



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107929313 A

(43)申请公布日 2018.04.20

(21)申请号 201711167193.X

A61P 7/06(2006.01)

(22)申请日 2017.11.21

A61P 39/00(2006.01)

A61K 31/555(2006.01)

(71)申请人 上海金城药业有限公司

地址 201517 上海市金山区金山工业区揽
工路958号

(72)发明人 傅苗青 周白水 巩绪彦 李桂芳

(74)专利代理机构 北京康思博达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11426

代理人 范国锋 李国红

(51) Int. Cl.

A61K 33/06(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/54(2017.01)

A61P 3/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页

(54)发明名称

用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎碳
酸钙制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明首次公开了一种用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂及其制备方法,从牡蛎壳中分离或提取出的一种以碳酸钙为主的天然牡蛎钙化合物,具有预防和治疗钙缺乏症的作用。该钙制剂的制备方法主要是由牡蛎壳经过碳化、活化、膨化、碳化、干燥后对提取物进行粉碎过筛,以提取出以碳酸钙为主的钙化合物,属于天然提取物,可以用于儿童、孕妇、老年人钙的补充,相对于以原料石灰石制得的碳酸钙的工艺,工艺过程相当,但生产出的碳酸钙化合物纯度更高,用于制作成颗粒剂和咀嚼片,生物利用度更高。

1. 一种用于预防和/或治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂,其特征在于,其由包括以下重量配比的原料成分制成:

牡蛎钙 1000份;
辅料I 1.001~400份。

2. 根据权利要求1所述的牡蛎钙制剂,其特征在于,其由包括以下重量配比的原料成分制成:

牡蛎钙 1000份;
钙吸收促进剂 0.001~400份;
氧调节剂 1~10份;

牡蛎钙中钙含量为39.4(重量)%~40.4(重量)%,

牡蛎钙粒度在1微米以下,其中0.2~0.75微米的牡蛎钙占其总量的80(重量)%以上。

3. 根据权利要求1所述的牡蛎钙制剂,其特征在于,

钙吸收促进剂为维生素D₃的活性形式或其他可促进钙吸收的物质,所述维生素D₃的活性形式包括1 α -羟基维生素D₃、1 α ,24-二羟基维生素D₃、1 α ,25-二羟基维生素D₃、1 α ,24,25-三羟基维生素D₃、1 α -羟基-24-氧代维生素D₃、1 α ,25-二羟基-24-氧代维生素D₃、1 α ,25-二羟基维生素D₃-26,23-内酯、或1 α ,25-二羟基维生素D₃-26,23-过氧化内酯;其他可促进钙吸收的物质如阿拉伯胶,优选钙吸收促进剂为阿拉伯胶;

基于1000重量份的牡蛎钙,阿拉伯胶为50~400重量份。

4. 根据权利要求1所述的牡蛎钙制剂,其特征在于,所述氧调节剂为可缓解缺氧状况的物质,选自甘氨酸亚铁、卟啉铁、硫酸亚铁、富马酸铁、或乳酸亚铁中任意一种或其组合,优选为卟啉铁;

基于1000重量份的牡蛎钙,氧调节剂中铁含量不超过钙制剂总重的0.020%,优选为钙制剂总重的0.005%~0.015%。

5. 根据权利要求1所述的牡蛎钙制剂,其特征在于,所述牡蛎钙制剂中还加有脂肪酸;

基于1000重量份的牡蛎钙,脂肪酸为10~15重量份;

优选地,采用植物籽中获得的油脂作为脂肪酸替代剂加入钙制剂中,所述油脂选自葡萄籽油、茶籽油、红花籽油、杏仁油、茶籽油中任意一种或其组合。

6. 一种用于预防和/或治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的制备方法,优选采用权利要求1至5之一所述原料制备牡蛎钙制剂,该制备方法包括以下步骤:

步骤(1),对天然型牡蛎壳处理,得到牡蛎钙;

步骤(2),将牡蛎钙与所用辅料混合均匀,低压压片或制粒,得到牡蛎钙制剂。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)包括以下子步骤:

子步骤(1-1),对天然型牡蛎壳进行检测、清洗;

子步骤(1-2),对牡蛎壳进行碳化脱水、高温活化;

子步骤(1-3),将活化后的牡蛎壳加水进行膨化,然后通入二氧化碳气体进行碳化,得到牡蛎钙。

8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,子步骤(1-2)中,活化温度为1000~1200℃,至达到钙含量在68(重量)%~70(重量)%范围内;

子步骤(1-3)中,向活化后的牡蛎壳中加入与其等质量的水后,进行膨化。

9. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,子步骤(1-3)中,还包括对制得的牡蛎钙进行初步粉碎,将初步粉碎后的牡蛎钙进行膨化处理、超细化粉碎,得到超细粒径牡蛎钙,

初步粉碎后牡蛎钙可通过200目筛,超细化粉碎后牡蛎钙粒度在1微米以下,0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上。

10. 根据权利要求1至5之一所述的天然型牡蛎钙制剂,或者权利要求6至9之一所述制备方法制备得到的天然型牡蛎钙制剂在用于预防和治疗钙缺乏症的药物方面的用途。

用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎碳酸钙制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及钙制剂及其制备方法,具体涉及一种具有预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎碳酸钙制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 钙是人体必需的矿物质元素,是组成机体骨骼和牙齿的重要成分。人体内钙量的99%集中在牙齿和骨骼中,与磷、镁等少量微量元素,对增加骨骼的硬度发挥着重要的作用。钙能提高青年基础骨峰值量,以备老年后骨质丢失所需;而且钙能促进骨细胞合成,延缓妇女更年、老年期后骨量丢失,预防绝经期后骨质疏松发生。同时,钙参与人体的多种生理功能。大量研究表明,钙广泛分布于人体的肌肉、血液及组织器官中,从细胞膜到细胞质、细胞核都有钙的分布,钙不仅是人体骨骼的重要支柱,而且对细胞的分裂、心率与血压的维持、细胞膜完整性维持均有极为重要的作用,钙能够调节毛细血管通透性,参与神经和肌肉的活动、神经递质的释放、神经肌肉的兴奋、神经活动的传导、激素的分泌、血液的凝固、细胞的粘附、肌肉收缩等活动,还是机体新陈代谢过程中许多酶的激活剂,因此,维持体内钙含量是十分重要的。

[0003] 由于人日均钙摄入量不足,或者特殊人群如幼童生长过快需钙量高、老年人钙流失加快、孕妇由于孕育胎儿等原因,均需在膳食外进行额外补钙。

[0004] 目前,国内上市药中已有多种钙制剂,有效钙化合物包括溶解度大的如氯化钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等,或溶解度较低的在胃酸作用下溶解成离子状态而被消化道吸收的碳酸钙、磷酸钙等;然而,易溶解吸收的钙化合物中钙含量较低,如乳酸钙为13%钙含量,葡萄糖酸钙9%钙含量,醋酸钙 23%钙含量,氯化钙略高为27.2%钙含量,钙含量低导致用量增加,制剂形式或口感受影响。

[0005] 同时,现有技术中钙制剂中钙化合物普遍为矿物提取或工艺合成,如目前市场上的碳酸钙产品,主要的工艺过程是由石灰石煅烧、碳化等生产而成或直接研磨粉碎而制得,乳酸钙、葡萄糖酸钙或柠檬酸钙则主要是通过酸与碱性钙化合物反应合成,普遍认可的是此类原料制成的制剂人体吸收量少,生物利用度相较于天然产品中活性离子钙低。

[0006] 专利文献CN106539775A公开了一种乳酸钙片的制备方法,钙化合物为低钙含量的乳酸钙,并非含钙天然产品,且该片中无吸收促进剂,虽然乳酸钙为易溶钙化合物,但此时生物利用度有限,在预防和治疗钙缺乏症方面的效果可能不明显。

[0007] 基于上述问题,对生物钙尤其是钙含量较高的生物碳酸钙的利用得到发展,制备出生物钙类制剂。然而这种剂型却存在以下问题:由于制备技术等原因,大多数药物的口服制剂服用后均存在着溶散时间长、溶出度低、吸收较差的问题,从而未将药效的得到最大发挥,也直接影响着治疗效果,所以其生物利用度得不到较大提升。

[0008] 专利文献CN103284157A公开了一种鱼骨钙冲剂的制备方法,其仅通过对鱼骨去油脂、粉碎、干燥、超微粉碎得到最终钙冲剂产品,但专利中未体现其硬度、溶出度和吸收性问

题。

[0009] 专利文献CN105708865A公开了一种牡蛎钙活性精粉的制备方法,其通过使制得的牡蛎钙活性精粉中碳酸氢钙含量大于 95.5%来促进吸收,然而专利中未提供有效数据支持该工艺可得到上述声称含量的碳酸氢钙,对该方法的有效性提出质疑。

[0010] 生产厂家制造钙制剂时可能关注上述提到的钙化合物中钙含量、溶解度、是否为生物原材料、钙制剂的制备方法等与生物利用度相关的因素中的一种或多种,即普遍在追求补钙、钙铁同补、钙锌同补或钙铁锌同补等等“补”的目的,但是,对补钙时人们的状况、或人们长期补钙中出现的问题均未作为考虑因素。

[0011] 研究发现,细胞外钙感受受体(extracellular calcium-sensing receptor, CaSR)在缺氧时可诱导肺动脉平滑肌细胞胞浆内钙离子浓度($[Ca^{2+}]_i$)增加,同时细胞外 Ca^{2+} 浓度的增加又可以引起 $[Ca^{2+}]_i$ 显著增加。对新生儿缺氧缺血性脑病并低血钙时能否补钙问题进行体外实验发现,如果细胞在含钙离子浓度高的培养液中,缺氧后,细胞内钙超载严重。体内实验表明,缺氧缺血性脑病新生儿出生后第1天出现红细胞内钙超载,经复氧治疗后,病情好转,钙超载减轻。新生儿缺氧缺血性脑病并低血钙时,经复氧治疗后补钙,既可纠正低血钙又不会加重细胞内钙超载。我们知道,细胞内钙超载对人体有害,可导致高血压,神经元损伤(包括癫痫、偏头痛、慢性神经性头痛、阿尔茨海默病),胰腺炎,细胞凋亡等。

[0012] 然而,不同群体均存在有长或短时间的轻度或重度缺氧,如老年人由于身体机能衰退或心血管疾病或脑部疾病等原因可能会产生不同程度缺氧,年轻工作者在较大压力下长期加班,也会产生轻度缺氧,如果得不到调节而进行补钙,效果可能适得其反。

[0013] 值得注意的是,现在市面上出现了较多的钙和其他金属元素同补的钙制剂。但是,不同的个体所缺乏的元素可能为一种或多种,同补的钙制剂则限制了缺乏单一钙元素的个体的使用;而对于缺乏多种金属元素的个体来说,不同金属元素同补可能会产生拮抗,影响两者或其中一种的吸收,如钙铁同补,碳酸钙与铁化合物在胃中相互作用,产生难溶性的碳酸铁沉淀,影响到对铁的吸收,对胃的消化也不利。

[0014] 我国多次营养调查结果显示我国居民人均每天钙摄入量仅在400mg左右,只及中国营养学会推荐量的50%。因此应该补钙,这已成共识。而如何科学补钙应该到关注,也应进行深入探讨,以求更好地造福人群。

[0015] 本发明人没有在现有技术的困难面前退缩,通过大量的研究和实验发现,采用特定辅料成分和制备方法,有效的解决了合成的钙化合物、或生物钙制备方法不当导致的溶解性差、吸收利用度低的问题,以及缺氧或缺氧性贫血时补钙导致的细胞内钙超载、多金属元素同补不利吸收的问题,可用于儿童、孕妇、老年人、成年人多年龄段多种人群,同时制备方法简单,便于产业化推广。

发明内容

[0016] 本发明人经过锐意研究发现,通过选用特定重量配比的牡蛎钙和辅料,可以形成溶解性好、吸收利用度高、适用于缺氧或缺氧性贫血人群食用的颗粒剂和咀嚼片钙制剂,克服了现有技术中存在的问题,从而完成本发明。

[0017] 本发明的目的是提供一种具有预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂,所述钙制剂包括以下重量配比的组分:

- [0018] 牡蛎钙 1000份；
- [0019] 辅料I 1.001~400份；
- [0020] 牡蛎钙中钙含量为39.4(重量)%~40.4(重量)%，
- [0021] 牡蛎钙粒度在1微米以下，其中0.2~0.75微米牡蛎钙占其总量的80(重量)%以上；
- [0022] 辅料I包括钙吸收促进剂或氧调节剂，基于1000重量份的牡蛎钙，钙吸收促进剂为0.001~400重量份，氧调节剂为1~10重量份。
- [0023] 本发明的另一目的是提供上述具有预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的制备方法，该方法包括以下步骤：
- [0024] 步骤(1)，对天然型牡蛎壳处理，得到牡蛎钙；
- [0025] 步骤(2)，将牡蛎钙与所用辅料混合均匀，低压压片或制粒，得到牡蛎钙制剂；
- [0026] 步骤(1)包括以下子步骤：
- [0027] 子步骤(1-1)，对天然型牡蛎壳进行检测、清洗；
- [0028] 子步骤(1-2)，对牡蛎壳进行碳化脱水、高温活化；
- [0029] 子步骤(1-3)，将活化后的牡蛎壳加水进行膨化，然后通入二氧化碳气体进行碳化，得到牡蛎钙。
- [0030] 本发明的另一目的是提供上述钙制剂在用于预防和治疗钙缺乏症的药物方面的用途。
- [0031] 根据本发明提供的一种具有预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎碳酸钙制剂及其制备方法，具有以下有益效果：
- [0032] (1)本发明中的预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂，通过特定的辅料成分及其比例制备而成，牡蛎钙为经粉碎处理后粒度在1微米以下的牡蛎钙，且0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上，易于被机体吸收。
- [0033] (2)牡蛎钙制备过程中涉及膨化处理，第一次膨化处理在高温活化牡蛎壳后进行，与水混合后进行膨胀，形成的固体含有大量微孔结构，一方面可以快速吸收大量二氧化碳酸性气体，形成牡蛎碳酸钙；另一方面便于后续干燥、粉碎；
- [0034] 第二次膨化处理在牡蛎钙初步粉碎后进行，膨化后形成的大量微孔结构，使牡蛎钙的复水性或溶解性得到极大提高，进一步提升牡蛎钙的吸收利用度，同时便于后续超细化处理。
- [0035] (3)使用阿拉伯胶作为钙吸收促进剂，可有效促进钙离子吸收，且进食后可刺激胃肠道，使消化液分泌增多和胃肠道蠕动增强，利于肠胃健康。
- [0036] (4)采用设定微量的卟啉铁作为氧调节剂，与钙制剂共同作用于人体，不会产生拮抗作用，影响两者的吸收，同时又可起到在缺氧状况下补钙，而不导致细胞内钙超载。
- [0037] (5)本发明中牡蛎钙制剂中加入设定量脂肪酸，可改善咀嚼钙制剂，口感较涩、适口性差的问题；脂肪酸还可与钙结合形成钙皂，后者与胆汁酸结合形成水溶性复合物而被吸收，可起到钙缓释吸收而不影响生物利用率的效果。

具体实施方式

- [0038] 以下通过具体实施方式本发明进行进一步说明，本发明的特点和优点将随着这些

说明而变得更为清楚。

[0039] 为了实现本发明的目的,本发明人进行了大量研究和实验,发现特定重量配比的牡蛎钙、钙吸收促进剂(优选阿拉伯胶)、氧调节剂(卟啉铁)能形成品质优异的固体钙制剂,固体钙制剂为咀嚼片剂或颗粒剂。其中,作为药物活性成分的牡蛎钙的溶解性能好,生物利用度高,且不会产生钙超载的不良反应。

[0040] 本发明的目的之一是提供一种用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂,其主要由以下重量配比的原料成分制成:

[0041] 牡蛎钙 1000份;

[0042] 辅料I 1.001~400份。

[0043] 其中,所述辅料I包括钙吸收促进剂和氧调节剂,所述氧调节剂用于补充亚铁元素,缓解缺氧症状。

[0044] 优选地,本发明提供的预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂由包括以下重量配比的原料成分制成:

[0045] 牡蛎钙 1000份;

[0046] 钙吸收促进剂 0.001~400份;

[0047] 氧调节剂 1~10份。

[0048] 其中,牡蛎钙中钙含量为39.4(重量)%~40.4(重量)%。

[0049] 本发明中,选用牡蛎钙作为钙源,为生物钙,相较于由石灰石煅烧、碳化等生产而成或直接研磨粉碎而制得碳酸钙,更易被人们接受,且服用后在酸性环境中溶解性相对较高,易被人体吸收,这可能是由于自然环境中获得的碳酸钙质地较硬及后处理不同造成的。

[0050] 所用的牡蛎钙为经粉碎处理后粒度在1微米以下的牡蛎钙,0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上。机体对钙吸收的关键因素之一是钙剂的粒子大小,非水溶性钙剂更是如此,钙剂粒子越小,就越容易被基体吸收,因而,基于对此的深刻认知,本发明将该进行上述处理,使其具有很好的分散性和易吸收性。

[0051] 优选地,本发明中,牡蛎钙通过包括下述步骤的方法制备得到:

[0052] (1)对天然型牡蛎壳进行检测,保证无污染;

[0053] (2)牡蛎壳通过碳化脱水,再在高温条件下活化;

[0054] (3)将活化完成的牡蛎壳加水进行膨化操作后,通入二氧化碳气体碳化;

[0055] (4)对碳化干燥后物料进行初步粉碎,将初步粉碎后的物料进行膨化处理,并最终粉碎得到超细粒径牡蛎钙。

[0056] 其中,膨化是指原料在加热、加压的情况下突然减压而使之膨胀的过程。

[0057] 由上述制备方法可知,牡蛎钙的制备过程中涉及二次膨化,第一次膨化处理在高温活化牡蛎壳后进行,与水混合后进行膨胀,形成的固体含有大量微孔结构,一方面可以快速吸收大量二氧化碳酸性气体,形成牡蛎碳酸钙;另一方面便于后续干燥、粉碎。

[0058] 第二次膨化处理在牡蛎钙初步粉碎后进行,进一步降低牡蛎钙硬度。牡蛎钙质坚韧,不易粉碎,如果通过单纯粉碎获得超细粒径牡蛎钙则会增加大量经济成本、时间成本和劳动成本,牡蛎钙膨胀后也可形成大量微孔结构,降低得到超细粒径牡蛎钙的难度。更为重要的是,膨化后形成的大量微孔结构,使牡蛎钙的复水性或溶解性得到极大提高,进一步提升牡蛎钙的吸收利用度。

[0059] 本发明中,在钙制剂中加入有钙吸收促进剂,钙吸收促进剂可以为维生素D₃的活性形式或其他可促进钙吸收的物质,所述维生素D₃的活性形式包括1 α -羟基维生素D₃、1 α ,24-二羟基维生素D₃、1 α ,25-二羟基维生素D₃、1 α ,24,25-三羟基维生素 D₃、1 α -羟基-24-氧代维生素D₃、1 α ,25-二羟基-24-氧代维生素 D₃、1 α ,25-二羟基维生素D₃-26,23-内酯、或1 α ,25-二羟基维生素D₃-26,23-过氧化内酯。钙吸收促进剂还可以为其他可促进钙吸收的物质如阿拉伯胶。

[0060] 当钙吸收促进剂为维生素D₃的活性形式时,基于1000重量份的牡蛎钙,钙吸收促进剂为0.001~0.005重量份,以避免维生素D₃摄入过量。

[0061] 本发明人经过大量研究发现,对于牡蛎钙,尤其是经过上述膨化处理后的牡蛎钙,阿拉伯胶可有效促进钙吸收。阿拉伯胶为一种水溶性碳水化合物聚合物,其难以通过消化酶消化从而进入肠道,而钙大部分的有效吸收恰是在小肠上端弱酸性环境以钙离子方式进行的。尤其地,基于1000重量份的牡蛎钙,50~400重量份的阿拉伯胶,优选的100~300重量份的阿拉伯胶可极大的提高小肠的钙吸收。

[0062] 阿拉伯胶为食用纤维,食用纤维是最重要的营养元素之一,被称为第七种营养素,进食后可刺激胃肠道,使消化液分泌增多和胃肠道蠕动增强,防治便秘。而普遍已知的情况是,肠胃运动机能较弱的人群补钙后,吸收力较弱,则易产生便秘情况。食用纤维阿拉伯胶的加入,相较于维生素D₃的活性形式,则可改善此情况。同时还已知,人对维生素D₃的活性形式的摄入量有较严格的要求,过高的摄入量会产生高血钙或高尿钙危害人体,而人体对阿拉伯胶的允许摄入量远远大于维生素D₃的活性形式,可为10~100g/天,在安全性方面优于维生素D₃的活性形式,更遑论阿拉伯胶常作为固体制剂的粘合剂,阿拉伯胶的加入使得固体钙制剂不用加入其他额外的粘合剂。现有技术中,钙制剂中还未有阿拉伯胶作为钙吸收促进剂的报道。

[0063] 由于已知的缺氧或缺氧性贫血时补钙导致的细胞内钙超载、以及钙铁同补不利吸收的问题,本发明在钙制剂中添加了设定量的氧调节剂,所述氧调节剂为可缓解缺氧状况的物质如甘氨酸亚铁、卟啉铁、硫酸亚铁、富马酸铁、或乳酸亚铁,并对氧调节剂及其用量进行了研究,由于卟啉铁可生物制备,且具有有效避免细胞内钙超载的效果,所述氧调节剂优选为卟啉铁或卟啉铁的衍生物。

[0064] 基于1000重量份的牡蛎钙,氧调节剂为1~10重量份,氧调节剂中铁含量不超过钙制剂总重的0.020%,优选为钙制剂总重的0.005%~0.015%。此含量远低于普通补铁制剂中铁含量,与钙制剂共同作用于人体,不会产生拮抗作用,影响两者的吸收,同时又可起到在缺氧状况下补钙,而不导致细胞内钙超载的状况。

[0065] 通常的咀嚼钙制剂,口感较涩,使人群尤其儿童的食用积极性降低。本发明中牡蛎钙尤其经过膨化、超细化处理后的牡蛎钙由于粒径小且质地脆,复水性好,口感的到较大改善。阿拉伯胶本身有延长风味品质的作用,与甜味剂或其他口感改善剂配合,可进一步减少涩感,提升品质。

[0066] 本发明人经过研究发现,在钙制剂中加入设定量脂肪酸,与阿拉伯胶配合,可进一步减少涩感。特别地,基于1000重量份的牡蛎钙,脂肪酸为10~15重量份,低于10重量份时,对钙制剂的口感改善提升不明显;而高于15重量份时,虽然可明显提高其滑质口感,但基于主观上人们对摄入脂肪酸的担忧,以及客观上对钙制剂加工的难度的影响,脂肪酸的加入

量不宜超过20重量份,优选不超过15重量份。

[0067] 同时,我们了解到,脂肪食物对钙的吸收有促进作用,脂肪分解释放的脂肪酸,可与钙结合形成钙皂,后者可和胆汁酸结合,形成水溶性复合物而被吸收。即,设定微量脂肪酸的加入,可起到钙缓释吸收而不影响生物利用率,这又避免了食用钙制剂后,细胞内钙急剧增多负荷加重的弊端。

[0068] 在一种优选的实施方式中,采用植物籽中获得的油脂作为脂肪酸替代剂加入钙制剂中,油脂用量与脂肪酸用量相同,所述油脂选自葡萄籽油、茶籽油、红花籽油、杏仁油、茶籽油中任意一种或其组合,上述油脂色淡、口感清爽不油腻、味道清香,适用于咀嚼片剂或颗粒剂。

[0069] 本发明中,钙制剂还包括钙吸收促进剂、氧调节剂或脂肪酸以外的其他药用辅料。

[0070] 在本文中,所用术语“其他药用辅料”的意思与赋形剂的意思相同,是指为了制备固体钙制剂而使用的除了牡蛎钙、钙吸收促进剂和氧调节剂以外的药用物料,包括稀释剂、崩解剂、粘合剂、甜味剂、或润滑剂及其组合。

[0071] 各种药用辅料的用量可以由本领域技术人员根据各辅料在固体制剂中的一般用量进行选择,这在本领域技术人员的能力范围内。

[0072] 在本发明用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的一个优选的实施方案中,稀释剂可以选自淀粉、糖粉、乳糖、可压性淀粉、微晶纤维素、糊精中的一种或几种。

[0073] 在本发明用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的一个优选的实施方案中,崩解剂可以选自羧甲基淀粉钠、干淀粉、低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉中的一种或多种的组合。

[0074] 在本发明用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的一个优选的实施方案中,粘合剂可以选自羟丙甲纤维素、聚维酮K30、羧甲基纤维素钠、黄原胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、乙基纤维素中的一种。

[0075] 在本发明用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的一个优选的实施方案中,甜味剂可以选自甘露醇、蔗糖、异麦芽酮糖、乳糖、棉子糖、大豆低聚糖、低聚果糖、低聚乳糖、糖精钠、甜蜜素和安赛蜜中的一种或几种。

[0076] 在本发明用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的一个优选的实施方案中,润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石粉、微粉硅胶、聚乙二醇4000、硬脂酸中的一种或几种。

[0077] 另一方面,本发明提供了一种用于预防和治疗钙缺乏症的天然型牡蛎钙制剂的制备方法,该制备方法包括以下步骤:

[0078] 步骤(1),对天然型牡蛎壳处理,得到牡蛎钙;

[0079] 子步骤(1-1),对天然型牡蛎壳进行检测、清洗;

[0080] 子步骤(1-2),牡蛎壳碳化脱水、高温活化;

[0081] 子步骤(1-3),将活化后的牡蛎壳加水进行膨化,然后通入二氧化碳气体进行碳化,得到牡蛎钙。

[0082] 步骤(2),将牡蛎钙与辅料混合均匀,低压压片或制粒,得到牡蛎钙制剂。

[0083] 天然型牡蛎壳主体结构多呈片状或条状形态,内部孔隙较大,孔的连通性较好,液体很溶液渗透到壳体内部,使得牡蛎壳具备较好的吸附性质,可对海洋中的重金属产生吸

附。本发明步骤(1-1)中,对天然牡蛎壳进行检测,严格限定重金属含量,其中,铅不得过5mg/kg,镉不得过0.3mg/kg,砷不得过2mg/kg,汞不得过0.2mg/kg,铜不得过20mg/kg。

[0084] 为保证后续制得产品中钙含量,要求所述牡蛎壳中钙元素重量含量要求需在38%以上。

[0085] 步骤(1-1)中,将检测合格的牡蛎壳进行粗碎,工作频率30~40kHz下超声清洗3~4h,去除壳体表面杂质,进一步去除壳体内吸附的重金属。

[0086] 在本发明的一个优选实施方案中,步骤(1-2)中活化温度为1000~1200℃,活化时间为1h~4h,至达到钙含量在68(重量)%-70(重量)%范围内终止活化。牡蛎壳在1000℃60分钟内时其中残余的重金属会快速去除达到要求,1200℃温度相较于1000℃无太大的提升,并且避免保持更高温度造成经济方面成本的快速增加。在1000-1200℃高温条件下,洗净的牡蛎壳可充分的转化为活化物氧化钙,氧化钙中钙离子的理论含量为71%左右,当活化物中钙离子含量达到68-70%左右时,提示活化较为充分。其化学方程式为: $\text{CaCO}_3[\Delta] \rightarrow \text{CaO} + \text{CO}_2\uparrow$ 。

[0087] 在本发明的一个优选实施方案中,步骤(1-3)中,向活化后的牡蛎壳中加入与其等质量的水进行膨化。活化后牡蛎壳为粉末状,加入等质量水(优选去离子水),膨化后可形成带有数量多、孔洞小的气孔的固体物质,使得活化后牡蛎壳表面积显著增加,在后续通入二氧化碳反应后,可形成颜色、质地均一的牡蛎钙。

[0088] 进一步的,在通入二氧化碳反应前和反应过程中,保证牡蛎壳的水分 $\leq 0.5\%$,以制得以碳酸钙为主的天然型钙化合物(牡蛎碳酸钙)。制得的牡蛎钙中钙元素含量在39.4%~40.4%范围内。

[0089] 在本发明的一个优选实施方案中,步骤(1-3)中,还包括对制得的牡蛎钙进行初步粉碎,将初步粉碎后的牡蛎钙进行膨化处理(不加去离子水)、超细化粉碎,得到超细粒径牡蛎钙。

[0090] 初步粉碎后牡蛎钙可通过200目筛,超细化粉碎后牡蛎钙粒度在1微米以下,0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上。

[0091] 此次膨化处理在牡蛎钙初步粉碎后进行。进一步降低牡蛎钙。牡蛎钙质坚韧,不易粉碎,如果通过单纯粉碎获得超细粒径牡蛎钙则会增加大量经济成本、时间成本和劳动成本,牡蛎钙膨胀后也可形成大量微孔结构,降低得到超细粒径牡蛎钙的难度。更为重要的是,膨化后形成的大量微孔结构,使牡蛎钙的复水性或溶解性得到极大提高,进一步提升牡蛎钙的吸收利用度。

[0092] 由上述步骤(1)可知,采用的原料为天然型牡蛎壳,制备牡蛎碳酸钙的过程中未加入其他化学制剂,仅采用二氧化碳和水作为制备过程中的添加成分,制备出的牡蛎碳酸钙属于生物钙,用于制作成颗粒剂和咀嚼片剂,相对于化学合成钙,更利于人体吸收。

[0093] 在本发明的制备方法中,通过选择适当的钙吸收促进剂和氧调节剂、和制备颗粒剂和咀嚼片剂所需的其他药用辅料,以及选择适当的工艺条件如活化温度、粉碎粒度等,使得所制备的钙制剂溶解性强、适口性好。

[0094] 实施例

[0095] 以下通过具体优选的实施例对本发明进行进一步说明。这些实施例仅是说明性的,并不应理解为对本发明的限制。

[0096] 实施例1天然型牡蛎钙咀嚼片的制备

[0097] 所用原料如下：

	牡蛎钙	1000 g
	阿拉伯胶	200 g
	卟啉铁	1 g
	葡萄籽油	10 g
[0098]	淀粉	100 g
	乳糖	125 g
	羧甲基淀粉钠	25 g
	硬脂酸镁	50 g

1500 片

[0099] 采用以下生产工艺制备天然型牡蛎钙咀嚼片：

[0100] (1) 对天然型牡蛎壳进行检测,选取铅含量低于5mg/kg,镉含量低于0.3mg/kg,砷含量低于2mg/kg,汞含量低于 0.2mg/kg,铜含量低于20mg/kg、且钙含量38%以上的牡蛎壳;对牡蛎壳进行粗碎,使其成小块体,在40kHz下超声清洗4h;

[0101] (2) 牡蛎壳在300~400℃碳化脱水,1200℃高温活化至钙含量为68%-70%;

[0102] (3),将活化后的牡蛎壳以1:1加去离子水,在100℃、1.5MPa下进行膨化,干燥后通入二氧化碳气体碳化反应,得到牡蛎钙;

[0103] (4) 对碳化后物料进行初步粉碎至通过200目筛,将初步粉碎后的物料在1.5MPa下进行膨化处理,并最终粉碎得到超细粒径牡蛎钙,超细化粉碎后牡蛎钙粒度在1微米以下,0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上;

[0104] (5) 将超细粒径牡蛎钙与上述辅料混合均匀,经后处理,低压压片,得到牡蛎钙制剂。平均装量1.0g/片,含牡蛎钙0.66 g/片,含阿拉伯胶0.13g/片,含卟啉铁0.66毫克/片(铁0.057 毫克/片)。

[0105] 实施例2天然型牡蛎钙咀嚼片的制备

[0106] 所用原料如下：

	牡蛎钙	1000 g
	阿拉伯胶	200 g
	卟啉铁	2 g
	葡萄籽油	10 g
[0107]	淀粉	100 g
	乳糖	125 g
	羧甲基淀粉钠	25 g
	硬脂酸镁	50 g

1500 片

[0108] 制备天然型牡蛎钙咀嚼片的生产工艺,与实施例1相同。经检测,平均装量1.0g/片,含牡蛎钙0.66g/片,含阿拉伯胶 0.13g/片,含卟啉铁1.33毫克/片(铁0.114毫克/片)。

[0109] 实施例3天然型牡蛎钙咀嚼片的制备

[0110] 所用原料如下:

	牡蛎钙	1000 g
	阿拉伯胶	200 g
	卟啉铁	3 g
	葡萄籽油	10 g
[0111]	淀粉	100 g
	乳糖	125 g
	羧甲基淀粉钠	25 g
	硬脂酸镁	50 g

1500 片

[0112] 制备天然型牡蛎钙咀嚼片的生产工艺,与实施例1相同。经检测,平均装量1.0g/片,含牡蛎钙0.66g/片,含阿拉伯胶 0.13g/片,含卟啉铁1.98毫克/片(铁0.17毫克/片)。

[0113] 实施例4天然型牡蛎钙咀嚼片的制备

[0114] 所用原料如下:

	牡蛎钙	1000 g
	1 α -羟基维生素 D ₃	3.75 mg
	卟啉铁	2 g
	葡萄籽油	10 g
	淀粉	150 g
[0115]	乳糖	125 g
	蔗糖	50g
	羧甲基淀粉钠	25 g
	羟丙甲纤维素	100g
	硬脂酸镁	50 g

1500 片

[0116] 制备天然型牡蛎钙咀嚼片的生产工艺,与实施例1相同。经检测,平均装量1.0g/片,含牡蛎钙0.66g/片,含1 α -羟基维生素D₃ 100IU/片,含卟啉铁1.33毫克/片(铁0.114毫克/片)。

[0117] 实施例5天然型牡蛎钙咀嚼片的制备

[0118] 所用原料如下:

	牡蛎钙	1000 g
	阿拉伯胶	200 g
	卟啉铁	2 g
	葡萄籽油	10 g
[0119]	淀粉	100 g
	乳糖	125 g
	羧甲基淀粉钠	25 g
	硬脂酸镁	50 g

1500 片

[0120] 制备天然型牡蛎钙咀嚼片的生产工艺,与实施例1相同,区别仅在于步骤4中,未对初步粉碎后的进行膨化处理,使得超细化粉碎后牡蛎钙粒度在1~20微米。经检测,平均装量1.0 g/片,含牡蛎钙0.66g/片,含阿拉伯胶0.13g/片,含卟啉铁1.33 毫克/片(铁0.114毫克/片)。

[0121] 实施例6天然型牡蛎钙颗粒剂的制备

[0122] 所用原料如下：

	牡蛎钙	2000 g
	阿拉伯胶	200 g
[0123]	卞啉铁	4 g
	淀粉	300 g
	乳糖	150 g
	蔗糖	150 g
[0124]	羧甲基淀粉钠	55 g
	硬脂酸镁	100 g

1500 袋

[0125] 采用以下生产工艺制备天然型牡蛎钙颗粒剂：

[0126] (1) 对天然型牡蛎壳进行检测，选取铅含量低于5mg/kg，镉含量低于0.3mg/kg，砷含量低于2mg/kg，汞含量低于 0.2mg/kg，铜含量低于20mg/kg、且钙含量38%以上的牡蛎壳；对牡蛎壳进行粗碎，使其成小块体，在40kHz下超声清洗4h；

[0127] (2) 牡蛎壳在300~400℃碳化脱水，1200℃高温活化至钙含量为68%-70%；

[0128] (3) 将活化后的牡蛎壳以1:1加去离子水，在100℃、1.5MPa下进行膨化，干燥后通入二氧化碳气体碳化反应，得到牡蛎钙；

[0129] (4) 对碳化后物料进行初步粉碎至通过200目筛，将初步粉碎后的物料在1.5MPa下进行膨化处理，并最终粉碎得到超细粒径牡蛎钙，超细化粉碎后牡蛎钙粒度在1微米以下，0.2~0.75微米的牡蛎钙占总量的80(重量)%以上；

[0130] (5) 将超细粒径牡蛎钙与上述辅料混合均匀，制软材，制粒、干燥、整粒，得到牡蛎钙颗粒制剂。经检测，平均装量1.97 g/片，含牡蛎钙1.33g/片，含阿拉伯胶0.13g/片，含卞啉铁1.35 毫克/片(铁0.116毫克/片)。

[0131] 实施例7、8、9和对比例1

[0132] 采用与实施例1中相同的生产工艺，将如下表1中所示的实施例7-9和对比例1中的原料成分分别制成天然型牡蛎钙咀嚼片。

[0133] 表1实施例7-9和对比例1中所用原料成分

[0134]

成分	实施例 7	实施例 8	实施例 9	对比例 1
牡蛎钙	1000g	1000g	1000g	1000g
阿拉伯胶	/	200g	200g	200g
卟啉铁	2g	/	2g	20g
葡萄籽油	10 g	10 g	/	10g
淀粉	100 g	100 g	100 g	100 g
乳糖	125 g	125 g	125 g	125 g
羧甲基淀粉钠	25 g	25 g	25 g	25 g
硬脂酸镁	50 g	50 g	50 g	50 g
羟丙甲纤维素	200g	/	/	/

[0135] 其中，“/”表示未使用。

[0136] 实验例

[0137] 实验例1吸收利用度试验

[0138] 取实施例2、4、5和7制备得到的牡蛎钙制剂，粉碎后溶于生理盐水，设生理盐水对照组和市售钙片（0.75g碳酸钙/片）对照组，分别给予小鼠灌胃，剂量为1.0g/kg体重，每天灌胃一次，共饲喂8周。8周后处死小鼠，取双侧股骨，原子吸收法测定股骨钙含量，结果如表2所示。

[0139] 其中，小鼠为昆明雄鼠，6周，体重26~30g，按体重均分为6组，实验前进行适应性饲养1周，饲养温度22~25℃，相对湿度50%~60%，饲料饮水不限制。

[0140] 表2

[0141]

实施例	成分	膨化处理	股骨钙 (mg/g)
实施例 2	阿拉伯胶	二次膨化	45.8
实施例 4	1 α -羟基维生素 D ₃	二次膨化	45.3
实施例 5	阿拉伯胶	未二次膨化	43.7

[0142]

实施例 7	无	二次膨化	38.1
生理盐水组	无	无	34.4
市售钙片组	标示为维生素 D ₃	无	42.0

[0143] 由表2可知，相较于生理盐水组，经过8周的试验，其他饲喂有钙制剂的试验组中小鼠的股骨钙含量明显较高；而其中，钙吸收促进剂为阿拉伯胶和1 α -羟基维生素D₃的试验组中，效果相当，说明阿拉伯胶可取代目前公认的维生素D₃作为新型钙促进剂；同时，经过二次膨化后，机体对钙的吸收更好，可能原因是膨化进而促进了钙的吸收利用。与市售钙片进

行对比,本发明中天然牡蛎钙片有较好的吸收,这得益于本发明中原料的特定选择和配比、以及特殊的制备方法。

[0144] 实验例2缺氧状况时对钙的吸收试验

[0145] 取实施例1-3、8和对比例1制备得到的牡蛎钙制剂,粉碎后溶于生理盐水,分别给予常压缺氧状态小鼠灌胃,剂量为 1.0g/kg体重。对缺氧3天后的小鼠给药,给药1h后处死小鼠,眼眶取血,测定血细胞中钙含量,结果如表3所示。

[0146] 常压缺氧小鼠:将小鼠放入低氧箱,低氧箱上设小孔出气孔和小孔进气孔,进气孔接有氮气源和空气源,通过控制氮气和空气流量使得低氧箱内氧气含量为10%,使小鼠处于缺氧状态。

[0147] 表3

	实施例	制剂中卟啉铁/含量	钙含量 (ug/g)
[0148]	实施例 1	0.66 mg/g	56
	实施例 2	1.33 mg/g	48
	实施例 3	1.98 mg/g	37
[0149]	实施例 8	0	101
	对比例 1	13.07 mg/g	40

[0150] 由表3可知,牡蛎钙制剂中微量卟啉铁的加入,可有效改善缺氧小鼠给药后红细胞内的钙超载情况,而过量铁的加入,对此情况没有进一步提升,但是考虑到,个体对铁的需求不同(不需要补铁)以及铁可能对钙吸收的影响,优选本发明中加入的铁含量。

[0151] 实验例3口感试验

[0152] 选取200名小学生(10~13岁)和成年人(45~55岁)50名,均食用实施例2、实施例9制备得到的牡蛎钙片以及市售钙片(0.75g碳酸钙/片),进行口感测试,统计结果见表4。

[0153] 表4

人群	钙制剂对比	口感较好钙片比较(数据为人数统计)			
		实施例 2	实施例 9	市售钙片	无差别
小学生	实施例 2 vs. 实施例 9	50	29	—	21
	实施例 2 vs. 市售钙片	90	—	5	5
	实施例 9 vs. 市售钙片	—	85	7	8
成年人	实施例 2 vs. 实施例 9	57	23	—	20
	实施例 2 vs. 市售钙片	95	—	1	4
	实施例 9 vs. 市售钙片	—	92	3	5

[0155] 由表4可知,根据小学生和成年人的判断,实施例2中制备得到的加有葡萄籽油的牡蛎钙片口感好,色度低,易嚼,更易被人群接受。而实施例9虽然没有加入葡萄籽油,但相

较于现有市售钙片,口感更好。

[0156] 实验例4牡蛎钙物理性质测定

[0157] 现有技术中方法制备牡蛎钙粉:对天然型牡蛎壳进行检测,保证无污染;将检测合格的牡蛎壳进行清洗拣选,保证洁净、无杂质;用0.5%的盐酸浸泡1h,然后用纯化水浸泡漂洗数次,使其达到中性;洗净后的牡蛎壳经过100℃烘干1h,粉碎过200目筛,得牡蛎钙粉。

[0158] 将实施例步骤(1)~(4)经过二次膨化后的牡蛎钙粉碎至过200目筛,将此牡蛎钙与现有技术中方法制备的牡蛎钙粉进行物理性质比对,结果如表5所示。

[0159] 松密度测试方法:称取100g的样品置250mL的量筒,小心地夷平样品粉末,读取未处理的量筒外观上的体积V。计算松密度(g/mL),公式:100/V。

[0160] 疏松度测试方法:取样品10g,置于100ml具塞量筒中,加水至刻度,密塞,强力振摇1分钟,使粉末均匀混悬,静置15分钟,记录混悬物的顶面所在刻度V。计算疏松度(g/mL),公式:10/V。

[0161] 溶解度测试方法:精密称取样品1.0g,加入一定量25℃±2℃的溶剂(水、乙醇、稀盐酸),每隔5分钟强力振摇或搅拌30秒,观察30分钟内的溶解情况(目视无可见颗粒时即为完全溶解)。

[0162] 表5

[0163]

实施例	松 密 度 (g/mL)	疏 松 度 (g/mL)	溶解度
实施例 1	0.35	0.17	在水中分散性好,液体浑浊;不溶于乙醇;极易溶于盐酸
现有技术	0.54	0.32	几乎不溶于水,不溶

[0164]

			于乙醇,易溶于稀盐酸
--	--	--	------------

[0165] 由表5可知,本发明中制备得到的牡蛎钙(未和辅料混合前牡蛎钙),相较于现有技术中获得的牡蛎钙,密度小、疏松度高,因而复水性更好,更易被肠道吸收。

[0166] 以上结合具体实施方式和/或范例性实例对本发明进行了详细说明,不过这些说明并不能理解为对本发明的限制。本领域技术人员理解,在不偏离本发明精神和范围的情况下,可以对本发明技术方案及其实施方式进行多种等价替换、修饰或改进,这些均落入本发明的范围内。本发明的保护范围以所附权利要求要求为准。