

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410020680. X

[51] Int. Cl.

C07D 311/62 (2006.01)

C07D 493/18 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 100560578C

[22] 申请日 2004.6.7

[21] 申请号 200410020680. X

[73] 专利权人 辽宁新中现代医药有限公司

地址 110042 辽宁省沈阳市大东区东北大
马路钢泉巷 8 号甲

[72] 发明人 孙宝山 赵余庆

[56] 参考文献

CN1506362 2004.6.23

葡萄多酚的应用研究进展. 吴丹, 陈健初.
粮油加工与食品机械, 第 5 期. 2003

葡萄皮籽综合利用分析. 新疆农垦科技,
第 4 期. 2002

葡萄皮籽综合利用分析. 李仁辉, 侯新
宇, 赵黎. 新疆农垦科技, 第 4 期. 2002

葡萄籽提取物原花青素的营养保健功能
(综述). 赵超英, 姚小曼. 中国食品卫生杂
志, 第 12 卷第 6 期. 2000

吸附层析法制备低聚原花青素. 张峻, 吉
伟之, 陈晓云, 齐欣. 天然产物研究与开发, 第
14 卷第 4 期. 2002

审查员 李晶晶

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

代理人 李宇彤

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种用于防治视疲劳的植物提取物和制剂及
制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种用于防治视疲劳的植物提取
物制剂的制备方法。其主要技术要点是以葡萄废渣
(葡萄籽、葡萄皮和葡萄梗或它们的混合物)制备得
到葡萄籽的有效部位含量达到 50% 以上, 其中单体
有效成分儿茶素含量在 0.5 - 20% 范围内为原料制
备的制剂。本发明以葡萄废渣为原料得到葡萄籽的
有效部位制成制剂、成本低、工艺简单合理、保持
了有效部位的原有结构和活性, 葡萄籽的提取物可
以被制成用于防治视疲劳的任何药用及保健品剂
型, 其应用于防治视疲劳的医疗、保健领域。

1、一种用于防治视疲劳的植物提取物的制备方法，其特征是：该方法步骤如下：

(1)将葡萄废渣加水提取 1-10 次，每次用量分别为药材重量的 2-20 倍，提取时间为 0.5-10 小时，提取温度为 10-100℃，合并提取液；

或将葡萄废渣用 5-95%乙醇回流提取 1-10 次，每次用量分别为药材重量的 2-20 倍，提取时间为 0.5-10 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩得浸膏；

(2)将(1)的提取液或加水 1-200 倍稀释后的浸膏，上树脂柱吸附，原料重量与树脂的体积比是 1: 0.5-10，树脂柱径与柱高比为 1: 1-30，用 pH 值为 2-8 的水洗涤、浓度为 5-95%乙醇溶液洗脱、流速为 0.5-3.5 个柱体积/小时，所述的树脂是由聚苯乙烯系列、修饰的聚苯乙烯系列和异丁烯系列合成的不同极性、不同型号的树脂；

(3)收集乙醇洗脱液，按洗脱液体积 1-30%的比例加入脱色剂，加热回流 0.1-10 小时，滤过，减压浓缩，真空干燥，即得；采用本法葡萄废渣中 OPCs 含量达 50%以上。

2、根据权利要求 1 所述的用于防治视疲劳的植物提取物的制备方法，其特征是：所制备的提取物直接或与药学上可接受的载体混合制成制剂。

3、根据权利要求 2 所述的一种用于防治视疲劳的植物提取物的制备方法，其特征是：所述的制剂是胶囊剂、片剂、散剂、颗粒剂、口服液、酒剂、丸剂、软膏剂、合剂、酏剂、注射剂。

4、根据权利要求 3 所述的一种用于防治视疲劳的植物提取物的制备方法，其特征是：所述的丸剂包括微丸剂和胶丸。

一种用于防治视疲劳的植物提取物和制剂及制备方法

技术领域：

本发明涉及一种植物提取物和制剂及制备方法，特别是一种防治视疲劳的葡萄废渣提取物和制剂及制备方法。

技术背景：

视疲劳，是因视器试图用不足的调节来获取清晰视觉的自主努力而产生的，如视物模糊、眼胀、眼痛、头痛、肩酸背痛及精神疲倦等症候群。随着信息时代的高速发展和生活节奏的加快，尤其是计算机、电视、游戏机、监视器等视屏显示终端（VDT）已逐渐融入人们的工作、学习和家庭生活中，视疲劳已成为目前眼科常见疾病，严重地影响了人们的生活。它不是独立的疾病，而是由于各种原因引起的一组疲劳综合征，又称眼疲劳综合症。目前，治疗的物理疗法有棱镜矫正、手术治疗、针灸等；化学药物多采用副交感神经兴奋剂如 β -受体阻滞剂、甲钴胺等，以及神经营养剂和镇静剂等。但以上治疗都是针对症状而进行的，达不到根本治疗目的。现代研究发现，天然药物及中医药治疗该病疗效显著，正逐步成为患者的首选治疗药物。

葡萄中富含的低聚原花青素（Oligomeric Proanthocyanidins，简称OPCs）是由儿茶素的单体、二聚体、三聚体等组合而成的多酚类物质。早在70年代法国科学家就发现葡萄籽是提取原花青素的最好资源，其提取物中原花青素含量可高达95%。我国的葡萄资源丰富，每年仅酿制葡萄酒后的下脚料葡萄废渣就约8000t，而且近年葡萄的种植面积还在大量的增加，然而国内仅仅将之用作简单的提取葡萄籽油、饲料、肥料和多酚原料。研究发现OPCs具有显著的抗氧化性（其抗氧化能力是 V_c 的20倍， V_e 的50倍）、清除体内

自由基的能力、改善人体微循环障碍等独特功效，目前已应用于医疗保健等领域，尤其在眼部健康方面可减少视网膜症、防治毛细管出血，是治疗视疲劳的理想天然药物，其产品由于符合现代人们回归自然的愿望和要求，市场前景十分广阔。

目前用于提取葡萄中原花青素类物质的方法有：一是化学溶剂法，二是超临界流体萃取法，三是微波提取法。

中国专利如 CN03137933.8，采用乙酸乙酯、石油醚或三氯甲烷作为葡萄籽的提取溶剂的有机溶剂法；CN00134314.9 为葡萄籽中原花青素低聚物发明了一种水、醇提取法；CN99111574.0 以葡萄籽为原料，应用超临界流体法萃取葡萄籽油和原花青素低聚物；CN00120353.3 公开了一种采用微波法提取葡萄籽中的花青素类物质的新方法。

上述提取方法或工艺对传统制备方法有所改善，但在质量控制方法及制备工艺方面尚存在亟待解决改进的问题，如存在杂质多、含有大量糖类、并含有一定量的无机盐和粘液质等吸潮成份；提取过程中使用的丙酮、乙酸乙酯、石油醚等有机溶剂，不仅成本高、危险大、污染环境，而且造成有机溶剂残留超量，影响产品质量和药效。虽然 CN00134314.9 采用了无污染的水和醇，但是有效部位不明确，且收率较低；而超临界流体法造价较高，处理步骤也较为繁琐。

OPCs 改善人体微循环、清除自由基、抗氧化是其防病保健功效的物质基础，作为颇具开发前景的产品已广泛应用于各个领域。中国专利如 CN00121388.1 公开了一种葡萄籽提取物 OPCs 强抗氧化复合胶囊及其制造方法，是具有延缓衰老、调节机体免疫功能的复方保健品；CN02159540.2 是以

葡萄籽提取物为原料的用于抗衰老、抗癌、抗氧化、改善心脑血管等方面的胶囊剂的专利，没有明确专一的治疗目的。可见，目前还没有应用现代提取技术和质量控制方法将葡萄废渣制成用于防治视疲劳的现代（标准提取物）药物制剂的专利发明。

发明内容：

本发明的目的是针对上述技术中存在的服用剂量大、有效部位不明确和机理不清楚、无原药材、中间体和成品质量控制方法等缺点，提供一种防治视疲劳的葡萄废渣提取物和制剂及制备方法。以葡萄废渣中 OPCs 含量大于 50%的有效部位为标准提取物，并制成用于防治视疲劳的现代制剂，它可以解决葡萄废渣制备工艺中长期难以解决的技术领域问题，填补了将葡萄废渣提取物 OPCs 开发成用于治疗视疲劳的制剂的国内空白。

本发明的目的是这样实现的：葡萄废渣提取物的有效部位经药效实验筛选为葡萄废渣的黄酮及多酚类成分，其中包括黄烷醇类和原花青素的低聚物，总含量在 50%-99%，经药效实验进一步优选的有效部位为 OPCs，其含量在 50%-99%。经药效实验更优选的有效成分是其中的儿茶素，其含量在 0.5-20%范围内。

本发明要解决的技术问题，是提供一种采用树脂吸附技术，从葡萄废渣中提取 OPCs 方法。

本发明的有效部位的制备方法，步骤如下：

(1) 将葡萄废渣加水提取 1-10 次，每次用量分别为药材重量的 2-20 倍，提取时间为 0.5-10 小时，提取温度为 10-100℃，合并提取液。

(2) 将葡萄废渣用 5-95%乙醇回流提取 1-10 次，每次用量分别为药材

重量的 2-20 倍，提取时间为 0.5-10 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩得浸膏。

(3) 将 (1) 的提取液或加水 1-200 倍稀释后的 (2) 浸膏，上树脂柱吸附，原料重量与树脂的体积比是 1: 0.5-10，树脂柱径与柱高比为 1: 1-30，用 pH 值为 2-8 的水洗涤、浓度为 5-95%乙醇溶液洗脱、流速为 0.5-3.5 个柱体积/小时。

(4) 收集乙醇洗脱液，按洗脱液体积 1-30%的比例加入脱色剂，加热回流 0.1-10 小时，滤过，减压浓缩，真空干燥，即得。采用本法葡萄废渣中 OPCs 含量可达 50%以上。

本发明的 OPCs 树脂提取工艺与传统工艺相比，有以下 3 个优点：

1. 缩小剂量，提高原料药内在质量和制剂水平。经 RAT 处理后得到的精制物可使药效成分高度富集，杂质少，提取率仅为原生药的 2-5% (水煎法为 20-30%左右，醇沉法为 15%左右)，有利于制成现代剂型的中药，也便于质量控制。该工艺一次完成了除杂和浓缩两道工序。

2. 减小产品的吸潮性。传统工艺制备的药品大部分具有较强的吸潮性，是产品生产及贮藏中长期存在的难题。而经 RAT 处理后，可有效地去除水煎液中大量的糖类、无机盐、黏液质等吸潮成分，有利于多种剂型的生产，增强产品的稳定性。

3. RAT 能缩短生产周期，所需设备简单，免去了静置沉淀、浓缩等耗时多的工序。不但节约了包装，降低成本，也为中药进入国际市场创造了条件。

本发明与传统的溶剂萃取法、超临界流体法相比，工艺简单、工艺流程中不使用毒性易挥发的有机溶剂、安全可靠、生产成本低、对环境无污染。

本发明的标准提取物是可做成药用的各种临床可接受的剂型，包括胶囊剂、片剂、散剂、颗粒剂、口服液、酒剂、丸剂、微丸剂、胶丸、软膏剂、合剂、酞剂、注射剂等，其中优选的为软胶囊、滴丸剂、口服液、滴眼液等制剂。

本发明的葡萄废渣依其制备方法得到的标准提取物可直接制成制剂或与药物可接受的载体混合制成制剂。所述药物可接受的载体可以是：淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素类及衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、吐温-80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊精、糊精、磷脂类材料、高龄土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。

本发明的标准提取物和组合物是具有改善微循环、抗氧化性、消除体内自由基、增强机体免疫力等功能，应用于在制备防治视疲劳的药物和保健品中。

具体实施方式：

下面结合实施例对本发明做进一步说明

实施例 1：一种葡萄废渣的 RAT 制备方法

原料采用葡萄废渣，用 50%乙醇回流提取 2 次，每次用量为原药材重量的 7、5 倍，提取时间为 2、1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩得浸膏。将浸膏加水 120 倍稀释，上树脂柱吸附，原料重量与树脂的体积比是 1：3，树脂柱径和柱高比为 1：15，用 pH=6 的水洗涤、50%乙醇溶液洗脱，流速为 1 个柱体积/小时。

收集乙醇洗脱液，按洗脱液体积 5%加入脱色剂，加热回流 3 小时，滤过，

减压浓缩，真空干燥，即得。采用本法葡萄废渣中 OPCs 含量可达 50%以上。

实施例 2：一种葡萄废渣的 RAT 制备方法

原料采用葡萄废渣，用 60%乙醇回流提取 3 次，每次用量为生药材重量的 8、6、4 倍，提取时间为 60、45、30min，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩得浸膏。将浸膏加水 150 倍稀释，上树脂柱吸附，原料重与树脂的体积比是 1：5，树脂柱经与柱高比为 1：20，用 pH=8 的水洗涤、60%乙醇溶液洗脱，流速为 2 个柱体积/小时。洗脱液经减压浓缩，真空干燥，即得。采用本法葡萄废渣中 OPCs 含量可达 50%以上。

实施例 3：OPCs 大于 50%的葡萄废渣提取物（标准提取物）软胶囊和滴丸的制备

取 OPCs 大于 50%的葡萄废渣提取物与明胶制得的囊材，采用压制法制丸、定型、干燥、选丸、洗丸，制得软胶囊；采用滴法制丸，经定型、干燥、选丸、洗丸、制得滴丸。制得的软胶囊和滴丸制剂 OPCs 含量应在 50%以上。

毒理临床试验

以下通过临床和毒理试验来进一步证明本发明所述的标准提取物和组合物的疗效及安全性。

实验用药物：本发明标准提取物不加辅料直接制成的制剂在试验中称为 OPCs。

试验例 1：本发明的药物组合物的治疗视疲劳的临床观察 I

治疗由于长期近距离用眼的调节性视疲劳患者 156 例，分成 2 组，各 78 人。一组接受 OPCs 药物治疗，一个疗程（一个月）；另一组为对照组，只采用综合疗法如屈光矫正、Pilocarpin 滴眼液点眼治疗等，有效率分别为 92%、

36%。

试验例 2：本发明的药物组合物的治疗视疲劳的临床观察 II

治疗从事计算机工作、长时间上网、看电视、玩游戏等 VDT 视疲劳症患者 90 例，平均分为 2 组，一组接受 OPCs 的治疗，另一组为对照组，采用一般疗法。60 天后，治疗组 45 名患者眼睛的反差敏感性比对照组有明显改善，治愈 42 例，好转 3 例，有效率 93%。

试验例 3：本发明的药物组合物的安全性评价

分别取 Wistar 种大鼠、小鼠 42 只，体重 85-120g，口服 OPCs 50mg/kg · d，连续 6 个月。观察一般药物反应，检测血液学、血液生化以及病理组织学等指标。6 个月后，经各项检查与生理对照比较均无明显变化，无任何副作用，且耐受性良好，无致畸、致突变作用，LD₅₀ 均在 4500 以上。

葡萄废渣的标准提取物和组合物防治视疲劳临床观察以及安全性评价的结果显示，本发明的标准提取物及制剂疗效确切、机理清楚、无不良反应，证明本发明制成的标准提取物及制剂有效、安全可靠。