

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610201364.1

[51] Int. Cl.

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

C07J 63/00 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 17/00 (2006.01)

A61K 127/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年9月12日

[11] 公开号 CN 101032535A

[22] 申请日 2006.12.22

[21] 申请号 200610201364.1

[71] 申请人 吉林人参研究院

地址 134001 吉林省通化市东昌区龙泉路666号

[72] 发明人 宿武林 金慧 睢大员 宿延英
宿艳霞 宿延丽

[74] 专利代理机构 通化旺维专利商标事务所有限公司

代理人 王伟

权利要求书2页 说明书5页

[54] 发明名称

从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种中药及提取加工领域，具体是从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位及其制备方法。该有效部位是人参皂苷Rg₁以下组分含有的六种人参皂苷单体：人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rb₂、人参皂苷Rb₃、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd。制备方法是：将西洋参叶、人参叶按1:0.3比例共同进行水提取，经处理后的水提取液上大孔吸附树脂柱吸附，用水洗脱除杂质，用两种洗脱剂，分别进行洗脱，分别收集洗脱液，总固体再精制纯化即得，纯度达63.45%。具有副作用小，适用人群广泛，特别适用于复方药物制剂、功能食品及分离人参皂苷单体上的应用。

【权利要求1】一种从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷的有效部位，其特征在于该有效部位是人参皂苷Rg1以下组份由人参皂苷Re、人参皂苷Rb1、人参皂苷Rb2、人参皂苷Rb3、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd组成。

【权利要求2】按照权利要求1所述的从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷的有效部位，其特征在于有效部位提取物的含量大于50%。

【权利要求3】按照权利要求1或2所述的从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷的有效部位，其特征在于剂型是速溶片或胶囊剂。

【权利要求4】按照权利要求1或2所述的从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

(1) 原料：西洋参叶、人参叶按1：0.2—0.6比例备料；

(2) 水提取：原料煎煮3次，第一次加水为原料量的16倍，时间90分钟，药液过滤；第二次、第三次药渣加水10倍量，煎煮时间60分钟，药液过滤，合并过滤，静置6小时；

(3) 大孔吸附树脂柱吸附：经处理后的水提取液上大孔吸附树脂柱吸附，药液反复上柱两次吸附；

(4) 大孔吸附树脂柱洗脱：将吸附饱和的药液上大孔树脂柱进行洗脱，先用50—60℃的热水自吸附方向洗柱，然后用离子水同法洗柱，至柱底流出液近于澄明为止，停止上水，待柱内树脂自然下沉再用新配制的30%、70%乙醇同法洗柱，分别收集洗脱液；

(5) 脱色：将洗脱液抽入脱色罐，加入药液量1—4%的氧化镁，煮沸后加热回流50—70分钟，冷却3—5小时，倒入沉降罐中自然冷却沉降2—4小时；

(6) 浓缩：将沉淀后药液取上清液过滤，二次过滤，浓缩，回收乙醇，减压浓缩至密度1.1—1.4放出；

(7) 精制：分批将浓缩液以离子水配制成44—60mg/ml浓度上柱吸附，以洗脱剂梯度洗脱分别收集洗脱液，并回收乙醇；

(8) 纯化：精制工序获得的总固物经缓冲溶液系统进行处理，处理液分别再上柱吸附洗脱，分别收集洗脱液，浓缩、干燥即得。

从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种中药及提取加工领域，具体是从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位及其制备方法。该有效部位是人参皂苷Rg₁以下组分含有的六种人参皂苷单体：人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rb₂、人参皂苷Rb₃、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd。

背景技术

目前各学者从人参、西洋参中提取人参皂苷二醇组、三醇组和齐墩果酸以及拟人参皂苷F₁₁，人参皂苷各单体分离转化等项研究。

就目前技术研究现状，对人参皂苷及有效部位分离研究中，对方法的设计原则，指标确定，依据和意义缺少创新性，特别是在人参组分皂苷和单体皂苷的分离研究中，对药效作用特点，副作用和不良反应，没有在方法的设计中考虑，往往单纯在化学角度上进行，因此现有的某些工艺技术方法很难对其进行客观的综合评价。目前提取的人参皂苷包括Rg₁以下组份和Rg₁以上组份。人参皂苷 Rg₁ 药效研究结果：人参皂苷包括Rg₁以下组份副作用小，适合广泛人群服用。Rg₁以上组份的作用对于快速型心脏病是很不适宜的药物，长期服用可引起鼻衄血、烦躁、心率加速、血压升高等副作用，这是目前临床应用人参皂苷类制剂的不良反应，其服用人群受到了一定的限制。所以如何有效提取分离纯化人参皂苷包括Rg₁以下组份提取物是研究的课题，经检索，未见报道。

发明内容

本发明的目的在于针对上述不足而提供一种以西洋参叶、人参叶共同为原料，有针对性地提取一种副作用小，适用人群广的人参皂苷有效部位。

本发明的另一目的是提供一种以西洋参叶、人参叶共同为原料，有针对性地提取人参皂苷有效部位的制备方法。

本发明的技术解决方案是：从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷的有效部位是人参皂苷Rg₁以下组份由Re、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd组成。即人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rb₂、人参皂苷Rb₃、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd。

选用以西洋参叶、人参叶为共同原料，是因为人参叶含人参皂苷Re成分多，含人参皂苷Rb少，人参叶原料又充足，而西洋参叶含人参皂苷Rb成分多，两者共同提取，实现互补，达到设计效果。

该有效部位剂型是速溶片或医药上其它常规剂型。如按上述有效部位与制药上常用的药用载体、添加剂或辅料可以混合制成速溶片、胶囊剂、片剂、颗粒剂、散剂、口服液、蜜丸、滴丸或其它常规制剂。优选速溶片。

功能主治：本品补气养阴，活血化瘀，益肺生津，用于气虚阴亏，虚热烦倦，心肌缺血，心悸失眠，清除体内超氧化物及自由基，冠心病，心梗各种症候治疗和保健。

本发明设计的最终目标：

根据上述研究结果，为此我们在工艺技术研究中将人参皂苷Rg以上组分（包括Rg₁）去掉，这不仅以克服由此产生的不良反应，而且得到Rg以下组分皂苷和Rg以上组皂苷。这是本发明在技术工艺设计中的基本出发点。我们主要对双参叶人参皂苷Rg以下组分进行系统研究，该组分，包括6种人参皂苷单体即Re、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd，在临床前药效研究中取得较好的试验效果，使其达到更好的补气养阴，活血化瘀，益肺生津的功效。用于气虚阴亏，虚热烦倦，心肌缺血，清除体内的超氧化物，自由基，及冠心病，心梗的各种症候的治疗。

从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位的制备方法，包括以下步骤：

- (1)原料：西洋参叶、人参叶按1：0.2—0.6比例备料；
- (2)水提取：原料煎煮3次，第一次加水为原料量的16倍，时间 90分钟，药液过滤；第二次、第三次药渣加水10倍量，煎煮时间60分钟，药液过滤，合并过滤，静置6小时；
- (3)大孔吸附树脂柱吸附：经处理后的水提取液上大孔吸附树脂柱吸附，药液反复上柱两次吸附；
- (4)大孔吸附树脂柱洗脱：将吸附饱和的药液上大孔树脂柱进行洗脱，先用50—60℃的热水自吸附方向洗柱，然后用离子水同法洗柱，至柱底流出液近于澄明为止，停止上水，待柱内树脂自然下沉再用新配制的30%、70%乙醇同法洗柱，分别收集洗脱液。大孔树脂优选为AB-8，还可以是D101或D4020等。
- (5)脱色：将洗脱液抽入脱色罐，加入药液量1—4%的氧化镁，煮沸后加热回流50—70分钟，冷却3—5小时，倒入沉降罐中自然冷却沉降24小时；
- (6)浓缩：将沉淀后药液取上清液过滤，二次过滤，浓缩，回收乙醇，减压浓缩至密度1.1—1.4放出；
- (7)精制：分批将浓缩液以离子水配制成44—60mg/ml浓度上柱吸附，以洗脱剂梯度洗脱分别收集洗脱液，并回收乙醇；
- (8)纯化：精制工序获得的总固物经缓冲溶液系统进行处理，处理液分别再上柱吸附、

洗脱，分别收集洗脱液，浓缩、干燥即得。

技术指标控制：

(1)在制备方法上对工艺技术参数、质量控制参数和树脂残留物控制指标检测与评价方法，进行了系统研究，获得了准确数据；在原料质量控制方面按法定标准进行，药材来源于西洋参、人参GAP基地。

(2)质量控制采用HPLC色谱法TLC检识控制纯度，采用红外特征光谱控制关键半成品质量。

(3)工艺技术路线选用大孔吸附树脂多柱联梯度洗脱再纯化的工艺路线，双参叶人参皂苷有效部位的制备方法工艺简便、成本低、纯品收率高，纯度达63.45%，回收率99.88%，工艺稳定，可供工业化生产应用。

(4)经查新未提及与本项研究的工艺条件、工艺路线、有效部位组成、配方和用途相同的研制报导。在主治功能，用法用量、剂型选择方面都有创新点。

(5)功能与主治上充分体现祖国中医药特点，在服用剂量上是传统用量的千分之一，剂型上选用速溶片。加快起效速度。

主要质量控制指标：

(1)采用高效液相气相色谱法测含量，只出现人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rb₂、人参皂苷Rb₃、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd的波峰，证明含有Rg₁以下组份，六种人参皂苷单体总量63.45%。

(2)采用薄层色谱法检视，在同一薄板上，本品与人参皂苷对照品在相应位置上显相同的颜色斑点，不得与人参皂苷对照品Rg₁在相应位置上显相同颜色斑点。

(3)红外光谱检测，应与双参叶（西洋参叶和人参叶）人参皂苷对照品显相同的红外特征光谱图。

根据胸痹心痛证中药药效学三项基本试验研究结果表明：

犬心肌缺血试验：梗塞和缺血区面积明显小于对照组，心电图及生化指标优于对照组。

心脏功能及血流动力学试验：本品能明显增加冠脉流量，增加心输出量降低肺动脉压。

心肌耗氧量试验：犬在位心脏的心肌耗氧量测定，明显优于对照组。明显改善心肌营养代谢作用。

本发明的优点是：1、在中医理论指导下结合临床应用现状，紧紧围绕补气养阴，活血化瘀，益肺生津的功能，并依据方中各药味化学结构特点、理化性质、设计研究方案进行分离方中的有效成分。在临床前药效研究中取得较好的试验效果，使其达到更好的补气养阴，

活血化瘀，益肺生津的功效。用于气虚阴亏，虚热烦倦，心肌缺血，清除体内的超氧化物，自由基，及冠心病，心梗的各种症候的治疗。2、副作用小，适用人群广泛，特别适用于复方药物制剂、功能食品及分离人参皂苷单体上的应用。3、制备方法上工艺的主要工艺参数和质量参数较为稳定，相对标准偏差符合技术要求，工艺技术成熟、简便易行、成本低廉，对环境无污染，纯品收率高，纯度达63.45%，回收率99.88%，可做为工业化生产应用。

下面将结合实施例对本发明作进一步详细描述。

具体实施方式

实施例1

人参皂苷速溶片：西洋参叶、人参叶按1：0.3比例投料提取双参叶人参皂苷再与制药常用辅料配伍制成速溶片。

实施例2

从西洋参叶、人参叶中共同提取分离纯化人参皂苷有效部位的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 药材鉴定工序：药材来源、药材标准、含量测定。
- (2) 前处理工序：中药前处理经含量测定质检合格的清洗、晾晒、筛选后原料，按处方量称量。
- (3) 药材水提取工序：按处方量称量西洋参叶100kg、人参叶30kg其称取三份，每份为一个批次，分别装入多能提取罐中（3m³）煎煮3次，第一次加水为原料量的16倍，通直汽加热至沸后，保持5分钟，关闭直汽，通夹层汽保持微沸90分钟，关闭夹层汽，煎煮液通过120目绢布，导入液泵过滤，再导入贮液罐中，药渣加水10倍量，同法煎煮60分钟，药液过滤，合并过滤，静置6小时。
- (4) 吸附工序：将静置6小时后的药液分次通过装有已处理好的AB-8大孔吸附树脂柱进行吸附，药液反复上柱两次吸附。
- (5) 洗脱工序：将吸附饱和的大孔树脂柱进行洗脱，先用50℃的热水3BV自吸附方向洗柱，流3BV/h通过树脂层，然后用离子水同法洗柱，至柱底流出液近于澄明为止，停止上水。待柱内树脂自然下沉再用新配制的30%、70%乙醇同法洗柱，流速为1BV/h，分别收集洗脱液。
- (6) 脱色工序：将洗柱液抽入脱色罐，加入药液量3%的氧化镁，通过蒸汽加热煮沸后，加热回流60分钟，冷却4小时，倒入沉降罐中，自然冷却沉降24小时。
- (7) 浓缩工序：将沉淀后药液取上清液一次性抽出用过滤棒过滤，然后再经板框过滤机

二次过滤，分次抽入减压浓缩罐中，回收乙醇，减压浓缩至密度1.3以上放出。

(8)精制工序：分批将浓缩液以离子水配制成44-60mg/ml浓度上柱吸附，以洗脱剂梯度洗脱分别收集洗脱液，并回收乙醇。

(9)纯化工序：精制工序获得的总固体经缓冲溶液系统进行处理，处理液分别再上柱吸附、洗脱，分别收集洗脱液，浓缩、干燥即得。纯度达63.45%，纯品收率达17.88%，回收率99.88%。