

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 33/30
A61K 33/14 A61K 31/195
A61K 9/08

[21] 申请号 95117811.3

[43]公开日 1997 年 7 月 9 日

[11] 公开号 CN 1153634A

[22]申请日 95.12.5

[71]申请人 孔彦平

地址 100729北京市和平街北口中日友好医院内
内分泌科

[72]发明人 孔彦平

[74]专利代理机构 北京市专利事务所

代理人 王德桢

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种防治钙质缺损的药物及其制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种防治钙质缺损的药物及其制备方法。它是由可溶性钙剂(4—8份)、葡萄糖酸锌或硫酸锌(0.1—0.4份)、谷氨酰胺或谷氨酸(0.8—1.2份),与水按重量比3—9:100混配后经过滤,灭菌而成,本发明产品服用方便,吸收好、使血钙升高,对儿童佝偻病成人骨质疏松症有明显疗效。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1、一种防治钙质缺损的药物,其特征在于:它是由下述重量配比的原料制成的药剂:

可溶性钙剂	4 - 8 份
葡萄糖酸锌或硫酸锌	0 . 1 - 0 . 4 份
谷氨酰胺或谷氨酸	0 . 8 - 1 . 2 份

2、如权利要求 1 所述的一种防治钙质缺损的药物,其特征
在于所述的可溶性钙剂是葡萄糖酸钙、氯化钙、乳酸钙、碳酸钙
或活性钙。

3、如权利要求 1 所述的一种防治钙质缺损的药物,其特征
在于所述的药剂是散剂或口服液。

4、如权利要求 3 所述的一种防治钙质缺损的药物,其特征
在于口服液水与药物的重量比例为 1 0 0 : 3 - 9 。

5、如权利要求 1 所述的一种防治钙质缺损的药物,其特征
在于在配液罐中加入去离子水,加热至 1 0 0 ℃,按所述比例倒
入可溶性钙剂、葡萄糖酸锌或硫酸锌、谷氨酰胺或谷氨酸,搅拌、
溶解、混匀,再加去离子水,使总水量与药物的重量比例为 1 0
0 : 3 - 9 ,然后用 8 0 - 1 2 0 μ m 的垂熔玻璃滤器过滤,灌
装成瓶,高温高压或微波灭菌。

说明书

一种防治钙质缺损的药物及其制备方法

本发明涉及一种防治钙质缺损的药物及其制备方法。

钙质缺损是人们普遍面临的一个医学问题。资料表明,目前世界上有 70% 左右的婴幼儿存在不同程度的缺钙,因之婴幼儿患佝偻病者甚多,在我国患者比例高达 25%; 孕妇中 50% 的人需要补充钙剂,胎儿时期的缺钙越来越引起人们的重视,孕妇要补充钙已成为常规保健条例;骨质疏松是老年人的一种常见病,尤其是绝经后的妇女,约有 26% 的人患有骨质疏松,其症状多为腰背疼痛,身材变矮及骨折等,严重影响了老年人的生活和工作,今后随着长寿人口的增多,患骨质疏松的人数也将日益增加,预计到 2000 年,其所占比例将从 8% 增至 17%。针对人体钙质缺损这一问题,人们研制出了各种可食钙剂,如葡萄糖酸钙、乳酸钙、氯化钙等等,但正常人的肠道仅能吸收食入量的 3%,因此,虽然很多患者服用钙剂,但由于吸收差而不能达到很好的治疗效果。

本发明的目的在于克服现有技术之缺点而提供一种吸收快、效果好、服用方便、无毒副作用的一种防止或治疗钙质缺损的药物及其制备方法。

本发明的目的是这样实现的,选用下列药物成分及其重量比:

可溶性钙剂	4 - 8 份
葡萄糖酸锌或硫酸锌	0 · 1 - 0 · 4 份
谷氨酰胺或谷氨酸	0 · 8 - 1 · 2 份

可溶性钙剂可选用葡萄糖酸钙、氯化钙、乳酸钙、碳酸钙或活性钙。

制成口服液时, 其水与所述药物的重量比为 1 0 0 : 3 - 9 。

制备本发明药物的配方优选重量配比范围是:

可溶性钙剂	4 - 7 份
葡萄糖酸锌或硫酸锌	0 · 2 - 0 · 3 份
谷氨酰胺或谷氨酸	0 · 8 - 1 份

制成口服液时, 其水与所述药物的优选重量配比为 1 0 0 : 3 - 7 。

本发明药物最佳重量

可溶性钙剂	5 份
葡萄糖酸锌或硫酸锌	0 · 2 5 份
谷氨酰胺或谷氨酸	1 份

制成口服液时, 水与所述药物的最佳重量配比是 1 0 0 : 5 。

其中可溶性钙剂水溶解后便于吸收, 直接增加摄入钙, 谷氨酰胺或谷氨酸为小肠粘膜钙结合蛋白的主要组成部分, 它可以使小肠钙结合蛋白含量增加, 促进钙由小肠向血管内转移, 增加钙在小肠的吸收, 微量元素锌对骨骼的生长发育有着重要的营养

作用,这种作用是通过生长介素,增加食欲,增加蛋白质的合成来实现的。

其制备方法如下,在配液罐中加入去离子水,加热至 100°C ,按所述比例倒入可溶性钙剂、葡萄糖酸锌或硫酸锌、谷氨酰胺或谷氨酸,搅拌、溶解、混匀,再加去离子水,使总水量与药物的重量比例为 $100:3-9$,然后用 $80-120\mu\text{m}$ 的垂熔玻璃滤器过滤,灌装成瓶,每支 10 毫升,高温高压或微波灭菌,此即为本发明口服液产品,当然,如果把上述药物成分混配均匀,加入辅料制成散剂,装入胶囊,亦本发明产品。

本口服液的服用方法如下,3 岁以下儿童每日 1 支;3-12 岁儿童每日两次,每次 1 支;12 岁以上每日三次,每次 1 支或者据病情加量,一个月为一疗程。散剂胶囊遵医嘱。

本发明产品曾做急性毒理试验,腹腔注射 LD_{50} 为 $1479\text{mg}/\text{kg}$,灌胃时 $6000\text{mg}/\text{kg}$ 未发生毒性反应,表明其毒性小。本产品给药途径为口服,因此是一种十分安全的药物。本产品做长期毒性试验证明,在小、中、大三种剂量给药 90 天及停药 21 天观察中,与对照组相比,大鼠体重、食量、血象、血生化指标、主要脏器重量均无显著差异,大剂量组与对照组组织学检查均无异常,充分表明,本产品是一种十分安全的药物,可长期使用。为进一步临床验证本产品疗效和有无不良反应,

本发明药物曾对儿童佝偻病及成人骨质疏松症,在不同医院

进行疗效观察, 现分述如下:

治疗骨质疏松症的疗效观察

一、病例选择: 55 例患者均为我院疼痛门诊患者, 男 29 例, 女 26 例。年龄 21—79 岁。平均 57 ± 10.48 岁。观察 40 例, 对照组 15 例。

二、观察指标: 腰痛、腿疼、活动困难、麻木, 抽搐等症状。腰背叩击痛 (Chvostek 征及 Trousseau 征等体征。血、钙、浓度, X 线 (腰椎) 血、尿常规, 肝、肾功能。

三、评价标准: 显效, 治疗后症状、体征有 2 / 3 以上好转, 血钙上升大于 $0.125 \text{ mmol} / \text{L}$ 或升至正常范围; 有效: 治疗后症状体征缓解 1 / 3—2 / 3, 血钙上升 $0.025 \text{ mmol} / \text{L}$ — $0.125 \text{ mmol} / \text{L}$; 无效: 治疗后症状体征无改善, 血钙浓度不升高。

四、观察方法: 观察组, 骨营养液 (本发明口服液, 下同) 3 岁以下每日 10 ml, 3—14 岁, 一日 2 次, 每次 10 ml, 成人一日 3 次, 每次 10 ml, 疗程 15 天。对照组, 葡萄糖酸钙片 (北京制药厂), 3 岁以下, 每日 600 mg, 3—14 岁 每日 2 次, 每次 600 mg, 成人每天 3 次, 每次 600 mg, 疗程 15 天。

五、实验结果

方法: 选择经 X 线确诊的有典型骨质疏松的患者 55 例, 随

机分为 2 组 ①对照组 15 例,男 6 例,女 9 例, 59.7 ± 6.7 岁。②观察组,男 23 例,女 17 例, 54.3 ± 9.6 岁。于用药前和用药第 15 天对上过观察指标进行测定。

结果

(一) 治疗后症状体征改善情况

表 1 治疗后两组患者临床表现的变化

	腰腿痛缓解	腰腿痛未缓解
对照组	9	6
观察组	38	2

$$\chi^2 = 10.75 \quad P < 0.01$$

(二) 治疗后两组患者,血钙水平的变化

表 2 两组治疗前后血钙水平的变化

	治疗前	治疗后	t	p
对照组	2.11 ± 0.30	2.32 ± 0.21	3.89	<0.05
观察组	2.21 ± 0.18	2.49 ± 0.16	6.67	<0.01

经治疗后,两组血钙水平均上升

表 3 两组血钙上升幅度的比较

血钙升高幅度		t	p
对照组	0.14 ± 0.16	2.31	<0.05
观察组	0.26 ± 0.12		

从表 2 中, 可以看到, 经骨营养液治疗后, 观察组血钙增高较对照组明显。

(三) 两组疗效观察

表 4 两组治疗后疗效比较

	显效	有效	无效	显效率 (%)
对照组	3	10	2	20%
治疗组	35	4	1	87.5%

$$X^2 = 10.75 \quad P < 0.05$$

讨论: 骨质疏松是一种常见病, 好发于老年人, 尤其是女性绝经后, 可引起, 腰背痛, 骨折及活动受限, 严重影响老年人的生活质量。目前已证实补钙能有效地防治骨质疏松, 改善患者症状。目前市场上的钙剂较多, 但吸收好的钙剂很少。骨营养液即

含有钙；又含有钙吸收促进剂，且为液体剂型，因此，吸收好，服用方便，本实验结果表明其能明显改善骨质疏松的症状。

结论：

1、本实验结果表明，骨营养液具有明显改善骨质疏松症状的作用，其疗效优于葡萄糖酸钙片。

2、用药前后对血、尿常规，肝肾功能的检测表明，该药品无任何毒副作用。

3、该药为液体剂型，服用方便。

治疗小儿佝偻病的疗效观察

一、病例选择：50例患儿，均为我院儿科住院和门诊病人，男28例，女22例。年龄1·5个月—12岁，观察组35例，对照组15例。

二、观察指标：多汗、易惊、睡眠不安，抽搐和麻木等症状，枕秃，Chvostk征，Trousseau征等体征；血钙、磷、碱性磷酸酶、X线的变化；血尿常规，肝、肾功能。

三、评价标准：显效，治疗后症状、体征有2 / 3以上好转，血钙上升大于 $0 \cdot 125 \text{ mmol} / \text{L}$ 或升至正常范围；有效，治疗后症状体征缓解1 / 3—2 / 3，血钙上升 $0 \cdot 025 \text{ mmol} / \text{L} - 0 \cdot 125 \text{ mmol} / \text{L}$ ；无效，治疗后症状体征无改善，血钙浓度不升高。

四、观察方法：观察组，骨营养液（本发明口服液，下同）

3 岁以下每日 10 ml; 3 - 14 岁, 一日 2 次, 每次 10 ml, 疗程 15 天。对照组, 葡萄糖酸钙片 (北京制药厂), 3 岁以下, 每日 600 mg, 3 - 14 岁每日 2 次, 每次 600 mg, 15 天为一疗程。

五、实验结果

方法: 选择有典型佝偻病表现的患儿 50 例, 所有病例均经病史, 临床表现和血钙、磷、碱性磷酸酶及 X 线确诊, 投药时无其它伴发病, 将患儿随机分为观察组和对照组。①对照组 15 例, 男 9 例, 女 6 例, 年龄 1.4 ± 1.0 岁。②观察组 35 例, 男 19 例, 女 16 例, 年龄 1.3 ± 1.2 岁。于用药前和用药第 15 天, 对上列观察指标进行测定。

六、结果

(一) 治疗后临床症状改善 (表 1)

表 1 治疗后两组患儿临床表现的变化

	多汗 ×		易惊 ××		睡眠不安 △		枕秃 △△	
	已消失	仍存在	已消失	仍存在	已消失	仍存在	已消失	仍存在
观察组	31	1	34	0	27	1	1	24
对照组	9	3	11	2	8	1	0	8

$$* X^2 = 5.05 \quad * * X^2 = 5.46$$

$$P < 0.05 \quad P < 0.05$$

$$\triangle X^2 = 0.76 \quad \triangle\triangle X^2 = 0.33$$

$$P < 0.05 \quad P < 0.05$$

(二) 治疗前后血钙、磷、碱性磷酸酶等改变 (表 2)

两组病人的血磷、碱性磷酸酶治疗前后均无明显变化 ($P < 0.05$) 而血钙则差异显著。

表 2 治疗前后两组患儿血钙的变化

	治疗前 mmol / L	治疗后 mmol / L	t	p
对照组	2.10 ± 0.19	2.30 ± 1.05	3.52	<0.05
观察组	2.05 ± 0.22	2.41 ± 1.32	4.46	<0.05

(三) 两组患儿治疗前后血钙上升幅度的比较 (表 3)

表 3 两组患儿治疗前血钙上升幅度的比较

血钙的差值 mmol / L	t	p
-------------------	---	---

对照组 0.15 ± 0.32

3.36 < 0.05

观察组 0.23 ± 0.26

将两组患儿治疗后与治疗前血钙的差值进行t检验,有显著
的差异。

(四) 两组患儿治疗前后血常规、尿常规、肝、肾功能、心
电图均无异常发现。

(五) 两组治疗结果的疗效比较

表 4 两组患儿疗效比较

	显 效	有 效	无 效
观察组	57.1%	40.0%	2.9%
对照组	33.3%	53.3%	13.4%

从表中可以看出,骨营养液的疗效明显优于葡萄糖酸钙片。

讨论:佝偻病是儿科常见病,早期发现,适当治疗会大大降
低致残率。常用的治疗方法是口服钙制剂或静脉注射葡萄糖酸钙,
同时应用维生素D。但口服钙片,吸收率低;静脉注射葡萄糖酸

钙不易被患儿及家属接受,本研究应用的骨营养液即含有钙又含有钙离子吸收促进剂,经临床验证,与葡萄糖酸钙相比,骨营养液能够明显地消除佝偻病患儿的临床症状。虽然二者均能使血钙升高,但骨营养液由于能较好的促进钙吸收,所以使血钙水平在相同时间内能够有较大幅度的升高。而且治疗后患儿血常规、尿常规、肝肾功能、心电图均无异常发现。

六、结论

1、骨营养液具有明显改善佝偻病患儿症状,使血钙升高,其疗效明显优于葡萄糖酸钙片。

2、用药前后对血、尿常规,肝肾功能的检测表明,该药品无任何毒副作用。

3、该药为液体剂型,患儿服用方便。

本发明药物临床使用结果表明,有下述优点:对人体无毒副作用,服用方便,吸收好,使血钙升高,对儿童佝偻病、成人骨质疏松症有明显疗效。

实施例 1

选用下列药物成分及其重量比

葡萄糖酸钙	5 份
葡萄糖酸锌	0.3 份
谷氨酸	0.8 份

在配液罐中加入去离子水,加热至 100℃,按比例倒入所

述药物,搅拌、溶解、混匀、再加入去离子水,使先后加入的总水量与药物的重量比例为 1 0 0:5,然后用 8 0 μ m 的垂熔玻璃滤器过滤,灌装成瓶,每支 1 0 毫升,高压高压灭菌,此即为本发明产品。

实施例 2

选用下列药物成份及其重量比:

活性钙	6 份
硫酸锌	0.4 份
谷氨酸胺	1 份

在配液灌中加入去离子水,加热至 1 0 0 $^{\circ}$ C,按所述比例倒入活性钙、硫酸锌、谷氨酰胺,搅拌、溶解、混匀,再加去离子水,使总水量与药物的重量比例为 1 0 0:6,然后用 120 μ m 的垂熔玻璃滤器过滤,灌装成瓶,每支 1 0 毫升,微波灭菌,此即为本发明产品。