



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111904947 A

(43)申请公布日 2020.11.10

(21)申请号 202010372072.4

A61P 29/00(2006.01)

(22)申请日 2020.05.06

(66)本国优先权数据

201910375846.6 2019.05.07 CN

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号

(72)发明人 柴夫娟 孙琼 李康健 许大平

刘凯 齐晓雪 邱振均

(51) Int. Cl.

A61K 9/51(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/28(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

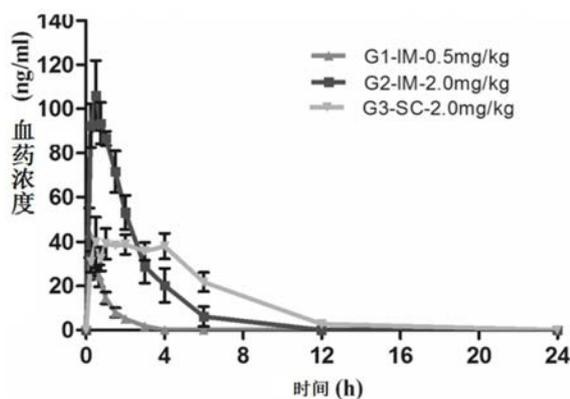
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

一种注射用药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本公开涉及一种注射用药物组合物及其制备方法。具体而言,本公开所述的药物组合物包含布托啡诺或其可药用盐纳米颗粒、表面稳定剂,还可以包含沉降抑制剂。本公开的布托啡诺或其可药用盐纳米冻干组合物可以提供长效镇痛的效果。



1. 一种注射用药物组合物, 包含布托啡诺游离碱或其可药用盐的纳米颗粒和表面稳定剂。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 适于不小于6小时给药间隔给药一次, 优选不小于12小时给药间隔给药一次。

3. 根据权利要求1-2任一项所述的药物组合物, 所述表面稳定剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、多库酯钠、羟丙甲基纤维素、吐温类表面活性剂、司盘类表面活性剂、卵磷脂、脱氧胆酸钠、胆酸钠、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中的一种或多种。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与表面稳定剂的重量比选自1:0.01~1:100, 优选1:0.05~1:50, 更优选1:0.1~1:10, 最优选1:0.1~1:1。

5. 根据权利要求1-2任一项所述的药物组合物, 所述表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂, 所述第一表面稳定剂选自非离子或两性离子表面稳定剂, 优选聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、羟丙甲基纤维素、吐温类表面活性剂、司盘类表面活性剂、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂, 更优选聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆, 第二表面稳定剂选自阴离子表面稳定剂, 优选脱氧胆酸钠、胆酸钠、多库酯钠, 更优选脱氧胆酸钠。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与第一表面稳定剂的重量比选自为1:0.01~1:100, 优选1:0.05~1:50, 更优选1:0.1~1:10, 最优选1:0.1~1:1; 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与第二表面稳定剂的重量比为1:0.01~1:50, 优选1:0.02~1:10, 更优选1:0.05~1:10, 最优选1:0.05~1:5。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的药物组合物, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐纳米颗粒小于2000nm, 优选小于1000nm, 更优选小于500nm, 最优选小于200nm。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物, 所述的药物组合物还包含沉降抑制剂, 所述沉降抑制剂选自甘露醇、蔗糖、右旋糖酐40、海藻糖、甘油、聚维酮、甘氨酸、羟丙基-β-环糊精中的一种或几种, 优选甘露醇、蔗糖和右旋糖酐40中的一种或几种, 最优选甘露醇。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与沉降抑制剂的重量比选自1:0.1~1:100, 优选1:0.5~1:50, 更优选1:1~1:20, 最优选1:1~1:10。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的药物组合物, 所述的药物组合物还包含液体介质, 所述液体介质选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇, 优选水。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物, 以布托啡诺游离碱或其可药用盐与药物组合物的重量体积比计算, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐的含量为0.1~1000mg/ml, 优选1~500mg/ml, 更优选5~50mg/ml, 最优选10mg/ml。

12. 一种可注射的药物组合物, 包含1) 布托啡诺游离碱或其可药用盐, 2) 聚乙烯吡咯烷酮, 3) 脱氧胆酸钠, 4) 沉降抑制剂5) 水, 其中所述沉降抑制剂选自甘露醇、蔗糖、右旋糖酐40、海藻糖、甘油、聚维酮、甘氨酸、羟丙基-β-环糊精中的一种或几种, 优选甘露醇、蔗糖和右旋糖酐40中的一种或几种, 最优选甘露醇。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物, 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与聚乙烯吡咯烷酮的重量比选自1:0.1~1:10, 优选1:0.1~1:1; 所述布托啡诺游离碱或其可药用盐

与脱氧胆酸钠的重量比选自1:0.05~1:10,优选1:0.05~1:5;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与沉降抑制剂的重量比选自1:1~1:20,优选1:1~1:10。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的药物组合物,其为冻干组合物。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,所述药物组合物经水复溶后得到权利要求9-12任一项所述的组合物。

16. 一种权利要求1-15任一项所述的药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与第一表面稳定剂和第二表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤。

18. 根据权利要求16所述的药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤,进一步包括将沉降抑制剂与所述纳米颗粒组合物混合的步骤,所述的表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物的制备方法,包括将一部分第一表面稳定剂和一部分第二表面稳定剂与布托啡诺游离碱或其可药用盐共研磨制备纳米颗粒的步骤,进一步包括将沉降抑制剂、另一部分第一表面稳定剂、另一部分第二表面稳定剂与前述纳米颗粒组合物混合的步骤。

20. 根据权利要求16-19任一项所述的制备方法,进一步包括冻干的步骤。

21. 根据权利要求1-15任一项所述的药物组合物在制备治疗疼痛的药物中的用途,所述疼痛为癌性疼痛或手术后疼痛。

## 一种注射用药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本公开涉及一种包含布托啡诺或其可药用盐纳米颗粒、表面稳定剂的药物组合物及其制备方法,属于药物制剂领域。

### 背景技术

[0002] 酒石酸布托啡诺是一种合成的吗啡喃镇痛药,作为一种混合型阿片受体激动-拮抗剂,具有麻醉拮抗作用,对于治疗慢性疼痛和急性疼痛非常有效。本品及其主要代谢产物布托啡诺激动 $\kappa$ -阿片受体,对 $\mu$ -受体具有激动和拮抗双重作用。它主要与中枢神经系统(CNS)中的这些受体相互作用发挥其药理作用包括镇痛作用。布托啡诺的镇痛效价是吗啡的5-8倍,而呼吸抑制仅为吗啡的1/5,由于其主要激动 $\kappa$ 受体,对 $\mu$ 受体有部分拮抗作用,因此临床上基本不产生药物依赖,并有较好的镇静作用。

[0003] 目前上市的产品包括酒石酸布托啡诺注射液和酒石酸布托啡诺鼻喷剂。注射液及鼻喷剂均需要以约3-4小时的给药间隔重复给药从而维持镇痛效果,两种剂型的给药频率较高,患者的顺应性较差,因此,关于给药频率低的酒石酸布托啡诺的缓释新剂型的开发是非常必要的。

[0004] 雅培公司的专利申请W01999043300A公开了一种控释布托啡诺的药物组合物,其包含悬浮在pH小于约7.0的水性缓冲液中的有效治疗量的布托啡诺游离碱,其中活性成分的粒径为约5至约25微米,另外,该组合物还含有非离子增溶剂。EP0300806B保护了一种包封在磷脂囊泡或脂质体中的布托啡诺的缓释制剂,根据该公开内容,磷酸盐缓冲盐水中的酒石酸布托啡诺用二硬脂酰磷脂酰胆碱和胆固醇的脂质膜包封,该制剂通过单次给药可以达到约12-24小时的有效镇痛。

[0005] Drug Development and Industrial Pharmacy (2000), 26 (8), 829-835公开了一种缓释的布托啡诺微粒,微粒中包含聚酸酐产物,具体可为P(CPPSA)或P(FAD-SA),据称该微粒可以达到48h的缓释效果。

[0006] Acta dermato-venereologica (2008), 88 (4), 327-30公开了一种布托啡诺的脂质体,辅料包括蛋黄卵磷脂、胆固醇、聚氧乙烯等,据称该脂质体可以获得24h的释放效果。

[0007] 纳米晶是由药物晶体及少量稳定剂所形成的胶体分散药物传递系统,无需载体材料,仅需少量稳定剂,没有赋形剂带来的毒性问题(如溶血、过敏反应等),另外,这种剂型不受包封率及载药量的制约,能够满足高剂量、高浓度制剂的需求。

### 发明内容

[0008] 本公开提供了一种注射用药物组合物,包含布托啡诺游离碱或其可药用盐的纳米颗粒和表面稳定剂。

[0009] 本公开提供的药物组合物,包含布托啡诺游离碱或其可药用盐的纳米颗粒和表面稳定剂,适于不小于6小时给药间隔给药一次,优选不小于12小时给药间隔给药一次,具体的,单次给药的给药间隔可以是6h、7h、8h、9h、12h、13h、14h、5h、16h、17h、18h、19h、20h、

21h、22h、23h、24h、25h、26h、27h、28h、29h、30h、31h、32h、33h、34h、35h、36h、37h、38h、39h、40h、41h、42h、43h、44h、45h、46h、47h、48h、49h、50h、51h、52h、53h、54h、55h、56h、57h、58h、59h、60h。

[0010] 本公开提供的药物组合物中所述的表面稳定剂可以是非离子表面稳定剂、阴离子表面稳定剂、阳离子表面稳定剂和两性离子表面稳定剂,可选的非离子表面稳定剂包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、泊洛沙姆、吐温类表面活性剂、司盘类表面活性剂、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯;可选的阴离子表面稳定剂包括但不限于二辛基琥珀酸钠(DOSS)、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠(SDS)、多库酯钠、胆酸钠和脱氧胆酸钠;可选的阳离子表面稳定剂包括但不限于聚合物、生物聚合物、聚-N-甲基吡啶鎓、硫酸吡啶鎓氯化物、阳离子磷脂、壳聚糖、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化铵(PMPTMABr)、己基甲基三甲基溴化铵(HDMAB)和聚乙烯吡咯烷酮-2-二甲氨基乙基甲基丙烯酸二甲酯硫酸盐;可选的两性离子表面稳定剂包括但不限于蛋白质、磷脂、两性离子聚合物和两性离子表面活性剂分子,例如可以是磷脂胆碱、卵磷脂、明胶等。

[0011] 本公开所述的表面稳定剂不只包含传统意义上的如上所述的表面稳定剂,还包含一些与上述表面稳定剂等效的添加剂,例如脱氧胆酸和磷酸钠的混合物与脱氧胆酸钠等效。

[0012] 本公开可选的实施方案中,所述表面稳定剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、多库酯钠、羟丙基甲基纤维素、吐温类表面活性剂、司盘类表面活性剂、卵磷脂、脱氧胆酸钠、胆酸钠、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中的一种或多种。

[0013] 本公开提供的药物组合物中,布托啡诺游离碱或其可药用盐与表面稳定剂的重量比选自1:0.01~1:100,优选1:0.05~1:50,更优选1:0.1~1:10,最优选1:0.1~1:1。

[0014] 本公开可选实施方案中,所述表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂。

[0015] 具体的,所述第一表面稳定剂选自非离子或两性离子表面稳定剂,优选聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素、吐温类表面活性剂、司盘类表面活性剂、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂,更优选聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆,第二表面稳定剂选自阴离子表面稳定剂,优选脱氧胆酸钠、胆酸钠、多库酯钠,更优选脱氧胆酸钠。

[0016] 本公开提供的包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂的方案中,所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与第一表面稳定剂的重量比选自为1:0.01~1:100,优选1:0.05~1:50,更优选1:0.1~1:10,最优选1:0.1~1:1。

[0017] 本公开提供的包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂的方案中,所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与第二表面稳定剂的重量比可为1:0.01~1:50,优选1:0.02~1:10,更优选1:0.05~1:10,最优选1:0.05~1:5。

[0018] 本公开提供的药物组合物,布托啡诺游离碱或其可药用盐纳米颗粒小于2000nm,优选小于1000nm,更优选小于500nm,最优选小于200nm。

[0019] 本公开可选的实施方案中,所述的药物组合物还包含沉降抑制剂,沉降抑制剂在一定时间内抑制纳米颗粒的沉降或聚集。

[0020] 本公开中所述沉降抑制剂选自甘露醇、蔗糖、右旋糖酐40、海藻糖、甘油、聚维酮、甘氨酸、羟丙基-β-环糊精中的一种或几种,优选甘露醇、蔗糖和右旋糖酐40中的一种或几种,更优选甘露醇。

[0021] 本公开中所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与沉降抑制剂的重量比选自1:0.1~1:100,优选1:0.5~1:50,更优选1:1~1:20,最优选1:1~1:10。

[0022] 本公开可选的实施方案中,所述的药物组合物还包含液体介质,所述液体介质选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇,优选水。

[0023] 本公开提供的药物组合物,以布托啡诺游离碱或其可药用盐与药物组合物的重量体积比计算,所述布托啡诺游离碱或其可药用盐的含量为0.1~1000mg/ml,优选1~500mg/ml,更优选5~50mg/ml,最优选10mg/ml。

[0024] 本公开优选的实施方案中,所述的药物组合物,包含1)布托啡诺游离碱或其可药用盐,2)聚乙烯吡咯烷酮,3)脱氧胆酸钠,4)沉降抑制剂和5)水,其中所述沉降抑制剂选自甘露醇、蔗糖、右旋糖酐40、海藻糖、甘油、聚维酮、甘氨酸、羟丙基-β-环糊精中的一种或几种,优选甘露醇、蔗糖和右旋糖酐40中的一种或几种,优选甘露醇。

[0025] 可选的,药物组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐与聚乙烯吡咯烷酮的重量比选自1:0.1~1:10,优选1:0.1~1:1;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与脱氧胆酸钠的重量比选自1:0.05~1:10,优选1:0.05~1:5;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与沉降抑制剂的重量比选自1:1~1:20,优选1:1~1:10。

[0026] 可选的,药物组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐与聚乙烯吡咯烷酮的重量比选自1:0.1~1:1;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与脱氧胆酸钠的重量比选自1:0.1~1:5;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与沉降抑制剂的重量比选自1:1~1:10。

[0027] 本公开优选的实施方案中,所述的药物组合物,包含1)布托啡诺游离碱或其可药用盐,2)聚乙烯吡咯烷酮,3)脱氧胆酸钠,4)甘露醇和5)水。

[0028] 可选的,药物组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐与聚乙烯吡咯烷酮的重量比选自1:0.1~1:10,优选1:0.1~1:1;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与脱氧胆酸钠的重量比选自1:0.05~1:10,优选1:0.05~1:5;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与甘露醇的重量比选自1:1~1:20,优选1:1~1:10。

[0029] 可选的,药物组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐与聚乙烯吡咯烷酮的重量比选自1:0.1~1:1;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与脱氧胆酸钠的重量比选自1:0.05~1:5;所述布托啡诺游离碱或其可药用盐与甘露醇的重量比选自1:1~1:10。

[0030] 本公开提供一种布托啡诺游离碱或其可药用盐的注射用药物组合物,其中布托啡诺游离碱或其可药用盐:聚乙烯吡咯烷酮:脱氧胆酸钠的重量为10:2:1,优选包含重量体积比为5%布托啡诺游离碱或其可药用盐、1%聚维酮、0.5%脱氧胆酸钠的药物组合物。

[0031] 本公开提供一种布托啡诺游离碱或其可药用盐的注射用药物组合物,其中布托啡诺游离碱或其可药用盐:聚乙烯吡咯烷酮:脱氧胆酸钠的重量为4:2:1,优选包含重量体积比为1%布托啡诺游离碱或其可药用盐、0.5%聚维酮、0.25%脱氧胆酸钠的药物组合物。

[0032] 本公开提供的药物组合物可以是冻干的组合物,所述的冻干组合物经液体介质复溶后得到包含液体介质的组合物,所述液体介质选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇,优选水。

- [0033] 可选的实施方案中,本公开提供的药物组合物用于肌肉注射。
- [0034] 优选的实施方案中,本公开提供的药物组合物用于皮下注射。
- [0035] 本公开提供一种药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与所述表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤。
- [0036] 本公开提供一种药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与第一表面稳定剂和第二表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤。
- [0037] 本公开提供的药物组合物的制备方法,包括将布托啡诺游离碱或其可药用盐与表面稳定剂共研磨制备纳米颗粒的步骤,进一步包括将沉降抑制剂与所述纳米颗粒组合物混合的步骤,所述的表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂。
- [0038] 可选的,本公开提供的药物组合物的制备方法,包括将一部分第一表面稳定剂和一部分第二表面稳定剂与布托啡诺游离碱或其可药用盐共研磨制备纳米颗粒的步骤,进一步包括将沉降抑制剂、另一部分第一表面稳定剂、另一部分第二表面稳定剂与前述纳米颗粒组合物混合的步骤。
- [0039] 本公开中提供的方法中先将一部分第一表面稳定剂和一部分第二表面稳定剂与布托啡诺游离碱或其可药用盐共研磨制备纳米颗粒,进一步将沉降抑制剂、另一部分第一表面稳定剂、另一部分第二表面稳定剂与前述纳米颗粒组合物混合的步骤,其中一步将沉降抑制剂、另一部分第一表面稳定剂、另一部分第二表面稳定剂与前述纳米颗粒组合物混合的步骤实际为药物组合物的稀释过程,通过稀释得到布托啡诺游离碱或其可药用盐的研磨稀释液。
- [0040] 本公开所述的药物组合物中,研磨稀释液中布托啡诺游离碱或其可药用盐的含量选自1~100mg/ml,优选5~50mg/ml,更优选5~20mg/ml;第一表面稳定剂的含量选自1~50mg/ml,优选1~25mg/ml,更优选1~10mg/ml;第二表面稳定剂的含量选自1~50mg/ml,优选1~10mg/ml,更优选1~5mg/ml;沉降抑制剂含量选自1~500mg/ml,优选1~250mg/ml,更优选1~100mg/ml。
- [0041] 适用于本公开的研磨装置包括诸如磨碎机、球磨机、振动研磨机等分散研磨机和诸如砂磨机和珠磨机等介质研磨机。这些分散研磨机在本领域中是众所周知的。
- [0042] 本公开提供的药物组合物的制备方法进一步包括冻干的步骤。
- [0043] 本公开提供一种所述药物组合物在制备治疗疼痛的药物中的用途,所述疼痛为癌性疼痛或手术后疼痛。
- [0044] 本公开提供一种治疗疼痛的方法,向患者施用有效量的本公开提供的药物组合物。
- [0045] 可选的实施方案中,向患者皮下注射有效量的本公开提供的药物组合物。
- [0046] 优选的实施方案中,向患者肌肉注射有效量的本公开提供的药物组合物。
- [0047] 本公开提供的治疗疼痛的方法,所述组合物以不小于6小时给药间隔给药一次,优选以不小于12小时给药间隔给药一次,具体的,单次给药的给药间隔可以是6h、7h、8h、9h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24h、25h、26h、27h、28h、29h、30h、31h、32h、33h、34h、35h、36h、37h、38h、39h、40h、41h、42h、43h、44h、45h、46h、47h、48h、49h、50h、51h、52h、53h、54h、55h、56h、57h、58h、59h、60h。
- [0048] 本公开提供的治疗疼痛的方法,给药频次为三天一次、三天两次、两天一次、一天

一次、一天两次。

[0049] 优选的实施方案中,本公开提供的治疗疼痛的方法一天一次给与患者本公开提供的药物组合物。

[0050] 本公开特别优选的实施方案中,所述布托啡诺游离碱或其可药用盐为布托啡诺游离碱。

[0051] 本公开的布托啡诺游离碱冻干纳米晶组合物复溶后药物颗粒平均粒径小于200nm,且制剂质量稳定,适于工业化大生产,具有良好的市场前景。

[0052] 在本公开的说明书和权利要求书中,除非另有说明,否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而,为了更好地理解本公开,下面提供了部分相关术语的定义和解释。

[0053] 本公开中所述的例如“平均粒径小于2000nm”是指按重量计算,至少50%的布托啡诺游离碱或其可药用盐颗粒的粒径平均值小于约2000nm。

[0054] 本公开所述的颗粒的平均粒径可通过本领域技术人员熟知的常规粒度测量技术测量颗粒的平均粒径。这样的技术包括例如沉降场流分级,光子相关光谱,光散射等。

[0055] 本公开所述的重量体积比,如果没有特别说明,是指每100ml液体体系中含有所述成分的重量(单位g),即g/100ml。

[0056] 本公开所述的各种物质的含量(包括百分含量)及相互之间的比例,均允许存在±5%的误差,例如“组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐的含量是5~20mg/mL”意味着组合物中布托啡诺游离碱或其可药用盐含量为4.75~21mg/mL均属于本公开的范围;“所述的布托啡诺游离碱或其可药用盐与所述的沉降抑制剂的重量比选自1:1~1:100”意味着所述的布托啡诺游离碱或其可药用盐与所述的沉降抑制剂的重量比选自1:0.95~1:105均属于本公开的范围。

[0057] 本公开所述的“PDI”是指一个样品的粒度分布宽度的多分散指数。“D50”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到50%时所对应的粒径。

[0058] 本公开的“混入”、“混合”表示的意思是不限定组分的加入顺序,例如将A混入B,可以表达A加入B的意思,也可以表达B加入A的意思,将A和B混合,可以表达A加入B混合的意思,也可以表达B加入A混合的意思。

[0059] 本公开通过在布托啡诺游离碱或其可药用盐纳米颗粒注射组合物中加入表面稳定剂,提高了纳米颗粒在纳米颗粒混悬液中的分散性。本公开通过在组合物中进一步加入沉降抑制剂和稳定剂不仅可以抑制纳米颗粒发生沉降或聚集,还可以进一步提高纳米颗粒混悬液稀释液的稳定性。本公开通过冷冻干燥除去制备过程中使用的诸如水等液体介质防止产生水解杂质,从而提高纳米颗粒在长期贮存过程中的稳定性,促进其在临床上的应用。

## 附图说明

[0060] 图1.大鼠体内药代动力学曲线(G1-IM-0.5mg/kg:对照;G2-IM-2.0mg/kg:自制-肌肉注射;G3-SC-2.0mg/kg:自制-皮下注射)

## 具体实施方式

[0061] 通过以下实施例和实验例进一步详细说明本公开。这些实施例和实验例仅用于说

明性目的,而并不用于限制本公开的范围。

[0062] 实施例1、布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液处方

[0063] 表1布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液处方

	处方	平均粒径 /nm	PDI	D50/nm
	处方 (1): 5%布托啡诺+1%聚乙烯吡咯烷酮 K17+0.5%脱氧胆酸钠	157.5	0.193	175
	处方 (2): 5%布托啡诺+1%吐温 80+0.5%聚乙二醇 400	239.1	0.247	245
[0064]	处方 (3): 5%布托啡诺+1%聚乙烯吡咯烷酮 K17+0.5%多库酯钠	217.7	0.242	235
	处方 (4): 5%布托啡诺+1%聚乙烯吡咯烷酮 K17+0.5%吐温 80	276.8	0.268	289
	处方 (5): 5%布托啡诺+1%15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯+0.5%脱氧胆酸钠	327.1	0.340	400
	处方 (5): 5%布托啡诺+1%泊洛沙姆 188+0.5%脱氧胆酸钠	239.3	0.225	254
	处方 (6): 5%布托啡诺+1%维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯+0.5%脱氧胆酸钠	272.5	0.210	293

[0065] 制备方法:

[0066] 1) 将处方量的处方量的表面稳定剂溶解于水中;

[0067] 2) 将布托啡诺游离碱原料加入上述溶液中,混合均匀。

[0068] 3) 将上述混合溶液加入填充有研磨珠的研磨机腔体中进行研磨,制得布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液。

[0069] 本公开的布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液平均粒径在100-500nm之间,且PDI在0.5以下,药物的粒径和分布结果较好。

[0070] 实施例2、处方(1)布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液的稀释、冻干及大鼠药动学实验结果

[0071] 表2处方(1)布托啡诺游离碱稀释液的处方组成及用量

	物料名称	功能	处方比例 (w/v )
	布托啡诺游离碱	活性成分	1%
	聚乙烯吡咯烷酮 K17	稳定剂	0.5%
[0072]	脱氧胆酸钠	稳定剂	0.25%
	甘露醇	冻干保护剂	5.2%
	水	稀释剂	适量

[0073] 制备方法:

[0074] 1) 将处方量的甘露醇、剩余部分的聚乙烯吡咯烷酮K17和脱氧胆酸钠加入上述实施例1中处方(1)的布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液中,并定至目标重量,得到表2中布托啡诺游离碱纳米颗粒混悬液的稀释液。

[0075] 2) 灌装至7mL西林瓶,半加塞后冷冻干燥,得不同粒径的布托啡诺游离碱纳米晶冻干制剂。

[0076] 将该处方进行大鼠药动学实验,受试动物为3只雌性大鼠和3只雄性大鼠,给药剂量为2mg/kg,给药位置为左右后腿两侧外侧肌肉给药或皮下注射给药。分别于给药后第15min、30min、45min、1h、1.5h、2h、3h、4h、6h、12h、24h、36h、48h采血。大鼠体内药代动力学曲线如附图1,表明布托啡诺冻干制剂可以延迟药物吸收,达到缓释效果,并且皮下注射给

药的半衰期长于肌肉注射给药。

[0077] 对比例1、酒石酸布托啡诺注射液(诺扬)处方及大鼠药动学实验结果

[0078] 表3诺扬处方

	成分	处方比例 (w/v %)	用量 (g)
	酒石酸布托啡诺	0.2	0.2
[0079]	枸橼酸	0.33	0.33
	枸橼酸钠	0.64	0.64
	氯化钠	0.64	0.64
	注射用水	加至 100%	加至 100ml

[0080] 制备方法:

[0081] 1) 取配制全量约80%的注射用水,缓慢加入枸橼酸、枸橼酸钠和氯化钠搅拌溶解,

[0082] 2) 待全部溶解后,加入酒石酸布托啡诺,搅拌溶解后加注射用水至全量的90%,搅拌均匀。

[0083] 3) 取样测定pH值,pH值合格标准为3.5~5.5,若pH值低于3.5可用1mol/L氢氧化钠溶液调节。pH值合格后加注射用水至全量,搅拌均匀。

[0084] 4) 将药液经过0.2 $\mu$ m PVDF滤膜过滤。

[0085] 5) 将过滤后的药液灌装至7ml西林瓶中,加塞,轧盖密封。

[0086] 6) 灭菌。采用121 $^{\circ}$ C 15分钟进行灭菌。

[0087] 将该处方产品进行大鼠药动学实验,受试动物为3只雌性大鼠和3只雄性大鼠,给药剂量为0.5mg/kg,给药位置为左右后腿两侧外侧肌肉给药。分别于给药后第10min、20min、30min、40min、1h、1.5h、2h、3h、4h、6h、12h、24h采血。大鼠体内药代动力学曲线如附图1,表明酒石酸布托啡诺注射液在大鼠体内吸收很快。

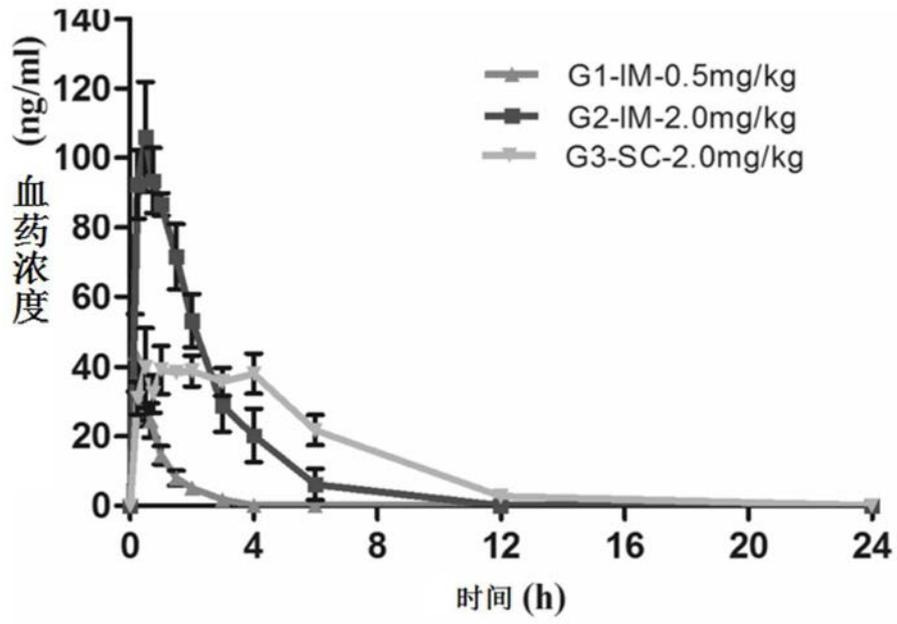


图1