(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115844972 B
(45)授权公告日 2023.05.23

(21)申请号 202310165523.0
(22)申请日 2023.02.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115844972 A
(43)申请公布日 2023.03.28
(73)专利权人 江西中医药大学附属医院
地址 330000 江西省南昌市东湖区八一大道445号
(72)发明人 李华南 孙伟康 邵子晨 袁启鹏
(74)专利代理机构 南昌青远专利代理事务所(普通合伙) 36123
专利代理师 刘爱芳
(51)Int.Cl.
A61K 36/804(2006.01)
A61K 9/70(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61K 35/644(2015.01)
(56)对比文件
CN 102872368 A,2013.01.16
审查员 于彦民

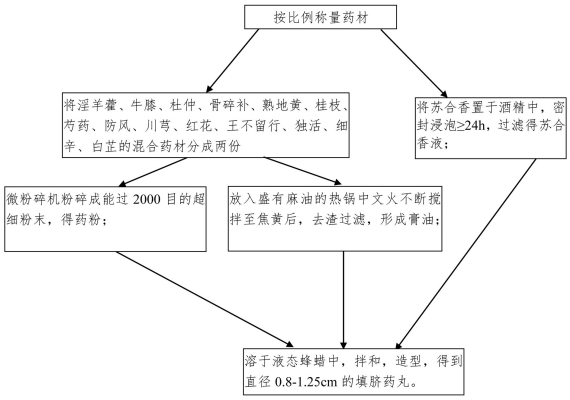
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

一种用于治疗骨质疏松症的脐贴及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗骨质疏松症的脐贴及其制备方法，所述脐贴的药效成分采用如下中药组合物制成：按重量计，淫羊藿10-20份、牛膝5-15份、杜仲10-20份、骨碎补10-20份、熟地黄10-30份、桂枝5-15份、芍药10-15份、防风5-10份、川芎5-10份、红花5-10份、王不留行5-15份、独活5-15份、细辛1-5份、白芷5-10份、苏合香0.3-1份、蜂蜡150-300份。该药方具有补肾益肝健脾、生骨强筋、活血化瘀功效，该脐贴为作用于神阙穴(肚脐)的外用药，长期使用副作用较小，具有安全、便捷的特点，有利于增加患者用药依从性。



CN 115844972 B

1.一种用于治疗骨质疏松症的脐贴，所述脐贴的药效成分由中药组合物制成，其特征在于，所述中药组合物包含：淫羊藿10-20重量份、牛膝5-15重量份、杜仲10-20重量份、骨碎补10-20重量份、熟地黄10-30重量份、桂枝5-15重量份、芍药10-15重量份、防风5-10重量份、川芎5-10重量份、红花5-10重量份、王不留行5-15重量份、独活5-15重量份、细辛1-5重量份、白芷5-10重量份、苏合香0.3-1重量份、蜂蜡150-300重量份；

所述中药组合物中，淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补的质量比为1:1:1:1；所述中药组合物中，细辛和白芷的质量比是1:2；所述脐贴包括粘布和填脐药丸，粘布靠近边缘位置设有黏胶层，利用该粘布将填脐药丸封填于肚脐内；

所述脐贴的制备方法包括如下步骤：

S1、制取药粉和膏油：

将除了苏合香和蜂蜡之外的其余药材混合且分成两份，其中一份用微粉碎机粉碎成能过2000目的超细粉末，得药粉；

另一份置于盛有麻油的热锅中，文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤，形成膏油；

S2、制取苏合香液：

将苏合香置于酒精中，密封静置24h以上，过滤得苏合香液；

S3、拌和制作药膏：

将蜂蜡研磨成粉后，放置在容器内加热融化成蜂蜡液，将S1制备的药粉和膏油、步骤S2制备的苏合香液倒入蜂蜡液中并不断拌和，使三者充分混合得到药膏；使用该药膏作为治疗骨质疏松症的脐贴的药效成分；所述用于治疗骨质疏松症的脐贴包括粘布和填脐药丸，粘布靠近边缘位置设有黏胶层，利用该粘布将填脐药丸封填于肚脐内；所述填脐药丸是将所述药膏趁热造型所制得的直径0.8-1.25厘米的药丸。

2.根据权利要求1所述的一种用于治疗骨质疏松症的脐贴，其特征在于，所述中药组合物包含：淫羊藿15重量份、牛膝15重量份、杜仲15重量份、骨碎补15重量份、熟地黄20重量份、桂枝10重量份、芍药12重量份、防风8重量份、川芎8重量份、红花8重量份、王不留行10重量份、独活8重量份，细辛3重量份、白芷6重量份、苏合香0.6重量份、蜂蜡200重量份。

3.根据权利要求1所述的一种用于治疗骨质疏松症的脐贴，其特征在于，S3中，药粉、膏油、苏合香液、蜂蜡液的用量比例以及拌和程度应满足药膏具有可塑性，即捏之不散、按之可塑。

4.根据权利要求1所述的一种用于治疗骨质疏松症的脐贴，其特征在于，S1中，提取膏油之前，加3-4倍质量的水将药材先浸润透，浸润时间1.5-2.5h。

一种用于治疗骨质疏松症的脐贴及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药贴剂技术领域，具体涉及一种用于治疗骨质疏松症的脐贴及其制备方法。

背景技术

[0002] 骨质疏松症(Osteoporosis，缩写OP)，是一种以骨转换增加、骨量减少为特征的代谢性骨病，临床主要表现为骨痛、易发疲劳和易发骨折等。易发人群主要为绝经后的妇女和老年男性。

[0003] 目前，骨质疏松症的治疗方法有很多，主要集中在长期口服钙剂、补充维生素D，或二磷酸盐类、注射降钙素或相关激素、中药、运动等。骨质疏松症属于慢性病，治疗周期比较长，而长期服药或注射药物容易给患者身体带来较大负担。

[0004] 目前业内研究者也提出了一些抗骨质疏松类的中药，例如，2020年3月31日公开的中国专利申请CN110934941A，其发明名称为“一种治疗骨质疏松的中药组合物”，该方案主要为口服外敷联合用药，配方中涉及麻黄等限制性用药且疗效并未得到临床验证；又如2020年10月13日公开的中国专利申请CN111760011A，其发明名称为“一种中药组合物及其在制备用于治疗骨质疏松的中药制剂中的应用”，该方案提供胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、茶剂、散剂或口服液等内服制剂，治疗过程为以14天为一疗程，需连续服用两个疗程，服药周期长，易导致患者用药依从性差，且该药物缺少临床安全性评估，对肝肾功能的副作用不明确。

发明内容

[0005] (一)要解决的技术问题

[0006] 为了解决现有技术的上述问题，本发明提供一种用于治疗骨质疏松症的脐贴及其制备方法，该脐贴使用的药方具有补肾益肝健脾、生骨强筋、活血化瘀的功效，且该脐贴为作用于神阙穴(肚脐)的外用药，相较于内服药物，其长期使用副作用较小，具有安全、便捷的特点，有利于增加患者的治疗依从性。

[0007] (二)技术方案

[0008] 为了达到上述目的，本发明采用的主要技术方案包括：

[0009] 第一方面，本发明提供一种用于治疗骨质疏松症的脐贴，所述脐贴的药效成分由中药组合物制成，所述中药组合物包含：淫羊藿10-20重量份、牛膝5-15重量份、杜仲10-20重量份、骨碎补10-20重量份、熟地黄10-30重量份、桂枝5-15重量份、芍药10-15重量份、防风5-10重量份、川芎5-10重量份、红花5-10重量份、王不留行5-15重量份、独活5-15重量份、细辛1-5重量份、白芷5-10重量份、苏合香0.3-1重量份、蜂蜡150-300重量份。

[0010] 根据本发明的较佳实施例，所述中药组合物包含：淫羊藿15重量份、牛膝15重量份、杜仲15重量份、骨碎补15重量份、熟地黄20重量份、桂枝10重量份、芍药12重量份、防风8重量份、川芎8重量份、红花8重量份、王不留行10重量份、独活8重量份，细辛3重量份、白芷6

重量份、苏合香0.6重量份、蜂蜡200重量份。

[0011] 根据本发明的较佳实施例，所述中药组合物中，作为主药的淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补的质量比为1:1:1:1。

[0012] 根据本发明的较佳实施例，所述中药组合物中，作为透皮剂的细辛和白芷的质量比是1:2。细辛和白芷按照1:2复配作为透皮剂，可实现芳香开窍，将药效成分透皮达内的最优目的。

[0013] 根据本发明的较佳实施例，所述脐贴包括粘布和填脐药丸，粘布靠近边缘位置设有黏胶层，利用该粘布将填脐药丸封填于肚脐内(神阙穴)。

[0014] 第二方面，本发明还提供一种用于治疗骨质疏松症的脐贴的制备方法，其包括：

[0015] S1:准备药材

[0016] 按照以下比例称取药材:淫羊藿10-20重量份、牛膝5-15重量份、杜仲10-20重量份、骨碎补10-20重量份、熟地黄10-30重量份、桂枝5-15重量份、芍药10-15重量份、防风5-10重量份、川芎5-10重量份、红花5-10重量份、王不留行5-15重量份、独活5-15重量份、细辛1-5重量份、白芷5-10重量份、苏合香0.3-1重量份、蜂蜡150-300重量份；

[0017] S2:制取药粉和膏油

[0018] 将除了苏合香和蜂蜡之外的其余药材混合且分成两份，其中一份用微粉碎机粉碎成能过2000目的超细粉末，得药粉；另一份置于盛有麻油的热锅中，文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤，形成膏油；

[0019] S3:制取苏合香液

[0020] 将苏合香置于酒精中，密封静置24h以上，过滤得苏合香液；

[0021] S4:拌和制作药膏

[0022] 将蜂蜡研磨成粉后，放置在容器内加热融化成蜂蜡液，将S2制备的药粉和膏油、步骤S3制备的苏合香液倒入蜂蜡液中，并不断拌和，使三者充分混合得到药膏；使用该药膏作为治疗骨质疏松症的脐贴的药效成分。

[0023] 优选地，可将该药膏涂抹于背衬材料上，制得用于治疗骨质疏松症的脐贴。

[0024] 优选地，所述用于治疗骨质疏松症的脐贴包括粘布和填脐药丸，粘布靠近边缘位置设有黏胶层，利用该粘布将填脐药丸封填于肚脐内(神阙穴)；所述填脐药丸是将所述药膏趁热造型，得到直径0.8-1.25厘米的药丸。

[0025] 需说明的是，步骤S2和S3可颠换顺序或并行；步骤S2中制作药粉和膏油的步骤可颠换顺序或并行。

[0026] 根据本发明较佳实施例，S1中，淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补的质量比为1:1:1:1。

[0027] 根据本发明较佳实施例，S1中，细辛和白芷的质量比是1:2。

[0028] 根据本发明较佳实施例，S4中，药粉、膏油、苏合香液、蜂蜡液的用量比例以及步骤S4的拌和程度应满足药膏具有可塑性，即捏之不散、按之可塑。

[0029] 根据本发明较佳实施例，S2中，提取膏油之前，加3-4倍质量的水将药材先浸润透，浸润时间1.5-2.5h。

[0030] (三)有益效果

[0031] (1)本发明的用于治疗骨质疏松症的脐贴，其药效成分是采用淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补、熟地黄、桂枝、芍药、防风、川芎、红花、王不留行、独活、细辛、白芷、苏合香等15种药

材和1种赋形剂(蜂蜡)为原料制成。该中药组方以淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补为主药。淫羊藿主要用于补肾壮阳、强筋骨。牛膝、骨碎补辅以补肝肾、壮筋骨,又兼具活血之功,牛膝主下部血分,善于益血通脉,补髓填精,强壮筋骨;杜仲主下部气分,长于补肾壮骨,杜仲与牛膝联合,收散并用,气血并调。肾为骨质疏松症的发病基础,挈领全方,以补肾强肾为主;辅以熟地黄、桂枝、芍药、防风、川芎、红花,熟地黄具有填骨髓,滋补肾阴的作用,桂枝与芍药联合,具有解肌调营卫之功,调节皮肤腠理开阖,促进药物的吸收。防风与川芎联合,可行益气活血、祛风止痛之效;红花活血作用较强。为求药行力达,再加以王不留行、独活、细辛、白芷等促进药物随经络走窜和吸收,提高贴剂利用度。王不留行药性善走窜,走而不守,善于走窜之性,助药性归经走窜。独活为肾经引经药,借王不留行走窜之力,携药性归于肾精。细辛与白芷的辛散之力较强,具有很好的透皮作用,可以促进人体对药物的吸收。苏合香是开窍药,性温,归心、脾,具有开窍、止痛功效,香气浓厚,可改善药物气味,提高患者用药依从性。

[0032] 骨质疏松症多以肾虚为本,血瘀为标,本方诸药合奏,共行活血补肾,强壮筋骨之功效,又兼顾考虑贴剂的外用特性,加入诸多行气引经之药,细辛、白芷、苏合香为透皮剂,取“同气相求”之意,芳香开窍之功,增加药物的渗透作用,蜂蜡为天然赋形剂,粘合性和生物相容性好、性质温和,不易引起皮肤过敏和皮肤瘙痒红肿等问题。

[0033] (2)本发明提供的脐贴的制备方法,包括先对淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补、熟地黄、桂枝、芍药、防风、川芎、红花、王不留行、独活、细辛、白芷按配比称量混合再分成2份,其中一份进行微粉粉粹,以增加药物功效的可渗透性,另一份与麻油(芝麻油)一起文火加热以将有效成分提炼得到膏油,以膏油混合药粉,可消减药物乖戾之性,使药性更为平和;且以膏油裹药,相当于对药物进行亲脂性修饰,使药效成分的渗透性更好,从而提高生物利用度。此外,通过将一份药材用麻油提炼,可在获得相当药力的前提下缩小药丸体积,使药力富集在小药丸中,可被封堵于肚脐内,提高单位体积药物浓度。而另一部分药粉采用微粉粉碎机磨成过2000目筛的超细粉末,可对膏油被消耗的药力提供持续的补给,以维持填脐药丸的药力和疗效。另以酒精对苏合香进行萃取,得苏合香液,以酒精助力增加渗透行气开窍之效。将蜂蜡作为赋形剂粘合诸药。综合前述各处理手段,使药物疗效价值充分发挥。

[0034] (3)本发明所制备的脐贴可贴于神阙穴上,以粘布将脐疗丸封于脐内,具有缓释、长效的功能,有效成份可长期作用于患处,脐贴副作用和不良反应相比口服药物更小,使用更方便,具有相对安全、便捷的特点,增加了患者的用药依从性。

[0035] (4)本发明的用于治疗骨质疏松症的脐贴可作为骨质疏松症的辅助治疗手段,可在传统治疗手段基础上合并采用本发明的脐贴进行治疗,在提高综合治疗效果的同时,亦可减少其他口服药物的摄入,减少疾病治疗过程中的药物副作用。本发明的脐贴经安全性评估试验验证,均未发现患者肝、肾等功能治疗前正常治疗后异常的结果,说明药物安全性良好。

附图说明

[0036] 图1为本发明用于治疗骨质疏松症的脐贴的制备方法的流程图。

具体实施方式

[0037] 为了更好的解释本发明，以便于理解，下面结合附图，通过具体实施方式，对本发明作详细描述。

[0038] 本发明中药组方的基本原理包括两部分，其一是主要药材配方的主治原理，其二是药物施加方式(剂型)及辅药配方原理。

[0039] 中医理论认为：骨质疏松症的发生以“肝、肾、脾”三脏关系尤为密切，其中以肾为根本。《黄帝内经• 痿论》中言：“肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿”。肾为先天之本，主骨而生髓，若肾精亏虚，骨髓无以化生，则会导致骨质疏松发生，故中医认为肾为发病之根本；《诸病源候论•虚劳病诸候虚劳伤筋骨候》中载：“肝主筋而藏血，肾主骨而生髓。虚劳损血耗髓，故伤筋骨也”。所以肝也与骨质疏松症的发病关系密切。此外，“肝体阴而用阳”，肝藏血以养筋目，筋骨相连，若肝不藏血，则筋失濡养，亦可累及骨。而“肝肾同源”之说，肝藏血、肾藏精，肾精亦赖于肝血滋养；除肝肾外，脾与骨质疏松症的发生亦有相关，脾为后天之本，脾主运化，脾健则运化有力，使骨得以滋养，《脾胃论》言道：“脾胃下流乘肾，则骨乏无力，是为骨痿”。先后天相互滋生，对骨骼的强健具有重要意义。因此，“肝、肾、脾”三脏在骨质疏松症的发生、发展及预后中具有重要意义，这也是本发明主要药材配方的组方原理。

[0040] 肚脐填药或肚脐贴的作用机制如下：

[0041] 1、脐为元气所汇聚之处，元气在《难经•八难》中又称“原气”，即肾中精气汇聚之处，是维持人体生命活动最基本的物质。《难经•六十六难》中载：“诸十二经脉者，皆系于脐下生气之原”，又载“脐下肾间动气者，人之生命也，十二经之根本也，故名曰原”。关于脐之重要，历来医家经典皆为重视，《类经•附翼》中载：“人之初生，生由脐带，脐接丹田，是为气海，即命门也……此虽至阴之地，而实原阳之宅。”而《景岳全书》中进一步强调元气对五脏的关系：“命门为元气之根，五脏之阴气非此不能滋，五脏之阳气非此不能发”，诸如此类的经典论述，数不胜数，可见脐部对于元气的重要性。脐隶属任脉，十二经脉、奇经八脉均直接或间接或脐气相通。

[0042] 2、脐贴疗法是将药物做成合适的剂型敷于脐部，或在脐部给予某些物理刺激以治疗疾病的方法，脐下是元气所聚之处，通过刺激脐部，可以激发脐部的元气，使元气沿三焦通路向全身通达，以达到元气和达，气机通畅的目的，中医认为：婴儿于子宫内，因脐带与母体相连接，“母呼则儿呼，母吸则儿吸”，一窍通而九窍不通，出生后脐带断，腹壁合，一窍不通而九窍通。故脐为腹壁最后闭合之处，脐部非常有利于药物的渗透。肚脐，即中医“神阙穴”所在，为“神藏”之处，是人体结构最特殊，定穴最明确的穴位，内通五脏六腑，联络全身经脉，故在此处敷药，其药效可渗透内腑，通达全身。

[0043] 3、现代研究证实：脐在胚胎发育过程中是腹壁的最后闭合的部位，是人体角质层表皮层最薄，屏障功效比较差，脐下无脂肪组织是脐的一个特殊性，皮肤、筋膜、腹膜直接相连，所以渗透性增强，对外部刺激最为敏感，吸收性能超好。脐部皮肤除了一般皮肤部位所具有的微循环网，脐下腹膜具备了超级丰富的、密集的静脉网，浅部为腹壁臂浅静脉、胸腹壁静脉之间相吻合；深部为腹壁上下静脉相吻合链接。腹下动脉分支大部分也通过脐部周围，药物在脐部皮肤渗透后，直接扩散到静脉网和(或)腹下动脉的大部分分支而透入到体循环，因此经过脐部皮肤给药吸收比其它部位给药，药效较迅速，生物利用度高，药物吸收

快。

[0044] 基于上述理论背景，本发明提供一种用于治疗骨质疏松症的脐贴(作用于神阙穴)，药效成分采用包含如下药材的原料制成：淫羊藿10-20重量份、牛膝5-15重量份、杜仲10-20重量份、骨碎补10-20重量份、熟地黄10-30重量份、桂枝5-15重量份、芍药10-15重量份、防风5-10重量份、川芎5-10重量份、红花5-10重量份、王不留行5-15重量份、独活5-15重量份、细辛1-5重量份、白芷5-10重量份、苏合香0.3-1重量份、蜂蜡150-300重量份。

[0045] 优选地，所述原料中，各药材的用量为：淫羊藿15重量份、牛膝15重量份、杜仲15重量份、骨碎补15重量份、熟地黄20重量份、桂枝10重量份、芍药12重量份、防风8重量份、川芎8重量份、红花8重量份、王不留行10重量份、独活8重量份，细辛3重量份、白芷6重量份、苏合香0.6重量份、蜂蜡200重量份。

[0046] 从中医理论及药材药性来分析，淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补是4味主要药物，均可归肾经；从药物主活性成分与作用靶点基因的映射关系来分析，这4味主药是与骨质疏松症治疗靶点关联最强的中药药物。从中药学药理学来分析，这4味主药药性味相合，药效相近，淫羊藿重在补肾壮阳和强筋骨，以补肾为主、切合病机；辅以牛膝、杜仲、骨碎补以补肝肾、壮筋骨，牛膝、骨碎补又兼具活血之功，牛膝主下部血分，善于益血通脉，补髓填精，强壮筋骨；杜仲主下部气分，长于补肾壮骨，杜仲与牛膝联用，收散并用，气血并调，肾为骨质疏松症的发病基础，4味主要药物均以肾为尊。

[0047] 从西医理论关于骨质疏松症治疗靶点的角度来分析，构建“自拟方单味药-活性成分-作用靶点-骨质疏松”调控网络：运用Cytoscape 3.7.2 软件构建治疗OP的中药复方调控网络图，并通过简单汇总分析(参见表1)，与淫羊藿活性成分对应的基因有111个，与骨碎补活性成分对应的基因有65个，与牛膝活性成分对应的基因有59个，与杜仲活性成分对应的基因有26个。因此确定自拟方的关键药物为淫羊藿、骨碎补、牛膝和杜仲是符合西医的靶向调控治疗理论的。

[0048] 表1

[0049]

自拟方的活性成分（代号）	活性成分名称	活性成分对接的基因数目	活性成分对应中药
MOL000422（山柰酚）	kaempferol（山柰酚）	26	淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补
MOL004328（柚皮素）	naringenin（柚皮素）	17	骨碎补
MOL000006(木犀草素）	luteolin（木犀草素）	22	淫羊藿、骨碎补
MOL000392(芒柄花黄素）	formononetin（芒柄花黄素）	13	黄芪、鸡血藤
MOL000173(汉黄芩素）	wogonin（汉黄芩素）	18	牛膝
MOL002714（黄芩素）	baicalein（黄芩素）	15	牛膝
MOL000098（槲皮素）	quercetin（槲皮素）	63	淫羊藿

。

[0050] 基于上述分析可知，将淫羊藿、骨碎补、牛膝和杜仲4味中药确定为脐贴的主药配方，既符合中医理论也符合西医靶向调控治疗的理论。

[0051] 本发明药材配方中，熟地黄、桂枝、芍药、防风、川芎、红花为辅药。熟地黄具有填骨髓，滋补肾阴的作用，桂枝与芍药相配，调节皮肤腠理开阖，促进药物的吸收。防风与川芎相配，可行益气活血、祛风止痛；红花活血作用较强。

[0052] 本发明药材配方中，王不留行、独活、细辛、白芷、苏合香为使药，是引方中诸药以达病所的药物，促进走窜和吸收利用。王不留行善于走窜之性，助药性归经走窜。独活为肾经引经药，与王不留行联合以借王不留行走窜之力，携药性归于肾精。细辛与白芷具有很好的透皮作用。苏合香是开窍药，性温，归脾，具有开窍、止痛功效。苏合香还用于改善贴剂气味，有利于增加患者依从性。

[0053] 蜂蜡为天然赋形剂，粘合性和生物相容性好、性质温和，不会引起过敏和皮肤瘙痒红肿等问题，防止药膏过快干燥。

[0054] 优选地，所述原料中，作为主药的淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补的质量比为1:1:1:1。

[0055] 优选地，所述原料中，作为透皮剂的细辛和白芷的质量比是1:2。细辛和白芷按照1:2复配作为透皮剂，可实现芳香开窍，将药效成分透皮达内的最优目的。

[0056] 优选地，所述脐贴包括粘布和填脐药丸，粘布靠近边缘位置设有黏胶层，利用该粘布将填脐药丸封填于肚脐内(神阙穴)。粘布主体材质为透气无纺布。

[0057] 如图1所示，为本发明的用于治疗骨质疏松症的脐贴的制备方法，其包括如下步骤：

[0058] S1:准备药材

[0059] 按照以下比例称取药材:淫羊藿10-20重量份、牛膝5-15重量份、杜仲10-20重量份、骨碎补10-20重量份、熟地黄10-30重量份、桂枝5-15重量份、芍药10-15重量份、防风5-10重量份、川芎5-10重量份、红花5-10重量份、王不留行5-15重量份、独活5-15重量份、细辛1-5重量份、白芷5-10重量份、苏合香0.3-1重量份、蜂蜡150-300重量份；

[0060] S2:制取药粉和膏油

[0061] 将除了苏合香和蜂蜡之外的其余药材混合且分成两份，其中一份用微粉碎机粉碎成能过2000目的超细粉末，得药粉；另一份置于盛有麻油的热锅中，文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤，形成膏油；

[0062] S3:制取苏合香液

[0063] 将苏合香置于酒精中，密封静置24h以上，过滤得苏合香液；

[0064] S4:拌和制作药膏

[0065] 将蜂蜡研磨成粉后，放置在容器内加热融化成蜂蜡液，将S2制备的药粉和膏油、步骤S3制备的苏合香液倒入蜂蜡液中，并不断拌和，使三者充分混合得到药膏；使用该药膏作为治疗骨质疏松症的脐贴的药效成分。

[0066] 其中，步骤S2和S3可颠换顺序或并行；步骤S2中制作药粉和膏油的步骤可颠换顺序或并行。粘布主体材质为透气无纺布，在边缘位置为粘胶层。

[0067] 其中，可以直接将药膏涂抹于背衬材料上，制得用于治疗骨质疏松症的脐贴；或者将药膏成型为直径0.8-1.25cm的填脐药丸，再借助粘布将填脐药丸封填于肚脐即神阙穴内。

[0068] 以下结合本发明较佳实施例对脐贴的制备方法和效果进一步说明。

[0069] 实施例1

[0070] 本实施例提供一种用于治疗骨质疏松症的脐贴的制备方法，方法过程如下：

[0071] (1)按照以下比例称取药材：淫羊藿15重量份、牛膝15重量份、杜仲15重量份、骨碎补15重量份、熟地黄20重量份、桂枝10重量份、芍药12重量份、防风8重量份、川芎8重量份、红花8重量份、王不留行10重量份、独活8重量份，细辛3重量份、白芷6重量份、苏合香0.6重量份、蜂蜡200重量份。其中，淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补的质量比为1:1:1:1，细辛和白芷的质量比是1:2。

[0072] (2)将除了苏合香和蜂蜡之外的其余药材混合，并按照1:1的质量比分成两份，其中一份用微粉碎机粉碎成能过2000目的超细粉末，得药粉；另一份加3倍质量的净水浸润2h(避免产生油炸现象而过快焦糊)，然而置于盛有麻油的热锅中，文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤，形成膏油。将苏合香置于酒精(酒精会挥发性掉，其用量基本不影响药膏的组成)中密封静置24h，过滤得苏合香液。

[0073] 将蜂蜡研磨成粉后放置在容器内加热至90 ℃，融化成蜂蜡液，将药粉、膏油、苏合香液倒入蜂蜡液中，并不断拌和以满足达到使药膏成型的状态，具有一定可塑性，捏之不散、按之可塑。

[0074] (3)将药膏趁热置于模具内冷却成型，制成直径为1cm左右的药丸，搭配具有粘胶层的粘布进行使用。粘布主体材质为透气无纺布，在边缘位置为粘胶层。使用方法：取一颗药丸填到肚脐眼，再借助粘布将填脐药丸封填于肚脐内。

[0075] 对比例1

[0076] 本对比例是采用与实施例1相同的药材和用量，但在制备过程中，将苏合香和蜂蜡之外的其余药材全部磨成能过2000目的超细粉末，与酒精浸泡24h的苏合香液溶于熔融的蜂蜡液。使用直径1cm的球形模具成型药丸，产出的药丸数量是实施例1的接近1.7倍。但经使用者自述，贴剂的药力起效不明显或起效时间变长。这与每颗药丸不含有亲脂性膏油和所载的药力大幅减弱有关。

[0077] 对比例2

[0078] 本对比例是采用与实施例1相同的药材和用量，但在制备过程中，将苏合香和蜂蜡之外的其余药材全部置于盛有麻油的热锅中，文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤形成膏油。膏油与酒精浸泡24h的苏合香液溶于熔融的蜂蜡液，使用直径1cm的球形模具，则产出的药丸数量相比实施例1大幅减少、药丸难以成型、强度不够、易塌软破碎。且用于患者时，药丸填到肚脐眼后，随着汗液和皮肤表面油脂的排出，导致药丸塌软破碎、染透粘布、药物流失，其实际作用于患者神阙穴的时间变短，药物没有充分得到利用，造成浪费。

[0079] 经比较可知，实施例1的脐贴的制备方法最优。

[0080] 临床用药试验资料

[0081] (一)试验方案

[0082] 为验证可行性，检验临床疗效，故进行临床验证。在2022年3月-2022年12月期间，申请人(江西中医药大学)依托江西省邓运明国医名师工作室以及江西中医药大学附属医院科研科、骨伤三科等相关科室进行临床实验。

[0083] 以下为临床实验方案：

[0084] 1、一般资料

[0085] 江西中医药大学附属医院门诊及住院部的145例骨质疏松患者进行初步筛选，经

过严格纳排筛选后，符合本研究纳排标准的有120例骨质疏松症患者。按照随机数字表法，分为两组，试验组60例。对照组 60例。两组年龄、性别、身体质量指数、疾病类型、病程、积分等具有可比性。

[0086] 2、诊断标准

[0087] 西医参考2014版《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识》中关于骨质疏松症的诊断标准，中医参考2012年《原发性骨质疏松症中医循证临床实践指南》中关于骨质疏松症的诊断标准。

[0088] 3、纳入标准

[0089] 符合西医骨质疏松的诊断标准；符合中医骨质疏松的诊断标准；年龄在25岁到80岁之间且无严重基础病，对本研究设计的药物及治疗方法均耐受者；治疗前未内服治疗骨质疏松症的相关药物；自愿签署知情同意书；

[0090] 4、排除标准

[0091] 经检查证实患有心脑血管、肺、肝、肾、内分泌等重大疾病及精神类疾病患者；经医师检查合并其他骨性疾病，不适合进行治疗的；过敏体质、药物过敏或皮肤敏感者；有腹部手术史者；妊娠及哺乳期妇女；正在参与其他实验或研究者。

[0092] 5、剔除标准

[0093] 不符合标准而被误纳入者；统计或评价资料数据缺失、错漏影响疗效评定者；试验期间出现影响治疗的其他疾病；实验期间要求其他治疗干预者；试验期间出现严重不良反应者；试验期间出现严重的其它并发疾病或病情恶化有可能发生危险事件者。

[0094] 6、脱落标准

[0095] 受试者依从性欠佳，未严格按规定治疗，影响疗效评定者；自行退出研究者；失访者。

[0096] 7、干预措施

[0097] 对照组：碳酸钙D3片 (惠氏制药有限公司，国药准字 H10950029) ：口服，1片/次，1次/天，治疗三个月；

[0098] 试验组：在对照组基础上，加用实施例1制备的脐贴治疗，1贴/次，1次/天，贴敷时间为每天6小时，治疗三个月。

[0099] 两组以1个月为一疗程，治疗共3疗程。所有患者治疗期间应注意保持心情舒畅，并忌腥膻、辛辣、生冷、油腻等饮食。

[0100] 8、观察指标

[0101] 治疗前后以下观察指标各记录1次，并随访3个月。中医证候积分变化：主症(腰背刺痛、膝腿酸软)以0、2、4、6分代表无、轻、中、重度，次症(下肢软弱无力、行动艰难、耳鸣)以0、1、2、3分代表无、轻、中、重度，舌脉以0、1代表正常、异常，计算总的证候积分，总分(0～10分)；腰腿疼痛程度变化：采用视觉模拟评分法(VAS)评价腰腿疼痛，总分0～10分，分数越高疼痛程度越高；实验室指标变化：使用Lunar公司DEXA双能X线骨密度仪检测两组患者治疗前后的腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈、桡骨远端1/3处骨密度；记录不良反应发生情况。

[0102] 9、疗效指标

[0103] 参考2017版《中国骨质疏松诊疗指南》中的相关疗效标准判定。临床控制：骨密度增加，患者症状、体征基本消失，证候积分减少≥90％；显效：骨密度增加，患者疼痛减轻，

70%≤证候积分减少<90%;有效:骨密度、疼痛有所改善,50%≤证候积分减少<70%;无效:骨密度以及疼痛无明显变化,未达到以上标准。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数×100%。将治疗3个月后的回访信息作为参考纳入相关疗效性指标。

[0104] 10、统计分析

[0105] 采用SPSS26.0进行数据处理与分析,计量资料以均数±标准差(X±S)表示,组间比较采用t检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用X^2检验。

[0106] (二)试验结果

[0107] 1、基线资料比较

[0108] 参见表2,试验组患者中最大年龄79岁,最小年龄46岁,平均61.58±9.31岁。对照组患者中最大年龄76岁,最小年龄43岁,平均61.22±9.61岁。两组平均年龄经t检验显示没有统计学意义(P>0 .05)。这说明,两组患者年龄具有可比性。

[0109] 表2:两组患者年龄分布比较

[0110]

组别	N	最大年龄(岁)	最小年龄(岁)	平均年龄(岁)
试验组	60	79	46	61.58±9.31
对照组	60	76	43	61.22±9.61

。

[0111] 参见表3,本次研究纳入患者,男性共44例,女性共76例。表3显示,试验组男性23例,占38.33%,女性37例,占61.67%。对照组男性21例,占35%,女性39例,占65%。经X^2检验,X2=0.144,P=0.705>0 .05。两组患者性别没有统计学意义(P>0 .05)。这说明两组患者性别具有可比性。

[0112] 表3:两组患者性别比例比较

[0113]

组别	例数	男性		女性	
		n	%	n	%
试验组	60	23	38.33	37	61.67
对照组	60	21	35.00	39	65.00

。

[0114] 参见表4,试验组患者中最长病程10年,最短病程2年,平均病程5.58±2.47年。对照组患者中最长病程9年,最短病程1年,平均病程5.37±2.52年。两组平均病程经t检验显示没有统计学意义(P>0 .05)。这说明,两组患者病程具有可比性。

[0115] 表4:两组患者病程分布比较

[0116]

组别	N	最长病程(年)	最短病程(年)	平均病程(岁)
试验组	60	10	2	5.58±2.47
对照组	60	9	1	5.37±2.52

。

[0117] 参见表5,试验组患者中最大体重质量指数为31kg/m^2,最小体重质量指数为21kg/m^2,平均体重质量指数为26.10±3.03kg/m^2。对照组患者中最大体重质量指数为32kg/m^2,最小体重质量指数为21kg/m^2,平均体重质量指数为25.93±3.53kg/m^2。两组平均体重质量指数经t检验显示没有统计学意义(P>0 .05)。这说明,两组患者体重质量指数具有可比性。

[0118] 表5:两组患者体重质量指数(BMI)比较

[0119]

组别	N	最大体重质量指数(kg/m²)	最小体重质量指数(kg/m²)	平均体重质量指数(kg/m²)
试验组	60	31	21	26.10±3.03
对照组	60	32	21	25.93±3.53

。

[0120] 参见表6，试验组治疗前中医证候积分达到7.62±1.34，VAS评分达到5.87±1.47。对照组治疗前中医证候积分达到7.58±1.52，VAS评分达到5.82±1.22。两组证候积分和VAS评分经t检验显示均没有统计学意义(P>0 .05)。这说明，两组患者在中医证候积分和VAS评分方面都具有可比性。

[0121] 表6：两组治疗前中医证候积分和VAS评分比较

[0122]

组别	N	中医证候积分	VAS 评分
试验组	60	7.62±1.34	5.87±1.47
对照组	60	7.58±1.52	5.82±1.22

。

[0123] 2、治疗后比较

[0124] 参见表7，治疗后，试验组的总有效率为63.33%，高于对照组的总有效率31.67%，组间比较差异显著(P＜0.05)，有统计学意义。这说明，与对照组比较，试验组在治疗骨质疏松症上有疗效优势。

[0125] 表7：两组总有效率比较

[0126]

组别	N	临床控制(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
试验组	60	1	7	30	22	63.33
对照组	60	0	4	15	41	31.67

。

[0127] 参见表8，治疗前，试验组腰椎$L_{2\sim4}$的骨密度为0.728g/cm²、股骨颈的骨密度为0.684g/cm³、桡骨远端1/3处的骨密度为0.659g/cm²；对照组腰椎$L_{2\sim4}$的骨密度为0.732g/cm²、股骨颈的骨密度为0.687g/cm²、桡骨远端1/3处的骨密度为0.655g/cm²；两组比较没有统计学意义(P>0 .05)。治疗后，两组腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈、桡骨远端1/3处的骨密度均较治疗前升高(P＜0.05)，且治疗后试验组的腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈、桡骨远端1/3 处的骨密度高于对照组(P＜0.05)。这说明，与对照组比较，试验组在改善机体骨密度方面有疗效优势。

[0128] 表8：两组骨密度比较(X±S)

[0129]

组别	N	观察时间	骨密度（g/cm²）		
			腰椎 $L_{2\sim4}$	股骨颈	桡骨远端1/3 处
试验组	60	治疗前	0.728±0.043	0.684±0.039	0.659±0.030
		治疗后	0.916±0.042	0.836±0.038	0.766±0.030
对照组	60	治疗前	0.732±0.041	0.687±0.041	0.655±0.034
		治疗后	0.803±0.043	0.759±0.030	0.709±0.028

。

[0130] 3、安全性评估

[0131] 参见表9,两组患者均出现不良反应,但组间不良反应发生率比较差异无统计学意义。

[0132] 表9:两组不良反应发生率比较(胀气、恶心、呕吐、便秘)

[0133]

组别	N	胀气(例)	恶心(例)	呕吐(例)	便秘(例)	总发生率(%)
试验组	60	1	0	0	1	3.33
对照组	60	2	1	0	1	6.67

。

[0134] 两组患者在治疗前后血、尿、大便常规检查,肝、肾功能、心电图检查以评价药物的安全性。结果:均未发现治疗前正常,治疗后异常的结果,表明该药物安全。

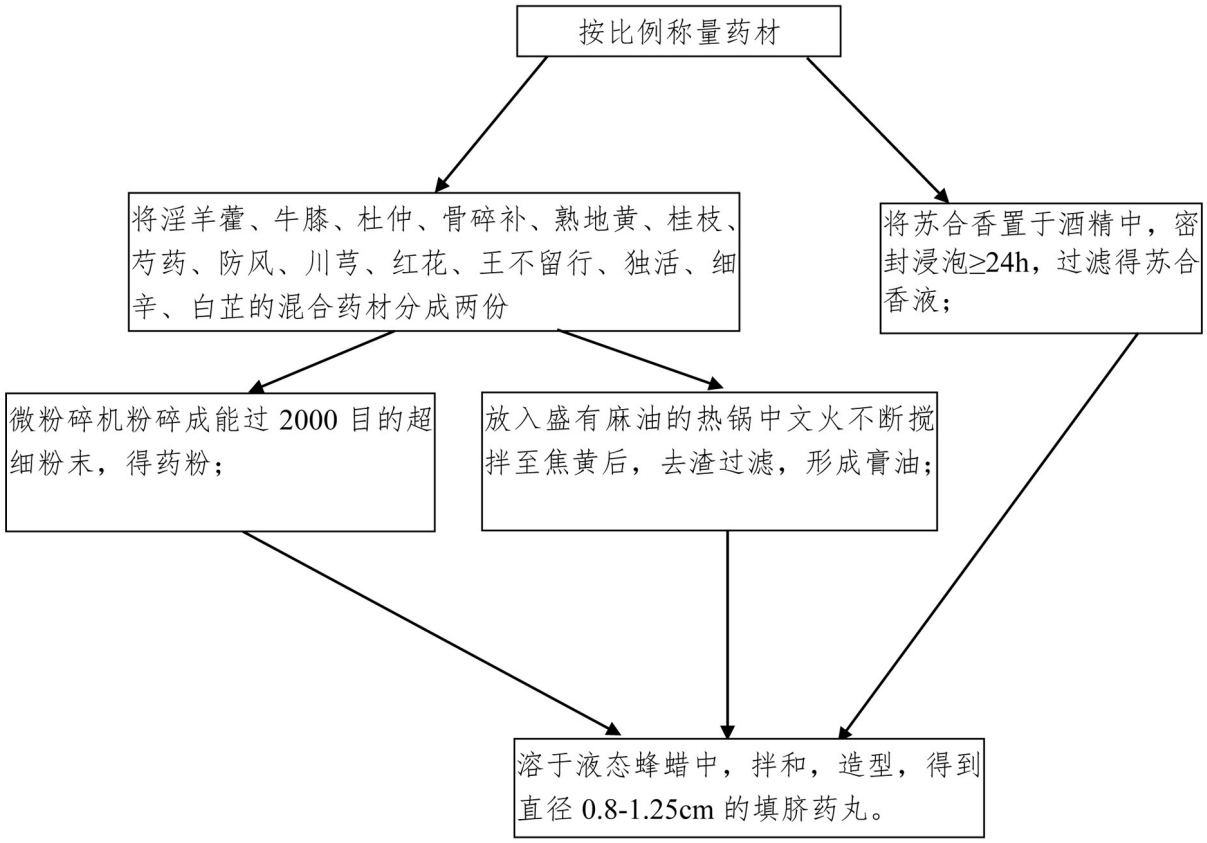

按比例称量药材
将淫羊藿、牛膝、杜仲、骨碎补、熟地黄、桂枝、芍药、防风、川芎、红花、王不留行、独活、细辛、白芷的混合药材分成两份
将苏合香置于酒精中，密封浸泡≥24h，过滤得苏合香液；
微粉碎机粉碎成能过2000目的超细粉末，得药粉；
放入盛有麻油的热锅中文火不断搅拌至焦黄后，去渣过滤，形成膏油；
溶于液态蜂蜡中，拌和，造型，得到直径0.8-1.25cm的填脐药丸。

图 1