

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 36/88 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810232812.3

[43] 公开日 2009 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 101361866A

[22] 申请日 2008.9.28

[21] 申请号 200810232812.3

[71] 申请人 重庆希尔安药业有限公司

地址 400020 重庆市江北区建新东路 33 号鸿
程大厦 B 座 8 楼

[72] 发明人 唐德江 陈 犁

[74] 专利代理机构 重庆市恒信知识产权代理有限公司

代理人 刘小红

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

巴戟中药组合物在制备治疗骨质疏松症药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，所述巴戟中药组合物重量(份)配比是：巴戟天 16-24、何首乌 12.8-22.4、杜仲 9.6-14.4、肉苁蓉 6.4-9.6、续断 9.8-10.2、仙茅 4.8-7.2、金樱子 16-24、淫羊藿(叶) 1.6-2.4、覆盆子 8-12、当归 6.4-9.6、党参 3.2-4.8、熟地黄 8-12、枸杞子 6.4-9.6、甘草 12.8-19.2、黄芪 4.8-7.2、狗脊 12.8-22.4；采用中药制剂的常规方法制备成口服液、片剂、胶囊剂和颗粒剂。本发明药物具补肾、益气、强筋骨之功效，试验证明，对预防和治疗骨质疏松症及骨折有显著疗效。

1、巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，所述巴戟中药组合物按下列重量（份）配比：

巴戟天 16-24	何首乌 12.8-22.4	杜 仲 9.6-14.4
肉苁蓉 6.4-9.6	续 断 9.8-10.2	仙 茅 4.8-7.2
金樱子16-24	淫羊藿（叶） 1.6-2.4	覆盆子 8-12
当 归 6.4-9.6	党 参 3.2-4.8	熟地黄8-12
枸杞子6.4-9.6	甘 草 12.8-19.2	黄 芪4.8-7.2
狗 脊12.8-22.4;		

所述中药组合物采用中药口服制剂的常规方法制备成口服液、片剂、胶囊剂或颗粒剂。

2、如权利要求1所述的巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，其特征是作为制备升高血钙含量的药物中的应用。

3、如权利要求1所述的巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，其特征是作为制备升高骨形态发生蛋白含量药物中的应用。

4、如权利要求1所述的巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，其特征是作为制备促进成骨细胞分泌的药物中的应用。

5、如权利要求1所述的巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，其特征是作为制备防止或治疗骨质疏松症骨折的药物中的应用。

6、如权利要求1所述的巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用，其特征是：所述巴戟中药组合物按下列重量（份）配比：

巴戟天 20	何首乌 16	杜 仲 12	肉苁蓉 8	续 断 10
仙 茅 6	金樱子20	淫羊藿（叶）2	覆盆子 10	当 归 8
党 参4	熟地黄10	枸杞子8	甘 草 16	黄 芪 6
狗 脊16。				

巴戟中药组合物在制备治疗骨质疏松症药物中的应用

技术领域

本发明涉及巴戟中药组合物的新用途，特别是在制备治疗骨质疏松症药物中的新用途。

背景技术

骨质疏松症，属中医学骨痿范畴，是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征，致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨能疾病。中医认为，肾虚是骨质疏松症发生的根本原因。骨质疏松患者即使轻微的外伤也可引起骨折，骨折的机率较高。根据中医学理论：骨骼是人体的支架，其内有腔隙，藏骨髓。《素问·脉要精微论》称“骨者，髓之府”。《素问·应象大论》明确指出：“肾生骨髓，肾精充足，则骨髓生化有源。”即人体的骨骼依赖骨髓的营养，骨髓为肾精所化生。肾精充实则骨髓化生有源，骨骼坚固，强健有力，一旦因各种病理因素以及年老肾虚，则不能充骨生髓，骨骼失养，脆弱无力而形成骨质疏松，即为《素问·生气通天论》所谓：“肾气乃伤，高骨乃坏。《医经精义》中曰：“肾藏精，精生髓，髓生骨，故骨者肾之合也”，“精足则髓足，髓在骨内，髓足则骨强”。因此根据“肾主骨”的中医学理论，肾虚是骨质疏松的发病关键，故治疗宜补肾壮骨，若肾精充足，则筋骨坚硬有力。

然而，目前治疗骨质疏松症主要采用补钙剂联用钙吸收剂的方式，对于骨质疏松症的高发人群——更年期妇女则还要补给雌性激素。显然，采用补钙的方式只能是治标不治本，而长期服用激素会导致肿瘤的产生。目前治疗骨质疏松症的中成药有珍牡肾骨胶囊，为珍珠母、牡蛎、微晶纤维素及羧甲基纤维素钠配伍制成的囊剂。而珍珠母的成分是碳酸钙、醋酸钙、柠檬酸钙、泛酸钙等，可见珍牡肾骨胶囊还是以补钙为主的中药。

公告号为CN1872246A的专利申请公开了“巴戟胶囊及其制备方法”，在

该公开文献中的巴戟胶囊中的中药组合物是由下列重量（份）配比的原料药：巴戟天33-87、何首乌27-69、杜仲20-52、肉苁蓉13-35、续断17-43、仙茅10-26、金樱子33-87、淫羊藿（叶）20-52、覆盆子17-43、当归13-35、甘草27-69、黄芪10-26、狗脊27-69。此外，该公开文献中公开了巴戟中药组合物用于补肾壮腰、固精止遗及调经的功效。

发明内容

本发明的目的在于提供巴戟中药组合物在制备治疗骨质疏松症药物中的新用途。

本发明中药组合物采取补气血、养肝肾、壮筋骨治法，以补肝肾强筋骨的巴戟天、何首乌，辅以调养气血等当归等，各药物组分的功效产生协同作用，达到调整机体功能紊乱，增加局部血液循环，促进新陈代谢，促进骨折部位骨基质钙盐沉积，提高骨量的功效；同时促进生长激素（GH）分泌；通过对骨生长因子的调控作用，提高骨形态发生蛋白（BMP）的含量、促进成骨细胞分泌TGF- β 3、促进IGF-1的产生。本发明中药组合物在恢复或保持骨的原有结构和功能取得了良好的效果，且毒副作用小、标本兼治。

因此，本发明涉及巴戟中药组合物作为制备治疗或预防骨质疏松症药物中的应用。

本发明涉及巴戟中药组合物作为制备升高血钙含量的药物中的应用。

本发明涉及巴戟中药组合物作为制备升高骨形态发生蛋白含量药物中的应用。

本发明涉及巴戟中药组合物作为制备促进成骨细胞分泌的药物中的应用。

本发明涉及巴戟中药组合物作为制备防止或治疗骨质疏松症骨折的药物中的应用。

上述巴戟中药组合物按下列重量（份）配比：

巴戟天 16-24	何首乌 12.8-22.4	杜 仲 9.6-14.4
肉苁蓉 6.4-9.6	续 断 9.8-10.2	仙 茅 4.8-7.2
金樱子 16-24	淫羊藿（叶） 1.6-2.4	覆盆子 8-12
当 归 6.4-9.6	党 参 3.2-4.8	熟地黄 8-12

枸杞子6.4-9.6 甘 草 12.8-19.2 黄 芪4.8-7.2

狗 脊12.8-22.4。

所述巴戟中药组合物的优选重量(份)配比:

巴戟天 20 何首乌 16 杜 仲 12 肉苁蓉 8 续 断 10

仙 茅 6 金樱子20 淫羊藿(叶) 2 覆盆子 10

当 归8 党 参4 熟地黄10 枸杞子8 甘 草16

黄 芪6 狗 脊16。

上述中药组合物可以与其它无排斥作用的组分配伍而构成治疗或预防骨质疏松症的药物,包括药用载体或赋形剂。所述药物可以采用中药制剂的常规方法制备成药学上可以接受的各种内服剂型,包括口服液、片剂、胶囊剂或颗粒剂。

具体实施方式

为表明本发明药物具补肾、益气、强筋骨之的功效,对治疗骨折,预防和治疗骨质疏松症有显著疗效,本发明药物经一系列的动物实验,结果表明其疗效良好。

一、试验条件

1、受试药物

名称:巴戟浸膏,重庆希尔安药业有限公司提供。

含量:含生药 2g/ml。

性状:褐色粘稠液体;气芳香,味苦。

2、试验方案:

(1)药效试验设巴戟浸膏(高、中、低剂量)组即本发明药物组、对照药组、空白组。

(2)本研究所用实验方法主要根据卫生部药正局发布的“中药新药研究指导原则(药学、药理学、毒理学)”有关章节及相关文献进行。一些实验系根据国际公认方法或根据本实验室情况复制并经多种条件摸索后加以改进的方法。

本研究数据均以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据用单因素方差分析, LSD 法进行组间比较。

3、给药方案

动物	组别	受试物	给生药剂量(g/kg)	给药方案
小鼠	空白对照	0.9%生理盐水	/	灌胃
	对照药组	珍牡肾骨胶囊	1.2	灌胃
	模型组	/	/	灌胃
	巴戟浸膏高剂量组	巴戟浸膏	2	灌胃
	巴戟浸膏中剂量组	巴戟浸膏	1	灌胃
	巴戟浸膏低剂量组	巴戟浸膏	0.5	灌胃
	空白对照	0.9%生理盐水	/	灌胃
大鼠	模型组	/	/	灌胃
	对照药组	珍牡肾骨胶囊	0.8	灌胃
	巴戟浸膏高剂量组	巴戟浸膏	1.2	灌胃
	巴戟浸膏中剂量组	巴戟浸膏	0.6	灌胃
	巴戟浸膏低剂量组	巴戟浸膏	0.3	灌胃
	空白对照	0.9%生理盐水	/	灌胃
	模型组	/	/	灌胃

二、对大鼠骨质疏松的影响

1实验方法

实验分组及骨质疏松大鼠模型的建立 取正常Wistar大鼠60只随机分为6组，取其中10只为NS组28天；取其中10只作为模型组，单纯按维A酸70 mg/kg灌胃14天，第14天后停止给药；取其中10只作为珍牡肾骨胶囊对照组；剩余的30只大鼠作为巴戟浸膏高、中、低剂量组。作为 珍牡肾骨胶囊对照组和巴戟浸膏高、中、低剂量组，按70mg/kg的剂量灌服维A酸的同时，灌服相应的药物，且灌服14天后，停药维A酸，继续给药14，次日各组大鼠拔眼球取血后处死。分离血清，测血钙(Ca)、磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)，并取左、右股骨作进一步分析骨干重、BMD、骨密度、骨形态等指标。

2试验结果

表1 对实验骨质疏松症大鼠血清钙、磷、碱性磷酸酶含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清Ca (mmol/L)	血清P (mmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)
正常组	10	2.356 ± 0.091	2.123 ± 0.259	196.4 ± 61.798
模型组	10	2.208 ± 0.193	1.960 ± 0.604	452.1 ± 130.809
对照药组	10	2.407 ± 0.154*	2.062 ± 0.254*	202.5 ± 66.982**
巴戟浸膏高剂量组	10	2.632 ± 1.165** [△]	2.563 ± 0.444** ^{△◇}	215.2 ± 76.293**
巴戟浸膏中剂量组	10	2.504 ± 0.071** [△]	2.336 ± 0.492* [◇]	204.7 ± 56.755**
巴戟浸膏低剂量组	10	2.353 ± 0.193*	2.084 ± 0.416*	196.9 ± 35.036**

注：与模型组比较，*P < 0.05，**P < 0.01；与正常组比较，[△]P < 0.05；与对照药组比较[◇]P < 0.05。

表2 对实验骨质疏松症大鼠骨密度、骨形态的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨密度 (g/cm^2)	骨的形态	
			股骨长度cm	股骨皮质厚度mm
正常组	10	$1.003 \pm 0.092^*$	$3.384 \pm 0.112^*$	$0.68 \pm 0.06^{**}$
模型组	10	0.863 ± 0.106	3.042 ± 0.065	0.43 ± 0.05
对照药组	10	$1.062 \pm 0.163^*$	$3.186 \pm 0.144^*$	$0.64 \pm 0.030^{**}$
巴戟浸膏高剂量组	10	$1.203 \pm 0.075^{**\Delta\Delta\Diamond}$	$3.278 \pm 0.156^{**}$	$0.55 \pm 0.034^*$
巴戟浸膏中剂量组	10	$1.199 \pm 0.194^{**\Delta\Diamond}$	$3.235 \pm 0.128^{**}$	$0.53 \pm 0.031^{**}$
巴戟浸膏低剂量组	10	$1.104 \pm 0.089^{**\Delta}$	$3.189 \pm 0.098^*$	$0.54 \pm 0.051^{**}$

注：与模型组比较， $^*P < 0.05$ ， $^{**}P < 0.01$ ；与正常组比较， $^{\Delta}P < 0.05$ ， $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ ；与对照药组比较 $^{\Diamond}P < 0.05$ 。

三、对骨折的影响

1实验方法

将大鼠随机分为6组每组15只，分别为正常组、模型组、巴戟浸膏小剂量组、巴戟浸膏中剂量组、巴戟浸膏大剂量组及阳性药对照组。除正常对照组外，其余各组动物，分别在乙醚浅麻醉下，在左小腿中下1/3处，徒手造成闭合性人工骨折。术后均不固定，从手术当日起，除正常对照组、模型对照组，其余各组动物分别灌胃给药，容量为1ml/100g体重，正常对照组、模型对照组给予等量0.9%生理盐水，连续15天。于第15天各组取10只大鼠分别用乌拉坦1g/kg麻醉，腹主动脉取血，测定血液流变学、血浆碱性磷酸酶活性；取骨折处标本，测定测骨痂中钙、磷及胶原含量。分别比较各组间差异情况，进行t检验。

表3 对实验骨折大鼠血流变学变化、血浆碱性磷酸酶的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	全血粘度		血浆碱性磷酸酶(u)
		高切 (200.0S^{-1})	低切 (10.0S^{-1})	
正常组	15	$7.269 \pm 0.956^{**}$	$18.511 \pm 1.125^{**}$	62.86 ± 18.07
模型组	15	9.521 ± 0.718	26.776 ± 1.138	100.12 ± 20.03
对照药组	15	$7.998 \pm 0.682^{**}$	$22.686 \pm 2.159^{**}$	$83.16 \pm 16.03^{**}$
巴戟浸膏高剂量组	15	$7.305 \pm 0.621^{**\Diamond}$	$19.922 \pm 1.243^{**\Diamond}$	$67.12 \pm 17.33^{**\Diamond}$
巴戟浸膏中剂量组	15	$7.579 \pm 0.571^{**\Diamond}$	$20.649 \pm 1.791^{**}$	$70.31 \pm 24.47^{**\Diamond}$
巴戟浸膏低剂量组	15	$7.726 \pm 0.591^{**}$	$22.766 \pm 1.909^{**}$	$84.80 \pm 30.89^{**}$

注：与模型组比较， $^{**}P < 0.01$ ；与对照药组比较 $^{\Diamond}P < 0.05$ 。

表4 对实验骨折大鼠骨痂中钙、磷、胶胶原蛋白含量影响($\bar{x} \pm s$)

组别	N	钙(mg/g)	磷(mg/g)	胶原含量(mg/g)
模型组	15	260.68 ± 20.71	161.96 ± 16.39	142.56 ± 13.52
对照药组	15	307.13 ± 11.36**	180.72 ± 15.03*	176.71 ± 24.57*
巴戟浸膏高剂量组	15	355.49 ± 9.70**◇	191.59 ± 10.96**	193.78 ± 22.56**◇
巴戟浸膏中剂量组	15	311.74 ± 8.61*	183.71 ± 10.84*	185.46 ± 11.62*
巴戟浸膏低剂量组	15	276.29 ± 11.29	175.79 ± 17.66	160.60 ± 10.06

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照药组比较◇ $P < 0.05$ 。

上述实验证明：本发明中药组合中各药物组分的功效产生协同作用，能够增加血清钙、磷、碱性磷酸酶的含量，增加了骨密度，使骨形态变得更加良好，增加局部血液循环，促进新陈代谢，促进骨折部位骨基质钙盐沉积，具有提高骨量的功效；同时促进生长激素（GH）分泌；通过对骨生长因子的调控作用，提高骨形态发生蛋白（BMP）的含量、促进成骨细胞分泌 TGF- β 3、促进 IGF-1 的产生。证实了本发明巴戟中药组合物对治疗骨质疏松症效果优良。

四、口服液的制备

巴戟天 20g 何首乌 16g 杜仲 12g 肉苁蓉 8g 续断 10g
 仙茅 6g 金樱子 20g 淫羊藿（叶）2g 覆盆子 10g
 当归 8g 党参 4g 熟地黄 10g 枸杞子 8g 甘草 16g
 黄芪 6g 狗脊 16g。

方法为：以上十六味，先将金樱子加水，于 90℃ 至沸腾温度下，煎煮 2 次，第 1 次加金樱子总重的 8-12 倍量水，第 2 次加金樱子总重的 6-10 倍量水，每次煎煮 1-3 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20（50℃），冷却，加入等量 85-95% 重量百分比的乙醇，搅拌，静置 20-30 小时，滤过，滤液备用；其余十五味药材粉碎成粗粉，过 24-65 目筛，以 35-50% 重量百分比的乙醇为溶剂，浸渍 24-48 小时后，进行渗漉，渗漉速度为 2-4ml · min⁻¹ · kg⁻¹，收集渗漉液 600ml，与上述金樱子滤液合并，回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.30-1.40（50℃）的清膏，加入蔗糖 212.5g 煮沸溶解，加水至 1000ml，搅匀、滤过、灌封、灭菌，即得。

用法与用量：口服，一次 10ml，一日三次。

五、胶囊剂的制备

方法为：以上十六味，先将金缨子加水，于 90℃至沸腾温度下，煎煮 2 次，第 1 次加金缨子总重的 8-12 倍量水，第 2 次加金缨子总重的 6-10 倍量水，每次煎煮 1-3 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20（50℃），冷却，加入等量 85-95%重量百分比的乙醇，搅拌，静置 20-30 小时，滤过，滤液备用；其余十五味药材粉碎成粗粉，过 24-65 目筛，以 35-50%重量百分比的乙醇为溶剂，浸渍 24-48 小时后，进行渗漉，渗漉速度为 $2-4\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，收集渗漉液 600ml，与上述金缨子滤液合并，回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.15-1.20（50℃）的清膏；采用喷雾干燥法对得到的清膏进行干燥，向所用容器中加入辅料作为底料，浸膏作为粘合剂，制成颗粒，装成胶囊，制得胶囊剂，控制进风温度在 75-95℃，物料温度在 70-90℃，喷雾压力在 0.1-0.3 Mpa，输液频率在 10-40r/min，所述辅料为蔗糖、糊精、甜菊苷或淀粉其中的至少一种，用量为十六味药材总重量的 2.5-10%。

六、片剂的制备

方法为：以上十六味，先将金缨子加水，于 90℃至沸腾温度下，煎煮 2 次，第 1 次加金缨子总重的 8-12 倍量水，第 2 次加金缨子总重的 6-10 倍量水，每次煎煮 1-3 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20（50℃），冷却，加入等量 85-95%重量百分比的乙醇，搅拌，静置 20-30 小时，滤过，滤液备用；其余十五味药材粉碎成粗粉，过 24-65 目筛，以 35-50%重量百分比的乙醇为溶剂，浸渍 24-48 小时后，进行渗漉，渗漉速度为 $2-4\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，收集渗漉液 600ml，与上述金缨子滤液合并，回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.15-1.20（50℃）的清膏；采用喷雾干燥法对得到的清膏进行干燥，向所用容器中加入辅料作为底料，浸膏作为粘合剂，制成颗粒，压片，制得片剂，控制进风温度在 75-95℃，物料温度在 70-90℃，喷雾压力在 0.1-0.3 Mpa，输液频率在 10-40r/min，所述辅料为蔗糖、糊精、甜菊苷、淀粉其中的至少一种，用量为十六味药材总重量的 2.5-10%。

七 颗粒剂的制备

方法为：以上十六味，先将金缨子加水，于 90℃至沸腾温度下，煎煮 2 次，第 1 次加金缨子总重的 8-12 倍量水，第 2 次加金缨子总重的 6-10 倍量水，每次煎煮 1-3 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20

(50℃), 冷却, 加入等量 85-95%重量百分比的乙醇, 搅拌, 静置 20-30 小时, 滤过, 滤液备用; 其余十五味药材粉碎成粗粉, 过 24-65 目筛, 以 35-50%重量百分比的乙醇为溶剂, 浸渍 24-48 小时后, 进行渗漉, 渗漉速度为 $2-4\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 收集渗漉液 600ml, 与上述金樱子滤液合并, 回收乙醇, 浓缩至相对密度为 1.15-1.20 (50℃) 的清膏; 采用喷雾干燥法对得到的清膏进行干燥, 向所用容器中加入辅料作为底料, 浸膏作为粘合剂, 制成颗粒, 分装, 制得颗粒剂, 控制进风温度在 75-95℃, 物料温度在 70-90℃, 喷雾压力在 0.1-0.3 Mpa, 输液频率在 10-40r/min, 所述辅料为蔗糖、糊精、甜菊苷或淀粉中的至少一种, 用量为十六味药材总重量的 2.5-10%。