



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103505414 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201210216980. X

(22) 申请日 2012. 06. 28

(71) 申请人 石药集团恩必普药业有限公司

地址 052160 河北省石家庄市经济技术开发区  
区扬子路 88 号

(72) 发明人 牛锋 郭海波 李影 刘晓辉  
李品颖

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/365(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

丁苯酞滴鼻剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及丁苯酞滴鼻剂及其制备方法, 采用本发明所述方法制备的丁苯酞滴鼻剂稳定性好、起效快、体积小、使用方便适用于临床急救, 并且制备工艺简单适合工业化生产。

1. 丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,由丁苯酞、油相、水相、乳化剂、稳定剂、渗透压调节剂和 pH 调节剂组成,各组份的重量比为:丁苯酞 2~40%,油相 0~35%,水相 0~65%,乳化剂 5~60%,稳定剂 0~10%,渗透压调节剂 0~15%,pH 调节剂 0~6%。

2. 按照权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,所述丁苯酞选自消旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

3. 按照权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,油相为中链甘油酸三脂、亚油酸乙酯、薄荷油、茶油中的一种、两种或两种以上的组合。

4. 按照权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,水相为注射用水。

5. 按权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,乳化剂为聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚山梨酯 80、泊洛沙姆 188 中的一种或两种。

6. 按权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,稳定剂包括油酸、油酸钠、辛酸钠、胆固醇、胆酸、脱氧胆酸及其钠盐、维生素 A、维生素 C、维生素 E 中的一种或者由这些物质中的两种或两种以上组成的混合物。

7. 按权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,渗透压调节剂包括丙二醇、氯化钠、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、甘露醇、甘油中的一种,或者由这些物质中的两种或两种以上组成的混合物。

8. 按照权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于 pH 调节剂为柠檬酸。

9. 按照权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,各组份的重量比为:丁苯酞 15~35%,油相 2~20%,水相 50~60%,乳化剂 15~25%,稳定剂 5~9%,渗透压调节剂 5~9%,pH 调节剂 5~5.5%。

10. 根据权利要求 1 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,包含丁苯酞、油相、乳化剂,其中各组份的重量比为:丁苯酞 2~40%、油相 15~50%、乳化剂 20~50%。

11. 根据权利要求 10 所述的丁苯酞滴鼻剂,其特征在于,各组份的重量比为:丁苯酞 2~40%、油相 15~50%、乳化剂 20~50%、渗透压调节剂 0~15%。

12. 一种权利要求 9 所述的丁苯酞滴鼻剂的制备方法,包括如下步骤:

(1) 制备油相:称取处方量丁苯酞、油相和稳定剂混合均匀,在 60℃水浴中预热;

(2) 制备水相:称取处方量的渗透压调节剂和乳化剂于注射用水中,在 60℃水浴中预热;

(3) 制备初乳:将步骤(1)所得油相缓慢倒入步骤(2)所得水相,用高速剪切分散乳化机分散 5min,10000rpm;

(4) 均质及调节 pH 值:在高压均质机上循环 5 次,一级压力 100Mpa,二级压力 10Mpa,调整 pH 到 5.5-7.5,过滤;

(5) 灭菌:121℃下灭菌 15min,整个过程要充氮气保护;

(6) 分装。

13. 一种权利要求 10 所述的丁苯酞滴鼻剂的制备方法:将除丁苯酞以外的组分加热熔化,搅拌均匀后加入消旋丁苯酞混匀即得。

## 丁苯酞滴鼻剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种药物滴鼻剂及其制备方法,具体是指一种丁苯酞滴鼻剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 丁苯酞(3-n-butylphthalide,简称NBP),全名3-丁基-1(H)-异苯并呋喃酮,又名芹菜甲素,是从芹菜籽中提取出来的消旋体,也可人工合成。丁苯酞是一种油状液体,不溶于水,具有浓烈的芹菜味,分子中含有一个手性碳原子,因此它存在两种光学异构体,即左旋丁苯酞(l-3-n-butylphthalide)和右旋丁苯酞(d-3-n-butylphthalide)。丁苯酞可缩小局灶性脑缺血后的梗死灶,增加缺血区脑血流量和改善脑缺血区微循环,保护线粒体功能,减轻神经功能损伤的程度,改善全脑缺血后脑的能量代谢等,作用于脑缺血病理的多个环节。中国专利98125618.X、03137457.3、200310100222.2和200410001748.X分别公布了丁苯酞在抗血栓形成及抗血小板聚集、左旋丁苯酞在预防和治疗痴呆、脑梗塞及脑缺血药物中的应用。

[0003] 临床上,丁苯酞主要用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中,对血管神经性头痛、高血压、动脉硬化引起的慢性头痛、卒中头痛等脑血管疾病的症状也有良好的预防和治疗作用,后期开发的左旋丁苯酞也有类似医疗作用。

[0004] 目前,丁苯酞的上市产品有软胶囊和注射液两个剂型,其中软胶囊剂为口服制剂,虽然该剂型可掩盖药物的特殊香味,但不能达到快速释药、迅速达到治疗效果的目的;其中注射液采用环糊精包合技术,虽然解决了软胶囊剂不能快速释药的问题,但由于体积大,只能进行静脉注射或滴注,仍不能很好的满足临床用药需求。

[0005] 一方面,脑卒中治疗的最佳时间是在发病6小时之内,因为脑组织对缺血缺氧非常敏感,超过一定时间就会造成永久性的不可逆损伤;另一方面,脑卒中患者的临床表现多伴有吞咽困难,因此医患迫切需要一种快速起效、体积小、使用方便的药物制剂,尤其是用于临床急救。

[0006] 因为丁苯酞的理化性质导致其难于制剂,现有技术中已公开的丁苯酞的液体制剂研究情况如下:

中国专利02123000.5,发明名称为“丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途”,公开了用环糊精或环糊精衍生物包合丁苯酞来提高丁苯酞水溶性,二者的分子摩尔比为1:1-10的技术方案。

[0007] 中国专利200310119336.1,发明名称为“丁苯酞软胶囊及其制备工艺”,公开了将丁苯酞用植物油作为稀释剂制成软胶囊内容物,二者的重量比为1:0-10的技术方案。

[0008] 中国专利200410075068.2,发明名称为“丁苯酞自乳化释药体系及其制备方法和应用”,公开了由于丁苯酞和乳化剂构成的丁苯酞自乳化体系,丁苯酞的重量百分比为1%-65%,乳化剂的重量百分比为1%-65%,以及进一步加入赋形剂后制得的各种自乳化释药体系的依托剂型的技术方案。

[0009] 中国专利 200510136358.8, 发明名称为“丁苯酞滴丸及其制备方法”, 公开了处方为丁苯酞:基质:分散剂:包衣材料=5-30%:60-85%:2-15%:1-4%的丁苯酞滴丸技术方案。

[0010] 中国专利 200510102355.2, 发明名称为“丁苯酞静脉乳剂及其应用”, 公开了处方为:丁苯酞或其衍生物有效成分 0.01-50%;辅料 50%-99.99%, 其中辅料包含油相 0-50%、水相 50-98%、乳化剂 0.01-50%、稳定剂 0-50%、渗透压调节剂 0-10%的技术方案。

[0011] 中国专利 200610081440.x, 发明名称为“注射用丁苯酞浓溶液及其制备方法”, 公开了含有丁苯酞, 并至少含有一种药学上可接受的载体, 载体包括非水溶剂、增溶剂、助溶剂、抗氧化剂和稳定剂的技术方案。

[0012] 中国专利 200610012342.0, 发明名称为“含 n-丁基苯酞的注射乳剂药物及其制备方法”, 公开了 n-丁基苯酞:油:表面活性剂:等渗调节剂:水=1:1-100:1-5-:1-20:50-700 的技术方案。

[0013] 中国专利 201110111024.0, 发明名称为“一种丁苯酞或其衍生物的微乳透皮凝胶剂及其制备方法”, 公开了油相(含丁苯酞) 1-5 份、乳化剂 1-5 份、助乳化剂 0.1-1 份、纯化水 1.5-15 份、透皮促进剂 0.003-0.5 份的技术方案。

[0014] 经检索得知, 一些急性疾病需迅速解除病症, 一般来说肌肉注射或静脉给药是急救的首选方法, 但肌肉注射或静脉注射可以引起注射部位疼痛及刺激, 需要有专业医护人员操作, 还需要注射用品等, 应用上受到一定的医疗限制, 不适于院外发病的患者。而鼻腔给药具有以下优点:(1)速效;(2)使用方便, 患者依从性好, 适用于口服不能的患者;(3)生物利用度高, 副作用小, 与口服给药相比鼻腔给药的药物不经胃肠道而直达作用部位, 避免药物在胃肠液中降解和肝脏首过效应, 很少量的药物即达到较高的血药浓度。

[0015] 滴鼻剂系指专供滴入鼻腔内使用的液体制剂, 以水、丙二醇、液态石蜡、植物油等为溶剂, 常制成溶液剂, 但也有制成混悬剂、乳剂、喷雾剂使用的。以前研制的滴鼻剂以局部作用为主, 广泛用来治疗各种鼻腔和鼻窦疾病, 也可作为辅助用药用于与鼻病有关的临近器官疾患。近年来随着这一给药途径的深入研究, 发现人类鼻腔粘膜表面积约为 150cm<sup>2</sup>, 呼吸区粘膜表层上皮细胞均有许多绒毛, 可增加药物吸收的有效面积, 鼻粘膜上皮下层有丰富的毛细血管、静脉窦、动-静脉吻合支、以及淋巴毛细血管交织网, 使吸收的药物可迅速进入血循环, 以提高鼻腔用药的生物利用度。基于此开发了许多全身用药的滴鼻剂, 如用心安宁滴鼻剂及心绞痛滴鼻剂治疗胸痹心痛病有一定的疗效;用心力舒滴鼻剂治疗扩张性心脏病具有较好的疗效。

[0016] 综上所述, 现有技术对丁苯酞制剂的研究尚不能满足临床使用的需求, 临床上迫切需要一种快速起效、体积小、使用方便、制备工艺简单适用于临床急救的药物制剂, 现有技术也未公开丁苯酞制备滴鼻剂的技术方案。

## 发明内容

[0017] 鉴于现有技术存在的问题, 本发明主要目的在于提供一种快速起效、体积小、使用方便、制备工艺简单适用于临床急救的丁苯酞滴鼻剂及其制备方法。

[0018] 一方面本发明公开丁苯酞滴鼻剂包含丁苯酞、油相、水相、乳化剂、稳定剂、渗透压调节剂及 PH 调节剂, 其中各组份的重量比为:丁苯酞 2~40%, 油相 0~35%, 水相 0~65%, 乳化剂 5~60%, 稳定剂 0~10%, 渗透压调节剂 0~15%, PH 调节剂 0~6%。

[0019] 其中：

所述丁苯酞为消旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

[0020] 所述技术方案中，水包油型乳剂的技术方案为，丁苯酞 15～35%，油相 2～20%，水相 50～60%，乳化剂 15～25%，稳定剂 5～9%，渗透压调节剂 5～9%，PH 调节剂 5～5.5%。

[0021] 所述油相的选择：油相在本发明所涉及的乳剂中的质量分数 (w/v) 一般为 2-20%，在本发明中要求能以较少的油相溶解处方量的药物，并在低温储藏条件下也不会有药物析出，同时在乳化剂的作用下能与水相生成稳定的乳剂。在本发明中所应用的油相为中链甘油酸三酯、亚油酸乙酯、薄荷油、茶油中的一种、两种或两种以上的组合。

[0022] 所述乳化剂的选择：本发明中采用的乳化剂为聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚山梨酯 80、泊洛沙姆 188 中的一种或两种。

[0023] 所述稳定剂的选择：本发明所适用的稳定剂包括油酸、油酸钠、辛酸钠、胆固醇、胆酸、脱氧胆酸及其钠盐、维生素 A、维生素 C、维生素 E 等或以上物质任意比例的混合物。

[0024] 所述渗透压调节剂的选择：本发明所适用的等渗调节剂包括丙二醇、氯化钠、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、甘露醇、甘油中的一种，或者由这些物质中的两种或两种以上组成的混合物。

[0025] 所述 PH 调节剂的选择：滴鼻剂的 PH 值应为 5.5-7.5，本发明所适用的 PH 调节剂为柠檬酸。

[0026] 在本发明另一方面公开了丁苯酞滴鼻剂的制备方法，即通过将丁苯酞制成乳剂改善丁苯酞的水溶性，并掩盖其浓烈的芹菜香味，具体制备方法如下：

(1) 制备油相：称取处方量丁苯酞、油相和稳定剂混合均匀，在 60℃ 水浴中预热；

(2) 制备水相：称取处方量的渗透压调节剂和乳化剂于注射用水中，在 60℃ 水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤 (1) 所得油相缓慢倒入步骤 (2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min，10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法 (FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，调整 pH 到 5.5-7.5，过滤，均质是采用二步高压乳匀机 (Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机) 或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃ 下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装。

[0027] 本发明公开丁苯酞滴鼻剂不包含水的技术方案即丁苯酞滴鼻剂包含丁苯酞、油相、乳化剂及其它辅料组成，其中各组份的重量比为：丁苯酞 2～40%、油相 15～50%、乳化剂 20～50%。

[0028] 所述丁苯酞为消旋丁苯酞或左旋丁苯酞。

[0029] 所述油相的选择：油相在本发明所涉及的乳剂中的质量分数 (w/v) 一般为 2-20%，在本发明中要求能以较少的油相溶解处方量的药物，并在低温储藏条件下也不会有药物析出，同时在乳化剂的作用下能与水相生成稳定的乳剂。在本发明中所应用的油相为中链甘油酸三酯、亚油酸乙酯、薄荷油、茶油中的一种、两种或两种以上的组合。

[0030] 所述乳化剂的选择：本发明中采用的乳化剂为聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚山梨酯 80、泊洛沙姆 188 中的一种或两种。

[0031] 所述丁苯酞滴鼻剂，除了含有丁苯酞、油相、乳化剂之外还含有渗透压调节剂，其中各组份的重量比为：丁苯酞 2～40%、油相 15～50%、乳化剂 20～50%、渗透压调节剂 0～15%。

[0032] 制备方法：将除丁苯酞以外的组分加热熔化，搅拌均匀后加入消旋丁苯酞混匀即得。

[0033] 本发明的丁苯酞滴鼻剂起效快、体积小、制备工艺简单、使用方便，为患者尤其是院外发病口服不能的患者提供了更多用药选择。

具体实施方式

[0034] 以下结合具体实施例对本发明所述内容做进一步详细的说明。

[0035] 实施例 1：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	1.5	7.89
中链甘油酸酯	1.5	7.89
注射用水	10.0	52.63
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	3.0	15.79
维生素 E	1.0	5.26
甘露醇	1.0	5.26
柠檬酸	1.0	5.26

制备方法：

- (1) 制备油相：称取消旋丁苯酞 1.5g、中链甘油酸酯 1.5g 混合均匀，在 60℃ 水浴中预热；
- (2) 制备水相：称取甘露醇 1.0g、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 3.0g、维生素 E 1.0g 和甘露醇 1.0 于 10.0g 注射用水中，在 60℃ 水浴中预热；
- (3) 制备初乳：将步骤 (1) 所得油相缓慢倒入步骤 (2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min，10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法 (FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；
- (4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 1.0g 调整 pH 到 5.5，过滤，均质是采用二步高压乳匀机 (Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机) 或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；
- (5) 灭菌：121℃ 下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；
- (6) 分装即可。

[0036] 实施例 2：

处方组成

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	3.0	16.67
注射用水	10.0	55.56
聚山梨酯 80	1.5	8.33

油酸	1.5	8.33
氯化钠	1.5	8.33
柠檬酸	0.5	2.78

制备方法：

(1) 制备油相：称取消旋丁苯酞 3.0g，在 60℃ 水浴中预热；

(2) 制备水相：称取聚山梨酯 80 1.5g、氯化钠 1.5g 和油酸于 15g 注射用水 10.0g 中，在 60℃ 水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min, 10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 0.5g 调整 pH 到 6.0，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃ 下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装即可。

[0037] 实施例 3：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	4.5	25.00
注射用水	10.0	55.56
聚氧乙烯 35 蓖麻油	1.5	8.33
甘露醇	1.0	5.56
柠檬酸	1.0	5.56

制备方法：

(1) 制备油相：称取消旋丁苯酞 4.5g，在 60℃ 水浴中预热；

(2) 制备水相：称取聚氧乙烯 35 蓖麻油 1.5g、甘露醇 1.0g 于注射用水 10.0g 中，在 60℃ 水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min, 10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 1.0g 调整 pH 到 6，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃ 下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装即可。

[0038] 实施例 4：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	4.5	25.00
注射用水	10.0	55.56

聚氧乙烯 35 蓖麻油	1.5	8.33
甘露醇	1.0	5.56
柠檬酸	1.0	5.56

制备方法：

(1) 制备油相：称取左旋丁苯酞 4.5g，在 60℃水浴中预热；

(2) 制备水相：称取聚氧乙烯 35 蓖麻油 1.5g、甘露醇 10g 于注射用水 50g 中，在 60℃水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min,10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 1.0g 调整 pH 到 6.5，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装即可。

[0039] 实施例 5：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比(%)
左旋丁苯酞	0.5	2.63
亚油酸乙酯	0.5	2.63
注射用水	10.0	52.65
聚山梨酯 80	4.0	21.05
油酸钠	1.5	7.89
葡萄糖	1.5	7.89
柠檬酸	1.0	5.26

制备方法：

(1) 制备油相：称取左旋丁苯酞 0.5g、亚油酸乙酯 0.5g 混合均匀，在 60℃水浴中预热；

(2) 制备水相：称取聚山梨酯 80 4.0g、油酸钠 1.5g、葡萄糖 1.5g 于注射用水 10.0g 中，在 60℃水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min,10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 1.0g 调整 pH 到 7.5，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装即可。

[0040] 实施例 6：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比(%)
----	--------	----------



左旋丁苯酞	2.5	15.15
薄荷油	0.5	3.03
注射用水	10.0	60.60
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	2.0	12.12
甘露醇	1.0	6.06
柠檬酸	0.5	3.03

制备方法：

- (1) 制备油相：称取左旋丁苯酞 2.5g、薄荷油 0.5g 混合均匀，在 60℃水浴中预热；
- (2) 制备水相：称取聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 2.0g、甘露醇 1.0g 于注射用水 10.0g 中，在 60℃水浴中预热；
- (3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min,10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；
- (4) 均质及调节 pH 值：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，用柠檬酸 0.5g 调整 pH 到 7.0，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；
- (5) 灭菌：121℃下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；
- (6) 分装即可。

[0041] 实施例 7：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	1.0	5.88
亚油酸乙酯	1.5	8.82
注射用水	10.0	58.82
泊洛沙姆 188	4.0	23.53
聚乙二醇 400	0.5	2.94

制备方法：

- (1) 制备油相：称取消旋丁苯酞 1.0g、亚油酸乙酯 1.5g 混合均匀，在 60℃水浴中预热；
- (2) 制备水相：称取泊洛沙姆 188 4.0g、聚乙二醇 400 0.5g 于注射用水 10.0g 中，在 60℃水浴中预热；
- (3) 制备初乳：将步骤(1) 所得油相缓慢倒入步骤(2) 所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min,10000rpm，初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；
- (4) 均质：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；
- (5) 灭菌：121℃下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；
- (6) 分装即可。

[0042] 实施例 8：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
----	--------	-----------

消旋丁苯酞	1.0	5.00
茶油	3.0	15.00
亚油酸乙酯	0.5	2.50
注射用水	10.0	50.00
吐温 80	5.0	25.00
丙二醇	0.5	2.50

制备方法：

(1) 制备油相：称取消旋丁苯酞 1.0g、茶油 3.0g 和亚油酸乙酯 0.5g 混合均匀，在 60℃ 水浴中预热；

(2) 制备水相：称取吐温 80 5.0g、丙二醇 0.5g 于注射用水 10.0g 中，在 60℃ 水浴中预热；

(3) 制备初乳：将步骤(1)所得油相缓慢倒入步骤(2)所得水相，用高速剪切分散乳化机分散 5min, 10000rpm, 初乳的制备是利用超声法或高速剪切法(FA25 型实验室高剪切分散乳化机，上海弗鲁克机电设备有限公司)；

(4) 均质：在高压均质机上循环 5 次，一级压力 100Mpa，二级压力 10Mpa，过滤，均质是采用二步高压乳匀机(Niro-Soavi NS1001L 型高压均质机和 Avestin EmulsiFlex-C5 型高压均质机)或微射流技术。灭菌采用旋转高压灭菌；

(5) 灭菌：121℃ 下灭菌 15min，整个过程要充氮气保护；

(6) 分装即可。

[0043] 实施例 9：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	1.0	40.00
中链甘油三酸酯	1.0	40.00
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	1.5	20.00

制备方法：将聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油加热熔化，加入消旋丁苯酞和中链甘油三酸酯混匀即得。

[0044] 实施例 10：

处方组成：

组分	用量 (g)	百分比 (%)
消旋丁苯酞	1.0	35.71
中链甘油三酸酯	0.5	17.86
薄荷油	0.3	10.71
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	1.0	35.71

制备方法：将聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油加热熔化，加入丁苯酞、中链甘油三酸酯和薄荷油混匀即得。

[0045] 实施例 11：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
消旋丁苯酞	1.0	50.00
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	1.0	50.00

制备方法：将聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油加热熔化，加入消旋丁苯酞混匀即得。

[0046] 实施例 12：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
左旋丁苯酞	1.0	32.26
亚油酸乙酯	0.6	19.35
聚氧乙烯蓖麻油 35	1.5	48.39

将聚氧乙烯蓖麻油 35 加热熔化,加入左旋丁苯酞和亚油酸乙酯混匀即得。

[0047] 实施例 13：

处方组成：

组分	用量 (g)	重量百分比 (%)
左旋丁苯酞	1.0	10.31
中链甘油三酸酯	2.0	20.62
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油	5.5	36.08
丙二醇	1.2	12.37

制备方法：将聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油加热熔化,加入丁苯酞、中链甘油三酸酯、丙二醇混匀。

[0048] 试验例 1：丁苯酞滴鼻剂家兔鼻粘膜刺激性试验

本实验选取体重  $2.0 \pm 0.15\text{kg}$  的成年健康家兔 12 只,雌(未产未孕)、雄各半,随机分为给药组、赋形剂对照组、空白对照组,每组 4 只,雌、雄各半;给药组用分别用实施例 1-13 的丁苯酞滴鼻剂滴鼻  $1.4\text{mg/kg.bw}$  (为临床制剂浓度  $25\text{mg/ml}$ );赋形剂对照组用不含丁苯酞的滴鼻剂滴鼻;空白对照组用 0.9% 生理盐水滴鼻。给药后每天观察动物的一般状态、行为、体征等全身反应和观察局部刺激症状(如哮喘、咳嗽、呕吐、窒息等),并按表 1-1 进行症状评分。于给药后约 24h 处死动物,观察呼吸道局部(鼻、喉、气管、支气管)粘膜组织有无充血、红肿等,并进行组织病理学检查,同时计算每组动物的平均积分值,参照表 1-2 进行评价,判断供试品对家兔鼻腔粘膜是否具有刺激性、刺激反应程度,

表 1-1 鼻腔粘膜刺激性症状评分表

出现症状	评分
无改变或无明显改变	0
轻度充血	1
中度充血	2
重度淤血、水肿	3

表 1-2 粘膜刺激强度评价标准

平均积分值	评价
0-0.4	无刺激性
0.41-1.5	轻度刺激性
1.51-2.5	中度刺激性
>2.5	重度刺激性

试验结果：给药组、赋形剂对照组、空白对照组的平均积分值均在 0-0.4 之内;给药组、赋形剂对照组、空白对照组家兔双鼻粘膜均无红肿、充血及分泌物增多现象,试验期间也未见各组动物有哮喘、咳嗽、呕吐、窒息等刺激反应;对各组动物呼吸道局部(鼻、喉、气管、支气管)粘膜组织进行组织病理学检查,未见明显组织形态学病理改变,表明按照实施例 1-13 处方制备的丁苯酞滴鼻剂对家兔鼻腔粘膜无明显刺激作用。

[0049] 试验例 2：丁苯酞滴鼻剂鼻纤毛毒性评价试验

本实验采用在体蟾蜍上颌纤毛法,取蟾蜍 18 只,随即分成 3 组,每组 6 只。具体操作：将蟾蜍仰卧固定于蛙板上,用止血钳牵拉上颌,露出上颌粘膜,在其上颌粘膜处分别滴按照

实施例 1-13 处方制备的丁苯酞滴鼻剂、阳性对照的 1% 去氧胆酸钠溶液、阴性对照的生理盐水各 0.5ml, 30min 后用生理盐水 2ml 冲洗粘膜, 用手术剪分离其上颌粘膜, 取约 3mm×3mm 的上颌粘膜, 用生理盐水洗净血污和粘液后, 于粘膜表面低加生理盐水, 分别铺在两块载玻片上, 盖上盖玻片, 于 40×10 倍的光学显微镜下观察粘膜纤毛运动情况, 随后置于加有少量蒸馏水的层析缸中, 密闭, 使水蒸气近饱和状态(环境温度 15-25℃), 每隔一定时间取出标本于显微镜下观察, 如纤毛运动持续不断则放回层析缸中。如此反复观察, 直至纤毛运动停止后, 记录从给药开始到纤毛运动停止所持续的时间, 即纤毛持续运动时间。以给药组蟾蜍的纤毛持续运动时间除以阴性对照组蟾蜍的纤毛持续运动时间, 得到纤毛持续运动时间相对百分数, 此百分数为纤毛运动相对抑制百分率。

[0050] 表 2-1 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	560±22	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 1)	525±28	93.8
制剂安全性阈值		>85

实验结果: 按照实施例 1 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 93.8%, 表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0051] 表 2-2 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	550±28	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 2)	523±18	95.1
制剂安全性阈值		>85

实验结果: 按照实施例 2 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 95.1%, 表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0052] 表 2-3 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	555±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 3)	534±14	96.2
制剂安全性阈值		>85

实验结果: 按照实施例 3 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 96.2%, 表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0053] 表 2-4 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	565±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 4)	530±18	93.8
制剂安全性阈值		>85

实验结果: 按照实施例 4 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 93.8%, 表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0054] 表 2-5 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
-----	----------------	-----------------

阴性对照(生理盐水)	560±26	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 5)	522±24	93.2
制剂安全性阈值		>85

实验结果:按照实施例 5 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 93.2%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0055] 表 2-6 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	558±22	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 6)	518±24	92.8
制剂安全性阈值		>85

实验结果:按照实施例 6 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 92.8%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0056] 表 2-7 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	556±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 7)	520±24	93.5
制剂安全性阈值		>85

实验结果:按照实施例 7 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 93.5%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0057] 表 2-8 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	546±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 8)	516±24	94.5
制剂安全性阈值		>85

实验结果:按照实施例 8 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 94.5%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0058] 表 2-9 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	556±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 9)	508±24	91.4
制剂安全性阈值		>85

实验结果:按照实施例 9 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 91.4%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0059] 表 2-10 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	552±20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 10)	502±24	90.9
制剂安全性阈值		>85

实验结果 :按照实施例 10 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 90.9%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0060] 表 2-11 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $x\pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	552 $\pm$ 20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 11)	496 $\pm$ 24	89.9
制剂安全性阈值		>85

实验结果 :按照实施例 11 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 89.9%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0061] 表 2-12 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $x\pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	552 $\pm$ 20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 12)	500 $\pm$ 24	90.6
制剂安全性阈值		>85

实验结果 :按照实施例 12 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 90.6%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0062] 表 2-13 丁苯酞滴鼻剂鼻粘膜纤毛毒性实验结果( $x\pm s$ , n=6)

实验组	鼻纤毛持续运动时间(min)	鼻纤毛运动相对抑制百分率(%)
阴性对照(生理盐水)	554 $\pm$ 20	100
阳性对照(1% 去氧胆酸钠溶液)	纤毛完全脱离	0
丁苯酞滴鼻剂(实施例 13)	502 $\pm$ 24	90.6
制剂安全性阈值		>85

实验结果 :按照实施例 13 处方制备的丁苯酞滴鼻剂纤毛运动相对抑制百分率 90.6%,表明用本发明制备的丁苯酞滴鼻剂对鼻腔安全无损害。

[0063] 试验例 3 :丁苯酞滴鼻剂急性毒性试验

本试验选取体重 200 $\pm$ 10.5g 的成年健康大鼠 30 只,雌(未产未孕)、雄各半,检疫及适应性饲养至少 7d,试验前禁食不禁水约 12h 后,按性别和体重随机分为给药组(25mg/ml 丁苯酞滴鼻剂,2.6mg/kg. bw)、赋形剂对照组(不含丁苯酞的滴鼻剂)、空白对照组(0.9% 的生理盐水),每组 10 只,雌、雄各半 ;三组均以不同的容量于 24h 内滴鼻。给药后至少观察 4 小时或观察至大部分动物无异常,以后每天至少观察一次,连续 14 天。主要观察动物饮食、外观、行为、分泌物、排泄物、死亡情况及中毒反应症状及其起始时间、严重程度、持续时间、是否可逆及恢复时间等。于给药前及给药后第 3、7、14 天称体重。

[0064] 实验结果 :实验结果 :毒性症状表现为动物行走蹒跚,腹部贴地,头晃动,翻正反射消失,紫绀。大鼠大剂量组,胃重度胀气,胃壁有溃疡点。死亡动物无性别差异。丁苯酞滴鼻剂大鼠急性毒性试验给 LD<sub>50</sub> 为 400mg/kg. bw,相当于临床拟用剂量的 1000 倍。

[0065] 试验例 4 :丁苯酞滴鼻剂稳定性试验

根据本发明实施例 1-13 制备丁苯酞滴鼻剂剂,并考察其稳定性结果见表 6。

[0066] 表 6 丁苯酞滴鼻剂外观特性观察结果(25℃)

样品	放置时间 (月)			
	1	2	3	4
实施例 1	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 2	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 3	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 4	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 5	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 6	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 7	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 8	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液	乳白色均匀混悬液
实施例 9	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体
实施例 10	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体
实施例 11	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体
实施例 12	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体
实施例 13	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体	均一油状液体

实验结果表明 :实施例 1-13 公开的技术方案制备的丁苯酞滴鼻剂稳定性好。