



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102784102 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 21

(21) 申请号 201210309534. 3

A61P 29/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 08. 28

A61P 25/30 (2006. 01)

A61P 25/36 (2006. 01)

(71) 申请人 赵继红

地址 225700 江苏省泰州市兴化市海池公寓
北区 152 号

申请人 汤波澜

(72) 发明人 赵继红 汤波澜

(74) 专利代理机构 南京正联知识产权代理有限公司 32243

代理人 卢霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 31/529 (2006. 01)

A61K 47/44 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

A61K 47/18 (2006. 01)

A61K 47/10 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种河豚毒素口服液态制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种河豚毒素口服液态制剂及其制备方法,所述的口服液态制剂包含河豚毒素、助溶剂、增溶剂、抗氧化剂、防腐剂、开放血脑屏障的高渗透物质和辅料。所述的制备方法包括将河豚毒素通过助溶剂、增溶剂充分溶解,添加抗氧化剂、防腐剂,以及开放血脑屏障的高渗透物质,然后溶入辅料,制成河豚毒素口服液态制剂。本发明的河豚毒素口服液态制剂可用于镇痛和戒除药物依赖性,具有起效迅速、药效持久,安全性强等特征,产品质量控制具有可操作性。

1. 一种河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的口服液态制剂包含河豚毒素、助溶剂、增溶剂、抗氧化剂、防腐剂、开放血脑屏障的高渗透物质和辅料。
2. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的助溶剂选自醋酸、磷酸或柠檬酸及其钠盐。
3. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的增溶剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-40、聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-20 中的一种或多种。
4. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的抗氧化剂选自还原型谷胱甘肽、乙二胺四乙酸二钠、植酸、抗坏血酸及其钠盐或异抗坏血酸及其钠盐。
5. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的防腐剂选自苯甲酸及其盐类、山梨酸及其盐类、脱氢乙酸及其钠盐、双乙酸钠、丙酸钙、乳酸钠或生物食品防腐剂。
6. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的开放血脑屏障的高渗透物质选自尿素、丙三醇、甘露醇、乙醇、半乳糖、果糖、葡萄糖、阿拉伯糖或乳酰胺。
7. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的辅料为可食用非油脂类物质。
8. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的可食用非油脂类物质选自液体聚乙二醇、丙三醇、甘油明胶、果胶、蜂胶、海藻胶或琼脂。
9. 根据权利要求1所述的河豚毒素口服液态制剂,其特征在于,所述的液体聚乙二醇选自 PEG-200、PEG-300、PEG-400 或 PEG-600。
10. 根据权利要求1-9中任意一项所述的河豚毒素口服液态制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:将河豚毒素通过助溶剂、增溶剂充分溶解,添加抗氧化剂、防腐剂,以及开放血脑屏障的高渗透物质,然后溶入辅料,制成河豚毒素口服液态制剂。

一种河豚毒素口服液态制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种河豚毒素口服液态制剂及其制备方法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 近几年来,国内外对河豚毒素新药的研发十分火热。但是,迄今为止,尚未见有河豚毒素新药能够正式应用于临床。究其原因,可能与单一的河豚毒素不具有镇痛效果相关。国外有研究者发现,单一的河豚毒素水针剂用于镇痛很难见效,在临床试验中还经常出现受试者有中毒反应或局部疼痛的现象。

[0003] 现有技术中,有关河豚毒素软胶囊制剂主要是黄致强申请的发明专利,名称为“河豚毒素油相制剂的制备方法”,专利号为“ZL 200410080557.7”。

[0004] 根据试验,现有技术存在以下不足之处:

1) 现有技术是将河豚毒素溶入动植物的油脂,因为河豚毒素被油脂包裹,无法完全从中分离出来,因而无法对有效物质的使用剂量进行检测,产品质量难以控制。本发明因为河豚毒素是溶于水溶性的物质,可以直接通过 HPLC 对有效物质进行含量检测,使产品的质量具有可操作性。

[0005] 2) 现有技术是利用了脂溶性物质具有快速穿透血脑屏障(BBB)的特征,将河豚毒素溶入油脂。本发明是利用尿素、丙三醇、甘露醇、乙醇、半乳糖、阿拉伯糖、果糖、葡萄糖、乳糖胺等高渗透性物质能够打开血脑屏障(BBB)的特征,同样能够提高河豚毒素对血脑屏障(BBB)的穿透性。

[0006] 3) 现有技术虽然具有良好的药效,但由于河豚毒素受到油脂包裹,在油剂中只能缓慢释放,造成河豚毒素起效较慢。本发明不存在这个问题,因此起效较快。

发明内容

[0007] 本发明的目的是克服现有技术的不足之处,提供一种河豚毒素口服液态制剂及其制备方法。

[0008] 本发明的河豚毒素口服液态制剂,所述的口服液态制剂包含河豚毒素、助溶剂、增溶剂、抗氧化剂、防腐剂、开放血脑屏障的高渗透物质和辅料。

[0009] 所述的助溶剂选自醋酸、磷酸或柠檬酸及其钠盐。

[0010] 所述的增溶剂选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-40、聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-20 中的一种或多种。

[0011] 所述的抗氧化剂选自还原型谷胱甘肽、乙二胺四乙酸二钠、植酸、抗坏血酸及其钠盐或异抗坏血酸及其钠盐。

[0012] 所述的防腐剂选自苯甲酸及其盐类、山梨酸及其盐类、脱氢乙酸及其钠盐、双乙酸钠、丙酸钙、乳酸钠或生物食品防腐剂。

[0013] 所述的开放血脑屏障的高渗透物质选自尿素、丙三醇、甘露醇、乙醇、半乳糖、果糖、葡萄糖、阿拉伯糖或乳糖胺。

[0014] 所述的辅料为可食用非油脂类物质。

[0015] 所述的可食用非油脂类物质选自液体聚乙二醇、丙三醇、甘油明胶、果胶、蜂胶、海藻胶或琼脂。

[0016] 所述的液体聚乙二醇选自 PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-600。

[0017] 本发明的河豚毒素口服液态制剂的制备方法,包括以下步骤:将河豚毒素通过助溶剂、增溶剂充分溶解,添加抗氧化剂、防腐剂,以及开放血脑屏障的高渗透物质,然后溶入辅料,制成河豚毒素口服液态制剂。

[0018] 本发明的河豚毒素口服液态制剂,在以下实验的基础上得出:

1. 河豚毒素在酸性水溶液中对小鼠不具有显著的镇痛作用。

[0019] 试验 1. 小鼠热板添足试验:小鼠 4 组,其中 3 个给药组分别使用河豚毒素,含量为 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 和 $0.4 \mu\text{g/ml}$,用量 0.2ml/只 (ip),1 个对照组使用生理盐水,用量 0.2ml/只 (ip)。给药 1 小时后,采用小鼠热板添足试验法,观察并比较小鼠的痛阈值。结果显示,给药组给药后与给药前无显著差异($P > 0.05$),与对照组也无显著差异($P > 0.05$)。

[0020] 试验 2. 小鼠醋酸扭体试验:小鼠 4 组,其中 3 个给药组分别使用河豚毒素,含量为 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 和 $0.4 \mu\text{g/ml}$,用量 0.2ml/只 (ip),1 个对照组使用生理盐水,用量 0.2ml/只 (ip)。给药 1 小时后,以 0.6% 醋酸溶液 0.2ml 注射各小鼠(ip),观察小鼠 15 分钟内的扭体次数。结果显示,给药组与对照组无显著差异($P > 0.05$)。

[0021] 上述试验结果与蔡志基等人的试验结果一致。(蔡志基,黄致强,潘心富《国产河豚毒素的药理研究摘要》河北水产科技,1983,1:1-3)

可以得出:单一的河豚毒素在酸性水溶液中对小鼠镇痛无显著作用。

[0022] 上述情况表明,河豚毒素水溶液不能镇痛的原因在于它不能穿透血脑屏障,只有让它透过血脑屏障进入大脑和中枢神经,才能产生治疗神经性疾病的效果。

[0023] 河豚毒素在油剂中镇痛效果很好,但质量控制非常困难。

[0024] 黄致强的发明专利,其名称为“河鲀毒素油相制剂的制备方法”,专利号为“ZL 200410080557.7”,是将河豚毒素溶入动植物油脂制成口服河豚毒素制剂。该制剂具有非常显著的镇痛效果。该专利解决了河豚毒素穿透血脑屏障的难题,为河豚毒素的广泛应用创造了良好的开端。但是,按照该专利的方法制备的河豚毒素油相制剂质量控制非常困难,原因在于溶入油脂中的河豚毒素不能完全回收,搁置时间越长,回收的得率越低,尽管该专利产品的药效没有降低,但是产品中有效物质的含量很难得到准确的定量分析。

[0025] 上述情况表明,河豚毒素软胶囊的研制既要注重它的有效性,又要注重产品中河豚毒素含量检测的可操作性。

[0026] 本发明将河豚毒素的有效性与质量可控性结合起来。

[0027] 文献表明,河豚毒素通过酸性水溶液进入小鼠体内 30min 后,分布状况为:血液 10.2%,肺 20.2%,小肠 9.0%,胃 5.0%,肝 4.0%,大肠 3.4%,肾 5.0%,心脏 0.5%,脾 0.2%,脑 0.09%。由此可见,河豚毒素在大脑中的分布只占总量的 0.09%,说明单一的河豚毒素在水剂中的很难透过血脑屏障(BBB)。(刘敏,赵创新等《河豚毒素在小鼠体内分布及代谢动力学》中国药理学通报 2006 Apr:22-4-507-8)

本发明的发现,河豚毒素不但在油相制剂中能够穿透血脑屏障(BBB),它在与尿素、丙

三醇、甘露醇、乙醇、半乳糖、阿拉伯糖、果糖、葡萄糖、乳酰胺等具有高渗透特点的物质共溶后,同样可以穿透血脑屏障(BBB),并随同这类物质透过大脑毛细血管,进入中枢神经系统,发挥药效。

[0028] 本发明所使用的河豚毒素载体均为水溶性物质,因此,能够比较容易地将河豚毒素从其中分离出来,不但保证河了豚毒素能够透过血脑屏障(BBB),而且保证了河豚毒素含量的可控性和可检测性。

[0029] 本发明的河豚毒素口服制剂可用于镇痛和戒除药物依赖性,具有起效迅速、药效持久,安全性强等特征,产品质量控制具有可操作性,与现有技术相比,本发明具有如下技术效果:

1) 现有技术(即 ZL 200410080557.7)是将河豚毒素溶入动植物的油脂,本发明是将河豚毒素溶入非油脂类的物质。前者因为河豚毒素被油脂包裹,无法完全从中分离出来,因而无法对有效物质的使用剂量进行检测,产品质量难以控制。后者因为河豚毒素是溶入水溶性物质,可以直接通过 HPLC 对有效物质进行含量检测,使产品的质量具有可操作性。

[0030] 2) 现有技术(即 ZL 200410080557.7)是利用了脂溶性物质具有快速穿透血脑屏障(BBB)的特征,将河豚毒素溶入油脂。本发明是利用聚氧乙烯氢化蓖麻油 P-40 (或 HEL-40) 包含药物所形成的乳粒能穿透血脑屏障(BBB)的特点,或同时利用尿素、丙三醇、甘露醇、乙醇、半乳糖、阿拉伯糖、果糖、葡萄糖、乳酰胺等物质的高渗透性,从而能增加河豚毒素进入中枢神经的比例,提高河豚毒素的生物利用度。

[0031] 3) 现有技术(即 ZL 200410080557.7)研制的产品具有很好的药效,本发明研制的产品其药效与现有技术产品相同。但是,由于本发明产品中的河豚毒素未受到油脂的包裹,因此,药效的释放比现有技术的产品来得快。

具体实施方式

[0032] 实施例 1 制备含量为 2.5 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊制剂

① 取河豚毒素纯品 50 mg, 柠檬酸 94.5 mg, 柠檬酸钠 155.5 mg, 置入 100ml 小烧杯中, 加入纯水 100ml, 溶解, 至澄清, 取聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 5 克, 溶入河豚毒素水溶液中, 搅动, 至澄清, 备用。

[0033] ② 取纯水 100ml, 置 500ml 烧杯中, 溶入葡萄糖 100 g, 溶入谷胱甘肽 100g, 溶入山梨酸钾 20g, 常温下搅拌, 边搅拌边将上述河豚毒素水溶液 100ml 完全注入, 再注入无水乙醇 200ml, 继续搅拌, 备用。

[0034] ③ 取聚乙二醇(400) 1500ml, 置 2000ml 烧杯中, 加热, 恒温 60 °C, 搅拌, 至稀释状, 停止加热, 至常温后, 边搅拌, 边将含有上述含有河豚毒素、葡萄糖和乙醇的溶液完全注入, 添加聚乙二醇(400) 适量, 调节总量至 2000ml, 继续搅拌, 得河豚毒素种子制剂 2000ml, 备用。

[0035] ④ 取聚乙二醇(400) 2000ml, 平分, 置 5000 ml 烧杯, 加热, 恒温 60 °C, 搅拌至稀释状, 停止加热, 至常温后, 边搅拌边将上述河豚毒素种子制剂完全注入, 继续搅拌, 直至进入软胶囊生产线。

[0036] ⑤ 将上述河豚毒素制剂 4000ml 通过胶囊机制成软胶囊 20000 粒, 每粒胶囊的装量为 0.2ml, 河豚毒素的含量为 2.5 微克 / 粒。

[0037] 实施例 2 制备含量为 2.0 微克 / 支的河豚毒素糖浆制剂

① 取河豚毒素纯品 5 mg, 柠檬酸 9.45 mg, 柠檬酸钠 15.55 mg, 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 5 mg, 置 5ml 西林瓶, 加入医用纯水 3ml, 溶解, 至澄清, 备用。

[0038] ② 取聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-40 5-10 ml, 置 100ml 烧杯, 搅拌, 加热, 恒温 60 °C, 边搅拌, 边将河豚毒素溶液 3ml 完全滴入, 搅拌, 至透明, 得 TTX/P40 溶液。

[0039] ③ 取聚氧乙烯氢化蓖麻油 HEL-20 10-30 ml, 完全滴入上述 TTX/P40 溶液中, 恒温 60 °C, 搅拌, 至透明, 得 TTX/P40 + P7 溶液。

[0040] ④ 取纯水 200 ml, 置入 250ml 烧杯中, 常温下搅拌, 边搅拌, 边将 TTX/P40 + P7 溶液完全注入, 继续搅拌, 使其乳化, 得河豚毒素乳化液, 备用。

[0041] ⑤ 取纯水 24 千克, 置入 30 千克搅拌桶, 搅拌, 同时加入甘露醇 2 千克, 葡萄糖 4 千克, 半乳糖 2 千克, 边搅拌, 边溶入抗坏血酸及其钠盐 20 克, 溶入山梨酸钾 20g, 制成葡萄糖糖浆, 备用。

[0042] ⑥ 将河豚毒素乳化液完全注入上述正在搅拌的葡萄糖糖浆中, 继续搅拌, 使其充分混合, 同时, 添加纯水, 使其总量达到 25 千克。

[0043] ⑦ 将上述河豚毒素葡萄糖糖浆 25 千克进行分装, 灌装入口服液专用小瓶, 每瓶装量 10 ml, 制得河豚毒素口服糖浆 2500 支, 河豚毒素的含量为 2.0 微克 / 支。

[0044] 实施例 3 制备含量为 2.0 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊制剂

① 取河豚毒素纯品 40 mg, 柠檬酸 75.6 mg, 柠檬酸钠 124.4 mg, 置入 10ml 称量瓶中, 加纯水 5ml, 溶解, 至澄清, 得河豚毒素水溶液, 备用。

[0045] ② 取乙烯吡咯烷酮(PVP) 15g, 置 100ml 烧杯中, 加纯水 75ml, 常温搅拌, 至全溶, 边搅拌, 边将上述称量瓶中的河豚毒素水溶液完全滴入, 再加入抗坏血酸 10g, 山梨酸钾 10g, 食用色素适量, 继续搅拌, 至全溶, 备用。

[0046] ③ 取丙三醇 250ml, 置入 500ml 烧杯中, 加热至 55 °C, 恒温, 边搅拌, 边将上述 TTX 水溶液完全注入, 继续搅拌, 得河豚毒素丙三醇溶液, 备用。

[0047] ④ 取葡萄糖 2000 克, 置 5000ml 烧杯, 加纯水 1500ml, 至全溶, 搅拌, 加热至 55 °C, 恒温, 加入丙三醇 2000ml, 搅拌, 将上述河豚毒素丙三醇溶液完全注入, 边搅拌边添加丙三醇, 使其总量达到 4000ml, 继续搅拌, 直至进入胶囊机。

[0048] ⑤ 将上述河豚毒素制剂 4000ml 通过胶囊机制成软胶囊 20000 粒, 每粒胶囊的装量为 0.2ml, 河豚毒素的含量为 2.0 微克 / 粒。

[0049] 实施例 4 制备含量为 1.0 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊制剂

① 取河豚毒素纯品 20 mg, 柠檬酸 37.8mg, 柠檬酸钠 62.2mg, 置入 10ml 称量瓶中, 加纯水 5ml, 溶解, 至澄清, 得河豚毒素水溶液, 备用。

[0050] ② 取乙烯吡咯烷酮(PVP) 15g, 置 100ml 烧杯中, 加纯水 75ml, 常温搅拌, 至全溶, 边搅拌, 边将上述称量瓶中的河豚毒素水溶液完全滴入, 再加入抗坏血酸 10g, 山梨酸钾 10g, 食用色素适量, 继续搅拌, 至全溶, 备用。

[0051] ③ 取无水乙醇 150ml, 置 1000ml 烧杯中, 常温下搅拌, 边搅拌边将上述河豚毒素溶液完全注入, 搅拌, 边搅拌, 边加入聚乙二醇(400), 使其总量达到 1000ml, 得河豚毒素种子溶液, 备用。

[0052] ④ 取聚乙二醇(400)1000ml, 置 2000ml 烧杯, 加热至 55 °C, 恒温, 搅拌, 边搅拌边

将上述河豚毒素种子溶液完全注入,得河豚毒素制剂 2000ml,备用。

[0053] ⑤ 将上述河豚毒素制剂 4000ml 通过胶囊机制成软胶囊 20000 粒,每粒胶囊的装量为 0.2ml,河豚毒素的含量为 1.0 微克 / 粒。

[0054] 实施例 5 河豚毒素口服液态制剂的药用效果检测

将以实施例 1-3 制备的河豚毒素制剂给志愿者食用,结果如下:

1) 徐某,男,59 岁,肺癌晚期,疼痛不堪,每天注射 3-5 次杜冷丁仍不能完全镇痛。服用本发明的产品(含量为 2.0 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊),起初 3 天,每天 3 次,每次 3 粒,后来逐渐减少,同时,杜冷丁的使用次数随之减少,10 天后,每天服胶囊改为 2 次,每次服用 1 粒,每天注射杜冷丁降为 2 次。持续服药 30 天后,杜冷丁停止使用,疼痛得到控制。

[0055] 2) 王某,女,61 岁,类风湿性关节炎,手指关节肿大,双手各有 3 指弯曲,早晨疼痛比较严重,常年服用强的松,疼痛仍不能受到控制。服用本发明产品(含量为 1.0 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊),持续 30 天,每天早晚各服 1 粒,强的松的用量从每天服 3 粒减少为每天服 1 粒,疼痛得到了完全控制。

[0056] 3) 某肿瘤医院住院部有晚期癌症患者 17 人,其中有志愿者 11 人愿意服用本发明的产品。其中肺癌转移 4 人,肝癌转移 2 人,食道癌胃癌转移 3 人,骨癌 1 人,淋巴瘤 1 人。志愿者中,疼痛不停者 5 人,剧痛不停者 6 人;使用吗啡针剂 4 人,使用杜冷丁针剂 5 人,服用吗啡 2 人。给 11 名志愿者服用本发明的产品(河豚毒素含量为 2.5 微克 / 粒的软胶囊),同时还继续使用原来的镇痛方法,并逐渐以本发明产品取代原来使用的吗啡和杜冷丁。30 天后,有 2 人无痛而终,有 1 人继续使用杜冷丁,从每天 6 次降为 1 次,其余 8 人都继续服用本发明产品,不再使用吗啡和杜冷丁针剂。

[0057] 4) 温某,男,43 岁,吸毒史 10 年,多使用海洛因一类毒品,间断注射苯丙胺类毒品,多次戒毒无效。后来,在使用丁丙诺啡(与微量河豚毒素共用)戒毒时,同时服用本发明产品(含量为 2.5 微克 / 粒的河豚毒素软胶囊),一个星期以后,停止注射丁丙诺啡,继续服用本发明产品,至今毒瘾未见复发,也未出现无法忍受的戒断反应。

[0058] 5) 叶某,男,35 岁,吸食海洛因 5 年,在戒毒所使用丁丙诺啡戒毒多次,形成丁丙诺啡依赖性,产生了戒了又吸,吸了又戒的后果。后来,在使用丁丙诺啡戒毒时服用本发明产品(河豚毒素含量为 1 微克 / 粒的软胶囊),在戒断后继续服用,经过一年时间观察,至今未出现复发现象,心瘾同样消失。

[0059] 6) 曹某,女,48 岁,风湿性关节炎,浑身疼痛,四肢尤其严重,每天服用泼尼松 3 粒,疼痛仍无法缓解。后来,给服本发明产品河豚毒素糖浆(含量为 2.0 微克 / 支),3 天后,泼尼松降为每天 1 粒,疼痛缓解,全身轻松,30 天以后,疼痛完全消除,至今仍然服用本发明产品。