

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 35/78

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97116205.0

[43]公开日 1999年3月3日

[11]公开号 CN 1209332A

[22]申请日 97.8.25 [21]申请号 97116205.0
[71]申请人 中国科学院生物物理研究所
地址 100101 北京市朝阳区大屯路 15 号高锦
[72]发明人 高 锦

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 一种单味中药抗肿瘤制剂及其制备方法

[57]摘要

一种单味中药黄独抗肿瘤制剂及其制备方法,它是通过用亲脂无极性或弱极性的烃类、醚或醇等有机溶剂,从黄独中提取具有清香味的无定形固体成分,该提取物含有一定量的萜类、甙元和内酯类成分,不含酚类和鞣质等成分,该提取物及其制剂可用于治疗胃癌、肝癌、红白血病、结肠癌和肺癌等多种恶性肿瘤疾病。

权利要求书

1. 一种抗肿瘤中药黄独的活性组份及其制备方法，其特征在于其活性组份是用亲脂无极性或弱极性有机溶剂提取的带有清香味的无定形固体物质。

2. 一种按照权利要求1所述的抗肿瘤中药黄独的活性组份及其制备方法，其特征在于其活性组份含有一定量的萜类、甙元和内酯类成分，不含酚类和鞣质成分。

3. 一种抗肿瘤中药黄独的活性组份及其制备方法，其特征在于其活性组份用沸程为 30 ~ 60 °C 的石油醚、乙醚等前置亲脂溶剂或无极性醇类提取。

4. 一种按照权利要求3所述的抗肿瘤中药黄独的活性组份及其制备方法，其特征在于其活性组份用于治疗胃癌、肺癌、红白血病、结肠癌和肝癌等多种肿瘤病。

5. 一种按照权利要求4所述的抗肿瘤中药黄独的活性组份及其制备方法，其特征在于其活性组份与普通中药基质混合配制成包括注射剂在内的多种抗肿瘤制剂。

说明书

一种单味中药抗肿瘤制剂及其制备方法

本发明涉及一种提取中药黄独活性部位制备抗肿瘤制剂及其制备方法。

中药黄独又名黄药子，为薯蓣科植物黄独的块茎，能凉血降火，散瘀解毒。主要生长在长江以南各省。黄独的药用历史悠久，始载于《开元本草》。黄药子治癌古已有之。从孙思邈的《千金月令》、刘禹锡的《传信方》到现代的《中药大辞典》和刘春安等编撰的《抗癌中药大字典》均有记载。在孙思邈的《千金月令》中，“疗忽生瘰疾一二年者，以万州黄药子半斤，取无灰酒一斗投药其中，固济瓶口，以糠火烧一复时，停腾待酒冷即开，患者时时饮一盏，不令绝酒气，经三，五日后，觉销即停饮，不尔，便令人颈细也。”是较早用黄药子浸酒治疗包括甲状腺癌在内的记述。黄独为中药治疗肿瘤的常用药之一，现代研究表明，黄独对白血病 615、肉瘤 180、子宫癌 14 有一定抑制作用，体外筛选对肿瘤细胞有抑制作用。临床上黄独对某些肿瘤患者具有较好的治疗作用，但其抗肿瘤作用不够稳定。黄独含有多种化学成分，甾式皂甙和甾式皂甙元为黄独主要成分，具有一定的抗肿瘤活性。Marker 等（*J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1199 ~ 1209, 1941）曾报道黄药子含甾式皂甙，水解后可生成三种皂甙元，以薯蓣皂甙元(Diosgenin)为主要成分，含量 0.45%，并有少量雅姆皂甙元（Yamogenin）约 0.02%及克里托皂甙元（Kryptogenin）约 0.03%。南京市售商品中不含薯蓣皂甙元，但含一种熔点为 285 - 288

摄氏度的结晶，初步分析为黄药子乙素（Diosbulbin B），含量为 0.2%。川崎敏男（YAKUGAKU ZASSHI 86(8) 673 ~ 677, 1966.）报道，黄药子的全植物中存在 8 种衍生物属于一种新的呋喃去甲基二萜类，名为黄药子素甲，乙，丙，丁，戊，己，庚，辛（Diosbulbin A, B, C, D, E, F, G, H）。由此可见黄独所含成分复杂，理化性质各异，黄独所含成分随产地的不同而差别较大。传统的黄独抗肿瘤制剂成分复杂，如配伍其它药物或单味药酒浸治疗肿瘤，疗效很不稳定，而且常可引发肝肾功能，特别是肝功能的损害，不利于肿瘤的治疗和药效的稳定。采用化学手段分离中药的成分，是加强中药效果的重要方向，根据黄独所含成分及其分子特点，本发明人认为黄独抗肿瘤与其所含的亲脂分子有关，其毒副作用可能与薯蓣皂甙有关，利用非极性或弱极性溶剂提取黄独所含的多种脂溶性活性成分，改变传统黄独抗肿瘤用药的途径，可大大加强黄独的抗肿瘤作用。

本发明提供了一种方便易行的用黄独制备抗肿瘤制剂的方法。该制剂具有抗肿瘤谱广，活性高，对肝肾功能损害小，可供注射的特点。本发明的制剂不仅质量稳定，具有较强的抗肿瘤效果，同时也消除了传统黄独入药或酒制对肝肾功能损害的作用。

为实现上述发明目的，本发明选用长江以南生产的黄独干燥块茎→磨粉→黄独粉和无极性或弱极性溶剂以大于 1：10 的任意比例混合→反复浸取或回流提取→直到溶剂中提取的物质不再增加为止→合并提取溶剂→挥发去除溶剂→得到略带清香的无定形固体物质，提取物含有一定量的萜类、甙元和内酯类成分，不含酚类和鞣质成分→用司盘助溶制成注射剂，或用 DMSO 溶解备用。该提取物

占原料干重的 0.52%~ 0.57%，是黄独的最主要抗肿瘤组分。该组分的紫外光谱图见附图。完全提取所用的时间随所选用的溶剂和温度不同而不同。室温下一般需要 2-3 个月，在 70 ~ 140 °C 时，仅需 72-120 小时，即可将所需组分提取完全。

动物体内实验表明，100mg/kg 可显著延长接种 HepA 腹水瘤后荷瘤小鼠的存活时间，抑制腹水瘤的生长。用人肿瘤细胞株的体外研究表明，100ug/ml 的浓度可显著抑制多种肿瘤细胞的增殖。

实施例

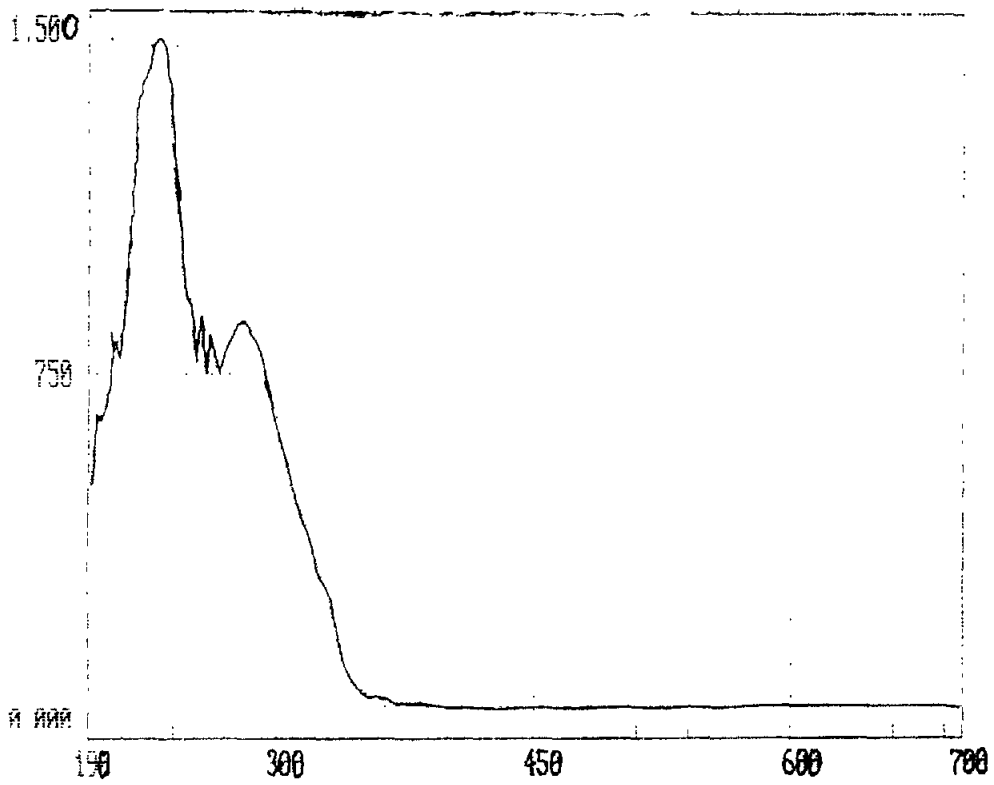
1. 精选市售黄独饮片，磨成 120 目粒度的细粉，选取沸程为 30 ~ 60 °C 的石油醚为提取溶剂，使药粉与石油醚之比为任意比例混合，在 65 °C 的条件下多次回流提取，直到石油醚提取液颜色清澈为止。挥发去石油醚，得到颜色淡黄并带有清香味的无定形固体物质。理化检测表明，提取物含有一定量的萜类、甙元和内酯类成分，不含酚类和鞣质成分。体外该组分 100ug/ml 采用 MTT 法对人胃肿瘤 BGC 的抑制率为 42.88%，对人肺巨细胞癌 PG 的抑制率为 35.25%，对人红白血病 K562 的抑制率为 46.86%，采用 SRB 法对人结肠癌 HCT 的抑制率为 68.87% 和人肝癌 Be1 的抑制率为 90.30%；体内 100mg/kg 腹腔注射可明显抑制 H22 腹水型肿瘤的生长，并显著延长接种 H22 腹水瘤小鼠的存活时间 200% 以上。未见任何毒副作用。

2. 精选市售黄独饮片，磨成 120 目粒度的细粉，选取无水乙醇为提取溶剂，使药粉与无水乙醇之比为任意比例混合，在室温下渗漉提取，直到乙醇渗漉液颜色清澈为止。挥发去无水乙醇，得到深黄并带有清香味的

无定形固体物质。理化检测表明，醇提取物中含有较多萜类、一定量甙元和内酯类成分，酚类和鞣质成分含量较少。体外该组分 100ug/ml 对人类肿瘤细胞抑制作用表明。其中采用 SRB 法对人肝癌 Be1 的抑制率为 72.12%；体内 100mg/kg 腹腔注射可抑制 H22 腹水型肿瘤的生长，并可见显著的毒副作用。

3. 精选市售黄独饮片，磨成 120 目粒度的药粉，在室温下用乙醚提取，直到乙醚提取液颜色清澈为止。挥发去乙醚，得到微黄并带有清香味的无定形固体物质。该提取物具有体外抑制或杀灭人肿瘤细胞的作用，同时体内静脉或腹腔注射给药也具有抗实验肿瘤作用，抗肿瘤活性强。

说明书附图



该图为石油醚提取黄芩最佳活性组分的紫外-可见光谱图