

· 天然药物进展 ·

各国植物药专利综述(三)

国家医药管理局天津中药研究所 彭海卿

本文第一部分收集各国专利申请34件,其中包括抗肿瘤药10件、皮肤病药8件、保健饮料3件、植物药加工工艺3件、齿科用药2件、其他各类药8件;第二部分是对于这些专利申请的分析。

第一部分 各国专利申请内容

一、抗肿瘤药

在10件抗肿瘤药物中,其中7件是对症治疗药物、3件是干扰素诱导剂。应当说明,干扰素诱导剂除用作抗肿瘤药外,还可作抗病毒剂等。

一般抗肿瘤药

用非鞣酸溶液提取钩藤属植物 (*Uncaria tomentosa*) 的新鲜黄棕色外皮,可以得到一种能改变生命细胞生长的有效成分,通过对鼠腹水癌的试验证明具有广谱抗癌性。此成分毒性较低,平均致死量口服每公斤体重超过16克,静脉注射每公斤体重超过0.4克⁽¹⁾。从楝树 (*Melia azadirachta*) 皮提取得到的有效成分,通过对海胆受精卵的抗有丝分裂活性和对鼠肉瘤180腹水癌及鼠L-5178细胞抑制作用的试验,证明对恶性肿瘤有疗效。此成分的提取方法如下:先用极性常数低于10的有机溶媒处理楝树皮,再用极性常数15~35的亲水有机溶媒处理残留物,提取约需十几小时。楝树皮宜先干燥并切细,处理楝树皮的溶媒可选苯、甲苯、二甲苯、正己烷、氯仿、四氯化碳及醋酸乙酯等。处理残留物的溶媒可选甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇、吡啶或丙酮等⁽²⁾。用艾类植物 (*Mugwort*) 制成的止血剂治疗子宫癌出血,比一般止血剂更好。每天给药三次,

20天后出血即止。但使用时要注意剂量不能太大,否则会引起血压升高。对于每一个病人要根据具体情况决定用量⁽³⁾。一种治疗人体上皮癌的软膏,由等比例重的加拿大血根 (*Sanguinaria canadensis*) 姜根和氯化锌配制而成,每种成分约为29~37%。血根与姜根研成粉末状,再与氯化锌混和成软膏。经此软膏治疗的基底细胞上皮癌或鳞状细胞上皮癌,只需4~8天,肿瘤即开始有选择性的脱落⁽⁴⁾。一种治疗胃癌、直肠癌、食道癌、胆癌等癌症用的皂甙系从人参、竹节人参、西洋参、三七人参中提得。使用剂量每天500~1000毫克,每日三次,每次100~300毫克。剂型有粉、片、乳液、胶囊、颗粒等⁽⁵⁾。姜 (*Zingiber*) 的提取液和“蛋白质—多糖结合体”配成的制剂,有良好抗肿瘤作用。成人用量每天口服200~300毫克,分为2~3次;肌肉注射或静脉注射每天30~40毫克。剂型可作成粉末、颗粒、片、胶囊或糖浆。在“蛋白质—多糖结合体”中,蛋白质部分的主要成分是天冬氨酸、谷氨酸、亮氨酸、缬氨酸、甘氨酸和其他氨基酸;多糖部分中包括葡萄糖、阿拉伯糖、木糖和鼠李糖(比例为45~55:2~4:4~6:4~6)⁽⁶⁾。一种治疗胃癌的简易方法是每餐饭后服用磨碎的牛蒡子 (*Arctium lappa*) 和土豆各一匙,即对胃癌起到良好疗效⁽⁷⁾。

日本北里研究所从红花 (*Carthamus*) 和蒿属 (*Artemisia*) 植物提取得到干扰素诱导剂^(8,9,10)。该诱导剂是一种稳定的无定形粉末,有一定的熔点(190℃碳化),

有特征性红外与紫外光谱, 溶于水, 易溶于氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铵水溶液, 对茚三酮、酚/硫酸、福林试剂呈阳性反应, 在100℃存放一小时仍稳定。这种干扰素诱导剂主要由多种糖和多种氨基酸构成, 对人体毒性极低。除用于癌症及由于病毒引起的疾病外, 此诱导剂还可增强其他干扰素诱导剂(如肉毒素)的作用, 剂量每天口服0.001~100毫克/公斤体重。

二、皮肤病药

本节收集的专利申请中, 有5件与皮肤病直接有关, 3件与护发有关。

日本日东公司接连申请4件专利, 其技术的共同特点是制成的软膏经久存而不变质。第一件申请是用柑桔属(Citrus)植物(如柠檬、柚子、桔子等)中的香精油和粘性橡胶调制在一起并结合进酚羟基或氨基药物的新型软膏剂⁽¹¹⁾。香油最佳用量是粘性橡胶重量的0.2~1%。所用粘性橡胶可为天然橡胶或合成橡胶如苯乙烯—异戊二烯—苯乙烯嵌段共聚物, 苯乙烯—丁二烯等。第二件专利申请介绍用番木瓜(Carica papaya)果实(或其乳液)和胶粘性材料调制在一起, 再加进一种蛋白质或一种药品(含酚羟基或氨基)而制成的新型药膏⁽¹²⁾。番木瓜果实用量是药膏重的0.1~10%。粘胶性材料指合成橡胶(如苯乙烯—异戊二烯—苯乙烯嵌段共聚物, 苯乙烯—丁二烯等)或天然橡胶。上述加进药膏中的蛋白质为白蛋白、明胶、酪蛋白、角蛋白或大豆蛋白; 加进的药品系指水杨酸甲酯、维生素E、苯海拉明或利多卡因等。第三件专利申请介绍将异香豆素(Isocoumarin)加到粘胶性物质中调制成的药膏⁽¹³⁾。第四件专利申请是利用南丁宁碱(Nandinine)制成的药膏治疗接触性皮炎。也可将南丁宁碱制成粉剂、洗剂、搽剂使用⁽¹⁴⁾。南丁宁碱系由南天竹(Nandina domestica Thumb)中提取而得, 提取剂可用水、乙醇或丙酮

等。

一件英国专利申请介绍治疗牛皮癣和唇疮疹的一种软膏⁽¹⁵⁾。其组成为: (a) 维生素A; (b) 一种或多种生育酚; (c) 从李属植物(Prunus SP.)中得到的苦扁桃油; (d) 芝麻油。这几种成分之间的重量比是(c):(a)或(d):(a)是5~7.5:1; (c):(b)或(d):(b)是4~125:1; (a):(b)是1:1; (c):(d)是20:1。

一种能增加头发弹性且使头发易于梳理的护发素, 系采用低分子量角叉菜胶(Carrageenin)等配制而成⁽¹⁶⁾。此护发素含角叉菜提取物0.25~1.5%、致湿剂、阴离子去垢剂等, pH不高于4.5。一件美国专利介绍一种消除头屑的洗发剂, 其中主要成分是植物提取物⁽¹⁷⁾。被采用的植物有洋苏草(Sage)、印度大麻叶(Indian hemp leaves)、迷迭香针刺(Rosemary)等。提取方法如下: 取上述三种植物中的任意一种700克, 在7公斤植物油(玉米油、豆油、棉子油等)中浸泡3~5小时(华氏100~190度), 搅拌除去滤渣, 即为所需要的提取物。联邦德国一件专利申请介绍能制止脱发和刺激头发生长的植物药配方⁽¹⁸⁾。配方中含有植物卵磷脂和细胞色素氧化酶或(磷脂酰肌醇、磷脂等), 后者系用水和醚从新鲜脱脂动物(牛)心脏提取得到。此药可制成溶液、乳液及软膏等剂型, 对人体无副作用。

三、保健饮料

用番石榴(Guava)叶提取液制成的保健饮料具有口感好、味道香的特点⁽¹⁹⁾。制备方法如下: ①将番石榴叶切碎, 用伯醇或低级酮加热提取; ②将提取物浓缩; ③加进添加剂, 进而加工成液体饮料或干粉(即速溶保健饮料)。在上述提取剂中, 水与伯醇或低级酮的体积比通常是1:1~3:7。提取在50~80℃进行30~60分钟, 然后减压

浓缩至所需浓度。制备过程中用的液体饮料添加剂包括糖水、香料、维生素和食色等。固体速溶饮料系将提取浓缩液通过真空干燥再加进糊精、香料等添加剂制成。

一种具有滋补性质的保健茶由灵芝和茶叶配制而成⁽²⁰⁾。灵芝中含有多糖与有机锗。这种保健茶的制法如下：①将多糖与灵芝混合，加5~20倍重量的水；②加热上述液体至50~150℃；③除掉固形物，加有机酸(0.1~2%的柠檬酸或抗坏血酸)使pH降至7以下；④保持提取液的温度在冰点以上和腐败温度以下，以沉下不溶性颗粒；⑤离心除去不溶物(每分钟8000~20000转)，加热灭菌。茶叶与灵芝的比例为3:1到1:3。饮料中再加适量甜味剂。

有减肥作用的保健茶由乌龙茶、干海藻(Kelp)和油茶面配成。这种保健茶品味好，有明显增强体质和减肥作用。乌龙茶本身能促进人体脂肪代谢，而油茶面和海藻则能增强这种代谢。此外，油茶面本身还有利尿作用，海藻中则含有高营养素⁽²¹⁾。

四、植物药加工工艺

本节介绍有关植物药加工工艺改进方面的三件专利申请，改进后的工艺有利于提高产率和缩短工时。

用乙烷或乙烯的2或3氯衍生物从废麻中提取大麻蜡和亚麻蜡，比常用的多级水提取法要简便且产率高⁽²²⁾。大麻蜡和亚麻蜡的提取率分别为大麻的10~15%或亚麻的25~30%。大麻蜡和亚麻蜡可作外用药治疗挫伤、风湿痛、痛风、昆虫螫伤、晒伤等，亦可用于化妆品。

过去从牛蒡根(Burdock roots)中提取诱变物质系采用单纯机械分离的方法。本发明介绍用过热蒸汽加热(180℃、7公斤/平方厘米)后迅速从受压容器中撤出的方法来提高收率⁽²³⁾。先将牛蒡根切成5厘米长的小块，在受压容器用过热蒸汽加热4分钟，快速取出至大气压下，得粘粥状产物，

再离心分离(每分钟9000转)20分钟，将上清液冷冻干燥得干粉⁽²³⁾。

从人参中提取皂甙习惯上采用单一溶媒提取的方法，周期约24小时。本发明采用二氯甲烷和乙醇的共沸混合液作提取剂，可使提取周期缩短至3小时(仅为老工艺的八分之一)，而且从人参中提出的皂甙量也有明显提高⁽²⁴⁾。

五、齿科用药

用低级醇可以从下述植物中提取得到防治龋齿的成分：肉豆蔻、黄花仔、咸酸蕈、灰叶、印度菩提树皮等⁽²⁵⁾。用上述植物的提取物治疗龋齿的优点是，能选择性地杀灭引起龋齿的细菌，而保护了口腔内正常细菌的生存。当用其他药物如洗必泰治疗龋齿时，常会引起由口腔内细菌失去平衡而引起的副作用。另一件专利介绍用金盏花、多叶薯、老鹤草提取液和碳酸氢钠、水、甘油等配成龋齿防治剂⁽²⁶⁾。

六、其他各类植物药

1. 抗溃疡剂

用热水或酒精可从肉桂芽(Cassia buds)中提取到一种抗溃疡有效成分⁽²⁷⁾。该成分能强烈抑制胃酸，增进胃粘膜血液流动，促进胃粘液分泌和胃粘膜康复。此成分对生物体的毒性也很低，小鼠腹膜内注射的半致死量为5000毫克/公斤。从七叶胆(Gynostemma pentaphyllum)提得的有效成分七叶皂甙和雌酮皂甙配基化合物，也有抗溃疡病作用⁽²⁸⁾。

2. 通便剂

用车前子(Plantago seeds)和番泻果(Senna fruits)制成的通便剂，其作用缓和而持久，也无其他副作用(如疼痛或不服)⁽²⁹⁾。此通便剂制法如下：①将车前子和番泻果混合后磨粉；②用水将干粉迅速浸湿便成粘胶状，以防发生膨胀；③迅速制粒并干燥，使残存湿含量为3.5%，以防车前子进一步膨胀。

3. 戒烟药

一种以蜂巢蜡胶 (Propolis) 提取物为主要成分的戒烟药, 可制成片剂或胶囊剂使用⁽³⁰⁾。此戒烟药的配方如下: 蜂巢蜡胶提取物150~250克、奎宁5~8克、抗坏血酸15~30克、维生素B₆ 5~15克、维生素PP 5~15克、d-一天冬氨酸5~15克、 α -酮戊二酸1~3克、磷酸二氢钾3~8克, 磷酸氢二钠3~8克、谷氨酸钙15~25克、卵磷脂0~75克、普鲁卡因0~8克。

4. 精神病治疗药

从银杏 (Ginkgo) 中提得的一种内酯, 可用于治疗精神病, 使用剂型有溶液、糖锭、片剂、胶囊和注射液等。剂量每天口服量5~40毫克、肠胃外给药每天0.5~5毫克。治疗对象有脱髓鞘精神病、脑病、脊髓病和脑水肿等⁽³¹⁾。

5. 抗疟疾药

从金鸡纳树皮 (Quinquina) 提得的奎宁与鞣酸配合使用, 可提高疗效⁽³²⁾。这两种成分的配比是: 奎宁45~65%, 鞣酸35~55%。

6. 止痛抗炎剂

从臭楝属植物 (*Dysoxylum binectariferum*) 分离得一种具抗炎、止痛、免疫调节等功能的新色酮生物碱⁽³³⁾。此生物碱用下法提取: 先用链烷醇提取, 再对醇提取物酸化并用氯仿洗涤, 最后调节至弱碱性进行冷冻干燥。

7. 腹泻治疗药

从番石榴 (Guava) 中提取得到的一种有效成分, 除对腹泻有医治作用外, 还可治疗高血压, 对减肥也有一定作用⁽³⁴⁾。此成分的提取包括以下四步: ①将番石榴叶粉碎; ②将碎叶浸泡在伯醇-水或低级酮-水中, 50~80℃加热; ③将混合物过滤; ④浓缩滤液, 真空干燥或冷冻干燥得粉状物, 即为番石榴有效成分。此粉状物的水溶液略带苦味。

第二部分 专利分析

以上摘要介绍了34件专利申请的内容, 现通过分析, 其中有14件发明在3个以上国家或地区申请了专利, 详见下表。

按上表所列每项发明所申请的国家数目和是否经过实质审查, 可分析出该项发明的国际垄断范围和可靠程度。

一、垄断范围的分析

参考文献29号是关于“通便剂”的发明, 该发明在16个国家申请了专利, 跨欧洲、美洲、非洲等广泛地区。由此可见申请人对该项发明是充满信心的, 认为该药品有可靠疗效和广泛的市场, 否则绝不会花费如此大量的专利申请费、审查费和维持费 (按每个国家所需1,000美元费用计算, 16个国家需16,000美元)。

中老年大便干燥在世界上是一个普遍的问题。以往的通便剂服用后往往有腹痛感, 此产品消除了这一缺点, 看来是有发展前途的。尤其是所用原料“车前子”和“番泻果”是不难得到的普通药材, 工艺又较简单, 有兴趣者不妨借鉴一试。

二、可靠程度的分析

专利的垄断范围可作为发明可靠程度的一种标志, 申请专利的国家愈多, 一般认为可靠程度也愈大。如上述“通便剂”在16个国家申请了专利, 就是比较靠得住的, 仿制成功的希望较大。

判断专利可靠程度的另一个标志是, 看该项申请是否经过专利局的实质审查。在一些实行“早期公开, 延迟审查”国家申请的专利, 一般需经申请人请求, 才对有关申请进行实质审查, 并需交审查费。如申请人对自己的发明没有十分把握, 一般是不会要求实质审查的。故凡经专利局通过实质审查的发明, 一般也可认为是比较可靠。

文献号2 (从楝树皮提取抗肿瘤药) 和文献号9、10 (从红花等植物提取干扰素诱导剂), 经过英国专利局和日本特许厅实质审查。文献号18 (头发生长刺激剂) 和22 (从

文献号	申请国数	申 请 国 名	备 注
29	16	比利时、联邦德国、民主德国、英、美、法、挪威、荷兰、丹麦、葡萄牙、芬兰、加拿大、奥地利、捷克、瑞典	
10	6	比利时、联邦德国、日本、英国、法国、美国	英、日经实质审查
15	6	澳大利亚、日本、丹麦、英国、南非、欧洲专利	英国经实质审查
32	6	澳大利亚、法国、丹麦、日本、南非、欧洲专利	
2	5	英国、法国、日本、美国、联邦德国	英、日经实质审查
9	5	英国、美国、法国、日本、联邦德国	英、日经实质审查
33	5	联邦德国、丹麦、南非、日本、欧洲专利	
18	4	巴西、联邦德国、日本、欧洲专利	联邦德国、欧洲专利 经实质审查
1	3	日本、欧洲专利、国际专利	欧洲专利经实质审查
8	3	日本、英国、美国	
16	3	澳大利亚、欧洲专利、国际专利	
20	3	联邦德国、美国、欧洲专利	
22	3	联邦德国、欧洲专利、匈牙利	欧洲专利、联邦德国 经实质审查
28	3	联邦德国、美国、日本	日本经实质审查

废麻中回收麻蜡) 经过欧洲专利局和联邦德国专利局实质审查。文献号15 (治牛皮癣和唇疮疹药) 经英国专利局实质审查。文献号1 (从钩藤属植物提取抗癌药) 经欧洲专利局实质审查。文献号28 (从七叶胆提抗溃疡成分) 经日本特许厅实质审查。

由此可见文献号1、2、9、10、15、18、22、28所述的八项发明, 较为可靠。应当说明, 美国是实行一次性审查的国家 (即专利局对每一件申请都进行实质审查, 而不需申请人要求), 故美国公布的专利, 一般认为有一定的可靠性。本文介绍的专利申请中, 在美国取得的专利有文献号2、4、8、9、10、17、20、28、29。

三、植物药研究的趋势

本文所述34件专利申请中, 抗肿瘤药占

10件, 为总数的29.4%。这与“各国植物药专利统计(一)”中所述抗肿瘤药比例26.8%维持相近水平。由此可见从植物中提取抗肿瘤药仍是当前国际上植物药研究的重点。

西药新研究领域的掘起

参考文献25、26介绍的医治龋齿专利申请的涌现, 说明科学家开始对这方面的关注。目前我国龋齿发病率占我国总人口的50%左右, 龋齿总数约10亿个, 目前尚缺少有效对症药物, 需要科学工作者来开拓。

参 考 文 献

- | | |
|------------------|------------------|
| [1] EP 61, 487 | [6] J60,067,428 |
| [2] US 4,515,785 | [7] J60069,025 |
| [3] J 60058,923 | [8] J85,013,004 |
| [4] US 4,515,779 | [9] J60,069,024 |
| [5] J53,091,109 | [10] J60,069,023 |

- | | | | |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| [11] J60,051,108 | [17] US4,511,555 | [23] J60,058,922 | [29] US4,511,561 |
| [12] J60,051,109 | [18] DE3,169,454 | [24] SU1,123,701 | [30] RO85,679 |
| [13] J60,053,150 | [19] J60,054,665 | [25] RO84,372 | [31] DE3,338,995 |
| [14] J60,051,114 | [20] US4,512,983 | [26] RO85,668 | [32] J60,054,323 |
| [15] GB2,130,093 | [21] J60,062,944 | [27] EP142,036 | [33] J60,058,977 |
| [16] EP138,992 | [22] DE3,169,413 | [28] J85,016,926 | [34] J60,056,923 |

印度有毒植物(四)

五、植物中毒的症状和诊断

生命体内毒物的确认非常重要,否则由于毒物产生的症状可能被误认为是疾病引起的,结果因未应用解毒药或必需的治疗以解除毒性,则可能导致死亡。而且假使某种毒物是致命的,则毒物产生的症状对其性质或鉴定能够提供重要的证据。

不幸生命体内毒物的诊断通常极为困难,常常是不可能的。这是因为除大部分腐蚀性毒物和土的宁外毒物引起的症状没有明显的特征,即使最有经验的观察者都没有绝对把握将它们与疾病的症状区别开来。

类似中毒的疾病很多,这些类似刺激性中毒的疾病主要是霍乱、急性消化不良、胃或十二指肠溃疡、胃炎、胃肠炎、腹膜炎、阑尾炎和肝炎,也可能是肾绞痛。由麻醉药品引起的类似中毒的症状是脑出血、血栓形成、癫痫、部分脑病引起的惊厥、破伤风、脑膜炎、尿毒症等。

为了有益于诊断,必须分别研究每一种毒物中毒症状。但同时也必须记住,差不多每种毒物都会产生一些不常见的和意料之外的症状。密切注意症状及有关环境和情况,将有可能得到大致正确的结论。

下面一些公认的和可靠的规律,对中毒的可疑病例的研究是有帮助的。

必须小心注意中毒或怀疑中毒发生以前的病史的详细资料,并应对此细心而严格地检查。动物中毒的例子注意恰在发现症状发

展以前的喂料和喂草的情况总是有益的。在这方面必须记住,某些植物中毒的情况,如 *Pachystigma Pygmaea* 中毒症状在几个月的潜伏期之后才出现。

在多数中毒病例中,症状通例是突然发作,一般发病者身体状况是良好的。症状常发生在饭后或吃了一些食品后,这常是中毒后的最重要的指征之一。一个中毒病例的确认,只有通过检验所吃食物或胃内容物中的毒物才能证实。

多数病例的诊断不得不依靠临床症状的特征,结合中毒的病史,并通过死后的病理解剖和组织学变化而确证。

在可疑的中毒病例中,通过死后检查得到的证据是重要的,但很少是结论性的。记载的许多病例的死亡是植物中毒引起的,并无任何有价值的死后证据。即使外观特征很显著,这也通常是想要知道的最大的证据。

完整的死后检查应为对心、肾、肺、肝进行细心的显微镜检查,必要时检查脑和脊髓。

要证明有些病例是中毒所致,应通过其症状或死后外观检查,或二种方法兼而用之,但最后只有通过化学分析才能作出最后判断。确实在大多数病例中,胃为人体必须检查的部分,其它器官也要加以检查,其中最

注,印度有毒植物(一)(二)(三)部份曾连载于本刊1986(3)、(4)、1987(4)期,请参阅。——编者