



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103446577 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201310395291. 4

A61K 36/11 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 09. 03

A61K 33/10 (2006. 01)

(71) 申请人 庞会心

A61K 31/737 (2006. 01)

地址 100101 北京市朝阳区北苑路 172 号欧  
陆经典 9 号楼 1103 室

A61K 31/7008 (2006. 01)

(72) 发明人 庞会心

(74) 专利代理机构 北京万科园知识产权代理有  
限责任公司 11230

代理人 刘俊玲 张亚军

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006. 01)

A23L 1/29 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 19/06 (2006. 01)

A61K 36/296 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

### (54) 发明名称

一种预防和治疗关节炎的药物组合物及其应  
用

### (57) 摘要

本发明提供一种预防和治疗关节炎的药物组  
合物,它由以下重量百分比的组分组成:氨基葡  
萄糖盐酸盐 15% ~ 35%、生物碳酸钙 20% ~ 40%、骨  
碎补提取物 5% ~ 20%、酪蛋白磷酸肽 1% ~ 5%、硫  
酸软骨素 10% ~ 20%、淫羊藿提取物 10% ~ 30%。本  
发明所述的药物组合物可以明显抑制关节炎患者  
血清及关节液中的炎症细胞因子,减轻患者的症  
状和体征,并能调节患者的免疫功能,能有效预防  
和治疗风湿、类风湿关节炎、骨关节炎、痛风性关  
节炎等疾病。本发明还提供了所述药物组合物在  
制备预防和治疗风湿、类风湿关节炎、骨关节炎、  
痛风性关节炎等疾病的药物中的应用。

1. 一种预防和治疗关节炎的药物组合物,其特征在于,它由以下重量百分比的组分组成:氨基葡萄糖盐酸盐 15% ~ 35%、生物碳酸钙 20% ~ 40%、骨碎补提取物 5% ~ 20%、酪蛋白磷酸肽 1% ~ 5%、硫酸软骨素 10% ~ 20%、淫羊藿提取物 10% ~ 30%。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量百分比的组分组成:氨基葡萄糖盐酸盐 20% ~ 30%、生物碳酸钙 30% ~ 35%、骨碎补提取物 5% ~ 10%、酪蛋白磷酸肽 1% ~ 2%、硫酸软骨素 15% ~ 20%、淫羊藿提取物 10% ~ 20%。

3. 权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量百分比的组分组成:氨基葡萄糖盐酸盐 25%、生物碳酸钙 34%、骨碎补提取物 7.5%、酪蛋白磷酸肽 2%、硫酸软骨素 17.5%、淫羊藿提取物 14%。

4. 权利要求 1 所述的药物组合物在制备预防和治疗关节炎的药物或保健品中的应用。

5. 权利要求 4 所述的应用,其特征在于:所述应用是将所述药物组合物结合常规辅料制备成制成各种制剂工艺可以接受的剂型,其中所述辅料占药物或保健品总重量的 0.5% ~ 25%。

6. 权利要求 5 所述的应用,其特征在于:所述辅料是崩解剂、填充剂、润滑剂、矫味剂或赋形剂中的一种或几种。

7. 权利要求 6 所述的应用,其特征在于:所述的崩解剂是淀粉;所述的填充剂是淀粉或糊精;所述的润滑剂是硬脂酸镁;所述的矫味剂是乳糖;所述的赋形剂是微晶纤维素。

8. 权利要求 5 所述的应用,其特征在于:所述制剂工艺可以接受的剂型是硬胶囊、片剂或颗粒剂。

## 一种预防和治疗关节炎的药物组合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,具体涉及一种可以预防和治疗关节炎的药物组合物,及其在制备预防和治疗关节炎的药物或保健品中的应用。

### 背景技术

[0002] 关节炎是指由炎症、感染、创伤或其他因素引起的关节炎性病变,属自身免疫性疾病,是中老年人常见病。其病变特征是持续性进行的滑膜炎,表现为滑膜增厚,滑液增加,血管增生,炎性细胞浸润,进而侵袭软骨及骨组织,导致关节受损。其中,吞噬细胞产生的大量氧自由基在关节炎发生发展中起着重要的作用。

[0003] 目前,西医对关节炎的治疗尚无特效药物,常规用药以激素类药物为主,其治疗目的通常是暂时止痛。另外,长期服用激素类药物会产生向心性肥胖(水牛背,满月脸),骨质疏松,免疫力低下等副作用。

[0004] 纯中药治疗关节炎疗效单一,效果缓慢,疗程长。针灸、按摩等中医理疗治疗关节炎只能是一种辅助的作用,缓解关节疼痛,没有本质的作用。

[0005] 本发明的目的是针对上述现象,旨在提供可以有效预防和治疗关节炎的药物组合物,通过化学药物与中药的有效组合,以快速有效缓解关节炎患者的临床症状,且无明显副作用。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于:提供一种预防和治疗关节炎的药物组合物,以提高对风湿、类风湿关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎等病的预防及治疗效果。

[0007] 本发明的目的通过以下技术方案实现:

[0008] 提供一种预防和治疗关节炎的药物组合物,它由以下重量百分比的组分组成:

[0009] 氨基葡萄糖盐酸盐 15%~35%、生物碳酸钙 20%~40%、骨碎补提取物 5%~20%、酪蛋白磷酸肽 1%~5%、硫酸软骨素 10%~20%、淫羊藿提取物 10%~30%。

[0010] 所述药物组合物优选由以下重量百分比的组分组成:

[0011] 氨基葡萄糖盐酸盐 20%~30%、生物碳酸钙 30%~35%、骨碎补提取物 5%~10%、酪蛋白磷酸肽 1%~2%、硫酸软骨素 15%~20%、淫羊藿提取物 10%~20%。

[0012] 所述药物组合物最优选由以下重量百分比的组分组成:

[0013] 氨基葡萄糖盐酸盐 25%、生物碳酸钙 34%、骨碎补提取物 7.5%、酪蛋白磷酸肽 2%、硫酸软骨素 17.5%、淫羊藿提取物 14%。

[0014] 本发明所述的药物组合物中,骨碎补提取物来源于水龙骨科植物槲蕨 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm. 的干燥根茎提取物,是具有统一质量标准的市售产品,为棕黄色粉剂;淫羊藿提取物来源于为小檗科植物心叶淫羊藿 (*Epimedium brevicornum* Maxim.)、箭叶淫羊藿 (*Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.)、柔毛淫羊藿 (*Epimedium pubescens* Maxim.)、巫山淫羊藿 (*Epimedium wushanense* T. S. Ying)、或朝鲜淫羊藿

(*Epimedium koreanum* Nakai) 的干燥地上部分,是具有统一质量标准的市售产品,为棕色粉末状产品。

[0015] 本发明所述药物组合物中的其他组分也均可市购获得,所述药物组合物的制备方法是将所述几种药物简单混合即可。

[0016] 本发明还提供所述药物组合物在制备预防和治疗关节炎的药物或保健品中的应用。

[0017] 所述应用是将所述药物组合物结合常规辅料制备成制成各种制剂工艺可以接受的剂型,其中所述辅料占药物或保健品总重量 0.5% ~ 25%。

[0018] 所述辅料可以是崩解剂、填充剂、润滑剂、矫味剂或赋形剂中的一种或几种。其中所述崩解剂可以是淀粉;所述填充剂可以是淀粉或糊精;所述润滑剂可以是硬脂酸镁;所述矫味剂可以是乳糖;所述赋形剂可以是微晶纤维素。

[0019] 所述制剂工艺可以接受的剂型可以是硬胶囊、片剂或颗粒剂。

[0020] 例如可以按照以下方法实现本发明药物组合物在制备预防和治疗关节炎的硬胶囊中的应用:

[0021] (1) 按配方比例称取检验合格的氨基葡萄糖盐酸盐、生物碳酸钙、骨碎补提取物、酪蛋白磷酸肽、硫酸软骨素、淫羊藿提取物,过 80 目筛,混合;

[0022] (2) 再按照所述辅料重量比例加入崩解剂和填充剂,混合均匀;

[0023] (3) 用全自动胶囊填充机填充成胶囊;

[0024] (4) 将上述胶囊整粒、抛光、包装。

[0025] 其中步骤(2)中所述填充剂、崩解剂为符合 2010 版《中国药典》药用辅料标准规定的常用药用辅料,如硬脂酸镁等。

[0026] 本发明药物组合物中,氨基葡萄糖盐酸盐具有提高免疫力、抑制、阻止炎症进程的功能,具有明显的消炎镇痛作用。氨基葡萄糖盐酸盐还能促进人体粘多糖的合成,提高关节滑液的粘性,能改善关节软骨的代谢,有利于关节软骨的修复。硫酸软骨素对改善老年退行性关节炎、风湿性关节炎有良好的效果。骨碎补提取物具有刺激骨关节软骨细胞代偿性增生作用,并能部分改善由于力学应力线改变造成关节软骨的退行性变,从而降低骨关节病变率。淫羊藿提取物具有促进骨髓细胞 DNA 的合成作用,具有良好的强筋骨、祛风湿、抗菌消炎等作用。酪蛋白磷酸肽能抑制磷酸钙沉淀的形成,使游离钙保持较高的浓度,促进钙的被动吸收和利用,并减弱破骨细胞作用及抑制骨的再吸收。生物碳酸钙是优于碳酸钙、乳酸钙等钙剂的良好钙源。

[0027] 本发明通过将上述几种药物按特定比例有机地配伍,得到一种具有显著预防和治疗关节炎的药物组合物。

[0028] 本发明药物组合物的具体效果可以通过如下实验证明:

[0029] 1 材料和方法

[0030] 1.1 动物 Wistar 大鼠,雌性,体重 180-200g,2-3 月龄;C57 纯种小鼠 18-20g,均由长沙市开福区东创实验动物科技服务部提供。

[0031] 1.2 主要试剂

[0032] BCG、LPS、Con A、BSA、放线菌素 D、TNF  $\alpha$  标准品、IL-1 标准品、IL-6、IL-8 检测试剂盒、MTT、L929 细胞株。

[0033] 受试品：由本发明实施例方法制备的样品。

[0034] 1.3 方法

[0035] 1.3.1 大鼠佐剂性关节炎动物模型的建立及实验分组

[0036] 将同一批号 BCG80℃ 灭活 1h, 用灭菌的液体石蜡配成 10g/L, 振荡混匀, 于大鼠左后足垫皮内注射 0.1ml 致炎。正常对照组注射 0.1ml 生理盐水。

[0037] 实验分组及给药剂量：(1) 正常对照组；(2) 模型对照组；(3) 低剂量组；(4) 高剂量组, 每组 8 只大鼠。低剂量组给药量相当于人体推荐剂量 (0.06g/kg·bw) 的 5 倍, 为 0.3g/kg·bw, 高剂量组相当于人体推荐剂量 (0.06g/kg·bw) 的 10 倍, 为 0.6g/kg·bw。于致炎当天高剂量组、低剂量组分别灌胃给予受试品：0.3g/kg·bw、0.6g/kg·bw, 连续 14d。正常对照组和模型对照组给予等体积的蒸馏水。于致炎后 0、5、10、15、19d 等不同时期, 进行病情观察累计关节炎指数。于实验第 19d, 将大鼠断头取血, 分离血清, 0.45 μm 滤膜过滤除菌, -20℃ 保存, 待测细胞因子。

[0038] 1.3.2 关节浸液的获取

[0039] 致炎 19d, 处死大鼠, 在踝关节上方 0.5cm 处剪下未注射佐剂侧肿胀足爪, 剥下皮肤, 用剪刀将足爪纵切, 放入 5ml 生理盐水, 于 4℃ 浸泡过夜, 离心取上清液, 过滤除菌, -20℃ 保存待测。

[0040] 1.3.3 大鼠腹腔巨噬细胞 (MΦ) 的制备及细胞因子的诱生

[0041] 大鼠腹腔 MΦ 的制备方法为在 MΦ 单层加入 LPS, 每孔 1ml, 终浓度为 30 μg/ml, 在 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 条件下, 培养 48h (TNF-α 培养 24h) 收获上清液分装待测。

[0042] 1.3.4 大鼠脾淋巴细胞的制备及细胞因子的诱生

[0043] 无菌条件下取大鼠脾脏制备单细胞悬液, 分离淋巴细胞, 用 5%FCS-RPMI1640 洗涤两次, 10%FCS-RPMI1640 调细胞浓度为  $5 \times 10^9$  个/L 加入 24 孔板, 1ml/孔加入 5mg/L Con A, 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 条件下孵育 48h, 离心, 收获上清液分装, -20℃ 保存待测。

[0044] 1.3.5 细胞因子的测定方法

[0045] 采用胸腺细胞法测定 IL-1 活性。IL-6 含量检测采用 ELISA 夹心法。IL-8 含量检测采用 ELISA 夹心法。采用 L929 细胞法测定 TNF-α 活性。

[0046] 2 结果

[0047] 2.1 受试品对大鼠模型治疗作用的观察

[0048] Wistar 大鼠注射佐剂后, 1~4d 在注射部位有急性炎症反应, 表现为红斑和肿胀；7~12d 急性炎症反应消退；12~28d 产生全身炎症变化, 在耳部、尾部、前肢和未注射佐剂的后肢均出现红斑、肿胀、血管周围炎等。治疗 19d 后, 受试品高、低剂量组大鼠 AI 较模型对照组大鼠比较明显降低。

[0049] 2.2 受试品治疗后模型大鼠血清细胞因子的变化

[0050] 由表 1 可见, 与正常对照组相比, 模型对照组大鼠血清中 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 水平明显提高, 经受试品治疗 19d 后, 血清中 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 水平明显降低。

[0051] 表 1：样品对类风湿大鼠血清细胞因子的影响

[0052]

组别	IL-1 (μg/L)	TNF-α (μg/L)	IL-6 (μg/L)	IL-8 (μg/L)
正常对照组	73.35±23.21	19.96±13.02	423.87±205.88	339.91±149.29
模型对照组	175.21±59.02 <sup>##</sup>	60.18±19.13 <sup>##</sup>	931.42±262.21 <sup>##</sup>	829.11±225.52 <sup>##</sup>
高剂量组	105.13±30.01 <sup>△△▲</sup>	31.88±16.80 <sup>△△▲</sup>	507.93±186.66 <sup>△△▲</sup>	439.33±241.37 <sup>△△▲</sup>
低剂量组	109.17±32.54 <sup>△△▲</sup>	34.01±18.06 <sup>△△▲</sup>	514.39±221.18 <sup>△△▲</sup>	444.52±241.05 <sup>△△▲</sup>

[0053] 注：与正常对照组比较<sup>##</sup>P<0.01, <sup>▲</sup>P>0.05；与模型对照组比较<sup>△△</sup>P<0.01。2.3 受试品治疗对模型大鼠关节液炎症细胞因子的影响

[0054] 受试品治疗 19d,处死动物,检测了关节浸液内炎症细胞因子的水平。结果表明受试品治疗后,大鼠关节液内 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 水平明显降低（见表 2）。

[0055] 表 2：受试样品对类风湿大鼠关节液炎症细胞因子的影响

[0056]

组别	IL-1 (μg/L)	TNF-α (μg/L)	IL-6 (μg/L)	IL-8 (μg/L)
正常对照组	150.08±17.15	20.00±11.65	409.42±197.09	310.07±178.31
模型对照组	226.71±25.68 <sup>##</sup>	56.72±15.51 <sup>##</sup>	1201.38±271.12 <sup>##</sup>	1102.58±224.23 <sup>##</sup>
高剂量组	164.79±27.84 <sup>△△▲</sup>	25.26±14.33 <sup>△△▲</sup>	598.33±209.91 <sup>△△▲</sup>	457.71±191.56 <sup>△△▲</sup>
低剂量组	169.92±28.01 <sup>△△▲</sup>	26.06±14.87 <sup>△△▲</sup>	603.16±247.47 <sup>△△▲</sup>	471.01±205.15 <sup>△△▲</sup>

[0057] 注：与正常对照组比较<sup>##</sup>P<0.01, <sup>▲</sup>P>0.05；与模型对照组比较<sup>△△</sup>P<0.01。2.4 受试品治疗后对模型大鼠腹腔巨噬细胞分泌细胞因子的影响

[0058] 从表 3 可见,模型大鼠腹腔巨噬细胞分泌细胞因子（IL-1、TNF-α、IL-6、IL-8）的能力受到显著抑制。

[0059] 表 3：受试样品对类风湿大鼠腹腔巨噬细胞分泌细胞因子的影响

[0060]

组别	IL-1 (μg/L)	TNF-α (μg/L)	IL-6 (μg/L)	IL-8 (μg/L)
正常对照组	241.71±24.43	64.68±24.77	387.21±267.54	359.01±180.03
模型对照组	324.73±26.11 <sup>##</sup>	121.10±19.76 <sup>##</sup>	1751.53±250.78 <sup>##</sup>	1300.00±287.71 <sup>##</sup>
高剂量组	259.91±29.99 <sup>△△</sup>	74.49±19.78 <sup>△△</sup>	734.08±361.56 <sup>△△</sup>	503.00±202.22 <sup>△△</sup>
低剂量组	263.31±28.36 <sup>△△</sup>	77.03±21.03 <sup>△△</sup>	750.03±341.77 <sup>△△</sup>	521.13±255.14 <sup>△△</sup>

[0061] 注：与正常对照组比较<sup>##</sup>P<0.01；与模型对照组比较<sup>△△</sup>P<0.01。

[0062] 2.5 受试品治疗后对模型大鼠脾淋巴细胞诱生 IL-6 和 IL-8 的影响

[0063] 由表 4 可见,模型大鼠脾淋巴细胞分泌 IL-6 和 IL-8 的能力显著高于正常大鼠,经受试品各组治疗后,脾淋巴细胞诱生 IL-6 和 IL-8 的能力明显受到抑制。

[0064] 表 4：受试样品对类风湿大鼠腹腔巨噬细胞分泌细胞因子的影响

[0065]

组别	IL-6 (μg/L)	IL-8 (μg/L)
正常对照组	419.00±201.18	291.66±124.44
模型对照组	849.92±241.33 <sup>##</sup>	640.30±305.25 <sup>##</sup>
高剂量组	361.02±208.11 <sup>△△▲</sup>	339.01±226.73 <sup>△△▲</sup>
低剂量组	418.00±239.93 <sup>△△▲</sup>	356.48±188.00 <sup>△△▲</sup>

[0066] 注：与正常对照组比较<sup>##</sup>P<0.01, <sup>▲</sup>P>0.05；与模型对照组比较<sup>△△</sup>P<0.01。

[0067] 3 结论

[0068] 经本发明实施例四制备的受试品治疗后,大鼠血清及关节液内炎症细胞因子的水平明显降低,腹腔 MΦ 以及脾淋巴细胞分泌炎症细胞因子的能力显著受到抑制。表明本发明的药物组合物具有广泛的免疫抑制作用,能够降低炎症细胞因子炎症介质的水平,从而阻止骨质破坏的发生和发展,因而具有良好的抗炎作用,能够有效预防和治疗关节炎。

### 具体实施方式

[0069] 以下以实施例的方式进一步详细说明本发明的技术方案。

[0070] 各实施例中所用的药物均为市售产品。例如,氨基葡萄糖盐酸盐、生物碳酸钙、骨碎补提取物、酪蛋白磷酸肽、硫酸软骨素、淫羊藿提取物均可以购自长沙康隆生物制品有限公司。

[0071] 实施例一

[0072] 1. 称取氨基葡萄糖盐酸盐 110g、生物碳酸钙 135g、骨碎补提取物 30g、酪蛋白磷酸肽 4.5g、硫酸软骨素 70g、淫羊藿提取物 46.5g 分别菌检,过 80 目筛,合格备用。

[0073] 2. 将步骤 1 中所述各物质混合均匀,即得到本发明的药物组合物。

[0074] 实施例二

[0075] 1. 称取氨基葡萄糖盐酸盐 85g、生物碳酸钙 100g、骨碎补提取物 60g、酪蛋白磷酸肽 5g、硫酸软骨素 45g、淫羊藿提取物 100g 分别菌检,过 80 目筛,合格备用。

[0076] 2. 将步骤 1 中所述各物质混合均匀,即得到本发明的药物组合物。

[0077] 实施例三

[0078] 1. 将氨基葡萄糖盐酸盐 90g、生物碳酸钙 115g、骨碎补提取物 50g、酪蛋白磷酸肽 6g、硫酸软骨素 54g、淫羊藿提取物 80g 分别菌检,过 80 目筛,合格备用。

[0079] 2. 将步骤 1 中所述各物质混合均匀,即得到本发明的药物组合物。

[0080] 实施例四

[0081] 1. 将实施例一中制备的组合物中再加入 4g 硬脂酸镁。

[0082] 2. 用全自动胶囊机将步骤 1 得到的混合物填充成胶囊,每粒胶囊内容物为 400mg,共制得 1000 粒。

[0083] 3. 将步骤 2 中所得胶囊整粒、抛光、检验、包装。

[0084] 实施例五

[0085] 1. 将实施例二制备的组合物与 120g 淀粉、30g 微晶纤维素和 5g 硬脂酸镁,分别菌检后备用；

[0086] 2. 将步骤 1 中所述各物质(硬脂酸镁除外)混合均匀,用 60% ~ 80% 乙醇制粒,干燥,加入硬脂酸镁,混匀,压制成片剂 1000 片。