

# 植物药有效成分国际专利近况分析(II)

刘吉开\*, 杨 雪

(中国科学院昆明植物研究所 植物化学开放实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: 继续总结自 90年代以来植物药有效成分的国际专利(还包括了海洋生物、动物和昆虫来源的有效成分), 并对这些信息进行了整理和分析, 以图表和化学结构的方式给出结果, 同时对专利中的化合物类型分布、治疗领域分布以及相对分子量分布情况等相关问题作了简要讨论。

关键词: 植物药; 有效成分; 国际专利

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)06-0564-04

## Survey on recent international patents of bioactive components of natural products (II)

LIU Ji-kai, YANG Xue

(Department of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming Yunnan 650204, China)

**Key words** natural products; bioactive components; international patents

前文(I)<sup>[89]</sup>已报道了有关 55个植物药有效成分的来源、中文名、部位、生物活性及化合物结构, 笔者将在此文继续报道另一些有效成分的概况(表 1, 图 1)并进行分析。

表 1 植物药有效成分概况

来源 中文名 部位	活 性	化合物结构 及参考文献
"Kansui"	免疫调节	56 <sup>△</sup>
(+)-pancratistatin/水鬼蕉亭	抗肿瘤、蛋白酶抑制剂	57
<i>Anthelia glauca</i> (+) <i>Alcyonium aurea</i> 软珊瑚	抗癌, 治疗恶性肿瘤	58
apomorphine	治疗性心理紊乱, 提高男性性功能	59
<i>Artemisia annua</i> 黄花蒿	抗 HIV, 抗疟, 抗弓形虫	60
<i>Bugula neritina</i> 摩苔虫	促肾上腺素分泌, 治疗 Addison's 氏病	61
chebulanin 来源于 "Kashir"	抗癌, 拓扑异构酶 I 抑制剂	62
<i>Clathria sponge</i> 海绵	抗癌, 生化试剂; 抑制海胆等的卵细胞受精	63
composition	抗老年痴呆, 如 Alzheimer 病	64
conduriol A 从植物提取	治疗糖尿病引起的白内障	65
danthron	治疗便秘	66
dehydrocostus lactone (DCL) 与聚乙二醇合用	抗溃疡	67
dicitrate cyclic diester	肾结石诊断剂和治疗剂	68
dihydroxidine	抗老年性痴呆如 Parkinsons 氏, Alzheimer 氏等疾病	69
<i>Eleutherobia cf albiflora</i> 软珊瑚	抗癌, 乳腺癌	70
<i>Foræpia trilobis</i> 海绵	抗肿瘤	71
forskolin 衍生物	免疫抑制剂, 用于移植	72
<i>Himatanthus sucuba</i>	治疗 Parkinsons 氏病和抑郁症; 单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂	73
levoglucosan	治疗单一疱疹病毒, 抗炎	74
<i>Marsalis</i> 海绵	抗癌, 抗菌	75
nitroflavonoid	抗焦虑药, 镇静剂, 肌肉松弛剂, 抗惊厥药	76
<i>Perna canaliculus</i> (green) & <i>Mytilus edulis</i> (blue) 蚌贝类	治疗骨、风湿性关节炎, 哮喘, 抗炎	77
caryophyllenes 从植物中分离	抗过敏症, 皮炎, 鼻炎, 抗哮喘, 风疹, 湿疹	78
proline 及其衍生物	治疗肝炎 (金属中毒和酒精中毒引起的) 和肝病	79
<i>Sarophaga peregrina</i> 幼虫体	抗菌, 抗癌	80
scleareolide	抗肿瘤, 治疗动脉硬化, 前列腺疾病, 牛皮癣等	81
sphorolipids	抑制黑色素生成, 皮肤病如白癜风	82
<i>Spongia sp.</i> 海绵	抗癌, 淋巴细胞白血病	83
Tien Cha	抗炎, 抗关节炎	84
vincamine 长春胺	抗动脉硬化及 Raynaud 病, 硬皮病, 手足发绀等病	85
<i>Zopfella sp.</i> 一种子囊菌	抑制血小板凝聚, 抗栓	86
从 B 型血婴儿粪便中	漱口剂	87
吗啡和可待因 6 位取代衍生物	具有更好的阿片 $\mu$ 和 $k$ 受体结合	88

△与前文(I)连续排序

\* 收稿日期: 2000-11-26

\* Tel (0871) 5216327

E-mail jkliu@mail.kib.ac.cn

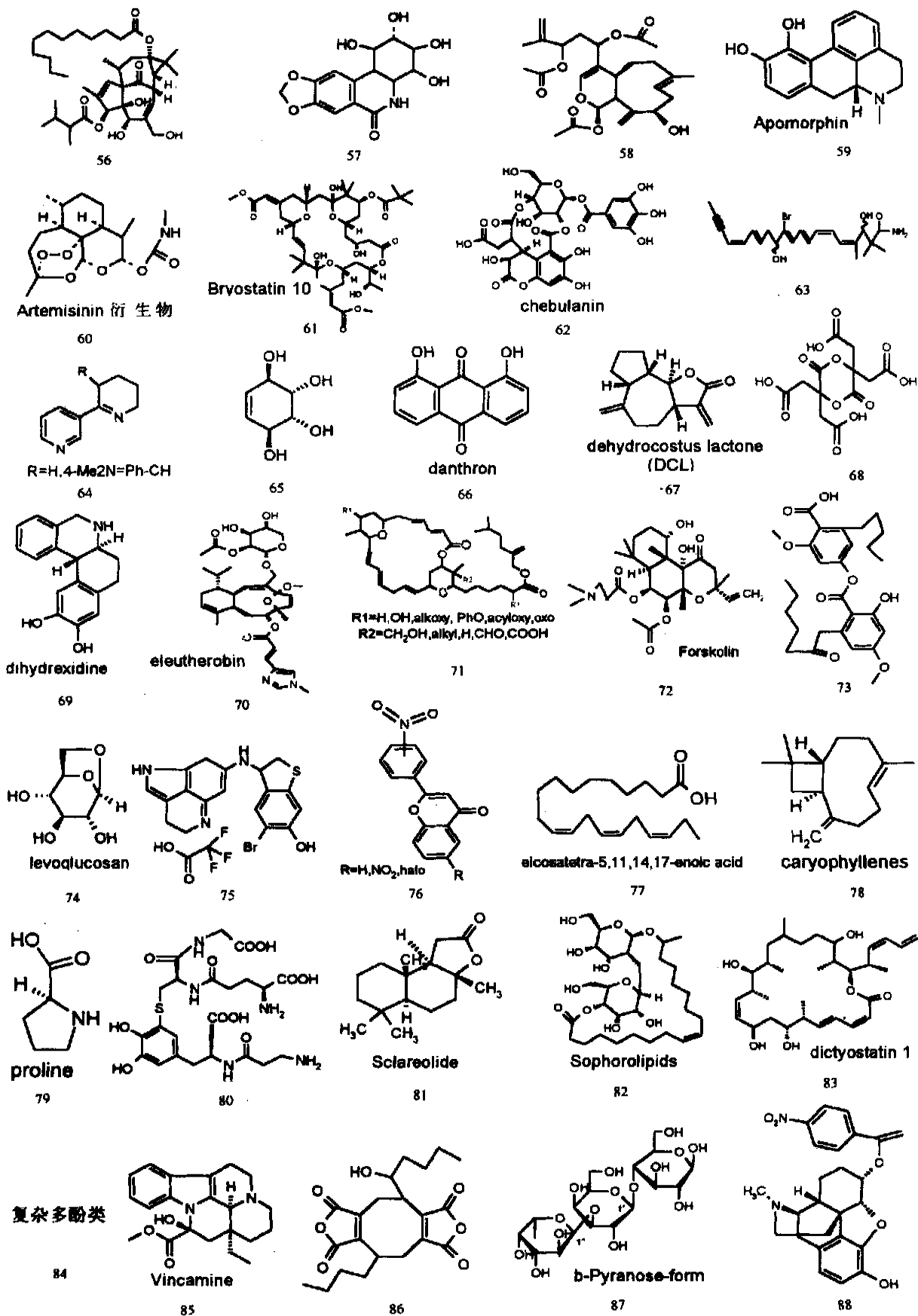


图 1 植物药有效成分的化学结构式

### 1 化合物类型分布

从掌握的资料来看,这些专利涉及到的化合物类型最多的还是生物碱、二萜和倍半萜,其次为黄酮、萘醌类、酚类衍生物,三萜、香豆素类也占有相当大的比例;而糖类、多羟基醇、氨基酸及有机酸衍生物也占有一定的份额,其中大环类化合物主要还是来源于海洋生物(图 2)。

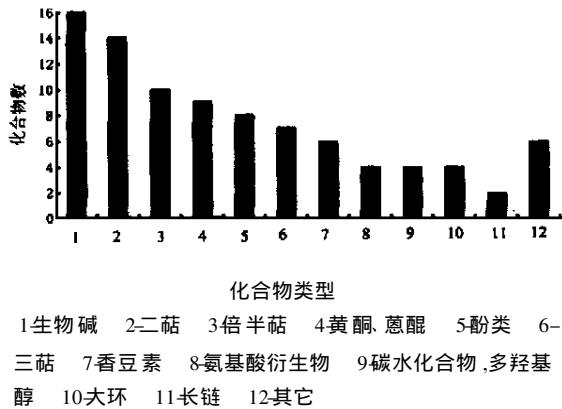


图 2 化合物类型分布

### 2 治疗领域

这些专利绝大部分集中于抗肿瘤、抗感染(包括抗菌、抗病毒、抗 HIV 等)、抗炎、抗过敏及免疫调节治疗领域。心血管系统疾病、中枢神经系统疾病(包括老年痴呆、Parkinsons 症、抑郁症等)、糖尿病紧随其后。其它涉及保肝、止痛、抗癌、胃溃疡和骨质疏松等诸多治疗领域。农用化学品也占有一定份额(图 3)。

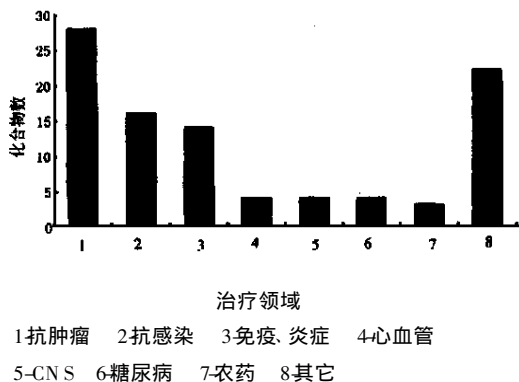


图 3 化合物治疗领域分布

### 3 相对分子量分布

在这些专利中,大多数活性成分的相对分子量在 200~700 u,其中 200~500 u 的活性成分分布更为集中(图 4)。

综上所述,这些专利涉及到诸多类型天然产物和诸多治疗领域,十分明显,日、美、欧占有绝对优势。面对进入 WTO 以及日趋完善的国际知识产权保护体系,我国制药产业面临着严峻挑战。就目前的情况而言,天然创新药物的研制和开发是我国药业发展的良好突破口。我国在天然产物研究方面相对来说有较好的基础,如果注意加强活性研究、结构改造和修饰,并结合传统用药经验,以及借鉴国外研究成果,相信在未来的国际专利中,中国占的比重将会越来越大。

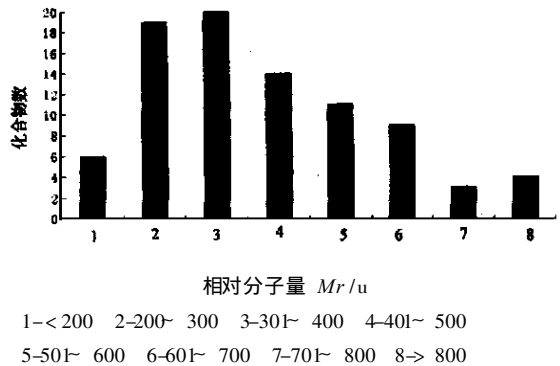


图 4 化合物相对分子量分布

### 参考文献:

[56] Matsumoto T, Cho S, Yamada H. Promote the production of fragment crystallizable receptor [P]. JP 6340586, 1994-12-13.

[57] Hudicky T, Tian X, Konigsberger K. Synthesis of (+)-pancratistatin [P]. WO 96525415, 1996-08-22.

[58] Rudi A, Kashman Y, Garcia Gravalos D. Novel xienicane diterpenes for the treatment of neoplasia [P]. WO 9632388, 1996-10-17.

[59] El-Rashidy R, Heaton J P W, Morales A. Dosage forms and method for ameliorating male erectile dysfunction [P]. WO 9528930, 1995-11-02.

[60] 罗宣德,李泽琳,曾毅,等. 抗艾滋病毒的青蒿素类药物 [P]. WO 9503311, 1995-02-02.

[61] Kamano T, Kawamura M, Yoshida M. Agents to accelerate the production of adrenocortical hormone [P]. JP 7252146, 1995-10-03.

[62] Tokura K, Kagawa S. Anticancer agents [P]. JP 7138165, 1995-05-30.

[63] Oota S, Ikegami S. Antitumor clathrynamide extracted from *Clathria* [P]. JP 06256279, 1994-09-13.

[64] Zoltewicz J A, Kem W R, Meyer E M. Use of nicotinic analogs for treatment of degenerative diseases of the nervous system [P]. US 5516785, 1996-05-14.

[65] Nakano N, Miyatake K, Noguchi E. Agents containing cobduritol A for the treatment of diabetic cataract [P]. JP 6172166, 1994-06-21.

[66] Brown A, Knott T J, Leslie S T. Laxative compositions [P]. EP 0682946, 1995-11-22.

[67] Yoshikawa M, Yamahara J, Matsuda H, et al. Ulcer inhibitors containing dehydrocostus lactone and polyethylene glycol [P]. JP 7138157, 1995-05-30.

[68] Thomas W C, Batich C D, Purich D L. Novel clinical marker and therapeutic agent in kidney stone disease and methods of use [P]. WO 9500844, 1995-01-05.

[69] Locke K W, Steele T D. Dopamine D1 agonists for the treatment of dementia [P]. WO 9600062, 1996-01-04.

[70] Fenical W H, Jensen P R, Lindel T. Eleutherobin and analogs thereof [P]. WO 9614745, 1996-05-23.

[71] Horton P A, Koehn F, Longley R E, et al. Novel cytotoxic macrolides, their isolation from a marine sponge and their use as antitumor agents [P]. WO 9522550, 1995-08-24.

[72] Matsumori A. Immunosuppressant [P]. JP 7309752, 1995-11-28.

[73] Endom Y, Hayashi H, Maruno M. Monoamine oxidase inhibitors [P]. JP 7179340, 1995-07-18.

[74] Mendes R D E, Maia E R. The use of levoglucosan for the treatment of infectious or inflammatory conditions [P]. WO 9615796, 1996-05-30.

[75] Irland C M, Radisky D C, Barrows L R. Neoplastic pyrrolo

- [4, 3, 2-DE]quinolin-8(1H)-ones [P]. US 5414001, 1995-05-09.
- [76] Paladini A C, Medina J H. Use of nitroflavonoids for the treatment of anxiety [P]. WO 9714414, 1997-04-24.
- [77] Macrides T, Kalafatis N. Anti-inflammatory preparation [P]. WO 9605164, 1996-02-22.
- [78] Tabata M, Tanaka S, Ikeshiro Y. Anti-allergic agents [P]. JP 7215846, 1995-08-15.
- [79] Mori M, Torii K. Use of proline and/or derivatives as an anti-hepatitis agent [P]. EP 0715850, 1996-06-12.
- [80] Natori S. Novel  $n\beta$ -ananyl-5-s-glutathionyl-3, 4-dihydroxyphenylalanine from the body fluid of *Sarcophaga peregrina* larvae as antimicrobial and anticancer agents [P]. JP 96337594, 1996-09-24.
- [81] Braquet P, Bigg D. Treating disorders characterised by excessive cell proliferation with sclareolide [P]. WO 9620704, 1997-07-11.
- [82] Maingault M. Utilization of sophorolipids as therapeutically active substances or cosmetic products, in particular for the treatment of the skin [P]. WO 9701343, 1997-01-16.
- [83] Pettit G R, Cichaca Z A. Isolation and structure of dictyo-statin I [P]. US 5430053, 1995-07-04.
- [84] Nakaharam K, Miyagawa K, Kodama T, *et al.* Compositions of galloylox yhexahydrodiphenoyl ellagitannin as moisturising agents [P]. EP 727217, 1996-08-21.
- [85] Bombardelli E. New alkaloid derivatives, their use and pharmaceutical formulations containing them [P]. EP 0573260, 1993-12-08.
- [86] Watanabe T, Yasumoto T, Murata M. Substances and microorganisms which produce them [P]. EP 0582267, 1994-02-09.
- [87] Gaffar A, Gibbons R J, Tylewska S. Oral compositions containing oligosaccharide for inhibition of *Streptococcus pyogenes* adhesion on oral cells [P]. US 5002759, 1991-03-26.
- [88] Marples B A, Traynor J R. Morphine and codeine derivatives for use in therapy [P]. WO 9616063, 1996-05-30.
- [89] 刘吉开, 杨雪. 植物药有效成分国际专利近况分析 (I) [J]. 中草药, 2001, 32(5): 466-471.

## 内蒙黄芪的研究概况

陈聪颖, 陆阳, 陈泽乃\*

(上海第二医科大学 化学教研室, 上海 200025)

**摘要:** 内蒙黄芪的化学成分主要为黄芪多糖、皂苷类、黄酮类等, 具有抗衰老、对 DNA 损伤的防护作用等药理活性。提出应加大对内蒙黄芪的研究力度。

**关键词:** 内蒙黄芪; 化学成分; 药理活性

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)06-0567-03

### Survey of studies on *Astragalus membranaceus* var. *mongolicus*

CHEN Cong-ying, LU Yang, CHEN Ze-nai

(Department of Chemistry, Shanghai Second University of Medical Sciences, Shanghai 200025, China)

**Key words** *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge. var *mongolicus* (Bge.) P. K. Hsiao; chemical constituents; pharmacological activity

内蒙黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge. var. *mongolicus* (Bge.) P. K. Hsiao 为膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的变种, 主产于黑龙江、内蒙古、山西、河北等省区<sup>[1]</sup>。黄芪是豆科植物黄芪属内蒙黄芪和膜荚黄芪的干燥根。我国药典规定两者均作为正品药用。该属植物约 1 600 种, 分布于除大洋洲外的亚热带和温带地区, 我国有 130 种以上, 主产于东北, 可充黄芪作药用者有 10 种左右。

内蒙黄芪有补气固表、利尿托毒、敛疮生肌、益气补中之功效, 主要用于食少便溏、中气下陷、久泻脱肛、便血崩漏、表虚自汗、气虚水肿、慢性肾炎蛋白尿和糖尿病等症的治疗<sup>[2]</sup>。

对膜荚黄芪的研究已有较多报道, 而内蒙黄芪则相对较少, 两者在成分上也似有差异, 对内蒙黄芪的化学和药理的研究概况进行综述。

#### 1 化学成分

1.1 黄芪多糖: 内蒙黄芪的多糖研究已取得一定进展, 其多糖含量处于中上水平<sup>[3]</sup>。黄芪多糖多采用水提醇沉法提取, 关键是控制好醇沉浓度, 秦雪梅等<sup>[4]</sup>比较不同部位多糖含量, 测得根含量最高, 茎叶次之, 种子最低。还可采用超滤法<sup>[5]</sup>, 因黄芪多糖相对分子量在 1 万~5 万<sub>D</sub>左右, 因此, 用超滤法选择适宜超滤膜(相对分子量为 6 ku), 以便将多糖提取完全。

方积年<sup>[6]</sup>从内蒙黄芪根的碱性水提液中得到一水溶性多糖-黄芪葡聚糖, 以 1, 4-葡萄糖残基为主链, 并在 6-O 有分支, 重复单元为 10 个葡萄糖残基的葡聚糖。

Shimizu 等<sup>[7]</sup>从根中分离得到一种酸性多糖 AMon-S, 相对分子量 76 ku, 碳清除率试验显示显著增强网状内皮系

\* 收稿日期: 2000-11-01

作者简介: 陈聪颖 (1970-), 女, 四川涪陵人, 上海第二医科大学化学教研室讲师, 硕士, 主要从事天然产物研究。

Tel (021) 63846590-466 E-mail huaxue@koala.shsmu.edu.cn