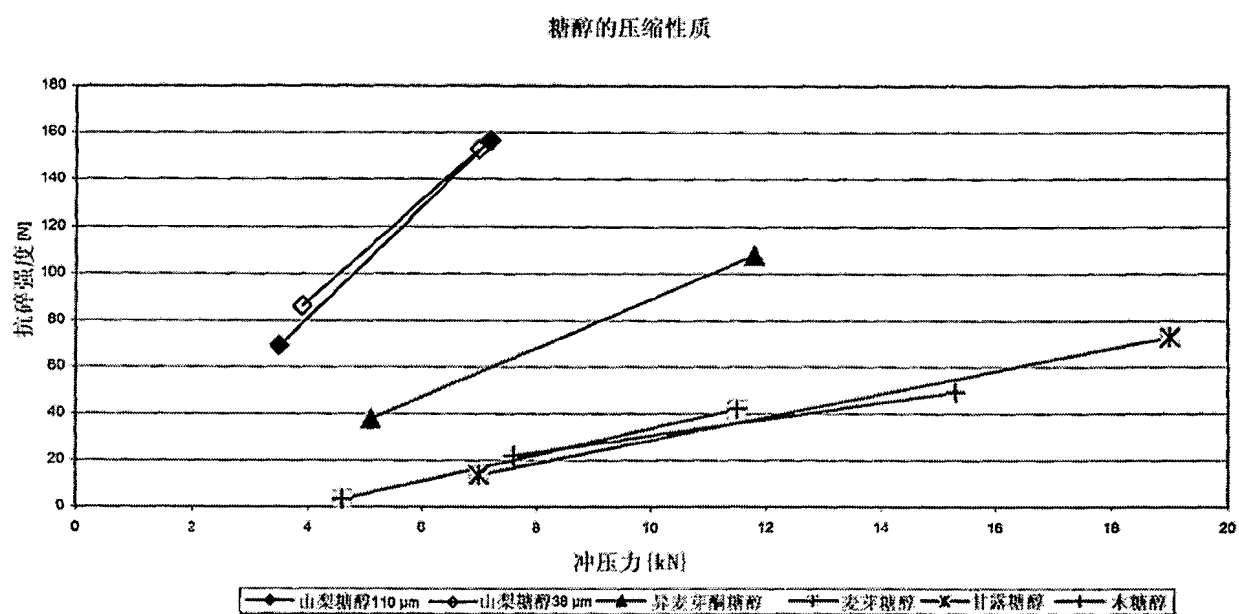


图 2

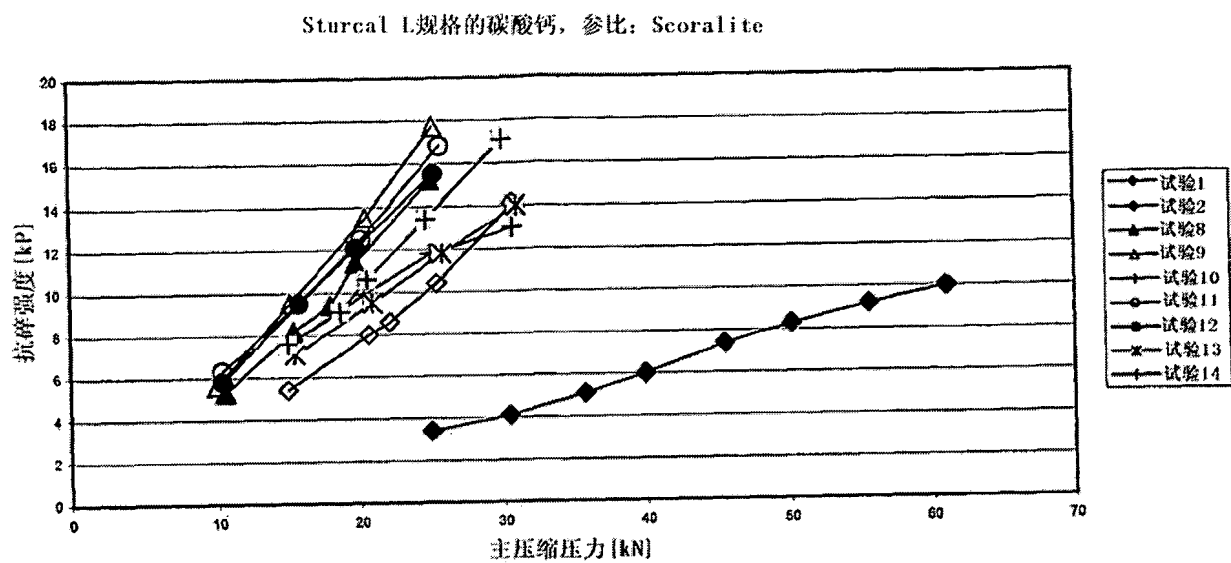


图 3

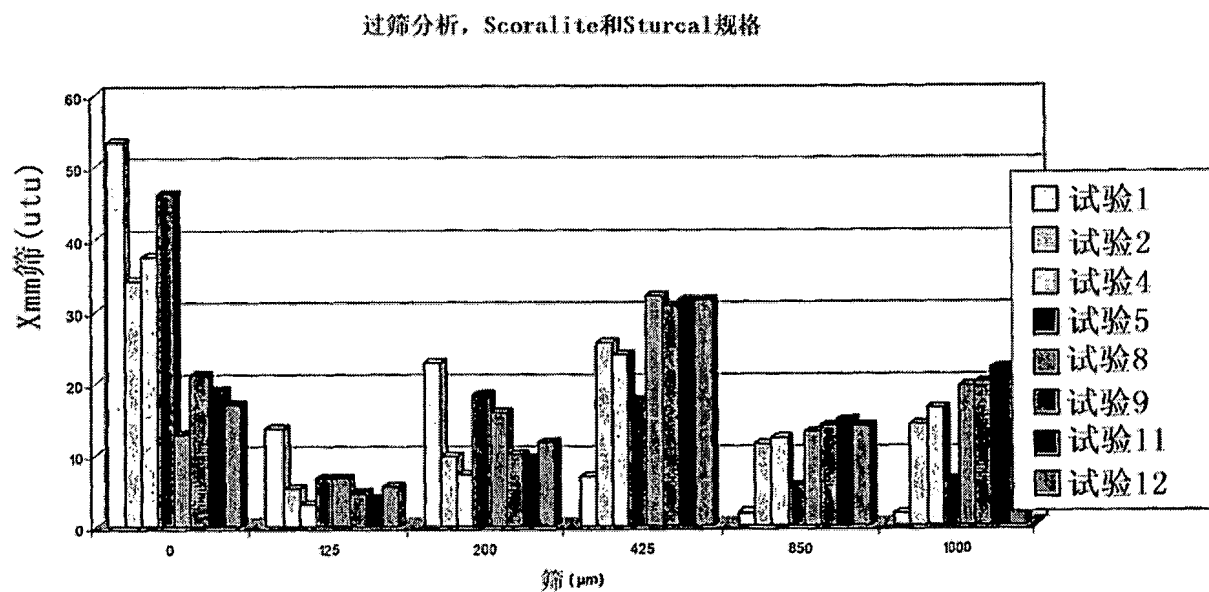


图 4



Tri-Cafos P规格的磷酸钙

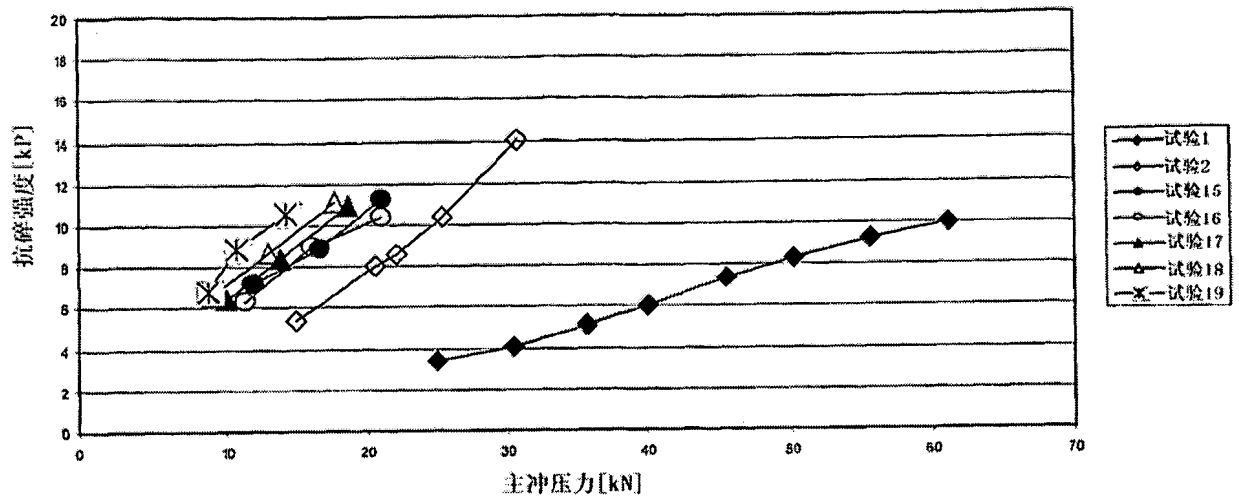


图 5

Di-Cafos PA规格的磷酸钙

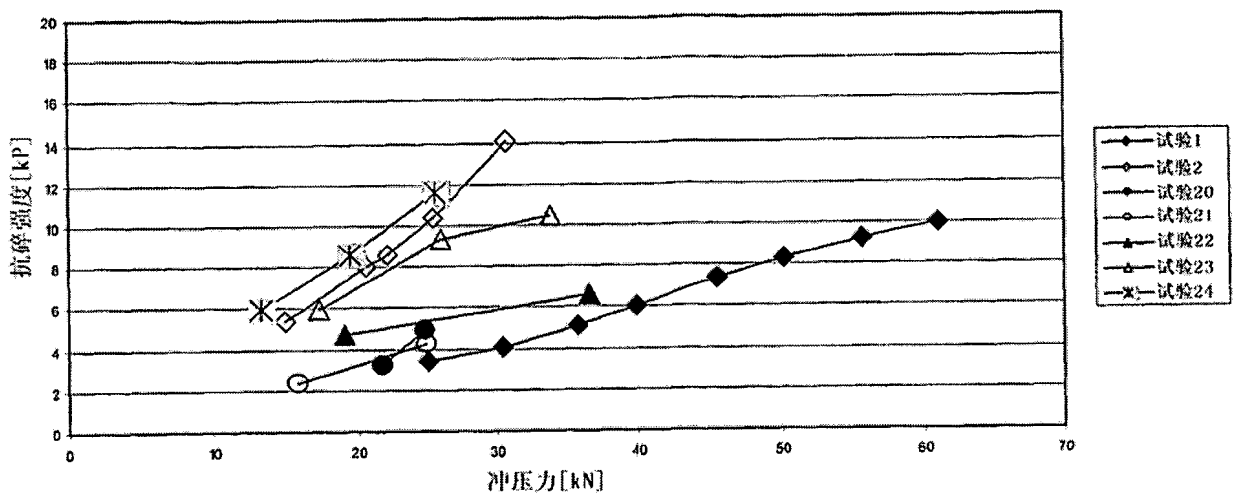


图 6

Cafos DB规格的磷酸钙

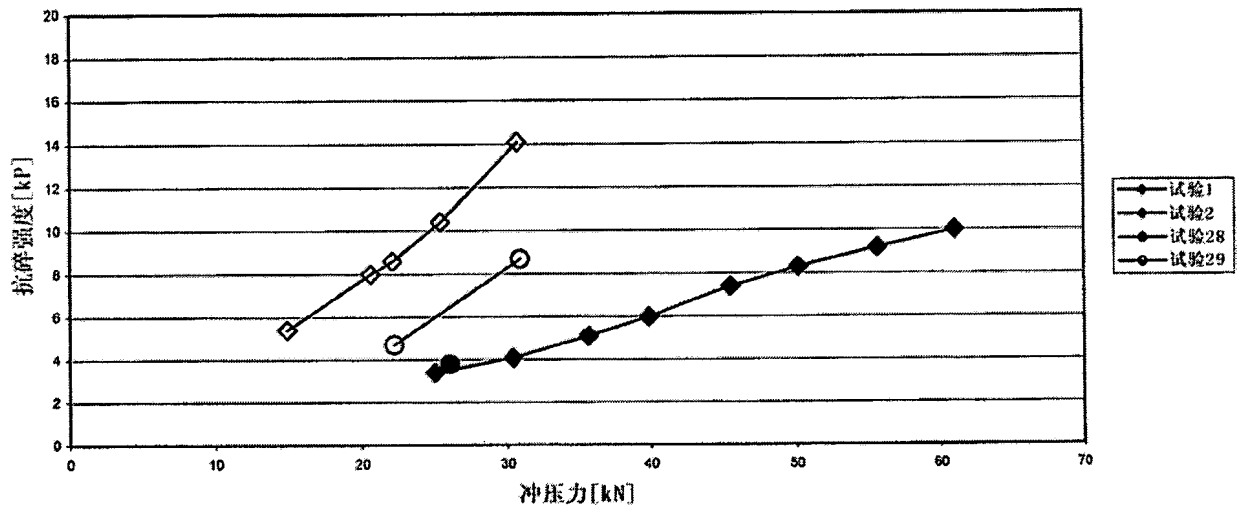


图 7

Tri-Cafos S规格的磷酸钙

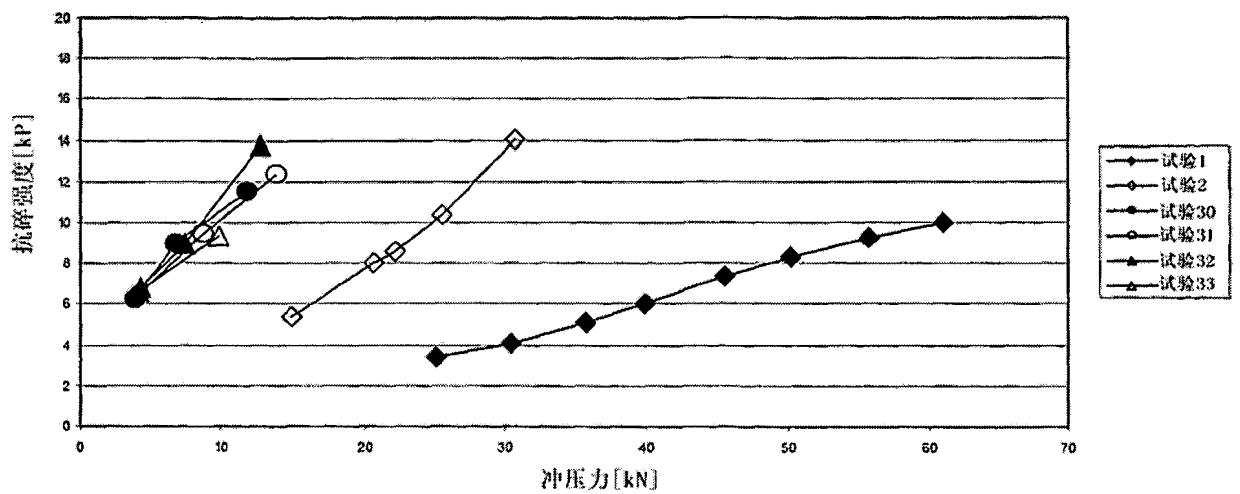


图 8

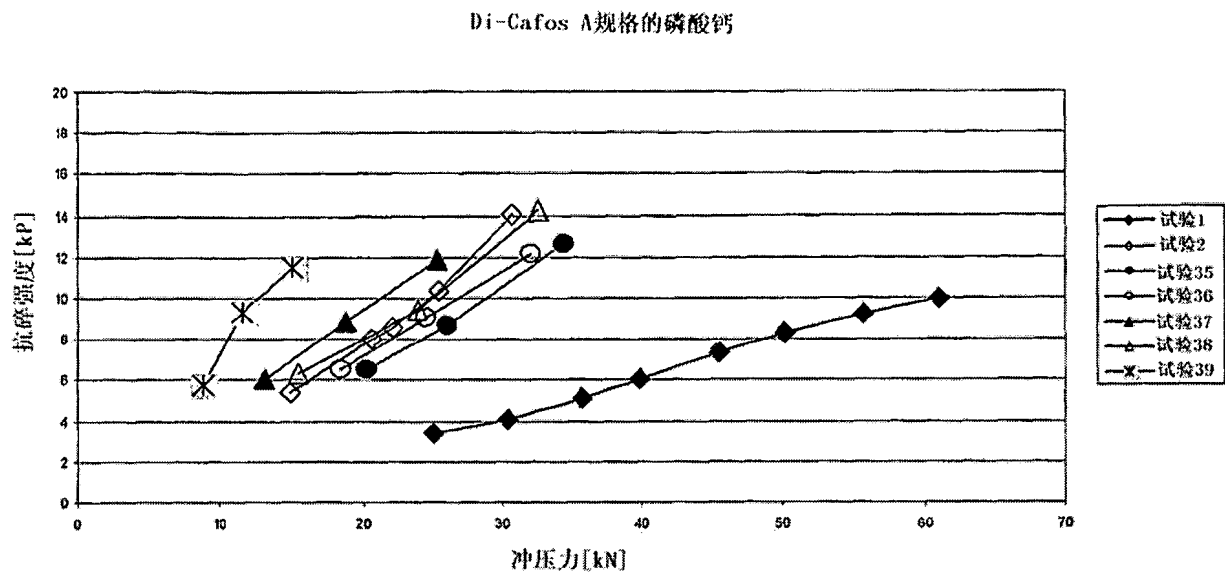


图 9

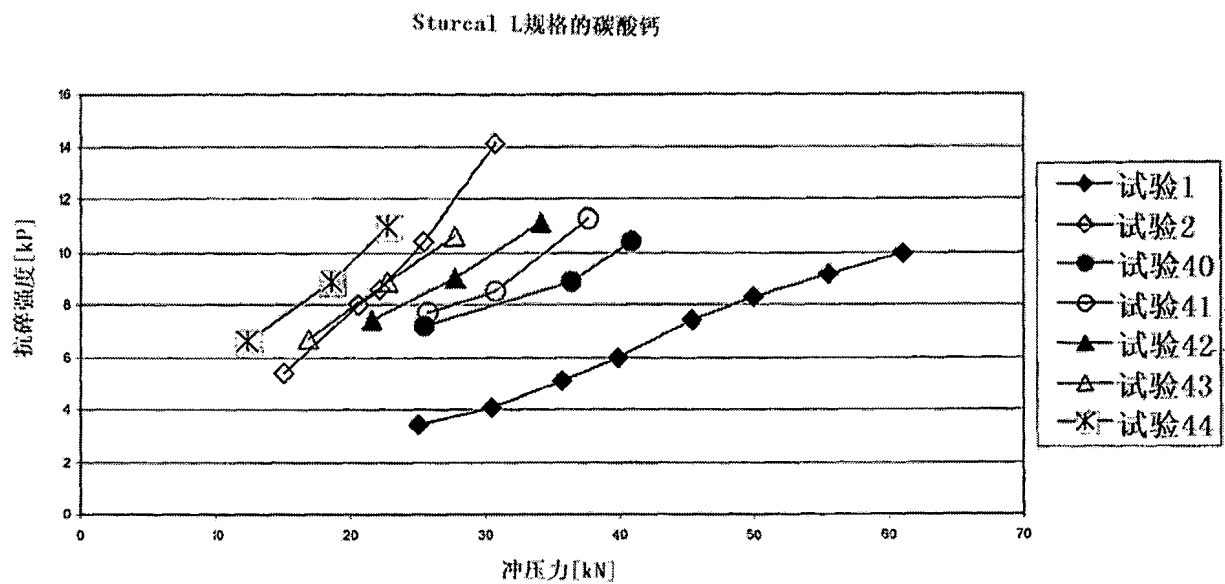


图 10

Tri-Cafos P规格的磷酸钙

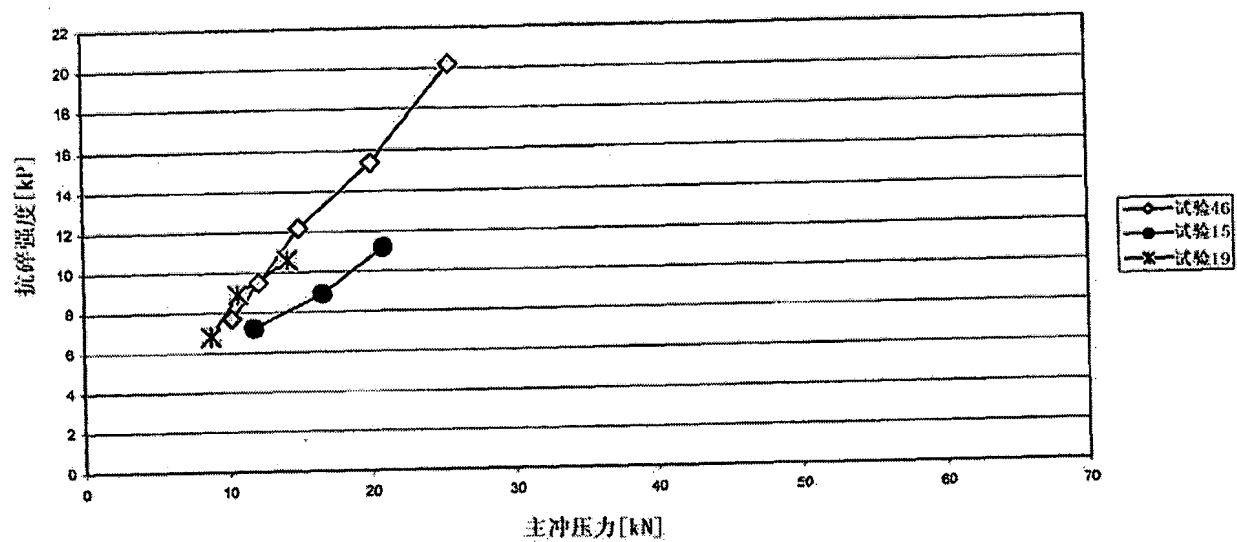


图 11

Sturcal L规格的碳酸钙, 粉末

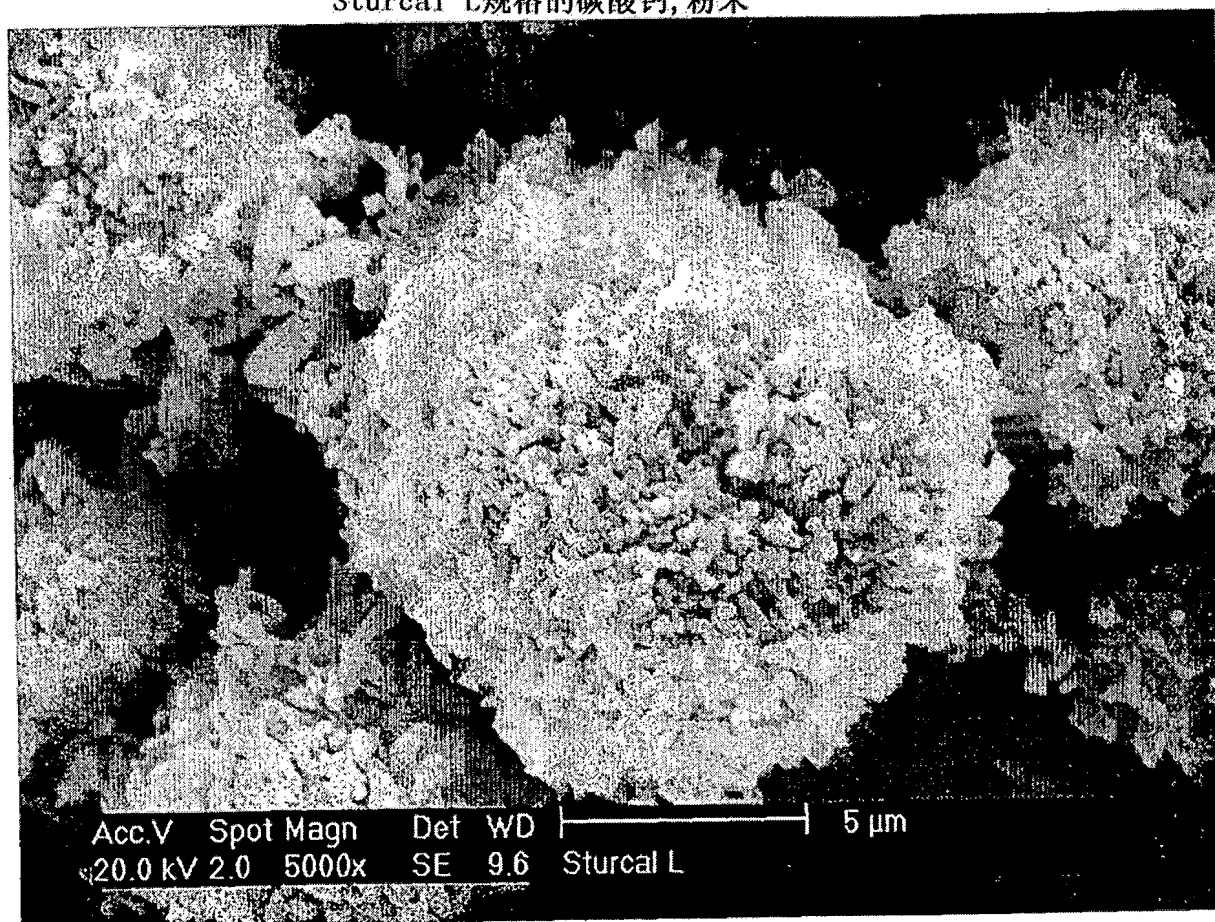


图 12

Sturcal L规格的碳酸钙，片剂横切面，试验43

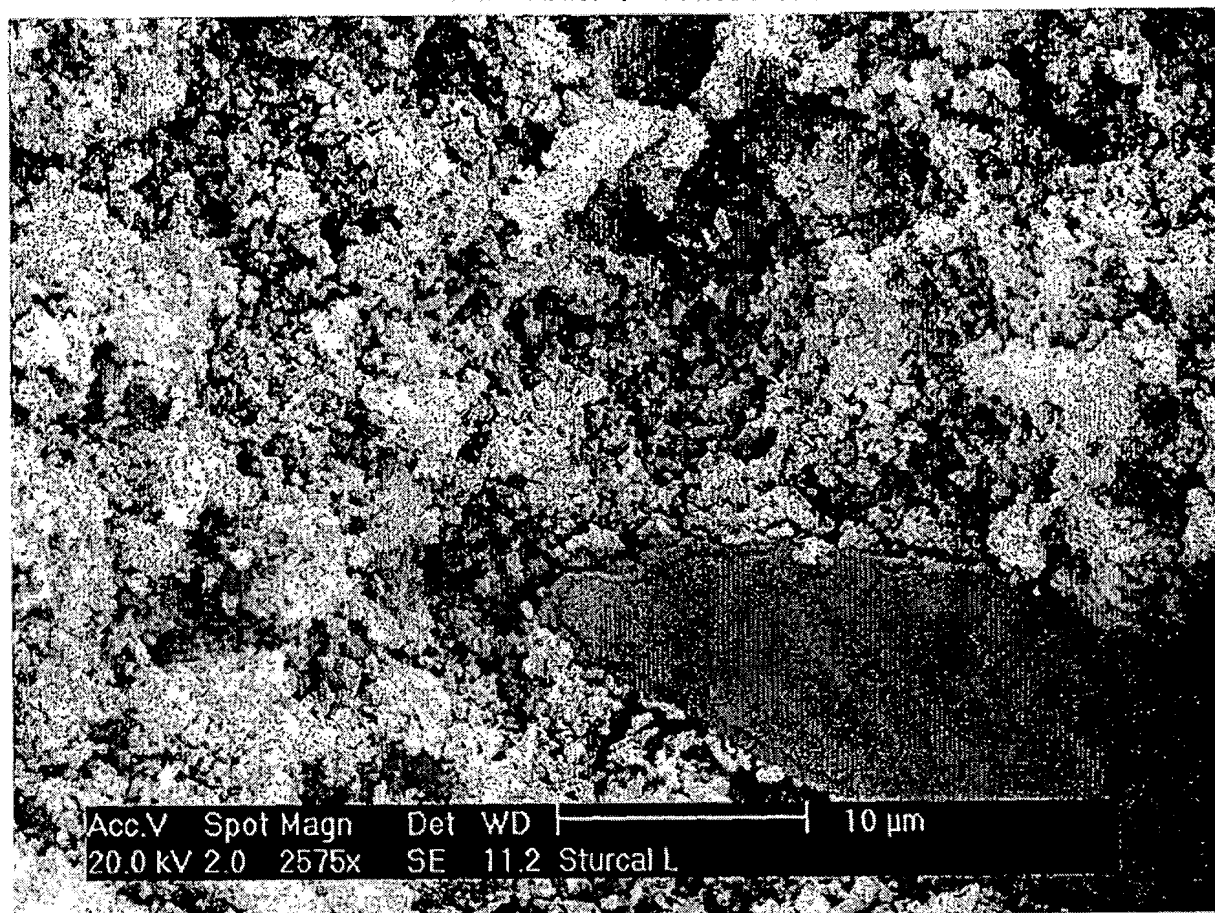


图 13

Tricafos P规格的磷酸三钙，粉末

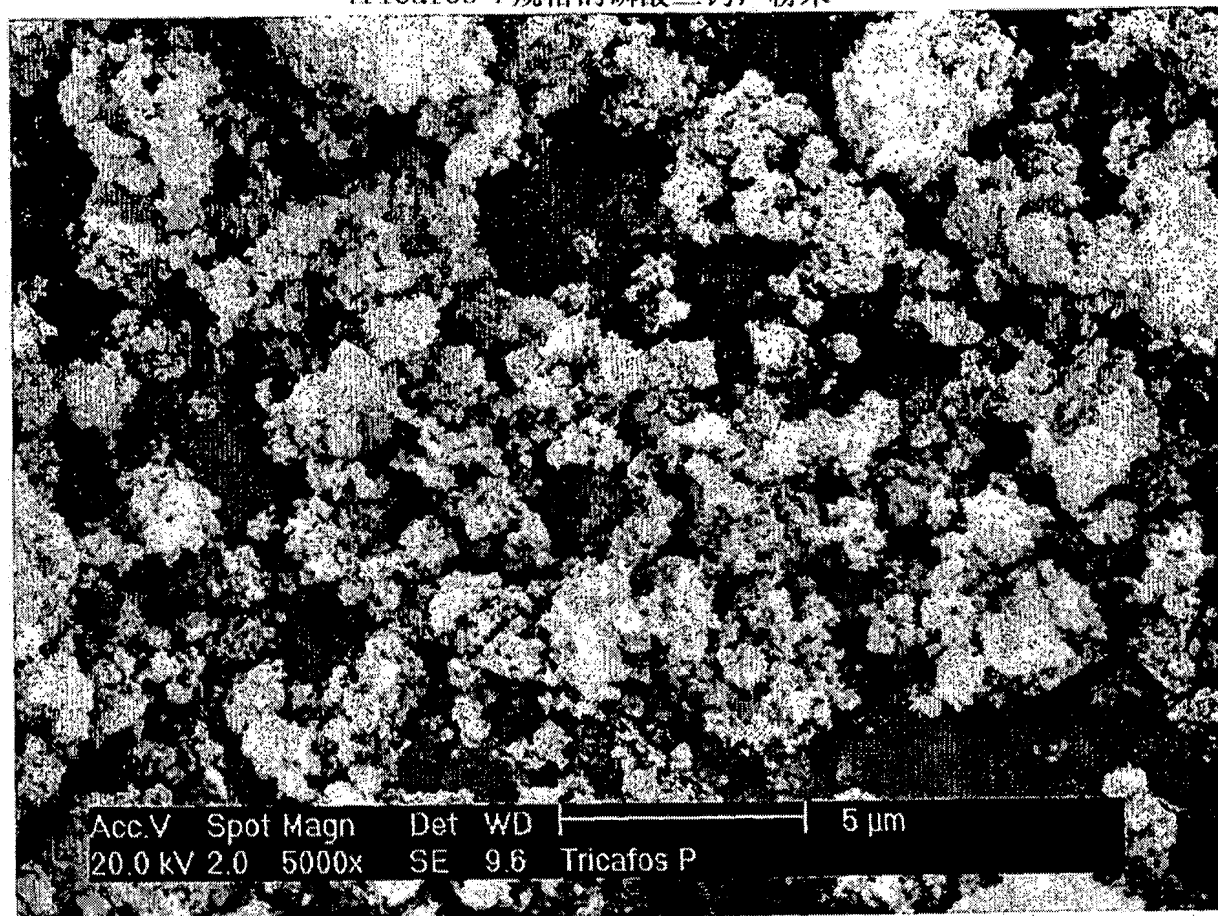


图 14

Tricafos P规格的磷酸三钙，片剂横切面，试验18

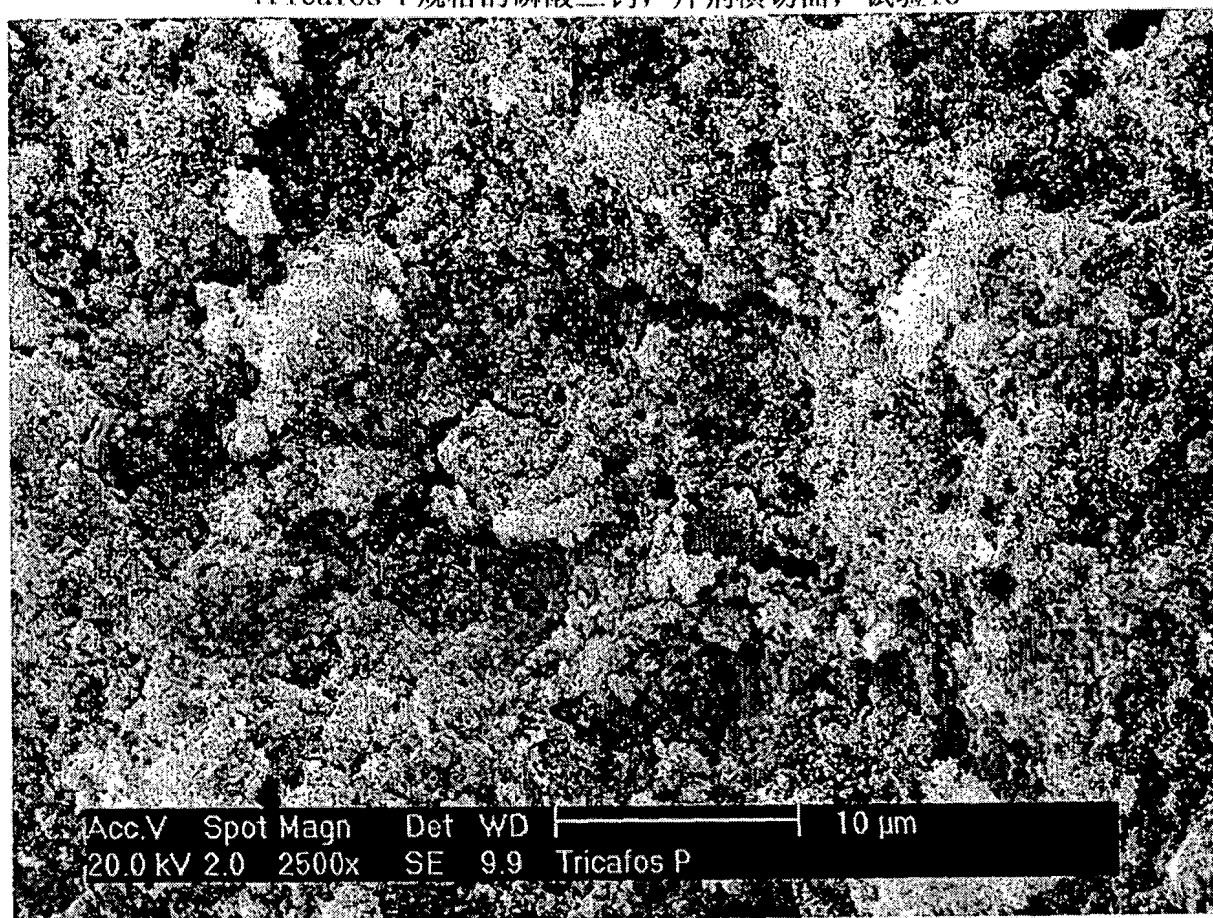


图 15

Dicafos A规格的磷酸二钙，粉末

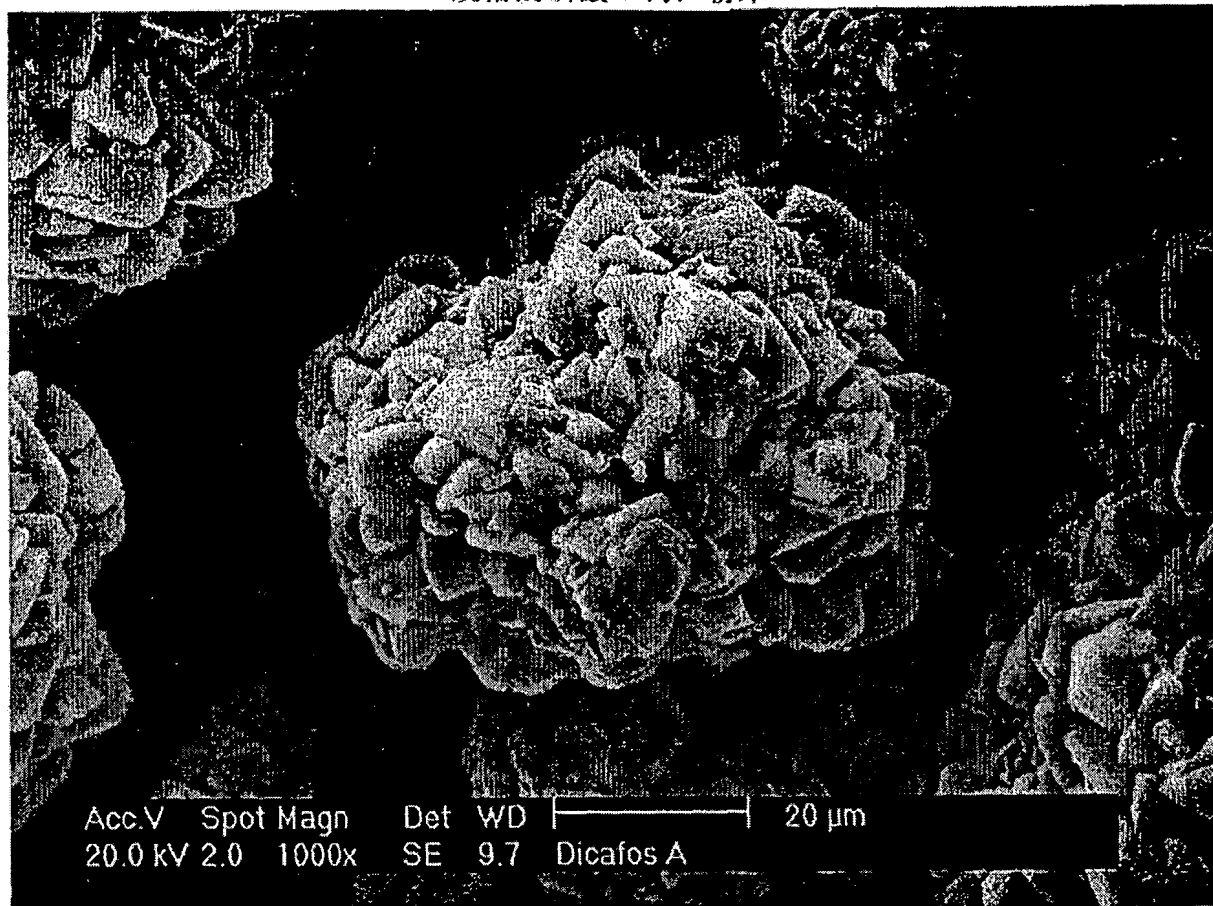


图 16



Dicafos A规格的磷酸二钙，片剂横切面，试验38

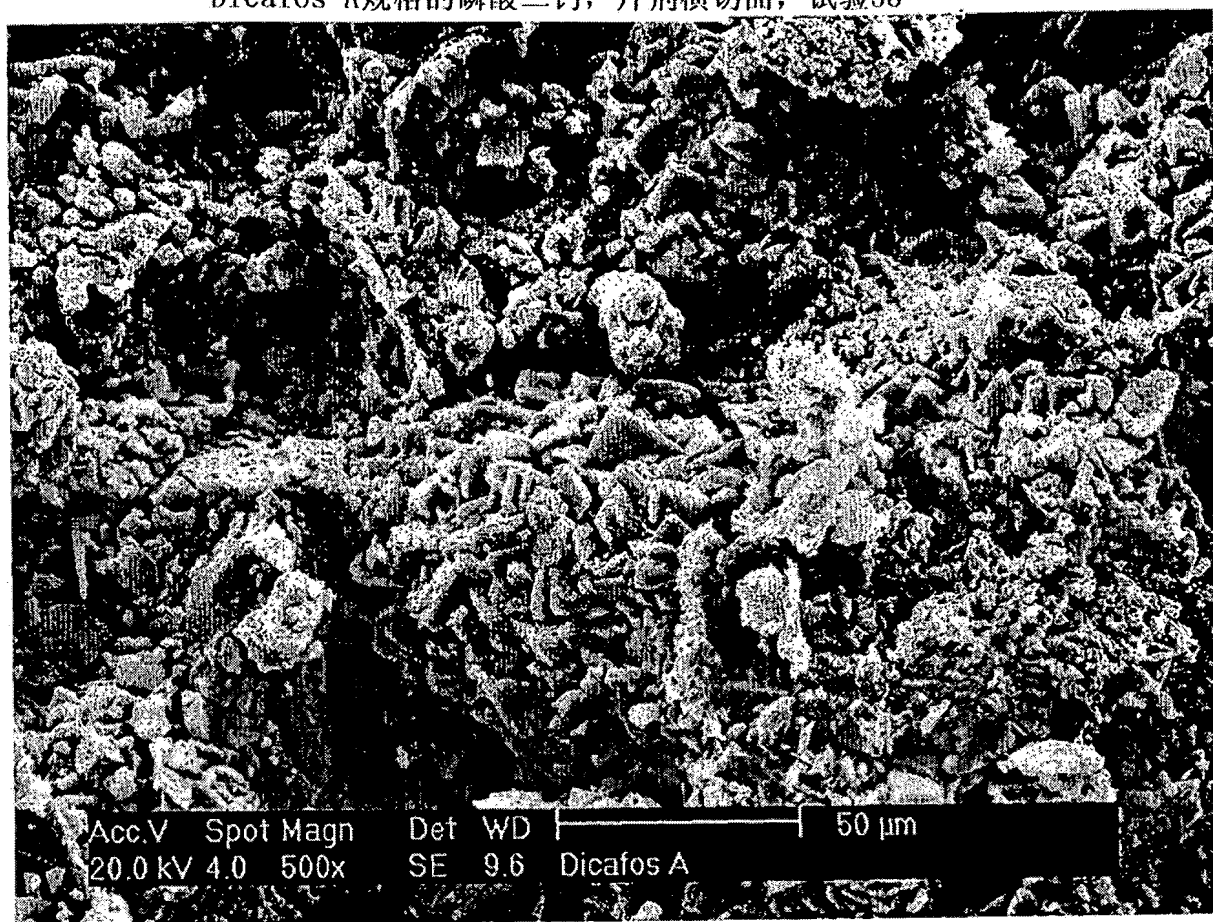


图 17

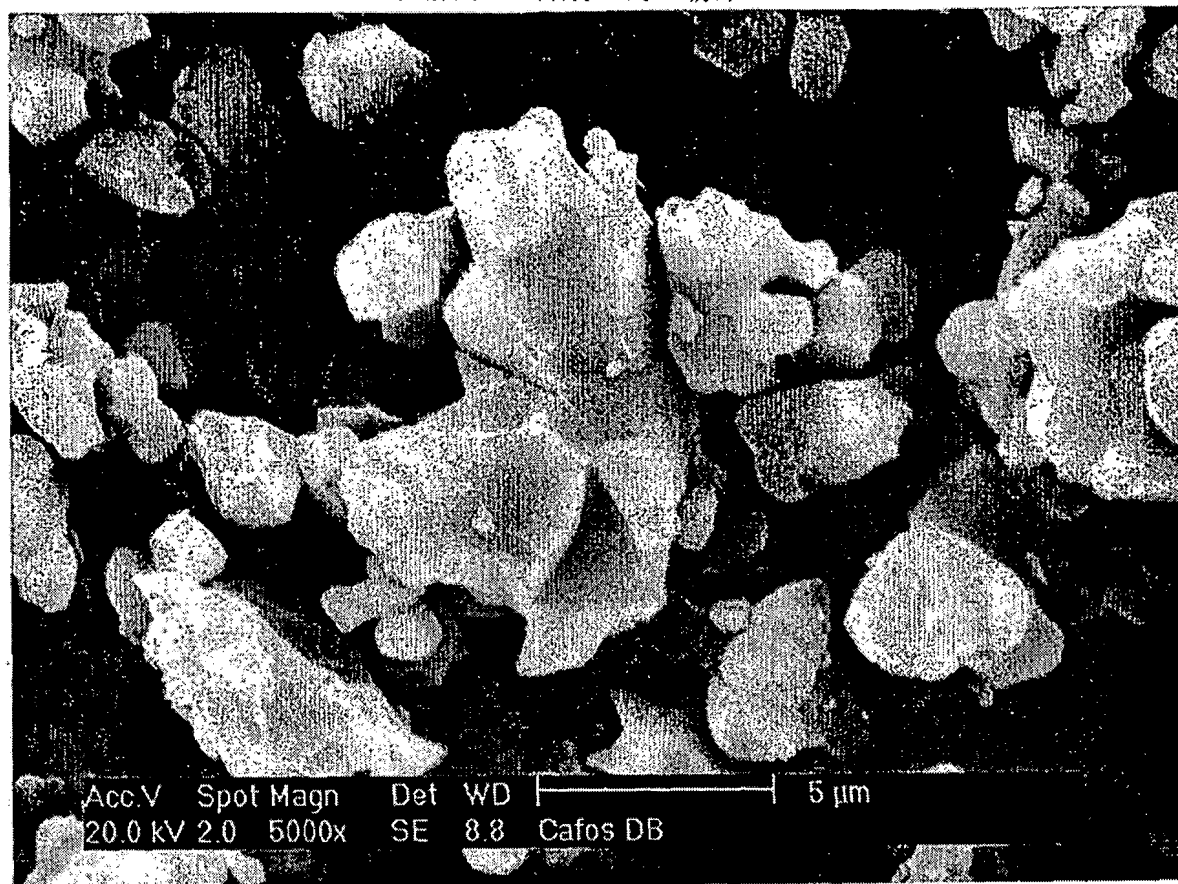
Cafos DB规格的 $\beta$ -磷酸三钙, 粉末

图 18

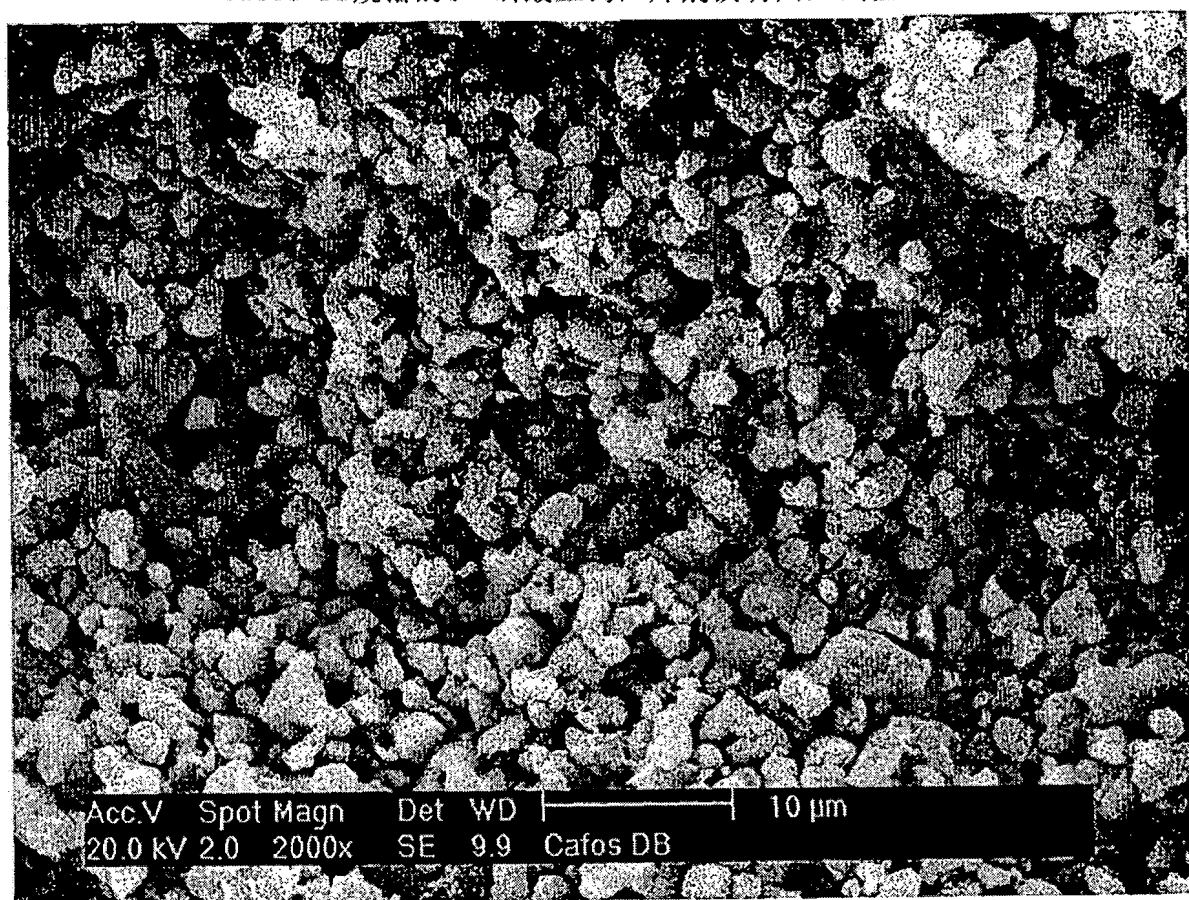
Cafos DB规格的 $\beta$ -磷酸三钙，片剂横切面，试验28

图 19

Tricafos S规格的磷酸三钙，粉末

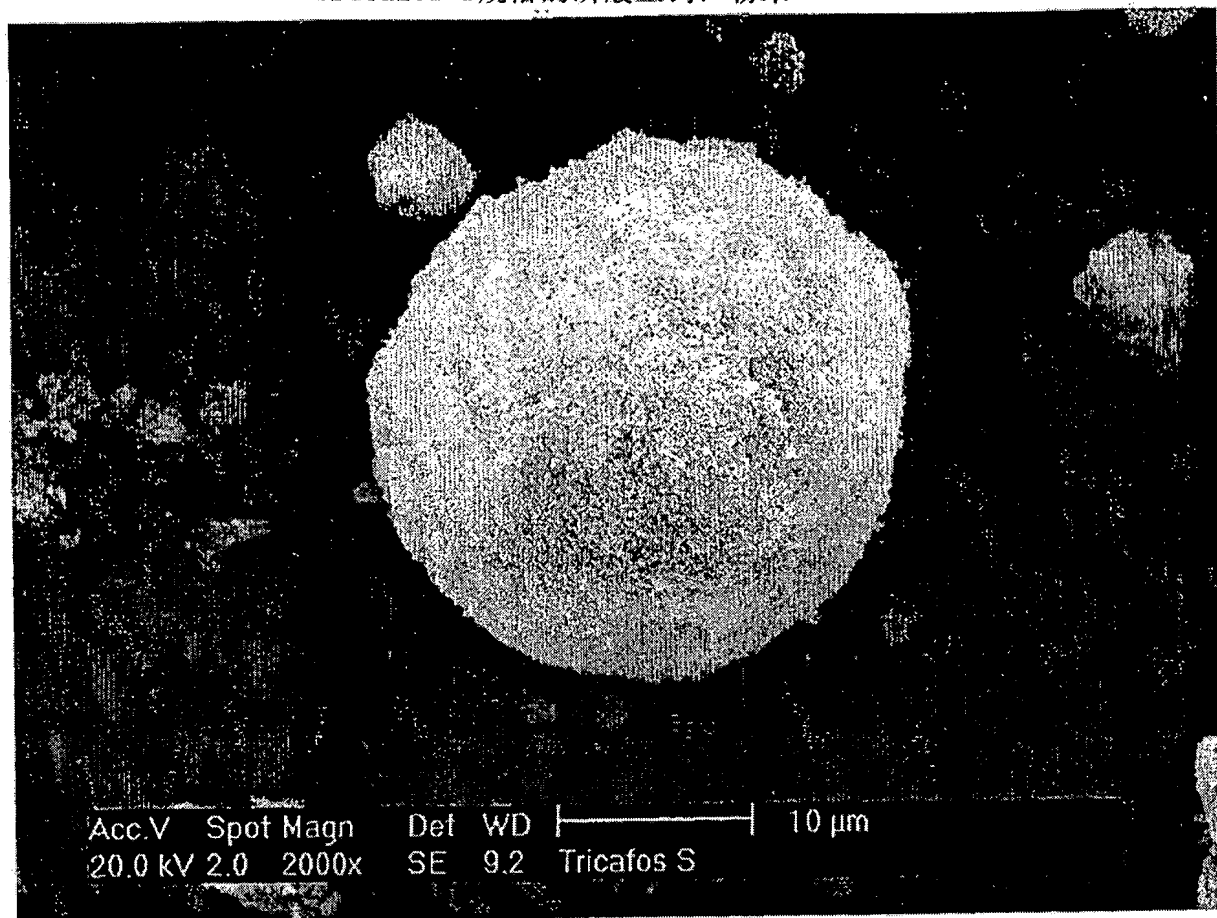


图 20

Tricafos S规格的磷酸三钙，片剂横切面，试验33

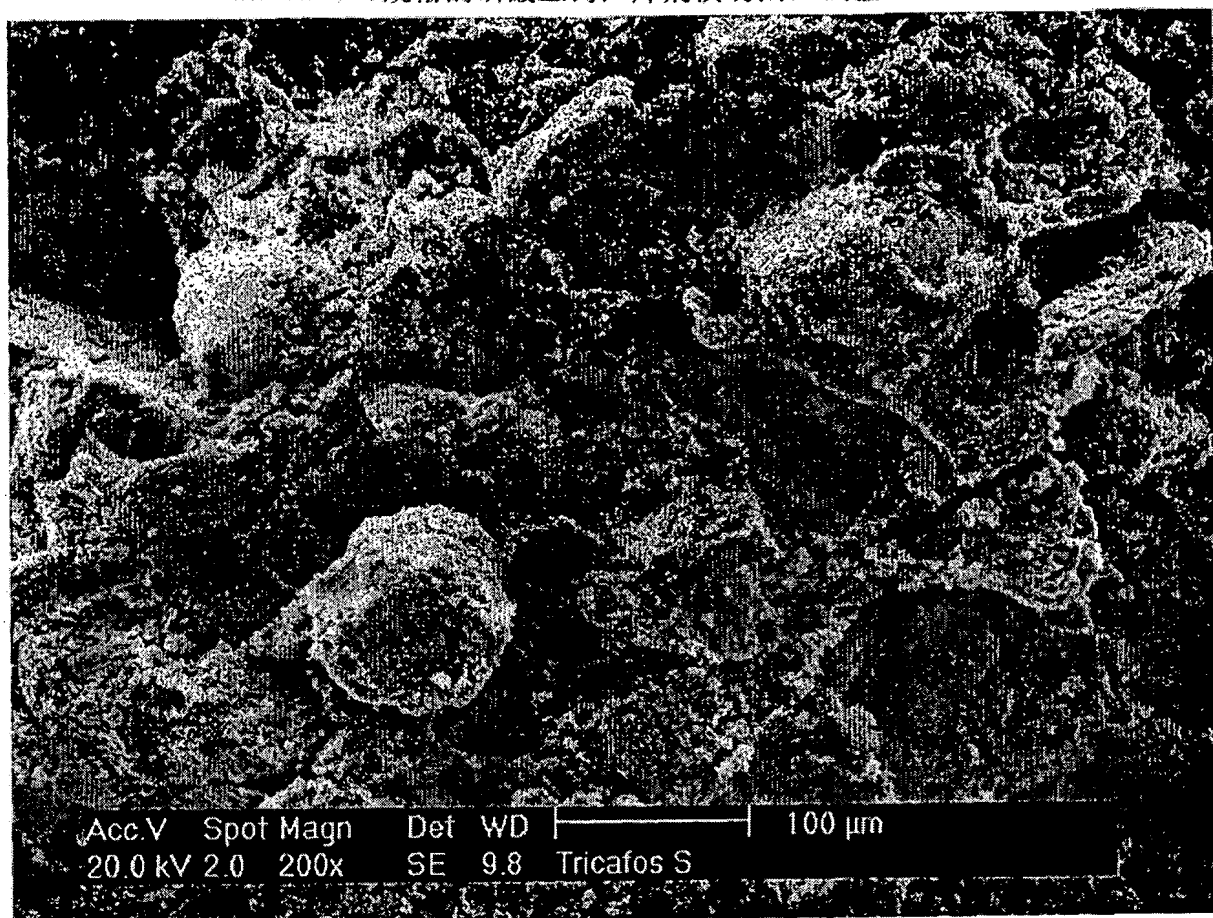


图 21

Dicafos PA规格的磷酸二钙，粉末

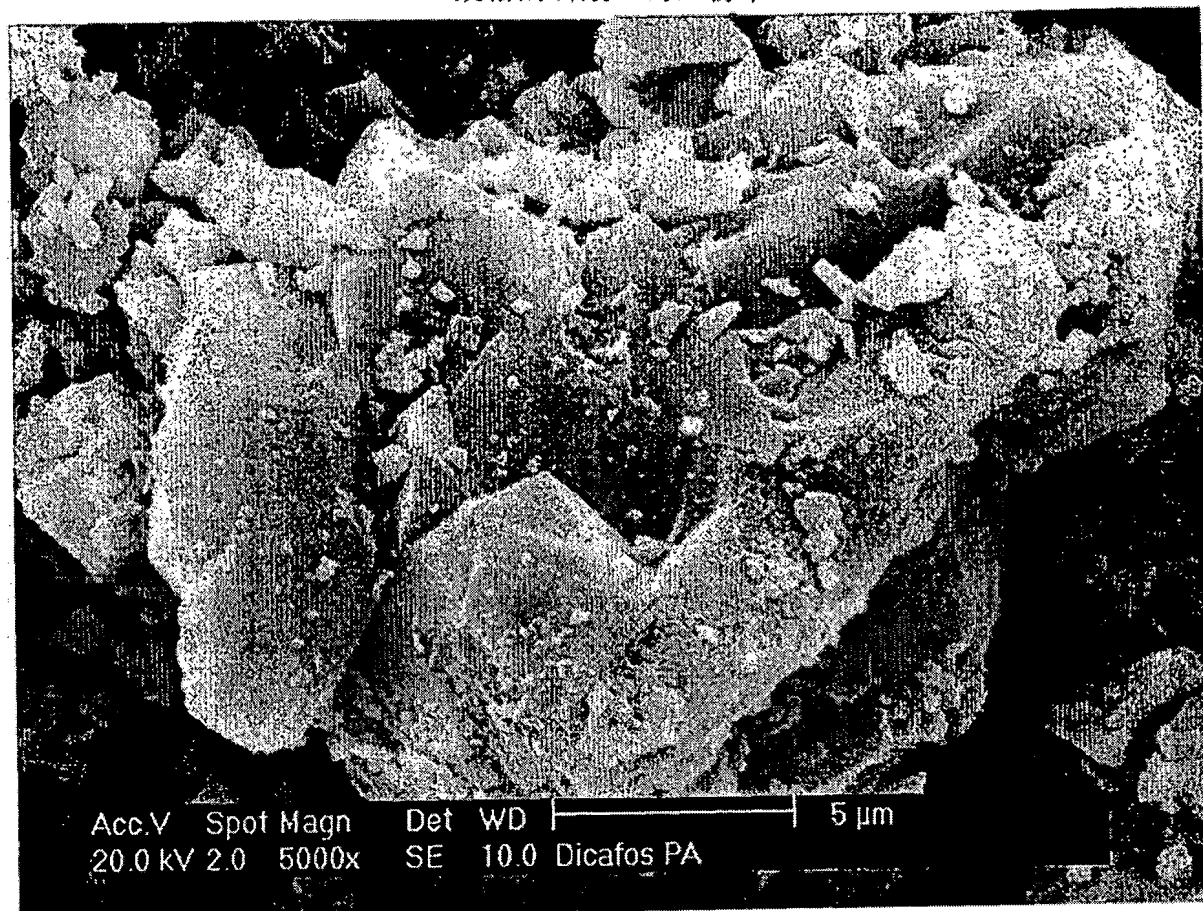


图 22

Dicafos PA规格的磷酸二钙，片剂横切面，试验23

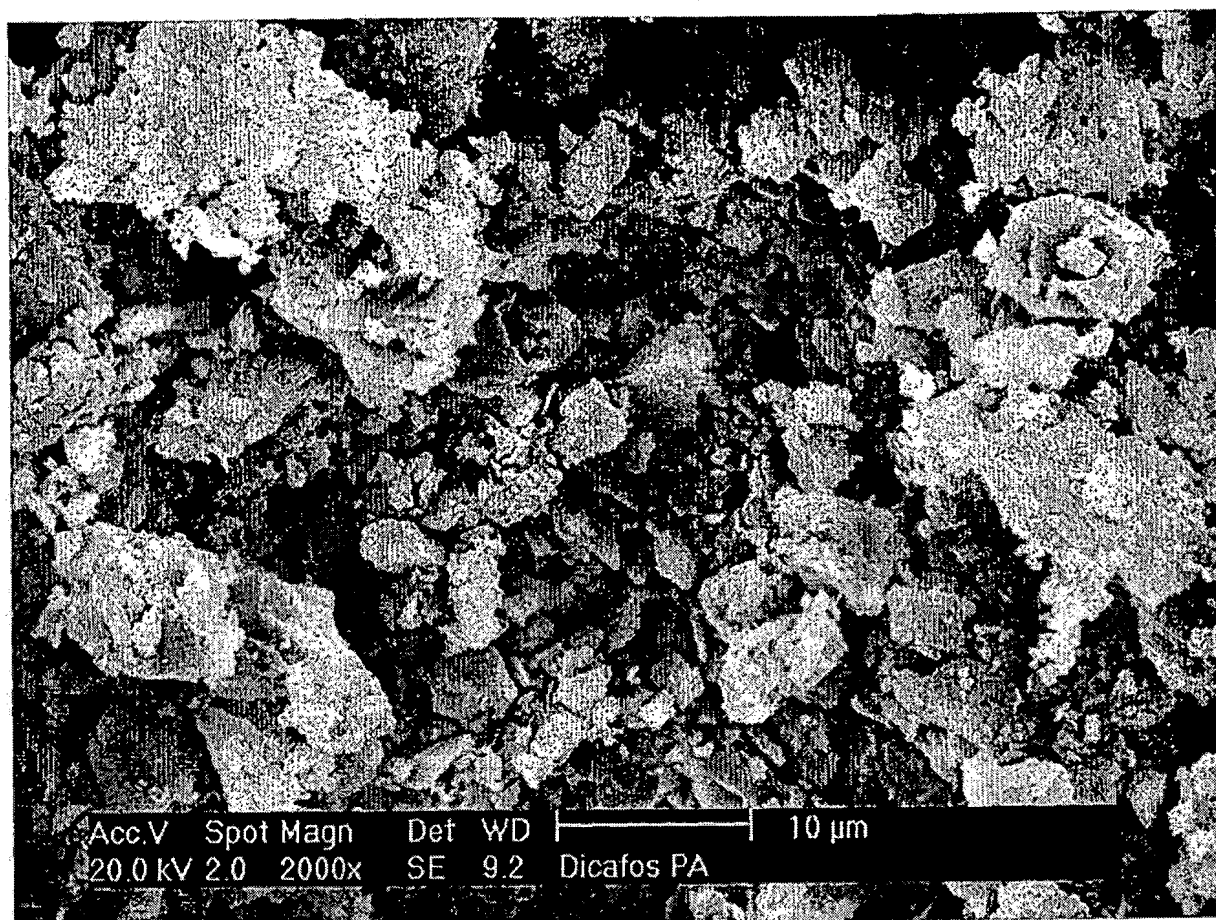


图 23

Chinese title: 预先压实的含钙组合物

English title: PRE-COMPACTED CALCIUM-CONTAINING COMPOSITIONS

### Abstract

The invention relates to PRE-COMPACTED CALCIUM-CONTAINING COMPOSITIONS.

A pre-compacted material comprising one or more calcium-containing compounds and one or more sugar alcohols, wherein the calcium-containing compound having a polycrystalline porous structure. The pre-compacted material is preferably obtained by roller compaction and is suitable for use in the further processing of the pre-compacted material into composition like e.g. tablets.