

知母根茎中含知母聚糖A, B, C和D, 经凝胶层析法和Sephacryl S~200或S~500柱法测得它们分子量分别为 $1.2 \times 10^6$ 、 $6.0 \times 10^4$ 、 $2.4 \times 10^4$ 和 $6.5 \times 10^4$ , 其中A由鼠李糖、阿糖、木糖、半乳糖组成; B由鼠李糖、阿糖、半乳糖、葡萄糖组成, C由岩藻糖、阿糖、木糖、半乳糖、葡萄糖组成; D由甘露糖和葡萄糖组成<sup>(2)</sup>。

#### 主要参考文献

- [1] 陈锐群等: 生物化学与生物物理学报, 14 (2): 159, 1982  
 [2] TaKahashi M et al: Planta Med, 51 (2): 100, 1985  
 [3] 孟强华等: 体外诱生抗体反应系统用于对中药免疫调节作用的研究(内部) 1981

- [4] 洪永福等, 第二军医大学学报(5), 增刊80, 1984  
 [5] 韩公羽, 第二军医大学学术资料汇编第一卷, 祖国医学专辑P91, 1959  
 [6] 川崎敏男等: 药学杂志, 83 (9): 892, 1963  
 [7] T. Kawasaki et al, Chem Pharm Bull, 11 (10): 1221, 1963  
 [8] 洪永福等, 第二军医大学学报, (3): 191, 1982  
 [9] 森田直贤等, 药学杂志, 85(4): 374, 1965  
 [10] 有富正和等: 医学中央杂志, (271) 695, 1971  
 [11] 洪永福等: 中草药16(4): 31, 1985  
 [12] 齐藤等: 汉方研究, (12): 438, 1975  
 [13] 柴田承二, Am. J. Chin. Med, 7(2): 103, 1979

## 各国植物药专利综述(二)

国家医药管理局天津中药研究所 彭海卿

### 四、保健药

这一部分的专利申请以人体保健用药为主, 包括生发剂、口腔清洁剂、戒烟剂、减肥剂、食品保存剂以及保健食品和饮料等。

以萝卜的酒精提取液为主的头发生长刺激剂, 已有广泛的国际影响。这种生发剂有芳香味, 擦在头发上不会发生粘连现象, 对阳光无敏感。它的配方和制作过程如下。370公斤小萝卜, 用酒精提取得800立升提取液, 将之与芥菜子(200公斤)、杜松果(100公斤)、马郁兰叶(100公斤)的酒精提取液200立升混合。再在此混合液中加入5.1克Prosolal和40公斤三氧化二铝。冷却至4~6℃, 析出沉淀并分离, 得淡棕色透明液。向此透明液中加入异硫氰酸烯丙酯35mg/L、Cu<sup>2+</sup>1.6mg/L、绕丹宁1mg/L、含硫的氨基酸1850mg/L, 即为所要的生发剂<sup>(39)</sup>。从石胡荽属植物Centipeda cunninghamii提取得到的有效成分, 也有刺激

头发生长的作用。它既可作成油膏局部涂用, 也可作成口服剂<sup>(40)</sup>。雏菊的干叶和茎的水提取液对促进头发生长也有较好效果。8克雏菊的干叶和根与2克药用紫草干叶浸在120克水中煮沸, 每天口服2次<sup>(41)</sup>。

对医疗口腔疾病如牙周炎等, 亦有数件专利报道<sup>(42-45)</sup>。用低级醇(甲、乙醇)、极性溶媒(丙酮、乙醚)或非极性溶媒(苯、石油醚)提取山金车、豆蔻、银杏、人参得到的有效成分, 可有效制止由于葡萄球菌引起的齿垢和防止牙齿腐蚀, 还可消除齿龈炎症。从良姜、南天竹、山楂、忍冬、紫苏、钩樟、杏仁、牡丹皮等药材中也可提取得治疗上述口腔炎症的成分。治疗齿龈红肿、出血、过敏或脓溢也可用明矾粉和丁香粉治疗, 这两种成分的体积比是1:1。明矾和丁香在180~200℃干燥8~10小时, 在干燥空气中冷至室温, 压成粉混合在一起。将这种混合粉直接上到有病灶的齿龈上, 每

天2~3次,即可见效。饶有风趣的是把药物制成口香糖形式来治疗口腔炎症。芦荟口香糖对治疗各种口腔炎症都很有效,包括由于革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌、绿脓杆菌、霉菌引起的各种炎症。这种口香糖形式的剂型最大的特点是由于口腔咀嚼,把芦荟分散到每一个齿缝之间,对整个口腔起了彻底的清洁作用,对牙刷无法达的细小间隙都进行了清理。这种剂型特别适用于尚不会刷牙或刷不好牙齿的儿童、少年。此外由于芦荟口香糖有抗酸碱的性质,故这种剂型也适用于酸碱作业的工作人员,预防牙齿被酸腐蚀。芦荟口香糖的这种作用主要来自其中的有效成分芦荟素和芦荟大黄素等。

一种戒烟糖或戒烟口香糖,可使抽烟者不因少抽或不抽烟而产生脱瘾现象。这种戒烟糖是有机锗或由含有机锗的物质与松香提取物配制而成。含有机锗的物质包括人参、大蒜等。松香提取物的制备,是将天然松香浸泡在有机溶媒中24小时(密闭容器),再蒸去溶媒而得。有机锗通常以0.1%的比例与松香提取液混合,还可适当加些甘草提取液、维生素B<sub>2</sub>、维生素C等<sup>(46)</sup>。

食欲抑制剂可以使胖人变得瘦,也可帮助糖尿病人减少饭量。所以在某种意义上,食欲抑制剂也可叫减肥剂。这种减肥剂由20~65%蒔萝叶和20~65%蒔萝子配制而成。蒔萝子也可用茴香子或藏茴香子所代替<sup>(47)</sup>。从七叶胆中提得的一种皂甙(绞股蓝皂甙),能改进人体中过氧化脂类代谢或降低花生四烯酸的代谢,使肥胖得控制。提取这种皂甙的方法如下:用冷水或低级醇浸泡七叶胆的茎或种子,把皂甙游离出来,再将之吸附在树脂或氧化铝上,然后用甲醇或乙醇洗脱,洗脱液减压蒸发后,即得浅棕色粉末<sup>(48)</sup>。

姜根提取液的抗菌作用可以用作食品保存剂<sup>(49)</sup>。用有机溶媒如酒精、丙酮、醚等,从姜末中提得的这种成分,对大肠杆

菌、产气肠杆菌、肺炎杆菌、普通变形杆菌、灵杆菌、绿脓杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、志贺氏菌以及枯草杆菌等有抑制作用。保存剂使用量为食品重的0.02~0.5%。这种食品保存剂对热稳定,对食品的色、香、味无影响。

用芦荟制成的保健食品,味道清香且能治疗胃炎、便秘、神经痛、口腔炎等。这种食品的制备分两步:第一步在水中煮沸芦荟,驱赶芦荟的青草气味苦味;第二步将煮软的芦荟渍在热的浓糖溶液中,即制得里嫩外脆的芦荟糖<sup>(50)</sup>。以雏菊为主要成分的保健饮料,能增加营养和医治多种疾病。饮料中含雏菊汁20~40%以及柑橘汁、蜂蜜、香料等。雏菊是一种含有蛋白质、油和脂肪、叶绿素、叶黄素等的医用草药,对糖尿病、肠胃病、恶性贫血、肝病、恶性肿瘤等有疗效。饮料制作过程中需要注意的是不能对雏菊进行热煮,这样会使有效成分遭到破坏<sup>(51)</sup>。用珍珠粉(10~80%)、米醋(3~5%)和蜂蜜制成的保健饮料,有相当高的营养价值<sup>(52)</sup>。一种由皂甙和米醋构成的保健饮料,适合高血压患者饮用。配方中所用的皂甙系用正丁醇从丝瓜、绞股蓝、红车轴草,南苜蓿中提取而得。提取过程包括用正丁醇浸泡、氧化铝柱吸附和酒精洗脱。米醋和皂甙的配伍,既可发挥米醋对高血压、动脉硬化、便秘等治疗作用,又能缓和米醋的气味和酸度,还能起到协同治疗作用<sup>(53)</sup>。

### 五、其它疾病用药

从鸢尾兰中提得的一种有效成分,对流感病毒、烟草花叶病毒和黄瓜叶病毒有效<sup>(54)</sup>。这种成分毒性低。提取分两个阶段:第一阶段是用水、1~4碳酸酐醇或芳香醇浸泡鸢尾兰的整体或部分根茎,可在0°~100℃之间进行;第二阶段用醋酸乙酯处理提取液以除去叶绿素。

从番荔枝属植物 *Annona genegalen-sis* 得到的含60%鞣酸的提取液(I)与奎

宁(II)配合使用,可以增加奎宁的抗疟疾作用。这种配方的重量比是 I : II = 8 ~ 25mg/kg : 6 ~ 15mg/kg<sup>(55)</sup>。

一种抗寄生虫和抗真菌的成分系从常春藤提取而得。这种药物的作用对象包括绦虫、线虫、吸虫、原虫、白色念珠菌和犬小孢子菌等,它对膜壳绦虫、管状线虫和片吸虫的作用较土木香脑和山道年强。

常春藤提取液中的有效成分是常春藤皂甙C,提取方法包括下述六步:①用丙酮或与丙酮有同样介电常数的溶媒浸泡粉末状常春藤;②蒸出溶媒,用甲醇提取残留物;③离心分离,用活性炭处理分离液,再过滤;④对滤液进行真空浓缩,在浓缩液中加入乙醚(或与乙醚有同样极性的溶液),使皂甙析出;⑤用甲醇溶解上述析出的皂甙,过滤,蒸干得到含60%常春藤皂甙C的提取物;⑥再将其溶于甲醇中在氧化铝柱上色谱分离,可使提取物中常春藤皂甙C的含量高达90%<sup>(56)</sup>。

从莎草属 *Cyperus articulatus* L 提取得一种抗惊厥药,对治疗癫痫有明显的疗效<sup>(57)</sup>。

一种抑制血栓形成的物质已由人参中提得。先用甲醇提取人参,再在60℃以下减压浓缩提取液至固态,然后用“乙醇—水”混合液在60℃提取得皂素。用皂素120mg和冻干尿激酶1200单位混合并灭菌,即得对血栓形成有明显抑制作用的药品<sup>(58)</sup>。

## 六、植物药提取新工艺

有关植物药提取工艺的专利申请,着重于缩短提取时间、提高提取收率、提高纯度以及节省有机溶媒等,围绕质量、收率和成本三个方面开发。本部分除介绍10件提取新工艺的专利申请外,还介绍一件药物合成、一件组织培养和一件植物药简易鉴别的申请。

用丙酮—氨混合液提取甘草,可增加最终产物中有效成分的含量。所用混合液是60~70%丙酮和1%氨液。在对提取液进行

浓缩并蒸出丙酮后,将之倒入酒精中,析出沉淀,分离干燥得有效成分<sup>(59)</sup>。

另一种新工艺从植物药中提出的有效成分比老工艺高3.1倍,而提取时间只有老工艺的1/10。这种新工艺的特点是先将植物药通过机器进口的窄道向里挤,再通过维持一定温度的压缩过程向外排出<sup>(60)</sup>。植物药在提取前先通过滚动磨碎,使成一定的颗粒,能提高产品的质量<sup>(61)</sup>。

一种提取皂甙的方法系采用挥发性醇或水或醇与水的混合物作提取剂,提取后蒸去溶媒得固形物。再将此固形物作成水悬浮液,用溶媒(如醚、醋酸乙酯、氯仿或己烷)处理以除去脂溶性成分。然后在此经过处理的水悬浮液中加入酒精,即析出沉淀,在醋酸乙酯中重结晶得皂甙。通过柱色谱精制可进一步提高质量<sup>(62)</sup>。

一件申请叙述了不需有机溶媒而只用水来提取植物药中的有效成分<sup>(63)</sup>。这种水提取的工艺如下:①将所用的植物药粉碎;②将之在水中煮沸并浓缩;③加一种能提高沸点的介质;④在低于焦糖变性温度(200℃)下连续煮沸和浓缩,如在120~160℃浓缩6~12小时。另一件专利申请,采用类似的工艺来提取赤竹属植物中的有效成分<sup>(64)</sup>。方法是将切碎的赤竹属植物装入锅中加水煮沸,最后浓缩至糊状或胶状。在浓缩过程中加进一种提高溶液沸点的介质(0.1% NaHCO<sub>3</sub>),使浓缩在120~160℃进行6~12小时。

在植物药提取过程中,由于含在植物药中的草酸或草酸盐所引起的结石,是一种生理上所不需要的物质。一件专利介绍了在提取液中加细铁粉的办法来除掉草酸。细铁粉在提取液中能将草酸吸附到自己表面,通过过滤除去铁粉的同时,也就除去了草酸<sup>(65)</sup>。

三七中起止血作用的有效成分已被分出<sup>(66,67)</sup>。将100克三七粉加到200毫升甲醇中(室温),搅拌一小时,离心分离。将分

离出的固形物再加入到300毫升甲醇中保持搅拌。然后用水抽提两次，每次300毫升（室温）。将此水抽提液通过色谱分离精制，得产品16毫克。这种有止血作用的有效成分的化学名称是 $\alpha$ -氨基- $\beta$ （草酰氨基）丙酸，分子式是 $[\text{HO}_2\text{CCONHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}]$ 。经鼠体试验，证明此成分有止血和增加血小板的作用。血小板增加数与对照比较是 $69.6 \times 10^4$ 对 $54.9 \times 10^4$ 。按照从三七中提出的有止血作用的有效成分的分子结构研究，现已用化学合成法制得这种化合物。合成用的起步物质是 $\text{D-H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{NHCH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-)\text{CO}_2\text{H}$ ，用草酰氯进行酰化，得到 $\text{D-HO}_2\text{CCONHCH}_2\text{-CH}(\text{NHCH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-)\text{CO}_2\text{H}$ ，再用溴化氢或醋酸在 $70^\circ\text{C}$ 反应8小时，即得止血有效成分 $\text{D-HO}_2\text{CCONHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$  (68)。

人参是一种名贵药材，但有关它的专利申请却寥寥无几，本综述中只收集到两件。一件是用一氯乙烷与酒精共沸混合物从人参中提取皂甙 (69)，另一件是用人参组织培养制备食品、香料和医药 (70)。

植物药中有效成分的分析，往往较为困难。一件专利介绍了一种简易、准确而且不受其它共存物干扰的分析法 (71)。方法如下：先将药材浸泡在水中，再用乙醚提得三种物质，第一种是酸性物质，第二种是中性质物质，第三种是碱性物质。分别对这三种物质进行薄层色谱分析，并将所得结果与标准色谱作比较，即可确定被测物质属于何种有效成分。

## 七、讨 论

综合上述71件各国植物药专利申请，特提出以下几点个人见解供讨论。

### (一) 日本在植物药研究上的优势

日本在植物药研究上的优势，主要表现在申请专利的数量、研制的水平、广度和研究机构的数量等。

1. 研究水平：当前衡量植物药研究水平的一个重要标志是抗肿瘤药的进展。在本文收录的19件抗肿瘤药专利申请中，日本占18件，从日本的这一成就可说明日本在植物药研究上的水平是很高的。

2. 研究广度：日本对于医疗各种疾病的植物药都有广泛的兴趣。无论是抗肿瘤药或是保健用药，都留下了日本专利的踪迹，且大多处于领先地位。日本国土不大，药材资源有限，他们的研究人员就走遍世界寻找资源，如从热带地区的楝树皮中就提取出一种抗肿瘤的有效成分。

3. 研究机构多：本文收录的专利申请中，涉及到日本的研究机构和厂家达34个。其中不少机构对植物的某些方面作出了贡献。例如：TEROMO株式会社申报了四件抗肿瘤药的专利申请 (1-4)；北里研究所申报了四件关于干扰素诱导剂方面的专利申请 (13-16)；大阪药物所申报了五件有关保健饮料和减肥药等方面的专利 (27.32.48.52.53)；北陆制药株式会社申报了三件有关三七方面的专利 (66-68)。日本在植物药研究的开创性的贡献，值得各国科研决策机构借鉴。

### (二) 抗肿瘤药和保健药是植物药研究重点

从本文研究的71件专利申请中看出抗肿瘤药占19件，为全部申请的26.8%，居于首位。保健药占15件，居第二位。由此分析，当前国际上植物药研究的重点是抗肿瘤药和保健药。抗肿瘤药是当前的难题，应当重点攻克。但对人民生活息息相关的保健药，如生发剂、护肤药、健齿药和戒烟药等，也是植物药研究的重点。从下表所列各类植物的专利申请数量和各自所占的百分比，可窥测出当前国际上植物药研究的动向。

### (三) 专利实用性的评价

每一项申请专利的发明，按专利局要求虽然应当具备先进性、创造性和实用性，但实际上仍然有相当一部分专利束之高阁，无

名称	专利 申请数	百分比	名称	专利 申请数	百分比
抗肿瘤药	19	26.8%	皮肤病药	9	12.7%
保健药	15	21.1%	其它药物	5	7%
消炎药	10	14.1%	提取工艺	13	17.3%

实用价值。为了使国外专利具有实际意义，有必要对它们的实用性进行调研。较为方便的办法是分析各项发明所申请的相同专利数目。如果把某项发明第一次提出的专利申请称为基本专利的话，那末在第一次申请以后向另外国家提出的专利申请称为相同专利。一般认为，相同专利数量较大的专利申请，意味着该项技术比较成熟与有较广泛的销售市场和用户。下表列出有三件以上相同专利的申请，借此评价它们的实用价值。

参文 献考 号	国别专利号	相专 利 同数	专利申请主要内容
13	BE 881595	8件	红花提取干扰素诱导剂
14	US4419349	6	紫苏提取干扰素诱导剂
15	EP 30444	6	苍术等提取干扰素诱导剂
16	J 85011891	9	蒿属提取干扰素诱导剂
17	DE3116695	9	淫羊藿制备免疫增强剂
32	CH 647079	6	乌头根提取消炎止痛药
34	DE2660830	18	仙茅科提取抗前列腺药
38	DE2753140	3	丁香等配治胃溃疡药
39	US4503047	19件	萝卜等提取生发药
56	DE3025223	9	常春藤提取抗寄生虫等药

通过对上表相同专利数量的分析，所列10件专利申请有较大的参考价值。其中尤以从萝卜等提取生发剂（19件相同专利）和从仙茅科提取抗前列腺药（18件相同专利）的相同专利数量为多。进一步查阅生发剂的具体所在国家看到，复盖面几乎遍及全世界，包括美国、英国、日本、匈牙利、罗马尼亚、荷兰、联邦德国等，这说明

该项发明有较大实用性。

上表另一个特点是四件有关提取干扰素诱导的申请，都有一定的相同专利数。这说明干扰素诱导剂的研究已较为成熟

#### （四）芦荟的开发利用在发展

本文收录的71件专利申请中，涉及到数十种植物药，大多是一种植物药中提出一种有效成分医治一种疾病。唯一例外的是芦荟，有五个机构提出五件不同用途的申请，即制备抗肿瘤蛋白<sup>(5)</sup>、外科用药<sup>(20)</sup>、化妆品<sup>(28)</sup>、口腔病药<sup>(45)</sup>以及食品<sup>(50)</sup>。由此可见芦荟是一种多用途的药材，应当进一步开发利用。也由此得到值得借鉴的是我们在植物药研究上，不要受传统用药老框框的限制，要敢于创新，开辟各种植物药的新用途。

#### 参考文献

- |               |               |
|---------------|---------------|
| [39]US4503047 | [40]AU8432649 |
| [41]J58134030 | [42]J57058611 |
| [43]J57058610 | [44]Us4495171 |
| [45]J57054118 | [46]J60016932 |
| [47]GB2142819 | [48]J60043358 |
| [49]J60032705 | [50]J58134941 |
| [51]J59227279 | [52]J60037961 |
| [53]J60037960 | [54]EP136188  |
| [55]FR2550093 | [56]DE3025223 |
| [57]EP70762   | [58]J57123121 |
| [59]SU1102604 | [60]J57011922 |
| [61]SU992062  | [62]J59210099 |
| [63]J59205324 | [64]J59204124 |
| [65]J60045520 | [66]J55043044 |
| [67]J5114511  | [68]EP9728    |
| [69]SU1123701 | [70]DE3327306 |
| [71]J60028932 |               |

因稿挤，本期篇幅增加，订户一概不加价