

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910159203.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/7008 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 10 日

[11] 公开号 CN 101642461A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 21/00 (2006.01)

[22] 申请日 2009.8.3

[21] 申请号 200910159203.4

[30] 优先权

[32] 2008.8.7 [33] CN [31] 200810146061.3

[71] 申请人 杨喜鸿

地址 721006 陕西省宝鸡市渭滨区石鼓镇赵家庄二组

[72] 发明人 杨喜鸿

权利要求书 2 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

艾拉莫德与氨基葡萄糖的药物组合物,其制备方法和药物应用

[57] 摘要

一种含有艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物,其中艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围为 1:(1~100),或者每单位制剂含有 1~50mg 艾拉莫德或其可药用盐和 10~1000mg 氨基葡萄糖或其可药用盐,它包括两种组合方式:一是将所述艾拉莫德和氨基葡萄糖制成复方制剂,另一种组合方式是将艾拉莫德和氨基葡萄糖分别制成单独的制剂,并且将两种单独的制剂包装在同一个药盒中。进一步的,还提供了艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物的制备方法和它的药物应用。该药物组合物很好地满足了协同起效、多机理化治疗骨关节疾病(如从止痛、延缓或逆转骨性关节炎的病理、骨关节病变的免疫调节等)、减少毒副作用发生的要求。

1. 一种含有艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物, 其中艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围为 1:(1~100)。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围为 1:(1~15)。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围, 优选为 1:(15~90)。

4. 一种含有艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物, 每单位制剂含有 1~50mg 艾拉莫德和 10~1000mg 氨基葡萄糖。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项所述的药物组合物, 其中:

所述艾拉莫德还包括它的可药用盐, 包括但不限于艾拉莫德的钠盐、钾盐、铵盐、葡甲胺盐、氨丁三醇盐、精氨酸盐或赖氨酸盐;

所述氨基葡萄糖还包括它的可药用盐, 包括但不限于盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖、氨基葡萄糖硫酸钠盐、氨基葡萄糖硫酸钾盐、硫酸氨基葡萄糖钠、硫酸氨基葡萄糖钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钠或 N-乙酰氨基葡萄糖。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项所述的药物组合物, 其特征在所述艾拉莫德和氨基葡萄糖是以复方制剂的形式存在, 并且所述药物的剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项所述的药物组合物, 其特征在于将艾拉莫德和氨基葡萄糖分别制成单独的制剂, 并且将两种单独的制剂包装在同一个药盒中。

8. 权利要求 1 至 5 中任何一项所述的药物组合物的制备方法, 它包括将所述艾拉莫德和氨基葡萄糖与药学上可接受的药用辅料充分混合制成药剂学上可接受的任何药物制剂, 其药物剂型包括但不限于片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒

剂、丸剂、微丸剂、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释剂型,注射用粉针剂、水溶液注射剂,以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用的水溶液。

9. 权利要求1至5中任何一项所述的药物组合物的制备方法,它包括将所述艾拉莫德和氨基葡萄糖分别与药学上可接受的药用辅料充分混合制成单独的药物制剂,并且将两种单独的药物制剂包装在同一个药盒中,其药物剂型包括但不限于片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释剂型,注射用粉针剂、水溶液注射剂,以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用的水溶液。

10. 权利要求1至5中任何一项所述的药物组合物在以下方面的应用:

(1) 在制备治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、颈椎病、肩周炎、骨关节炎或强直性脊柱炎的药物中的应用;

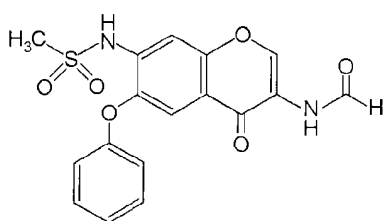
(2) 在制备缓解肌肉和软组织的损伤而引起的疼痛、缓解关节疼痛的药物中的应用;

(3) 在制备治疗痛经、牙痛、创伤痛、神经痛、手术后痛、癌性疼痛;急性扭伤或软组织挫伤;骨折疼痛、扭伤疼痛;感冒发热及其引起的全身疼痛;滑囊炎、肌腱炎及腱鞘炎等疾病的药物中的应用。

艾拉莫德与氨基葡萄糖的药物组合物, 其制备方法和药物应用

技术领域 本发明属于医药技术领域, 涉及一种艾拉莫德与氨基葡萄糖的药物组合物, 以及它的制备方法和药物应用。

背景技术 艾拉莫德(Iguratimod, T-614), 化学名称为 N-[3-(甲酰胺基)-4-氧-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]-甲烷磺酰胺, 英文名: N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide, 分子结构式如下:



, 分子式 $C_{17}H_{14}N_2O_6S$, 分子量 374.4。

艾拉莫德是一种新的选择性抑制环氧化酶-2(即:COX2)的非甾体抗炎药, 具有解热镇痛、抗关节炎、免疫调节作用, 对治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和强直性脊柱炎具有优异的疗效, 也可以缓解肌肉、软组织的损伤而引起的疼痛及关节疼痛等, 它不仅能选择性抑制环氧化酶-2, 而且能调节 T-细胞, 可抑制细胞因子(包括白介素-1, 6, 8)的产生和抑制淋巴细胞的增生, 具有自身免疫调节作用, 疗效确切, 副作用小, 起效迅速, 且对其它药物治疗无效的患者有效。

日本特开 2001-240540 的特许公报公开了艾拉莫德的化合物结构、制法和用途; 中国专利申请公开号 CN1931159A 公开了一种微粉化的艾拉莫德及其制备方法, 以期望通过使艾拉莫德微粒化来改善它的口服制剂溶出度和生物利用度; 中国专利申请公开号 CN1944420A 公开了一种艾拉莫德的结晶形态及其组合物; 中国专利申请公开号 CN101095671A 公开了一种艾拉莫德口服双层控释制剂; 中国专利申请公开号 CN1531925A 公开了一种制备古拉替莫(艾拉莫德)固体制剂的工艺及其固体制剂; 中国专利申请公开号 CN1462748A 提供了艾拉莫德的一种

制备方法;中国专利申请公开号 CN1451373A 提供了涉及艾拉莫德片剂及其制备方法。

然而,大多数情况下,单纯的用非甾体抗炎药对于缓解骨性关节炎的疼痛症状显著,而对于延缓或逆转骨性关节炎的病理过程和疾病的进展,其治疗作用十分有限。

另外,目前市场上有一种吲哚美辛和氨基葡萄糖的复方药物制剂,利用吲哚美辛的药理作用,即通过吲哚美辛抑制前列腺素合成发挥解热、镇痛和抗炎作用,并且利用氨基葡萄糖刺激和恢复透明质酸和蛋白聚糖的生物合成,抑制巨噬细胞产生超氧自由基及对关节软骨有破坏作用的酶,亦能防止糖皮质激素对软骨细胞的损害及由某些非甾体类抗炎药物对前列腺素合成造成的不良影响,以及可减少损伤细胞的内毒性因子的释放。然而不利的是,吲哚美辛的突出特点是对骨关节疼痛有较好的镇痛和抗炎作用,但对于调节骨关节病变的免疫作用则没有作用,并且吲哚美辛对于环氧化酶-2 抑制作用的选择性差,口服该药物对于胃肠道副作用(如胃出血、胃溃疡和胃穿孔等)十分明显,存在着用药的安全隐患。

一种有意义和进步的研究是,基于氨基葡萄糖具有的能够刺激和恢复透明质酸和蛋白聚糖的生物合成,抑制巨噬细胞产生超氧自由基及对关节软骨有破坏作用的酶,并且能防止糖皮质激素对软骨细胞的损害及由某些非甾体类抗炎药物对前列腺素合成造成的不良影响,以及可减少损伤细胞的内毒性因子的释放的良好药理作用,考虑到骨关节疾病的发病机理十分复杂,选择性的使用一种能与氨基葡萄糖协同起效、多机理化治疗骨关节疾病、减少毒副作用的發生的治疗药物,是十分有益的。然而这种选择是困难的,因为两种不同的药物组合,其發生的药理及毒理作用往往是不可预见的,因为即使在协同起效(或共同起效)和多机理化治疗骨关节疾病方面达到了要求,例如,双氯芬酸、布洛芬或氯氟昔康与氨基葡萄糖的组合药物能够共同起效治疗骨关节疾病(如从止痛、延缓或逆转骨性关节炎的两种治疗机理),然而在减少毒副作用方面是不可预见的,例如双氯芬酸、布洛芬或氯氟昔康与氨基葡萄糖的组合药物增加了药物的毒副作用,十分不利于患者长期用药。

发明内容 鉴于相关的骨关节疾病的发病机理复杂,为了克服现有技术的不足之处,发明人惊奇的发现,艾拉莫德与氨基葡萄糖的组合药物很好地满足了协同起效、多机理化治疗骨关节疾病(如从止痛、延缓或逆转骨性关节炎的病理、骨关节病变的免疫调节等)、减少毒副作用的发生这一要求。

本发明的目的是提供一种艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物,它不仅具有显著缓解骨性关节炎的疼痛症状,而且能够延缓或逆转骨性关节炎的病理过程和疾病的进展,使两者在治疗骨性关节炎方面具有良好的药理协同作用。

本发明提供了一种含有艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物,其中艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围为 1:(1~100),即每 1mg 艾拉莫德与 1~100mg 的氨基葡萄糖配比组合。优选的,

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(1~15);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(1.5~14);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(2~13);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(2.5~12);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(3~11);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(3.5~10);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(4~9);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(4.5~8);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(5~7);

或者的,

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(15~90);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(20~85);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(25~80);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(30~75);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(35~70);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(40~65);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(45~60);

艾拉莫德与氨基葡萄糖的质量配比范围,优选为 1:(50~55)。

所述艾拉莫德还包括它的可药用盐,例如艾拉莫德的钠盐、钾盐、铵盐、葡甲胺盐、氨丁三醇盐、精氨酸盐或赖氨酸盐,等等,这些艾拉莫德的可药用盐具有与艾拉莫德完全相同的药理作用;

所述氨基葡萄糖还包括它的可药用盐,例如盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖、氨基葡萄糖硫酸钠盐、氨基葡萄糖硫酸钾盐、硫酸氨基葡萄糖钠、硫酸氨基葡萄糖钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钠或 N-乙酰氨基葡萄糖,等等,这些氨基葡萄糖的可药用盐具有与氨基葡萄糖完全相同的药理作用。

或者,本发明提供了一种含有艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物,每单位制剂含有 1~50mg 艾拉莫德和 10~1000mg 氨基葡萄糖;

优选每单位制剂含有 2~40mg 艾拉莫德和 20~800mg 氨基葡萄糖;

优选每单位制剂含有 4~35mg 艾拉莫德和 40~500mg 氨基葡萄糖;

优选每单位制剂含有 5~30mg 艾拉莫德和 50~400mg 氨基葡萄糖;

优选每单位制剂含有 10~25mg 艾拉莫德和 75~350mg 氨基葡萄糖;

以上所述的组合物,“每单位制剂”是指每个的制剂组合物或单个包装的药剂,例如每一粒片剂(包括分散片、缓释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片等)、每一粒硬胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释硬胶囊)、每一粒软胶囊剂(包括胃溶、肠溶软胶囊)、每 1 粒至 1000 粒丸剂(包括滴丸、微丸,因其体积小,故将每 1 粒至 1000 粒中任何整数字的粒数定为一个单位)、每一袋颗粒剂、每一袋干混悬剂、每一袋散剂、每一瓶口服液体剂、每一瓶(或袋)注射液、每一瓶注射用粉针剂,等等。

必须理解,本发明艾拉莫德与氨基葡萄糖的药物组合物包括两种组合方式:

一种组合方式是本发明所述艾拉莫德和氨基葡萄糖是以复方制剂的形式存在,并且所述药物的剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型。使用相应的药用辅料和制备工艺可制成不同的复方药物制剂。应当理解的,复方制剂是指将所述艾拉莫德和氨基葡萄糖作为药物活性成份而制成单独的制剂,可以是药剂学上可以接受的任何药物剂型,优选口服制剂、注射剂或透皮吸收剂,例如片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片,等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、

软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉针剂、冻干粉针剂)、水溶液注射剂、注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液;还包括皮肤外用的软膏剂、凝胶剂、乳液剂、乳胶剂、贴剂,等等。

另一种组合方式是将艾拉莫德和氨基葡萄糖分别制成单独的制剂,在使用时,患者可以先后依次用药,也可以将分开的艾拉莫德的制剂和氨基葡萄糖的制剂混合后同时用药,以最终达到使用本发明所述的组合药物的目的,必须的,为了方便患者用药和表示药物组合的特征,应当将两种单独的制剂包装在同一个药盒中;

进一步的,艾拉莫德和氨基葡萄糖是单独制剂时,两者的药物剂型可以相同,也可以是不同的,如艾拉莫德片和氨基葡萄糖片药物组合物、艾拉莫德胶囊和氨基葡萄糖胶囊药物组合物、艾拉莫德片和氨基葡萄糖胶囊药物组合物、艾拉莫德胶囊和氨基葡萄糖片药物组合物、艾拉莫德注射液和氨基葡萄糖粉针剂药物组合物、艾拉莫德粉针剂和氨基葡萄糖粉针剂药物组合物,等等。

本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物,可以是药剂学上可以接受的任何药物剂型,例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、口服溶液以及口服的速释或缓释或控释等剂型、粉针剂、水溶液注射剂,还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇、麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液。

虽然本发明药物组合物的活性组份,即本发明所述的艾拉莫德和氨基葡萄糖,可以作为未加工的化学品给药,但事实上,鉴于药品在生产和使用上的必要性,本发明所述的药物组合物中还可以包含药剂学上可以接受的药用辅料,使用相应的、不同的药用辅料和制备工艺,可以将本发明药物组合物制成不同的药物剂型。本领域内的技术人员可以理解到的是,这些药用辅料是为了便于生产加工成各种剂型、确保药物的安全、有效与稳定等因素,以及根据不同的药物剂型和药物自身的理化性质来选用的。药用辅料的选择使用是本发明领域内的技术人

员熟知和显而易见的。

应当理解,对于口服或注射剂,按照本领域熟知的方法,通常根据不同的药剂来选用或组合使用药用辅料,可选择性的包括赋形剂或稀释剂,例如微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、磷酸钙、蔗糖、右旋糖酐、泊洛沙姆、甘露醇、氯化钠、山梨醇、葡萄糖、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精及其衍生物,等等;对于口服固体制剂,还可以选择性的包括粘合剂,例如聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、黄原胶,等等;还包括润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、硬脂基富马酸钠、十二烷基硫酸钠,等等;还可选择性的包括崩解剂,例如羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉,等等;还可选择性的包括表面活性剂或助溶剂,例如十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80,等等;还可包括pH值调节剂或缓冲剂或助溶剂,例如磷酸盐缓冲液、柠檬酸、柠檬酸钠、醋酸盐缓冲液、稀盐酸、乳酸、碳酸钠、氢氧化钠,碱性有机化合物,如精氨酸、赖氨酸、葡甲胺、氨丁三醇,等等;还可选择性的包括防腐剂,例如苯甲酸钠、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯,等等;还可选择性的包括稳定剂和抗氧剂,例如金属络合剂选用乙二胺四乙酸及其盐(依地酸钙钠、依地酸二钠)等、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素C、维生素E,等等;还可选择性的包括口味调节剂,例如麦芽糖醇、果糖、蔗糖、糖精钠、桔子香精、草莓香精,等等;另外还可包括其它常规的、恰当的添加剂。还应当理解,物剂型是片剂或胶囊剂时,可以是膜包衣的。用于膜包衣的材料,包括适合的包衣剂,例如羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(肠溶包衣材料),等等;还可包含增塑剂,例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯,等等;还可选择性的包括适宜的增溶剂,如聚山梨醇酯-80;还可包含适宜的色素,如二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素,等等。

应当理解,上述“可选择性的包括”是指即可以视需要选择使用,也可以不使用。

进一步的,本发明还提供了上述艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物的制

备方法, 它包括将所述艾拉莫德和氨基葡萄糖与药学上可接受的药用辅料充分混合制成药剂学上可接受的任何药物制剂, 例如艾拉莫德和氨基葡萄糖与药用辅料干粉混合、干法制粒混合(干法制粒机处理)、湿法制粒混合(以水或乙醇溶液湿法制粒)、液态或半固态混合(如软胶囊剂的内容物、滴丸滴液混合)等, 优选的药物剂型是片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片, 等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型, 注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉末、冻干粉针剂)、水溶液注射剂, 注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液; 或者

本发明还提供的上述艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物的制备方法, 它包括将本发明所述艾拉莫德和氨基葡萄糖分别与药学上可接受的药用辅料充分混合制成单独的药物制剂, 并且将两种单独的药物制剂包装在同一个药盒中, 优选的药物剂型是片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片, 等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型, 注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉末、冻干粉针剂)、水溶液注射剂, 注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液。

本发明提供的药物组合物的优势: 本发明提供的所述艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物, 不仅具有艾拉莫德的快速而显著缓解骨性关节炎的疼痛症状和自身免疫调节作用, 而且具有氨基葡萄糖的刺激软骨细胞产生有正常多聚体结构的蛋白多糖、抑制损伤软骨的的酶(如胶原酶和磷脂酶A2)和防止损伤细胞的超氧化自由基的产生, 从而可延缓或逆转骨性关节炎(包括风湿性关节炎、类风湿性关节炎、颈椎病、肩周炎、骨关节炎、强直性脊柱炎等)的病理过程和疾病的进展, 改善关节活动, 缓解疼痛, 使两者在治疗骨性关节炎方面具有良好的

药理协同作用,能起到协同增效的作用,对于减少艾拉莫德或氨基葡萄糖在单独使用时的使用量或使用周期具有重要意义;并且由于氨基葡萄糖具有良好的抗氧化等保健作用,对于降低药物的毒副作用具有重要意义。

本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物,按照《中国药品通用名称命名原则》,可简称为氨糖莫德,如氨糖莫德片、氨糖莫德肠溶片、氨糖莫德胶囊、氨糖莫德肠溶胶囊、氨糖莫德颗粒、氨糖莫德软胶囊、氨糖莫德缓释片、氨糖莫德缓释胶囊、注射用氨糖莫德,等等。

本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物在以下方面的应用:

(1)在制备治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、颈椎病、肩周炎、骨关节炎(如膝关节、肩关节、髋关节、手腕关节、颈及脊椎关节和踝关节等)或强直性脊柱炎的药物中的应用;

(2)在制备缓解肌肉和软组织的损伤而引起的疼痛、缓解关节疼痛的药物中的应用;

(3)在制备治疗痛经、牙痛、创伤痛、神经痛(如坐骨神经痛、三叉神经痛)、手术后痛、癌性疼痛;急性扭伤或软组织挫伤;骨折疼痛、扭伤疼痛;感冒发热及其引起的全身疼痛;滑囊炎、肌腱炎及腱鞘炎等疾病的药物中的应用。

进一步的,通过动物实验来证明本发明所述艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物的安全性,以及本发明的药物组合物的效果和优越性。

一、以动物实验观察本发明所述艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物的安全性。

SD 大鼠 10 只,体重为 $260 \pm 10\text{g}$,雌雄各半,给予 15mg/kg 的艾拉莫德和 1000mg/kg 的氨基葡萄糖(约相当于人体正常用量的 50 倍以上量),给予 SD 大鼠灌服,一日两次,连续灌服 3 周。

结果:大鼠均存活,精神状态、饮食、体重均完全正常或基本正常。表明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合是十分安全的。

二、以动物实验来验证本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物在治疗骨关节疾病方面的疗效优势。

本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖(盐酸盐,以氨基葡萄糖计)的组合药物对 SD

大鼠关节炎模型的治疗作用试验。

1. 动物模型及方法:采用大鼠弗氏完全佐剂诱导关节炎模型。灌胃给予受试药,每天1次,连续30天,在第2天时每只大鼠右后肢足跖皮内注射弗氏完全佐剂0.1ml,并于5、10、15、20、25、30天测左右足踝关节以下肿胀的体积(ml),并计算各时相的足跖肿胀度,其中

足跖肿胀度=[右后肢足跖体积(ml)-左后肢足跖体积(ml)]/左后肢足跖体积(ml)×100%。

2. 剂量分组:50只体重为150±10g造模成功的雄性大鼠,按体重随机分为5组,每组10只,各剂量组分别为:

对照组:给药剂量为0(即不给药);

氨基葡萄糖组:灌胃给予100mg/kg氨基葡萄糖;

艾拉莫德+低剂量氨基葡萄糖组:灌胃给予5mg/kg艾拉莫德和50mg/kg氨基葡萄糖(1:10);

艾拉莫德+中剂量氨基葡萄糖组:灌胃给予5mg/kg艾拉莫德和100mg/kg氨基葡萄糖(1:20);

艾拉莫德+高剂量氨基葡萄糖组:灌胃给予5mg/kg艾拉莫德和400mg/kg氨基葡萄糖(1:80)。

3. 结果如下表1:

表1 佐剂性关节炎模型大鼠各时相足跖肿胀度(n=10, $\bar{X} \pm s$)

时间 组别	5天	10天	15天	20天	25天	30天
对照组	81.31± 16.53	99.28± 19.63	71.72± 18.56	65.73± 15.71	57.84± 14.95	51.36± 16.49
氨基葡萄糖组	71.29± 16.76	84.39± 17.38	60.83± 14.89	52.42± 15.77	50.13± 16.07	46.68± 17.34
艾拉莫德+低剂 量氨基葡萄糖组	64.29± 17.44	69.86± 16.57 *	58.65± 15.71	47.49± 14.89	40.31± 15.06 *	36.85± 14.53 *
艾拉莫德+中剂 量氨基葡萄糖组	48.52± 16.87 #	54.87± 15.32 #	46.69± 14.76 #	40.39± 13.98 #	36.51± 14.73 #	33.76± 14.70 #

艾拉莫德+高剂	45.71±	55.74±	46.80±	39.53±	40.65±	38.58±
量氨基葡萄糖组	16.49 #	16.07 #	15.35 #	14.25 #	14.96 *	14.78 *

*:与氨基葡萄糖组相比较, $p<0.05$; #:与氨基葡萄糖组相比较, $p<0.01$ 。

结论:(1) 弗氏完全佐剂诱导关节炎,是由免疫反应所致的病理损害,采用大鼠弗氏完全佐剂诱导关节炎模型,是理想的风湿性关节炎和骨关节炎动物模型。实验观察到右后肢足跖皮内注射弗氏完全佐剂后7~12天出现红肿热痛,并且对侧的足跖也出现肿胀发红等炎症反应,可持续3周以上,仅灌胃给予氨基葡萄糖100mg/kg对于炎症反应有较好的治疗作用。

(2) 本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合给药于型模大鼠,其中,艾拉莫德+低剂量氨基葡萄糖组相对于氨基葡萄糖组,治疗20天以后,具有统计学意义($p<0.05$);艾拉莫德+中剂量氨基葡萄糖组相对于氨基葡萄糖组,具有显著差异($p<0.01$);艾拉莫德+高剂量氨基葡萄糖组相对于氨基葡萄糖组,在炎症反应急性和亚急性期(约3周内)具有显著差异($p<0.01$)。

可见,本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的组合药物在治疗骨关节疾病方面比单独使用氨基葡萄糖具有良好的疗效优势。

三、以动物实验来验证本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物在治疗疼痛方面的疗效优势。

本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖(硫酸盐,以氨基葡萄糖计)的组合药物对佐剂性关节炎SD大鼠模型的镇痛作用试验。

1. 动物模型及方法:成年大鼠用YSD-5药理生理多用仪测其痛阈值,凡痛阈高于25s或低于5s者表示该动物对刺激过于迟钝或敏感,剔出不用,痛阈测定在15~20s左右者用于实验。采用大鼠弗氏完全佐剂诱导炎症模型,方法是向大鼠右后足垫部注射0.1ml弗氏完全佐剂,诱导关节炎疼痛模型,足裸及足跖部出现红肿疼痛即视为造模成功。

测定各组大鼠给药后1h、2h、3h痛阈值,分析给药各组的镇痛作用。

2. 剂量分组:选造模成功的SD大鼠50只,体重为 180 ± 20 g,雌雄各半,随机分为5组,每组10只,各剂量组分别为:

对照组:给药剂量为0(即不给药);

艾拉莫德组:灌胃给予 5mg/kg 艾拉莫德;

低剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组:灌胃给予 3mg/kg 艾拉莫德和 100mg/kg 氨基葡萄糖(1:33.3);

中剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组:灌胃给予 5mg/kg 艾拉莫德和 100mg/kg 氨基葡萄糖(1:20);

高剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组:灌胃给予 15mg/kg 艾拉莫德和 100mg/kg 氨基葡萄糖(1:6.67)。

3. 结果如下表 2:

表 2 佐剂性关节炎疼痛模型大鼠各时相痛阈值(s, n=10, $\bar{X} \pm s$)

时间 组别	1h	2h	3h
对照组	14.79±4.68	13.65±5.51	12.27±5.53
艾拉莫德组	29.71±6.69 #	30.16±5.88 #	31.64±7.87 #
低剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组	26.98±5.76 #	27.82±6.08 #	28.56±7.20 #
中剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组	35.87±7.25 *	37.83±6.75 *	38.55±7.59 *
高剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组	37.69±8.38 *	41.57±6.67 *	39.36±8.28 *

#:相对于对照组 $p<0.01$; *:相对于艾拉莫德组 $p<0.05$ 。

结论:(1)大鼠注射弗氏完全佐剂后,形成局部的炎症疼痛反应,足裸及足跖部出现红肿疼痛,且体温升高、活动减少、跛行或抬脚不能着地,经测定其痛阈值明显降低(如对照组),仅灌胃给予艾拉莫德5mg/kg及低剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组均能十分显著提高其痛阈值($p<0.01$),提示具有良好的镇痛作用。

(2)中剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组及高剂量艾拉莫德+氨基葡萄糖组在镇痛作用均优于艾拉莫德组,具有统计学意义($p<0.05$)。

可见,本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物对佐剂性关节炎大鼠模

型的镇痛作用比单独使用艾拉莫德具有良好的疗效优势。

四、以动物实验来验证本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物在减少毒副作用方面的优势。

给予SD大鼠口服80mg/kg氨基葡萄糖的情况下，同时给予口服艾拉莫德，测定出艾拉莫德在此情况下的半数致死量(LD₅₀)，与单独给予口服艾拉莫德的半数致死量(LD₅₀)比较，发现给予SD大鼠口服80mg/kg的氨基葡萄糖情况下，艾拉莫德的半数致死量比单独给予口服艾拉莫德的半数致死量提高27~32%，由此可见，本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物可以显著降低艾拉莫德毒副作用，显示出艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物在减少毒副作用方面的优势。

具体实施方式 以下面的几个实施例，进一步通过其制备来说明本发明艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合物，但并不表示实施例对本发明的限制。

实施例1. 复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖片(1:7)

处方：艾拉莫德	25g
盐酸氨基葡萄糖	175g
预胶化淀粉	150g
微晶纤维素	90g
交联羧甲基纤维素钠	15g
十二烷基硫酸钠	3g
聚乙烯吡咯烷酮	3g
硬脂酸镁	2g

制备方法1:取以上处方量的艾拉莫德(微粉化)、盐酸氨基葡萄糖、预胶化淀粉、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠混合均匀，用十二烷基硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮的30%乙醇溶液湿法制软材，30目筛制粒，烘干，整粒。加入硬脂酸镁，混匀，压制成1000片，即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖片(氨糖莫德片)，每片含25mg艾拉莫德和175mg盐酸氨基葡萄糖，艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:7，口服使用，每次1片，每日1~2次。

制备方法2:取艾拉莫德25g、50g预胶化淀粉、20g微晶纤维素、5g交联

羧甲基纤维素钠和 3g 十二烷基硫酸钠混合均匀, 用 1g 聚乙烯吡咯烷酮的 30%乙醇溶液湿法制软材, 30 目筛制粒, 烘干, 整粒, 备用。

另取盐酸氨基葡萄糖 175g、100g 预胶化淀粉、70g 微晶纤维素和 10g 交联羧甲基纤维素钠混合均匀, 用 2g 聚乙烯吡咯烷酮的 30%乙醇溶液湿法制软材, 30 目筛制粒, 烘干, 整粒。将两种颗粒和硬脂酸镁混匀, 压制成 1000 片, 即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖片(氨糖莫德片), 每片含 25mg 艾拉莫德和 175mg 盐酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:7, 口服使用, 每次 1 片, 每日 1~2 次。

实施例 2. 复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖肠溶片

取实施例 1 制备的复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖片, 在包衣锅中用肠溶包衣液进行包肠溶衣层, 包至规定厚度后烘干, 即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖肠溶片(1:7)。

附: 肠溶包衣液处方: 聚丙烯酸 II 树脂 4g, 聚丙烯酸 III 树脂 4g, 邻苯二甲酸二乙酯 2g, 蓖麻油 3g, 聚山梨酯-80 1.5g, 95%乙醇 100g。

实施例 3. 复方艾拉莫德氨基葡萄糖片

类似的, 按上述实施例 1 的处方和制备方法或常规片剂处方和制备方法, 可制得艾拉莫德与氨基葡萄糖不同质量配比的复方艾拉莫德氨基葡萄糖片剂, 例如:

每片含 25mg 艾拉莫德和 75mg 硫酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:3;

每片含 20mg 艾拉莫德和 100mg 硫酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:5;

每片含 12.5mg 艾拉莫德和 75mg N-乙酰氨基葡萄糖, 艾拉莫德与 N-乙酰氨基葡萄糖的质量配比为 1:6;

分散片剂, 每片含 25mg 艾拉莫德和 200mg 硫酸氨基葡萄糖钾(以硫酸氨基葡萄糖计), 艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:8, 该分散片在水中 3min 内崩解成细小颗粒并通过 2 号筛;

分散片剂, 每片含 20mg 艾拉莫德和 250mg 盐酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与盐酸

氨基葡萄糖的质量配比为1:12.5,该分散片在水中3min内崩解成细小颗粒并通过2号筛;

每片含15mg艾拉莫德和235mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:15.67;

每片含10mg艾拉莫德和250mg硫酸氨基葡萄糖氯化钾(以硫酸氨基葡萄糖计),艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:25;

每片含5mg艾拉莫德和250mg硫酸氨基葡萄糖氯化钠(以硫酸氨基葡萄糖计),艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:50;

每片含5mg艾拉莫德和300mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:60;

每片含5mg艾拉莫德和400mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:80;

缓释片,每片含15mg艾拉莫德和300mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:20,缓释片剂型,口服使用,每次1~2片,每日1次。

实施例4.复方艾拉莫德氨基葡萄糖肠溶片

将实施例3制得的不同质量配比的复方艾拉莫德氨基葡萄糖片分别包裹肠溶衣,即可制得艾拉莫德与氨基葡萄糖不同质量配比的复方艾拉莫德氨基葡萄糖肠溶片。

实施例5.复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖胶囊(1:9)

处方: 艾拉莫德	25g
硫酸氨基葡萄糖	225g
乳糖	150g
微晶纤维素	100g
交联羧甲基纤维素钠	25g
十二烷基硫酸钠	5g
聚乙烯吡咯烷酮	适量
硬脂酸镁	3g

制备方法:除聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁外,按处方取以上处方量的艾拉莫

德(微粉化)、硫酸氨基葡萄糖、乳糖、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠和交联羧甲基纤维素钠60目筛混合均匀,用10%聚乙烯吡咯烷酮溶液湿法制软材,30目筛制粒,烘干,整粒,加入硬脂酸镁,混匀,即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖颗粒(氨糖莫德颗粒),将所得颗粒灌装至1000粒空心胶囊,即得即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖胶囊(氨糖莫德胶囊),每粒胶囊含25mg艾拉莫德和225mg硫酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:9,口服使用,每次1粒,每日1~2次。

实施例6. 复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖肠溶胶囊

取实施例5制备的复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖颗粒,灌装至2000粒3号空心肠溶胶囊,即得即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖肠溶胶囊,每粒胶囊含12.5mg艾拉莫德和112.5mg硫酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:9,口服使用,每次2粒,每日1~2次。

实施例7. 复方艾拉莫德氨基葡萄糖胶囊

类似的,按上述实施例5的处方和制备方法或常规胶囊剂处方和制备方法,可制得艾拉莫德与氨基葡萄糖不同质量配比的复方艾拉莫德氨基葡萄糖胶囊,例如:

每粒胶囊含20mg艾拉莫德和80mg硫酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:4;

每粒胶囊含25mg艾拉莫德和100mg硫酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:4;

每粒胶囊含15mg艾拉莫德和135mg N-乙酰氨基葡萄糖,艾拉莫德与N-乙酰氨基葡萄糖的质量配比为1:9;

每粒胶囊含25mg艾拉莫德和250mg硫酸氨基葡萄糖钾(以硫酸氨基葡萄糖计),艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为1:10;

每粒胶囊含20mg艾拉莫德和250mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:12.5;

每粒胶囊含15mg艾拉莫德和300mg盐酸氨基葡萄糖,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为1:20;

每粒胶囊含 10mg 艾拉莫德和 250mg 硫酸氨基葡萄糖氯化钠(以硫酸氨基葡萄糖计), 艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:25;

每粒胶囊含 5mg 艾拉莫德和 250mg 硫酸氨基葡萄糖氯化钾(以硫酸氨基葡萄糖计), 艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:50;

每粒胶囊含 5mg 艾拉莫德和 300mg 盐酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:60;

每粒胶囊含 5mg 艾拉莫德和 400mg 盐酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:80;

缓释粒胶囊, 每粒胶囊含 15mg 艾拉莫德和 250mg 盐酸氨基葡萄糖, 艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:16.67, 缓释粒胶囊剂型, 口服使用, 每次 1~2 片, 每日 1 次。

实施例 8. 复方艾拉莫德氨基葡萄糖肠溶胶囊

将实施例 7 制得的不同质量配比的复方艾拉莫德氨基葡萄糖胶囊, 在灌装胶囊时分别用空心肠溶胶囊灌装, 即可制得艾拉莫德与氨基葡萄糖不同质量配比的复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖肠溶胶囊(氨糖莫德肠溶胶囊)。

实施例 9. 艾拉莫德片与盐酸氨基葡萄糖片的组合用药物

艾拉莫德片处方:

艾拉莫德	25g
聚乙烯吡咯烷酮	75g
预胶化淀粉	120g
甘露醇	50g
交联羧甲基纤维素钠	17g
硬脂酸镁	2g

艾拉莫德片制备方法: 取处方量的艾拉莫德和聚乙烯吡咯烷酮加入 450ml 蒸馏水中搅拌形成悬浊液, 于旋转蒸发仪中旋干并粉碎, 得到流动性良好的艾拉莫德与聚乙烯吡咯烷酮的固体分散体。将所得固体分散体与预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、甘露醇混合均匀, 湿法制软材, 30 目筛制粒, 烘干, 整粒, 加入硬脂酸镁, 混匀, 压制成 1000 片, 即得艾拉莫德片, 每片含 25mg 艾拉莫德。

盐酸氨基葡萄糖片处方：

盐酸氨基葡萄糖	200g
预胶化淀粉	120g
甘露醇	100g
交联羧甲基纤维素钠	20g
聚乙烯吡咯烷酮	15g
硬脂酸镁	2g

盐酸氨基葡萄糖片制备方法：除聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁外，按处方取以上处方量的盐酸氨基葡萄糖、预胶化淀粉、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠混合均匀，用 10%聚乙烯吡咯烷酮溶液湿法制软材，30 目筛制粒，烘干，整粒，加入硬脂酸镁，混匀，压制成1000片，即得盐酸氨基葡萄糖片，每片含200mg 盐酸氨基葡萄糖。

将制得的艾拉莫德片和盐酸氨基葡萄糖片用铝塑包装，每板铝塑分别包 5 片艾拉莫德片和 5 片盐酸氨基葡萄糖片，并将铝塑板装入同一盒中，患者使用时可以将艾拉莫德片和盐酸氨基葡萄糖片一起口服，也可以先后依次口服使用。

实施例 10. 艾拉莫德片与硫酸氨基葡萄糖胶囊的组合用药物

类似于实施例 9，分别制得艾拉莫德片与硫酸氨基葡萄糖胶囊，将制得的艾拉莫德片和硫酸氨基葡萄糖胶囊用铝塑包装，每板铝塑分别包 8 片艾拉莫德片和 8 片硫酸氨基葡萄糖胶囊，并将铝塑板装入同一盒中，患者使用时可以将艾拉莫德片和硫酸氨基葡萄糖胶囊一起口服，也可以先后依次口服使用。

实施例 11. 复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖微丸(1:4)**配料：**

空白丸芯：	蔗糖-淀粉微丸(市购，30 至 35 目)	250g
药层：	艾拉莫德	25g
	盐酸氨基葡萄糖	100g
	吐温-80	3g
	羟丙甲基纤维素	15g
隔离层：	羟丙甲基纤维素	10g

	滑石粉(超细粉)	15g
包衣层:	肠溶型欧巴代	适量
	胃溶型欧巴代	适量

制备:将药层处方量用蒸馏水调制成约 20%的悬浮液,并充分研磨均质化以降低悬浮液粒径,得到含有粘合剂(羟丙甲基纤维素)的药层包衣液,在流化床干燥器,将研磨过的悬浮液涂覆(喷雾涂层)到蔗糖-淀粉微丸的空白丸芯上,在涂覆了所需量的药层包衣液后,将含药层的药丸在流化床干燥器中使之完全干燥,得到含药的丸芯。

将隔离层处方量用蒸馏水调制成约 20%的悬浮液,并充分研磨均质化后,在流化床干燥器,将隔离层悬浮液涂覆到含药丸芯上,在涂覆了所需量的隔离层悬浮液后,将微丸在流化床干燥器中完全干燥,得到含药隔离包衣的微丸,分析所得微丸中的艾拉莫德和盐酸氨基葡萄糖的含量,即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖胃溶型微丸(I)。

视需要,进一步地,在流化床干燥器中,用肠溶包衣液涂覆到胃溶型微丸上,在涂覆了所需量的肠溶包衣液后,将微丸在流化床干燥器中完全干燥,然后在流化床干燥器中以胃溶型欧巴代涂覆最外层,在涂覆了所需量的欧巴代后,将微丸在流化床干燥器中完全干燥并加入少量滑石粉以减少静电荷。

分析所得微丸中艾拉莫德和盐酸氨基葡萄糖的含量,即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖肠溶型微丸(II)。

所得以上微丸粒径约 0.7mm,艾拉莫德与盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:4。

视需要,进一步地,将所得胃溶型微丸(I)灌装入 1000 粒胃溶型或肠溶型空心胶囊中,即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖微丸胶囊或肠溶胶囊,每粒胶囊含 25mg 艾拉莫德和 100mg 盐酸氨基葡萄糖。

视需要,进一步地,将所得肠溶型微丸(II)灌装入 1000 粒胃溶型空心胶囊中,即得复方艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖肠溶微丸胶囊(氨糖莫德肠溶微丸胶囊),每粒胶囊含 25mg 艾拉莫德和 100mg 盐酸氨基葡萄糖。

实施例 12. 复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖微丸(1:5) (肠、胃双释放)

配料:

艾拉莫德含药丸芯:艾拉莫德	20g
甘露醇	35g
聚维酮	25g
羟丙甲基纤维素	6g
乳糖	28g
羧甲基淀粉钠	8g
十二烷基硫酸钠	2g
5%淀粉浆	适量
肠溶层: 肠溶型欧巴代	适量
抗静电剂: 滑石粉(超细粉)	1g

制备:将含药丸芯处方量的固体物料分别粉碎过筛,然后充分混合均匀,以5%淀粉浆制软材,通过挤出-滚圆设备制微丸,烘干,整粒,使微丸直径约 0.5mm,即得到艾拉莫德微丸。

进一步,用肠溶包衣液对上述艾拉莫德微丸包衣,得到艾拉莫德肠溶型微丸。

硫酸氨基葡萄糖含药丸芯: 硫酸氨基葡萄糖	100g
甘露醇	150g
聚维酮	35g
羟丙甲基纤维素	6g
乳糖	100g
羧甲基淀粉钠	18g
5%淀粉浆	适量
隔离层: 羟丙甲基纤维素	7g
抗静电剂: 滑石粉(超细粉)	2g

制备:将含药丸芯处方量的固体物料分别粉碎过筛,然后充分混合均匀,以5%淀粉浆制软材,通过挤出-滚圆设备制微丸,烘干,整粒,使微丸直径约 0.5mm,即得到硫酸氨基葡萄糖微丸。

以羟丙甲基纤维素水悬浮液对上述硫酸氨基葡萄糖微丸包衣,得到隔离包衣的硫酸氨基葡萄糖胃溶型微丸。

将上述制得的艾拉莫德肠溶型微丸和硫酸氨基葡萄糖胃溶型微丸混合均匀,即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖微丸,艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:5。

视需要,进一步地,将所得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖微丸灌装入 1000 粒空心胶囊中,即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖微丸胶囊,每粒胶囊含 20mg 艾拉莫德和 100mg 硫酸氨基葡萄糖,其中艾拉莫德为肠溶释放,硫酸氨基葡萄糖为胃溶释放。

实施例 13. 复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖(缓释)胶囊(1:12)

艾拉莫德颗粒处方:	艾拉莫德	12.5g
	乳糖	40g
	微晶纤维素	12g
	羟丙甲基纤维素(K _{4m})	13g
	聚乙烯吡咯烷酮	3g
硫酸氨基葡萄糖颗粒处方:	硫酸氨基葡萄糖	150g
	乳糖	100g
	淀粉	20g
	硬脂酸镁	6g

制备:取处方量的艾拉莫德、乳糖、羟丙甲基纤维素、微晶纤维素过 80 目筛混合均匀后,以 40%乙醇溶液的聚乙烯吡咯烷酮溶液湿法质粒,干燥,过 30 目筛整粒,得到艾拉莫德缓释颗粒。

另,将处方量的硫酸氨基葡萄糖、淀粉、乳糖过 80 目筛混合均匀,以 20%乙醇溶液湿法质粒,干燥,过 30 目筛整粒,得到硫酸氨基葡萄糖颗粒。

将艾拉莫德缓释颗粒、硫酸氨基葡萄糖颗粒和 6g 硬脂酸镁混合均匀,灌装入 1000 粒空心胶囊中,即得复方艾拉莫德硫酸氨基葡萄糖缓释胶囊(氨糖莫德缓释胶囊),每粒胶囊含 12.5mg 艾拉莫德和 150mg 硫酸氨基葡萄糖(其中艾拉莫德为缓释行为)。

实施例 14. 注射用艾拉莫德盐酸氨基葡萄糖冻干粉针剂

处方：艾拉莫德	10g
盐酸氨基葡萄糖	125g
甘露醇	100g
增溶剂	适量
pH 调节剂	适量

制备方法：取以上处方量的艾拉莫德、盐酸氨基葡萄糖、甘露醇、增溶剂、pH 调节剂，用 1800ml 注射用水溶解，再加入针用活性炭保温半小时，滤除针用活性炭后，加注射用水至 2000ml，精滤，检测含量合格后，将滤液分装入 1000 支西林瓶中，按冻干粉针剂制备工艺进行冷冻干燥，即可制备成 1000 支注射用的冻干粉复方针剂（注射用氨糖莫德），每支含药效成份艾拉莫德 20mg，盐酸氨基葡萄糖 250mg。艾拉莫德和盐酸氨基葡萄糖的质量配比为 1:12.5。

实施例 15. 注射用艾拉莫德与注射用盐酸氨基葡萄糖的组合用药物

类似于实施例 14，分别制得注射用艾拉莫德 25mg/支，注射用盐酸氨基葡萄糖 300mg/支，各取一支注射用艾拉莫德和注射用盐酸氨基葡萄糖包装于同一药盒中，患者使用时可以将注射用艾拉莫德和注射用盐酸氨基葡萄糖用生理盐水溶解后混合在一起注射使用，也可以分别先后依次注射使用。

实施例 16. 上述实施例 1～实施例 15 中的艾拉莫德分别用艾拉莫德的钠盐、钾盐、铵盐、葡甲胺盐、氨丁三醇盐、精氨酸盐或赖氨酸盐代替，可分别得到艾拉莫德的钠盐、钾盐、铵盐、葡甲胺盐、氨丁三醇盐、精氨酸盐或赖氨酸盐与氨基葡萄糖的药物组合物。

实施例 17. 上述实施例 1～实施例 15 中的氨基葡萄糖分别用氨基葡萄糖硫酸钠盐、氨基葡萄糖硫酸钾盐、硫酸氨基葡萄糖钠、硫酸氨基葡萄糖钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钠或 N-乙酰氨基葡萄糖代替，可分别得到艾拉莫德与氨基葡萄糖硫酸钠盐、氨基葡萄糖硫酸钾盐、硫酸氨基葡萄糖钠、硫酸氨基葡萄糖钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钾、硫酸氨基葡萄糖氯化钠或 N-乙酰氨基葡萄糖的药物组合物。

实施例 18. 上述实施例 1～实施例 17 的艾拉莫德和氨基葡萄糖的药物组合

物在以下方面的应用：(1)在制备治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、颈椎病、肩周炎、骨关节炎(如膝关节、肩关节、髋关节、手腕关节、颈及脊椎关节和踝关节等)或强直性脊柱炎的药物中的应用；(2)在制备缓解肌肉和软组织的损伤而引起的疼痛、缓解关节疼痛的药物中的应用；(3)在制备治疗痛经、牙痛、创伤痛、神经痛(如坐骨神经痛、三叉神经痛)、手术后痛、癌性疼痛；急性扭伤或软组织挫伤；骨折疼痛、扭伤疼痛；感冒发热及其引起的全身疼痛；滑囊炎、肌腱炎及腱鞘炎等疾病的药物中的应用。