

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103417763 B

(45) 授权公告日 2015.09.09

(21) 申请号 201310296716.6

审查员 束云

(22) 申请日 2013.07.16

(73) 专利权人 李青平

地址 266024 山东省青岛市市北区宁夏路
14 号乙三单元 301 户

(72) 发明人 王永炎 张占军 徐世军

(74) 专利代理机构 成都金英专利代理事务所

(普通合伙) 51218

代理人 袁英

(51) Int. Cl.

A61K 36/884(2006.01)

A61P 19/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101690793B B, 2011.09.21, 全文 .

彭丽红,等. 骨质疏松症的中医药治疗研究
进展. 《西北药学杂志》. 2013, 第 28 卷 (第 1
期), 第 98-101 页 .

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种治疗骨质疏松的药物组合物及其制备方
法和用途

(57) 摘要

本发明属于中药技术领域, 具体提供了一种
治疗骨质疏松的药物组合物, 原料药由泽泻、仙灵
脾和木瓜组成, 其重量配比范围为泽泻 5-40 重量
份, 仙灵脾 10-30 重量份, 木瓜 10-30 重量份。本
发明还提供了该药物组合物的制备方法和具体用
途。本发明药物组合经药效实验证明能够提高骨
质疏松模型大鼠的骨密度, 明显改善骨质疏松的
相关症状, 对骨质疏松症具有较好的治疗作用。

1. 一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:它是由以下原料及重量比组成:泽泻 5-40 重量份,仙灵脾 10-30 重量份,木瓜 10-30 重量份。
2. 根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻 10-35 重量份,仙灵脾 15-25 重量份,木瓜 15-25 重量份。
3. 根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻 15-30 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份。
4. 根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻 30 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份。
5. 根据权利要求 1 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻 25 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份。
6. 一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻提取物 5-40 重量份,仙灵脾提取物 10-30 重量份,木瓜提取物 10-30 重量份,所述泽泻提取物的制备方法为:称取原料药泽泻,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得泽泻提取物;所述仙灵脾提取物的制备方法为:称取原料药仙灵脾,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得仙灵脾提取物;所述木瓜提取物的制备方法为:称取原料药木瓜,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得木瓜提取物。
7. 根据权利要求 6 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物,其特征在于:所述的各原料的重量份数比为:泽泻提取物 30 重量份,仙灵脾提取物 20 重量份,木瓜提取物 20 重量份,所述泽泻提取物的制备方法为:称取原料药泽泻,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得泽泻提取物;所述仙灵脾提取物的制备方法为:称取原料药仙灵脾,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得仙灵脾提取物;所述木瓜提取物的制备方法为:称取原料药木瓜,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得木瓜提取物。
8. 一种制备权利要求 1 ~ 7 中任意一项权利要求所述的治疗骨质疏松的药物组合物的方法,其特征在于:它包括以下步骤:
 - S1 :按组分及重量比称取原料;
 - S2 :将原料混合均匀后,加入药学上可接受的辅料制备成药学上常用的药物制剂。
9. 根据权利要求 8 所述的一种治疗骨质疏松的药物组合物的制备方法,其特征在于:所述的药物制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂或口服液。
10. 如权利要求 1 ~ 7 中任意一项权利要求所述的药物组合物在制备治疗骨质疏松药物中的用途。

一种治疗骨质疏松的药物组合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗骨质疏松的药物组合物，尤其是涉及一种治疗骨质疏松的中药组合物及其制备方法和用途，属于中药技术领域。

背景技术

[0002] 骨质疏松症是以骨组织显微结构受损，骨矿成分和骨基质等比例地不断减少，骨质变薄，骨小梁数量减少，骨脆性增加和骨折危险度升高的一种全身骨代谢障碍的疾病。骨质疏松症分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症两大类。原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症（I型）、老年性骨质疏松症（II型）和特发性骨质疏松（包括青少年型）三种。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后5-10年内，老年性骨质疏松症一般指老人70岁后发生的骨质疏松，而特发性骨质疏松主要发生在青少年。骨质疏松症除了主要与绝经和老年有关的原发性骨质疏松外，还可能由多种疾病引起，称为继发性骨质疏松症。

[0003] 骨质疏松症可导致骨强度减弱和骨折发生率增高，骨折是骨质疏松症最常见和严重的并发症，好发于髋部、桡骨远端和脊柱等部位，不仅严重影响了老年人的身体健康与生活质量，而且还是老年人致残、致死的主要原因之一。据调查统计女性骨质疏松症在50岁以后至80岁，其发病率由20%增至80%，而80岁以上则高达70%。骨质疏松及其并发症是造成老年人健康受损及死亡的重要原因之一。由于骨质疏松症的广泛流行及危害性，原发性骨质疏松目前已成为我国乃至全球性的公共卫生问题，对骨质疏松的防治，已成为现代医学亟待解决的重要课题。

[0004] 目前市面上常选用双膦酸盐类（如阿仑膦酸盐、唑来膦酸钠、利塞膦酸钠）、降钙素类及雌激素类药物进行治疗，但这些药物副作用较大，使治疗药物的选择上带来了一定的限制，目前对骨质疏松症的中医中药机制研究和治疗方法的研究有了一定的进展，治疗方法大体可分为补肾温阳、滋阴益肾、补脾益气、气血双补、强筋健骨、活血止痛等，并对中老年和绝经期患者具有良好的疗效。已有不少研究表明，补肾可以补骨，通过补肾可以促进骨折的愈合，防止骨质增生和骨质疏松，减少骨的病变。现在临幊上常常选用市售中成药骨松宝颗粒进行对症治疗，取得了较好的临幊疗效，该中成药配方由淫羊藿、续断、知母、地黄、三棱、莪术、川芎、赤芍及牡蛎组成。中国专利201210148462.9公开了一种防治骨质疏松的药物，该药物由骨碎补10-20份、挂金灯20-30份、红花10-30份、蛇床子20-50份、川芎5-15份、千年健5-15份、牛膝5-10份、女贞子10-20份和虎杖10-20份组成。专利200910093707.0公开了一种治疗骨质疏松的中药，该中药由杜仲4-30份、当归4-30份、三七3-20份、熟地5-40份、灵芝2-12份、山茱萸4-30份和牛膝4-30份组成。专利201210508232.9公开了一种治疗骨质疏松的中药，该中药由黄芪6-10、五味子8-12、枳实6-10、仙灵脾4-8、川牛膝6-10、穿山甲8-12、菟丝子4-8、鸡血藤13-17、制首乌8-12、独角牛6-10、小石松4-8、沙糖木13-17、葫芦巴8-12、玫瑰花1-5、骨碎补13-17组成。虽然上述专利技术对骨质疏松症有不同程度的疗效，但是由于其药味多，配方复杂，原料消耗大，在产业化生产时很难控制产品质量，保持产品稳定。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于解决现有技术的不足,提供一种治疗骨质疏松的药物组合物,该药物组合物的配比能提高泽泻、仙灵脾和木瓜三味药物的治疗作用而起到协同增效的作用。该药物组合物是由以下原料及重量比组成:泽泻 5-40 重量份,仙灵脾 10-30 重量份,木瓜 10-30 重量份;优选地,泽泻 10-35 重量份,仙灵脾 15-25 重量份,木瓜 15-25 重量份;优选地,泽泻 15-30 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份;优选地,泽泻 30 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份;优选地,泽泻 25 重量份,仙灵脾 20 重量份,木瓜 20 重量份。

[0006] 本发明所述治疗骨质疏松的药物组合物除了以仙灵脾、泽泻、木瓜原药材投料的形式外,还可以采用以仙灵脾、泽泻、木瓜(有效部位)投料的形式,因此本发明进一步公开了一种治疗骨质疏松的提取物药物组合物,该药物组合物的原料组成为:泽泻提取物 5-40 重量份,仙灵脾提取物 10-30 重量份,木瓜提取物 10-30 重量份;优选地,泽泻提取物 30 重量份,仙灵脾提取物 20 重量份,木瓜提取物 20 重量份。

[0007] 本发明的目的还在于提供一种制备本发明药物组合物制备方法,它包括以下步骤:

[0008] S1:按组分及重量比称取原料;

[0009] S2:将原料混合均匀后,加入药学上可接受的辅料制备成药学上常用的药物制剂。

[0010] 本发明的药物组合物可以根据制药领域的常规方法制备成任何一种药剂学上所述的剂型;药物组合物可以通过口服、吸入或肠外给药等方式施用于患者。

[0011] 所述的药学上常用的药物制剂类型包括:口服给药时使用的片剂、泡腾片、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆、口服液等;在肠外给药时使用的冻干粉针及注射液等。

[0012] 该药物组合物用于在制备治疗骨质疏松药物中的用途。

[0013] 为使上述剂型能够实现,需在制备这些剂型时加入药学可接受的辅料,例如:填充剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、基质等。填充剂包括:淀粉、预胶化淀粉、乳糖、甘露醇、甲壳素、微晶纤维素、蔗糖等;崩解剂包括:淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠等;润滑剂包括:硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石粉、二氧化硅等;助悬剂包括:聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、蔗糖、琼脂、羟丙基甲基纤维素等;粘合剂包括,淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等;甜味剂包括:糖精钠、阿斯帕坦、蔗糖、甜蜜素、甘草次酸等;矫味剂包括:甜味剂及各种香精;防腐剂包括:尼泊金类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸及其盐类、苯扎溴铵、醋酸氯乙定、桉叶油等;基质包括:虫蜡等。

[0014] 泽泻提取物的制备:称取原料药泽泻,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得泽泻提取物。

[0015] 仙灵脾提取物的制备:称取原料药仙灵脾,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得仙灵脾提取物。

[0016] 木瓜提取物的制备:称取原料药知母,以 70%-95% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1-2h,滤过,合并滤液,减压浓缩得稠浸膏,经喷雾干燥后得浸膏粉即制得知母提取物。

[0017] 本发明所述的泽泻提取物、仙灵脾提取物及木瓜提取物,其制备提取方法可以选用乙醇回流提取、浸泡提取、超声提取或渗漉提取等常规任意一种方法提取;更进一步的,

原料药经提取后还可经纯化、精制处理,如过大孔树脂柱。

[0018] 本发明所述仙灵脾为小檗科植物心叶淫羊藿,具有补肾阳,强筋骨,祛风湿的功效;泽泻为泽泻科植物,具有利水、渗湿、泄热之功效,用于水肿、小便不利、痰饮、泄泻、湿热带下、淋浊等;木瓜为蔷薇科木瓜,具有舒筋活络,除湿和胃之功,用于风湿痹痛、筋脉拘挛、脚气肿痛及吐泻转筋。

[0019] 本发明药物组合物经过药效学验证的有益效果是:

[0020] 在相同剂量条件下仙灵脾、泽泻和木瓜单独应用时对骨质疏松模型大鼠的相关指标改善作用不明显,对骨质疏松症没有明显的治疗作用,将仙灵脾、泽泻和木瓜按本发明的比例进行配伍组合后对骨质疏松模型大鼠的相关指标改善作用则,对骨质疏松症具有明显的治疗作用,进而说明仙灵脾、泽泻和木瓜通过本发明的比例进行配伍组合后有协同增效的作用。本发明提取物高、中剂量组的治疗作用最为明显,与骨松宝颗粒具有同等的治疗效果,为临床用药提供了一种新的选择。

具体实施方式

[0021] 下面结合具体实施例进一步详细描述本发明的技术方案,但本发明的保护范围不局限于以下所述。

[0022] 实施例 1

[0023] 称取原料泽泻 5kg,仙灵脾 10kg,木瓜 10kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0024] 实施例 2

[0025] 称取原料泽泻 10kg,仙灵脾 15kg,木瓜 15kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0026] 实施例 3

[0027] 称取原料泽泻 15kg,仙灵脾 20kg,木瓜 20kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0028] 实施例 4

[0029] 称取原料泽泻 20kg,仙灵脾 20kg,木瓜 20kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0030] 实施例 5

[0031] 称取原料泽泻 25kg,仙灵脾 20kg,木瓜 20kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成颗粒剂。

[0032] 实施例 6

[0033] 称取原料泽泻 30kg,仙灵脾 20kg,木瓜 20kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成颗粒剂。

[0034] 实施例 7

[0035] 称取原料泽泻 35kg,仙灵脾 25kg,木瓜 25kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成胶囊剂。

[0036] 实施例 8

[0037] 称取原料泽泻 40kg,仙灵脾 30kg,木瓜 30kg,按照常规工艺方法加入辅料制备成

胶囊剂。

[0038] 实施例 9

[0039] 称取原料泽泻提取物 5kg, 仙灵脾提取物 10kg, 木瓜提取物 10kg, 按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0040] 实施例 10

[0041] 称取原料泽泻提取物 15kg, 仙灵脾提取物 20kg, 木瓜提取物 20kg, 按照常规工艺方法加入辅料制备成片剂。

[0042] 实施例 11

[0043] 称取原料泽泻提取物 30kg, 仙灵脾提取物 20kg, 木瓜提取物 20kg, 按照常规工艺方法加入辅料制备成颗粒剂。

[0044] 实施例 12

[0045] 称取原料泽泻提取物 35kg, 仙灵脾提取物 25kg, 木瓜提取物 25kg, 按照常规工艺方法加入辅料制备成胶囊剂。

[0046] 实施例 13

[0047] 称取原料泽泻提取物 40kg, 仙灵脾提取物 30kg, 木瓜提取物 30kg, 按照常规工艺方法加入辅料制备成胶囊剂。

[0048] 下面通过具体的药学试验来证明本发明的有益效果：

[0049] 一、本发明药物对抗骨质疏松大鼠模型的试验

[0050] 1 实验材料

[0051] 1.1 实验动物

[0052] 雌性未育 SPF 级 SD 大鼠 120 只, 体重 200±20g, 均由四川省医学科学院实验动物研究所提供, 动物许可证号 :SCXK(川)2009-23, 在室温 22-24℃, 明暗周期 12h/12h 条件下饲养, 自由饮水摄食。

[0053] 1.2 实验药物

[0054] 药物组合物 : 泽泻 3kg, 仙灵脾 2kg, 木瓜 2kg, 以 8 倍水煎煮 1 小时, 提取 2 次, 合并煎液, 将所得药液用双层纱布过滤, 浓缩成 0.5g/ml 的药液, 4℃ 保存备用, 即为药物组合物高剂量(取部分药液加入同体积生理盐水, 混匀, 即为组合物中剂量; 再从中剂量组取部分药液加入同体积生理盐水, 混匀, 即为组合物低剂量)。

[0055] 骨松宝颗粒, 由贵州富华药业有限责任公司生产, 批准文号 : 国药准字 Z52020005, 批号 : 20111223。

[0056] 提取物组 : 称取原料泽泻提取物 300g, 仙灵脾提取物 200g, 木瓜提取物 200g, 均匀混合后加入蒸馏水配制成 0.5g/ml 的药液, 4℃ 保存备用。(取部分药液加入同体积生理盐水, 混匀, 即为提取物中剂量; 再从中剂量组取部分药液加入同体积生理盐水, 混匀, 即为提取物低剂量组)。

[0057] 仙灵脾组 : 2kg 仙灵脾以 8 倍水煎煮 1 小时, 提取 2 次, 合并煎液, 将所得药液用双层纱布过滤, 浓缩成 0.5g/ml 的药液, 4℃ 保存备用。

[0058] 泽泻组 : 2kg 以 8 倍水煎煮 1 小时, 提取 2 次, 合并煎液, 将所得药液用双层纱布过滤, 浓缩成 0.5g/ml 的药液, 4℃ 保存备用。

[0059] 木瓜组 : 2kg 以 8 倍水煎煮 1 小时, 提取 2 次, 合并煎液, 将所得药液用双层纱布过

滤,浓缩成 0.5g/ml 的药液,4℃保存备用。

[0060] 1.3 动物模型

[0061] 首先用 100g/L 水合氯醛按 300mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,由腹正中切口,钝性分离腹肌腹膜后进腹,找到卵巢将之摘除,缝合切口,术后 1 周拆线。

[0062] 1.4 实验方法及分组

[0063] 本实验共分为 12 组,每组 10 只,即正常对照组、模型对照组、组合物高、中、低剂量组、骨松宝颗粒组、提取物高、中、低剂量组、仙灵脾组、泽泻组和木瓜组。正常对照组:按照正常饮食,不做任何特殊处理。模型组的麻醉方法、手术路径均同上造模方法,切除卵巢,术后一周后灌胃给予 2ml/ 天的生理盐水,每天一次,连续 3 个月。其余各治疗组的麻醉方法、手术路径同上造模方法,切除卵巢,术后一周后灌胃给予剂量 2ml/ 天的药液,每天一次,连续 3 个月。术后及给药期间不限饲料及水,术后 3 个月为实验观察期。

[0064] 2 实验观察指标

[0065] 骨密度:灌胃结束后将各组大鼠麻醉,用双能 X 射线骨密度仪测定各组大鼠全身骨密度。

[0066] 血清钙、磷含量测定:于实验结束后,用水和氯醛麻醉大鼠,采用颈动脉导管引流取血清备用,分离出血清待测,其中血钙测定采用甲基百里酚蓝(MTB)法,血磷测定采用钼酸法,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

[0067] 血清碱性磷酸酶含量测定:用对硝基苯磷酸二钠法,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

[0068] 3 统计学处理

[0069] 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据统计处理。

[0070] 4. 结果

[0071] 4.1 对实验大鼠骨密度的影响

[0072] 表 1 对实验大鼠骨密度的影响 ($\bar{x} \pm S$)

[0073]

组 别	N (只)	骨密度 (g/cm ²)
-----	-------	--------------------------

[0074]

		大腿	脊柱	全身
正常对照组	10	0.210±0.045	0.201±0.047	0.255±0.070
模型对照组	10	0.162±0.062▲	0.160±0.051▲	0.204±0.068▲
组合物高剂量	10	0.191±0.063*	0.188±0.038*	0.246±0.055*
组合物中剂量	10	0.192±0.044*	0.186±0.046*	0.245±0.041*
组合物低剂量	10	0.183±0.051*	0.178±0.042*	0.230±0.046*
提取物高剂量	10	0.192±0.053*	0.193±0.065*	0.248±0.048*
提取物中剂量	10	0.193±0.064*	0.190±0.065*	0.247±0.065*
提取物低剂量	10	0.187±0.045*	0.180±0.065*	0.245±0.046*
骨松宝颗粒	10	0.186±0.047*	0.179±0.063*	0.235±0.047*
仙灵脾组	10	0.173±0.046	0.174±0.037	0.221±0.065
泽泻组	10	0.170±0.045	0.172±0.036	0.217±0.038
木瓜组	10	0.169±0.041	0.170±0.043	0.223±0.054

[0075] 注 :与正常对照组比较,▲P<0.05 ;与模型组比较,*P<0.05

[0076] 由表 1 可知,相对于正常对照组,模型组大鼠的大腿、脊柱及全身骨密度均有不同程度的下降(p<0.05),表现出明显的骨质疏松改变。相对于模型对照组,药物组合物高、中、低剂量组、提取物高、中、低剂量组、骨松宝颗粒组对大鼠的大腿、脊柱及全身骨密度均有不同程度的增高作用(p<0.05),表明对骨质疏松有治疗作用,其中提取物高、中剂量组作用最为明显。仙灵脾组、泽泻组和木瓜组对大鼠的大腿、脊柱及全身骨密度有升高趋势,但无统计学意义。

[0077] 4.2 对实验大鼠血清骨钙素、钙、磷的影响

[0078] 表 2 对实验大鼠血清骨钙素、钙、磷的影响($\bar{x} \pm S$)

[0079]

组 别	N (只)	血 清 骨 钙 素 (ng/ml)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)
正常对照组	10	1.867±0.072	1.943±0.064	2.217±0.104
模型对照组	10	1.514±0.065▲	1.673±0.076▲	1.812±0.087▲
组合物高剂量	10	1.786±0.084*	1.920±0.082*	2.104±0.064*
组合物中剂量	10	1.765±0.067*	1.913±0.077*	2.086±0.073*
组合物低剂量	10	1.754±0.075*	1.834±0.074*	1.982±0.081*
提取物高剂量	10	1.809±0.083*	1.925±0.062*	2.131±0.058*
提取物中剂量	10	1.782±0.065*	1.918±0.064*	2.105±0.056*
提取物低剂量	10	1.764±0.075*	1.901±0.058*	2.085±0.067*
骨松宝颗粒	10	1.768±0.058*	1.856±0.085*	2.026±0.056*

[0080]

仙灵脾组	10	1.627±0.043	1.735±0.071	1.872±0.081
泽泻组	10	1.653±0.056	1.702±0.084	1.902±0.075
木瓜组	10	1.721±0.073	1.728±0.086	1.885±0.072

[0081] 注 :与正常对照组比较,▲P<0.05 ;与模型组比较,*P<0.05

[0082] 由表2可知,相对于正常对照组,模型组大鼠血清骨钙素、钙、磷的含量均下降。相对于模型对照组,药物组合物高、中、低剂量组、提取物高、中、低剂量组、骨松宝颗粒组均能不同程度的升高大鼠血清骨钙素、钙、磷的含量(p<0.05),其中提取物高、中剂量组作用最为明显。仙灵脾组、泽泻组和木瓜组对大鼠血清骨钙素、钙、磷的含量有一定的升高趋势,但是作用不明显,无统计学意义。

[0083] 上述实验结果表明,在相同剂量条件下仙灵脾、泽泻和木瓜单独应用是对骨质疏松模型大鼠的相关指标改善作用不明显,对骨质疏松症没有明显的治疗作用,将仙灵脾、泽泻和木瓜按本发明的比例进行配伍组合后对骨质疏松模型大鼠的相关指标改善作用则,对骨质疏松症具有明显的治疗作用,进而说明仙灵脾、泽泻和木瓜通过本发明的比例进行配伍组合后有协同增效的作用。本发明提取物高、中剂量组的治疗作用最为明显,与骨松宝颗粒具有同等的治疗效果。

[0084] 二、本发明药物对小鼠疼痛阈值的测定试验

[0085] 1 实验材料

[0086] 1.1 实验动物

[0087] 雌性昆明小鼠 110 只,体重 20±2g,均由四川省医学科学院实验动物研究所提供,动物许可证号 :SCXK(川)2010-12,在室温 22-24℃,明暗周期 12h/12h 条件下饲养,自由饮水摄食。

[0088] 1.2 实验药物及分组

[0089] 本实验共分为 11 组,每组 10 只,即正常对照组、组合物高、中、低剂量组、骨松宝颗粒组、提取物高、中、低剂量组、仙灵脾组、泽泻组和木瓜组。将上述各组药物按照成人用药

剂量换算成小鼠用量 2.5g/kg/d 的生药剂量灌胃给药,每次灌胃 0.2ml,空白对照组灌胃给予相同剂量的生理盐水。

[0090] 1.3 动物模型及试验方法

[0091] 将水浴锅加适量水,水温控制在 (55±0.5) °C,取 1000ml 的玻璃烧杯,使其底面与水浴锅内水充分接触,将其固定,预热 10min,每次取取小鼠一只放于烧杯内,小鼠出现舔足的时间记为该鼠的痛阈值 (s)。凡痛阈值小于 5s 或大于 50s 或在烧杯内经常跳跃者均弃之不用。给药前测定每只小鼠的正常痛阈值,给药后 30min 再测其痛阈值的变化。痛阈值大于 60s 以 60s 记。

[0092] 2 实验观察指标

[0093] 测定给药前后痛阈值的变化,计算提高痛阈值及痛阈值提高率。提高痛阈值 (s)=给药前痛阈值 (s)-给药后痛阈值 (s);痛阈提高率 (%)=(提高痛阈值 / 给药前痛阈值)×100%。

[0094] 3 实验结果

[0095] 空白组给药前后痛阈值没有明显变化,其余各治疗组用药前后痛阈值有不同程度的变化。结果见表 3。

[0096] 表 3 给药前后痛阈值变化情况 (±S)

[0097]

组 别	给药前痛阈值 (S)	给药后痛阈值 (S)	提高痛阈值(S)	提高痛阈率 (%)
正常对照组	30.32±3.12	30.64±3.64	0.32	1.05
组合物高剂量	30.24±3.56	39.92±4.76*	9.68	32.01
组合物中剂量	30.12±4.30	38.78±3.58*	8.66	28.75
组合物低剂量	29.78±3.58	36.54±4.67*	6.76	22.69
提取物高剂量	30.42±3.63	40.96±4.55*	10.54	34.65
提取物中剂量	30.33±4.76	38.54±3.34*	8.21	27.00
提取物低剂量	30.38±4.73	36.48±4.56*	6.10	20.07
骨松宝颗粒	30.31±3.57	37.76±5.78*	7.45	24.58
仙灵脾组	30.52±4.35	34.63±4.45	4.11	13.46
泽泻组	31.46±4.67	35.86±6.77	4.40	13.98
木瓜组	30.36±3.86	34.95±5.37	4.59	15.12

[0098] 注:与用药前比较, *P<0.05

[0099] 上述试验结果表明在相同剂量条件下,单独应用仙灵脾、泽泻及木瓜时,给药前后的痛阈值变化不明显,当仙灵脾、泽泻及木瓜组合配伍后则能明显提高给药前后的疼痛阈值,说明本发明药物组合物具有镇痛作用。本发明组合物高中剂量组、提取物高中剂量组作用最为明显,其镇痛作用优于骨松宝颗粒。

[0100] 中成药骨松宝颗粒配方由淫羊藿、续断、知母、地黄、三棱、莪术、川芎、赤芍及牡蛎组成,本发明药物组合物仅由仙灵脾、泽泻和木瓜三味常规药物组成,与现有同类治疗骨质

疏松中成药相比，本发明药物组成简单，价格低廉，整体使用的药材量明显减少，且通过实验证具有较好的治疗骨质疏松和镇痛的临床疗效，本发明为临床提供了新的用药选择，同时也节约了药材的使用量，达到了节约资源，降低能耗的目的。