

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510037153.4

[51] Int. Cl.

*A61K 31/663 (2006.01)*

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61K 9/19 (2006.01)*

*A61P 19/10 (2006.01)*

*A61K 31/593 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 3 月 29 日

[11] 公开号 CN 1751690A

[22] 申请日 2005.9.12

[21] 申请号 200510037153.4

[71] 申请人 广东先强药业有限公司

地址 510990 广东省广州市从化市经济技术  
开发区工业大道旁广东先强药业有限  
公司

[72] 发明人 刘春平 李绍安 康秋萍 李云霞

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

代理人 戴建波

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

一种阿仑膦酸钠和维生素 D3 复方注射制剂

[57] 摘要

本发明公开了一种抗骨质疏松药的阿仑膦酸钠和维生素 D3 的复方注射制剂, 该制剂除包括阿仑膦酸钠和维生素 D3 作为主药外, 还包括助溶剂, 另外还可进一步加入赋形剂和/或 pH 调节剂等药用载体。本发明的注射剂可以克服片吸收差的缺点。

1、一种阿仑膦酸钠和维生素 D3 的复方注射剂，其包括有阿仑膦酸钠和维生素 D3 作为主药，其特征在于，该复方注射剂还含有助溶剂，所述的助溶剂是选自于如下一组物质中的一种或几种：乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇（PEG）、吐温 80、烟酰胺、羟丙基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、甲基-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、蛋黄卵磷脂、胆酸钠、脱氧胆酸钠、去氢胆酸钠和亚硫酸氢钠。

2、如权利要求 1 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的助溶剂包含羟丙基- $\beta$ -环糊精和/或羟乙基- $\beta$ -环糊精。

3、如权利要求 1 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的复方注射剂为水针剂，该水针剂的溶剂是选自于如下一组物质中的一种或几种：注射用水、含 0.9%氯化钠的注射用水和含 5%葡萄糖的注射用水。

4、如权利要求 3 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的复方注射剂还含有 PH 值调节剂，所述的 PH 值调节剂是选自于如下一组物质中的一种或几种：盐酸、磷酸、枸橼酸、枸橼酸钠、醋酸、醋酸钠、乳酸、酒石酸、酒石酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

5、如权利要求 1 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的复方注射剂为粉针剂或冻干粉针剂，该粉针剂或冻干粉针剂由所述的主药和载体组成，所述的载体除含有所述的助溶剂外，还含有赋形剂，所述的赋形剂是选自于如下一组物质中的一种或几种：右旋糖酐、甘露醇、环糊精、可溶性淀粉、氯

化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、苯甲酸、山梨醇、枸橼酸、葡萄糖、水解蛋白、糖类物质和纤维素类物质。

6、如权利要求 5 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的载体还含有 PH 值调节剂，所述的 PH 值调节剂是选自于如下一组物质中的一种或几种：盐酸、磷酸、枸橼酸、枸橼酸钠、醋酸、醋酸钠、乳酸、酒石酸、酒石酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

7、如权利要求 5 或 6 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的主药与所述的载体的重量比为 1: 0.1-10。

8、如权利要求 7 所述的复方注射剂，其特征在于，所述的主药与所述的载体的重量比为 1: 0.2-2。

9、如权利要求 1-8 之一所述的复方注射剂在治疗骨质疏松症中的应用。

## 一种阿仑膦酸钠和维生素 D3 复方注射制剂

### 技术领域

本发明涉及一种阿仑膦酸钠与维生素 D3 的组合制剂，更具体地讲，本发明涉及一种含有阿仑膦酸钠与维生素 D3 的复方注射制剂。

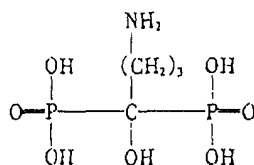
### 背景技术

随着世界的不断老龄化，老年人的骨质疏松发病越来越多，按照 WHO 规定，以低于年轻人平均 BMD 的 2.5SD 为骨质疏松的诊断标准，目前全世界约有 2 亿人患骨质疏松，其发病率跃居各种常见病的第七位。据统计，老年不同年龄段骨质疏松症的发病率：50—60 岁为 21%，60—70 岁为 58%，70 岁以上为 100%。而我国现有 60 岁以上人数已占总人口的 9%，每年新增骨质疏松患病人数达 700 万。

骨质疏松定义为伴有微结构改变的骨量减少，骨质易感性升高。在妇女出现得更早，也进展更快，特别是绝经后因雌激素水平下降骨丢失更快，使绝经后妇女易于骨折。绝经后骨质疏松患者可能有症状，如髌骨或脊柱骨折，身材变矮和骨质缺乏，也可能没有症状，而在 X 线片或骨密度 (BMD) 测量中发现有骨质疏松。双膦酸盐类是作为雌激素替代疗法的药物，在治疗绝经后的骨质疏松中发挥着重要的作用。

阿仑膦酸钠 (alendronatesodium) 是一种氨基双磷酸盐，其化学名称为 (4-氨基-1-羟基亚丁基)-1,1-二磷酸单钠盐三水合物，分子式为  $C_4H_{12}NNaO_7P_2$ 。与其他双磷酸盐一样，阿仑膦酸钠是一种合成的焦磷酸类似物，其结构如下所示。阿仑膦酸钠与焦磷酸的结构差别在于其 P-C-P 键替代了焦磷酸的 P-O-P

键以及多一个氨基，因此，阿仑膦酸钠与羟磷灰石有强亲合性，可选择性结合到骨上。



阿仑膦酸钠作用机制是抑制破骨细胞骨的吸收。动物研究发现阿仑膦酸钠可选择性地结合到骨吸收位点上，尤其是破骨细胞，能抑制破骨细胞活性，但不抑制其黏附于骨面。通过作用于破骨细胞，降低形成的吸收凹的大小，使骨形成平均量超过骨吸收量，使每一骨重建位点归类有净增加。因骨吸收和骨形成是伴行的，阿仑膦酸钠抑制骨吸收，同时也间接影响骨形成，但骨形成的降低远低于骨吸收的降低，这样骨形成超过骨吸收，保持正骨平衡，骨转换率降低，从而使绝经后升高的骨转换率降低至绝经前的相似水平，减少骨小梁穿孔或薄弱的危险，保持骨强度；降低骨重建空间即吸收空隙总体积，使归类增加，结果导致骨形成超过骨吸收。这两种作用均形成正骨平衡，加之其抗骨吸收强度是第一代双磷酸盐的 1000 倍，对骨矿化并无影响，因此阿仑膦酸钠是双磷酸盐中的理想药物，适于长期治疗。

维生素 D3 是一种脂溶性维生素，其化学名称为 9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯-3 $\beta$ -醇，分子式为  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ 。维生素 D3 是一种无色针状结晶或白色结晶性粉末，无臭无味，遇光或空气均易变质，在乙醇、丙酮、三氯甲烷或乙醚中极易溶解，在植物油中略溶，在水中不溶。

维生素 D3 可促进肠道钙吸收，参与钙磷代谢调节，促进骨骼钙化，但恢复骨密度作用弱，单独治疗骨质疏松不能显著减少髋部骨折或全身骨折的发生率，多用于治疗骨质疏松症的辅助药物使用。

FosamaxPlusD 是阿仑膦酸钠与维生素 D3 的复方片剂，为默克公司上市的

骨质疏松复方治疗药物，其含有70mg阿仑膦酸钠（Fosamax）和2800IU维生素D3，每周需服用一次。FosamaxPlusD是目前美国市场上唯一一周用量的维生素D3配伍的双磷酸化合物类药物，主要用于绝经后患有骨质疏松症的妇女，能够降低腕部和脊柱骨折的发生率。

但阿仑膦酸钠和维生素D3口服吸收均比较率低；注射给药途径不仅吸收快，且吸收率高，可以克服口服吸收差的缺点。不过，维生素D3不溶于水中，只略溶于植物油中。因此，现有技术中尚没有阿仑膦酸钠与维生素D3的组合注射制剂。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种阿仑膦酸钠和维生素D3的复方注射制剂，该复方注射制剂优于单一用药，且治疗效果更好、有效率更高。

在本发明的技术方案中，复方注射剂包括阿仑膦酸钠和维生素D3作为主药，另外，为使主药溶于水中，该复方注射剂还含有助溶剂，助溶剂可以是选自于如下一组物质中的一种或几种：乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇（PEG）、吐温80、烟酰胺、羟丙基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、甲基-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、蛋黄卵磷脂、胆酸钠、脱氧胆酸钠、去氢胆酸钠和亚硫酸氢钠；优选的助溶剂中包含羟丙基- $\beta$ -环糊精和/或羟乙基- $\beta$ -环糊精，因为环糊精可包裹维生素D3而增加其水溶性。

本发明的复方注射剂可以为水针剂形式，该水针剂的溶剂可以选自于如下一组物质中的一种或几种：注射用水、含0.9%氯化钠的注射用水和含5%葡萄糖的注射用水。

另外，为避免注射痛感和增加安全性，上述的复方注射剂还可以含有PH值调节剂，PH值调节剂可以是选自于如下一组物质中的一种或几种：盐酸、磷酸、枸橼酸、枸橼酸钠、醋酸、醋酸钠、乳酸、酒石酸、酒石酸钠、氢氧

化钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

本发明的复方注射剂也可以为粉针剂或冻干粉针剂的形式，该粉针剂或冻干粉针剂由主药和载体组成，其中，载体除含有助溶剂外，还可以进一步含有赋形剂，该赋形剂可以是选自于如下一组物质中的一种或几种：右旋糖酐、甘露醇、环糊精、可溶性淀粉、氯化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、苯甲酸、山梨醇、枸橼酸、葡萄糖、水解蛋白、糖类物质和纤维素类物质。另外，在粉针剂或冻干粉针剂的形式中，也可以含有上述的PH值调节剂。其中，主药与载体的重量比为 1: 0.1-10，优选为 1: 0.2-2。

本发明的注射剂，它包含有作为主药的活性化合物阿仑膦酸钠 1-500mg 和维生素 D3 为 40-10000IU，优选阿仑膦酸钠的含量规格为 35-140mg 及维生素 D3 的含量规格为 1400-5600IU，尤其优选阿仑膦酸钠的含量规格为 70mg 及维生素 D3 的含量规格为 2800IU。

本发明的注射剂，可以是一种小容量注射剂，规格为 1-10ml，优选规格为 1ml、2ml、5ml 或 10ml，尤其优选规格为 2ml 或 5ml。

本发明的注射剂，还可以是一种大容量注射剂，溶剂为含 0.9%氯化钠的注射用水或含 5%葡萄糖的注射用水，规格为 50-1000ml，优选规格为 50ml、100ml、250ml 或、500ml。

作为本发明的小容量注射剂，配制 1000 支阿仑膦酸钠维生素 D3 小容量注射液使用的物料重量范围是：

阿仑膦酸钠 1 ~ 500g

维生素 D3 1 ~ 250  $\mu$ g (40-10000IU)

溶剂 1 ~ 10L

助溶剂 0 ~ 5000g

PH 值调节剂 0 ~ 2%

作为本发明的大容量注射剂，配制 1000 支阿仑膦酸钠维生素 D3 大容量

注射液使用的物料重量范围是:

阿仑膦酸钠 1 ~ 500g

维生素 D3 1 ~ 250  $\mu$ g (40-10000IU)

氯化钠注射液 (或葡萄糖注射液) 50 ~ 1000L

助溶剂 0 ~ 5000g

PH 值调节剂 0 ~ 2%

作为本发明的冻干粉针注射剂, 配制 1000 支阿仑膦酸钠维生素 D3 冻干粉针注射剂使用的物料重量范围是:

阿仑膦酸钠 1 ~ 500g

维生素 D3 1 ~ 250  $\mu$ g (40-10000IU)

助溶剂 0 ~ 5000g

赋形剂 1 ~ 5000g

PH 值调节剂 0 ~ 2%

本发明中, 制备阿仑膦酸钠-维生素 D3 冻干粉针剂的方法包括以下步骤:

(1) 称取阿仑膦酸钠和维生素 D3, 分别与助溶剂溶于适量注射用水中, 混合, 充分搅拌使其溶解制成水溶液或混悬液或乳浊液; 然后加入赋形剂于上述溶液中, 搅拌使其充分溶解。

(2) 在上述溶液中加入 0.05 ~ 0.3% (W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 20 ~ 30 分钟, 加注射用水至全量, 充分搅拌混匀, 用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

(3) 在 100 级洁净区, 装上述滤液按药品规格控制装量灌装于西林瓶中, 半加塞;

(4) 将灌装好的产品移至专用冻干箱内低温冻结, 在冻干机中抽真空, 冰升华至物料完全干燥, 然后压塞, 出箱压盖包装即得。

本发明中, 制备阿仑膦酸钠-维生素 D3 小容量剂的方法包括以下步骤:



(1) 称取阿仑膦酸钠和维生素 D3, 分别与助溶剂溶于适量注射用水中, 混合, 充分搅拌使其溶解制成水溶液或乳浊液;

(2) 在上述溶液中加入 0.05 ~ 0.3% (W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 20 ~ 30 分钟, 加注射用水至全量, 充分搅拌混匀, 用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

(3) 在 100 级洁净区, 装上述滤液按药品规格控制装量灌装于安瓿瓶或西林瓶中即得。

本发明中, 制备阿仑膦酸钠-维生素 D3 大容量剂的方法包括以下步骤:

(1) 称取阿仑膦酸钠和维生素 D3, 分别与助溶剂溶于适量含 0.9 的氯化钠注射用水或含 5% 的葡萄糖注射用水中, 充分搅拌使其溶解;

(2) 在上述溶液中加入 0.05 ~ 0.3% (W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 20 ~ 30 分钟, 加注射用水至全量, 充分搅拌混匀, 用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

(3) 在 100 级洁净区, 将上述滤液按药品规格控制装量灌装于药用玻璃瓶中, 灭菌即得。

与现有技术的阿仑膦酸钠和维生素 D3 口服片相比, 本发明的阿仑膦酸钠和维生素 D3 的复方注射制剂吸收快且吸收率高, 而且可以使用普通的注射用水作为其溶剂, 而不需要采用药用植物油作为溶剂。

下面通过实施例来进一步对本发明加以说明。应该理解的是, 本发明的实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。除非另有说明, 本发明中的百分数是重量百分数。

## 具体实施方案

### 实施例 1

按如下配方制备阿仑膦酸钠维生素 D3 冻干粉针注射剂。

**具体配方:**

阿仑膦酸钠 70g

维生素 D370mg (1400IU)

羟丙基- $\beta$ -环糊精 8g

甘露醇 100g

无水乙醇 10ml

注射用水至 2500ml

共制得冻干品 1000 瓶

具体步骤如下:

**配制药液:**

(1) 按处方量称取维生素 D3 溶于 10ml 无水乙醇中, 备用。按处方称取羟丙基- $\beta$ -环糊精, 加入 450ml 注射用水, 充分搅拌, 完全溶解后加入配制好的维生素 D3 乙醇溶液, 充分搅拌均匀后超声波处理 15 分钟, 制成维生素 D3-环糊精溶液。

(2) 按处方称取阿仑膦酸钠, 加入 2000ml 注射用水, 70℃充分搅拌 30 分钟, 使其溶解后备用。

(3) 将步骤 (1) 中的溶液缓缓加入到步骤 (2) 的溶液中, 加注射用水至 2500ml, 充分搅拌, 然后加入右旋糖酐于上述溶液中, 充分搅拌使其溶解。

**除热原、除菌:**

在上述溶液中加入 0.1% (W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 30 分钟, 然后用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

**灌装:**

在 100 级洁净区, 将上述滤液按每瓶 2.5ml 灌装于 7ml 的西林瓶中, 半加塞;

**冻干:**

将半加塞好的产品移至专用冻干箱内，在-40℃以下，预冻约2小时，抽真空，真空度13.33Pa(0.1mmHg)以下，以2~3℃/小时，升温至0℃后，以5~6℃/小时升温至30℃，保温干燥约2小时，冻干箱内自动全压塞，出箱。

压盖：

将出箱的产品立即压经灭菌好的铝盖，即得阿仑膦酸钠维生素D3冻干粉针注射剂。

## 实施例2

按如下配方制备阿仑膦酸钠维生素D3冻干粉针注射剂。

具体配方：

阿仑膦酸钠 35g

维生素D3 35mg (1400IU)

羟丙基-β-环糊精 5g

右旋糖酐 50g

无水乙醇 5ml

注射用水至 2000ml

共制得冻干品 1000瓶

具体步骤如下：

**配制药液：**

(1) 按处方量称取维生素D3溶于5ml无水乙醇中，备用。按处方称取羟丙基-β-环糊精，加入300ml注射用水，充分搅拌，完全溶解后加入配制好的维生素D3乙醇溶液，充分搅拌均匀后超声波处理15分钟，制成维生素D3-环糊精溶液。

(2) 按处方称取阿仑膦酸钠，加入1500ml注射用水，70℃充分搅拌30分钟，使其溶解后备用。

(3) 将步骤(1)中的溶液缓缓加入到步骤(2)的溶液中, 加注射用水至 2000ml, 充分搅拌, 然后加入右旋糖酐于上述溶液中, 充分搅拌使其溶解。

#### 除热原、除菌:

在上述溶液中加入 0.1%(W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 30 分钟, 然后用 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤除菌;

#### 灌装:

在 100 级洁净区, 将上述滤液按每瓶 2ml 灌装于 5ml 的西林瓶中, 半加塞;

#### 冻干:

将半加塞好的产品移至专用冻干箱内, 在 $-40^{\circ}\text{C}$ 以下, 预冻约 2 小时, 抽真空, 真空度 13.33Pa (0.1mmHg) 以下, 以  $2\sim 3^{\circ}\text{C}/\text{小时}$ , 升温至  $0^{\circ}\text{C}$  后, 以  $5\sim 6^{\circ}\text{C}/\text{小时}$  升温至  $30^{\circ}\text{C}$ , 保温干燥约 2 小时, 冻干箱内自动全压塞, 出箱。

#### 压盖:

将出箱的产品立即压经灭菌好的铝盖, 即得阿仑膦酸钠维生素 D3 冻干粉针注射剂。

### 实施例 3

按如下配方制备阿仑膦酸钠维生素 D3 注射剂。

#### 具体配方:

阿仑膦酸钠 35g

维生素 D3 35mg (1400IU)

羟丙基- $\beta$ -环糊精 5g

无水乙醇 5ml

注射用水至 2000ml

共制得注射液 1000 支

具体步骤如下:

#### 配制药液:

(1) 按处方量称取维生素 D3 溶于 5ml 无水乙醇中, 备用。按处方称取羟丙基- $\beta$ -环糊精, 加入 300ml 注射用水, 充分搅拌, 完全溶解后加入配制好的维生素 D3 乙醇溶液, 充分搅拌均匀后超声波处理 15 分钟, 制成维生素 D3-环糊精溶液。

(2) 按处方称取阿仑膦酸钠, 加入 1500ml 注射用水, 70℃充分搅拌 30 分钟, 使其溶解后备用。

(3) 将步骤(1)中的溶液缓缓加入到步骤(2)的溶液中, 加注射用水至 2000ml, 充分搅拌, 然后加入右旋糖酐于上述溶液中, 充分搅拌使其溶解。

#### 除热原、除菌:

在上述溶液中加入 0.1% (W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 30 分钟, 然后用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

#### 灌装:

在 100 级洁净区, 将上述滤液按每瓶 2ml 灌装于 5ml 的西林瓶中, 压全塞, 然后压铝盖, 包装即得。

### 实施例 4

按如下配方制备阿仑膦酸钠维生素 D3 注射剂。

具体配方:

阿仑膦酸钠 70g

维生素 D3 70mg (1400IU)

羟丙基- $\beta$ -环糊精 8g

无水乙醇 10ml

注射用水至 5000ml

共制得注射液 1000 支

具体步骤如下:

**配制药液:**

(1) 按处方量称取维生素 D3 溶于 10ml 无水乙醇中, 备用。按处方称取羟丙基- $\beta$ -环糊精, 加入 500ml 注射用水, 充分搅拌, 完全溶解后加入配制好的维生素 D3 乙醇溶液, 充分搅拌均匀后超声波处理 15 分钟, 制成维生素 D3-环糊精溶液。

(2) 按处方称取阿仑膦酸钠, 加入 4000ml 注射用水, 70℃充分搅拌 30 分钟, 使其溶解后备用。

(3) 将步骤(1)中的溶液缓缓加入到步骤(2)的溶液中, 加注射用水至 5000ml, 充分搅拌, 然后加入右旋糖酐于上述溶液中, 充分搅拌使其溶解。

**除热原、除菌:**

在上述溶液中加入 0.1%(W/V) 的注射剂用活性炭, 充分搅拌 30 分钟, 然后用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌;

**灌装:**

在 100 级洁净区, 将上述滤液按每瓶 5ml 灌装安瓿瓶中。