



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101791293 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 201010158483. X

A61P 31/00(2006.01)

(22) 申请日 2010.03.22

A61P 33/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(66) 本国优先权数据

200910197361.9 2009.10.19 CN

(71) 申请人 沈德铭

地址 200231 上海市徐汇区长桥三村 140 号

申请人 沈沪生

(72) 发明人 沈德铭 沈沪生

(74) 专利代理机构 上海天协和诚知识产权代理
事务所 31216

代理人 张恒康

(51) Int. Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61K 31/10(2006.01)

A61K 47/44(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种大蒜素的组合物及其制剂的制备方法。一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,它包括下列量的各组分:大蒜素,1-6.5ml;助溶剂,10-50ml;药用豆油,加至100ml;所述助溶剂为吐温-80、吐温-100或卵磷脂中的一种。一种所述的大蒜素脂质体的制备方法,它包括下列步骤:步骤一,根据所述配比把所述助溶剂慢慢倒入盛有大蒜素的容器内,并不断搅拌;步骤二,保持搅拌,加入豆油至总量达到100ml;步骤三,分装成300粒软胶囊或胶丸。本发明的组合物具有亲水、亲油的特性,因此使大蒜素的应用从抗细菌、真菌扩展到抗病毒、抗原虫和肿瘤,有望解决西医无法克服的问题。

1. 一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,其特征在于,它包括下列量的各组分:

大蒜素,1-6.5ml;

助溶剂,10-50ml;

药用豆油,加至 100ml;

所述助溶剂为吐温-80、吐温-100 或卵磷脂中的一种。

2. 根据权利要求 1 所述的一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,其特征在于,所述各个组分的含量如下表:

大蒜素 ml	助溶剂 ml	药用豆油 ml
3	30	67
4.5	45	50.5
6.5	65	28.5

3. 一种根据权利要求 1 所述的大蒜素脂质体的制备方法,其特征在于,它包括下列步骤:

步骤一,根据所述配比把所述助溶剂慢慢倒入盛有大蒜素的容器内,并不断搅拌;

步骤二,保持搅拌,加入豆油至总量达到 100ml;

步骤三,分装成 300 粒软胶囊或胶丸。

一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药用组合物,尤其涉及一种大蒜素的组合物及其制剂的制备方法和应用。

背景技术

[0002] 大蒜素于 1976 年人工合成并用于临床至今已达 30 年,但依然定格在抗菌、抗真菌的范围内。究其原因,是由于大蒜素的主要成分的通式为 $R-S_n-R$, 其中 R 为不饱和烃, $n = 1-4$ 。其结构导致其不溶于水,而多醚键对人体又有刺激性(毒性),人体的免疫系统不能把它同致病微生物区分而误杀,导致药效下降。因此,在抗病毒、抗原虫和抗肿瘤领域未能得到推广。

[0003] 而近来的研究表明,大蒜素是一种广谱的抗微生物药物,有多种报道提到其在治疗艾滋病、冠状病毒(SARS),流行性感冒病毒、HBV 病毒、疱疹病毒和巨细胞病毒(HCMV)均有相当的抑制作用,而这些疾病在当今社会是一种西医学至今未能找到有效手段的病,严重威胁着人们的生命和人类社会的正常运行,而大蒜素却被证实极可能是一种有效的药物却无法加以应用,这个问题急需解决。

[0004] 新近发现,仅含大蒜鳞茎千分之二的大蒜素类(俗称二烯硫醚)的分子结构与近十年来相继发现的人体细胞化学趋化因子很相似,并能与中国 2000 多年的临床实践、民间应用和国内外的大量实验研究相印证,二烯硫醚具有融杀各种致病微生物,特别是病毒,原虫、蠕虫;并能中和致病微生物的许多种毒素,还能参与修复被破坏的人体胶原蛋白质,是一类较为理想的免疫调节剂,有促进和加强固有免疫应答和获得恢复免疫应答的功能,成为价廉物美的广谱抗肿瘤药物。

发明内容

[0005] 本发明旨在解决上述缺陷,提供一种大蒜素脂质体及其制备方法。本发明的组合物具有亲水、亲脂的特性,因此使大蒜素的应用从抗细菌、真菌扩展到抗病毒、抗原虫和肿瘤,有望解决西医无法克服的问题。

[0006] 本发明是这样实现的:

[0007] 一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,它包括下列量的各组分:

[0008] 大蒜素, 1-6.5ml;

[0009] 助溶剂, 10-50ml;

[0010] 药用豆油, 加至 100ml。

[0011] 所述助溶剂为吐温-80、吐温-100 或卵磷脂中的一种。

[0012] 所述的一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,所述各个组分的含量如下表:

[0013]

大蒜素 ml	助溶剂 ml	药用豆油 ml
3	30	67
4.5	45	50.5
6.5	60.5	28.5

[0014] 所述的大蒜素脂质体的制备方法,它包括下列步骤:

[0015] 步骤一,根据所述配比把所述助溶剂慢慢倒入盛有大蒜素的容器内,并不断搅拌;

[0016] 步骤二,保持搅拌,加入豆油至总量达到 100ml;

[0017] 步骤三,分装成 300 粒软胶囊或胶丸。

[0018] 本发明的组合物种有效成份取自大蒜提取物,利用助溶剂和大蒜素混溶,形成具有既溶于油又溶于水的双亲性脂质体,与人体细胞膜具有亲和性,降低对人体细胞的毒性,避免人体免疫系统的误杀,从而达到治病的目的。

[0019] 大蒜素本身的分子结构 $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{CH}_2$,一般认为这种结构是无法溶解于水的,但是作为一种过硫化物,其中的三个硫原子可同水中的氢键缔合,使其能微溶于水,同时本发明添加了助溶剂,改善水溶性,形成具有双亲性的脂质体,能顺利进入人体细胞内,杀灭各种有包膜病毒;而对于有无膜病毒,由于多硫键杀病毒能力强于乙醚——作为效果更强的超级硫醚类物质,具有更强的氧化性能——它能与酶蛋白中的硫氢基结合导致酶活性的丧失,从而致使微生物死亡,效果更佳。大蒜素的两个烯键可与构成微生物躯体的蛋白质的所有氨基酸的活性基因 NH^+ 、 NH_2^+ 、 NH^{3+} 、 CH^{3+} 、苯基⁺、吡啶基⁺、羟苯基⁺、组氨基⁺(组氨酸脱羧而成)、 OH^- 、 SH 、 COOH^- 、 O^{2-} 及 H^+ 及其化合物都能发生作用——化合或聚合,从而破坏致病微生物和肿瘤细胞的氨基酸合成。故大蒜素对青霉素、氯霉素、链霉素及四环素耐药的菌株乃敏感,在理论上,在体内由于大蒜素被淋巴细胞所导向,所以不易产生耐药菌株。

[0020] 此外,大蒜素是一种抗原,能定位于淋巴细胞,从而提高人体免疫力,其主要原因是大蒜素具有脂溶性而与淋巴组织关系极为密切,与细胞膜,特别是淋巴细胞膜相亲合而吸附于细胞膜,淋巴细胞起导向和吞噬作用,而大蒜素能协同淋巴细胞进入细胞内,能进入到肺部、肝部、脑部,共同对付人体内的一切抗原,包括细菌、真菌、病毒、原虫、肿瘤细胞和自然衰亡的人体细胞和有毒物质;故此它不仅防治肺部感染或肺癌,还能防治各种流感、艾滋病、乙肝(肝癌)白血病。

[0021] 同时,二硫烯醚具有促进和加强固有免疫应答和获得性免疫应答的作用,具有广泛的药理活性,作为原料提供二硫键(二硫桥),被致病微生物破坏的蛋白质一级结构、多肽得以迅速恢复,就如桥梁的箱梁被破坏而桥墩尚好,只需铺以箱梁,桥梁功能即可恢复,这是人类与自然界致病微生物长期斗争的结果,是自然选择中人类进化的结果。近十多年来,免疫学家先后发现了具有诱导免疫细胞迁移的细胞趋化因子(细胞分子),截止目前,共有四个家族 50 种,它们是:CC(C 是半胱氨酸)、CXC(X 表示任意氨基酸)、CXXXC 和 CX。不难看出这四个家族都具有同源性 C,即都有保守的半胱氨酸形成的分子内二硫键。并发现

这些趋化因子均为与 G 蛋白偶联的 7 次跨膜蛋白,在免疫应答和炎症反应中发挥重要作用。

[0022] 几乎所有的免疫细胞都能表达趋化因子受体,而且不同种类的细胞表达的趋化因子受体各不相同。每当感染和创伤发生时,大多数被感染组织,创伤组织都能释权趋化因子。免疫系统总能针对不同病原体招募邻近或血液中不同的 T、NK、B 等免疫细胞聚集到感染组织。以控制感染加速创伤恢复。

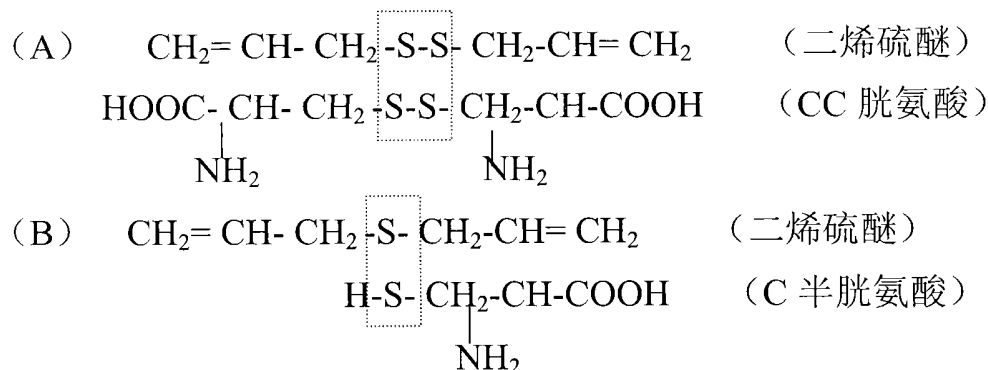
[0023] 科学家还发现细胞趋化因子能被组织蛋白酶、金属蛋白酶修筛,从而调节其功能(上调或下调),发挥其应有效用。

[0024] 作者对免疫细胞的趋化因子与二烯硫醚的分子结构,化学活性进行对照:

[0025] 首先发现两者化学分子结构很相似:

[0026] (1) 两者都含有二硫键或硫键:

[0027]



[0028] 其次,化学活性因其结构相似而很相近:

[0029] CC 趋化因子家族:两个半胱氨酸,结合形成胱氨酸而形成二硫键:

[0030] 胱氨酸两端各有一个活性的 NH_3^+ 、 COOH^- 基团,能与两侧相邻的 COOH^- 或氨基 NH_3^+ 缩合脱水形成 $-\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{X}-$ 即 $-\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{X}-$,亦可与相邻两肽键之间连接,形成二硫键(二硫桥)。

[0031] 而二硫二丙烯两端键都是双键,可以与相邻的任何氨基酸上的 NH_3^+

[0032] 或及羧基相结合,同样形成二硫键包括两相邻氨基酸之间及两条肽键之间的连接。而且烯键的化学活性强于羧基、氨基、更易结合。

[0033] CX: $-\text{S}-$ 右边的化学反应应同 CC 家族一样。

[0034] $-\text{S}-$ 左边的丙烯键很易与相邻氨基酸的 NH_3^+ 或 COOH^- 相结合;

[0035] 而半胱氨酸左边的巯基 $\text{SH}-$,很容易脱去氨基原理同两个半氨酸脱氢形成胱氨酸一样,即很易与相邻氨基酸上羧基结合形成单硫键。40 种趋化因子都有二烯硫醚的对应体。

[0036] 由上面的说明看出,二烯硫醚完全有可能起到免疫细胞趋化因子的作用,并且烯键的化学活性强于羧基,氨基易与病原体的配体相结合,因而是个很好的中和解毒剂。

[0037] 这样二烯硫醚(大蒜素)可能起到三个趋化因子 MIP-1 α 的 CCR1,3,5、MIP-1 β 的 CCR1,3,5 受体和 SDF-1 的 CXCR₄ 受体在 CD₄ 细胞膜上与 HIV-1 的 gp120 起竞争作用,如此,CD₄ 上的趋化因子受体得到保护,而 HIV-1gp120 失去进攻作用。如果 HIV-1 上的 gp120 逃避了 CD₄ 细胞膜上二烯硫醚的中和作用进入人体 CD₄ 细胞内,那么保守的 HIV-1 上的 NC_{p7} 衣壳锌络合蛋白将再次遭到进入细胞内的二烯硫醚的中和解毒作用,从而使 HIV-1 失毒而人体 CD₄ 细胞得到保护,这是大蒜素抗 HIV-1 病毒的机理。

[0038] 综上,本发明的大蒜素脂质体把大蒜素从抗细菌抗真菌领域拓展到了抗病毒、抗原虫和抗肿瘤领域,不仅解决了当前西医无法攻克的诸多疑难病症,而且为解决自古以来中医的只知其果不知其理的问题作了有益的探索。

具体实施方式

[0039] 一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,它包括下列量的各组分:

[0040] 大蒜素,1-6.5ml;

[0041] 助溶剂,10-50ml;

[0042] 药用豆油,加至 100ml。

[0043] 所述助溶剂为吐温 -80、吐温 -100 中的一种。

[0044] 所述的一种用于抗微生物、原虫和肿瘤的大蒜素脂质体,所述各个组分的含量如下表:

[0045]

	大蒜素 ml	助溶剂 ml	药用豆油 ml	每粒含量 mg
实施例 1	3	30	67	10
实施例 2	4.5	45	50.5	15
实施例 3	6.5	65	28.5	20

[0046] 所述的大蒜素脂质体的制备方法,它包括下列步骤:

[0047] 步骤一,根据所述配比把所述助溶剂慢慢倒入盛有大蒜素的容器内,并不断搅拌;

[0048] 步骤二,保持搅拌,加入豆油至总量达到 100ml;

[0049] 步骤三,分装成 300 粒软胶囊或胶丸。

[0050] 对于带状疱疹,服用实施例 3 的大蒜素胶囊,一日 4,每次一粒,根据病情 1-3 周可痊愈;而传统的阿昔洛韦在某些极端情况下,需要数年才能痊愈;

[0051] 对于流行性腮腺炎,将实施例 2 的的胶囊刺破取出溶液并加入适量面粉搅拌成糊状,用纱布包敷,每日换药三次,同时将实施例 2 的溶液与水按照 1:1 稀释后漱口,每日三次,同敷药交叉进行,1 天即可缓解胀痛,3-4 天即可痊愈,疗程较传统方法短 25%-30%;

[0052] 对于肺癌来说,早期肺癌患者只需采用实施例 1 或 2 的胶囊,每日 3-4 次,每次 1-2 粒,即可有效控制肺癌,并加以抑制,期望存活寿命可达 10-30 年;而对于晚期肺癌患者来说,在手术(预计术后寿命 2 年内的)后,需常年服用实施例 2 的胶囊,每日 3-4 次,每次 1-2 粒,按照每季度首 10 天连续服用 7 天后停药 3 天为一个阶段,四个阶段后停用两月为一个疗程,持续 12-20 个疗程复查,期望存活寿命可延长至 5 年以上。

[0053] 由此可见,二硫烯醚的药理作用十分广泛,可用于各种感染的治疗,尤其适合病毒感染,还能用于抗原虫——阿来巴原虫、疟原虫、弓形虫,利什曼原虫、蠕虫(血吸虫)——还可用于与病毒感染关系密切的宫颈癌、鼻咽癌、白血病,亦可用于肺癌(二硫烯醚在肺部分布最高)的早期和晚期无法手术者。据古今中外临床实践,特别是中国 2000 多年临床实

践和实验研究,效果较好,其效果的好坏与下列事项有关:

[0054] 用药及时

[0055] 遇到流感、禽流感、AIDS、SARS 疑似期间即可使用,与上述疑似感染者密切接触者也可用于预防;

[0056] 用量恰当

[0057] 轻度感染,人体上部感染,以每日每公斤体重 1.0mg 为宜,分 3-4 次服用;

[0058] 中度感染,人体中上部感染,以每日每公斤体重 1.2mg 为宜,分 3-4 次服用,以 4 次为好;

[0059] 重度感染,下部感染(包括肾脏、泌尿道、生殖道、直肠、肛门感染)每日每公斤体重 1.5-2.0mg,最高用药量 120mg/日,下部感染者加用二烯硫醚(大蒜素)滴剂,装入开塞露塑料瓶 7.5mg/5ml 瓶,每日四次,每次 7.5ml/5ml,从肛门或阴道注入;生殖道感染者,可用二烯硫醚乳剂涂敷,每日 30mg(包含在总用药量内),分四次涂敷,以弥补二烯硫醚在下部分布不足的问题。流感、AIDS、SARS 均属重度感染;

[0060] 用法

[0061] 视具体病种而定,呼吸道感染以滴剂为主,作用好于注射液且能避免发生溶血;

[0062] 一般的以口服胶囊为主,五官感染,用滴剂,用法见大蒜素滴剂的说明,皮肤感染则用乳剂。

[0063] 疗程

[0064] AIDS、乙肝、丙肝、结核病、肿瘤,疗程至少 3 个月,咳嗽严重者,可连用 7 天停用 3 天,每月用药 20-21 天,停 9-10 天,三个月后复查。