



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101947234 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 19

(21) 申请号 201010270516. X

A61K 31/19(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 02

A61K 31/194(2006. 01)

(71) 申请人 南京威尔曼药物研究所

地址 210009 江苏省南京市马家街 50 号

(72) 发明人 任金山 石涛 张瑾 赵晖

邹爱峰 魏小荣 徐健峰 张敏

廖燕燕

(51) Int. Cl.

A61K 31/737(2006. 01)

A61K 31/7008(2006. 01)

A61K 33/42(2006. 01)

A61K 33/14(2006. 01)

A61K 33/06(2006. 01)

A61K 33/26(2006. 01)

A61K 33/04(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 9/19(2006. 01)

A61K 9/08(2006. 01)

A61P 19/04(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61K 31/191(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

含有氨基葡萄糖制剂的制备方法及其应用

(57) 摘要

本发明公开了含有氨基葡萄糖制剂的制备方法及其应用,其特征在于主要成份为氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐或氯化钾复盐、硫酸软骨素其中的一种或几种的组合,操作简便省时,易于工业化大生产。

1. 含有氨基葡萄糖制剂的制备方法及其应用,其特征主要在于主要成份为氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐或氯化钾复盐、硫酸软骨素其中的一种或几种的组合。

2. 根据权利要求1中含有氨基葡萄糖的制剂,其特征主要在于主要成分与一些人体必要微量元素如:钙、镁、铁、锗、铋、硒的质量比例为1000:1~100。

3. 根据权利要求2中钙元素以钙盐的形式加入,钙盐可以是葡萄糖酸钙、磷酸氢钙、乳酸钙、氯化钙、枸橼酸钙、硫酸钙、醋酸钙、氨基酸螯合钙、蔗糖酸钙中的一种或几种的组合。

4. 根据权利要求2中镁元素以镁盐的形式加入,镁盐可以是硫酸镁或氯化镁中的一种或几种的组合。

5. 根据权利要求2中铁元素以二价铁盐的形式加入,二价铁盐可以是硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、富马酸亚铁、乳酸亚铁、琥珀酸亚铁中的一种或几种的组合。

6. 根据权利要求2中锗、铋、硒元素以现今所知的用于人体安全的形式加入,如:亚硒酸钠等。

7. 根据权利要求1或2中所述的含有氨基葡萄糖的固体制剂,其种类包括:普通片剂、泡腾片、咀嚼片、颗粒剂、胶囊剂等。

8. 根据权利要求1或2中所述的含有氨基葡萄糖注射类制剂,其特征主要在于所述抗氧化剂为亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸中的一种或几种的混合,加入量0.01%~0.5%。

9. 根据权利要求1或2中所述的含有氨基葡萄糖注射类制剂,其特征主要在于所述碱性溶媒为二乙醇胺,三乙醇胺或乙二胺等。

10. 根据权利要求1或2中所述的含有氨基葡萄糖注射类制剂,其特征主要在于所述冷冻干燥赋型剂为甘露醇、右旋糖酐、氯化钠、氯化钙、乳糖、葡萄糖中的一种或几种的混合。

11. 根据权利要求1或2所述的含有氨基葡萄糖冻干制剂的生产方法,其特征包括但不限于以下几个方面:

(1). 将主要成分0.05~0.8g溶于0.04mol/L的盐酸溶液适量,搅拌使其完全溶解;

(2). 赋型剂0~2g加入上述溶液,搅拌至完全溶解,加水至足量;碱性溶媒可直接加入上述溶液,也可单独配制成注射剂配合使用。

(3). 加入0.1%的活性炭,搅拌15~30min,脱炭,经0.45um、0.22um微孔滤膜过滤至澄清;

(4). 按照1~10ml分装,进行冷冻干燥。

(5). 冷冻干燥过程包括:预冻过程2~10小时;升华干燥过程以0.5~2℃/小时升温速率干燥20~72小时;保温干燥过程3~8小时。

12. 根据权利要求1所述的含有氨基葡萄糖注射液的生产方法,其特征包括但不限于以下几个方面:

(1). 将主要成分0.05~0.8g溶于0.04mol/L的盐酸溶液适量,搅拌使其完全溶解;

(2). 可加入微量元素、抗氧化剂、碱性溶媒中一种或几种溶解完全,加注射用水至足量,碱性也可单独配制成注射剂配合使用;

(3). 加入0.1%的活性炭,搅拌15~30min,脱炭,经0.45um、0.22um微孔滤膜过滤至澄清;

(4). 按照1~10ml分装棕色安瓿。

含有氨基葡萄糖制剂的制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,主要具体涉及含有氨基葡萄糖制剂的制备方法及其应用。

背景技术

[0002] 氨基葡聚糖是来源于甲壳素的一种天然糖类,为软骨基质中的主要成份,通过改变其侧链结构,在关节软骨中更易与水结合,保持关节腔润滑和缓冲压力的作用,对受损的软骨细胞具有一定的保护作用,可以人工合成应用,现有常用的有氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐或氯化钾复盐等。氨基葡萄糖是组成聚氨基葡萄糖的最小单位之一,它和糖醛酸组成了聚氨基葡萄糖,包括硫酸软骨素、硫酸角质素、硫酸皮肤素以及透明质酸。

[0003] 抗炎类药物仅可以改善骨性关节炎的症状,而氨基葡聚糖还可控制症状发展,有利于软骨的修复。在美国氨基葡聚糖和硫酸软骨素的制剂已添加至食品中,具有非常高的安全信度。口服该类药物即可达到治疗目的,对于一些伴有循环系统疾病、肝肾功能差、肺部疾病、糖尿病的患者,同样具有安全性,对于服用添加镁、锌、硒等金属元素的制剂,应注意这些金属电解后产生的对心血管的抑制作用。每日口服剂量达到 1500mg 即可达到治疗效果,对于肥胖或长期口服利尿剂的患者还要追加剂量至 2000 ~ 2500mg,实验中证实服用 4 ~ 6 周后才可达到治疗效果,因此应坚持服用至少 1 个月。长期服用后的副反应较小,也较温和。

[0004] 氨基葡聚糖及硫酸软骨素的软骨保护作用还体现在能够提高滑膜产生透明质酸的能力,关节腔内正常透明质酸水平可以降低软骨面的退变,减轻骨性关节炎的症状。这类软骨保护剂运用于体外培养的软骨细胞时,蛋白多糖的合成与聚集均升高,胶原酶的活性降低,氨基葡聚糖和硫酸软骨素是蛋白多糖合成的基本物质,同时硫酸基团是保持软骨细胞外基质稳定的重要网络结构。在动物模型中,氨基葡聚糖还具有抗炎的潜能,尽管对炎症反应中的环氧化酶或蛋白水解酶的活性影响不大,但由于增加了蛋白多糖的合成,发挥了稳定细胞膜的作用并可填充细胞外基质,间接起到抗炎的作用,这同 NSAID s 类药物作用机制不同,但这两类药物合用,可以起到协同作用,降低 NSAID s 类药物的用量,减轻副反应;硫酸软骨素也可能具有一定的抗炎特性,在抑制炎症介质的趋向性、吞噬细胞以及溶菌酶的活性等方面发挥作用,但抗炎能力较消炎痛、布洛芬等药物低。在临床上亦有很多实验证实氨基葡聚糖和硫酸软骨素的安全性和有效性,Rovati 在一项随机双盲实验中,252 例膝关节骨性关节炎的患者,份别服用氨基葡聚糖(每次 500mg,每日 3 次)和对照服用安慰剂治疗 4 周时间,55% 的患者膝关节疼痛、肿胀、活动受限症状明显减轻,而对照组仅为 38%。eichelt 等在一组病人中,肌肉注射硫酸氨基葡聚糖 400mg,每周 2 次,治疗 6 周时给药组(55%)与安慰剂组(33%)在缓解症状上差异有显著性意义,Buesi 在观察硫酸软骨素治疗骨性关节炎的研究中发现:每次口服 800mg,每日 2 次,连续服用 6 个月后,43% 的患者症状明显改善,而服用安慰剂组仅有 3% 改善,并能够显著延长患肢行走时间,症状的减轻也

是持续的（份别在服用后 1、3、6 个月内达到 15%、24% 和 37%）。联合服用这两种药物（氨基葡聚糖 1500mg/d, 硫酸软骨素 1200mg/d）同样可达到明显的治疗效果。在同 NSAID s 类药物的对比研究中发现服用软骨保护类药物 2 周后可达到服用布洛芬 1 周时的止痛及抗炎效果, 在服用布洛芬 2 周后症状似乎稳定, 而继续服用硫酸软骨素后症状仍有进一步改善的趋势, 最终的治疗效果为: 布洛芬组达到 52%, 硫酸软骨素组 48%, 但副反应的发生率布洛芬组为 35%, 而硫酸软骨素组仅为 6%。因此 NSAID s 类药物缓解症状较迅速, 而软骨保护类药物虽然在治疗效果上稍低, 但起效温和, 长期服用后副反应较小。

[0005] 氨基葡聚糖及硫酸软骨素作为关节软骨基质中的重要成份, 在体外及体内实验中均具有保护关节软骨的特性, 临床应用中也能够减轻骨性关节炎的症状, 给骨性关节炎的药物治疗提供了不同的方法, 剂型的改进以及剂量的安全性还需深入研究。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于公开一类含有氨基葡萄糖成份的制剂, 其主要成份可能为氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐或氯化钾复盐、硫酸软骨素其中的一种或几种的组合。而在实际制剂过程中可能加入了一些人体必要微量元素如: 钙、镁、铁、锗、铋、硒等。目的在于稳定制剂, 同时增强疗效。

[0007] 上述所说的微量元素应以现今所知的能安全用于人体的方式加入, 优选的为各种元素的有机或无机盐, 如: 钙元素以钙盐的形式加入, 钙盐可以是葡萄糖酸钙、磷酸氢钙、乳酸钙、氯化钙、枸橼酸钙、硫酸钙、醋酸钙、氨基酸螯合钙、蔗糖酸钙中的一种或几种的组合; 镁元素以镁盐的形式加入, 镁盐可以是硫酸镁或氯化镁中的一种或几种的组合; 铁元素以二价铁盐的形式加入, 二价铁盐可以是硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、富马酸亚铁、乳酸亚铁、琥珀酸亚铁中的一种或几种的组合; 亚硒酸钠等。

[0008] 上述含有氨基葡萄糖及微量元素制备中质量比例为 1000 : 1 ~ 100, 剂型可以是固体制剂（其种类包括: 普通片剂、泡腾片剂、颗粒剂、胶囊剂等）也可以是注射类制剂。其中氨糖注射类制剂需加入一些碱性溶媒为二乙醇胺, 三乙醇胺或乙二胺等作为碱性调节剂以适应注射 pH。

[0009] 上述含有氨基葡萄糖冻干制剂的生产方法, 其特征包括但不仅限于以下几个方面: 将主要成份 0.05 ~ 0.8g 溶于 0.04mol/L 的盐酸溶液适量, 搅拌使其完全溶解; 赋型剂 0 ~ 2g 加入上述溶液, 搅拌至完全溶解, 加水至足量; 碱性溶媒可直接加入上述溶液, 也可单独配制成注射剂配合使用。加入 0.1% 的活性炭, 搅拌 15 ~ 30min, 脱炭, 经 0.45um、0.22um 微孔滤膜过滤至澄清; 按照 1 ~ 10ml 份装, 进行冷冻干燥。冷冻干燥过程包括: 预冻过程 2 ~ 10 小时; 升华干燥过程以 0.5 ~ 2°C / 小时升温速率干燥 20 ~ 72 小时; 保温干燥过程 3 ~ 8 小时。

[0010] 上述含有氨基葡萄糖注射液的生产方法, 其特征包括但不仅限于以下几个方面: 将主要成份 0.05 ~ 0.8g 溶于 0.04mol/L 的盐酸溶液适量, 搅拌使其完全溶解; 可加入微量元素、抗氧化剂、碱性溶媒中一种或几种溶解完全, 加注射用水至足量, 碱性也可单独配制成注射剂配合使用; 加入 0.1% 的活性炭, 搅拌 15 ~ 30min, 脱炭, 经 0.45um、0.22um 微孔滤膜过滤至澄清; 按照 1 ~ 10ml 份装棕色安瓿。

具体实施方案

[0011] 实施例 1:盐酸氨基葡萄糖胶囊(规格:盐酸氨基葡萄糖 0.24g)

[0012]	盐酸氨基葡萄糖	240g
[0013]	氯化镁	100g
[0014]	微晶纤维素	50g
[0015]	5% PVP _{K30} (70%乙醇)	适量
[0016]	硬脂酸镁	5g

[0017]

[0018] 制成 1000 粒

[0019] 制备过程:将各原辅料过 80 目筛粉碎,取处方量的盐酸氨基葡萄糖、氯化镁和微晶纤维素混合均匀,加入 5% PVP_{K30}(70%乙醇)制软材,20 目制粒,40 ~ 50℃干燥,16 目整粒,加入硬脂酸镁与上述颗粒混匀,灌装 1 号胶囊。

[0020] 实施例 2:复方硫酸氨基葡萄糖咀嚼片(规格:硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐 0.314g/ 硫酸软骨素 0.2g)

[0021]	硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐	314g
[0022]	硫酸软骨素(以纯品计)	200g
[0023]	乳酸钙	300g
[0024]	乳糖	200g
[0025]	阿司帕坦	15g
[0026]	苹果酸	10g
[0027]	2% HPMC(60%乙醇溶液)	适量
[0028]	橙味香精	10g
[0029]	硬脂酸镁	10g

[0030]

[0031] 制成 1000 片量

[0032] 制备过程:将各原辅料过 80 目筛粉碎,取处方量的硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐、硫酸软骨素、乳酸钙、乳糖、阿司帕坦和苹果酸混合均匀,加入 2% HPMC(60%乙醇溶液)制软材,16 目制粒,40 ~ 50℃干燥,12 目整粒,加入硬脂酸镁与上述颗粒混匀,压制异型片。

[0033] 实施例 3:硫酸氨基葡萄糖冻干(硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐 0.5025g)

[0034]	硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐	502.5g
[0035]	盐酸利多卡因	10g
[0036]	二乙醇胺	20g
[0037]	甘露醇	100g
[0038]	盐酸	适量
[0039]	加注射用水	3000ml

[0040]

[0041] 制成 1000 瓶

[0042] 配制过程:取 80%水量配制成 0.04mol/L 盐酸溶液,加入硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐搅拌使其完全溶解;加入处方量盐酸利多卡因、甘露醇和二乙醇胺,搅拌至完全溶解,

加水至足量。加入 0.05% 的活性炭, 搅拌 15 ~ 30min, 脱炭, 经 0.45um、0.22um 微孔滤膜过滤至澄清; 按照 3ml 份装, 进行冷冻干燥。冷冻干燥过程包括: 预冻过程 2 ~ 10 小时; 升华干燥过程以 0.5 ~ 2°C / 小时升温速率干燥 20 ~ 72 小时; 保温干燥过程 3 ~ 8 小时。

冷冻干燥时间 (h)		隔板温度 (°C)
预冻过程	0	10
	2	-45
	5	-45
升华干燥过程	6.5	-30
	9.5	-15
	16.5	-5
	24.5	10
	27.5	38
保温干燥过程	35.5	38

[0043] 实施例 4: 硫酸氨基葡萄糖注射液 (硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐 0.5025g)

[0044] 硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐 502.5g

[0045] 盐酸利多卡因 10g

[0046] 盐酸 适量

[0047] 加注射用水 2000ml

[0048]

[0049] 制成 1000 支

[0050] 配制过程: 取 80% 水量配制成 0.04mol/L 盐酸溶液, 加入硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐搅拌使其完全溶解; 加入处方量盐酸利多卡因搅拌至完全溶解, 加水至足量。加入 0.05% 的活性炭, 搅拌 15 ~ 30min, 脱炭, 经 0.45um、0.22um 微孔滤膜过滤至澄清; 按照 2ml 灌装。

[0051] 另配制碱性调节剂, 如下:

[0052] 二乙醇胺 24g

[0053] 加注射用水 1000ml

[0054]

[0055] 制成 1000 支

[0056] 或:

[0057] 三乙醇胺 20g

[0058] 加注射用水 1000ml

[0059]

[0060] 制成 1000 支

[0061] 或:

[0062] 无水乙二胺 20g

[0063] 加注射用水 1000ml

[0064]

[0065]

[0066] 制成 1000 支

[0067] 配制过程：称取上述处方量的碱性调节剂加水至足量，搅拌均匀，加入 0.05% 的活性炭，搅拌 15 ~ 30min，脱炭，经 0.45um、0.22um 微孔滤膜过滤至澄清；按照 1ml 灌封，121℃ 灭菌 15 分钟。

[0068] 稳定性试验：

[0069] 样品来源南京威尔曼药物研究所

[0070] 样品批号 070901、070902、070903

[0071] 对照品来源及批号中国药品生物制品检定所 100588-200501

[0072] 考察项目参照《新药（化学药品）研究指导原则》、《药品注册管理办法》及《中国药典》2005 版，确定本品的稳定性考察项目为外观性状、酸碱度、有关物质、含量。

[0073] 考察方法 外观性状 目测。

[0074] 酸碱度 照《中国药典 2010 版二部附录 VI H 项下测定。

[0075] 有关物质 高效液相色谱法（《中国药典》2010 版二部附录 V D）

[0076] 含量测定 高效液相色谱法（《中国药典 2010 版二部附录 V D）

[0077] 加速试验：将本品（批号 070901、070902、070903）按市售包装于相对湿度 75% ± 5% 的环境，40℃ ± 2℃ 恒温箱中放置，份别于第 1、2、3、6 个月末取样检验，考察本品的稳定性。结果见下表：

[0078] 注射用硫酸氨基葡萄糖加速试验结果

[0079]

批 号	时 间 (月)	外 观	酸 碱 度	可 见 异 物	有 关 物 质 (%)	含 量 (%)

[0080]

070901	0	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.45	104.7
	1	白色疏松块状物	6.14	符合规定	0.38	103.5
	2	白色疏松块状物	6.04	符合规定	0.21	104.7
	3	白色疏松块状物	6.12	符合规定	0.26	105.4
	6	白色疏松块状物	6.07	符合规定	0.40	103.2
070902	0	白色疏松块状物	6.02	符合规定	0.46	103.4
	1	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.26	102.1
	2	白色疏松块状物	6.11	符合规定	0.25	101.7
	3	白色疏松块状物	6.07	符合规定	0.30	103.2
	6	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.25	101.4
070903	0	白色疏松块状物	6.13	符合规定	0.44	103.9
	1	白色疏松块状物	6.08	符合规定	0.28	102.5
	2	白色疏松块状物	6.12	符合规定	0.19	101.0
	3	白色疏松块状物	6.16	符合规定	0.24	102.9
	6	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.32	102.0

[0081] 长期考察:将本品(批号 070901、070902、070903)按市售包装于相对湿度 60% ± 10% (盛有饱和亚硝酸钠溶液的密闭容器)的环境, 25℃ ± 2℃ 恒温箱中放置, 份别于第 3、6、9、12、18、24 个月末取样检验, 考察本品的稳定性, 结果见下表:

[0082] 注射用硫酸氨基葡萄糖长期留样试验结果

[0083]

批号	时间(月)	外观	酸碱度	可见异物	有关物质(%)	含量(%)
070901	0	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.45	104.7
	3	白色疏松块状物	6.06	符合规定	0.26	104.8
	6	白色疏松块状物	6.08	符合规定	0.46	104.7
	9	白色疏松块状物	6.11	符合规定	0.41	104.1
	12	白色疏松块状物	6.01	符合规定	0.48	103.8
	18	白色疏松块状物	6.09	符合规定	0.43	103.5
	24	白色疏松块状物	6.14	符合规定	0.50	103.6
070902	0	白色疏松块状物	6.02	符合规定	0.46	103.4
	3	白色疏松块状物	6.04	符合规定	0.28	102.7
	6	白色疏松块状物	6.05	符合规定	0.38	101.7

[0084]

	9	白色疏松块状物	6.09	符合规定	0.38	104.4
	12	白色疏松块状物	6.11	符合规定	0.42	103.4
	18	白色疏松块状物	6.04	符合规定	0.41	104.1
	24	白色疏松块状物	6.08	符合规定	0.44	103.2
070903	0	白色疏松块状物	6.13	符合规定	0.44	103.9
	3	白色疏松块状物	6.09	符合规定	0.39	102.8
	6	白色疏松块状物	6.14	符合规定	0.34	101.4
	9	白色疏松块状物	6.12	符合规定	0.41	103.5
	12	白色疏松块状物	6.10	符合规定	0.43	102.9
	18	白色疏松块状物	6.13	符合规定	0.49	102.6
	24	白色疏松块状物	6.09	符合规定	0.45	103.0