



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101926808 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 29

(21) 申请号 200910204545. 3

(22) 申请日 2009. 12. 01

(30) 优先权数据

61/220, 214 2009. 06. 25 US

(71) 申请人 积华药业有限公司

地址 中国香港

(72) 发明人 李德晃 张奇志 钱帅 陈百里

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

代理人 丁业平 麦善勇

(51) Int. Cl.

A61K 31/7008 (2006. 01)

A61K 47/36 (2006. 01)

A61K 47/40 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 19/08 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

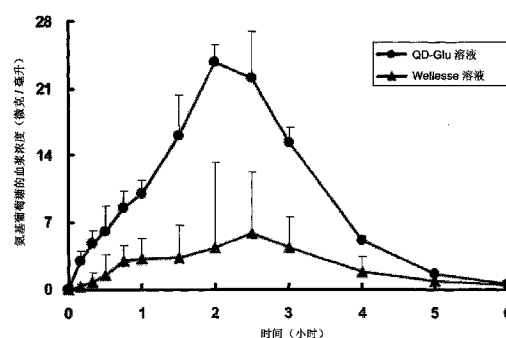
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 2 页

(54) 发明名称

氨基葡萄糖制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种氨基葡萄糖制剂,其包含氨基葡萄糖和吸收促进剂,该吸收促进剂用于促进哺乳动物对氨基葡萄糖的吸收。氨基葡萄糖补充剂广泛用于治疗骨关节炎。尽管氨基葡萄糖通常是口服给药,但是其肠胃吸收性差,且吸收变异大。本发明提供新的制剂和/或方法,其通过采用附加的吸收促进剂可以将氨基葡萄糖经口施用后的血浆浓度提高 1.3 至 4 倍。在本发明中,壳聚糖和环糊精被确认为适合用于氨基葡萄糖的吸收促进剂。



1. 一种口服制剂,其包含:
  - 氨基葡萄糖,和
  - 吸收促进剂,该吸收促进剂用于促进哺乳动物对所述氨基葡萄糖的吸收,使得施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.3 至 4 倍。
2. 权利要求 1 所述的口服制剂,其中,施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.37 至 3.21 倍。
3. 权利要求 2 所述的口服制剂,其中,施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 2.18 至 3.21 倍。
4. 权利要求 2 所述的口服制剂,其中,施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.37 至 2.18 倍。
5. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖为可药用的盐的形式,所述可药用的盐包括金属的盐酸盐和硫酸盐,所述金属选自由钠、钾、钙和镁所组成的组。
6. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的口服制剂,其中所述吸收促进剂选自由壳聚糖、环糊精及其混合物所组成的组。
7. 权利要求 6 所述的口服制剂,其中所述吸收促进剂是壳聚糖。
8. 权利要求 7 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖选自由几丁质衍生物、以及 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物所组成的组。
9. 权利要求 8 所述的口服制剂,其中所述的 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物的脱乙酰度在 40%至 97%之间。
10. 权利要求 9 所述的口服制剂,其中所述的 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物的脱乙酰度在 60%至 96%之间。
11. 权利要求 10 所述的口服制剂,其中所述的 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物的脱乙酰度在 70%至 95%之间。
12. 权利要求 7 至 11 中任一项所述的口服制剂,其中所述壳聚糖的分子量为 3,000 至 1,000,000 道尔顿。
13. 权利要求 12 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖的分子量为 3,800 至 750,000 道尔顿。
14. 权利要求 13 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖的分子量为 3,800 至 500,000 道尔顿。
15. 权利要求 7 至 14 中任一项所述的口服制剂,其中所述壳聚糖为选自由硝酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐和醋酸盐所组成的组中的盐的形式。
16. 权利要求 15 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖为盐酸盐或谷氨酸盐的形式。
17. 权利要求 6 所述的口服制剂,其中所述的吸收促进剂为选自由  $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、随机甲基化的  $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺

丁基醚- $\beta$ -环糊精及其混合物所组成的组中的环糊精。

18. 权利要求 17 所述的口服制剂,其中所述的环糊精选自由二甲基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精及其混合物所组成的组。

19. 权利要求 1 至 18 中任一项所述的口服制剂,该口服制剂为水溶液的形式。

20. 权利要求 19 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖的浓度为 20 毫克/毫升至 250 毫克/毫升。

21. 权利要求 20 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖的浓度为 30 毫克/毫升至 200 毫克/毫升。

22. 权利要求 21 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖的浓度为 40 毫克/毫升至 150 毫克/毫升。

23. 权利要求 19 至 22 中任一项所述的口服制剂,其中所述吸收促进剂是浓度为 0.05%至 5% (w/v) 的壳聚糖。

24. 权利要求 23 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖的浓度为 0.1%至 3.5% (w/v)。

25. 权利要求 24 所述的口服制剂,其中所述壳聚糖的浓度为 0.2%至 2% (w/v)。

26. 权利要求 19 至 22 中任一项所述的口服制剂,其中所述吸收促进剂是浓度为 1%至 50% (w/v) 的环糊精。

27. 权利要求 26 所述的口服制剂,其中所述环糊精的浓度为 2%至 30% (w/v)。

28. 权利要求 27 所述的口服制剂,其中所述环糊精的浓度为 5%至 20% (w/v)。

29. 权利要求 19 至 28 中任一项所述的口服制剂,其 pH 值为 1 至 8。

30. 权利要求 29 所述的口服制剂,其 pH 值为 1.5 至 6。

31. 权利要求 30 所述的口服制剂,其 pH 值为 1.5 至 5。

32. 权利要求 1 至 16 中任一项所述的口服制剂,该口服制剂为固体制剂的形式。

33. 权利要求 32 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖的含量占所述固体制剂的 30 重量%至 75 重量%。

34. 权利要求 33 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖的含量占所述固体制剂的 45 重量%至 70 重量%。

35. 权利要求 32 至 34 中任一项所述的口服制剂,其中所述吸收促进剂为壳聚糖,并且所述氨基葡萄糖与所述壳聚糖的重量比为 1 : 0.007 至 1 : 0.33。

36. 权利要求 35 所述的口服制剂,其中所述氨基葡萄糖与所述壳聚糖的重量比为 1 : 0.017 至 1 : 0.2。

37. 权利要求 1 至 36 中任一项所述的口服制剂,其中所述哺乳动物为大鼠或狗。

38. 权利要求 1 至 36 中任一项所述的口服制剂,其中所述哺乳动物为人。

39. 一种口服制剂的制造方法,其包括将氨基葡萄糖与吸收促进剂混合的步骤,该吸收促进剂用于促进哺乳动物对所述氨基葡萄糖的吸收,使得施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.3 至 4 倍。

40. 一种口服制剂,其包含:

- 氨基葡萄糖,和

- 吸收促进剂,该吸收促进剂用于促进动物对所述氨基葡萄糖的吸收,并且该吸收促进

剂选自壳聚糖、环糊精及其混合物所组成的组。

## 氨基葡萄糖制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及氨基葡萄糖制剂,尤其是涉及含有用于促进氨基葡萄糖在哺乳动物体内吸收的吸收促进剂的氨基葡萄糖制剂,特别是涉及在减少口服次数和/或减少每日剂量的情况下,能够使氨基葡萄糖达到满意的治疗效果的氨基葡萄糖制剂。

### 背景技术

[0002] 骨关节炎(中老年人中最常见的滑膜关节疾病)的特征主要在于关节软骨局造性缺损或全缺损、骨变化、以及炎症和非炎症途径的失调,包括聚集蛋白聚糖和胶原蛋白的水解以及由软骨细胞合成聚集蛋白聚糖和胶原蛋白时发生的畸变(distortion)。骨关节炎是导致残疾、生活质量受损、以及给所有医疗系统均带来相当大的负担的原因之一。据估计,超过三分之一的45岁以上的人患有与骨关节炎相关的症状。

[0003] 氨基葡萄糖(2-氨基-2-脱氧基-d-葡萄糖, glucosamine, 又称葡萄糖胺)是一种氨基单糖,它是存在于结缔组织和胃肠粘膜中的一种天然成分。氨基葡萄糖在 IL-1 刺激的人体软骨细胞中显示出阻断 NF $\kappa$ B 激活的效果。此外,氨基葡萄糖在培养的软骨细胞中表现出减少基质金属蛋白酶的表达,并增加主要软骨蛋白多糖的表达。氨基葡萄糖补充剂广泛用于治疗骨关节炎。

[0004] 尽管氨基葡萄糖通常是口服给药,但是其肠胃吸收性差,且吸收变异大。为了使治疗有效,目前推荐的口服剂量为每天 1500 毫克。这样,患者需要每天三次施用现有的商业产品(如氨基葡萄糖硫酸盐 550 (Glucosamine Sulfate 550),由 General Nutrition 公司制造)。但是,据报道,与每天多次用药时患者的顺应性为 39% 的情况相比,每天用药一次时患者的顺应性高达 87%。如果希望每天用药一次,则就市售的 Wellesse™ 氨基葡萄糖溶液而言,每剂中氨基葡萄糖的量需要高达 2000 毫克,这会导致一次性施用相对较大的溶液(30 毫升)。同样,由于片儿大、量多,患者也很少一次性施用全天剂量的口服氨基葡萄糖片剂(3-4 片,每片重约 1 克)。因此,需要开发一种新的制剂和/或方法来提高氨基葡萄糖在口服用药时的吸收性,这样可以在每剂中含有较少量的氨基葡萄糖的情况下至少降低氨基葡萄糖每天的给药频率和/或给药量,同时又保持与上市产品中标准剂量的氨基葡萄糖具有相同的治疗效果。

[0005] 发明目的

[0006] 因此,本发明的目的是解决现有技术中存在的至少一个或多个问题。特别是,本发明的目的是提供用于口服氨基葡萄糖的制剂和/或方法,所述制剂能够在保持疗效的同时,使得服用的每剂中的氨基葡萄糖的量减少或相同,但是每天的用药次数却得到减少。本发明的最低目的是为公众提供一种可用的选择。

### 发明内容

[0007] 因此,本发明提供一种口服制剂,其包含:

[0008] - 氨基葡萄糖;以及

[0009] - 吸收促进剂, 该吸收促进剂用于促进氨基葡萄糖在哺乳动物体内的吸收, 使得施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度, 比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.3 至 4 倍。

[0010] 优选的是, 施用本发明的口服制剂后的哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度, 比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.37 至 3.21 倍, 更优选为高 2.18 至 3.21 倍, 甚至更优选为高 1.37 至 2.18 倍。

[0011] 有利的是, 所述氨基葡萄糖为可药用的盐的形式, 其包括选自由钠、钾、钙和镁所组成的组中的金属的盐酸盐和硫酸盐。

[0012] 优选的是, 所述吸收促进剂选自由壳聚糖、环糊精及其混合物所组成的组。

[0013] 更优选的是, 所述吸收促进剂为壳聚糖, 其优选自由几丁质衍生物、以及 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物所组成的组。在壳聚糖为 N-乙酰基-氨基葡萄糖的低聚物和聚合物的情况下, 脱乙酰度优选为在 40% 至 97% 之间, 更优选为在 60% 至 96% 之间, 甚至更优选为在 70% 至 95% 之间。

[0014] 可任选的是, 壳聚糖的分子量为 3,000 至 1,000,000 道尔顿 (Da), 更优选为 3,800 至 750,000Da, 甚至更优选为 3,800 至 500,000Da。

[0015] 优选的是, 所述壳聚糖为选自由硝酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐和乙酸盐所组成的组中的盐的形式。壳聚糖还优选为盐酸盐或谷氨酸盐的形式。

[0016] 可供选用的另外一种方式是, 所述吸收促进剂为选自由  $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、随机甲基化的  $\beta$ -环糊精 (randomly methylated- $\beta$ -cyclodextrin)、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精及其混合物所组成的组中的环糊精。更优选的是, 环糊精选自由二甲基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精及其混合物所组成的组。

[0017] 优选的是, 本发明的口服制剂为水溶液的形式。在这种情况下, 氨基葡萄糖的浓度优选为 20 至 250 毫克/毫升, 更优选为 30 至 200 毫克/毫升, 甚至更优选为 40 至 150 毫克/毫升。在吸收促进剂为壳聚糖时, 壳聚糖的浓度优选为 0.05% 至 5% (w/v), 更优选为 0.1% 至 3.5% (w/v), 甚至更优选为 0.2% 至 2% (w/v)。当吸收促进剂为环糊精时, 环糊精的浓度优选为 1% 至 50% (w/v), 更优选为 2% 至 30% (w/v), 甚至更优选为 5% 至 20% (w/v)。本发明的水性口服制剂的 pH 值优选为 1 至 8, 更优选为 1.5 至 6, 甚至更优选为 1.5 至 5。

[0018] 可供选用的另外一种方式是, 本发明的口服制剂为固体制剂的形式。在这种情况下, 氨基葡萄糖的含量优选为固体制剂的 30 重量% 至 75 重量%, 更优选为 45 重量% 至 70 重量%。所述吸收促进剂优选为壳聚糖, 并且氨基葡萄糖和壳聚糖的重量比为 1 : 0.007 至 1 : 0.33, 更优选为 1 : 0.017 至 1 : 0.2。

[0019] 优选的是, 所述哺乳动物是大鼠或狗。可供选用的另外一种方式是, 所述哺乳动物是人。

[0020] 本发明的另一方面是提供一种制备口服制剂的方法, 其包括将氨基葡萄糖与吸收促进剂相混合的步骤, 该吸收促进剂用于促进所述哺乳动物对氨基葡萄糖的吸收, 使得施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度, 比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.3 至 4 倍。

[0021] 本发明的又一方面是一种给哺乳动物施用氨基葡萄糖的方法,其包括施用口服制剂的步骤,该口服制剂包含氨基葡萄糖和吸收促进剂,该吸收促进剂用于促进所述哺乳动物对氨基葡萄糖的吸收,使得施用所述口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度,比施用不含所述吸收促进剂的口服制剂后的所述哺乳动物对氨基葡萄糖的生物利用度高 1.3 至 4 倍。

[0022] 本发明的又一方面是一种口服制剂,其包含:

[0023] - 氨基葡萄糖;和

[0024] - 吸收促进剂,该吸收促进剂用于促进动物对氨基葡萄糖的吸收,并且该吸收促进剂选自自由壳聚糖、环糊精及其混合物所组成的组。

[0025] 附图简要说明

[0026] 以下将通过例子并参照附图对本发明的优选实施方案进行说明,其中:

[0027] 图 1 示出在口服给予雄性大鼠本发明的氨基葡萄糖溶液制剂 (QD-Glu) 和 Wellesse™ 溶液后,其平均血药浓度相对于时间的关系图。

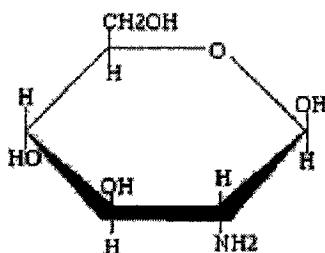
[0028] 图 2 示出在给 Beagle 犬口服本发明的氨基葡萄糖片剂制剂 (QD-Glu) 和 Voltaflex™ 片剂后,其平均血药浓度相对于时间的关系图。

## 具体实施方式

[0029] 以下将通过例子并参照附图对本发明进行说明。本发明的目的、特征和各个方面在以下的说明书中公开,或者在阅读说明书后是显而易见的。本领域技术人员应当理解,目前的讨论仅是对示例性实施方案的描述,而无意于限定本发明更广泛的方面,这些更广泛的方面通过示例性的构造而得以体现。

[0030] 氨基葡萄糖 (分子量 179.17, 2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖) 是一种具有下述分子式的氨基单糖:

[0031]



[0032] 氨基葡萄糖易溶于水,并且其 pKa 值为 6.91。氨基葡萄糖是粘多糖和几丁质的主要成分。葡糖胺聚糖 (粘多糖) 是由带负电荷的碳水化合物链构成的大的复合物,所述碳水化合物链结合于粘液分泌物、结缔组织、皮肤、肌腱、韧带和软骨中。氨基葡萄糖及其乙酰化衍生物 (N-乙酰基氨基葡萄糖) 在体内容易由葡萄糖合成。

[0033] 由于氨基葡萄糖在关节组织中具有高的浓度,因此通常认为氨基葡萄糖补充剂能够缓解骨关节炎的症状。体外研究显示,氨基葡萄糖通过激活软骨细胞而刺激蛋白多糖的产生,并提高关节软骨摄取硫酸盐的量,因而有助于软骨重建。

[0034] 氨基葡萄糖可以经口给药、肌肉给药 (i. m.) 或静脉内给药 (i. v.)。为达到满意的治疗效果,成年人的推荐口服剂量通常是每天 1500 毫克。据估计,口服氨基葡萄糖的绝对生物利用度 (bioavailability, 又称生物药效率) 对马而言为 3% 至 6%, 对狗而言

为 12%，对大鼠而言为 19%，对人而言为 26%。根据 Aghazadeh-Habashi 等人的报告，认为如此低的口服生物利用度是由于氨基葡萄糖的肠胃吸收性差而导致的（参见文献 Aghazadeh-Habashi A, Sattari S, Pasutto FM. 氨基葡萄糖在大鼠体内的单剂药代动力学和生物利用度 (Single Dose Pharmacokinetics and Bioavailability of Glucosamine in the Rat). *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2002, 5(2):181-184；以及文献 Aghazadeh-Habashi A, Ibranhim A, Carran J. 等, 丁酰基氨基葡萄糖在大鼠体内的单剂药代动力学和生物利用度 (Single Dose Pharmacokinetics and Bioavailability of Butyryl Glucosamine in the Rat). *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2006, 9(3):359-364)。

[0035] 本发明提供一种对哺乳动物口服给药的制剂，其包含氨基葡萄糖和吸收促进剂。本发明所述制剂的特殊优点在于，与不含吸收促进剂的现有商业产品相比，氨基葡萄糖的生物利用度提高 1.3 倍至 4 倍。换句话说，本发明提供的氨基葡萄糖口服制剂包含吸收促进剂，该吸收促进剂用于促进氨基葡萄糖在哺乳动物体内的吸收，使得在口服给药后，相同量的氨基葡萄糖能够达到更高的氨基葡萄糖生物利用度。

[0036] 在本发明的制剂中，除天然形式外，氨基葡萄糖可以以可药用的盐的形式存在，其包括（但不限于）：选自钠、钾、钙或镁中的金属的盐酸盐、谷氨酸盐或硫酸盐。氨基葡萄糖在所述药用制剂中的量可以为 750 至 1500 毫克 / 剂。

[0037] 将吸收促进剂加入到本发明的制剂中，以促进动物（更优选为人）对氨基葡萄糖的吸收。合适的促进剂应当：1) 在物理化学上与氨基葡萄糖相容；2) 安全（如，最小的局部刺激性和毒性）；3) 可摄取，更优选为可口。通常，所述吸收促进剂在所用的浓度下应该是有效、且为药理惰性的（无毒无过敏性），并且对肠胃粘膜无刺激或破坏作用。所述吸收促进剂应当与氨基葡萄糖或其盐相容，最好是与氨基葡萄糖物理结合而不是共价结合。所述吸收促进剂应当能够保持与粘膜接触足够长的时间以取得好的效果，并且所述效果应当是暂时的、可逆的。另外，所述吸收促进剂应无味或无刺激性味道，最好是容易获得并且价格低廉。

[0038] 已知有几类化合物能够促进除了氨基葡萄糖以外的药用化合物的吸收作用，其包括脂肪酸（如油酸）及其衍生物（如癸酸钠）、螯合剂（如 EDTA 和诸如卡波姆的聚丙烯酸酯）、纤维素醚、表面活性剂（如去氧胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、十二烷基硫酸钠 (SLS) 和吐温 80 (Tween80)、壳聚糖和环糊精（参见文献 [1] Hans E. Junginger. (2008) 第六章：作为吸收促进剂的赋形剂 (Excipients as Absorption Enhancers). *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. Edited by Krishna, Rajesh; Yu, Lawrence. Springer publication. 139-174.）。但是，不能预测上述几类化合物是否能够满足上文所述的要求，从而可用作氨基葡萄糖的吸收促进剂。事实上，在开发本发明的制剂的过程中，出乎意料地发现：

[0039] • 脂肪酸和螯合剂与氨基葡萄糖形成沉淀，因而不适合用作氨基葡萄糖的吸收促进剂。

[0040] • 实验显示纤维素醚类导致氨基葡萄糖在动物体内的吸收比现有产品更低。

[0041] • 从监管审批和客户认可度的角度来考虑，表面活性剂存在安全性和味道方面的问题，因此不适合用作氨基葡萄糖的吸收促进剂。



[0042] 在本发明中,壳聚糖和环糊精被证明是合适的氨基葡萄糖吸收促进剂。以下,将详细说明这两类化合物作为氨基葡萄糖吸收促进剂的使用情况。

[0043] 壳聚糖是包含氨基葡萄糖和 N-乙酰基氨基葡萄糖的阳离子型生物聚合物,其具有生物粘附性。术语“壳聚糖”包括几丁质的所有衍生物、或者聚 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖(其包括不同分子量的各种聚氨基葡萄糖和氨基葡萄糖低聚物),在聚 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖中,大部分的 N-乙酰基已通过水解作用而去除(脱乙酰化)。根据本发明,脱乙酰化的程度应当优选为 40-97%,更优选为 60-96%,最优选为 70-95%。

[0044] 本发明所用的壳聚糖、壳聚糖衍生物或其盐的分子量(MW)应当优选为 3,000 至 1,000,000Da,更优选为 3,800 至 750,000Da,最优选为 3,800 至 500,000Da。据文献报道(参见文献[1]),高分子量的壳聚糖对 Caco-2 细胞有更高的细胞毒性,因而优选低分子量的壳聚糖。

[0045] 壳聚糖的盐也适用于本发明。其各种有机酸盐和无机酸盐都是适合的。合适的盐类包括(但不限于):硝酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐和醋酸盐。优选的盐类为盐酸盐和谷氨酸盐。

[0046] 壳聚糖衍生物及其盐也适用于本发明。合适的壳聚糖衍生物包括(但不限于):酰基和/或烷基与壳聚糖的羟基(而不是氨基)相结合而形成的酯、醚或其他衍生物。实例包括壳聚糖的 O-烷基醚和壳聚糖的 O-酰基酯。改性的壳聚糖(例如,与聚乙二醇偶联的壳聚糖)可以用于本发明。壳聚糖和聚乙二醇的偶联物在专利文献 W099/01498 中有所描述,其也适用于本发明。

[0047] 所述环糊精(CD)可以是  $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD、 $\gamma$ -CD、二甲基- $\beta$ -CD、随机甲基化的  $\beta$ -CD、羟丙基- $\beta$ -CD 和磺丁基醚- $\beta$ -CD 中的一种或多种。

[0048] 本发明的药用制剂可以是任意适合于口服给药的形式,其包括液体形式和固体形式。在一个方面中,本发明提供一种用于经口给药的溶液、优选为水溶液,其包含浓度为 20 至 250 毫克/毫升(以游离碱表示)、更优选为 30 至 200 毫克/毫升、最优选为 40 至 150 毫克/毫升的氨基葡萄糖或其可药用的盐。

[0049] 如果本发明的溶液包含壳聚糖作为吸收促进剂,则所述壳聚糖的浓度优选为 0.05%至 5% (w/v),更优选为 0.1%至 3.5% (w/v),最优选为 0.2%至 2% (w/v)。

[0050] 如果本发明的溶液包含环糊精作为吸收促进剂,则所述环糊精的浓度优选为 1%至 50% (w/v),更优选为 2%至 30% (w/v),最优选为 5%至 20% (w/v)。

[0051] 本发明的水溶液的 pH 值优选为 1 至 8,更优选为 1.5 至 6,最优选为 1.5 至 5。所述溶液的 pH 值可以用任何合适的有机酸或无机酸、或者有机碱或无机碱调节为所需的值。已经发现,当 pH 值高于 8 时,氨基葡萄糖从溶液中沉淀。

[0052] 本发明的水溶液还可以含有其它本领域中公知的可药用的成分。此类成分包括(但不限于):防腐剂(如苯甲酸钠、苯甲酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯类、苯乙醇或苯扎氯铵)、甜味剂(如糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、赤藓醇、塔格糖、三氯半乳糖、糖精钠、环己基氨基磺酸钠、阿斯巴甜、甘草甜和甜菊苷)、调味剂(如薄荷、樱桃、草莓、橘子汁)和其他常用于药用液体制剂中的试剂。

[0053] 在另一个大的方面中,本发明还提供氨基葡萄糖的固体剂型,其包括(但不限于)片剂、胶囊和颗粒剂。本发明的固体制剂中所含的氨基葡萄糖或其药用的盐的量优选为 30

重量%至 75 重量%，更优选为 45 重量%至 70 重量%。

[0054] 如果本发明的固体制剂包含壳聚糖、其盐或衍生物作为吸收促进剂，则氨基葡萄糖盐酸盐与壳聚糖的重量比优选为 1 : 0.007 至 1 : 0.33，更优选为 1 : 0.017 至 1 : 0.2。

[0055] 已经发现，为了促进动物对氨基葡萄糖的吸收，需要相对较高量的环糊精。在制备含有环糊精作为吸收促进剂的固体制剂时，所得的制剂由于尺寸的原因而变得难于吞咽。因此，含有环糊精作为氨基葡萄糖吸收促进剂的固体制剂不是优选的。

[0056] 本发明的固体制剂还可以包含其他成分，如（但不限于）：填料和稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂和其他常用于药用固体制剂中的试剂。填料和稀释剂包括微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇和其他合适的、已知的填料和稀释剂，以及它们的混合物。粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羟丙基甲基纤维素及其它合适的、已知的粘合剂。崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠和其他合适的、已知的崩解剂。润滑剂包括滑石、二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其它合适的、已知的润滑剂，以及它们的混合物。合适的甜味剂如上文所述。

[0057] 本发明还提供一种制备本发明的组合物的方法。制备本发明的溶液的方法包括将所述组分混入合适的溶剂（如水）中。本发明的固体制剂可以采用本领域内的技术人员所熟知的方法制备。

[0058] 通过以下实施例对本发明的各种实施方式进行了说明，但本发明并不限于此。

[0059] 实施例 1- 含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服溶液

[0060] 根据以下的表 1 制备含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服溶液，并封装在常规的口服液瓶或塑料袋中。

[0061] 表 1- 含有氨基葡萄糖和吸收促进剂壳聚糖的口服溶液制剂的实施例

制剂 1		
[0062]	组分	浓度(毫克/10 毫升)
	氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
[0063]	壳聚糖	20-200
	糖精钠	100
	苯甲酸钠	20
	甜菜红	0.5
	薄荷调味剂	0.015
	高纯水（Water High Grade）	7679-8359
[0064]	制剂 2	
[0065]		

组分	浓度 (毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
壳聚糖盐酸盐	20-200
三氯蔗糖	100
苯甲酸钠	20
甜菜红	0.5
樱桃调味剂	0.015
高纯水	7679-8359

## [0066] 制剂 3

组分	浓度 (毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
壳聚糖谷氨酸盐	25-150
环己基氨基磺酸钠	200
苯甲酸	30
苋菜红	0.5
橘子调味剂	0.015
高纯水	7619-8244

## [0068] 制剂 4

组分	浓度 (毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
氯化 N-三甲基壳聚糖	25-150
蔗糖	500
三氯蔗糖	50
苯乙醇	20
苋菜红	0.5
草莓调味剂	0.015
高纯水	7279-7904

[0070] 实施例 2- 含有壳聚糖作为氨基葡萄糖吸收促进剂的制剂针对大鼠和猎兔犬的药代动力学性能

[0071] 用大鼠和 Beagle 犬,对实施例 1 的制剂 2(QD-Glu 溶液)的生物利用度与市售可得溶液剂(Wellessse™氨基葡萄糖盐酸盐 2000 毫克/30 毫升)的生物利用度进行比较。

[0072] 大鼠试验:按照 360 毫克/千克体重的剂量,以灌胃的方式分别对八只体重均为 225 至 250 克的 Sprague-Dawley 雄性大鼠经口施用试验制剂(QD-Glu 溶液)或参照制剂(Wellessse™溶液)。每次处理后在选定的时间点提取血液样品。测定试验药物和参照药物的氨基葡萄糖的血液浓度水平,并示于图 1 中。

[0073] 与施用 Wellessse™溶液的大鼠相比,施用本发明的氨基葡萄糖制剂的大鼠在所有相同的时间点均显示出更高的血药浓度。

[0074] Beagle 犬试验:对四只健康 Beagle 犬进行生物利用度研究,所述 Beagle 犬的平

均年龄为  $11.3 \pm 0.5$  个月 (11-12 个月), 平均体重为  $13.0 \pm 0.5\text{kg}$  ( $12.5-13.7\text{kg}$ )。上述研究是在喂养条件下进行的单剂量 (1500 毫克)、开放性、随机性的交叉研究。每次处理后, 在选定的时间点抽取血液样品。采用 HPLC 法对血浆样品进行分析, 并且将氨基葡萄糖的主要药代动力学参数和 AUC (血药浓度 - 时间曲线下的面积) 总结于下表 2 中。

[0075] 表 2- 氨基葡萄糖的主要药代动力学参数的平均值

[0076]

	Wellesse™ 溶液 (参照物)	QD-Glu 溶液 (本发明)
$t_{\max}$ (h)	$1.3 \pm 0.4$	$1.5 \pm 0.4$
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$9.27 \pm 3.10$	$25.05 \pm 11.72$
$\text{AUC}_{\text{last}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$15.50 \pm 8.06$	$48.68 \pm 27.00^*$
$\text{AUC}_{\text{tot}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$15.68 \pm 8.04$	$49.07 \pm 26.93^*$

[0077] \*: 显著差异 ( $p < 0.05$ )

[0078] 相对生物利用度,  $F(\%) = 3.21$

[0079] 基于文献综述 (参见文献 [1], 第 156-165 页), 可认为, 上述数据能够被外推到壳聚糖的其它相似的盐。因此, 与市售的参照溶液剂 (不含吸收促进剂) 相比, 本发明的含有壳聚糖作为吸收促进剂的制剂将 Beagle 犬对氨基葡萄糖的吸收提高了 3.21 倍, 这说明, 与现有的商业产品相比, 本发明的制剂能产生更好的治疗效果。

[0080] 实施例 3- 含有环糊精作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服溶液

[0081] 根据以下的表 3 制备含有环糊精作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服溶液, 并封装在常规的口服液瓶或塑料袋中。

[0082] 表 3- 含有氨基葡萄糖和吸收促进剂环糊精的口服溶液制剂的实施例

制剂 5	
组分	浓度(毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
羟丙基- $\beta$ -CD	1000
环己基氨基磺酸钠	200
对羟基苯甲酸丁酯	20
柠檬黄	0.5
芒果调味剂	0.015
高纯水	6779-7279

[0083]

制剂 6	
组分	浓度 (毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
二甲基- $\beta$ -CD	1000
阿斯巴甜	100
对羟基苯甲酸甲酯	10
对羟基苯甲酸乙酯	10
胭脂红	0.5
浆果调味剂	0.015
高纯水	7379-7879

制剂 7	
组分	浓度 (毫克/10 毫升)
氨基葡萄糖盐酸盐	1500-2000
磺丁基醚- $\beta$ -CD	1000
阿斯巴甜	100
对羟基苯甲酸乙酯	10
对羟基苯甲酸丙酯	10
赤藓红	0.5
樱桃调味剂	0.015
高纯水	6779-7279

[0084] 分别精确称量羟丙基- $\beta$ -CD、二甲基- $\beta$ -CD 和磺丁基醚- $\beta$ -CD 并且将其溶入水中。加入氨基葡萄糖盐酸盐、防腐剂、甜味剂和调味剂, 搅拌一定的时间直至获得澄清的溶液为止。

[0085] 实施例 4- 包含环糊精作为氨基葡萄糖吸收促进剂的制剂在大鼠体内的药代动力学行为

[0086] 在针对大鼠的生物利用度研究中, 将实施例 3 所得的制剂与商业参照溶液 (Welllesse™) 进行比较, 并且将 AUC (血浆浓度-时间曲线下的面积) 示于下表 4 中。表中“T/R”列表示试验制剂和参照制剂的 AUC 比值。

[0087] 表 4- 在对大鼠经口施用含有 65 毫克氨基葡萄糖盐酸盐的不同制剂后的相对生物

利用度 (Fr)

	制剂	AUC <sub>0-6h</sub> (μg.h/ml)	T/R
[0088]	制剂 5 (羟丙基-β-CD)	16.73 ± 15.97	218.1%
	制剂 6 (二甲基-β-CD)	16.16 ± 16.45	210.7
	制剂 7 (磺丁基醚-β-CD)	10.55 ± 2.04	137.5%
	Wellesse™ 溶液(参照)	7.67 ± 7.11	-

[0089] 实施例 5- 含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服片剂

[0090] 根据下面的表 5 制备含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服片剂。

[0091] 表 5- 含有氨基葡萄糖和吸收促进剂壳聚糖的片剂的实施例

制剂 8		
	组分	毫克/片
[0092]	氨基葡萄糖盐酸盐	250-750
	壳聚糖盐酸盐	10-200
	微晶纤维素	90-200
	乳糖	30-60
	交联羧甲基纤维素钠	0.5
	聚乙烯基吡咯烷酮 K-30	Q.S.
[0093]	滑石粉	5-22
	硬脂酸镁	2.25-11
	总重量	450-1100

[0094] 将氨基葡萄糖盐酸盐、壳聚糖盐酸盐、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和乳糖过中国标准 60 目筛,将所得的物质混合,并用聚乙烯吡咯烷酮 K-30 溶液制粒。将所得颗粒在流化床干燥器中于 60℃ 下干燥 2 小时。将干燥后的颗粒过 20 目筛。将剩余组分作为润滑剂加入所得的颗粒中,并压制成片剂。

[0095] 实施例 6- 氨基葡萄糖片剂针对 Beagle 犬的药代动力学性能

[0096] 将实施例 5 中的氨基葡萄糖片剂和市售可得的参照片剂 (Novartis 公司, Voltaflex™ Filmtab 750 毫克) 的生物利用度进行比较。对 6 只健康 Beagle 犬进行所述的生物利用度研究。上述研究是在喂养条件下进行的单剂量 (1500 毫克)、双周期、随机交叉试验。

[0097] 每次处理后在选定时间点抽取血液样品。测定试验制剂和参照制剂的血药浓度,并示于图 2 中。根据图 2 中所示的统计分析,在经口施用本发明片剂 (QD-Glu 片剂) 后的头两个小时内,其氨基葡萄糖的血浆浓度明显高于经口施用参照片剂 (Voltaflex™) 后在相应时间内所获得的相应浓度。Beagle 犬对本发明的片剂的生物利用度是参照片剂的生物利用度的 2 倍左右。

[0098] 实施例 7- 含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服胶囊

[0099] 按照以下的表 6 制备含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服胶囊。

[0100] 表 6- 含有氨基葡萄糖和吸收促进剂壳聚糖的胶囊的实施例

制剂 9		
	组分	毫克/胶囊
[0101]	氨基葡萄糖盐酸盐	250-750
	壳聚糖谷氨酸盐	10-200
	微晶纤维素	45-110
	淀粉 1500	45-110
[0102]	交联聚乙烯吡咯烷酮	9-55
	二氧化硅	5-22
	硬脂酸镁	2.25-11
	总重量	450-1100

[0103] 将氨基葡萄糖盐酸盐、壳聚糖谷氨酸盐、微晶纤维素、淀粉 1500、交联聚乙烯吡咯烷酮、二氧化硅和硬脂酸镁过中国标准 60 目筛,将所得的物质混合并装入空胶囊内。

[0104] 实施例 8- 以壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖口服颗粒

[0105] 按照以下的表 7 制备含有壳聚糖作为吸收促进剂的氨基葡萄糖颗粒。

[0106] 表 7- 含有氨基葡萄糖和吸收促进剂壳聚糖的颗粒的实施例

制剂 10		
	组分	毫克/袋
[0107]	氨基葡萄糖盐酸盐	250-750
	壳聚糖谷氨酸盐	20-200
	甘露糖醇	600-1000
	乳糖	600-1200
	羟丙基甲基纤维素(100cps)	Q.S.
	硬脂富马酸钠	20-30
	总重量	2000-3000

[0108] 将氨基葡萄糖盐酸盐、壳聚糖谷氨酸盐、甘露糖醇和乳糖过中国标准 60 目筛,将所得的物质混合,并且用羟丙基甲基纤维素溶液制粒。将所得颗粒用流化床在 60℃ 下流化干燥 2 小时。将干燥后的颗粒过 20 目筛。将硬脂富马酸钠作为润滑剂加入所得的颗粒中,混合均匀并装袋。

[0109] 如以上的实施例所示,与不含吸收促进剂的现有产品相比,本发明的含有氨基葡萄糖和吸收促进剂(用于促进氨基葡萄糖吸收)的口服制剂使得氨基葡萄糖在经口施用后的生物利用度提高约 1.3 至 4 倍。因此,通过经口施用,所述口服制剂能够增强氨基葡萄糖在哺乳动物体内的吸收;并且/或者根据需要,减少每日口服氨基葡萄糖的次数。

[0110] 尽管已通过实施例对本发明的优选实施方案进行了详细的说明,但是对本领域技术人员来说,对本发明进行修改和调整是显而易见的。此外,本发明的实施方案不应被解释为仅限于实施例或附图。然而,应当理解,此类修改和调整仍在所附权利要求阐明的本发明的范围内。例如,作为一个实施方案的一部分而阐释或描述的特征可以用于另一个实施方案,从而得到其它的实施例。因此,本发明旨在涵盖权利要求及其等同物范围内的此类修改

和改变。



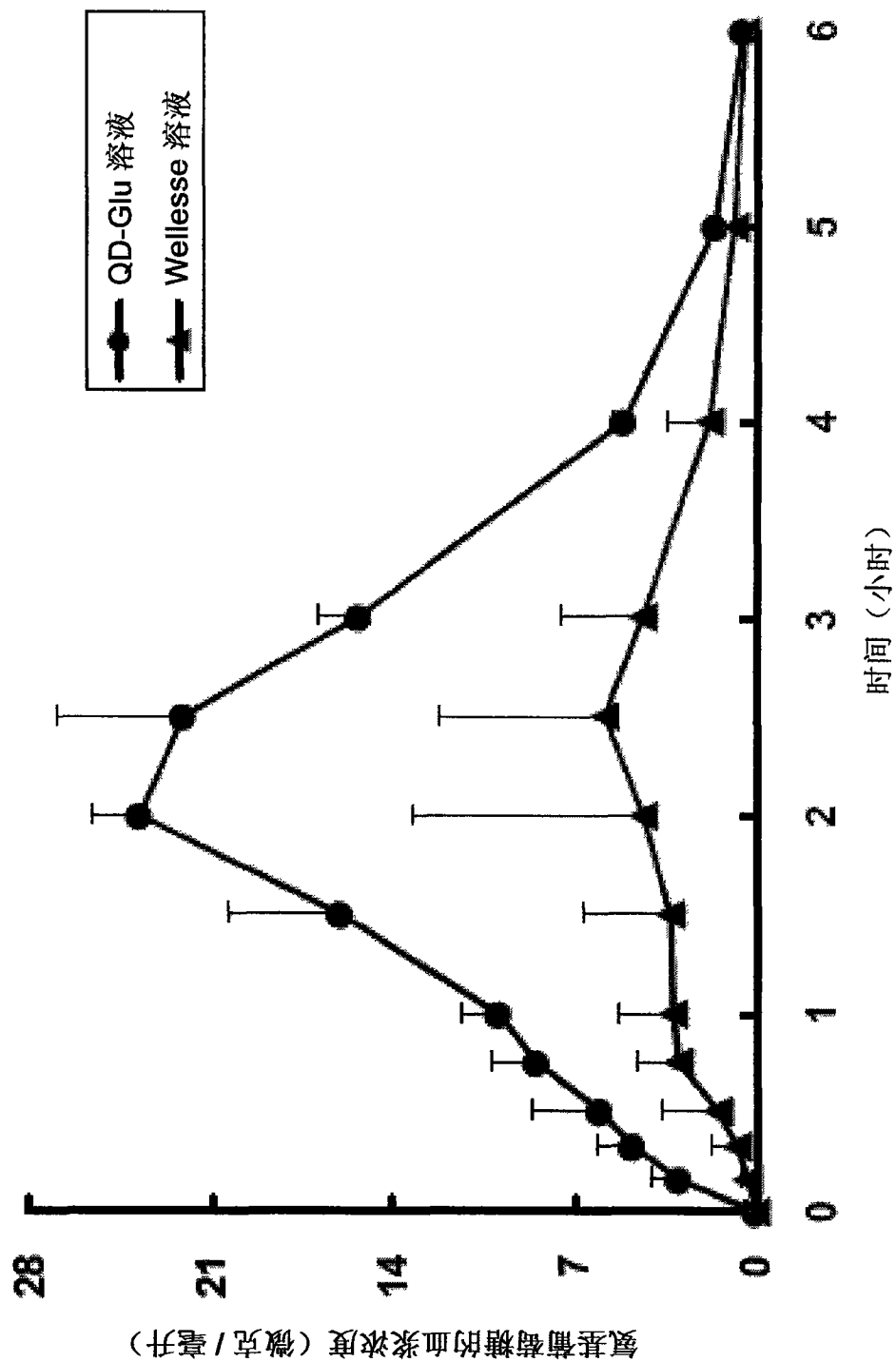


图 1

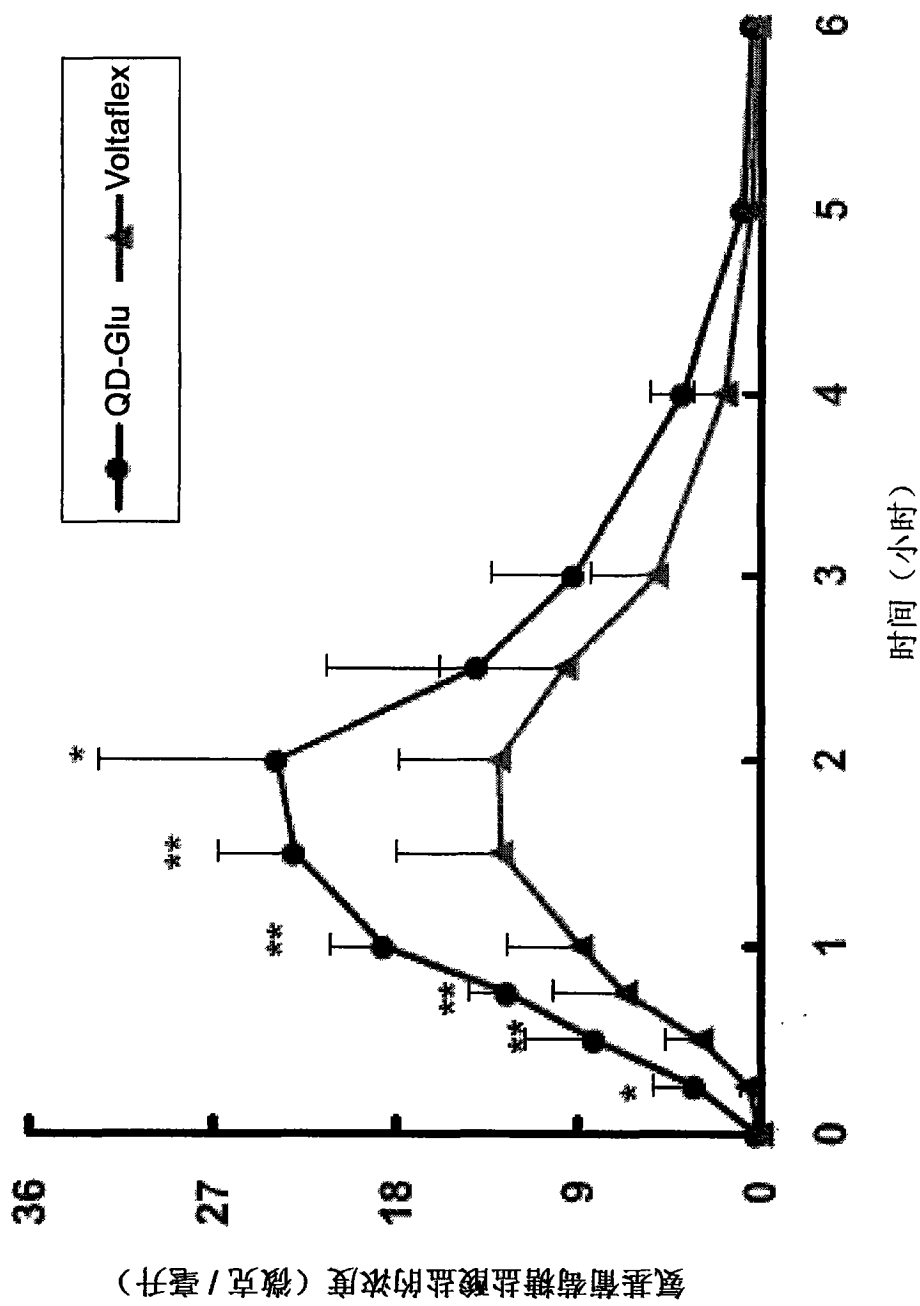


图 2