

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510023846.8

A61K 35/78

A61K 9/08

A61K 9/10

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 9/48

A61P 19/10

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1679767A

[22] 申请日 2005.2.5

[21] 申请号 200510023846.8

[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 史万忠 沈培芝 赵咏芳

詹红生 刘力 徐德生 王翔

徐宇 张戈 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 包兆宜

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 一种防治骨质疏松症的药物制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于中药领域，具体涉及一种以山药为主要成分的防治骨质疏松症的药物制剂及其制备方法。本发明以中医健脾理论为依据，选用药食两用性中药麦芽，山药和陈皮为原料，经提取，加药用辅料，经成型工艺制成，三药相合，使脾虚得健，食积得消，气机得畅，不仅口感好，服用方便，且安全性较好，经临床和动物实验证实，具有升高骨质疏松症患者的骨量，缓解骨骼疼痛等的作用，适合骨质疏松患者长期服用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种防治骨质疏松症的药物制剂，其特征是以生麦芽、山药和陈皮为主要成分，加成型或矫味药用辅料，制成防治骨质疏松症的药物制剂，所述的主要成分其重量份配比是：生麦芽 1—3 份，山药 1—2 份，陈皮 1—2 份。
- 2、按权利要求 1 所述的防治骨质疏松症的药物制剂，其特征是所述的主要成分其重量份配比是生麦芽 3 份，山药 2 份，陈皮 1 份。
- 3、按权利要求 1 所述的防治骨质疏松症的药物制剂，其特征是所述的药用辅料选自甘露醇，乳糖，蔗糖粉，硬脂酸镁，阿斯巴甜，薄荷脑和/或甜橙油香精。
- 4、按权利要求 1 所述的防治骨质疏松症的药物制剂，其特征是所述的药物制剂制成片剂、颗粒剂、胶囊剂和/或口服液剂型。
- 5、权利要求 1 所述的防治骨质疏松症的药物制剂的制备方法，其特征是通过下述步骤，

取生麦芽、山药和陈皮饮片，取上述重量份配比药物一半量，加水 3—8 倍量，浸泡半小时后，煎煮 45min，再加水 3—8 倍量，煎煮 30min，过滤、合并煎煮液，减压浓缩，减压干燥得干浸膏，粉碎成细粉过 80 目；另一半生药粉碎过 80 目，用 CO⁶⁰ 灭菌（辐照剂量 8k），与浸膏粉混和，加入甘露醇，乳糖，蔗糖粉，阿斯巴甜，薄荷脑，混合均匀后用 60~70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒，60℃干燥 4 小时，喷入甜橙香精，加入硬脂酸镁，压片得成品。

- 6、按权利要求 1 所述的防治骨质疏松症的药物制剂，其特征是所述的主要成分生麦芽、山药和陈皮是经提取得浸膏入药或直接打粉入药。

一种防治骨质疏松症的药物制剂及其制备方法

技术领域

本发明属中药领域，具体涉及一种防治骨质疏松症的药物制剂及其制备方法。

背景技术

原发性骨质疏松症是老年人和绝经后妇女的一种常见病，以骨量低、骨的细微结构破坏、骨的脆性增加、容易发生骨折为特征。骨质疏松性骨折（常见于椎体、髌部和腕部）所致严重长期的病废令人关注。在每年发生的数百万骨折病人中，因骨质疏松而引起的骨折约占30~40%，已成为当今严重的社会问题，并引起医药界的关注。据估计，美国骨质疏松病人达2000万例，每年有130万例发生骨折，直接治疗费用高达150亿美元。由于我国人口众多及人口的老齡化，患病人数不容乐观。因此加强对骨质疏松症的基础研究及抗骨质疏松症药物的开发是医药界的迫切任务。

近几年来，借助现代医学研究中的各种实验方法，中药的防治骨质疏松症的作用得到了肯定。同时由于中药具有成本低、副作用小，特别是中药治疗的整体调理作用等特点，受到人们的重视和接受。目前，治疗骨质疏松症的中药以补肾中药配伍制成的中药复方为主，也有以单味补肾中药进行临床应用，已有技术有：朱飞鹏，李冬华，冯素云，等，补肾法在治疗原发性骨质疏松症中的应用，江苏中医药，2003，23（1）：35；胡金家，王曼玉，杜仲叶提取物防治骨质疏松症药效成分的作用研究，中华临床医药，2002，3（3）：52；高素强，傅德兴，张红梅，淫羊藿及其复方制剂防治骨质疏松的研究进展，中国中药杂志，1999，24（4）：249；高举先，张瑜晋，田伯秀，原发性骨质疏松症及其中药治疗，中国老年学杂志，1995，15（4）：252，等。这些中药多以冲剂形式应用，少数是以胶囊剂形式应用于临床。

发明内容

本发明的目的是提供一种以中药山药为主要成分的防治骨质疏松症的药物制剂，尤其是一种患者使用方便、成本低廉、疗效好，可长期服用的防治骨质疏

松症的口服制剂。

中医药理论认为，骨的生长发育除了与肾关系密切外，尚与脾有着密切的关系。脾为后天之本，有消化、吸收、运输营养物质的功能，若脾气虚弱，不能生化气血，则无以滋养骨骼而致骨质疏松。本发明以中医健脾理论为依据，选用麦芽，山药和陈皮3味药食两用的中药为原料，经提取，加药用辅料，经成型工艺制成片剂（咀嚼片），不仅口感好，服用方便，而且由于选用药材的药食两用性，因此安全性较好，适合骨质疏松症患者长期服用的需要。本发明可采用其他常规的制剂工艺，加入成型辅料或矫味辅料，制成颗粒剂、胶囊剂、口服液等药物剂型。

本发明药物制剂其中麦芽味甘而平，专入脾胃间，具有消食化积、健脾开胃作用；山药性味甘平，能入肺脾肾三经，药性平和，上能养肺，中能补脾，下则益肾；陈皮味辛苦而性温，气芳香而入肺脾，为脾胃气滞要药，兼有健脾作用。”三药相合，使脾虚得健，食积得消，气机得畅。

本发明药物制剂，其组分配比是（用量为重量份）：生麦芽 1—3 份，山药 1—2 份，陈皮 1—2 份，余为药用辅料。优选重量配比为：生麦芽 3 份，山药 2 份，陈皮 1 份。

所述药用辅料选自甘露醇，乳糖，蔗糖粉，硬脂酸镁，阿斯巴甜，薄荷脑和甜橙油香精。

本发明药物制剂通过下述方法制备，

取上述配比的药物组分一半量，加水 3—8 倍量，浸泡半小时后，煎煮 45min，再加水 3—8 倍量，煎煮 30min，过滤、合并煎煮液，减压浓缩，减压干燥得干浸膏，粉碎成细粉，过 80 目；另一半生药粉碎过 80 目，用 CO⁶⁰ 灭菌（辐照剂量 8k），与浸膏粉混和，加入甘露醇，乳糖，蔗糖粉，阿斯巴甜，薄荷脑，混合均匀后用 60~70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒，60℃ 干燥 4 小时，喷入甜橙香精，加入硬脂酸镁，压制成片剂（成品）。

本发明经临床和动物实验证实具有升高骨质疏松症患者的骨量，缓解骨骼疼痛等的作用。

一、动物实验表明本发明药物制剂具有如下优点，

1. 显著升高模型动物的全身骨密度、腰椎椎体骨矿盐密度、股骨干重和骨

钙含量;

2. 显著增加股骨皮质骨厚度、增大胫骨近端松质骨骨小梁体积和骨小梁宽度、减小类骨质表面;
3. 提高股骨和腰椎骨结构力学和材料力学参数,特别是在改善股骨结构硬度(结构力学参数)、弹性模量(材料力学参数)和腰椎骨弹性载荷与弹性变形(结构力学参数)、弹性骨强度与弹性变形强度(材料力学参数)方面优于已知药物仙灵骨葆和倍美力;
4. 显著降低血清类胰岛素样生长因子-1、尿吡啶啉/肌酐比值,使过高的骨转换水平得以降低;

二、临床研究表明,本发明药物制剂具有如下优点,

1. 显著性增加骨骼颈骨密度;
2. 明显改善全身情况(精神不佳、乏力、食欲不振、睡眠不安、面色不良等);
3. 显著缓解骨骼疼痛;
4. 明显降低甘油三酯和胆固醇;

具体实施方式

实施例1 本发明药物制剂的制备

按下述配比称取原料和辅料:

生麦芽 16.8kg, 山药 11.2kg, 陈皮 5.6kg, 甘露醇 1.74kg, 乳糖 1.74kg, 蔗糖粉 12.8kg, 硬脂酸镁 0.60kg, 阿斯巴甜 20.0g, 薄荷脑 32.0g, 甜橙油香精 160g, 60~70%乙醇 15kg。

取上述药物一半,加水5倍量,浸泡半小时后,煎煮45min,再加水5倍量,煎煮30min,过滤、合并煎煮液,减压浓缩,减压干燥得干浸膏,粉碎成细粉(过80目);另一半生药粉碎过80目,用CO⁶⁰灭菌(辐照剂量8k),与浸膏粉混和,加入甘露醇,乳糖,蔗糖粉,阿斯巴甜和薄荷脑,混合均匀后用60~70%乙醇作为粘合剂制成颗粒,60℃干燥4小时,喷入甜橙油香精,加入硬脂酸镁,压制成片剂。

实施例2: 本发明药物制剂的制备

按下述配比称取原料和辅料:

生麦芽 5.6kg, 山药 11.2kg, 陈皮 5.6kg, 甘露醇 1.20kg, 乳糖 1.20kg, 蔗糖粉 8.6kg, 硬脂酸镁 0.40kg, 阿斯巴甜 13.0g, 薄荷脑 21.0g, 60~70%乙醇 10.3kg。

取上述药物一半, 加水 5 倍量, 浸泡半小时后, 煎煮 45min, 再加水 5 倍量, 煎煮 30min, 过滤、合并煎煮液, 减压浓缩, 减压干燥得干浸膏, 粉碎成细粉(过 80 目)。另一半生药粉碎过 80 目, 用 CO⁶⁰ 灭菌(辐照剂量 8k), 与浸膏粉混和, 加入甘露醇, 乳糖, 蔗糖粉, 阿斯巴甜, 薄荷脑, 混合均匀后用 60~70%乙醇作为粘合剂制成颗粒, 60℃干燥 4 小时, 加入硬脂酸镁, 压制成片剂。

实施例 3: 本发明药物制剂的制备

按下述配比称取原料和辅料:

生麦芽 16.8kg, 山药 5.6kg, 陈皮 5.6kg, 甘露醇 1.45kg, 乳糖 1.45kg, 蔗糖粉 10.6kg, 硬脂酸镁 0.50kg, 阿斯巴甜 17.0g, 薄荷脑 26.0g, 60~70%乙醇 12.4kg。

取上述药物一半, 加水 5 倍量, 浸泡半小时后, 煎煮 45min, 再加水 5 倍量, 煎煮 30min, 过滤、合并煎煮液, 减压浓缩, 减压干燥得干浸膏, 粉碎成细粉(过 80 目)。另一半生药粉碎过 80 目, 用 CO⁶⁰ 灭菌(辐照剂量 8k), 与浸膏粉混和, 加入甘露醇, 乳糖, 蔗糖粉, 阿斯巴甜, 薄荷脑, 混合均匀后用 60~70%乙醇作为粘合剂制成颗粒, 60℃干燥 4 小时, 加入硬脂酸镁, 压制成片剂。

实施例 4 本发明药物制剂的制备

按下述配比称取原料和辅料:

生麦芽 16.8kg, 山药 11.2kg, 陈皮 11.2kg, 甘露醇 2.0kg, 乳糖 2.0kg, 蔗糖粉 15.0kg, 硬脂酸镁 0.70kg, 阿斯巴甜 23.4g, 薄荷脑 38.0g, 60~70%乙醇 23.6kg。

取上述药物一半, 加水 5 倍量, 浸泡半小时后, 煎煮 45min, 再加水 5 倍量, 煎煮 30min, 过滤、合并煎煮液, 减压浓缩, 减压干燥得干浸膏, 粉碎成细粉(过 80 目)。另一半生药粉碎过 80 目, 用 CO⁶⁰ 灭菌(辐照剂量 8k), 与浸膏粉混和, 加入甘露醇, 乳糖, 蔗糖粉, 阿斯巴甜, 薄荷脑, 混合均匀后用 60~70%乙醇作为粘合剂制成颗粒, 60℃干燥 4 小时, 加入硬脂酸镁, 压制成片剂。

实施例 5 抗骨质疏松症实验

取 10 月龄清洁级雌性 SD 大鼠(由上海中医药大学实验动物中心提供, 实验动物合格证号: 01597), 共 68 只, 其中 54 只经背侧切除双侧卵巢, 14 只仅切除部分脂肪而不损及卵巢, 3 个月后处死切卵和假切除鼠各 6 只, 鉴定成功模

型。切卵3个月模型成功后，随机分为5组，即假切除组和模型组各8个，本发明制剂组（3：2：1）、本发明药物等量制剂组（1：1：1）（上海中医药大学附属曙光医院制剂室提供）、对照组1（仙灵骨宝组，贵州仙灵骨宝药业有限公司产品，批号：980404）和对照组2（西药倍美力组，美国惠氏-艾尔斯特公司大药厂产品，批号：A974055）各10个。按体表面积折算其等效剂量分别为：0.168g/d（颗粒剂量）、55mg/d（胶囊量）、0.01mg/d，药物混悬或溶于饮用水中喂服动物，疗程3个月，所有动物摄食统一的无菌标准颗粒饲料。

动物试验结果表明，

(1) 本发明制剂对原发性绝经后骨质疏松症动物模型全身骨矿密度的影响

大鼠卵巢切除后3个月，全身骨密度显著低于假切除组（ $p < 0.05$ ）。以本发明制剂治疗3个月后，骨密度明显回升，但略低于正常对照组（ $p > 0.05$ ）。仙灵骨宝和倍美力也显示出相似的结果。不同药物比例制成的本发明制剂均有明显回升全身骨矿密度的作用，从全身骨密度的平均值来评价，生麦芽—山药—陈皮（3：2：1）药物配比略优于1：1：1的配比。表1为本发明制剂对大鼠全身骨密度的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）。

表1

组别	n	全身骨密度 (g/cm ³)
假切除组	8	0.376 ± 0.010 [▲]
模型组	8	0.376 ± 0.019
本发明制剂	10	0.395 ± 0.0015 ^{▲△}
本发明药物等比组	10	0.392 ± 0.013 ^{▲△}
仙灵骨葆组	10	0.397 ± 0.014 ^{▲△}
倍美力组	10	0.391 ± 0.018 ^{▲△}

其中：与模型组比较，*示 $p < 0.01$ ，▲示 $p < 0.05$ ；△示与假切除组比较， $p > 0.05$ 。

(2) 本发明制剂对切卵大鼠股骨干重及骨钙含量的影响

以本发明制剂治疗3个月的切卵大鼠，股骨干重及骨钙含量明显高于模型组，与假切除组无明显的差异（ $P < 0.05$ ），仙灵骨宝和倍美力也显示相似的疗效。表2是本发明制剂对大鼠股骨干重及骨钙含量的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）。

表 2

组 别	n	股骨干重 (g/cm ³)	骨钙含量(mg/cm ³)
假切除组	8	1.204 ± 0.100 [▲]	301.69 ± 22.66 [▲]
模型组	8	1.050 ± 0.052	263.95 ± 15.63
本发明制剂	10	1.132 ± 0.050 ^{▲△}	293.42 ± 23.28 ^{▲△}
仙灵骨葆组	10	1.241 ± 0.164 ^{▲△}	305.33 ± 33.69 ^{★△}
倍美力组	10	1.161 ± 0.094 ^{▲△}	289.31 ± 27.58 ^{▲△}

其中：与模型组比较，★示 $p < 0.01$ ，▲示 $p < 0.05$ ；△示与假切除组比较， $p > 0.05$ 。

(3) 本发明制剂对切卵大鼠横截面宏观几何结构参数的影响

以本发明制剂治疗 3 个月的切卵大鼠，股骨髓腔未见明显增大，但骨皮质显著增厚。表 3 是横截面宏观几何结构参数结果 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)。

表 3

组 别	骨髓腔直径(mm)	皮质骨厚度(mm)
假切除组	2.003 ± 0.165 [▲]	0.775 ± 0.063 [▲]
模型组	2.220 ± 0.238	0.654 ± 0.075
本发明制剂	2.177 ± 0.216 [△]	0.747 ± 0.071 [▲]
仙灵骨葆组	2.174 ± 0.212 [△]	0.733 ± 0.094 [▲]
倍美力组	2.168 ± 0.289 [△]	0.732 ± 0.096 [▲]

其中：与模型组比较，▲示 $p < 0.05$ ；△示 $p > 0.05$ 。

(4) 本发明制剂对切卵大鼠骨代谢生化指标的影响

切卵大鼠雌激素 (E_2) 水平显著下降，类胰岛素样生长因子-I 和尿吡啶啉/肌酐比值显著升高，说明骨代谢处于高转换状态。本发明制剂治疗后，类胰岛素样生长因子-I、尿吡啶啉/肌酐比值显著下降，提示骨转换水平降低。仙灵骨葆和倍美力也显示出相似的效果。表 4 是本发明制剂对切卵大鼠血清 E_2 的影响 ($\bar{x} \pm s$)。5 是本发明制剂对切卵大鼠尿 PYD/Cr 比值的影响 ($\bar{x} \pm s$)。

表 4.

组别	n	E_2	类胰岛素样生长因子-I (μ)
假切除组	8	58.56 ± 18.197 [▲]	1.149 ± 0.318 [▲]
模型组	8	31.16 ± 10.398	1.550 ± 0.307
本发明制剂	10	26.773 ± 8.958 [△]	1.279 ± 0.292 [▲]
仙灵骨葆组	10	20.54 ± 13.099 [△]	1.270 ± 0.422 [▲]
倍美力组	10	20.47 ± 4.468 [△]	1.145 ± 0.204 [▲]

其中：与模型组比较， Δ 示 $P < 0.05$ ； $\hat{\Delta}$ 示 $p > 0.05$ 。

表 5

组 别	n	PYD/Cr 比值
假切除组	6	170.230 ± 46.13 Δ
模型组	6	398.310 ± 185.84
本发明制剂组	6	161.65 ± 42.28 Δ
仙灵骨葆组	6	103.070 ± 27.50 Δ
倍美力组	6	180.862 ± 90.37 Δ

其中： Δ 示与模型组比较， $p < 0.05$ 。

(5) 本发明制剂对切卵大鼠子宫湿重的影响

卵巢切除后大鼠子宫重量显著降低，本发明制剂、仙灵骨葆和倍美力治疗后，大鼠子宫重量无明显变化。表 6 是本发明制剂对切卵大鼠子宫重量的影响。

表 6

组别	数量	子宫重量 (g)
假切除组	8	0.531 ± 0.194
模型组	8	0.147 ± 0.033 Δ
倍美力组	10	0.164 ± 0.063
本发明制剂	10	0.151 ± 0.043
仙灵骨葆组	10	0.150 ± 0.032

其中： Δ 提示与正常 15 月龄组比较 $P < 0.05$ ，有显著性差异。

实施例 6 本发明制剂的临床试验

为了表明本发明的临床疗效，进行了本发明制剂和单纯性钙剂的对照临床试验。收集病例共 28 人，入选标准：绝经 2 年以上的妇女，有骨骼疼痛症状，同时伴有以下一项主述（精神不佳、乏力、食欲不振、睡眠不安、面色不良等）股骨颈骨密度下降 1.5~2.5 个标准差。

28 个病例，分为 2 组，即本发明制剂组和钙剂组。本发明制剂组日服本发明制剂（片剂）8 片，共 17 例；钙剂组日服枸橼酸钙 300mg，共 11 例。

结果表明：

1. 骨骼颈骨密度变化情况：本发明制剂组股骨颈骨密度平均增加 $1.02\% \pm 0.027$ ，钙剂组下降了 $3.96\% \pm 0.036$ ，两组比较经 t 检验，有显著性差异

($P < 0.01$)。

2. 全身情况积分变化：本发明制剂组为 9.1 ± 2.23 ，钙剂组为 5.8 ± 1.93 ，两组比较经 t 检验，有显著性差异 ($P < 0.01$)。
 3. 骨骼疼痛缓解情况：本发明制剂组下降值为 3.8 ± 0.68 ，钙剂组下降值为 0.9 ± 1.59 ，两组比较经 t 检验，有显著性差异 ($P < 0.01$)。
 4. 生化检查结果：服用本发明制剂组的甘油三酯和胆固醇均有明显下降。
- 表 7 是本发明制剂组和钙剂组服药前后甘油三酯的变化 (单位 mmol/L)。
表 8 是本发明制剂组和钙剂组服药前后胆固醇的变化 (单位 mmol/L)。

表 7

	服药前	服药后	前后比较 P 值
本发明制剂组	1.92 ± 0.63	1.57 ± 0.49	0.0016
钙剂组	1.69 ± 0.78	2.00 ± 0.73	0.0026

表 8

	服药前	服药后	前后比较 P 值
本发明制剂组	5.16 ± 0.92	4.67 ± 0.66	0.014
钙剂组	5.40 ± 1.03	5.74 ± 0.90	0.025