

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/66

A61K 9/20



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192826.0

[43]公开日 1997 年 4 月 9 日

[11] 公开号 CN 1147202A

[22]申请日 95.4.24

[30]优先权

[32]94.4.29 [33]US[31]08 / 236,904

[86]国际申请 PCT / US95 / 04965 95.4.24

[87]国际公布 WO95 / 29679 英 95.11.9

[85]进入国家阶段日期 96.10.28

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 A · V · 卡达里

K · A · 克兰马

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 张元忠

权利要求书 5 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 双磷酸的湿法成粒制剂

[57]摘要

通过湿法成粒片剂制剂制备了双磷酸及其盐的药物组合物。这些药物组合物在治疗涉及钙或磷酸盐代谢失调的疾病中是有用的,具体地说,可治疗和预防涉及骨吸收的疾病,特别是骨质疏松症、佩吉特氏症、恶性高钙血症和转移性骨性疾病。制备这些组合物时没有加入粘合剂;药物本身可代替作为粘合剂。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种制备含有一种选自以下的活性组分的片剂的方法:

4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

N - 甲基 - 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

5 4 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

3 - 氨基 - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

3 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

1 - 羟基 - 3 - (N - 甲基 - N - 戊基氨基)亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

10 1 - 羟基 - 2 - [3 - 吡啶基]亚乙基 - 1,1 - 双膦酸; 以及

4 - (羟基亚甲基 - 1,1 - 双膦酸)哌啶;

或其可药用盐;

该方法包括:

(1) 形成活性组分与稀释剂的粉状混合物,

15 (2) 把粉状混合物与水通过湿法成粒以形成颗粒,

(3) 把颗粒干燥以除去水分, 以及

(4) 压缩干燥过的颗粒混合物成为所需的片状形式。

2. 权利要求 1 的方法, 其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

20 3. 权利要求 1 的方法, 其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物。

4. 一种制备含有一种选自以下的活性组分的片剂的方法:

4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

N - 甲基 - 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

25 4 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;

3 - 氨基 - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

3 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

1 - 羟基 - 3 - (N - 甲基 - N - 戊基氨基)亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

30 1 - 羟基 - 2 - [3 - 吡啶基]亚乙基 - 1,1 - 双膦酸; 以及

4 - (羟基亚甲基 - 1,1 - 双膦酸)哌啶;

或其可药用盐;

该方法包括:

(1) 用一台混合器诸如行星式或高剪切力成粒机在 3 至 25 分钟内使活性组分与稀释剂形成粉状混合物,

5 (2) 通过加入水同时混合 2 至 30 分钟使粉状混合物湿法成粒以形成颗粒,

(3) 通过用加热过的空气干燥颗粒 10 分钟至 24 小时以除去水分,

(4) 碾磨干燥过的颗粒使有均匀的大小,

10 (5) 往干燥和碾磨过的颗粒状物中加入一种崩解剂并混合 2 至 30 分钟,

(6) 往含有崩解剂的混合物中加入一种润滑剂并混合 30 秒至 20 分钟, 以及

(7) 压缩这种干燥的颗粒混合物成为所需的片状形式。

15 5. 权利要求 4 的方法, 其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸。

6. 权利要求 4 的方法, 其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物。

7. 权利要求 4 的方法, 其中稀释剂选自: 乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、甘露糖醇、粉状纤维素和预胶凝化的淀粉。

20 8. 权利要求 7 的方法, 其中稀释剂是乳糖和微晶纤维素。

9. 权利要求 8 的方法, 其中乳糖是无水乳糖 NF, 微晶纤维素是 Avicel PH101。

10. 权利要求 4 的方法, 其中崩解剂选自改性淀粉、改性纤维素聚合物、croscarmellose 钠盐或它们的结合。

25 11. 权利要求 10 的方法, 其中崩解剂是 croscarmellose 钠盐。

12. 权利要求 11 的方法, 其中崩解剂是 croscarmellose 钠盐 NF A 型

13. 权利要求 4 的方法, 其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、丙二醇、十二烷基磺酸钠、油酸磺酸钠、与硬脂酸盐和滑石混合的月桂酸钠以及硬脂酰基富马酸钠。

14. 权利要求 13 的方法, 其中润滑剂是硬脂酸镁。

15. 权利要求 4 的方法, 其包括以下步骤:

(1) 用一台高剪切力成粒机混合 3 至 5 分钟，以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸、微晶纤维素和乳糖的粉状混合物，

5 (2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物，同时混合 3 至 5 分钟时间以用高剪切力成粒机使粉状混合物成粒，

(3) 在一台流化床上用加热过的空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时或在一种盘式干燥器中干燥 12 至 24 小时以除去水分，

(4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成均匀的大小，

10 (5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟，

(6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂，并用一台螺条混合器或行星式混合器进行混合 3 至 8 分钟，

15 (7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式，以及

(8) 脱尘并储存片剂。

16. 权利要求 4 的方法，其包括以下步骤：

20 (1) 用一台行星式成粒机混合 10 至 25 分钟，以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸、微晶纤维素和乳糖的粉状混合物，

(2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物，同时混合 3 至 10 分钟时间以用这种行星式成粒机使粉状混合物成粒，

25 (3) 在一台流化床上用加热过的空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时或在一种盘式干燥器中干燥 12 至 24 小时以除去水分，

(4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成的均匀的大小，

(5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟，

30 (6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂，并用一台螺条混合器或行星式成粒机进行混合 3 至 8 分钟，

(7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物或为所需的片状形式，以及

(8) 脱尘并储存片剂。

17. 权利要求 4 的方法，其包括以下步骤：

5 (1) 用一台高剪切力成粒机混合 3 至 5 分钟，以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸，Avicel PH101 微晶纤维素和乳糖的粉状混合物，

(2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物，同时混合 3 至 5 分钟时间，用高剪切力成粒机使粉状混合物成粒，

10 (3) 用一台流化床干燥器用热空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时以除去水分，

(4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成均匀的大小，

15 (5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟，

(6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂，并用一台螺条混合器进行混合 3 至 8 分钟，

(7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式，以及

20 (8) 脱尘并储存片剂。

18. 一种含有一种选自下列化合物作为活性组分的固体剂型：

4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

N - 甲基 - 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

4 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

25 3 - 氨基 - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

3 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

1 - 羟基 - 3 - (N - 甲基 - N - 戊基氨基) 亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

1 - 羟基 - 2 - [3 - 吡啶基] 亚乙基 - 1,1 - 双膦酸；以及

30 4 - (羟基亚甲基 - 1,1 - 双膦酸) 哌啶；

或其可药用盐；

其中剂型是通过权利要求 1 的方法来制备的。

19. 一种药物组合物，其含有大约 0.5 至 25%(重量)的一种选自下列化合物的活性组分：

4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

N - 甲基 - 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

5 4 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸；

3 - 氨基 - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

3 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

1 - 羟基 - 3 - (N - 甲基 - N - 戊基氨基)亚丙基 - 1,1 - 双膦酸；

10 1 - 羟基 - 2 - [3 - 吡啶基]亚乙基 - 1,1 - 双膦酸；以及

4 - (羟基亚甲基 - 1,1 - 双膦酸)吡啶；

或其可药用盐；以及大约 30 至 70%(重量)的无水乳糖或含水的快速流动的乳糖；大约 30 至 50 % (重量)的微晶纤维素以及大约 0.1 至 2 % (重量)的硬脂酸镁。

15 20. 权利要求 19 的药物组合物，其含有大约 1 至 25 % (重量)的活性组分，大约 40 至 60 % (重量)的无水乳糖；大约 35 % 至 45 % (重量)的微晶纤维素；大约 0.5 至 2 % (重量)的 croscarmellose 钠以及大约 0.1 至 1 % (重量)的硬脂酸镁。

20 21. 权利要求 18 的药物组合物，其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸。

22. 权利要求 18 的药物组合物，其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物。

23. 权利要求 20 的药物组合物，其中活性组分是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物。

25 24. 一种由权利要求 23 的药物组合物制备的片剂。

25. 一种由权利要求 18 的药物组合物制备的片剂。

说明书

双膦酸的湿法成粒制剂

本发明的背景

5 药物工业应用各种方法来把药剂化合到片剂制剂中。具体地说，湿法成粒是最流行的方法之一。用湿法成粒制备的片剂一般需要加入一种粘合剂来使片剂保持粘在一起。

已有许多种双膦酸被公开用来治疗和预防涉及骨吸收的疾病。一些有代表性的实例可在下列专利中找到：

10 美国专利 NO.3962432；美国专利 NO.4054598；
美国专利 NO.4267108；美国专利 NO.4327039；
美国专利 NO.4621077；美国专利 NO.4624947；
美国专利 NO.4746654；美国专利 NO.4922077 以及 EPO 专利公开 NO.0252504。但是双膦酸片剂制剂的标准方法遇到一些困难。

15 湿法成粒制剂需要有一种被称为“粘合剂”的试剂，它与水接触时溶胀或开始溶解，形成类凝胶稠性。传统上，在湿法成粒制剂中使用淀粉、淀粉糊、明胶、以及纤维素类诸如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等作为粘合剂的（参看 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed, (Mack 出版公司：Easton, PA, 1990) 第 1635 - 36 页）。在用干法成粒制剂来制备组
20 合物时可使用微晶纤维素诸如 Avicel PH101 作为粘合剂或助压缩剂，但微晶纤维素在湿法成粒制剂中主要的功能是作为填充剂，因为在湿润时微晶纤维素即失去了它的大部分粘合性能。

湿法成粒工艺有助于形成粉末的附聚物。这些附聚物被称为“颗粒”。本发明提供双膦酸的湿法成粒制剂以及它们的工艺，其中片剂
25 制剂并不含有任何粘合剂。代替它，药物本身即可作为粘合剂。不存在分开的粘合剂使制剂变得更简单，并把粘合剂对溶解作用所起的不利影响减至最小。消除粘合剂也简化了制剂的优化和鉴定。

本发明的描述

30 在第一个实施方案中本发明涉及用湿法成粒制剂来制备双膦酸的药物组合物的方法。这种方法使用双膦酸和最小量的其它加工助剂而不必加入粘合剂。这种片剂制剂是通过以下步骤制备的：

(1) 形成活性组分与稀释剂的粉状混合物，

- (2) 用水把粉末混合物湿法成粒以形成颗粒,
- (3) 干燥颗粒以除去水分, 以及
- (4) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片剂形式。

片剂的形状不是关键的。

5 更具体地说, 本发明的这一实施方案涉及一种制备含有双磷酸作为活性组分的片剂的方法, 这种方法包括:

(1) 用一台混合器诸如行星式或高剪切力成粒机在 3 至 25 分钟内使活性组分与稀释剂形成粉状混合物,

10 (2) 通过加入水同时混合 2 至 30 分钟使粉状混合物湿法成粒以形成颗粒,

(3) 在一种干燥器 (流化床或盘形的) 中用热空气干燥上述颗粒 10 分钟至 24 小时以除去水分,

(4) 碾磨干燥过的颗粒使有均匀的大小,

15 (5) 往干燥和碾磨过的颗粒状物中加入一种崩解剂并混合 2 至 30 分钟,

(6) 往含有崩解剂的混合物中加入一种润滑剂并混合 30 秒至 20 分钟, 以及

(7) 压缩这种已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式。

20 一种特别优选的方法是用一种高剪切力成粒机作为混合器, 它包括以下步骤:

(1) 用一台高剪切力成粒机混合 3 至 5 分钟, 以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双磷酸、微晶纤维素诸如 Avicel PH101 以及乳糖的粉状混合物,

25 (2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物, 同时混合 3 至 5 分钟时间以用高剪切力成粒机使粉状混合物成粒,

(3) 在一台流化床上用热空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时, 或者在一种盘式干燥器中干燥 12 至 24 小时以除去水分, 优选流化床,

30 (4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成均匀的大小,

(5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟,

(6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂，并用一台螺条混合器或行星式混合器进行混合 3 至 8 分钟，

5 (7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式，以及

(8) 脱尘并储存片剂。

另一种特别优选的方法是用一种行星式成粒机作为混合器并包括以下步骤：

10 (1) 用一台行星式成粒机混合 10 至 25 分钟，以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸、微晶纤维素诸如 Avicel PH101 以及乳糖的粉状混合物，

(2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物，同时混合 3 至 10 分钟时间以用这种行星式成粒机使粉状混合物成粒，

15 (3) 在一台流化床上用热空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时，或者在一种盘式干燥器中干燥 12 至 24 小时以除去水分，优选用流化床，

(4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成均匀的大小，

(5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟，

20 (6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂，并用一台螺条混合器或行星式成粒机进行混合 3 至 8 分钟，

(7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式，以及

25 (8) 脱尘并储存片剂。

还有另外一种特别优选的方法是用一台高剪切力成粒机作为混合器，它包括以下步骤：

30 (1) 用一台高剪切力成粒机混合 3 至 5 分钟，以形成 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸、微晶纤维素诸如 Avicel PH101 以及乳糖的粉状混合物，

(2) 通过加入水湿法成粒该粉状混合物，同时混合 3 至 5 分钟时间以用高剪切力成粒机使粉状混合物成粒，

(3) 在一台流化床干燥器用热空气干燥这种颗粒 10 分钟至 1 小时以除去水分,

(4) 用一台锤式碾磨机碾磨干燥过的颗粒以形成均匀的大小,

5 (5) 加入 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂并与干燥和碾磨过的颗粒混合 3 至 8 分钟,

(6) 往含有 NF A 型 croscarmellose 钠崩解剂的混合物中加入硬脂酸镁润滑剂, 并用一台螺条混合器进行混合 3 至 8 分钟,

(7) 压缩已加入润滑剂的颗粒混合物成为所需的片状形式, 以及

10 (8) 脱尘并储存片剂。

成粒是把水加到粉状混合物中并混合直到颗粒形成的过程。成粒步骤可在 2 至 30 分钟之间变化, 优选 2 至 5 分钟。润滑步骤是往混合物中加入润滑剂的过程; 润滑步骤可在 30 秒至 20 分钟之间变化, 优选 3 至 8 分钟。

15 这种公开的方法可被用来制备用于药物服用的固体剂型, 特别是片剂。

优选的稀释剂包括: 乳糖、微晶纤维素、磷酸钙类、甘露糖醇、粉状纤维素、预胶凝化的淀粉以及其它合适的稀释剂。特别优选的是乳糖和微晶纤维素。具体地说, 微晶纤维素 NF, 尤其 Avicel PH101, 20 即 FMC 公司制造的微晶纤维素 NF 的商标名称, 是优选的。

崩解剂可以是一些改性淀粉或改性纤维素聚合物中的一种, 具体地说, croscarmellose 钠是优选的。NF A 型 croscarmellose 钠在商标名称 “Ac-di-sol” 下可从市场买到。

25 优选的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、表面活性剂诸如十二烷基硫酸钠、丙二醇、十二烷基磺酸钠、油酸磺酸钠、与硬脂酸盐和滑石混合的月桂酸钠以及硬脂酰基富马酸钠, 和其它已知的润滑剂。特别优选的是硬脂酸镁。

在本发明中可被用作活性组分的双膦酸的实例包括:

- 30 (a) 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;
(b) N - 甲基 - 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;
(c) 4 - (N,N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸;
(d) 3 - 氨基 - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双膦酸;

(e) 3 - (N, N - 二甲氨基) - 1 - 羟基亚丙基 - 1,1 - 双磷酸;
酸;

(f) 1 - 羟基 - 3 - (N - 甲基 - N - 戊基氨基) 亚丙基 - 1,1 -
双磷酸;

5 (g) 1 - 羟基 - 2 - [3 - 吡啶基] 亚乙基 - 1,1 - 双磷酸;

(h) 4 - (羟基亚甲基 - 1,1 - 双磷酸) 哌啶;

或其可药用盐。

制备双磷酸类的方法可在以下专利中找到, 例如, 美国专利
NO.3,962,432; 美国专利 NO.4,054,598; 美国专利 NO.4,267,108;
10 美国专利 NO.4,327,039; 美国专利 NO.4,407,761; 美国专利
NO.4,621,077; 美国专利 NO.4,624,947; 美国专利 NO.4,746,654;
美国专利 NO.4,922,077; 以及 EPO 专利公开 NO.0,252,504。具体地
说, 制备 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双磷酸以及 4 - 氨基 -
1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双磷酸单钠盐三水合物的方法可分别在美国
15 专利 NO.4,407,761 和美国专利 NO.4,922,077 中找到。

双磷酸的可药用盐也可被用于本发明中。双磷酸的碱盐的实例包
括铵盐、碱金属盐诸如钾盐和钠盐 (包括单、二和三钠盐) (它们是
优选的)、碱土金属盐诸如钙和镁盐、与有机碱诸如二环己胺盐、N
- 甲基 - D - 葡糖胺形成的盐、以及与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸
20 等形成的盐。无毒性的生理上可接受的盐是优选的。这些盐可用本领
域已知的方法来制备, 诸如在美国专利 NO.4,922,077 中所述的方法。

在本发明中, 优选双磷酸是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 -
双磷酸。甚至更优选双磷酸是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双
磷酸的钠盐, 具体地说是 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双磷酸
25 单钠盐三水合物。

优选的药物组合物含有大约 0.5% 至 40 % (重量) 的双磷酸作为
活性组分; 大约 10 至 80 % (重量) 的无水乳糖或含水的快速流动的
乳糖; 大约 5 至 50 % (重量) 的微晶纤维素; 以及大约 0.1 至 5 % (重
量) 的硬脂酸镁。

30 优选的药物组合物一般是片剂的形式。片剂的净重可以是, 例
如, 由 50 毫克至 1.0 克, 更优选的净重是 100 至 500 毫克, 甚至还要
优选的净重是 150 至 300 毫克。

按照本发明的更为优选的药物组合物含有：大约 0.5 至 25 %（重量）的选自 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸和 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物的双膦酸；大约 30 至 70 %（重量）的无水乳糖或含水的快速流动的乳糖；大约 30 至 50 %（重量）的微晶纤维素；大约 0.1 至 2 %（重量）的硬脂酸镁；以及大约 0.5 至 2 %（重量）的崩解剂诸如 croscarmellose 钠。

特别优选的药物组合物含有大约 1 至 25 % 的活性组分，大约 40 至 60 %（重量）的无水乳糖；大约 35 至 45 %（重量）的微晶纤维素；大约 0.5 至 2 %（重量）的 croscarmellose 钠；以及大约 0.1 至 1 %（重量）的硬脂酸镁。预计可供商业开发的优选的药物组合物如下：

药效为 2.5 毫克游离酸的片剂：

大约 1.63 %（重量）的 4 - 氨基 - 1 - 羟基 - 亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物；大约 56.87%（重量）的无水乳糖；大约 40 %（重量）的微晶纤维素；大约 1 %（重量）的 croscarmellose 钠；以及大约 0.5 %（重量）的硬脂酸镁。

药效为 5.0 毫克游离酸的片剂：

大约 3.25 %（重量）的 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物；大约 55.25 %（重量）的无水乳糖；大约 40 %（重量）的微晶纤维素；大约 1%（重量）的 croscarmellose 钠；以及大约 0.5 %（重量）的硬脂酸镁。

药效为 10 毫克游离酸的片剂：

大约 6.5 %（重量）的 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物；大约 52.0 %（重量）的无水乳糖；大约 40 %（重量）的微晶纤维素；大约 1 %（重量）的 croscarmellose 钠；以及大约 0.5 %（重量）的硬脂酸镁。

药效为 20 毫克游离酸的片剂：

大约 13.0 %（重量）的 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物；大约 45.5 %（重量）的无水乳糖；大约 40 %（重量）的微晶纤维素；大约 1 %（重量）的 croscarmellose 钠；以及大约 0.5 %（重量）的硬脂酸镁。

药效为 40 毫克游离酸的片剂：

大约 26.0 % (重量) 的 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸单钠盐三水合物; 大约 32.5 % (重量) 的无水乳糖; 大约 40 % (重量) 的微晶纤维素; 大约 1 % (重量) 的 croscarmellose 钠; 以及大约 0.5 % (重量) 的硬脂酸镁。

- 5 上述每种药效的片剂最好是配制成每片含有 0.05 毫升纯化水 USP 的 200 毫克的片剂。

本发明的药物片剂组合物也可含有一种或多种其它的配方组分, 它们可选自药物配制领域中已知的许多种赋形剂。按照片剂所需的性能可基于它们在制备片剂组合物中已知的用途单独地或组合地选择任意数目的组分。这类组分包括, 但不限于, 稀释剂、压缩助
10 剂、崩解剂、润滑剂、香味剂、香味增进剂、甜味剂和防腐剂。然而, 本发明的药物片剂组合物不需要加入分开的粘合赋形剂, 因为在湿法成粒过程中活性组分本身即可作为粘合剂。

本文使用的术语“片剂”打算用来包括所有形状和大小的压缩的
15 药物剂量制剂, 无论是包有涂层的还是未经涂层的。可用作涂层的物质包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、二氧化钛、滑石、甜味剂和色素。

本发明的药物组合物可用来治疗或预防治疗钙或磷酸盐失调以及有关的疾病。这些疾病可以分成两类:

- 20 1. 钙盐, 主要是磷酸钙的不正常沉积 (异位), 组织的病理硬化和骨质畸形。

2. 能由骨吸收的减少而受益的那些疾病。骨吸收的减少应能改进吸收和生成间的平衡, 减少骨质损失或导致骨质增强。骨吸收的减少能缓解与骨质溶解损害有关的痛苦并降低发病率和/或这类损害的增长。
25 增长。

这些疾病包括: 骨质疏松症 (包括雌激素缺乏、制动术、诱导的糖 (肾上腺) 皮质激素以及衰老)、骨营养不良、佩吉氏症、骨化性肌炎、别赫捷列夫氏症、恶性血钙过多、转移性骨性疾病、牙周病、胆石病、肾石病、尿石病、泌尿器结石、动脉硬化 (硬化症)、关节
30 炎、粘液囊炎、神经炎和手足抽搐。

增加的骨吸收可伴随血浆中病理性的高的钙和磷酸盐浓度, 这可通过使用本药物组合物而得到缓解。

为阐明本发明的目的而给出了以下的实例，它们不应被看作是对本发明的范围或精神的限制。

实例 1

制造药效为 2.5 毫克 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸

5 片剂的步骤

组分	每片含	每 10000 片含
活性组分 (单钠盐三水合物)	3.26 毫克	32.6 克
无水乳糖, NF	113.74 毫克	1137.4 克
微晶纤维素 NF	80.0 毫克	800.0 克
10 硬脂酸镁, 极细微的粉末, NF	1.00 毫克	10.0 克
croscarmellose 钠 NF A 型	2.00 毫克	20.0 克

在一台高剪切力混合器中把活性组分 (等价于每片含 2.5 毫克无水的游离酸) 与微晶纤维素 NF 以及无水乳糖 NF 在一起混合 3 分钟。往这混合物中加入成粒溶剂 (550 毫升水) 并使混合器开动 2 分钟。
15 润湿的物料在一台流化床干燥器中于 50°C 的入口温度条件下干燥。经干燥过的材料用一台 FITZPATRICK J 碾磨机 (锤型碾磨机) 碾磨成粉细的颗粒。碾磨后, 加入 NF A 型 croscarmellose 钠 (崩解剂) 到混合物中并在一台螺条混合器中混合 5 分钟。往此混合物中经 # 60 筛目加入硬脂酸镁的极细微的粉末 NF (润滑剂) 并混合另外 4 分钟,
20 加入润滑剂的混合物被压缩以提供含 2.5 毫克活性组分的药片。

实例 2

制造药效为 10 毫克 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸片剂的步骤

组分	每片含	每 10000 片含
25 活性组分 (单钠盐三水合物)	13.05 毫克	130.5 克
无水乳糖, NF	103.95 毫克	1039.5 克
微晶纤维素 NF	80.0 毫克	800.0 克
硬脂酸镁, 极细微的粉末, NF	1.00 毫克	10.0 克
NF A 型 croscarmellose 钠	2.00 毫克	20.0 克

30 制备这种片剂的步骤基本上与实例 1 的步骤相同。

实例 3

制造药效为 20 毫克 4 - 氨基 - 1 - 羟基亚丁基 - 1,1 - 双膦酸片剂的步骤

	组分	每片含	每 10000 片含
5	活性组分 (单钠盐三水合物)	26.11 毫克	261.1 克
	无水乳糖, NF	90.89 毫克	908.9 克
	微晶纤维素 NF	80.0 毫克	800.0 克
	硬脂酸镁, 极细微的粉末, NF	1.0 毫克	10.0 克
	NF A 型 croscarmellose 钠	2.0 毫克	20.0 克

10 制备这种片剂的步骤基本上与实例 1 的步骤相同。

虽然上述说明书介绍了本发明的原理, 并为说明的目的提供了实例, 但应该理解本发明的实践包括了所有非正式的变易、改编形式、修饰形式、操作步骤的删除或增加以及这里叙述的议定书、如下面的权利要求及其等价物的范围之内的那些内容。

15

20