



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107802676 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201610828000.X

A23L 33/125 (2016.01)

(22) 申请日 2016.09.14

A61K 125/00 (2006.01)

A61K 135/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107802676 A

(56) 对比文件

CN 104693249 A, 2015.06.10

CN 104693249 A, 2015.06.10

CN 101554370 A, 2009.10.14

(43) 申请公布日 2018.03.16

(73) 专利权人 甘肃奇正藏药有限公司

地址 730100 甘肃省兰州市榆中县奇正大道

温小成等. 紫丁香根部与枝条总酚、单宁与总黄酮含量研究.《青海大学学报(自然科学版)》.2015,第33卷(第1期),第21-26页.

(72) 发明人 张樱山 张国霞 路杰 陈丽娟

审查员 李博

(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 李敏

(51) Int. Cl.

A61K 36/63 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

一种紫丁香提取物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开一种紫丁香提取物及药物,属于中药制剂技术领域。本发明紫丁香提取物为紫丁香的干燥主干和/或枝干和/或根的提取物。本发明紫丁香提取物具有很好的具有镇静、安神的功效,满足了临床需要,具有显著改善睡眠作用,具有广泛的应用前景和使用人群。

1. 一种具有镇静、安神功能的紫丁香提取物,其特征在于,以干燥主干和/或枝干和/或根为原料;

所述紫丁香提取物含有如下成分:3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃;开环异落叶松树脂酚;2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇;2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃;2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇,萜澄茄素;紫丁香苷;

所述紫丁香提取物的制备方法包括:将1kg紫丁香主干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的水煎煮3次,每次煎煮1小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物;或者,

将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的50%乙醇回流提取3次,每次提取1小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物;或者,

将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的75%乙醇回流提取3次,每次提取1小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

2. 根据权利要求1所述的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物,其特征在于,按照重量百分含量计,所述提取物含有如下成分:3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃0.50~8.00%;开环异落叶松树脂酚0.50~8.00%;2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇0.50~6.00%;2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃0.30~6.00%;2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇0.30~5.50%;萜澄茄素0.30~5.50%;紫丁香苷0.05~0.15%。

3. 权利要求1或2所述的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物在制备治疗具有镇静、安神功能的药物中的应用。

4. 采用权利要求1或2所述的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物制备的具有镇静、安神功能的药物。

## 一种紫丁香提取物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药组合物技术领域,涉及一种具有镇静安神功能的紫丁香提取物。

### 技术背景

[0002] 紫丁香(*Syringa oblata* Lindl.)为木犀科丁香属落叶灌木或小乔木,又称丁香、华北紫丁香、百结、情客、龙梢子。紫丁香原产中国华北地区,在中国已有1000多年的栽培历史,是中国的名贵花卉,高1.5-4米,树皮灰褐色,小枝黄褐色,初被短柔毛,后渐脱落,嫩叶簇生,后对生,卵形,倒卵形或披针形,圆锥花序,花淡紫色、紫红色或蓝色,花冠筒长6-8mm,花期5-6月。生于山坡丛林、山沟溪边、山谷路旁及滩地水边,海拔1500-5000米。喜温暖、湿润及阳光充足,很多种类也具有一定耐寒力。分布以秦岭为中心,北到黑龙江,吉林、辽宁、内蒙古、河北、山东、陕西、青海、甘肃、四川,朝鲜也有,南到云南和西藏均有。广泛栽培于世界各温带地区,产于东北、华北、西北以至西南达四川西北部。

[0003] 紫丁香为常用温里药。具有抗氧化、抑制花生四烯代谢、解热、镇痛、抗菌消炎、抗血小板凝聚、抗血栓形成、抗溃疡、抗腹泻、保肝利胆、抗氧化、抗病毒、抗诱导、抗肿瘤作用、增强机体免疫力、驱虫、健胃、止牙痛和促进透皮吸收等作用,临床上应用广泛。

[0004] 紫丁香不同部位化学成分有较大的差别,因此功能药效也必然有很大差别。根据现有技术的报道,紫丁香树叶中主要以环状环烯醚萜类化合物为主,含量最多的是丁香苦苷及其苷元类,几乎不含或很少含有裂环环烯醚萜类化合物;树皮则以裂环环烯醚萜类和对羟基苯乙醇类为主,含量最多的是橄榄苦苷和丁香苷;花蕾以三萜酸为主,仅含少量的环烯醚萜类(包括环状和裂环类),含量最多的齐墩果酸和乌苏酸;紫丁香果壳与树皮和花蕾的成分类似,含量最多的主要也是齐墩果酸和乌苏酸,并且含有较多的木脂素类成分;紫丁香籽兼有树叶和树皮的化学成分,但更趋近于树叶,以环状环烯醚萜为主。

[0005] 随着经济社会的快速发展,人们的压力越来越大,睡眠也日趋不足,国内外的研究者提出紫丁香叶提取物中的紫丁香苷在镇静安神方面具有一定的功效,中国专利文献CN102038694A公开一种紫丁香苷药物组合物及其制备方法和用途,其组成包括:纯度为98%以上的紫丁香苷、药理允许的pH调节物质、助溶剂,但该现有技术的药物组合物从紫丁香叶中提取而来,其主要成分是紫丁香总皂苷,主要适用于治疗肝病或保肝,而有关紫丁香主干、枝干或/和根中的提取物以及其药效研究的文献报道很少。

### 发明内容

[0006] 为此,针对现有技术中紫丁香提取物从紫丁香叶中提取而来,其药效主要适用于治疗肝病或保肝,而有关紫丁香主干、枝干或/和根中的提取物以及其药效研究的文献报道很少的缺陷,从而提供一种紫丁香提取物及其制备方法和应用。

[0007] 为此,本发明的技术方案如下:

[0008] 一种紫丁香提取物,以干燥主干和/或枝干和/或根为原料。

[0009] 所述提取物中的主要组分为3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)四氢呋喃;开环异落

叶松树脂酚;2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇;2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃;2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇,葶澄茄素;紫丁香苷中的一种、两种或多种。

[0010] 所述提取物中的主要组分为3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃;开环异落叶松树脂酚;2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇;2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃;2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇,葶澄茄素;紫丁香苷。

[0011] 所述提取物中的主要组分重量百分含量分别为3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃0.50~8.00%;开环异落叶松树脂酚0.50~8.00%;2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇0.50~6.00%;2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃0.30~6.00%;2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇0.30~5.50%;葶澄茄素0.30~5.50%;紫丁香苷0.05~0.15%。

[0012] 上述的紫丁香提取物在制备治疗具有镇静、安神功能的药物中的应用。

[0013] 上述的紫丁香提取物制备的具有镇静、安神功能的药物。

[0014] 上述的紫丁香提取物的制备方法以紫丁香的干燥主干和/或含有心材的枝干和/或根为原料,经水煎煮提取或乙醇回流提取,过滤,浓缩,干燥,即得。

[0015] 所述水煎煮提取为以紫丁香的干燥主干和/或含有心材的枝干和/或根为原料用5-20重量倍的水煎煮1-3次,每次煎煮0.5-5小时,收集、合并提取液,浓缩,干燥得紫丁香提取物。

[0016] 所述乙醇回流提取为以紫丁香的干燥主干和/或含有心材的枝干和/或根为原料用5-20重量倍的20%-95%乙醇回流提取1-3次,每次提取0.5-10小时,收集、合并提取液,浓缩,干燥得紫丁香提取物。

[0017] 干燥为喷雾干燥或真空干燥或冷冻干燥。

[0018] 本发明提供的紫丁香提取物与现有技术相比具有如下有益效果:

[0019] 1、本发明提供的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物,以紫丁香的干燥主干和/或含有心材的枝干和/或根为原料,使用现有技术的提取方法,该提取物具有很好的镇静、安神的功效,满足了临床需要。

[0020] 2、本发明提供的紫丁香提取物的制备方法以紫丁香的干燥主干和/或含有心材的枝干和/或根为原料,经水煎煮提取或乙醇回流提取,过滤,浓缩,干燥,即得,采用该方法所得紫丁香提取物具有镇静、安神功能以及显著改善睡眠作用,并具有广泛的应用前景和使用人群。

[0021] 3、本发明方法制备得到的紫丁香提取物,结构鉴定表明,其主要含有以下7种化合物,分别为3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃、开环异落叶松树脂酚、2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-3,4-环氧丁醇、2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苜基)四氢呋喃、2-(3,4-次甲二氧基苜基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苜基)-1,4-丁二醇和葶澄茄素;紫丁香苷。

[0022] 4、本发明提供的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物使用全天然的中药材,故安全性高,不属于失眠的患者亦可使用起到改善睡眠质量的效果,并且和西药相比,具有无依赖性、安全稳定、质量可控等优势。

[0023] 5、本发明提供的具有镇静、安神功能的紫丁香提取物是对紫丁香药材的深度加

工,具有开发投入较少,技术含量高,国际市场广泛等优势 and 特点。

### 具体实施方式

[0024] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

[0025] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0026] 本发明各实施例中乙醇的浓度是指重量百分比浓度。

[0027] 实施例1.

[0028] 将1kg紫丁香主干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的水煎煮3次,每次煎煮1小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0029] 实施例2.

[0030] 将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用6重量倍的30%乙醇回流提取3次,每次提取1.5小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再冷冻干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0031] 实施例3.

[0032] 将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用18重量倍的50%乙醇回流提取1次,提取4小时,提取液回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再冷冻干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0033] 实施例4.

[0034] 将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用12重量倍的水煎煮2次,每次煎煮2.5小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再喷雾干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0035] 实施例5.

[0036] 将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的50%乙醇回流提取3次,每次提取1小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0037] 实施例6.

[0038] 将1kg紫丁香主干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用15重量倍的90%乙醇回流提取1次,提取3小时,提取液回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再冷冻干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0039] 实施例7.

[0040] 将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用8重量倍的水煎煮2次,每次煎煮2小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0041] 实施例8.

[0042] 将1kg紫丁香主干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用15重量倍的水煎煮2次,每次煎煮2小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再喷雾干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0043] 实施例9.

[0044] 将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的75%乙醇回流提取3次,每次提取1小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0045] 实施例10.

[0046] 将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用18重量倍的水煎煮1次,煎煮4小时,提取液过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再喷雾干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0047] 实施例11.

[0048] 将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用15重量倍的85%乙醇回流提取2次,每次提取2小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再喷雾干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0049] 实施例12.

[0050] 将1kg紫丁香含有心材的枝干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用6重量倍的水煎煮3次,每次煎煮0.5小时,收集、合并提取液,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再冷冻干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0051] 实施例13.

[0052] 将1kg紫丁香主干粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用10重量倍的40%乙醇回流提取2次,每次提取2.5小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0053] 实施例14.

[0054] 将1kg紫丁香根粗碎以使成为长度0.5-3cm的段,用12重量倍的60%乙醇回流提取2次,每次提取2小时,收集、合并提取液,回收乙醇至无醇味,过滤,浓缩,得紫丁香浸膏,再真空干燥紫丁香浸膏得紫丁香提取物。

[0055] 实施例15

[0056] 实施例1-14所得紫丁香提取物的各组成成分的验证数据

[0057] 检测手段以具体的检测步骤为:

[0058] 成分1-7的检测步骤为:

[0059] 色谱条件与系统适用性试验:以极性乙醚连接苯基键合硅胶为填充剂(Synergi™ 4 $\mu$ m Polar-RP, 4.6mm $\times$ 250mm);流动相:甲醇-水(42:58);检测波长为280nm。理论板数按开环异落叶松脂酚峰计算应不低于5000。

[0060] 对照品溶液的制备取开环异落叶松脂酚对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1ml含140 $\mu$ g的溶液,即得。

[0061] 供试品溶液的制备取本品粉末(过二号筛)约1.0g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇25ml,称定重量,加热回流30分钟,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足减失

的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0062] 测定法分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 $\mu$ l,注入液相色谱仪,测定,即得。

[0063] 成分7的检测步骤为:

[0064] 色谱条件与系统适用性试验:以十八烷基硅胶键合相为填充剂,流动相:甲醇:水=20:80,检测波长。理论板数按紫丁香苷峰计算应不低于5000。

[0065] 对照品溶液制备:精密称取紫丁香苷对照品适量,加甲醇配成浓度为50ug/ml的溶液,即得。

[0066] 供试品溶液制备:取本品粉末(过二号筛)约1.0g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇25ml,称定重量,超声处理30分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0067] 测定法分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 $\mu$ l,注入液相色谱仪,测定,即得。

[0068] 实施例1-14组成成分检测数据列表如下:

[0069]

实施 例	成分 1 重量%	成分 2 重量%	成分 3 重量%	成分 4 重量%	成分 5 重量%	成分 6 重量%	成分 7 重量%
1	5.09	5.11	4.98	4.87	4.85	4.81	0.05
2	4.18	4.92	4.27	4.58	4.67	4.48	0.12
3	8.00	7.61	5.27	5.35	5.50	5.50	0.11
4	5.17	5.24	5.08	5.13	5.03	5.05	0.15
5	7.82	8.00	5.47	5.68	5.42	5.36	0.10
6	0.50	1.01	0.72	0.30	0.47	0.30	0.09

[0070]

7	4.92	4.87	4.62	4.58	4.37	4.33	0.07
8	5.27	5.44	6.00	5.17	5.09	5.07	0.13
9	2.47	3.58	0.50	2.17	1.99	1.85	0.08
10	4.88	4.78	4.54	4.38	4.12	4.33	0.14
11	2.10	3.17	1.82	1.94	0.30	1.37	0.12
12	4.77	0.50	4.27	4.18	3.95	3.91	0.15
13	7.70	7.85	5.33	6.00	5.39	5.22	0.08
14	3.82	3.76	3.12	3.27	3.18	3.21	0.05

[0071] 注:

[0072] 成分1为3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)四氢呋喃;

[0073] 成分2为开环异落叶松树脂酚;

[0074] 成分3为2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-3,4-环氧丁醇;

[0075] 成分4为2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)四氢呋喃;

[0076] 成分5为2-(3,4-次甲二氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-1,4-丁二醇,

[0077] 成分6为萜澄茄素;

[0078] 成分7为紫丁香苷。

[0079] 对比例1。

[0080] 按照中国专利文献CN 1403466A实施例2所公开制备方法的内容而制备的紫丁香总皂苷提取物,具体步骤如下:

[0081] 将紫丁香叶2kg,加水煮3次,分别为第一次加水60kg,煮3小时,第二次加水30kg,煮2小时,第三次加水30kg,煮2小时,合并煎煮液,过滤,滤液过大孔吸附树脂,然后用水洗涤,至接近无色,弃取洗液,以75%乙醇洗涤,收集洗脱液,洗脱液回收乙醇后,浓缩,干燥,得紫丁香总皂苷提取物。

[0082] 对比例2。

[0083] 按照中国专利文献CN102038694A实施例1所公开制备方法的内容而制备的紫丁香苷药物组合物,具体步骤如下:

[0084] 取紫丁香苷4.0g溶解于200ml丙二醇中,加热至50-60℃至全部溶解,用适量稀氢氧化钠溶液调pH值至7.5,补足注射用水至2000ml并过0.22 $\mu$ m的膜制成1000支,充氮气,灌装于安瓿中,灭菌即可。

[0085] 实验例1.五种紫丁香提取物对正常小鼠自主活动的影响

[0086] 1试药、仪器及动物

[0087] 1.1试药

[0088] 本发明紫丁香提取物甲:(根据本发明说明书中实施例1制备而成);



[0089] 本发明紫丁香提取物乙：(根据本发明说明书中实施例5制备而成)；

[0090] 本发明紫丁香提取物丙：(根据本发明说明书中实施例9制备而成)；

[0091] 对比例1制备的紫丁香总皂苷提取物：(将紫丁香叶2kg，加水煮3次，分别为第一次加水60kg，煮3小时，第二次加水30kg，煮2小时，第三次加水30kg，煮2小时，合并煎煮液，过滤，滤液过大孔吸附树脂，然后用水洗涤，至接近无色，弃取洗液，以75%乙醇洗涤，收集洗脱液，洗脱液回收乙醇后，浓缩，干燥，得紫丁香总皂苷提取物)。

[0092] 对比例2制备的紫丁香苷药物组合物：(取紫丁香苷4.0g溶解于200ml丙二醇中，加热至50-60℃至全部溶解，用适量稀氢氧化钠溶液调pH值至7.5，补足注射用水至2000ml并过0.22μm的膜制成1000支，充氮气，灌装于安瓿中，灭菌即可)。

[0093] 五种紫丁香提取物药理活性评价时均设高、低剂量组。

[0094] 1.2仪器

[0095] 电子天平，上海海康电子仪器厂，小鼠灌胃器，1ml注射器，XZ-4小鼠自主活动计数器(中国医学科学院药物研究所生产)。

[0096] 1.3动物

[0097] KM种小鼠，清洁级，雌雄各半，体重20±2g，由甘肃省中医学院动物中心提供，合格证号：SCXK(甘)第2008-022，实验室温度：18℃-25℃，相对湿度：35%-70%。

[0098] 2方法与结果

[0099] 2.1方法

[0100] 取合格的KM小鼠110只，随机分为11个组，分别为：空白对照组、本发明紫丁香提取物甲高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物甲低剂量组(0.875g/kg)、本发明紫丁香提取物乙高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物乙低剂量组(0.875g/kg)、本发明紫丁香提取物丙高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物丙低剂量组(0.875g/kg)、紫丁香总皂苷提取物高剂量组(3.50g/kg)、紫丁香总皂苷提取物低剂量组(0.875g/kg)、紫丁香苷药物组合物高剂量组(3.50g/kg)、紫丁香苷药物组合物低剂量组(0.875g/kg)。每组10只，空白组灌胃给予生理盐水(0.2ml/10g)，其他各组每天按1ml/100g灌胃给药。药液连续7d。于末次给药后1h后，将动物放入多功能小鼠自主活动仪适应5分钟后，记录5min内小鼠的自发活动次数，并进行统计分析。

[0101] 2.2实验数据处理

[0102] 采用SPSS10.0统计软件进行数据处理，进行组间单因素方差分析。

[0103] 2.3实验结果

[0104] 实验结果显示：本发明紫丁香提取物甲、乙、丙、紫丁香总皂苷提取物和紫丁香苷药物组合物各剂量组均明显减少小鼠自主活动次数。与空白组比较，本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组、紫丁香总皂苷提取物和紫丁香苷药物组合物高剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ )；本发明紫丁香提取物乙、丙各高剂量组具有极显著性差异( $P<0.01$ )。与紫丁香总皂苷提取物高剂量组比较，本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各高剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ )；与紫丁香总皂苷提取物低剂量组比较，本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ )；与紫丁香苷药物组合物高剂量组比较，本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各高剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ )；与紫丁香苷药物组合物低剂量组比较，本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ )；且本发明紫丁香提取

物丙的抑制效果优于本发明紫丁香提取物甲和乙。

[0105] 表1五种紫丁香提取物对正常小鼠自主活动的影响 ( $\bar{X} \pm S, n=10$ )

	组 别	动物数/只	剂 量g/kg	5min内自主活动次数
	空白组	10	-	34.94±15.61
[0106]	本发明紫丁香 提取物甲高剂量组	10	3.50	30.01±12.70*
	本发明紫丁香 提取物甲低剂量组	10	0.875	33.38±15.91*
	本发明紫丁香 提取物乙高剂量组	10	3.50	29.20±10.28**
	本发明紫丁香 提取物乙低剂量组	10	0.875	32.55±13.38*
	本发明紫丁香 提取物丙高剂量组	10	3.50	28.09±9.30**
	本发明紫丁香 提取物丙低剂量组	10	0.875	31.27±8.44*
[0107]	紫丁香总皂苷 提取物高剂量组	10	3.50	32.52±12.14*
	紫丁香总皂苷 提取物低剂量组	10	0.875	34.47±15.41
	紫丁香苷药物组合物 高剂量组	10	3.50	32.02±14.52*
	紫丁香苷药物组合物 低剂量组	10	0.875	34.07±12.86

[0108] 与对照组比较:\*P<0.05,\*\*P<0.01;

[0109] 实验例2.五种紫丁香提取物对戊巴比妥钠剂量小鼠睡眠时间的影响1试药、仪器及动物

[0110] 1.1试药

[0111] 本发明紫丁香提取物甲:(根据本发明说明书中实施例1制备而成);

[0112] 本发明紫丁香提取物乙:(根据本发明说明书中实施例5制备而成);

[0113] 本发明紫丁香提取物丙:(根据本发明说明书中实施例9制备而成);

[0114] 对比例1制备的紫丁香总皂苷提取物:(将紫丁香叶2kg,加水煮3次,分别为第一次加水60kg,煮3小时,第二次加水30kg,煮2小时,第三次加水30kg,煮2小时,合并煎煮液,过滤,滤液过大孔吸附树脂,然后用水洗涤,至接近无色,弃取洗液,以75%乙醇洗涤,收集洗

脱液,洗脱液回收乙醇后,浓缩,干燥,得紫丁香总皂苷提取物)。

[0115] 对比例2制备的紫丁香苷药物组合物:(取紫丁香苷4.0g溶解于200ml丙二醇中,加热至50-60℃至全部溶解,用适量稀氢氧化钠溶液调pH值至7.5,补足注射用水至2000ml并过0.22 $\mu$ m的膜制成1000支,充氮气,灌装于安瓿中,灭菌即可)。

[0116] 五种紫丁香提取物药理活性评价时均设高、低剂量组。

[0117] 1.2仪器

[0118] 电子天平,上海海康电子仪器厂,小鼠灌胃器,1ml注射器,秒表。

[0119] 1.3动物

[0120] KM种小鼠,清洁级,雌雄各半,体重20 $\pm$ 2g,由甘肃省中医学院动物中心提供,合格证号:SCXK(甘)第2008-022,实验室温度:18℃-25℃,相对湿度:35%-70%。

[0121] 2方法与结果

[0122] 2.1方法

[0123] 取合格的KM小鼠110只,随机分为11个组,分别为:空白对照组、本发明紫丁香提取物甲高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物甲低剂量组(0.875g/kg)、本发明紫丁香提取物乙高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物乙低剂量组(0.875g/kg)、本发明紫丁香提取物丙高剂量组(3.50g/kg)、本发明紫丁香提取物丙低剂量组(0.875g/kg)、紫丁香总皂苷提取物高剂量组(3.50g/kg)、紫丁香总皂苷提取物低剂量组(0.875g/kg)、紫丁香苷药物组合物高剂量组(3.50g/kg)、紫丁香苷药物组合物低剂量组(0.875g/kg)。每组10只,每天各组按1ml/100g灌胃给药。药液连续7d。于末次给药后1h后,动物腹腔内注射域剂量的戊巴比妥钠,以翻正反射消失为入睡时间,翻正反射消失至恢复时间为睡眠持续时间,记录小鼠睡眠时间,并进行统计分析。

[0124] 2.2数据处理

[0125] 采用SPSS10.0统计软件进行数据处理,进行组间单因素方差分析。

[0126] 2.3结果

[0127] 实验结果显示:本发明紫丁香提取物甲、乙、丙、紫丁香总皂苷提取物和紫丁香苷药物组合物各剂量组均明显延长了小鼠睡眠时间。与空白组比较,本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组、紫丁香总皂苷提取物和紫丁香苷药物组合物高、低剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ );本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各高剂量组具有极显著性差异( $P<0.01$ )。与紫丁香总皂苷提取物高剂量组比较,本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各高剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ );与紫丁香总皂苷提取物低剂量组比较,本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ );与紫丁香苷药物组合物高剂量组比较,本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各高剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ );与紫丁香苷药物组合物低剂量组比较,本发明紫丁香提取物甲、乙、丙各低剂量组具有显著性差异( $P<0.05$ );且本发明紫丁香提取物丙的抑制效果优于本发明紫丁香提取物甲和乙。

[0128] 表2五种紫丁香提取物对戊巴比妥钠域剂量小鼠睡眠时间的影响( $\bar{X}\pm S, n=10$ )

[0129] 

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	睡眠时间/min
----	--------	----------	----------

	空白组	10	-	5.84±1.26
	本发明紫丁香 提取物甲高剂量组	10	3.50	13.38±1.04**
	本发明紫丁香 提取物甲低剂量组	10	0.875	10.72±1.22*
	本发明紫丁香 提取物乙高剂量组	10	3.50	12.75±1.45**
	本发明紫丁香 提取物乙低剂量组	10	0.875	9.49±1.63*
[0130]	本发明紫丁香 提取物丙高剂量组	10	3.50	14.52±1.58**
	本发明紫丁香 提取物丙低剂量组	10	0.875	11.33±1.27*
	紫丁香总皂苷 提取物高剂量组	10	3.50	10.22±1.42*
	紫丁香总皂苷 提取物低剂量组	10	0.875	8.64±1.66*
	紫丁香苷药物组合物 高剂量组	10	3.50	10.63±1.84*
	紫丁香苷药物组合物 低剂量组	10	0.875	8.89±1.58*

[0131] 与对照组比较:\*P<0.05,\*\*P<0.01;

[0132] 实验例3. 五种紫丁香提取物对失眠患者的临床观察

[0133] 1. 临床资料

[0134] 1.1一般资料为表明本发明的一种具有镇静、安神功效的紫丁香提取物的实际治疗效果,选取50名失眠患者进行试验。男23例,女27例;年龄最大65岁,最小20岁,平均35.5岁;病程最长5年,最短6个月。

[0135] 1.2诊断标准参照《中国精神疾病分类与诊断标准》(CC-ND-2-R)1996年修订标准中失眠症诊断标准制定:①以睡眠障碍为几乎唯一的症状,其他症状均继发于失眠,包括难以入睡、睡眠不深、易醒、多梦、早醒、醒后不易再睡及醒后感到不适、疲乏或白天困倦。②上述睡眠障碍每周至少发生3次,并持续1个月以上。③失眠引起显著的苦恼,或精神活动效率下降或妨碍社会功能。④不是任何一种躯体疾病或精神障碍症状的一部分。

[0136] 1.3纳入标准①具有失眠典型症状,每周至少发作3次,并持续1个月以上;②符合失眠症诊断标准;③年龄18~70岁,性别不限;④就诊前1周内未服用任何镇静、安神药。

[0137] 1.4排除标准:①合并有脑部及躯体器质性病变或内脏器官急重症患者、孕妇、产妇;②精神病患者和(或)严重神经官能症患者;③就诊前1周内曾服用镇静、安神药;④晕针及其他不能耐受针灸治疗者。

[0138] 1.5删除病例标准:①因不良反应而被迫中止治疗者;②不按时复诊或失访者,无法判断疗效或资料不全等影响疗效者;③不依从设计方案者。

[0139] 2. 治疗方法

[0140] 口服本发明紫丁香提取物25mg/kg,每日2次,睡前半小时服用。治疗期间未服其他助眠药。实验期间睡前不饥饿,不暴食,不食用含有咖啡因类的食物及其他有提神醒脑功效的食物、保健品及药物。实验以7天为一疗程,连续两个疗程后进行评价疗效。两个疗程结束后,计算得分。

[0141] 通过对比前后两次的分数,进行对疗效的比较。再以统计的方法,对其统计学意义进行判定。疗效评价标准如下:

[0142] 1. 显效:匹兹堡睡眠质量指数量表评分为5分及以下,入睡时间在半小时以内,睡时易醒,醒后不入睡,多梦,早醒等症状消失或一周中出现一次。

[0143] 2. 有效:匹兹堡睡眠质量指数量表评分高于五分但低于第一次评分,入睡困难,睡时易醒,醒后不入睡,多梦,早醒等症状消失或一周中出现两次及以下。

[0144] 3. 无效:匹兹堡睡眠质量指数量表评分高于或等于第一次评分,入睡困难,睡时易醒,醒后不入睡,多梦,早醒等症状一周中出现三次及以上。

[0145] 表3采用上述5个实施例制备的紫丁香提取物进行治疗的效果

[0146]

实施例	总人数	显效人数	有效人数	无效人数	显效率	有效率
治疗组1	10	3	3	4	30%	60%
治疗组2	10	2	5	3	20%	70%
治疗组3	10	4	4	2	40%	80%
治疗组4	10	2	3	5	20%	50%
治疗组5	10	2	2	6	20%	40%

[0147] 备注:治疗组1由本发明实施例1制备而成;治疗组2由本发明实施例5制备而成;治疗组3由本发明实施例9制备而成。治疗组4由对比例1制备而成(将紫丁香叶2kg,加水煮3次,分别为第一次加水60kg,煮3小时,第二次加水30kg,煮2小时,第三次加水30kg,煮2小时,合并煎煮液,过滤,滤液过大孔吸附树脂,然后用水洗涤,至接近无色,弃取洗液,以75%乙醇洗涤,收集洗脱液,洗脱液回收乙醇后,浓缩,干燥,得紫丁香总皂苷提取物)。治疗组5由对比例2制备而成(取紫丁香苷4.0g溶解于200ml丙二醇中,加热至50-60℃至全部溶解,用适量稀氢氧化钠溶液调pH值至7.5,补足注射用水至2000ml并过0.22μm的膜制成1000支,充氮气,灌装于安瓿中,灭菌即可)。

[0148] 经连续15天的试验可以看到,以上治疗组1、治疗组2、治疗组3中的有效率达到60%及以上,经过试用可以得出本发明的具有镇静、安神功效的紫丁香提取物对于治疗失眠症具有明显的效果。

[0149] 通过对比数据可以看出,对比例1中的主要成分为紫丁香总皂苷,对比例2中的主要成分为紫丁香苷,而本发明产品在镇静、安神方面的功效却明显优于对比例1和2。

[0150] 此外,与对比例2相比,对比例2中的主要成分为紫丁香苷,而本发明中的紫丁香苷

只占很少的重量份,因此可以推断本发明中的组成成分3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)四氢呋喃,开环异落叶松树脂酚,2,3-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-3,4-环氧丁醇,2-羟基-3,4-二-(3-甲氧基-4-羟基苄基)四氢呋喃,2-(3,4-次甲二氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-1,4-丁二醇,荜澄茄素以及紫丁香苷之间产生了协同作用,各成分之间相互支持,相辅相成从而使得本发明的紫丁香提取物在镇静、安神方面效果明显。

[0151] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。