

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021年3月11日 (11.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/042276 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/8994 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 35/62* (2006.01)

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/104251

(22) 国际申请日: 2019年9月3日 (03.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 鲁南制药集团股份有限公司 (LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION) [CN/CN]; 中国山东省临沂市红旗路209号法律专利事务部马庆文, Shandong 276005 (CN)。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(72) 发明人: 张贵民(ZHANG, Guimin); 中国山东省临沂市中国山东省临沂市红旗路209号法律专利事务部, Shandong 276005 (CN)。 李元森(LI, Yuansen); 中国山东省临沂市中国山东省临沂市红旗路209号法律专利事务部, Shandong 276005 (CN)。 程国良(CHENG, Guoliang); 中国山东省临沂市中国山东省临沂市红旗路209号法律专利事务部, Shandong 276005 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: COMBINATION DRUG FOR TREATING OSTEOARTHRITIS

(54) 发明名称: 一种治疗骨性关节炎的联合用药物

(57) Abstract: A combination drug for treating osteoarthritis, relating to the field of medicine. The combination drug comprises celecoxib, and one of vein-dredging pills or vein-dredging granules. The vein-dredging pills or vein-dredging granules are prepared by radix astragali, flos lonicerae, cortex phellodendri, rhizoma atractylodis, semen coicis, radix scrophulariae, radix angelicae sinensis, radix paeoniae alba, radix glycyrrhizae, hirudo, scolopendra, scorpio, and other medicinal materials. Animal and clinical experiments show that the combination drug has a good therapeutic effect on joint diseases, particularly osteoarthritis, can obviously reduce inflammatory factors, reduce inflammatory response, obviously improve clinical symptoms, and improve the quality of life of patients, and is suitable for further promotion and use.

(57) 摘要: 一种治疗骨性关节炎的联合用药物, 属于医药领域, 所述的联合用药物包括塞来昔布及脉络舒通丸或脉络舒通颗粒中的一种。脉络舒通丸或脉络舒通颗粒由黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎等药材制备而成。经过动物及临床试验表明, 所述联合用药物对关节疾病, 尤其是骨性关节炎具有良好的治疗作用, 可明显减少炎症因子, 降低炎症反应, 明显改善临床症状, 提高患者生活品质, 适合进一步推广使用。

WO 2021/042276 A1

一种治疗骨性关节炎的联合用药物

技术领域

[0001] 本发明属于中药领域，具体涉及一种治疗骨性关节炎的联合用药物。

背景技术

[0002] 骨性关节炎（OA）又称为增生性骨关节炎、骨质增生症、退变性关节病、老年性关节炎、肥大性关节炎，是由于构成关节的软骨、椎间盘、韧带等软组织变性、退化，关节边缘形成骨刺，滑膜肥厚等变化，而出现骨破坏，引起继发性的骨质增生，导致关节变形，当受到异常载荷时，引起关节疼痛，活动受限等症状的一种疾病，分原发性和继发性两种。骨质增生是一种多发病、常见病，是引发关节疼痛的一种疾病。

[0003] 治疗骨关节炎的主要目的是止痛，改善功能，提高生活质量。治疗选择包括非甾体类抗炎药（NSAIDs）的各种剂型（乳剂、膏剂、贴剂等）、全面阵痛药剂、补充氨基葡萄糖软骨素、局部注射玻璃酸钠润滑关节止痛、针灸和严重时实施关节置换手术等。

[0004] 随着中医药的不断发展和对骨性关节炎的深入研究，与西药相比，中药治疗骨性关节炎具有疗效确切、毒副作用小。治疗手段多样等优势。现代药理也表明，中药治疗骨性关节炎，可有效降低炎症反应，改善关节内微循环、促进软骨修复，明显改善临床症状，提高生活品质，减少经济负担。

[0005] 中国专利CN1201787C公开了一种治疗血栓性静脉炎的中药组合物，该中药组合物包括黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎12味药材，所述的中药组合物有清热解毒、化瘀通络、利水消肿之功能，临床治疗血栓性静脉炎有较好的疗效，同时对血栓闭塞性脉管炎亦有一定的预防和治疗作用。依托该专利的产品已经上市，产品名为“脉络舒通颗粒/丸”，临床上主要用于湿热瘀阻脉络所致的血栓性浅静脉炎，非急性期深静脉血栓形成所致的下肢肢体肿胀、疼痛、肤色暗红或伴有条索状物。

发明概述

技术问题

[0006] 依托CN1201787C专利技术已生产了“脉络舒通”系列产品，而本发明是在此基础上对专利中的中药组合物，即“脉络舒通”产品所做的进一步的新用途开发与研究。

问题的解决方案

技术解决方案

[0007] 本发明目的之一在于提供塞来昔布与脉络舒通丸或脉络舒通颗粒的联合用药物在制备治疗关节疾病药物中的用途。

[0008] 上述关节疾病主要表现为关节疼痛及压痛、关节僵硬、关节肿胀、关节活动受限、关节畸形中的一种或多种。

[0009] 上述关节疾病主要指骨性关节炎。

[0010] 上述骨性关节炎为原发性骨性关节炎或继发性骨性关节炎。

[0011] 优选的，所述的继发性骨关节炎主要指继发于包括但不限于半月板损伤、关节内或关节周围骨折、关节韧带损伤、股骨头坏死、先天畸形或关节感染中一种或多种疾病产生的骨性关节炎。

[0012] 优选的，所述的骨性关节炎主要表现为关节软骨退化损伤、关节软骨剥脱、关节边缘和软骨下骨反应性增生、骨质增生、半月板损伤、滑膜炎中的一种或多种。

[0013] 优选的，所述的骨关节炎的发病部位包括但不限于手、膝、髌、足、脊柱中的一处或多处。

[0014] 所述联合用药物中塞来昔布与脉络舒通丸的重量比为1:180；所述联合用药物中塞来昔布与脉络舒通颗粒的重量比为1:300。

[0015] 本发明目的之二在于提供所述脉络舒通丸或脉络舒通颗粒的组成，即脉络舒通丸或脉络舒通颗粒由以下组分制备而成：

[0016] 黄芪300-1000重量份金银花300-1000重量份黄柏100-500重量份

[0017] 苍术100-500重量份薏苡仁300-1000重量份玄参300-1000重量份

[0018] 当归100-500重量份白芍100-500重量份甘草50-150重量份

[0019] 水蛭180-500重量份蜈蚣10-40重量份全蝎50-150重量份；

- [0020] 优选的, 所述脉络舒通丸或脉络疏通颗粒由以下组分制备而成:
- [0021] 黄芪500-850重量份金银花500-850重量份黄柏250-450重量份
- [0022] 苍术250-450重量份薏苡仁500-850重量份玄参500-850重量份
- [0023] 当归250-450重量份白芍250-450重量份甘草50-150重量份
- [0024] 水蛭250-450重量份蜈蚣10-40重量份全蝎50-150重量份。
- [0025] 优选的, 所述脉络舒通丸由以下组分制备而成:
- [0026] 黄芪833重量份金银花833重量份黄柏417重量份
- [0027] 苍术417重量份薏苡仁833重量份玄参833重量份
- [0028] 当归417重量份白芍417重量份甘草138重量份
- [0029] 水蛭417重量份蜈蚣33重量份全蝎138重量份;
- [0030] 优选的, 所述的脉络舒通颗粒由以下组分制备而成:
- [0031] 黄芪500重量份金银花500重量份黄柏250重量份
- [0032] 苍术250重量份薏苡仁500重量份玄参500重量份
- [0033] 当归250重量份白芍250重量份甘草83重量份
- [0034] 水蛭250重量份蜈蚣20重量份全蝎83重量份。
- [0035] 本发明目的之三在于提供上述脉络舒通颗粒剂或脉络舒通丸的制备方法, 具体操作如下:
- [0036] 1) 取处方量的金银花、苍术、玄参、当归、白芍, 加水浸泡后蒸馏提取挥发油, 备用; 蒸馏后的水溶液和药渣, 备用;
- [0037] 2) 取处方量的黄芪、黄柏、薏苡仁、甘草、1/2处方量的水蛭、蜈蚣、全蝎及步骤1) 所得蒸馏后的药渣混合, 加水煎煮两次, 合并煎煮液, 备用;
- [0038] 3) 取步骤2) 所得煎煮液与步骤1) 蒸馏后的水溶液混合, 过滤, 滤液浓缩至相对密度为1.10-1.20 (80°C) 的清膏, 加乙醇使含醇量达60%, 静置, 过滤, 减压回收乙醇并浓缩至相对密度为1.10-1.18 (80°C) 的清膏或相对密度为1.30-1.35 (80°C) 的稠膏, 干燥, 粉碎成细粉, 得浸膏粉, 备用;
- [0039] 4) 将剩余1/2处方量的水蛭、蜈蚣、全蝎粉碎成药粉;
- [0040] 5) 将步骤1) 所得挥发油加入环糊精制成包合物, 与步骤3) 所得浸膏粉、步骤4) 所得药粉、塞来昔布混匀, 经常规工序直接或加入药学上可接受的赋形剂

制成临床可接受的剂型；

[0041] 或者将步骤3) 所得浸膏粉、步骤4) 所得药粉、塞来昔布混匀，制粒，喷入步骤1) 所得挥发油混匀，经常规工序直接或加入药学上可接受的赋形剂制成临床可接受的剂型。

发明的有益效果

有益效果

[0042] 本发明的有益效果主要体现在：

[0043] 本发明联合用药物，治疗效果显著。动物实验表明，本发明联合用药物可以有效降低膝骨性关节炎大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3等炎性因子的含量，降低炎症反应，效果明显优于单方用药，且用药剂量小于单方用药，提高用药安全性；临床试验表明，本发明联合用药物的总有效为92.9%，明显优于脉络舒通丸组的88.1%，及塞来昔布组的83.3%，治疗后患者炎性因子IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量明显下降，缓解患者疼痛感，提高患者生活质量。

发明实施例

本发明的实施方式

[0044] 实施例1 脉络舒通丸的制备

[0045] 组方：

[]

黄芪 833 重量份	金银花 833 重量份	黄柏 417 重量份	苍术 417 重量份
薏苡仁 833 重量份	玄参 833 重量份	当归 417 重量份	白芍 417 重量份
甘草 138 重量份	水蛭 417 重量份	蜈蚣 33 重量份	全蝎 138 重量份

[0046] 制备方法：

[0047] (1) 取组方中水蛭、蜈蚣、全蝎（1/2处方量），粉碎为细粉，备用；

[0048] (2) 取组方中处方量的金银花、苍术、玄参、当归、白芍，加水浸泡后蒸馏提取挥发油，挥发油加环糊精制成包合物，备用；蒸馏后的水溶液和药渣备用

；

[0049] (3) 取组方中处方量的黄芪、黄柏、薏苡仁、甘草、剩余处方量的水蛭、蜈

蚣、全蝎及蒸馏后的药渣混合，加水煎煮两次，合并煎煮液；煎煮液与蒸馏后的水溶液混合，过滤，滤液浓缩至相对密度为1.10-1.20（80℃）的清膏，加乙醇使含醇量达60%，静置，过滤，减压回收乙醇并浓缩至相对密度为1.10-1.18（80℃）的清膏，喷雾干燥成细粉，得提取物细粉备用；

[0050] （4）取步骤（1）所得细粉、步骤（2）所得包合物、步骤（3）所得提取物细粉混合，加入淀粉混匀制粒，干燥，制成1000g，装入胶囊，即得。

[0051] 实施例2 脉络舒通颗粒的制备

[0052] 组方：

黄芪 500 重量份	金银花 500 重量份	黄柏 250 重量份	苍术 250 重量份
薏苡仁 500 重量份	玄参 500 重量份	当归 250 重量份	白芍 250 重量份
甘草 83 重量份	水蛭 250 重量份	蜈蚣 20 重量份	全蝎 83 重量份

[0053] 制备方法：

[0054] （1）取组方中水蛭、蜈蚣、全蝎（1/2处方量），粉碎为细粉，备用；

[0055] （2）取组方中处方量的金银花、苍术、玄参、当归、白芍，加水浸泡后蒸馏提取挥发油，挥发油备用；蒸馏后的水溶液和药渣备用；

[0056] （3）取组方中处方量的黄芪、黄柏、薏苡仁、甘草、剩余处方量的水蛭、蜈蚣、全蝎及蒸馏后的药渣混合，加水煎煮两次，合并煎煮液；煎煮液与蒸馏后的水溶液混合，过滤，滤液浓缩至相对密度为1.15-1.20（80℃）的清膏，加乙醇使含醇量达60%，静置，过滤，减压回收乙醇并浓缩至相对密度为1.30-1.35（80℃）的稠膏，真空干燥，粉碎成细粉，得提取物细粉备用；

[0057] （4）取步骤（1）所得细粉、步骤（3）所得提取物细粉混合，加入配方量的 β -环糊精、阿斯巴甜、羧甲基淀粉钠、糊精混匀，制粒，干燥，喷入步骤（2）所得挥发油，混匀，制成1000g，即得。

[0058]

[0059] 实施例3 脉络舒通丸的制备

[0060] 组方：

[]

黄芪 300 重量份	金银花 1000 重量份	黄柏 500 重量份	苍术 100 重量份
薏苡仁 1000 重量份	玄参 300 重量份	当归 100 重量份	白芍 500 重量份
甘草 150 重量份	水蛭 500 重量份	蜈蚣 40 重量份	全蝎 50 重量份

[0061] 制备方法：同实施例1。

[0062] 实施例4 脉络舒通丸的制备

[0063] 组方：

黄芪 1000 重量份	金银花 300 重量份	黄柏 100 重量份	苍术 500 重量份
薏苡仁 300 重量份	玄参 1000 重量份	当归 500 重量份	白芍 100 重量份
甘草 50 重量份	水蛭 180 重量份	蜈蚣 10 重量份	全蝎 150 重量份

[0064] 制备方法：同实施例1。

[0065] 实施例5 脉络舒通颗粒的制备

[0066] 组方：

黄芪 850 重量份	金银花 850 重量份	黄柏 250 重量份	苍术 250 重量份
薏苡仁 500 重量份	玄参 850 重量份	当归 250 重量份	白芍 450 重量份
甘草 50 重量份	水蛭 450 重量份	蜈蚣 10 重量份	全蝎 50 重量份

[0067] 制备方法：同实施例2。

[0068] 实施例6 脉络舒通颗粒的制备

[0069] 组方：

黄芪 500 重量份	金银花 500 重量份	黄柏 450 重量份	苍术 450 重量份
薏苡仁 850 重量份	玄参 500 重量份	当归 450 重量份	白芍 250 重量份
甘草 150 重量份	水蛭 250 重量份	蜈蚣 40 重量份	全蝎 150 重量份

[0070] 制备方法：同实施例2。

工业实用性

[0071] 为验证本发明联合用药物在治疗关节疾病中的效果，本发明人进行了相关的动物及临床试验，值得说明的是，以下动物及临床试验仅以骨性关节炎中的膝关节为例进行药效学的说明，对于其他关节类疾病，发明人亦进行了研究，并且研究结果表明本发明联合用药物对其他类型的骨性关节炎及关节疾病亦可达到与治疗膝骨性关节炎相同或类似的效果。以下动物及临床试验并不能限制本发明。

[0072] 一、本发明中药组合物对骨性关节炎大鼠的治疗作用

[0073] 1. 实验动物

[0074] 雄性SD级大鼠，体重180~220g，实验动物许可证号：SCXK(鲁)2014 0007，由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供，实验前适应性饲养一周。

[0075] 2. 实验药物

[0076] 塞来昔布胶囊、实施例1所得脉络舒通丸、实施例2所得脉络舒通颗粒。

[0077] 3 分组及造模方法

[0078] 3.1 分组

[0079] 取大鼠70只，分为空白组、模型组、塞来昔布组、脉络舒通丸组、脉络舒通颗粒组、联合用药1组、联合用药2组，每组10只大鼠。

[0080] 3.2 造模方法

[0081] 各组大鼠均采用改良Hulth造模法建立大鼠膝骨性关节炎模型，具体操作如下：

[0082] 术前1天，对大鼠左下肢进行脱毛处理。术前12小时禁食，4小时禁水。大鼠麻醉后，仰卧固定于鼠板上，大鼠左膝常规消毒后，取大鼠左膝关节内侧为手术点，从髌腱旁纵行切开，范围长约1cm，切断内测前交叉韧带，摘除内测半月板，行抽屉实验检查，呈阳性后，用络合碘和生理盐水交替冲洗2遍，清洗干净伤口内血性液体，再用硫酸庆大霉素注射液浸润手术野，防止关节内感染，然后缝合伤口并包扎，手术结束。

[0083] 其中，空白组给予假手术处理，仅打开关节腔，不损伤韧带和半月板，缝合伤口并包扎。

[0084] 术后伤肢不进行固定，使其自由活动，连续三天每只大鼠手术大鼠肌注庆大霉

素，并对伤口消毒，防止伤口感染。

[0085] 4. 给药

[0086] 术后1周，各组大鼠均存活，伤口无红肿、化脓现象，伤口基本愈合，反应灵敏，排泄无异常，开始强迫大鼠活动，每日1次，每次30min，连续8周。在强迫活动的同时给药。

[0087] 塞来昔布组、实施例1组、实施例2组、联合用药1组、联合用药2组分别给予相应的药物；模型组及空白组给予等量的生理盐水。连续灌胃给药8周。

[0088] 给药剂量如下：

[0089] 塞来昔布组：18mg/kg；

[0090] 脉络舒通丸组：3.24g/kg；

[0091] 脉络舒通颗粒组：5.4g/kg；

[0092] 联合用药1组：塞来昔布9mg/kg+脉络舒通丸1.62g/kg；

[0093] 联合用药2组：塞来昔布9mg/kg+脉络舒通颗粒2.7g/kg；

[0094] 5. 观察指标

[0095] 末次给药后，禁食水12小时，麻醉后对各组大鼠进行腹主动脉采血，离心，取上清液，采用酶联免疫吸附法检测大鼠血液中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量。

[0096] 6. 实验结果

[0097] 6.1 各组大鼠一般状况实验期间，空白组大鼠精神状态良好，自主活动、饮食饮水、排便均正常；模型组大鼠出现自主活动减少、静卧懒动等反应，饮食饮水与排便较空白组相比有所减少；各给药组大鼠随着给药时间的增加，精神状态逐步改善，自主活动明显增加，饮食饮水与排便逐渐增加。

[0098] 6.2 血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量变化

[0099] 表1 各组大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3的含量变化（

表 1

)

[]

组别	IL-1 β	TNF- α	MMP-3
空白组	10.37 \pm 1.26	88.71 \pm 2.34	6.29 \pm 0.58
模型组	18.94 \pm 1.49 [#]	106.05 \pm 2.56 [#]	10.37 \pm 1.32 [#]
塞来昔布组	15.96 \pm 1.38 [#] ⊗ ⊕	93.93 \pm 2.31 [#] ⊗ ⊕	8.47 \pm 0.49 [#] ⊗ ⊕
脉络舒通丸组	15.42 \pm 1.91 [#] ⊗ ⊕	93.61 \pm 2.77 [#] ⊗ ⊕	8.33 \pm 0.69 [#] ⊗ ⊕
脉络舒通颗粒组	15.55 \pm 1.37 [#] ⊗ ⊕	93.55 \pm 1.02 [#] ⊗ ⊕	8.27 \pm 0.53 [#] ⊗ ⊕
联合用药 1 组	11.73 \pm 1.54 [#] ⊗	90.63 \pm 1.75 [⊗]	7.01 \pm 0.93 [⊗]
联合用药 2 组	11.84 \pm 1.47 [#] ⊗	90.58 \pm 1.37 [⊗]	6.92 \pm 0.53 [⊗]

[0100] 注：与空白组对比，*P<0.05，#P<0.01；与模型组对比，⊗P<0.01；与联合用药1组相比，⊕P<0.01。

[0101] 由表1中可知，空白组比较，模型组大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量明显偏高，差异具有统计学意义（P<0.01）；各给药组大鼠经药物治疗后中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量升高，与模型组对比差异具有统计学意义（P<0.01）；与联合用药1相比，除联合用药2组大鼠外，其余各给药组大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3含量偏高，差异具有统计学意义（P<0.01）。

[0102] 以上结果表明，本发明联合用药物可以有效降低膝骨性关节炎大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3等炎性因子的含量，且效果明显优于单方用药。

[0103] 二、本发明中药组合物的临床试验研究

[0104] 1资料与方法

[0105] 1.1一般资料

[0106] 选取骨科门诊于2016年6月至2018年8月收治的膝关节骨性关节炎患者126例，根据治疗方法的不同随机分为塞来昔布组、脉络舒通组和联合组，每组42人；其中塞来昔布组男19例，女23例，年龄56-78岁，平均66.7 \pm 13.5岁，单膝26例，双膝16例，根据Kellgren-Lawrence分级标准[6]：I级19例，II级15例，III级8例；脉络舒通组男17例，女25例，年龄56-79岁，平均67.5 \pm 14.2岁，单膝23例，双膝19例，根据Kellgren-Lawrence分级标准：I级20例，II级15例，III级7例；联合组男20例，女22例，年龄55-79岁，平均64.8 \pm 14.8岁，单膝25例，双膝17例，根据Kel

lgren-Lawrence分级标准：I级18例，II级16例，III级6例。两组患者性别、年龄、病情分级等一般资料差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

[0107] 纳入标准：①符合中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊治指南（2007版）》关于膝关节骨关节炎诊断标准；②X线片显示关节间隙变窄，关节软骨硬化或囊性变；③膝关节反复疼痛一个月以上且活动时摩擦声；④签署知情同意书。排除标准：①合并风湿、类风湿性关节炎；②肝肾功能不足、存在严重心脑血管疾病或存在药物过敏患者；③年龄 ≥ 80 岁，有交流障碍，意识不清者。

[0108] 1.2治疗方法

[0109] 塞来昔布组服用塞来昔布（西乐葆，辉瑞制药有限公司，国药准字：J20120063），每天0.2g；脉络舒通丸组服用脉络舒通丸（鲁南厚普制药有限公司，规格：12g/瓶，国药准字：Z19991025），每次一瓶，一天三次；联合组在口服塞来昔布的基础上合并脉络舒通丸联合治疗，服药量同上。三组患者连续治疗4周。

[0110] 2 疗效判定

[0111] 观察三组患者治疗前后关节液中白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）及基质金属蛋白酶（MMPs）水平变化。分别从患肢膝眼处抽取关节液1.5mL，注入硅化试管中，高速离心10min后取上清液，采用ELISA法检测，试剂盒选自武汉博士德生物工程有限公司，操作严格按试剂盒说明书进行。

[0112] 参照《中药新药临床研究指导原则》及国际膝骨关节炎WOMAC量表评分对临床疗效进行评价[7-8]。其中WOMAC量表评分内容包括关节疼痛、僵硬和功能活动三项，采用提问的方式进行评分，共24项提问，每题0~4分，WOMAC评分越高，说明症状越严重。临床疗效评价：①痊愈：关节疼痛等症状消失，关节活动正常，WOMAC评分减少 $\geq 95\%$ ，X射线检查显示正常；②显效：关节疼痛等症状明显缓解，关节活动不受限， $70\% \leq$ WOMAC评分减少 $< 95\%$ ，X射线检查显示明显好转；③有效：关节疼痛等症状缓解，关节活动轻度受限， $30\% \leq$ WOMAC评分减少 $< 70\%$ ，X射线检查显示有好转；④无效：关节疼痛等症状及关节活动无明显改善，WOMAC评分减少 $< 30\%$ ，X射线检查无改变。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

[0113] 采用国际DOA评分标准—Leguesne指数4进行评分，评分内容包括膝关节休息

痛，运动痛，压痛，关节活动度，晨僵及行走能力，评分越高症状越严重[9]。

[0114] 3 统计学方法

[0115] 使用软件SPSS19.0软件对所有实验数据进行统计分析，所有计量资料的表示以方差表示，采用t检验，计数资料采用X²检验，所有对比数据P<0.05时有统计学意义。

[0116] 4结果

[0117] 4.1 炎症因子水平对比

[0118] 三组患者治疗前后炎症因子水平结果如表2所示。由表2可知，治疗前三组IL-1β、TNF-α、MMP-3水平差异无统计学差异（P>0.05）；治疗后三组患者IL-1β、TNF-α、MMP-3水平较治疗前均有下降，其中联合组下降趋势明显，IL-1β、TNF-α、MMP-3的水平均低于塞来昔布组和脉络舒通组，治疗后联合组各因子水平值与塞来昔布组和脉络舒通组相比差异具有统计学意义（P<0.05），另外治疗后塞来昔布组和脉络舒通组各因子水平值差异也具有统计学意义（P<0.05）；三组治疗前后各因子水平值差异具有统计学意义（P<0.05）。

[0119] 表2三组炎症因子水平变化比较（x±s, mg/ml）

组别	n	治疗时间	IL-1β	TNF-α	MMP-3
塞来昔布组	42	治疗前	0.67±0.18	0.87±0.18	136.7±32.1
		治疗后	0.45±0.12	0.63±0.17	115.3±25.2
脉络舒通组	42	治疗前	0.69±0.19	0.89±0.18	138.6±33.6
		治疗后	0.42±0.11	0.58±0.16	110.3±23.3
联合组	42	治疗前	0.68±0.17	0.90±0.18	137.7±31.6
		治疗后	0.35±0.11	0.47±0.14	89.9±18.4

[0120] 4.2 临床疗效对比

[0121] 三组患者临床疗效评价结果如表3所示。由表3可知，塞来昔布组痊愈11例（26.2%），与脉络舒通组结果相近（28.6%）低于联合组（35.7%）；同时塞来昔布组总有效率为83.3%，脉络舒通组总有效率为88.1%，而联合组总有效率达到92.9%，高于单一用药组；另外，联合组无效率仅为7.1%，而单一用药组均高于10%，无效率高于联合组，三组差异比较无统计学意义（P>0.05）。

[0122] 表3三组患者临床疗效比较 (n,%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
塞来昔布组	42	11 (26.2)	15 (35.7)	9 (21.4)	7 (16.7)	35 (83.3)
脉络舒通组	42	12 (28.6)	17 (40.5)	8 (19.0)	5 (11.9)	37 (88.1)
联合组	42	15 (35.7)	19 (45.2)	5 (11.9)	3 (7.1)	39 (92.9)

[0123] 4.3 临床体征的DOA评分对比

[0124] 三组患者治疗前后临床体征的DOA评分结果如表4所示。由表4可知，三组治疗前各临床体征评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后各临床体征评分较治疗前下降明显，其中联合组治疗后各体征评分均显著低于脉络舒通组和塞来昔布组，治疗后三组评分差异具有统计学意义 ($t=3.577$, $P < 0.05$)；联合组治疗前后差异具有统计学意义 ($t=8.315$, $P < 0.05$)，脉络舒通组治疗前后差异具有统计学意义 ($t=3.264$, $P < 0.05$)，塞来昔布组治疗前后差异也具有统计学意义 ($t=3.662$, $P < 0.05$)，治疗后脉络舒通组和塞来昔布组各体征评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

[0125] 表4三组患者治疗前后临床体征的DOA评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	休息痛	运动痛	压痛	关节活动度	晨僵及行走能力
塞来昔布组	42	治疗前	2.7±0.7	3.2±0.6	2.4±0.4	1.7±0.5	2.1±0.6
		治疗后	1.1±0.3	1.1±0.4	1.3±0.5	1.2±0.4	1.4±0.4
脉络舒通组	42	治疗前	2.8±0.6	3.3±0.7	2.3±0.5	1.8±0.4	2.2±0.7
		治疗后	1.2±0.2	1.2±0.4	1.4±0.5	1.1±0.5	1.3±0.3
联合组	42	治疗前	2.7±0.8	3.1±0.7	2.5±0.5	1.9±0.6	2.1±0.7
		治疗后	0.5±0.1	0.7±0.2	0.8±0.3	0.7±0.1	0.9±0.2

[0126] 综上所述，脉络舒通丸联合塞来昔布可以提高患者的治愈率，降低炎症因子水平，缓解患者疼痛感，提高患者生活质量，适合临床应用。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种塞来昔布与脉络舒通丸或脉络舒通颗粒的联合用药物在制备治疗关节疾病药物中的用途。
- [权利要求 2] 如权利要求1所述的用途，其特征在于，所述的关节疾病主要表现为关节疼痛及压痛、关节僵硬、关节肿胀、关节活动受限或关节畸形中的一种或两种以上。
- [权利要求 3] 如权利要求1所述的用途，其特征在于，所述的关节疾病为骨性关节炎。
- [权利要求 4] 如权利要求3所述的用途，其特征在于，所述的骨性关节炎为原发性骨性关节炎或继发性骨性关节炎。
- [权利要求 5] 如权利要求4所述的用途，其特征在于，所述的继发性骨关节炎是指继发于包括但不限于半月板损伤、关节内或关节周围骨折、关节韧带损伤、股骨头坏死、先天畸形或关节感染中的一种或多种疾病产生的骨性关节炎。
- [权利要求 6] 如权利要求3所述的用途，其特征在于，所述的骨性关节炎为关节软骨退化损伤、关节软骨剥脱、关节边缘和软骨下骨反应性增生、骨质增生、半月板损伤、滑膜炎中的一种或两种以上。
- [权利要求 7] 如权利要求3所述的用途，其特征在于，所述的骨关节炎的发病部位包括但不限于手、膝、髌、足、脊柱中的一处或多处。
- [权利要求 8] 如权利要求1-7任一项所述的用途，其特征在于，所述联合用药物中塞来昔布与脉络舒通丸的重量比为1:180；所述联合用药物中塞来昔布与脉络舒通颗粒的重量比为1:300。
- [权利要求 9] 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述脉络舒通丸或脉络疏通颗粒由以下组分制备而成：
黄芪300-1000重量份金银花300-1000重量份黄柏100-500重量份
苍术100-500重量份薏苡仁300-1000重量份玄参300-1000重量份
当归100-500重量份白芍100-500重量份甘草50-150重量份
水蛭180-500重量份蜈蚣10-40重量份全蝎50-150重量份；

优选的，所述脉络舒通丸或脉络疏通颗粒由以下组分制备而成：

黄芪500-850重量份金银花500-850重量份黄柏250-450重量份
苍术250-450重量份薏苡仁500-850重量份玄参500-850重量份
当归250-450重量份白芍250-450重量份甘草50-150重量份
水蛭250-450重量份蜈蚣10-40重量份全蝎50-150重量份。

[权利要求 10] 如权利要求9所述的联合用药，其特征在于，所述脉络舒通丸由以下组分制备而成：

黄芪833重量份金银花833重量份黄柏417重量份
苍术417重量份薏苡仁833重量份玄参833重量份
当归417重量份白芍417重量份甘草138重量份
水蛭417重量份蜈蚣33重量份全蝎138重量份；

所述的脉络舒通颗粒由以下组分制备而成：

黄芪500重量份金银花500重量份黄柏250重量份
苍术250重量份薏苡仁500重量份玄参500重量份
当归250重量份白芍250重量份甘草83重量份
水蛭250重量份蜈蚣20重量份全蝎83重量份。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/104251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 36/8994(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61K 35/62(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 36/-;A61K 35/-;A61K 31/-;A61P 19/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, SIPOABS, VEN, 中国药物专利数据库, CNKI, ISI Web of Science, 塞来昔布, 脉络舒通, 关节, 骨性关节炎, 黄芪, 金银花, 黄柏, 苍术, 薏苡仁, 玄参, 当归, 白芍, 水蛭, 蜈蚣, 全蝎, celecoxib, joint, arthritis, osteoarthritis, astragali, Ionicerae, phellodendri, atractylodis, coicis, scrophulariae, angelicae, paeoniae, hirudo, scolopendra, scorpio		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101002741 A (LIU, Fengming) 25 July 2007 (2007-07-25) description, page 2, paragraph 3	1-10
A	CN 109718341 A (LU'NAN PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 07 May 2019 (2019-05-07) description, paragraphs 0006-0019	1-10
A	CN 1425448 A (LUNAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 June 2003 (2003-06-25) entire document	1-10
A	CN 101618161 A (LUNAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 January 2010 (2010-01-06) entire document	1-10
A	CN 103908642 A (ZHAI, Feng) 09 July 2014 (2014-07-09) entire document	1-10
A	WO 2009063367 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 22 May 2009 (2009-05-22) entire document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 May 2020		Date of mailing of the international search report 29 May 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/104251

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
CN	101002741	A	25 July 2007	None		
CN	109718341	A	07 May 2019	None		
CN	1425448	A	25 June 2003	CN	1201787 C	18 May 2005
CN	101618161	A	06 January 2010	CN	101618161 B	26 January 2011
CN	103908642	A	09 July 2014	CN	103908642 B	06 July 2016
WO	2009063367	A1	22 May 2009	US	2010233272 A1	16 September 2010
				EP	2222282 A1	01 September 2010

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 36/8994(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61K 35/62(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K 36/-;A61K 35/-;A61K 31/-;A61P 19/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, SIPOABS, VEN, 中国药物专利数据库, CNKI, ISI Web of Science, 塞来昔布, 脉络舒通, 关节, 骨性关节炎, 黄芪, 金银花, 黄柏, 苍术, 薏苡仁, 玄参, 当归, 白芍, 水蛭, 蜈蚣, 全蝎, celecoxib, joint, arthritis, osteoarthritis, astragali, loniceriae, phellodendri, atractylodis, coicis, scrophulariae, angelicae, paeoniae, hirudo, scolopendra, scorpio</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101002741 A (刘凤鸣) 2007年 7月 25日 (2007 - 07 - 25) 说明书第2页第3段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109718341 A (鲁南制药集团股份有限公司) 2019年 5月 7日 (2019 - 05 - 07) 说明书第0006-0019段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1425448 A (鲁南制药股份有限公司) 2003年 6月 25日 (2003 - 06 - 25) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101618161 A (鲁南厚普制药有限公司) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103908642 A (翟峰) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009063367 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2009年 5月 22日 (2009 - 05 - 22) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101002741 A (刘凤鸣) 2007年 7月 25日 (2007 - 07 - 25) 说明书第2页第3段	1-10	A	CN 109718341 A (鲁南制药集团股份有限公司) 2019年 5月 7日 (2019 - 05 - 07) 说明书第0006-0019段	1-10	A	CN 1425448 A (鲁南制药股份有限公司) 2003年 6月 25日 (2003 - 06 - 25) 全文	1-10	A	CN 101618161 A (鲁南厚普制药有限公司) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文	1-10	A	CN 103908642 A (翟峰) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 全文	1-10	A	WO 2009063367 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2009年 5月 22日 (2009 - 05 - 22) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 101002741 A (刘凤鸣) 2007年 7月 25日 (2007 - 07 - 25) 说明书第2页第3段	1-10																					
A	CN 109718341 A (鲁南制药集团股份有限公司) 2019年 5月 7日 (2019 - 05 - 07) 说明书第0006-0019段	1-10																					
A	CN 1425448 A (鲁南制药股份有限公司) 2003年 6月 25日 (2003 - 06 - 25) 全文	1-10																					
A	CN 101618161 A (鲁南厚普制药有限公司) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 全文	1-10																					
A	CN 103908642 A (翟峰) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 全文	1-10																					
A	WO 2009063367 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2009年 5月 22日 (2009 - 05 - 22) 全文	1-10																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 5月 13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 5月 29日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吕茂平</p> <p>电话号码 86-(010)-53961901</p>																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/104251

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101002741	A	2007年 7月 25日	无			
CN	109718341	A	2019年 5月 7日	无			
CN	1425448	A	2003年 6月 25日	CN	1201787	C	2005年 5月 18日
CN	101618161	A	2010年 1月 6日	CN	101618161	B	2011年 1月 26日
CN	103908642	A	2014年 7月 9日	CN	103908642	B	2016年 7月 6日
WO	2009063367	A1	2009年 5月 22日	US	2010233272	A1	2010年 9月 16日
				EP	2222282	A1	2010年 9月 1日