

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/352
A61K 31/7048 A61P 19/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310115979.9

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1568965A

[22] 申请日 2003. 12. 26
[21] 申请号 200310115979.9
[71] 申请人 吴英萍
地址 130033 吉林省长春市经济技术开发区
仙台大街 2888 号
[72] 发明人 吴英萍

[74] 专利代理机构 吉林长春新纪元专利代理有限
责任公司
代理人 余 岩

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 一种治疗骨质疏松症的药物及其制备方法

[57] 摘要

一种治疗骨质疏松症的药物，它主要是由大豆总黄酮、淫羊藿总黄酮制成，将大豆总黄酮、淫羊藿总黄酮加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠适量混合均匀，用 50% - 95% 乙醇制粒，50℃ - 90℃ 干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁适量混合均匀，即得本发明药物的活性组分。 本发明选用大豆、淫羊藿采用先进的动态提取工艺，使该药既具有雌性激素样作用又具有补肾壮骨作用，通过生物力学检测的各项参数计算，证明了本发明药物具有提高骨强度、韧性和减少骨吸收等作用。 经药理、药效试验表明：该药有较好的生理作用，而且无毒副作用，疗效显著。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种治疗骨质疏松症的药物，其特征在于：它主要是由下列重量份的原料制成：

大豆总黄酮 50-200 份 淫羊藿总黄酮 20-100 份。

2、权利要求 1 所述药物的制备方法，它包括下列步骤：

a) 称取各原料大豆总黄酮、淫羊藿总黄酮，备用；

b) 将所述重量配比的大豆总黄酮、淫羊藿总黄酮加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠适量混合均匀，用 50%-95%乙醇制粒，50℃-90℃干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁适量混合均匀，即得本发明药物的活性组分。

3、根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松症的药物，其特征在于：大豆总黄酮制备工艺如下：

取大豆 100-500 份，压榨得豆粕，将豆粕用 50%-90%乙醇回流提取 2-6 次，合并提取液并过滤，再用 50%-90%乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，干燥，粉碎，过筛，即得。

4、根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松症的药物，其特征在于：淫羊藿总黄酮制备工艺如下：

取淫羊藿 50-120 份，加水煎煮 2-6 次，合并煎煮液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，加入 50%-90%乙醇，滤过，滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，加蒸馏水 10-50 份使溶解，过滤，滤液用蒸馏水洗脱，弃取水洗脱液，最后用 50%-90%乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液浓缩成稠膏，干燥，粉碎，过筛，即得。

一种治疗骨质疏松症的药物及其制备方法

技术领域：

本发明属于中药领域，尤其是涉及一种以天然中草药为原料制备的治疗骨质疏松症的药物及其制备方法。

背景技术：

骨质疏松症是一种随年龄增长而出现的常见性老年性疾病，尤以中老年妇女为多见，其临床表现为腰酸背痛，四肢乏力，骨骼疼痛，重者导致骨折及其并发症，目前国内尚无特效的中药制剂。临床上常用的治疗骨质疏松症的药物如骨松宝等多从补钙、补肾壮阳入手，疗效不十分明显。随着人口寿命的增长，老年人数的增多，这种病的危害越来越严重。因此，寻找一种有效治疗骨质疏松症的中药是当前医学界的重要课题之一。

发明内容：

本发明所要解决的技术问题是提供一种疗效显著、无毒副作用的治疗骨质疏松症的药物及其制备方法。

中医理论认为，肾主骨，生髓藏精，肾精神气充实，则骨髓生化有源，骨骼坚固，强健有力，若肾气不足，肾精亏虚，则骨髓乏源，骨骼失养，从而导致骨质疏松症。根据中医辨证施治的原则，发明人在临床实践中通过大量病例总结以及通过药理药效学试验，研制出了

治疗骨质疏松症的药物。

本发明药物是由下列重量份的原料制成的：

大豆总黄酮 50-200 份 淫羊藿总黄酮 20-100 份

制备方法：

按上述重量份称取原料，加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠适量混合均匀，用 50%-95%乙醇制粒，50℃-90℃干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁适量混合均匀，即得本发明药物的活性组分。

大豆总黄酮制备：取大豆 100-500 份，压榨得豆粕，将豆粕用 50%-90%乙醇回流提取 2-6 次，合并提取液并过滤，再用 50%-90%乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，干燥，粉碎，过筛，即得。

淫羊藿总黄酮制备：取淫羊藿 50-120 份，加水煎煮 2-6 次，合并煎煮液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，加入 50%-90%乙醇，滤过，滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1-2 的稠膏，加蒸馏水 10-50 份使溶解，过滤，滤液用蒸馏水洗脱，弃取水洗脱液，最后用 50%-90%乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液浓缩成稠膏，干燥，粉碎，过筛，即得。

本发明药物的活性组分可以加入制备不同剂型时所需的各种常规辅料，以常规的中药制剂方法制备成任何一种常用口服剂型，如片剂、颗粒剂、胶囊剂等。

本发明选用淫羊藿是由于淫羊藿是传统的补肾壮阳药，在肾虚症的临床治疗中，应用甚广。而老年性骨质疏松症与肾阳虚症关系又很

密切，所以选用大豆、淫羊藿采用先进的动态提取工艺，使该药既具有雌性激素样作用又具有补肾壮骨作用，通过生物力学检测的各项参数计算，证明了本发明药物具有提高骨强度、韧性和减少骨吸收等作用。经药理、药效试验表明：该药有较好的生理作用，而且无毒副作用，疗效显著。

具体实施方式：

以下通过试验例来进一步阐述本发明所述药物的有益效果，这些试验例包括了本发明药物（以下简称骨宝听肾）的药效学试验和临床疗效观察试验。

（一）药效学试验：实验采用与主症相关的两种骨质疏松模型，观察作用。采用 14 月龄雄性大鼠，去势 2 个月以后造成骨质疏松模型，以骨宝听肾粉连续灌胃给药 2 个月，结果表明：与去势组比较骨形成率和矿化沉积率明显增加，骨小梁面积出现正平衡，对大鼠骨生长有明显的促进作用。同时骨宝听肾粉可提高骨的强度、韧性、骨密度，促进骨细胞的功能，特别是使钙化骨的形成增加。

1. 总有效部位群对去卵巢雌性大鼠骨质疏松模型的影响

取雌性大鼠 50 只，摘除双侧卵巢，另取 10 只大鼠，不摘除卵巢，作为假手术组。手术动物分组，每组 8 只，共分 5 组，第 1、2、3 组为总有效部位群高、中、低剂量组，第 4 组为阳性药物组，第 5 组为模型对照组。其余为假手术组。

剂量 (mg/kg)	动物 数	ALP (U/L)	p3- (mmol/L)	Ca++ (mmol/L)	Na+ (mmol/L)	E2
250	8	154.7± 54.62	1.48±0.20	2.4±0.72	83.3± 35.99	16.7±4.66
125	8	133.0± 65.46	1.41±0.19	2.5±0.43	77.0± 45.88	14.4±1.45
62.5	8	129.9± 20.34	1.20±0.18	1.8±0.40	68.9± 46.60	13.6±2.26
6750	8	137.1± 59.17	1.47±0.31	2.3±0.79	112.3± 50.5	12.9±2.43
模型对 照组	10	106.2± 50.22	1.09±0.36	1.7±0.55	68.3± 30.30	11.6±1.80
假手术 组	8	166.1± 95.85	1.54±0.36	2.5±0.41	108.2± 47.0	16.7±6.68

实验结果表明，总有效群高、中、低剂量对去卵巢大鼠致骨质疏松模型的血清中，Ca⁺⁺及血清雌二醇含量均有明显的增高作用，与模型对照组比较 P<0.05、P<0.01，高剂量组对骨组织 Ca 含量亦有一定的增高作用。

2. 总有效部位群对维甲酸致大鼠骨质疏松模型的影响

取雄性大鼠 80 只，随机分成 6 组，第 1、2、3 组为总有效部位群高、中、低剂量组，第 4 组为阳性药物组，第 5 组为模型对照组，第 6 组为正常对照组，除第 6 组 5 只外，其余 5 组每组 15 只，第 1-5 组给 1%羧甲基纤维素钠配制的维甲酸 70mg/kg，第 6 组给 1%羧甲基纤维素钠 10mg/kg，给药 4 周后处死大鼠，将其左胫骨放入低温冰箱冻存，供骨密度测定。

组别	剂量 (mg/kg)	例数	骨密度 (g/cm ²)
1	250	8	0.2135±0.0114
2	125	8	0.1876±0.0141
3	62.5	8	0.1768±0.0142
阳性药物组	6750	8	0.1657±0.0106
模型组	赋性剂	8	0.1560±0.0121
正常对照组	赋性剂	5	0.2215±0.0182

实验结果表明,模型组大鼠与正常对照组相比较,骨密度明显下降,胫骨干骺端骨小梁数目减少。从骨密度测量结果看,各组的骨密度值显著高于模型组,其中以中、高剂量组最为显著,进一步证明了总有效部位群对维甲酸复制的骨质疏松模型治疗是有效的。

3. 总有效部位群对阳虚小鼠模型的影响

取小白鼠 60 只,雄性,随机分为 6 组,每组 10 只,前 5 组小鼠每天肌肉注射氢化可的松 0.75mg/只,第 6 组每天肌肉注射生理盐水 0.15ml/只,连续 10 天。第 11 天停止注射开始给药,第 1-3 组为总有效部位群高、中、低剂量,第 4 组为阳性药物,第 5 组为模型对照组,第 6 组为正常对照组,处死动物,取脾、睾丸称重,结果见下表:

组别、剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	体重增长值 (g)	脾系数 (mg/10g 体 重)	睾丸系数 (mg/10g 体 重)
360	10	0.95±1.46	49.72±6.587	49.5±6.956
180	10	0.65±0.97	50.89±7.63	48.72±6.977
90	10	0.80±1.78	52.11±6.456	49.50±6.956
阳性药物组 9750	10	-0.15±1.599	49.95±6.423	48.42±6.977
模型对照组	10	-1.41±1.161	43.10±7.208	50.71±4.822
正常对照组	10	1.35±1.180	62.90±8.49	60.32±6.69

结果表明,总有效部位群组对阳虚小鼠的体重及脾重均有一定的增重作用,对睾丸有作用趋势,但与对照组比较无统计学意义。

4. 总有效部位群对去卵巢小鼠的影响

取雌性小鼠 50 只,摘除双侧卵巢,另取 10 只小鼠,不摘除卵巢,作为假手术组。手术动物分组,每组 8 只,共分 5 组,第 1、2、3 组为总有效部位群高、中、低剂量组,第 4 组为阳性药物组,第 5 组为模型对照组。其余为假手术组。连续给药 15 天后,将各组小鼠置于 1.5m 高 0.5m 的细绳上爬行,记录每只小鼠上绳至自动掉地的时间为抗疲劳耐力,处死后取子宫称重。结果见下表:

组别、剂量 (mg/kg)	动物数	爬绳时间 (S)	子宫系数 (g/10g 体重)
360	10 只	592.3±93.2	25.59±4.35
180	10 只	592.7±88.8	24.26±4.37
90	10 只	537.6±64.3	25.29±4.65
阳性药物组	10 只	566.1±66.3	23.90±4.35
模型组	10 只	499.4±96.2	20.60±1.88
假手术组	10 只	602.7±78.0	25.51±3.43

结果表明,总有效群三个剂量对去卵巢小鼠有明显的提高抗疲劳能力,并对子宫重量有显著的增加作用。

5. 对小鼠耳廓微循环的影响

将小鼠随机分为 5 组,每组动物 8 只,1-3 组为总有效部位群高、中、低剂量组,剂量分别为 360mg/kg、180 mg/kg、90 mg/kg,第 4 组为阳性药物组,第 5 组为对照组。连续给药 7 天后,用 1:1000 肾上腺素 0.1ml/10g 造成小鼠血瘀模型,观察微循环情况。结果表明总有效部位群中 360mg/kg 剂量组可明显增大小鼠耳廓细动脉和细动脉

血管口径及毛细血管开放量,说明总有效群具有明显的改善小鼠耳廓微循环的作用。

6. 抗炎作用 对大鼠棉球肉芽组织增生的影响

组别、剂量 (mg/kg)	动物数	棉球肉芽肿重量	抑制率 (%)
250	10 只	31.1±8.63	28.67
125	10 只	32.2±9.52	26.15
62.5	10 只	32.9±10.66	24.54
氢化可的松 200	10 只	26.2±6.44	39.91
对照	10 只	43.6±8.12	

结果表明,总有效部位群 250mg/kg、125 mg/kg 两种剂量对棉球肉芽组织增生具有明显的抑制作用,但作用不如阳性对照组。

7. 对小鼠免疫功能的影响 总有效部位群对小鼠体内炭粒廓清功能的影响

组别、剂量 (mg/kg)	动物数	K 值	A 值
360	10 只	0.0402±0.0100	6.06±0.68
180	10 只	0.0320±0.0090	5.69±0.51
90	10 只	0.0300±0.0076	5.69±0.52
阳性药物 9750	10 只	0.0440±0.0139	6.18±0.86
对照组	10 只	0.0286±0.0121	5.62±0.97

结果表明,总有效部位群 360mg/kg、180 mg/kg 组可明显提高对单核巨噬细胞的吞噬功能,与对照组比较 $P<0.001$ 。

8. 总有效部位群对醋酸致小鼠扭体反应的影响

组别、剂量(mg/kg)	动物数	扭体次数
360	10 只	20.1±3.84
180	10 只	24.7±3.83
90	10 只	24.0±3.77
阿司匹林 200	10 只	18.1±6.01
对照组	10 只	25.0±4.03

结果表明，总有效部位群高、中、低剂量组均可减少醋酸致小鼠扭体次数，但统计学处理无意义。

以下通过实施例来进一步阐述本发明药物的制备方法。

实施例 1 本发明药物片剂的制备

将大豆总黄酮 50g，淫羊藿总黄酮 100g，加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀，用 70%乙醇制粒，40℃干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁混合均匀，压片，即得。

实施例 2 本发明药物的胶囊剂制备

将大豆总黄酮 140g，淫羊藿总黄酮 30g，加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀，用 75%乙醇制粒，45℃干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁混合均匀，干燥，装入胶囊，即得。

实施例 3 本发明药物的颗粒剂制备

将大豆总黄酮 200g，淫羊藿总黄酮 20g，加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀，用 90%乙醇制粒，85℃干燥，整粒，与十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁混合均匀，加入糖粉和糊精，制成颗粒，即得。