(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108404040 A
(43)申请公布日 2018.08.17

(21)申请号 201810299082.2

(22)申请日 2018.04.04

(71)申请人 李军
地址 102299 北京市昌平区南邵双营西路65号院7号楼3单元401

(72)发明人 李军

(74)专利代理机构 北京科家知识产权代理事务所(普通合伙) 11427
代理人 戴丽伟

(51)Int.Cl.
A61K 36/9066(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

含有姜黄提取物的药物及其制备方法和姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用

(57)摘要

本发明涉及一种含有姜黄提取物的药物及其制备方法和姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用。所述含有姜黄提取物的药物由以下重量份数的原料配制而成:30-70重量份的姜黄、10-30重量份的芥子、10-30重量份的木瓜、5-20重量份的桂枝、5-20重量份的桑枝和5-20重量份的胡椒。根据本发明的药物在不能耐受NSAIDs或甾体类的长期治疗的患者的骨关节炎和类风湿性关节炎的治疗中,是特别有效的。

CN 108404040 A

1.一种含有姜黄提取物的药物，其特征在于，由以下重量份数的原料配制而成：

30-70重量份的姜黄、10-30重量份的芥子、10-30重量份的木瓜、5-20重量份的桂枝、5-20重量份的桑枝和5-20重量份的胡椒。

2.如权利要求1所述的含有姜黄提取物的药物，其特征在于，由以下重量份数的原料配制而成：50重量份的姜黄、15重量份的芥子、15重量份的桂枝、10重量份的木瓜、5重量份的桑枝和5重量份的胡椒。

3.一种含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

按重量份数分别称取30-70重量份的姜黄、10-30重量份的芥子、10-30重量份的木瓜、5-20重量份的桂枝、5-20重量份的桑枝和5-20重量份的胡椒作为原料备用，将所述原料粉碎后分别按常规方法提取得到姜黄提取物、芥子提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、桑枝提取物和胡椒提取物，再向所述姜黄提取物、所述芥子提取物、所述木瓜提取物、所述桂枝提取物、所述桑枝提取物和所述胡椒提取物加入药学可接受的辅料制成药剂学可接受的任意剂型。

4.如权利要求3所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，将所述原料粉碎后分别进行水提取或醇提取，提取后，依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到浸膏，所得浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

5.如权利要求3所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，将所述原料分别粉碎后先进行水提取，提取后，依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第一浸膏，将所述第一浸膏再进行醇提取，提取后，依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第二浸膏，所得第二浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

6.如权利要求3所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，将所述原料分别粉碎后先进行醇提取，提取后，依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第一浸膏，将所述第一浸膏再进行水提取，提取后，依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第二浸膏，所得第二浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

7.如权利要求4至6中任一项所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，所述水提取包括：每次加入粉碎后的原料重量的10-30倍量的水，并于80℃～100℃下提取1-4次，每次提取1-3小时。

8.如权利要求4至6中任一项所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，所述醇提取包括：每次加入粉碎后的原料重量的4-15倍量的含醇容量为30-80wt％的乙醇，提取1-4次，每次提取1-3小时。

9.如权利要求3所述的含有姜黄提取物的药物的制备方法，其特征在于，所述药学可接受的辅料包括崩解剂、润滑剂、粘合剂和填充剂中的一种或几种；所述药物为口服制剂，所述口服制剂的剂型为汤剂、糖浆剂、滴丸剂、片剂、胶囊剂、丸剂或者颗粒剂。

10.姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用。

含有姜黄提取物的药物及其制备方法和姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有姜黄提取物的药物及其制备方法和姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用，尤其涉及一种用于减轻关节炎症和疼痛的含有姜黄提取物的药物及其制备方法和姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用，属于中药领域。

背景技术

[0002] 关节炎(arthritis)泛指发生在人体关节及其周围组织，由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病，可分为数十种。世界卫生组织(WHO)称关节炎为“不死的癌症”。我国约1.2亿人正在经受着骨关节炎的折磨，其发病率远超心脑血管疾病，我国50岁以上人群中半数患骨关节炎，65岁以上人群中90％女性和80％男性患骨关节炎。我国的患病率为0.34％～0.36％，严重者寿命约缩短10～15年。

[0003] 从病理学研究来看，骨关节炎是一种关节软骨变性、软骨下骨赘形成的慢性退行性疾病，关节疼痛和活动受限是其常见症状。骨关节炎软骨细胞的退化是由于一系列的机械因素、炎性介质、生化因素，尤其是基质金属蛋白酶和活性氧等共同作用导致的。在骨关节炎的病理和进展中，主要的活性氧物质为一氧化氮、过氧硝酸盐、超氧化物阴离子。关节炎临床表现为关节的红、肿、热、痛、功能障碍及关节畸形，严重者导致关节残疾、影响患者生活质量。同时，病程较长，缠绵难愈，易造成关节畸形、强直和功能丧失，致残率较高，故对其治疗的研究是现今医学热点之一。慢性关节炎就其临床特点，属祖国医学“白虎历节”、“痛风”、“痹证”范畴，因其常反复发作、预后不佳，因此治疗后期的保养甚是关键。

[0004] 目前，现代医学对慢性关节炎尚无根治方法，这种慢性疾病一直困扰着患者们，使其生活、工作都受到严重影响。骨关节炎的常规治疗涉及用镇痛药的对症治疗，以及用非甾体抗炎药物的治疗，所述治疗已知产生严重副作用，该副作用经常致使治疗中断。类似的考虑也适用于类风湿性关节炎。由于所述原因，研究还已普遍关注于植物治疗药物和天然植物疗法。

发明内容

[0005] 本发明涉及一种含有姜黄提取物的药物及其制备方法和应用，其含有姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物。所形成的药物可用于关节疼痛以及表面和深度炎症与疼痛病症的局部和全身治疗。根据本发明的药物在不能耐受NSAIDs或甾体类的长期治疗的患者的骨关节炎和类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)的治疗中，是特别有效的。

[0006] 本发明目的还在于提供一种减轻关节炎症和疼痛的含有姜黄提取物的药物。

[0007] 本发明通过如下技术方案实现。

[0008] 本发明采用的技术方案如下：

[0009] 本发明一方面提供了一种含有姜黄提取物的药物由以下重量份数的原料配制而

成:30-70重量份的姜黄、10-30重量份的芥子、10-30重量份的木瓜、5-20重量份的桂枝、5-20重量份的桑枝和5-20重量份的胡椒。

[0010] 进一步地,所述含有姜黄提取物的药物由以下重量份数的原料配制而成:50重量份的姜黄、15重量份的芥子、15重量份的桂枝、10重量份的木瓜、5重量份的桑枝和 5重量份的胡椒。

[0011] 本发明另一方面提供了一种上述药物的制备方法包括以下步骤:

[0012] 按重量份数分别称取30-70重量份的姜黄、10-30重量份的芥子、10-30重量份的木瓜、5-20重量份的桂枝、5-20重量份的桑枝和5-20重量份的胡椒作为原料备用,将所述原料粉碎后分别按常规方法提取得到姜黄提取物、芥子提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、桑枝提取物和胡椒提取物,再向所述姜黄提取物、所述芥子提取物、所述木瓜提取物、所述桂枝提取物、所述桑枝提取物和所述胡椒提取物加入药学可接受的辅料制成药剂学可接受的任意剂型。

[0013] 其中,所述药学可接受的辅料所加入的量根据药物的剂型而进行相应的调整。

[0014] 进一步地,将所述原料粉碎后进行水提取或醇提取,提取后,依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到浸膏,所得浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

[0015] 进一步地,将所述原料粉碎后先进行水提取,提取后,依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第一浸膏,将所述第一浸膏再进行醇提取,提取后,依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第二浸膏,所得第二浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

[0016] 进一步地,将所述原料粉碎后先进行醇提取,提取后,依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第一浸膏,将所述第一浸膏再进行水提取,提取后,依次合并提取液、过滤和减压浓缩得到第二浸膏,所得第二浸膏经喷雾干燥制得相应的提取物。

[0017] 其中,所述喷雾干燥的进风温度为170-180℃,且所述喷雾干燥的出风温度为 70-80℃。

[0018] 进一步地,所述水提取包括:每次加入粉碎后的原料重量的10-30倍量的水,并于80℃～100℃下提取1-4次,每次提取1-3小时。

[0019] 进一步地,所述醇提取包括:每次加入粉碎后的原料重量的4-15倍量的含醇容量为30-80wt%的乙醇,提取1-4次,每次提取1-3小时。

[0020] 进一步地,所述药学可接受的辅料包括崩解剂、润滑剂、粘合剂和填充剂中的一种或几种:所述崩解剂包括但不限于玉米淀粉、羧甲基淀粉钠;所述润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、聚乙二醇、微粉硅胶(比如二氧化硅);所述粘合剂包括但不限于麦芽糊精、微晶纤维素;且所述填充剂包括但不限于乳糖、甘露醇、蔗糖;所述药物为口服制剂,所述口服制剂的剂型为汤剂、糖浆剂、滴丸剂、片剂、胶囊剂、丸剂或者颗粒剂。

[0021] 本发明还提供了一种姜黄提取物在制备用于治疗关节炎的药物中的应用。

具体实施方式

[0022] 有关类风湿关节炎RA(Rheumatoid Arthritis)的发病机制,尽管目前尚未完全明确,但最近几年的研究表明,骨关节炎是由于一系列的机械因素、炎性介质、生化因素,尤其是基质金属蛋白酶和活性氧等共同作用导致的。在骨关节炎的病理和进展中,主要的活性氧物质为一氧化氮、过氧硝酸盐、超氧化物阴离子。这些因素不仅是参与软骨细胞凋亡的有

毒物质，而且是细胞代谢重要的信号分子。姜黄素在体外已被证明是一种有效地活性氧清除剂和活性氮提供剂。通过姜黄素抑制中性细胞和炎症相关的酶比如基质金属蛋白酶9的激活，或者增强谷胱甘肽的合成实现抗氧化作用的，这是姜黄素治疗关节炎的机制。达到缓解疼痛，改善关节灵活性并提高生活质量的目的。

[0023] 姜黄素是香料姜黄中发现的天然化合物，属于多酚类物质，是一种低分子多酚化合物。阿育吠陀(Ayurvedic)医学使用姜黄素治疗疾病已经有几个世纪的历史。传统药物中所述的用途包括消化不良、肠胃气胀和腹泻的治疗，并且尤其是长期治疗后的炎症病症和关节疼痛的治疗。已经通过体外生物化学试验或药理学确证了许多所述传统用途。

[0024] 随着现代医学对姜黄素研究的日益深入，发现姜黄素具有广泛的生理活性，具有抗发炎，抗氧化，清除自由基，抗癌，心血管保护等作用。(狄建彬，顾振纶，赵笑东，钱培刚，蒋小岗，郭次仪姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展[J].中草药.2010.41(5):附 18-21.罗廷顺，李洪文，刘正文，等.姜黄素的提取分离与药理作用研究进展[J].现代药物与临床，2011,26(2):102-107.)。有研究发现，姜黄素(Curcumin)能有效地治疗关节炎和骨关节炎引起的疼痛，抑制关节炎的病发，加强身体的柔软度。亚利桑那州的图森维生素K1研究中心的一项人类临床研究也发现，姜黄素可有效地减少膝部关节肿胀和炎症。(Funk,L.,et al.Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis.Journal of Natural Products.69(3):351-355,2006.)。姜黄素作为一种具有代表性的植物来源药物，相对于非类固醇类抗炎药物，有明显抗炎抗氧化作用且没有胃肠道等不良反应，这说明它可能成为分类固醇抗炎药物的替代品。(张锐，刘世清.姜黄素保护关节软骨抑制骨关节炎的作用和机制[J].中国组织工程研究，2015,19(2):277-282.)

[0025] 同时姜黄素作为转录因子核因子kB的抑制剂，能保护间充质干细胞免受促炎症因子的损害，从而为间充质干细胞的软骨形成创造了稳定的微环境，有助于在体外刺激软骨再生，为下一步治疗骨关节炎奠定实验基础。并胡椒提取物中的胡椒碱联合应用能大大提高单独使用姜黄素时的生物利用度，缩短达到最大血药浓度的时间。

[0026] 木瓜为蔷薇科植物贴梗海棠Chaenomeles speciosa(Sweet)Nakai的干燥近成熟果实。味酸，性温。有舒筋活络，和胃化湿的功效。用于治疗湿痹拘挛，腰膝关节酸重疼痛，暑湿吐泻，转筋挛痛，脚气水肿。

[0027] 桂枝辛、甘，温，入肺、心、膀胱经。能助正阳、通经络、散寒止痛。桂枝是中药中具有代表性的药物，是中医风湿病最常用的药物之一。能“助一身之气用”，具有“气”的五大功能，并体现了中医“致中和”的调和思想，用具有调和荣卫、温通经脉功效的桂枝进行配伍，达到治疗风湿痹病的目的，特别是在早期RA用桂枝及其类方能内和荣卫，外调阴阳。现代药理研究证实，以桂枝配伍组合方治疗类风湿关节炎等风湿免疫疾病具有抗炎镇痛、抑制促炎症细胞因子、类激素样活性，甚至有一定的阻止关节破坏，延缓病情进展的作用。

[0028] 芥子性温、味辛。有润肺化痰、消肿止痛、温中散寒、利水化瘀、通经络、消肿毒之功效，主治胃寒呕吐、心腹疼痛、肺寒咳嗽、痹症、喉痹、流痰、跌打损伤等症。《本草纲目》曰：“芥子温中散寒，清散痛肿”。芥子辛行，温通，具解毒消肿，舒经通络，活血散瘀之功。近年来针对白芥子的药理研究表明，白芥子醇提取物能明显抑制小鼠毛细血管通透性的增加，延长痛反应时间，从而达到抗炎镇痛的作用。

[0029] 桑枝味微苦，性平，归肝经，具有祛风湿，利关节的功效，用于风湿痹病，肩臂、关节

酸痛麻木。《中华人民共和国药典》(2010年版):桑枝具有祛风湿,利关节的功效。用于风湿痹病,肩臂、关节酸痛麻木。

[0030] 胡椒为胡椒科植物胡椒的干燥近成熟或成熟果实,辛,热。归胃、大肠经,有温中散寒,下气,消痰的功效。现代医学研究表明,胡椒的主要药效成分胡椒碱具有抗肿瘤、抗癫痫、抗抑郁、抗氧化、促进药物代谢等作用。胡椒碱作为生物利用度增强剂能够提高普萘洛尔、胆茶碱、姜黄素等在体内的生物利用度;

[0031] 本发明的药物具有以下有益效果:

[0032] 本发明提供的是用于减轻关节炎症和疼痛的药物,将姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物按特定比例进行复配。

[0033] 配方中的木瓜、桂枝、芥子、桑枝均具有祛风除湿、痛痹散寒止痛之功效,为中医治疗类风湿性关节炎的常用药物。到祛风利湿、通络止痛、散结消肿的功效。研究表明,白芥子中的芥子醇提取物能明显抑制小鼠毛细血管通透性的增加,延长痛反应时间,从而达到抗炎镇痛的作用。最为中医风湿病最常用的药物之一

[0034] 桂枝用于治疗“痹证”的历史悠久,现代研究表明,现代药理研究证实,以桂枝配伍组合方治疗类风湿关节炎等风湿免疫疾病具有抗炎镇痛、抑制促炎症细胞因子、类激素样活性,甚至有一定的阻止关节破坏,延缓病情进展的作用。木瓜、桑枝具有祛风湿,利关节的功效。用于风湿痹病,肩臂、关节酸痛麻木。

[0035] 本发明具有如下优点:

[0036] 1、药物的配方不仅符合中医药理论,还充分的运用了当代药理学对RA发病机制的最新认识,因此具有配方合理、疗效显著等优点。

[0037] 2、药物所用原料均安全无毒,在治疗RA的同时不会产生明显的毒副作用,且成本较低,价格低廉。

[0038] 为了更好地说明本发明的优异效果,特提供以下实施例:

[0039] 实施例1:

[0040] 将50重量份的姜黄、15重量份的芥子、15重量份的木瓜、15重量份的桂枝、5 重量份的桑枝和5重量份的胡椒的各原料分别清洗、干燥后,分别用其重量的10倍的水于80℃提取,提取3次,每次时长2h,得到的提取液,依次合并3次提取后的提取液、过滤和减压浓缩得到浸膏,所得浸膏经喷雾干燥(其中喷雾干燥的进风温度为170-180℃,且喷雾干燥的出风温度为70-80℃)分别制得姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物;将所得到的姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物与2重量份的硬脂酸镁和2重量份的二氧化硅混合后,过150目筛,混匀,均匀喷入蒸馏水,制软材,制粒、干燥、整粒,装入胶囊即得胶囊剂,过筛,装胶囊并进行灭菌。

[0041] 病例1

[0042] 患者1,男,33岁。经诊断为风湿性关节炎,经诊其症状:双膝困软、疼痛、发凉3年余,每逢天阴下雨则加重。多次服用中、西药,始终未能有效控制症状。给其服用本实施例1的产品后,每天3次,每次3粒,2周后,下肢疼痛缓解,仍发凉,二个月后下肢发软减轻,稍有力,阴雨天肢体仍发凉,服药后三个月下肢疼痛已愈,发凉减轻、不受天阴下雨影响,随访一年未见复发。

[0043] 实施例2:

[0044] 将40重量份的姜黄、25重量份的芥子、15重量份的木瓜、10重量份的桂枝、5 重量份的桑枝和5重量份的胡椒的各原料分别清洗、干燥后，分别用含醇容量为 60％(wt％)的乙醇提取，提取3次，每次提取时间为1h，每次提取采用乙醇的重量为各原料的重量的5倍；合并3次提取后的提取液、过滤和减压浓缩得到浸膏，所得浸膏经喷雾干燥(其中喷雾干燥的进风温度为170-180℃，且喷雾干燥的出风温度为70-80℃)制得姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物。将所得到的姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物过150目筛，以10％淀粉浆(称取5份淀粉，先加同比例冷水搅拌均匀，再加约淀粉重量5倍的热水边冲边搅拌，制得淀粉浆)为粘合剂制成软材，制粒、干燥、整粒，再加入2重量份的硬脂酸镁和1重量份的二氧化硅，混合均匀，压片、即得片剂。

[0045] 病例2

[0046] 患者2，女，55岁，，双侧膝关节疼痛2年+，活动受限。患者先右侧膝关节疼痛，后左侧膝关节也开始疼痛，行走及下蹲时疼痛加重。经在社区医疗机构诊断为风湿性关节炎，给予输液、口服中西药物(名、量不详)及电针、神灯、局部封闭等多种方法治疗，未见明显效果。双侧膝关节疼痛伴肿胀、伸屈不利、活动受限。给其服用本实施例2的产品后，每天3次，每次4粒，2周后诸症有所好转，关节痛减轻，仍有肿胀，屈伸时疼痛；服药3个月后关节疼痛肿胀已愈，仅感右膝压痛。随访一年未见复发。

[0047] 实施例3：

[0048] 将60重量份的姜黄、10重量份的芥子、10重量份的木瓜、5重量份的桂枝、10 重量份的桑枝和5重量份的胡椒的各原料分别清洗、干燥后，分别用其重量的10倍水于100℃提取3次，每次提取时间为2h，合并3次提取后的提取液、过滤和减压浓缩得到浸膏，所得浸膏经喷雾干燥(其中喷雾干燥的进风温度为170-180℃，且喷雾干燥的出风温度为70-80℃)制得姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物。将所得到的姜黄提取物、木瓜提取物、桂枝提取物、芥子提取物、桑枝提取物和胡椒提取物与2重量份的硬脂酸镁和1重量份的二氧化硅混合后，过150目筛，混匀，均匀喷入蒸馏水，制软材，制粒、干燥、整粒，装入胶囊即得胶囊剂，过筛，装胶囊并进行灭菌。

[0049] 病例3

[0050] 患者3，男，62岁。左肩关节疼痛，晨起时抬肩困难，初诊经按摩后好转。2月后再次出现双肩关节疼痛，并累及双手近指、掌指关节及双腕等关节，症见关节肿胀、疼痛，局部灼热，活动不利，晨僵现象明显，经医院确证为“类风湿关节炎”。服用强的松片10mg/日，氨甲喋呤片7.5mg/周3月余效果不明显。平素身体健康，家族中无类似疾病患者。给其服用本实施例3的产品后，每天3次，每次3粒，2周后，关节肿胀、疼痛减弱，夜间灼热，双臂抬升时仍感疼痛，3月后关节疼痛肿胀已愈，自感无明显不适。随访一年未见复发。

[0051] 以上所述仅为本发明的较佳实施例，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。