

[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 200610027835.1

[51] Int. Cl.

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 35/56 (2006.01)

[43] 公开日 2007年12月26日

[11] 公开号 CN 101091737A

[22] 申请日 2006.6.20

[21] 申请号 200610027835.1

[71] 申请人 上海中医药大学附属曙光医院

地址 200021 上海市普安路185号

[72] 发明人 石印玉 曹月龙 王翔 王顺春

周吉燕 詹红生 郑昱新

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

代理人 吴桂琴

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

[54] 发明名称

一种治疗骨关节病的中药复方制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明属中药制药领域，涉及一种治疗骨关节病的中药的复方制剂及其制备方法。本发明采用中药材河蚌、三七为主药，配以辅料，制成治疗骨关节病的小复方制剂。实验表明：本发明中药复方制剂的高、中、低剂量均有明确的抗炎、镇痛作用，能持续改善骨关节病的症状和体征，总有效率在85%，本发明复方制剂能较好治疗骨关节病，服用方便，服用量少，长期服用无毒副作用，病人评价好。

1、一种治疗骨关节病的中药复方制剂，它是由有效成分与药物载体制成，其特征在于，所述有效成分是由下列重量百分比的原料药组分组成：河蚌 60-80%，三七 20-40%。

2、按权利要求 1 所述的治疗骨关节病的中药复方制剂，其特征在于，其中各原料药的重量百分比是：河蚌 63%，三七 37%。

3、按权利要求 1 或 2 的治疗骨关节病的中药复方制剂的制备方法制备，其特征是包括下述步骤：

按组分配比称取药材河蚌，将河蚌肉粉碎后用热水提取 1-3 小时，温度控制在 90-100°C，得提取液。该提取液离心后留上清液，搅拌下加入 1-2 倍体积量的工业乙醇，再次离心留沉淀物；该沉淀物复溶于水后冷冻干燥得到河蚌多糖粗提物；该粗提物溶于水后，经 DEAE-Sephrose FF 离子交换凝胶柱层析；用水做洗脱剂洗脱，收集含糖部分合并后经冷冻干燥即得河蚌葡聚糖，与三七或其提取物混匀，装入胶囊或制成颗粒冲剂。

4、按权利要求 4 所述的方法，其中所述的胶囊制剂为 0.4g/粒。

5、按权利要求 1 所述的治疗骨关节病的中药复方制剂，其中所述的骨关节病是早和/或中期膝骨关节炎。

一种治疗骨关节病的中药复方制剂及其制备方法

技术领域

本发明属中药领域，涉及中药复方制剂，具体涉及一种含河蚌等中药的治疗骨关节病的复方制剂及其制备方法。

背景技术：

骨关节病(Osteoarthritis OA)是全球范围内的常见病与多发病之一，好发于中、老年人群，发病率随年龄增长而升高，随着社会人口的老龄化，如何更好地防治 OA 已成为社会和医务界所共同关注的卫生保健问题。关节炎是最常见的慢性疾病之一，其中最常见的是骨关节病和类风湿关节炎两种，素有“头号致残疾病”之称。据有关统计，全世界有 3.55 亿关节炎患者，其中 1.9 亿人患骨关节病。在我国，50 岁以上的人群中有 50%、65 岁以上人群中有 90%的女性和 80%的男性患有骨关节病，成为老年人功能病废、生活质量下降的主要原因之一。

目前治疗骨关节炎的西药主要有非甾体类消炎药 (NSAIDs) 和软骨保护剂及中成药制剂。NSAIDs 一直是全球处方量最大的药物之一，约占 6% 的药品市场份额，但其存在较明显的胃肠道反应，COX2 选择性抑制剂问世虽然解决了部分副作用，但在心血管系统的风险仍有待进一步的验证；软骨保护剂主要是维固力，口服 6 粒胶囊，约在 30 元/日，起效多在 3 周以上，因此又称为慢作用缓解症状药；中成药制剂常以补肾、活血为主，冲剂多为 3 袋/日，胶囊剂为 9-15 粒/日。为了增进全世界范围内患有肌肉与骨骼疾病的患者的健康，国际上一些骨科专家和患者共同努力发起“骨骼与关节健康十年行动 2000-2010”，并获得了 WHO 和世界银行的积极支持。目前已有美国、英国等 42 个国家和地区的政府正式宣布认可和支持此项行动。2002 年 10 月 12 日，第三个国际关节炎日，中国政府宣布正式加入此项计划的实施中。医药界在致力于开发较理想的治疗骨关节病的药物，寻找安全有效、服量较少、价格适度的中药新药。

发明内容

本发明的目的是提供一种安全有效、服量较少、价格适度的治疗骨关节病的中药新药，具体涉及一种含河蚌的治疗骨关节病的中药复方制剂。

中医学无明确的骨关节病病名，有关此类疾病的症状描述多见于“痹”的范畴，历代医家论治此类疾病各有特色，近人多将骨关节病归为痹证（骨痹），这种归类多以本病疼痛、功能障碍的临床症状为依据，《内经》“痹，闭也……风寒湿三气杂至，合而为痹也”致疼痛、行动受限等症状。《中藏经》也指出“骨痹者，乃嗜欲不节，伤于肾也，肾气内消……则精气日衰……邪气妄入”。各家论治均认为本病与肝肾亏虚，外邪侵入筋骨致脉络不通，客邪留滞，痹证乃成。

本发明由有效成分与药物载体制成复方制剂，所述有效成分是由下列重量百分比的原料药组分组成：河蚌 60-80%，三七 20-40%。

其中各原料药的优选重量百分比是：河蚌 63%，三七 37%。

本发明所涉及的中药材为中国药典 2000 年版一部所收载中药，并符合药典质量要求。

本发明通过下述步骤制备：

按组分配比称取药材河蚌，将河蚌肉粉碎后用热水提取 1-3 小时，温度控制在 90-100°C，得提取液。该提取液离心后留上清液，搅拌下加入 1-2 倍体积量的工业乙醇，再次离心留沉淀物；该沉淀物复溶于水后冷冻干燥得到河蚌多糖粗提物；该粗提物溶于水后，经 DEAE-Sephrose FF 离子交换凝胶柱层析；用水做洗脱剂洗脱，收集含糖部分合并后经冷冻干燥即得河蚌葡聚糖，与研粉后的三七生药材或其提取物混匀，装入胶囊或制成颗粒冲剂。

所涉及的中药材三七的提取物按本领域常规方法提取。

本发明复方制剂经动物实验，结果显示，高、中、低剂量组均对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀有抑制作用，其抑制率均在 30%以上，抗炎率超过 30%；临床试用结果显示，镇痛高峰时间于用药后 1.5 小时出现，采用 WOMAC 终点疗效指标，结合中药新药研究的指导原则第四期中有关骨关节炎的疗效评价标准进行评估，本发明复方制剂胶囊能有效缓解病人的症状，疼痛改善率在 85%，病人对治疗过程的评价为好或很好的占 84%。

实验结果表明，本发明复方制剂有明显的抗炎、镇痛作用，能较好治疗骨关节病，尤其是早、中期膝骨关节炎，服用方便，长期服用无毒副作用。

附图说明

图 1 是热板法镇痛结果。

具体实施方式

实施例 1

按组分配比: 河蚌 80%, 三七 20%, 称取药材, 将河蚌肉粉碎后用热水提取 1-3 小时, 温度控制在 90-100°C, 得一提取液。该提取液离心后留上清液, 搅拌下加入 1-2 倍体积量的工业乙醇, 再次离心留沉淀物; 该沉淀物复溶于水后冷冻干燥得到河蚌多糖粗提物; 该粗提物溶于水后, 经 DEAE-Sepharose FF 离子交换凝胶柱层析; 用水做洗脱剂洗脱, 收集含糖部分合并后经冷冻干燥即得河蚌葡聚糖, 与三七提取物混匀, 装入胶囊即得。所述的胶囊制剂为 0.4g/粒。

实施例 2

按组分配比: 河蚌 60%; 三七 40%; 称取药材, 将河蚌肉粉碎后用热水提取 1-3 小时, 温度控制在 90-100°C, 得一提取液。该提取液离心后留上清液, 搅拌下加入 1-2 倍体积量的工业乙醇, 再次离心留沉淀物; 该沉淀物复溶于水后冷冻干燥得到河蚌多糖粗提物; 该粗提物溶于水后, 经 DEAE-Sepharose FF 离子交换凝胶柱层析; 用水做洗脱剂洗脱, 收集含糖部分合并后经冷冻干燥即得河蚌葡聚糖, 与三七提取物混匀, 装入胶囊即得。

实施例 3 镇痛作用研究

1、本发明复方制剂胶囊为实验药物。

按药效学研究有关动物剂量折算方法, 芬必得用量为 0.157 g/K g, 本发明复方制剂高、中、低剂量组分别为: 0.25 g/K g, 0.1 g/K g, 0.05 g/K g;

2、动物: 昆明种小白鼠, 60 只, 体重 20g±0.5g, 上海中医药大学实验动物中心提供;

3、方法

小鼠热板法: 控制实验温度为 18°C, 热板温度为 55°C。随机分为空白组、芬必得组、本发明复方制剂组。各组药物以等效剂量灌胃, 测定用药前、用药后 0.5 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时的小鼠痛阈值。

小鼠扭体法: 实验动物及分组同热板法, 于末次给药 60 分钟后, 腹腔注射新配制的 0.5% 的醋酸溶液 0.2ml/只, 记录小鼠出现扭体反应时间及 10 分钟内各组扭体次数 (以腹部内凹, 伸展后肢, 臀部抬高为标准), 计算扭体反应抑制率。扭体反应抑制率 (%) = [(对照组平均扭体次数 - 给药组平均扭体次数) / 对照组平均扭体次

数] $\times 100\%$ 。扭体反应抑制率小于 25%为无镇痛作用，扭体反应抑制率在 25-40%为弱镇痛作用，扭体反应抑制率在 40-55%为中度镇痛作用，扭体反应抑制率大于 55%为强镇痛作用。

4、结果显示，用药后，本发明复方制剂高中剂量组均显示了明确的镇痛作用，镇痛高峰时间于用药后 1.5 小时出现。

表 1 是药物对小鼠痛阈的影响($\bar{x} \pm s$) 单位: ms。

表 2 是扭体法镇痛实验结果。

表 1

组别	基础时间	0.5 小时	1 小时	1.5 小时	2 小时	3 小时	4 小时
空白组	1069 \pm 88	1335 \pm 98	1249 \pm 85	1339 \pm 143	1370 \pm 143	1356 \pm 128	1370 \pm 126
芬必得组	1280 \pm 82	1648 \pm 91*	1802 \pm 79*	1805 \pm 133*	1956 \pm 133*	1595 \pm 119*	1740 \pm 117*
本发明复方制剂高剂量组	1039 \pm 82	1745 \pm 91*	1711 \pm 79*	2132 \pm 133*	1888 \pm 133*	1657 \pm 118*	1596 \pm 117*
本发明复方制剂中剂量组	1136 \pm 82	1700 \pm 91*	1643 \pm 79*	1807 \pm 133*	1871 \pm 133*	1599 \pm 118*	1403 \pm 117*
本发明复方制剂低剂量组	1194 \pm 82	1461 \pm 91	1593 \pm 79*	1581 \pm 133*	1602 \pm 133*	1437 \pm 118	1221 \pm 117

注：在同一时间点与空白组相比，*P<0.05,

表 2

组别	N	10 分钟扭体次数	抑制率 (%)
空白组	12	13 \pm 8	/
芬必得组	12	5 \pm 4*	62
本发明复方制剂高剂量组	12	14 \pm 9	/
本发明复方制剂中剂量组	12	6 \pm 5*	54
本发明复方制剂低剂量组	12	12 \pm 8	/

注：与空白组相比，*P<0.05

实施例 4 抗炎作用实验

1、实验药物与实验动物同实施例 3。

2、方法

小鼠耳廓二甲苯致炎实验：实验当日，各组药物等效剂量灌胃，1 小时后，给小鼠右耳涂以二甲苯 0.05ml/只，左耳对照，15 分钟后处死动物，以直径 6mm 打孔器

将双耳同部位等面积切下，精确称重，计算各组肿胀率及肿胀抑制率。

大鼠角叉菜胶足趾肿胀法：取SD大鼠60只，体重 $160\text{g}\pm 8\text{g}$ ，按体重随机分为5组，每组12只，雌雄各半。以1%的角叉菜为致炎剂，分别在大鼠右后肢足跖皮下注射0.1ml。致炎前测定各组大鼠右后跖的正常体积，致炎后15min、1h、2h、4h、6h、24h再测定各组大鼠右后跖的体积。纪录结果，按下式计算肿胀率。肿胀率(%)=[(致炎后足跖容积-致炎前足跖容积)/致炎前足跖容积] $\times 100\%$ 。

3、结果显示，本发明复方制剂高、中、低剂量组均对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀有抑制作用，其抑制率均在30%以上，并有维持作用；本发明复方制剂与芬必得都有较好的抗炎作用，其抗炎率均超过30%，有统计学意义。

表3是各组药物对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)。

表4是各组药物对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)。

表3

组别	例数	肿胀率	抑制率(%)
空白组	12	1.32 ± 0.35	/
芬必得组	12	$0.75\pm 0.25^*$	57
本发明复方制剂 高剂量组	12	$0.87\pm 0.31^{\Delta*}$	45
本发明复方制剂 中剂量组	12	$0.89\pm 0.32^{\Delta*}$	43
本发明复方制剂 低剂量组	13	$0.92\pm 0.32^{\Delta*}$	40

注：肿胀率=(致炎耳重-未致炎耳重)/未致炎耳重，

*与空白组 $P<0.05$ ； Δ 与芬必得组 $P>0.05$

表4

药物	致炎后不同时间肿胀率					
	15min	1h	2h	4h	6h	24h
空白组	0.38 ± 0.12	0.63 ± 0.10	0.69 ± 0.16	0.55 ± 0.16	0.51 ± 0.07	0.26 ± 0.08
芬必得组	$0.49\pm 0.08^{\Delta}$	$0.48\pm 0.13^*$	$0.72\pm 0.21^{\Delta}$	$0.39\pm 0.17^{\Delta}$	$0.22\pm 0.02^*$	$0.06\pm 0.01^*$
本发明复方制剂高 剂量组	$0.41\pm 0.10^{\Delta}$	$0.54\pm 0.13^{\Delta}$	$0.65\pm 0.08^{\Delta}$	$0.50\pm 0.07^{\Delta}$	$0.35\pm 0.07^{\Delta}$	$0.02\pm 0.01^*$
本发明复方制剂中 剂量组	$0.26\pm 0.22^{\Delta}$	$0.39\pm 0.16^*$	$0.40\pm 0.19^*$	$0.34\pm 0.20^*$	$0.19\pm 0.06^*$	$0.09\pm 0.01^*$
本发明复方制剂低 剂量组	$0.46\pm 0.12^{\Delta}$	$0.61\pm 0.25^{\Delta}$	$0.66\pm 0.24^{\Delta}$	$0.52\pm 0.16^{\Delta}$	$0.37\pm 0.22^{\Delta}$	$0.18\pm 0.04^*$

注：*与空白组 $P<0.05$ ； Δ 与空白组 $P>0.05$

实施例 5 临床试验研究

1、病例选择

入选标准：门诊患者，年龄大于 18 岁，满足美国风湿学院诊断膝关节 OA 的诊断标准并且功能 I，II 或 III 级^[1]。即：膝 OA 临床诊断标准（ACR 1986）①1 个月里大多数日子膝痛；②关节活动时响声；③晨僵小于或等于 30min；④年龄大于或等于 38 岁；⑤膝关节骨性肿胀伴弹响；⑥膝关节骨性肿胀不伴弹响。最少存在①、②、③、④或①、②、③、⑤或①、⑥。患者需是有症状的 OA 患者，其证据是在停用 NSAIDs 或其他镇痛药后症状和体征恶化。患者在接受试验药的前 4 周末用过口服、肌肉注射、关节注射或软组织注射皮质激素。

排除标准：伴有活动性胃肠道、肾脏、肝脏疾病或凝血功能障碍的患者，恶性肿瘤患者（除非已手术切除，5 年以上无复发），以及试验前 30 天内有食道或消化道溃疡的患者；诊断有炎性关节炎，痛风或急性膝关节创伤者。

2、样本量计算

根据报道的资料，4 周治疗后 WOMAC 指数下降 14，标准差在 20.5 为标准疗效评估，每组 30 例患者的样本，power 为 90%， α 为 0.05 是能比较出组间的统计学差异。

3、服药方法

本发明复方制剂胶囊，2 片/天；总计每天服药 0.8g。30 位患者入选，作自身前后及平行对照比较。

4、WOMAC 评价方案：主要疗效终点指标为平地行走疼痛程度(0-100mmVAS 法)。

5、统计分析

采用 ITT 分析集进行统计分析，缺省数据采用 CFLO 法(Carrying Forward of the Last Observation)进行推算。假设检验水准定为 0.05，用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验，采用重复测量方法(General Linear Model Repeated measures)对两组的差别进行检验并进行趋势分析。对四格表的计数资料采用卡方检验。

结果显示：整个治疗过程，采用 WOMAC 终点疗效指标，并结合中药新药研究的指导原则第四期中有关骨关节炎的疗效评价标准进行评估，本发明复方制剂胶囊可以有效缓解病人的症状，疼痛改善率在 85%，病人对治疗过程的评价为好或很好

的占 84%。整个试验过程未见有副反应发生。

本发明复方制剂的实验结果表明，能较好的治疗骨关节病，服用方便，长期服用无毒副作用。

表 5 是治疗情况一览表。

表 6 是医患评估情况一览表。

表 5

	本发明复方制剂治疗组 (n=30)			
	基线	2 周	4 周	从基线至治疗结束时改善率
¹ 平地行走疼痛 ² (%改善率)	39 ± 21	22 ± 10	9 ± 5	77%
¹ 疼痛 ² (%改善率)	34 ± 15	20 ± 5	5 ± 3	85%
¹ 僵硬 ² (%改善率)	18 ± 23	10 ± 6	5 ± 2	72%
¹ 功能情况 ² (%改善率)	33 ± 15	18 ± 6	8 ± 3	76%

注：

1 每个项目三次随访问均有显著差异 (P < 0.01)

2 本次随访与上次随访问的改善率

表 6

	本发明复方制剂组 (n=30)	P 值#
患者对治疗反应的全面评价		0.013
差	2(6%)	
一般	3(10%)	
好	2(6%)	
很好	23(78%)	
医生对治疗反应的全面评价		0.001
差	1(3%)	
一般	7(23%)	

好	3(8%)	
很好	19(66%)	

图 1

