



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103083376 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201210177843. X

(22) 申请日 2012. 06. 01

(71) 申请人 洪铁

地址 130021 吉林省长春市朝阳区富锦路
1266 号

(72) 发明人 洪铁

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 李红团

(51) Int. Cl.

A61K 36/236(2006. 01)

A61P 11/02(2006. 01)

A23L 1/29(2006. 01)

A23L 2/38(2006. 01)

A61K 125/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

可用于治疗鼻炎的藁本提取物

(57) 摘要

本发明提供了一种可用于治疗鼻炎的藁本提取物,涉及含水溶剂提取藁本(包括莫本 *Ligusticumsinense* Oliv. 不辽莫本 *Ligusticumjeholense* Nakai et Kit. 吧和新疆藁本 *Conioselinum inatum* (Spreng.) Thell) 植物得到的水提取物、其制备方法、含有这种水提取物的组合物以及水提取物和组合物用于预防和治疗鼻炎的用途。水提取物包含香豆素类、内酯类、生物碱、多酚类、黄酮类、有机酸类、肤类、糖类。实验表明提取物无毒,具有预防或治疗鼻炎的功效。

1. 一种用于预防或治疗鼻炎的组合物,其含有用含水溶剂提取藁本植物材料获得的藁本水提取物,任选地,还含有赋形剂或者载体。
2. 权利要求 1 的组合物,其中,所述组合物是药物组合物、保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。
3. 权利要求 1 的组合物,其中所述藁本植物材料是藁本全草。权利要求 1 的组合物,所述藁本植物材料是根和根茎。
4. 权利要求 1 的组合物,其中所述含水溶剂是水或酸化的水或碱化的水或者含有机溶剂的水溶液或酸化的或碱化的含有有机溶剂的水溶液。
5. 权利要求 5 的组合物,其中有机溶剂是甲醇、乙醇、丙醇、丙酮或者正丁醇或它们的任何组合。
6. 用含水溶剂提取藁本植物材料获得的藁本水提取物或者权利要求 1-6 任何一项的组合物在制备由于预防或治疗鼻炎的药物中的用途。
7. 权利要求 7 的用途,其中所述藁本植物材料是藁本全草。权利要求 7 的用途,所述藁本植物材料是根和根茎。权利要求 7 的用途,其中所述含水溶剂是水或酸化的或碱化的水或者含有机溶剂的水溶液或酸化的或碱化的含有有机溶剂的水溶液有机溶剂。
8. 权利要求 10 的用途,其中有机溶剂是甲醇、乙醇、丙醇、丙酮或者正丁醇或它们的任何组合。
9. 藁本植物材料或者提物物用于生产可用于预防或治疗鼻炎的组合物中的用途。
10. 权利要求 12 的用途,其中所述提取物是水提取物。权利要求 12 的用途,其中所述组合物是药物组合物,保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。

可用于治疗鼻炎的藁本提取物

技术领域

[0001] 本发明涉及藁本提取物。特别地,本发明涉及用含水溶剂提取藁本(包括藁本 *Ligusticum sinense* Oliv 和辽藁本 *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag 和新疆藁本 *Conioselinum uaginat*um(Spreng.)Thell) 植物材料得到的水提取物、其制备方法、含有这种水提取物的组合物以及水提取物和组合物用于治疗鼻炎的用途。

发明内容

[0002] 本发明采用水及含有有机溶剂的水溶液提取物三种藁本植物(包括 *Ligusticum sinense* Oliv 和 *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag 和 *Conioselinum uaginat*um(Spreng.)Thell) 全草获得提取物。该三种提取物具有较强的改善卵蛋白(ova) 诱导的小鼠及豚鼠鼻炎的作用,经文献检索,未见藁本植物(包括 *Ligusticum sinense* Oliv 和 *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag 和 *Conioselinum uaginat*um(Spreng.)Thell) 与本研究相同的报道,本研究属于首次发现该植物具有预防或治疗鼻炎的活性。

[0003] 本发明体现在以下编号的段落中:

[0004] 1. 一种制备藁本的水提取物的方法,包括:获得藁本植物材料;用含水溶剂提取藁本植物材料,获得藁本的水提取物。

[0005] 2. 段落1的方法,其中用含水溶剂提取藁本植物材料包括:(1)在适当条件下用含水溶剂提取藁本植物材料;(2)分离液相和固相;(3)任选地,重复步骤(1)和(2)一次或多次(例如重复1-数次、1-5次、1-2次、2-5次、3次、4次);(4)任选地,合并液相;和(5)任选地,将由步骤(2)或者步骤(4)得到的液相浓缩。

[0006] 3. 段落2的方法,其中步骤(1)中所述适当条件包括:温度为大约0-100°C,例如大约60-100°C,优选90-100°C,也可以是大约0-60°C;压力为大约0.1个大气压-5个大气压,例如大约0.5个大气压-3个大气压,例如大约1个大气压,方便的大约常压;煎煮时间是至少大约0.15小时,长至例如10小时,例如大约0.15小时-1小时,大约0.5小时-3小时,例如大约0.5、1、2、3小时,或者其中任何时间,优选不短于1小时;藁本植物材料与水溶剂的重量体积比为大约1:1到大约1:100(千克/升),例如大约1:1到大约1:50、大约1:2到大约1:40,优选大约1:5到大约1:20,更优选大约1:5到大约1:15(千克/升);优选在浸泡时搅拌。

[0007] 4. 段落2-3任一项的方法,其中步骤(2)中分离通过过滤,离心、自然沉降等来实现。

[0008] 5. 段落2-4任一项的方法,其中步骤(5)的浓缩是减压浓缩,温度可以在大约0°C到大约80°C,优选不超过大约60°C,例如室温到大约60°C,例如大约30-60°C,如大约55°C,步骤(5)可以是冷冻干燥。

[0009] 6. 段落1-5任一项方法,其中所述藁本是 *Ligusticum sinense* Oliv 和 *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag 和 *Conioselinum uaginat*um(Spreng.)Thell。

[0010] 7. 段落1-6任一项方法,其中所述藁本植物材料是藁本的全草,例如根和根茎。

[0011] 8. 段落 1-7 任一项的方法,其中所述含水溶剂是水或酸化的水或碱化的水或者含有有机溶剂的水溶液或酸化的或碱化的含有有机溶剂的水溶液;其中有机溶剂可以是甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮或正丁醇或它们的任何组合。

[0012] 9. 段落 1-7 任何一项的方法,其中在含有水溶剂提取藁本植物材料之前可以预先用有机溶剂提取。有机溶剂包括但不限于:石油醚、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮或正丁醇或它们的任何组合等。

[0013] 10. 藁本的水提物。

[0014] 11. 段落 10 的水提物,其是通过段落 1-9 任何一项的方法获得的。

[0015] 12. 可通过段落 1-9 任何一项的方法获得的藁本的水提物。

[0016] 13. 一种组合物,其含有段落 10-12 任何一项的藁本水提物。

[0017] 14. 段落 13 的组合物,它还含有赋形剂或者载体。

[0018] 15. 段落 13 或 14 的组合物,它是药物组合物、保健组合物、或者饮料组合物。

[0019] 16. 段落 10-12 任何一项的藁本水提物或者段落 13 或者 14 的组合物在制备用于治疗鼻炎中的用途。

[0020] 17. 藁本植物材料或者其提取物(优先水提物)用于生产可用于治疗鼻炎的组合物中的用途。

[0021] 18. 段落 16 的用途,其中所述组合物是药物组合物、保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。

[0022] 19. 治疗鼻炎的方法,包括向患者给予藁本植物材料或者其提取物(优选水提物)或者含有这种提取物或者其它有藁本植物材料加工后的产品。

[0023] 本发明的这种提物物的组合物或者其它方面将在下文中说明,但是它们不应当理解为是对本发明范围的限制。

[0024]

具体实施方式

[0025] 本发明一个目的是获得藁本植物(包括*Ligusticum sinense* Oliv和*Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag和*Conioselinum uaginatatum*(Spreng.)The11)水提物及含有有机溶剂的水提物及含有有机溶剂的水提物,这些提取物由于鼻炎治疗。

[0026] 因此,第一方面,本发明涉及一种制备藁本的水提物(或者浸出物)的方法,包括:获得藁本植物材料。有含有水溶剂提物(或者浸出)藁本植物材料。获得藁本的水提物。本发明的方法用于从藁本植物材料中提取可用于治疗鼻炎的活性成分。

[0027] 可通过煎煮法、浸法、渗漉法、或水蒸气蒸馏法等提取(或者浸出)藁本植物材料。

[0028] 在一个具体实施方案中,用含水溶剂提物藁本植物材料包括:(1)在适当的条件下用含水溶剂煎煮藁本植物材料;(2)分离液相和固相;(任选地,重复步骤(1)和(2)一次或多次(例如重复1-数次、1-5次、1-2次、2-5次、3次、4次);(4)任选地,合并液相;和(5)任选地,将由步骤(2)或者步骤(4)得到的液相浓缩。

[0029] 在步骤(1)中,所述适当条件可通过试验确定。温度为大约0-100℃,例如大约60-100℃,优选90-100℃,也可以是大约0-60℃;。压力大约0.1个大气压-5个大气压,例如大约0.5个大气压-3个大气压,例如大约一个大气压,方便的是大约常压。煎煮时间是至

少大约 0.15 小时,长至例如 10 小时,例如大约 0.15 小时-1 小时,大约 0.5 小时-3 小时,例如大约 0.5、1、2、3 小时,或者其中任何时间,优选不短于 1 小时;藁本植物材料与水溶剂的重量体积比为大约 1 : 1 到大约 1 : 100(千克/升),例如大约 1 : 1 到大约 1 : 50、大约 1 : 2 到大约 1 : 40,优选大约 1 : 5 到大约 1 : 20,更优选大约 1 : 5 到大约 1 : 15(千克/升);优选在浸泡时搅拌。

[0030] 步骤 (2) 中的分离可通过本领域已知的任何方法来实现,包括但不限于,过滤、离心、自然沉降等。步骤 (5) 的浓缩可通过本领域已知的任何方法来实现。这种浓缩没有特别的限制,前提是不破坏活性成分。例如,该浓缩可以是减压浓缩。温度可以在大约 0°C 到大约 80°C,例如大约室温到大约 80°C,优选不超过大约 60°C;例如大约 0°C 到大约 60°C;例如大约 50-60°C,如大约 55°C。步骤 (5) 的浓缩也可以是冷冻干燥。

[0031] 一种常见的方法是蒸发,例如常压蒸发,减压蒸发,薄膜蒸发等。

[0032] 浓缩之后之后可以进行干燥,例如常压干燥,减压干燥,喷雾干燥,冷冻干燥等。干燥不是必须步骤,但在某些实施方案中优选。

[0033] 在有些实施方案中,浓缩步骤也可以省略。例如,可以直接使用浸出液,例如直接给患者服用或者直接作为原料制备含有藁本的组合。

[0034] 本发明的水提取物(如煎煮液或者浓缩干燥之后的浸膏)还可以进一步进行纯化。这可以采用本领域已知的许多纯化方法中的一种或几种来进行。在纯化过程中,最好检测活性成分的存在。

[0035] 本发明中,所述藁本植物材料可以是 *Ligusticum sinense* Oliv 和 *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag 和 *Conioselinum uaginatatum* (Spreng.) Thell 或者是它们的组合。

[0036] 本发明方法中,所述藁本植物材料可以是藁本植物全株或任何部分,例如其器官、组织、或细胞,包括花、果实、种子、茎、叶、根,优选是藁本的地下部分,如根和根茎。藁本植物材料可以是药材,也可以是生药。藁本植物材料可以是组织培养物、细胞培养物。藁本植物可以是天然的或者转基因的。藁本材料可以是干燥的或者新鲜的。

[0037] 本发明的提取方法中,所述藁本植物材料可以是经过预先处理的。这些处理包括物理处理、化学处理、生物处理等。例如:藁本植物材料可以是预先进行简单洗涤、粉碎。在一个实施方案中,在用含水溶剂提取藁本植物材料之前可以预先用有机溶剂提取。有机溶剂包括但不限于:石油醚、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、甲醇、乙醇、丙醇。异丙醇、丙酮、或正丁醇或它们的任何组合等,如乙醚,如乙醇如 95% 的乙醇。

[0038] 本发明中,所述“含水溶剂”是任何含水的溶剂,它可以是水或者含有有机溶剂的水溶液;其中有机溶剂可以是甲醇、乙醇、丙醇、丙酮或正丁醇或者它们的任何组合。水可以是例如蒸馏水、离子交换水、或者自来水。含水溶剂还可以添加了适当其它物质的提取用水。其它物质可以是例如有机溶剂、缓冲剂、酸或碱等。优选地,所述含水或者含有有机溶剂的水溶液。含水溶剂中水的含量(体积比)可以是例如至少大约 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者更高,优选至少大约 10%,更优选至少大约 20%、50% 或者更多。

[0039] 另一方面,本发明涉及藁本的水提取物(或者水浸出物)。

[0040] 本发明的藁本的“水提取物(或者水浸出物)”是指通过用含水溶剂(如水或者含有

有机溶剂的水),从藁本植物材料中提取的藁本提取物,该藁本提取物可用于治疗鼻炎。

[0041] 本发明的水提取物可以通过以上定义的本发明提取方法获得。

[0042] 在另一方面,本发明涉及可通过任何一种本发明的方法获得的藁本的水提取物。

[0043] 例如,可通过煎煮法、浸渍法、渗漉法、或水蒸汽蒸馏法等提取(或者浸出)藁本植物材料,得到浸出液。然后,任选地进行浓缩、干燥、或者纯化、或者它们的任何组合。

[0044] 所得浸出物或纯化产物可以进一步配制成目的组合物,如药物组合物、保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。

[0045] 本发明提取物中主要含有香豆素、内酯、生物碱、多酚、黄酮、有机酸、糖和肽类成分。

[0046] 本发明的提取物具有改善过敏性鼻炎的作用,其可用于制备治疗预防或治疗鼻炎的药品,包括口服药和注射剂,也可制备保健品。

[0047] 在另一方面,本发明涉及含有本发明藁本水提取物的组合物。优选地,该组合物还含有赋形剂或载体。

[0048] 在具体实施方案中,所述组合物是药物组合物、保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。

[0049] 将本发明藁本水提取物配制成目的组合物的方法是本领域已知的。根据不同的需要,本发明所属领域技术人员可以选择适当的添加物、配制方法、剂型、单位剂量等。

[0050] 当本发明组合物是药物组合物时,可以含有适当的药用赋形剂、载体或者稀释剂。可采用制药领域公知的技术进行制剂。

[0051] 本发明药物组合物可以采用多种剂型,这往往取决于给药途径。例如,本发明藁本水提取物可以用于制备治疗鼻炎的药品,包括口服药和胃肠外给药用制剂,如注射剂。本发明药物组合可以通过多种途径给药,例如口服、胃肠外给药等。给药方案和剂量取决于多种因素,如给药途径、患者健康情况等,并且可由医生确定。剂量范围可以由本领域技术人员通过常规实验确定。

[0052] 另一方面,本发明涉及藁本提取物或者藁本水提取物的组合物在制备用于治疗鼻炎的药物中的用途。

[0053] 另一方面,本发明涉及藁本植物材料或者其提取物(优选水提取物)用于生产可用于鼻炎的组合物中的用途。所述组合物优选是药物组合物、保健组合物、食品组合物、或者饮料组合物。另一方面,本发明涉及一种治疗鼻炎的方法,包括向患者给予藁本植物材料或者其提取物(包括水提取物)或者含有这种提取物的组合物或者其它由藁本材料加工后的产品。

[0054] “患者”包括任何动物,优选哺乳类动物,特别是宠物、饲养动物。在一个优选实施方案里,患者是人。“患者”可以是患有或者怀疑患有鼻炎的个体或者是正常个体。因此,本发明的藁本植物材料或者提取物(优选水提取物)或者含有这种提取物的组合物或者其它由藁本植物材料加工后的产品的用途不仅包括治疗,也包括预防鼻炎。

[0055] 实施例 1

[0056] 藁本(Ligusticum sinense Oliv)根及根茎 1kg,加入 95%乙醇 8L 回流提取。过滤,合并滤液,离心,上清液 45℃减压浓缩到乙醇提取浸膏 51 克,得率 5.1%。乙醇提取后的残渣 1kg 用蒸馏水 8L 煎煮 1hr,残渣每次用 4L 蒸馏水连续煎煮两次,每次 1hr,过滤,合

并滤液,减压浓缩,55℃烘干得水提浸膏 110.3 克,得率 11.03%。

[0057] 辽藁本 (*Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag) 根及根茎 1kg 采用同样方法提取,醇提取物得率 4.8%,水提提取物得率 10.2%。

[0058] 新疆藁本 (*Conioselinum uaginatatum*(Spreng.)The11) 根及根茎 1kg 采用同样方法提取,醇提取物得率 5.5%,水提提取物得率 12.3%

[0059] 实施例 2

[0060] 对三种藁本的水提物进行定性检验,分析结果如下:

[0061]

- | | |
|--------------------------|-----|
| 1. 碘化铋钾沉淀反应:(生物碱) | 阳性 |
| 2. 茚三酮显色反应:(肽,氨基酸) | 阳性 |
| 3. 三氯化铝显色反应:(黄酮类) | 阳性 |
| 4. α -萘酚显色反应:(糖类) | 阳性 |
| 5. 溴酚蓝显色反应:(有机酸) | 阳性 |
| 6. 三氯化铁反应:(多酚和鞣质) | 阳性 |
| 7. 异羟肟酸铁反应:(内酯、香豆素类) | 阳性 |
| 8. 荧光鉴别(香豆素类) | 蓝绿色 |

[0062] 定性检查结果表明这两种藁本水提物中均含有香豆素、内酯、生物碱、多酚、黄酮、有机酸、糖及肽类化合物。

[0063] 实施例 3

[0064] 将大鼠随机分为 6 组,每组 10 只,分别为空白对照组、模型组、治疗药物藁本高、中、低剂量组和息斯敏组。除空白对照组给予等体积的生理盐水外,其它 5 组以 0.3mg, Al(OH) 3300mg,加入 1ml 生理盐水制成的混悬液腹腔注射,隔天 1 次,共 8 次。从第 16 天开始以 5% OVA 生理盐水溶液滴鼻,每侧鼻孔 50ul,每天 1 次,共。10 次。正常对照组以等体积的生理盐水代替。滴鼻激发后,观察大鼠在 30min 内喷嚏的次数、搔鼻的强度、观察结束后用滤纸反复汲取鼻腔内分泌物,汲取前后的差值计为鼻腔分泌物量。采用叠加法计算总分,总分超 6 分为模型成功。鼻痒:无搔鼻 0 分,轻度搔鼻 1 分,频繁搔鼻(每分钟 10~20 次)2 分,搔鼻不止 3 分;喷嚏:无喷嚏 0 分,打喷嚏 1~3 个 1 分,4~10 个 2 分,大于 11 个 3 分;鼻涕:无鼻涕 0 分,流至前鼻孔 1 分,超出前鼻孔 2 分,鼻涕流满 3 分。模型成功后,灌胃给予藁本 (*Ligusticum sinense* Oliv) 高剂量组 1g/kg、中剂量组 0.5g/kg、低剂量组 0.25g/kg(水提物的量按实施例 1 的水提物浸膏的量计算)、息斯敏组 0.3mg/kg,连续给药 10 天。结果见表 1、2、3、4

[0065] 表 1 大鼠喷嚏数比较 ($\bar{X} \pm s$)

[0066]

组别	n	剂量	积分
空白对照组	10	-	3.23±1.38
模型组	10	-	29.30±3.74###
低剂量组	10	0.25g/kg	12.35±3.84**
中剂量组	10	0.5g/kg	6.87±3.12**
高剂量组	10	1g/kg	5.87±2.68**
息斯敏组	10	0.3mg/kg	4.35±2.75**

[0067] 与空白对照组相比 ### $p < 0.001$ 与模型组比较 ** $p < 0.01$

[0068] 表 2 给药期间内大鼠搔鼻强度比较

[0069]

组别	n	剂量	-	+	++	+++
空白对照组	10	-	93	7	0	0
模型组	10	-	1	12	37	50###
低剂量组	10	0.25g/kg	10	45	37	8**
中剂量组	10	0.5g/kg	22	50	23	5**
高剂量组	10	1g/kg	36	62	2	0**
息斯敏组	10	0.3mg/kg	42	56	1	1**

[0070]

[0071] 与空白对照组相比 ### $p < 0.001$ 与模型组比较 ** $p < 0.01$

[0072] 表 3 大鼠鼻腔分泌物 ($\bar{X} \pm s$)

[0073]

组别	n	剂量	鼻腔分泌物量
空白对照组	10	-	4.14±2.89
模型组	10	-	17.27±4.13###
低剂量组	10	0.25g/kg	9.62±3.31**
中剂量组	10	0.5g/kg	6.11±3.08**
高剂量组	10	1g/kg	5.72±2.89**
息斯敏组	10	0.3mg/kg	5.37±2.03**

[0074] 与空白对照组相比 ### $p < 0.001$ 与模型组比较 ** $p < 0.01$

[0075] 表 4 大鼠给药前后积分表 ($\bar{X} \pm s$)

[0076]

组别	n	剂量	给药前积分	给药后积分
正常对照组	10	-	4.31±2.31	4.42±2.62
模型组	10	-	7.69±3.68	8.21±4.32#
低剂量组	10	0.25g/kg	7.88±3.81	5.12±3.62*
中剂量组	10	0.5g/kg	7.29±3.43	4.80±3.21*
高剂量组	10	1g/kg	7.90±3.84	4.68±3.72*
息斯敏组	10	0.3mg/kg	7.63±4.08	4.53±3.24*

[0077] 与空白对照组相比 # $p < 0.05$ 与模型组比较 * $p < 0.05$

[0078] 表 5 大鼠血清组胺、IgE 含量 ($\bar{X} \pm s$)

[0079]

组别	n	剂量	组胺 (mg/L)	IgE (pg/ml)
正常对照组	10	-	6.13±0.68	27.69±2.31
模型组	10	-	13.38±1.29###	63.38±4.96###
低剂量组	10	0.25g/kg	7.58±0.82*	43.88±3.63▲
中剂量组	10	0.5g/kg	6.95±0.76**	39.47±3.21▲▲
高剂量组	10	1g/kg	6.42±0.68**	32.43±2.98▲▲
息斯敏组	10	0.3mg/kg	6.28±0.70**	30.97±2.68▲▲

[0080] 与空白对照组相比 ### $p < 0.001$ 与模型组比较 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; ▲ $p < 0.05$, ▲▲ $p < 0.01$

[0081] 实施例 4

[0082] 藁本水提物 200g, 药用淀粉适量, 两者充分混合, 装胶囊, 制成 100 粒胶囊, 每粒重 0.25 克, 含藁本水提取物 200 毫克。