

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410098938.8

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1290503C

[22] 申请日 2004.12.16

[21] 申请号 200410098938.8

[73] 专利权人 北京紫竹药业有限公司

地址 100024 北京市朝阳区北路 27 号

[72] 发明人 尹栩颖

审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 北京三高永信知识产权代理有
限责任公司

代理人 何文彬

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

复方樟柳碱口服液、制备方法及其用途

[57] 摘要

本发明涉及复方樟柳碱口服液、制备方法及其用途，在每 10000 份复方樟柳碱口服液中，含有氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 2-500 份，余量为去离子水。本发明优点是在复方口服液中，不需添加任何载体、添加剂，通过胃肠道吸收，产生协同作用，调节神经系统，改善组织供血、抗炎、抑制纤维增生、促进出血和渗出的吸收，同时调整皮层，改善睡眠，不仅提高了疗效，降低了樟柳碱的用量和副作用，而且使用方便，减轻患者痛苦，随时随地患者可自行服用，可起预防及治疗双重作用，为防盲治盲起应有贡献。本发明口服液用于治疗缺血性眼病，缺血性心脏病，微循环障碍等疾病。

1、复方樟柳碱口服液，其特征在于该口服液是按照下述重量比的原料制成：每 10000 份复方樟柳碱口服液中，含有氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 2-500 份，余量为去离子水。

2、根据权利要求 1 所述的复方樟柳碱口服液，其特征在于复方樟柳碱口服液含有氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 4-200 份。

3、根据权利要求 1 所述的复方樟柳碱口服液，其特征在于复方樟柳碱口服液含有氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 99 份。

4、一种如权利要求 1 所述的复方樟柳碱口服液的制备方法，其特征在于该方法按如下顺序的步骤进行：

(1) 按配方精确称量氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因，分别加入部分去离子水，溶解完全，将两部分溶液合并，用盐酸调 PH 值至 4.2~4.4；

(2) 加余量去离子水；

(3) 灌封及压盖；

(4) 灭菌：流通蒸汽灭菌，100℃ 30 分钟；

(5) 检测。

5、如权利要求 1 所述的复方樟柳碱口服液在制备治疗缺血性疾病的药物中的用途，用于治疗缺血性眼病，缺血性心脏病，微循环障碍疾病。

复方樟柳碱口服液、制备方法及其用途

技术领域

本发明涉及药物组合物及其制备方法，具体地说是涉及复方樟柳碱口服液、制备方法及其用途。

背景技术

器官或组织的血液供应减少或停止称为缺血，凡动脉腔狭窄或闭塞而没有充分的侧支循环或侧支循环不能及时建立时，局部组织即发生缺血。

眼缺血是缺血性眼病的总称，它是眼科的常见病、多发病。眼缺血分为原发性眼缺血和继发性眼缺血，而根据缺血部位的不同，也分为视神经缺血和脉络膜缺血。该病多见于60岁以上的老年人，据统计，国内发病年龄较国外为早，女较男多见，单眼或双眼先后发病。凡能使视盘供血不足的全身病（如高血压、动脉硬化、颞动脉炎、颈动脉阻塞、糖尿病、白血病及红细胞增多症等）或眼病均可引起本病。几十年来，眼科临床对缺血性眼病一直都使用扩血管药治疗，其原因主要是长期以来，始终认为扩血管药可以改善眼供血，增加缺血眼的组织营养，提高视功能。而妥拉苏林（*Tolazoline*, TZL）在扩血管药中，是眼科传统的标准用药。根据原发（切断部分睫状后短动脉）、继发（钝挫伤）缺血模型及光化学诱发血管阻塞的缺血模型实验，均证实扩血管药妥拉苏林在缺血早期的作用与传统的观点完全相反，不仅不改善供血，反而加重缺血。临床也发现，全身或球后、球旁的皮质类固醇治疗，可减少缺血所致的水肿，改善血运障碍，阻断恶性循环，改善视神经缺血和缺氧状态。宋琛教授等认为一般如非颞动脉炎引起者不必应用皮质类固醇，而极力赞成用复方樟柳碱注射治疗。

心肌缺血是由于冠脉循环异常或改变，引起冠脉血流和心肌需求之间不平衡，而导致心脏供血、供氧不足的状态。同时，由于心肌缺血而引起的弥漫性心肌纤维和由此而引起的有别于原发性心肌病的临床综合症，被称为缺血性心脏病，它通常指由于心肌缺血而引起的一系列心脏异常，包括收缩功能的减弱或/和舒张功能的异常。当心肌血供被阻断1分钟后，心肌的收缩功能就发生改变，当心肌血供少于所需血供的25%，心肌功能将丧失（《临床荟萃》1993年第8卷第12期）。临床应用药物一般可分为三类：钙内流阻滞药；硝酸酯类和亚硝酸类； β 受体阻断药。硝苯地平（心痛定）是最为常用的钙拮抗剂，可选

择性抑制钙离子进入心肌细胞和平滑肌细胞的跨膜转运,抑制钙离子从细胞内库释放,舒张冠状动脉,抑制心肌收缩,降低心肌代谢,减少心肌耗氧量,舒张外周阻力血管,改善心肌供血、供氧状态。而研究发现,本发明复方樟柳碱口服液的药效优于硝苯地平。

樟柳碱 (*Anisodine*) 是从茄科植物唐古特山莨菪根中提取的一种生物碱,是胆碱能神经阻滞剂,临床上主要使用的是它的盐-氢溴酸樟柳碱。氢溴酸樟柳碱是白色结晶,易溶于水,不溶于氯仿、乙醚,无臭,味苦,熔点 197-200 °C,分子式为 $C_{17}H_{21}NO_5 \cdot HBr$,具有散瞳、缓解平滑肌痉挛、抑制唾液分泌等抗胆碱作用。多年的临床研究发现,樟柳碱对缺血性眼病有一定的疗效。然而,目前单方口服用量较大,效果不理想,并有口干、头昏、面红、瞳孔散大、尿失禁、疲乏、偶见暂时性黄疸、意识模糊等不良反应,实际应用受到局限。随后宋琛教授发明的复方樟柳碱注射液 (ZL 97120175),通过与普鲁卡因 (*Procaine*)、维生素 B12、透明质酸酶等联用,克服了单用樟柳碱疗效不好而且不良反应多的弊端,通过注射部位颞浅动脉旁皮下的植物神经末梢,调整脉络膜植物神经活动,使脉络膜血管活性物质稳定在正常范围,从而改善脉络膜血管运动功能,增加眼血流量,改善眼部供血状况,对眼缺血的有效率达到了90%以上。然而在使用上,该注射液需通过颞浅动脉旁皮下或球旁及球后 14 次/疗程注射,需要专门的医护人员来执行,使用上极为不便,并且会使患者产生恐惧心理,不利于治疗。因此,目前急需开发一种新的药物,不用注射手段治疗缺血性疾病。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中存在的不足之处,提供一种制备、使用简便,疗效显著的治疗缺血性疾病的复方樟柳碱口服液、制备方法及其用途。

本发明目的可以通过以下措施来实现:一种治疗缺血性疾病的复方樟柳碱口服液,按照下述重量比的原料制成:每 10000 份复方樟柳碱口服液中,含有氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 2-500 份,余量为去离子水;较优选配方是氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 4-200 份;最优选配方是氢溴酸樟柳碱 1 份和盐酸普鲁卡因 99 份。

本发明复方樟柳碱口服液制备方法,是按如下顺序的步骤进行:

1. 按配方精确称量氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因,分别加入部分去离子水,溶解完全,然后,将两种溶液混合,用盐酸调 PH 值至 4.2~4.4;
2. 加余量去离子水;

3. 灌封及压盖;
4. 灭菌: 流通蒸汽灭菌, 100℃ 30 分钟;
5. 检测。

普鲁卡因是应用最广泛的局部麻醉药, 1905 年由 Einhorn 合成。由于其毒性比可卡因显著减小, 麻醉作用可靠, 得到广泛应用, 临床上主要使用其盐酸盐, 行局部浸润麻醉、神经阻滞麻醉。盐酸普鲁卡因为白色结晶或细微的结晶性粉末, 无臭, 味微苦, 继而有麻痹感。熔点 154-157℃, 易溶于水, 溶液呈中性, 略溶于乙醇。

本发明相比现有技术具有如下优点: 将氢溴酸樟柳碱与盐酸普鲁卡因制成复方口服液, 不需添加任何载体、添加剂, 通过胃肠道吸收, 二者能够产生协同作用, 调节植物神经系统, 具有改善组织供血、抗炎、抑制纤维增生、促进出血、渗出吸收等作用, 同时调整皮层, 改善睡眠, 临床适用于原发性与继发性(外伤性)视神经、视网膜、脉络膜病变及萎缩、心肌缺血、改善微循环等, 不仅通过协同作用提高了疗效, 降低了樟柳碱的用量, 降低副作用, 而且使用方便, 减轻患者痛苦, 因注射液需要专门医护人员来执行, 而口服液则随时随地患者可自行服用, 在疾病早期或仅有予兆时即服用, 可制止发生, 或减轻疾病程度, 也可于急性恢复期应用, 因此可起预防及治疗双重作用, 为防盲治盲起到应有的贡献。

具体实施方式

下面列举 4 个实施例, 对本发明加以进一步说明, 但本发明不只限于这些实施例

本发明采用原料: 氢溴酸樟柳碱: 成都第一制药厂; 盐酸普鲁卡因: 南京制药有限公司。

实施例 1

1. 精确称量氢溴酸樟柳碱 1g 和盐酸普鲁卡因 2g, 分别加入 4500 ml 去离子水中, 溶解完全, 将两溶液混合, 用盐酸调 PH 值至 4.3;
2. 加余量去离子水, 使溶液体积达 10000ml;
3. 按常规方法灌封及压盖;
4. 灭菌: 流通蒸汽灭菌, 100℃ 30 分钟;
5. 检测: 灯检及检漏。

本产品应为无色透明液体。针剂灯检台上逐支检查, 挑出破支、装量不足品, 然后剔出含有肉眼可见异物(玻璃、毛发、团块、浑浊)的产品。

取口服液成品 10 支，水平放置于真空干燥器内下衬滤纸，抽真空至 -0.07Mpa，10 分钟，不得有渗漏。

实施例 2

精确称量氢溴酸樟柳碱 1.00g 和盐酸普鲁卡因 99g，代替实施例 1 氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因中相应用量，其余制备方法同实施例 1。

实施例 3

精确称量氢溴酸樟柳碱 1.00g 和盐酸普鲁卡因 40g，代替实施例 1 氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因中相应用量，其余制备方法同实施例 1。

实施例 4 精确称量氢溴酸樟柳碱 1.00g 和盐酸普鲁卡因 500g，代替实施例 1 氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因中相应用量，其余制备方法同实施例 1。

结合实验数据，对本发明中口服液的应用效果，加以进一步的说明

(一). 复方樟柳碱口服液对原发性眼缺血模型的疗效

本试验是为了观察本发明的复方樟柳碱口服液对原发性眼缺血模型的疗效，并与现有技术领域中常用的妥拉苏林 (tolazoline, TZL)、复方丹参滴丸 (compound danshen dropping pill, CDDP) 扩血管药和生理盐水空白对照 (NS) 进行对比而进行的试验。

实验动物

健康青紫兰兔，北京生物制品研究所动物饲养中心提供，在解放军总医院动物中心（合格证 01-2408 号）标准饲料喂养，体重 2.0-2.5 kg，雌雄兼用，实验前双眼散瞳，查眼底正常。

模型制备

全麻下（15%噶胺酮 15mg/肌注），耳静脉注射孟加拉玫红 (rose bengal, RB) 50mg/kg，注射后用间接眼底镜为光源 (Killer, VOLK 20D)，距兔眼 25cm，与视轴成 45°角，照射面积 3PD 直径，先照右眼鼻侧视网膜血管，持续 6 分钟，然后，同样部位、同样时间照左眼，制成双眼光化学诱发的血管阻塞模型。

实验剂量

本实验近似于临床等效剂量，其高、中、低剂量分别为：

CA1 1ml (低 剂量) /d ×14d

CA2 2ml (中 剂量) /d ×14d

CA3 4ml (高 剂量) /d ×14d

CA 代表复方樟柳碱口服液

对照组：NS（生理盐水） 4ml /d ×14d
阳性对照药：1. TZL 1ml (12.5mg)+注射用水至 4ml/d×14d
2. CDDP （10 粒研细+注射用水） 4ml/d×14d

实验结果

表 1：光化学诱发缺血眼底图像计算机分析病灶面积

组别	48h $\bar{X} \pm (n)$	7d $\bar{X} \pm (n)$	14d $\bar{X} \pm (n)$	萎缩灶 $\bar{X} \pm (n)$
CA1	122.92±38.10 (10)	140.16±55.83 (11)	122.60±44.55 (12)	16.77±27.92 (12)
CA2	133.38±55.13 (8)	86.90±33.32 (8)	70.69±50.42 (8)	29.19±36.99 (8)
CA3	92.87±30.50 (8)	51.57±26.72 (10)	50.45±37.10 (10)	18.47±31.34 (10)
NS	176.44±46.43 (10)	174.82±62.90 (11)	205.26±21.35 (9)	87.33±40.37 (9)
TZL	133.95±30.60 (6)	124.07±42.32 (10)	124.81±48.07 (11)	77.34±32.56 (11)
CDDP	167.35±73.71 (9)	181.61±75.54 (13)	236.51±43.41 (14)	98.48±43.04 (14)

通过表 1 可以看出：不论高、中、低剂量 CA 口服治疗，绝大多数兔眼均无严重萎缩灶，即暴露巩膜现象，而且高、中剂量 CA，均比 NS 、 TZL 、 CDDP 治疗的病灶范围小、程度轻。CA 口服液对光化学诱发所致的视网膜脉络膜血管阻塞的缺血病变疗效明显。缺血 48h 即可看出视网膜脉络膜水肿程度轻，且无渗出及出血；缺血 14 天不论眼底或病理，CA 高、中、低剂量均无显著区别；NS 、 TZL 、 CDDP 组治疗 48h、7 天、14 天，其脉络视网膜水肿、渗出、出血、色素增生，最后形成萎缩病灶，均较 CA 各剂量组显著，14 天其萎缩灶中心暴露巩膜，病理改变严重。高、中、低剂量 CA 口服液，在缺血早期治疗均比 TZL 和 CDDP 优越。

(二). 复方樟柳碱口服液对继发性（钝挫伤）眼缺血模型的疗效。

复方樟柳碱（CA）、生理盐水（NS）和复方丹参滴丸（CDDP），对兔眼钝挫伤即继发缺血模型的疗效对比，进一步证明 CA 口服液的药效学

实验动物

同上

眼挫伤模型制备

15%噻胺酮 15mg/kg，臀部肌肉内注射。全麻后，将头部固定于软垫中，暴露致伤眼。内径为 14mm 的透明有机玻璃管的下端固定于上、下穹窿部，管口正对角膜，以防挫伤眼眶及头部。取直径 12mm、重 612g 铜棒，从有机玻璃管中距角膜正中 55.0cm 处垂直落下，造成眼球挫伤模型。损伤能量 3.3j，依公式 $E=mgh$ [m=质量 (kg)，g=9.8m/s，h=高度 (m)]。

实验剂量

对照组：生理盐水（NS）对照组 4ml/d×7d 灌入。

治疗组：复方樟柳碱（CA）治疗组 4ml/d×7d 灌入。

阳性对照组：复方丹参滴丸（CDDP）治疗组，10 粒研细 + 注射用水 4ml/d ×7d 灌入。

表 2：挫伤眼各时间点 ROG 波幅值变化

组别	伤前 $\bar{X} \pm S(n)$	伤后即刻 $\bar{X} \pm S(n)$	伤后 48h $\bar{X} \pm S(n)$	伤后 7d $\bar{X} \pm S(n)$
CA	0.040±0.007 (12)	0.002±0.0004 (12)	0.035±0.0152 (12)	0.058±0.0211 (12)
CDDP	0.046±0.016 (12)	0.004±0.0030 (12)	0.022±0.0079 (12)	0.035±0.0145 (12)
NS	0.043±0.012 (12)	0.002±0.0004 (12)	0.031±0.0111 (12)	0.031±0.0102 (12)

伤前：CA、CDDP、NS 之间波幅值比较无统计学差异， $F=0.73$ $Pr>F$ 0.4914 $P>0.05$

伤后即刻：各组伤眼波幅值迅速下降，与伤前比较均有统计学差异， $P<0.05$ 。

48h：CA 组：与伤前波幅值比较无显著差异， $P>0.05$ 。

CDDP 组：与伤前波幅值比较有统计学差异， $P<0.05$ 。

NS 组：与伤前波幅值比较有统计学差异， $P<0.05$ 。

7d：CA 组：已达伤前水平。

CDDP、NS 组：尚未恢复至伤前水平。

从表 2 可以看出：伤后各组 ROG 波幅迅速下降，提示挫伤早期脉络膜的交感神经应激性兴奋致血管痉挛，之后很快微血管扩张。

CA 治疗后波幅上升最快，显示伤后早期用 CA 治疗，通过胃肠植物神经调整脉络膜的植物神经活动，改善脉络膜血管运动功能，从而改善脉络膜供血，增加脉络膜血流量，促进缺血状态迅速恢复。

NS 组及 CDDP 组治疗 7 天，波幅值尚未恢复伤前水平，但病理组织方面 NS 与 CA 组均接近正常。仅 CDDP 组有轻度变化。说明轻度眼球挫伤用 CDDP（扩血管药）治疗，还不如 NS 对照组，所以说 CA 优于扩血管药 CDDP。

（三）复方樟柳碱口服液与现有技术中的复方樟柳碱注射液（ZL 97120175）对光化学诱发的脉络膜视网膜缺血模型的疗效

实验动物

同上。

模型制备

同实验。

实验剂量

复方樟柳碱注射液组，双侧颞部皮下注射各 2ml，（共 4ml）/d×14d。

复方樟柳碱口服液，灌入胃中 4ml/d×14d。

表 3：眼底图像计算机扫描水肿、病灶面积

组别	48h×±SD (n)	7d×±SD (n)	14d×±SD (n)
注射液	384.41±189.98 (8)	306.40±98.39 (8)	331.43±169.62 (8) ◆
口服液	244.86±158.46 (8)	310.00±108.59 (8)	384.16±175.38 (8) ★

◆ F=0.38 Pr>F 0.5419

★ F=0.48 Pr>F 0.6244

复方樟柳碱注射液对眼缺血的疗效 90%以上，已为解放军总医院眼科 30 余年的临床实践证实。根据表 3 可以看出复方樟柳碱注射液和本发明的口服液在治疗效果上无统计学差异。

本发明复方樟柳碱口服液还可以应用于治疗缺血性疾病如心肌缺血等

采用大鼠冠脉前降支结扎法造成的急性心肌缺血模型，观察复方樟柳碱口服液的抗心肌缺血作用（分别给予假手术对照组和阳性药物组心痛定 6 mg/kg）。结果表明：（1）大鼠口服给予复方樟碱 6mg/kg，每天 1 次，连续 5 天后，可使 30、40、60、120min 时 ECG 抬高的 ST 段显著降低，20mg/kg 可使 5～180min ECG 抬高的 ST 段显著降低，与模型对照组比较差异有显著性意义；（2）大鼠口服给予复方樟柳碱 2、6、20mg/kg，每天 1 次，连续 5 天后，可使冠脉结扎后 24h 的谷草转氨酶（AST）水平显著降低；（3）大鼠口服给予复方樟柳碱 2、6、20mg/kg，每天 1 次，连续 5 天后，可使冠脉结扎后 24h 的心肌梗死区/危险区体积百分比较模型对照组分别下降 16.1 (P>0.05)、16.1 (P<0.05)、24.7% (P<0.01)，可使梗死区/左室体积百分比较模型对照组分别下降 35.4 (P>0.05)、55.6 (P<0.01)、56.2% (P<0.001)，具体见表 4：

表 4 复方樟柳碱对大鼠心肌梗死范围的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	梗死区/危险区 (%)	梗死区/左室 (%)
假手术	5ml/kg	12	0.0	0.0
模型对照	5ml/kg	10	93.3±5.7 ^{***}	32.1±11.9 ^{***}
樟柳碱	2	11	78.3±28.2	20.7±14.0
樟柳碱	6	10	78.3±19.0 [*]	14.2±9.7 ^{**}
樟柳碱	20	10	70.3±19.7 ^{**}	14.0±7.1 ^{***}
心痛定	6	10	83.0±13.3 [*]	22.0±8.7 [*]

注: 1. 与假手术组非配对 t 检验比较: ^{***} P<0.001; 2. 与模型对照组非配对 t 检验比较: ^{*} P<0.05, ^{**} P<0.01, ^{***} P<0.001; 3. 与等剂量的心痛定非配对 t 检验比较 P>0.05。

上述结果显示, 口服给予复方樟柳碱对大鼠急性心肌缺血有明显的疗效。

上述实验用动物为Wister大鼠, 天津药物研究院实验动物室提供, 动物合格证号: 津动质字第001号。

采用高分子右旋糖苷引起的小鼠微循环障碍模型, 评价本发明复方樟碱口服液对于改善微循环的有效性。实验结果表明, 灌服复方樟柳碱 3-30 mg/kg 能够剂量依赖性对抗高分子右旋糖苷引起的毛细血管开放数减少, 与模型组比较, 造型后 30 min 毛细血管开放数分别增加了 35.3%(P>0.05)、52.9%(P<0.05)、88.2%(P<0.01)。其作用与阿托品无统计学差异。

上述实验用动物为昆明小鼠, 天津药物研究院实验动物室提供, 动物合格证号: 津动质字第 001 号。

综合上述, 本发明口服液用于治疗缺血性眼病, 缺血性心脏病, 微循环障碍等疾病。