

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/64

A61K 31/365 A61K 9/08

A61P 35/00 C07D493/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410052938.4

[43] 公开日 2005年3月2日

[11] 公开号 CN 1586500A

[22] 申请日 2004.7.19

[21] 申请号 200410052938.4

[71] 申请人 俞 锋

地址 200129 上海市浦东新区沪东街道博兴路250弄41号104室

共同申请人 孙国建 濮毅华

[72] 发明人 濮毅华 孙国建 俞 锋

权利要求书2页 说明书3页

[54] 发明名称 治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种静脉滴注型注射剂，是一种在抗癌和升白两方面都有很大作用的新一代治疗肿瘤的注射液药剂，是一种治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。它是由斑蝥虫粉碎、斑蝥素提取、斑蝥素脱脂、斑蝥酸钠合成、斑蝥酸钠精制、斑蝥酸钠注射剂合成一系列工艺过程处理后灌封、灭菌，即得本发明斑蝥酸钠注射剂。本发明系广谱抗肿瘤药，适用于原发性肝癌、肺癌、食道癌、鼻咽癌、恶性淋巴瘤、膀胱癌、妇科恶性肿瘤等多种肿瘤的治疗，亦可用于肝炎、肝硬化及乙型肝炎病毒携带者。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种在抗癌和升白两方面都有很大作用的新一代治疗肿瘤的注射液药剂，是一种治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。其特征在于它是由斑蝥虫通过以下加工工艺制备而成的药剂。

A. 斑蝥虫粉碎。

将斑蝥虫进行挑拣，剔去杂物，然后放入不锈钢烘盘上，在烘房 50℃左右的温度中干燥 10 小时，将干燥的斑蝥虫放入高速粉碎机中粉碎细度至 40 目。

B. 斑蝥素提取。

配方比例是：

斑蝥虫粉： 丙 酮： 盐 酸=1 (kg)： 2~5 (kg)： 3~7 (ml)

将斑蝥虫粉 200 公斤，丙酮 400 公斤至 1000 公斤，盐酸 600 毫升至 1400 毫升投入 500 升至 2000 升不锈钢提取罐中，开蒸汽升温至 30℃至 40℃，保温浸泡 24 小时，前 10 小时每隔 2 小时搅拌 5 分钟。用耐腐蚀离心泵将提取罐中浸出液抽至贮罐中。重复以上操作，分别用 400 公斤至 1000 公斤丙酮保温浸泡提取三次。最后一次浸出液抽至回收器中浓缩，而作为下一次提取套用。开真空，将贮罐中浸出液抽至回收器中，开蒸汽加热，浓缩，当液温沸点升至 78℃时，停止加热，放出浓缩液，盛入不锈钢桶中，在室温下自然析晶 12 小时以上。浸出液抽干后，取出虫渣，集中收集处理。

C. 斑蝥素脱脂。

配方比例是：

斑蝥素粗品：洗涤液=1:2.8

洗涤液配比：石油醚 (bp: 60~90℃)：乙醇 (95%) =1:1

将析晶完全的浓缩液用以绸布为滤材的布氏漏斗，减压抽滤至干。将抽干后的结晶物移至不锈钢盘中，加入 0.5 倍石油醚与乙醇配成的洗涤液，用不锈钢刀搅拌，再将盆放在水浴锅中加热，搅拌升温至 30℃。趁热用以绸布为滤材的布氏漏斗，抽干后用 0.2 倍洗涤液再漂洗抽干。然后再重复以上操作三次，得白色斑蝥素结晶，并将此盛放在瓷盘中晾干，即得斑蝥素精品。

D. 斑蝥酸钠合成。

配方比例是：

斑蝥素精品 (95%以上)：40%氢氧化钠溶液：蒸馏水=1 : 1.4 : 8

在 1000 毫升至 4000 毫升三口烧瓶中，加入斑蝥素，再加入按上述配方比例的 40%氢氧化钠溶液和蒸馏水，于电热夹套中加热使其溶解，在 75℃至 85℃回流反应 1 至 2 小时。蒸馏出水份，蒸馏至烧瓶内母液量剩余三分之一左右时，倒出生成物在 20℃时冷却 4 小时，间隙搅拌至析晶，得斑蝥酸钠粗品。

E. 斑蝥酸钠精制。

配方比例是：

斑蝥酸钠粗品：纯化水：活性炭=1:8:0.01

将斑蝥酸钠粗品投入 1500 毫升至 6000 毫升烧瓶中，加入 8 倍量纯化水，再加入 1%左右活性炭。蒸馏出水份，冷却析晶，即得斑蝥酸钠成品。

F. 斑蝥酸钠注射剂合成。

配方比例是：	原辅料	每支含量	每 500 支用量	每万支用量
	斑蝥酸钠	0.1mg	50mg	1g
	亚硫酸氢钠	2mg~6mg	1000mg~3000mg	20g~60g
	EDTA	0.2mg	100mg	2g
	丙二醇	0.2ml~0.6ml	100ml~300ml	2l~6l
	注射用水	适量	适量	适量

取 100ml~300ml 丙二醇，加适量注射用水，搅拌加热 50℃~60℃时，按上述比例加入 1000mg~3000mg

亚硫酸氢钠溶液与 100mgEDTA, 调节 PH 值 7.0 左右, 再加入斑蝥酸钠成品 50mg, 搅拌使溶解, 加注射用水体积至 1000ml, 加针用活性炭搅拌, 粗滤脱炭后检测中间体, 合格后精滤至澄明, 通 N₂灌封, 100℃流通蒸汽灭菌 30 分钟, 即得本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。

2. 根据权利要求 1 中的 A 至 E 所述的治疗肿瘤的斑蝥酸钠成品, 其特征在于上述配方和制备工艺中最佳配方和制备工艺如下:

将斑蝥虫挑选、粉碎以后, 按斑蝥虫粉 1 (kg) : 丙酮 3 (kg) : 盐酸 5 (ml) 的比例, 称取斑蝥虫粉 200 公斤、丙酮 600 公斤、盐酸 1000 毫升, 投入 1000 升不锈钢提取罐中, 经过上述 B 至 E 的加工工艺制备过程, 得斑蝥酸钠成品 1.2 公斤。

本发明的配方和工艺合理、实用, 上述 A 至 E 制备的斑蝥酸钠成品性质稳定, 安全性好, 易于检测。可应用于注射剂、输液、胶囊剂、片剂等多种剂型的抗肿瘤药物的生产。

3. 根据权利要求 1 中的 F 所述的治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂其特征在于斑蝥酸钠注射剂的最佳配方比例是:

原辅料	每支含量	每 500 支用量	每万支用量
斑蝥酸钠	0.1mg	50mg	1g
亚硫酸氢钠	3mg	1500mg	30g
EDTA	0.2mg	100mg	2g
丙二醇	0.6ml	300ml	6l
注射用水	适量	适量	适量

取 300ml 丙二醇, 加适量注射用水, 搅拌加热 50℃~60℃时, 按上述比例加入 1500mg 亚硫酸氢钠溶液与 100mgEDTA, 调节 PH 值 7.0 左右, 再加入斑蝥酸钠成品 50mg, 搅拌使溶解, 加注射用水体积至 1000ml, 加针用活性炭搅拌, 粗滤脱炭后检测中间体, 合格后精滤至澄明, 通 N₂灌封, 100℃流通蒸汽灭菌 30 分钟, 即得本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。1000ml 可制成 2ml 规格的注射剂 500 支, 每支斑蝥酸钠注射剂含斑蝥酸钠 0.1mg。

治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂及其制备方法

本发明涉及一种静脉滴注型注射剂，是一种在抗癌和升白两方面都有很大作用的新一代治疗肿瘤的注射液药剂，是一种治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。

在两千多年前，我国的中医学就开始使用斑蝥虫治疗肿瘤。该药性味辛寒，有毒，可攻毒蚀疮，破血散结，是作用明显的攻逐类中药。但毒副作用很大，服用后口腔、咽部粘膜充血，恶心呕吐、食欲减退、腹泻、尿痛、尿频、血尿等。而且不能掌握药的剂量，在临床上难以应用。斑蝥治疗肿瘤的有效成份是斑蝥素。经科学提取的斑蝥素虽然服用方便，而且药剂量也易于掌握，但是毒副作用仍然很大，斑蝥素的有效剂量与毒性剂量很接近。

斑蝥虫的自然资源十分匮乏，我国年产量不足10吨。野生斑蝥虫主要生长在我国南方热带湿润地区，以食豆科类植物为主，生活的自然环境保护要求很高。近几年自然环境污染，使野生斑蝥虫的产量大幅度地减少，人工养殖斑蝥虫还没有成功的经验。

本发明的目的在于克服上述斑蝥虫和斑蝥素药物所存在的缺陷，提供一种能充分利用斑蝥虫资源，能长期、安全服用的临床治疗肿瘤的药物，它既无一般抗肿瘤药物的消化道反应，又无斑蝥素所导致的泌尿系统反应。由斑蝥素再经半合成后，去毒增效的斑蝥酸钠注射液。

本发明是由斑蝥虫经合理的配方及加工工艺制备而成。

本发明斑蝥酸钠注射剂是由斑蝥虫粉碎、斑蝥素提取、斑蝥素脱脂、斑蝥酸钠合成、斑蝥酸钠精制、斑蝥酸钠注射剂合成以及灌封、灭菌，取得斑蝥酸钠注射剂。具体方法及制备工艺如下：

1. 斑蝥虫粉碎。

将斑蝥虫进行挑选，剔去杂物，然后放入不锈钢烘盘上，在烘房50℃左右的温度中干燥10小时，将干燥的斑蝥虫放入高速粉碎机中粉碎细度至40目。

2. 斑蝥素提取。

配方比例是：

斑蝥虫粉：丙酮：盐酸=1(kg)：2~5(kg)：3~7(ml)

将斑蝥虫粉200公斤，丙酮400公斤至1000公斤，盐酸600毫升至1400毫升投入500升至2000升不锈钢提取罐中，开蒸汽升温至30℃至40℃，保温浸泡24小时，前10小时每隔2小时搅拌5分钟。用耐腐蚀离心泵将提取罐中浸出液抽至贮罐中。重复以上操作，分别用400公斤至1000公斤丙酮保温浸泡提取三次。最后一次浸出液抽至回收器中浓缩，而作为下一次提取套用。开真空，将贮罐中浸出液抽至回收器中，开蒸汽加热，浓缩，当液温沸点升至78℃时，停止加热，放出浓缩液，盛入不锈钢桶中，在室温下自然析晶12小时以上。浸出液抽干后，取出虫渣，集中收集处理。

3. 斑蝥素脱脂。

配方比例是：

斑蝥素粗品：洗涤液=1:2.8

洗涤液配比：石油醚(bp: 60~90℃)：乙醇(95%)=1:1

将析晶完全的浓缩液用以绸布为滤材的布氏漏斗，减压抽滤至干。将抽干后的结晶物移至不锈钢盘中，加入0.5倍石油醚与乙醇配成的洗涤液，用不锈钢刀搅拌，再将盆放在水浴锅中加热，搅拌升温至30℃。趁热用以绸布为滤材的布氏漏斗，抽干后用0.2倍洗涤液再漂洗抽干。然后再重复以上操作三次，得白色斑蝥素结晶，并将此盛放在瓷盘中晾干，即得斑蝥素精品。

4. 斑蝥酸钠合成。

配方比例是：

斑蝥素精品(95%以上)：40%氢氧化钠溶液：蒸馏水=1：1.4：8

在 1000 毫升至 4000 毫升三口烧瓶中，加入斑蝥素，再加入按上述配方比例的 40% 氢氧化钠溶液和蒸馏水，于电热夹套中加热使其溶解，在 75℃ 至 85℃ 回流反应 1 至 2 小时。蒸馏出水份，蒸馏至烧瓶内母液量剩余三分之一左右时，倒出生成物在 20℃ 时冷却 4 小时，间隙搅拌至析晶，得斑蝥酸钠粗品。

5. 斑蝥酸钠精制。

配方比例是：

斑蝥酸钠粗品：纯化水：活性炭=1:8:0.01

将斑蝥酸钠粗品投入 1500 毫升至 6000 毫升烧瓶中，加入 8 倍量纯化水，再加入 1% 左右活性炭。蒸馏出水份，冷却析晶，即得斑蝥酸钠成品。

6. 斑蝥酸钠注射剂合成。

配方比例是：	原辅料	每支含量	每 500 支用量	每万支用量
	斑蝥酸钠	0.1mg	50mg	1g
	亚硫酸氢钠	2mg~6mg	1000mg~3000mg	20g~60g
	EDTA	0.2mg	100mg	2g
	丙二醇	0.2ml~0.6ml	100ml~300ml	2l~6l
	注射用水	适量	适量	适量

取 100ml~300ml 丙二醇，加适量注射用水，搅拌加热 50℃~60℃ 时，按上述比例加入 1000mg~3000mg 亚硫酸氢钠溶液与 100mg EDTA，调节 PH 值 7.0 左右，再加入斑蝥酸钠成品 50mg，搅拌使溶解，加注射用水体积至 1000ml，加针用活性炭搅拌，粗滤脱炭后检测中间体，合格后精滤至澄明，通 N₂ 灌封，100℃ 流通蒸汽灭菌 30 分钟，即得本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。

本发明的配方和工艺合理、实用，上述 1 至 5 制备的斑蝥酸钠成品性质稳定，安全性好，易于检测。可应用于注射剂、输液、胶囊剂、片剂等多种剂型的抗肿瘤药物的生产。

通过上述配方及制备工艺所得的治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射液具有以下优点及疗效。

1. 本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射液静脉滴注。一日 1 次，每次 2 至 10ml，以 0.9% 氯化钠或 5% 至 10% 葡萄糖注射液适量稀释后滴注。

2. 本发明注射液，经肿瘤病人静脉滴注后有明显缓解癌痛作用，改善肿瘤病人的临床症状，提高病人的生活质量。

3. 本发明是斑蝥素的衍生物，在抗癌和升白两方面都有很大的作用，对癌细胞有直接的杀灭和抑制作用；刺激骨髓造血系统，升高血液白细胞。

4. 本注射剂静脉滴注后，大部分药物从尿中排出。显著提高机体的免疫功能；与放、化疗联合使用增强疗效；在肿瘤外科治疗术前、术后使用，可巩固治疗效果。

5. 斑蝥酸钠系广谱抗肿瘤药，适用于原发性肝癌、肺癌、食道癌、鼻咽癌、恶性淋巴瘤、膀胱癌、妇科恶性肿瘤等多种肿瘤的治疗，亦可用于肝炎、肝硬化及乙型肝炎病毒携带者。

本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂是根据上述斑蝥虫的加工工艺制备过程所得的针剂。本发明的实施例如下：

将斑蝥虫挑选、粉碎以后，按斑蝥虫粉：丙酮：盐酸=1 (kg) : 3 (kg) : 5 (ml) 比例，称取斑蝥虫粉 200 公斤、丙酮 600 公斤、盐酸 1000 毫升投入 1000 升不锈钢提取罐中，开蒸汽升温至 30℃ 至 40℃，保温浸泡 24 小时，前 10 小时每隔 2 小时搅拌 5 分钟。用耐腐蚀离心泵将提取罐中浸出液抽至贮罐中。重复以上操作，分别用 600 公斤丙酮保温浸泡提取三次。最后一次浸出液抽至回收器中浓缩，而作为下一次提取套用。开真空，将贮罐中浸出液抽至回收器中，开蒸汽加热，浓缩，当液温沸点升至 78℃ 时，停止加热，放出浓缩液，盛入不锈钢桶中，在室温下自然析晶 12 小时以上。浸出液抽干后，取出虫渣，集中收集处理。按照上述 3 至 5 的加工工艺制备过程。得斑蝥酸钠成品 1.2 公斤。

斑蝥酸钠注射剂合成。

配方比例是：	原辅料	每支含量	每 500 支用量	每万支用量
	斑蝥酸钠	0.1mg	50mg	1g
	亚硫酸氢钠	3mg	1500mg	30g
	EDTA	0.2mg	100mg	2g
	丙二醇	0.6ml	300ml	6l
	注射用水	适量	适量	适量

取 300ml 丙二醇、加适量注射用水，搅拌加热 50℃~60℃时，按上述比例加入 1500mg 亚硫酸氢钠溶液与 100mgEDTA，调节 PH 值 7.0 左右，再加入斑蝥酸钠成品 50mg，搅拌使溶解，加注射用水体积至 1000ml，加针用活性炭搅拌，粗滤脱炭后检测中间体，合格后精滤至澄明，通 N₂灌封，100℃流通蒸汽灭菌 30 分钟，即得本发明治疗肿瘤的斑蝥酸钠注射剂。1000ml 可制成 2ml 规格的注射剂 500 支，每支斑蝥酸钠注射剂含斑蝥酸钠 0.1mg。