



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105982912 A

(43) 申请公布日 2016. 10. 05

(21) 申请号 201510092419. 9

(22) 申请日 2015. 03. 02

(71) 申请人 黄绣川

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路
爱斯特大厦 404 室

(72) 发明人 黄绣川

(51) Int. Cl.

A61K 31/737(2006. 01)

A61P 13/10(2006. 01)

A61P 13/00(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61K 31/728(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种包含相对中分子量透明质酸钠和相对低分子量硫酸软骨素的药物组合物,其中透明质酸钠分子量为 200kD-1000kD,浓度为 1-2%,硫酸软骨素分子量为 5kD-10kD,浓度为 1.5-3%。本发明含有相对低分子量的硫酸软骨素,比单独使用透明质酸钠来说,具有更好的疗效。可用于治疗难治性非细菌性膀胱炎,慢性复发性细菌性膀胱炎,放射性膀胱炎,间质性膀胱炎(慢性膀胱疼痛症),神经源性膀胱泌尿系感染。

1. 一种包含相对中分子量透明质酸钠和相对低分子量硫酸软骨素的药物组合物,其特征在于透明质酸钠分子量为 200kD-1000kD,浓度为 1-2%;硫酸软骨素分子量为 5kD-10kD,浓度为 1.5-3%。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于透明质酸钠的分子量为 300kD-900kD。

3. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于透明质酸钠的分子量为 500kD-700kD。

4. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于透明质酸钠的浓度为 1.4-1.8%。

5. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于透明质酸钠的浓度为 1.6%。

6. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于硫酸软骨素的分子量为 6kD-9kD。

7. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于硫酸软骨素的分子量为 7kD-8kD。

8. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于硫酸软骨素的浓度为 2-2.5%。

9. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于硫酸软骨素的浓度为 2%。

10. 权利要求 1-9 任一所述的药物组合物,其特征在于组合物为液体制剂或凝胶剂。

一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种做为 GAG 层临时替代物的药物组合物,用于治疗慢性复发性细菌性膀胱炎,放射性膀胱炎,间质性膀胱炎(慢性膀胱疼痛症),化疗致化学性膀胱炎,神经源性膀胱泌尿系感染。

背景技术

[0002] 慢性复发性细菌性膀胱炎是一种常见的尿路感染性疾病,占尿路感染总数的 50%~70%,常因细菌感染而引起。非特异性感染最常见的致病菌是革兰阴性杆菌,约占 70%以上。这些细菌包括大肠杆菌、变形杆菌、产气杆菌、副大肠杆菌、绿脓杆菌等。其次为革兰阳性球菌,常见的为葡萄球菌、链球菌,霉菌感染较少见。临床主要症状为尿频、尿急、尿痛切发福发作。

[0003] 膀胱疼痛综合症/间质性膀胱炎是一种基于尿频、尿急、膀胱或盆底疼痛的慢性非细菌性膀胱炎症/疼痛综合症。

[0004] 放射性膀胱炎是盆腔恶性肿瘤(宫颈癌、前列腺癌、直肠癌等)放射治疗后的一种常见并发症,临床主要表现为反复发生的顽固性肉眼血尿,严重时可发生急性大出血。该病发病率不高,文献报道一般不超过 5%,绝大多数学者认为它的发病率为 1%-2%。国内放射性膀胱炎最常见于宫颈癌患者接受放射治疗后,发病率为 2.1%-8.5%。

[0005] 化疗致化学性膀胱炎是在治疗非肌层浸润膀胱癌时用化疗药物如表柔比星、卡介苗、丝裂霉素等进行膀胱灌注后引发的膀胱炎,临床主要表现为强烈的膀胱疼痛及膀胱刺激症状。

[0006] 神经源性膀胱是一种神经源性膀胱尿道功能障碍,是由神经病变或损害引起的膀胱和(或)尿道的功能障碍性疾病,常同时伴有膀胱尿道功能的协调性失常。常见并发症为泌尿感染,尿频,尿急及急迫性尿失禁。

[0007] 当尿路上氨基葡萄糖层(GAG层)受损时可导致以上疾病出现相应的临床症状。

[0008] 为缓解 GAG 层受损导致的以上疾病,通常采用膀胱灌注透明质酸钠、硫酸软骨、肝素或二甲亚砷素,做为 GAG 层的临时替代物。

[0009] 二甲亚砷可每周膀胱灌注 1-2 次,治疗 3-4 周后症状开始缓解,持续 6-8 周,但有效率较低,为 50-70%。肝素每周膀胱灌注 3 次,12 次为 1 个疗程,每周灌注次数太多,对患者来说不方便,且有效率也较低,仅 56%。硫酸软骨素可每周膀胱灌注 1 次,连续 4 周,然后 1 月 1 次,再做 11 次,有效率达 77%。透明质酸钠每周灌注 1 次,持续 4 周后每月 1 次,持续 6 个月,症状缓解后治疗间隔延长到 2-3 个月,连续 4 周治疗的有效率为 56%,连续治疗 12 周的有效率达 71%。目前由于透明质酸钠是 GAG 层的主要成分,因此临床主要是单独应用透明质酸钠。

[0010] 自 1994 年以来,透明质酸钠一直用于间质性膀胱炎的膀胱灌注治疗,透明质酸钠是膀胱 GAG 层的主要成分,对受损 GAG 层的修复,恢复膀胱黏膜的保护屏障起到了重要作用,但单独应用透明质酸钠存在修复速度较慢,所需疗程较长,费用较高的缺点。

[0011] 专利 US2006/0234978A1 公开了透明质酸钠、硫酸软骨素和 N-乙酰氨基葡萄糖联合预防和治疗间质性膀胱炎的组合,该组合在单独应用透明质酸钠的基础上更进一步,加入了硫酸软骨素和 N-乙酰氨基葡萄糖。硫酸软骨素是共价连接在蛋白质上形成蛋白聚糖的一类糖胺聚糖,广泛分布于动物组织的细胞外基质和细胞表面,糖链由交替的葡萄糖醛酸和 N-乙酰半乳糖胺(又称 N-乙酰氨基半乳糖)二糖单位组成,通过一个似糖链接区连接到核心蛋白的丝氨酸残基上。它是位于膀胱壁硫酸化最多的 GAG 分子,可绑定透明质酸钠到细胞外基质,从而提高其黏附在上皮层的能力。N-乙酰氨基葡萄糖主要是为硫酸软骨素的羟基上发生硫酸酯化提供 C-4 位或 C-6 位,且在临床上主要是治疗风湿性及类风湿性关节炎的药物。

[0012] 该专利仅说明了各成分的质量含量,而就参与膀胱 GAG 层再生和修复来说,虽然多糖的主链结构并不复杂,但就硫酸化程度、硫酸基和两种差异向异构糖醛酸再链内的分布来说,呈现高度的不均一性,硫酸软骨素的精细结构和分子量决定着功能的特异性和与多种蛋白质分子的相互作用。不同的硫酸软骨素决定了与其匹配的透明质酸钠也存在一定的特殊性。

[0013] 因此,本发明在此研究基础上提出了一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的药物组合,能达到上述要求。

发明内容

[0014] 本发明提供了一种包含相对中分子量透明质酸钠和相对低分子量硫酸软骨素的药物组合,其特征在于透明质酸钠分子量为 900-1800kD,优选 1000-1600kD,首选 1000-1200kD;硫酸软骨素分子量为 5-10kD,优选 6-9kD,首选 7-8kD。

[0015] 上述药物组合中透明质酸钠浓度为 1-2%,优选 1.4-1.8%,首选 1.6%。

[0016] 上述药物组合中硫酸软骨素浓度为 1.5-3%,优选 2-2.5%,首选 2%。

[0017] 上述药物组合中除透明质酸钠和硫酸软骨素 2 种主要成分外,还含有常规药剂辅料,可制成用于膀胱灌注的任何剂型,首选液体制剂和凝胶剂。

[0018] 上述药物组合可用于治疗难治性非细菌性膀胱炎,慢性复发性细菌性膀胱炎,放射性膀胱炎,间质性膀胱炎(慢性膀胱疼痛症),神经源性膀胱泌尿系感染。

[0019] 上述药物组合物的用量为:每次膀胱灌注 30-70ml,优选 40-60ml,首选 50ml。

[0020] 上述药物组合物根据患者病情不同,其用药频率和周期为:第一个月每周一次,第二个月每两周一次,第三个月开始每月一次直至症状缓解。

具体实施方式

[0021] 实施例 1:一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的凝胶剂

[0022] 组方:

成分	用量
透明质酸钠	1.6g (分子量 600kD)
硫酸软骨素	2g (分子量 7kD)
磷酸二氢钠	0.165g
磷酸氢二钠	0.855g
氯化钙	0.787g
水	加至 100ml

[0023] 实施例 2 :一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的凝胶剂

[0024] 组方 :

成分	用量
透明质酸钠	1.8g (分子量 1000kD)
硫酸软骨素	2.5g (分子量 8kD)
磷酸二氢钠	0.196g
磷酸氢二钠	1.015g
氯化钠	0.682g
水	加至 100ml

[0025] 实施例 3 :一种包含透明质酸钠和硫酸软骨素的液体制剂

[0026] 组方 :

成分	用量
透明质酸钠	2g (分子量 1800kD)
硫酸软骨素	3g (分子量 10kD)
十水硼酸钠	1.534g
硼酸	0.15g
氯化钠	0.788g
水	加至 100ml

试验数据

[0027] 本发明实施例 1 对间质性膀胱炎疗效的研究

[0028] 1 试验样品的制备

①试验组 :本发明实施例 1。

②对照 1 组 :取相对中分子量 (600kD) 的透明质酸钠 1.6g,其余同本发明实施例 1。

③对照 2 组 :取相对中分子量 (600kD) 的透明质酸钠 1.6g,相对低分子量 (3kD) 的硫酸软骨素 2g,其余同本发明实施例 1。

④对照 3 组 :取相对中分子量 (600kD) 的透明质酸钠 1.6g,相对低分子量 (30kD) 的硫酸软骨素 2g,其余同本发明实施例 1。

⑤阴性对照组 :生理盐水。

[0029] 2 试验动物分组

取质量 250-300g 的雌性 SD 大鼠 25 只,随机分为 5 组 :①试验组 ;②对照 1 组 ;③对照 2 组 ;④对照 3 组 ;⑤阴性对照组,每组 5 只。

[0030] 3 间质性膀胱炎模型的制备与给药

大鼠腹腔注射 0.3 ~ 0.4mL 的 2% 戊巴比妥钠溶液,麻醉后将大鼠固定,尿道开口用 70% 乙醇和碘酊消毒,将无菌的连硬导管经尿道插入大鼠膀胱内 ;排空尿液后灌注 10mg/mL 的硫酸鱼精蛋白 1mL,保留 45min,排尽药物后用磷酸缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次 ;灌注 750 μ g/mL 的脂多糖 1mL,保留 30min,排尽药物后用 PBS 冲洗 3 次,拔出导管。24h 后采用同样方法重复操作一次。于造模后第二天,对 5 组试验鼠排空膀胱,用生理盐水冲洗,再经尿道缓慢灌注上述样品 1ml,并保留 30min。每周 1 次,持续 4 周。

[0031] 4 样本的采制与检测分别于实验前,每次用药后测定各组的尿动力学指标。1.2g/kg 乌拉坦溶液对大鼠腹腔进行麻醉,尿道插入自制单根 3F 膀胱测压导管,同时用自制直肠测压管插入肛门 3 ~ 4cm 左右,分别将两根测压管与尿动力仪压力传感器及微量灌注泵相连,注水速度定为 0.1ml/min,测定试验前和每次用药后的大鼠排尿间隔,膀胱最大容量和最大尿流率。

[0032] 5 结果

		总尿量 (mL)	膀胱最大容量 (mL)	最大尿流率 (mL/s)
试验组	实验前	19.0 \pm 3.5	1.10 \pm 0.19	10.2 \pm 4.1
	末次用药后	19.8 \pm 3.2	1.50 \pm 0.24	9.2 \pm 3.5

对照 1 组	实验前	19.0±3.5	1.10±0.20	10.3±3.9
	末次用药后	20.0±3.8	1.33±0.25	10.0±4.0
对照 2 组	实验前	18.4±3.4	1.08±0.20	10.3±3.8
	末次用药后	20.3±3.3	1.40±0.23	9.8±3.6
对照 3 组	实验前	18.7±3.3	1.09±0.19	10.1±4.1
	末次用药后	20.2±2.7	1.44±0.19	9.7±3.7
阴性对照组	实验前	19.5±3.5	1.12±0.20	10.3±4.0
	末次用药后	19.2±3.9	1.13±0.23	10.2±4.1

对各实验组结果进行统计学分析表明：各给药组的总尿量和膀胱最大容量均与阴性对照组有显著差异，试验组与 3 个对照组以及阴性对照组相比亦有显著性差异。各给药组和阴性对照组的最大尿流率无显著差异。显示尽管试验组和 3 个对照组的主要成分均为相同浓度的透明质酸钠和硫酸软骨素，但因分子量不同，疗效也不同，试验组本发明实施例 1 显示更好的疗效，可以增大总尿量和膀胱最大容量。