



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102836118 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 26

(21) 申请号 201110168560. 4

A61K 31/445 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 22

A61L 15/44 (2006. 01)

(71) 申请人 伍丽娟

A61P 25/04 (2006. 01)

地址 100039 北京市丰台区青塔西里 6 号院
1 号楼 203 室

A61P 29/02 (2006. 01)

(72) 发明人 伍丽娟

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 9/06 (2006. 01)

A61K 9/107 (2006. 01)

A61K 9/70 (2006. 01)

A61K 9/12 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 31/167 (2006. 01)

A61K 31/245 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种缓释止痛药物

(57) 摘要

本发明涉及一种缓释止痛药物,所述缓释止痛药物为表面麻醉剂的缓释微球。表面麻醉剂为利多卡因、丁卡因、布比卡因、奥布卡因、普鲁卡因。本发明缓释微球可以做成无菌微球粉针、散剂、喷雾剂、片剂、胶囊、含片、软胶囊剂、滴丸、糖浆剂和外用膏剂、乳剂、创可贴、绷带和纱布。缓释微球可以通过复乳法、无水法、低温喷雾提取法、相凝聚法来制备。本发明涉及缓释止痛药物可用于割伤、擦伤、烧烫伤等小面积皮肤创口和手术伤口止痛。

1. 本发明涉及一种缓释止痛药物,所述缓释止痛药物为表面麻醉剂的缓释微球。
2. 本发明缓释止痛药物所涉及表面麻醉剂为利多卡因、丁卡因、布比卡天、奥布卡因、普鲁卡因。
3. 本发明所涉及缓释微球可以做成无菌微球粉针、散剂、喷雾剂、片剂、胶囊、含片、软胶囊剂、滴丸、糖浆剂和外用膏剂、乳剂、创可贴、绷带和纱布。
4. 本发明所涉及缓释微球可以通过复乳法、无水法、低温喷雾提取法、相凝聚法来制备。
5. 本发明所涉及缓释止痛药物可用于割伤、擦伤、烧烫伤等小面积皮肤创口和手术伤口止痛。

一种缓释止痛药物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种缓释止痛药物,所述缓释止痛药物为表面麻醉剂的缓释微球。表面麻醉剂为利多卡因、丁卡因、布比卡因、奥布卡因、普鲁卡因。本发明缓释微球可以做成无菌微球粉针、散剂、喷雾剂、片剂、胶囊、含片、软胶囊剂、滴丸、糖浆剂和外用膏剂、乳剂、创可贴、绷带和纱布。缓释微球可以通过复乳法、无水法、低温喷雾提取法、相凝聚法来制备。本发明涉及缓释止痛药物可用于割伤、擦伤、烧烫伤等小面积皮肤创口和手术伤口止痛。

背景技术

[0002] 外伤和手术所带来的疼痛感觉往往很难有效控制和消除,尤其是持续的疼痛往往是患者承受巨大的痛苦。

[0003] 通过微球化技术将表面麻醉剂包裹在微球内部,来实现药物持久、均匀而缓慢的释放,达到持久的止痛效果。本发明可以用于手术后伤口止痛,能使患者在伤口愈合期间没有明显的疼痛感觉。

[0004] 本发明涉及一种缓释止痛药物,提供一种经皮、创伤切口和外科切口吸收使用的缓释镇痛缓释微球及其制备方法,此种镇痛缓释微球能够缓慢释放镇痛药物,便于控制创伤切口和外科手术后切口疼痛的程度及持续时间。

[0005] 表面麻醉剂的缓释微球包括以表面麻醉剂和可生物降解和生物可相容性的药用高分子材料。它可以采用 W/O/W 法、S/O/O 法、喷雾干燥法等方法制备。微球制剂包封率大于 75%,且可持续释放 15 天、30 天或 60 天左右,减少了用药次数,提高了生物利用度,实现药物持久、均匀而缓慢的释放,达到持久的止痛效果。

[0006] 例如聚乳酸具有独特的生物降解性,中间产物乳酸与体内糖代谢产物相同,最终产物是水和二氧化碳,对人体无害,而聚乳酸/乙醇酸共聚物则一直做为体内可降解埋植材料。

[0007] 将聚乳酸/乙醇酸和不同的表面麻醉剂在不同溶剂中乳化一分散,最后得到含有聚乳酸/乙醇酸载表面麻醉剂的缓释微粒,

发明内容

[0008] 本发明涉及一种缓释止痛药物,所述缓释止痛药物为表面麻醉剂的缓释微球。缓释微球其特征在于它包括表面麻醉剂和可生物降解且具有生物相容性的药用高分子材料,所述微球的平均粒径在 10-100 μm 之间,所述表面麻醉剂为利多卡因、丁卡因、布比卡因、奥布卡因、普鲁卡因。

[0009] 缓释微球可以通过复乳法、无水法、低温喷雾提取法、相凝聚法来制备。

[0010] 复乳法,其特征在于将适量的表面麻醉剂和稳定剂溶解或混悬于含非离子型乳化剂的水溶液中后,加入到含所述药用高分子材料的有机溶液中,经处理后,再加入到含非离子型乳化剂的外水相中形成微球。

[0011] 无水法,其特征在于将适量的表面麻醉剂及其稳定剂的微粉加入到含高分子材料

的有机溶剂中,经水浴超声混悬后再加入到一定量的棉子油中,用分散相萃取使其固化成微球,然后加入石油醚,使微球固化完全。

[0012] 低温喷雾法,其特征将适量的表面麻醉剂粉末悬浮在溶有高分子材料的有机溶剂中,通过喷雾形成小液滴,在液氮中冷冻,用低温有机共溶剂提取溶解聚合物而制得。

[0013] 相凝聚法,其特征将适量的表面麻醉剂分散于合适的高分子材料溶液后,往该溶液中加入凝聚剂,使高分子材料溶解度降低而析出,形成良好的微球。

[0014] 发明的微球所选用药用高分子材料可以选自明胶、白蛋白、聚乳酸、聚乙醇酸、聚-3-羟基丁酸酯、聚酸酐、聚羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物、聚丙烯葡聚糖、聚内酯、聚乙烯醇、聚乙二醇、羟基乙酸、聚乳酸-聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物中的一种或其中的两种或两种以上的混合物。

[0015] 本发明的微球还可包括药物上可接受的蛋白稳定剂、表面活性剂和其他添加剂。

[0016] 本发明所述蛋白稳定剂选自 HSA,甘露醇、海藻糖、EDTA, Zn 盐、Mg(OH)₂、CaCO₃、ZnCO₃ 等。

[0017] 本发明所述表面活性剂选自泊洛沙姆、卵磷脂、聚乙二醇 2000 或聚乙二醇 5000 等。

[0018] 本发明所述其他添加剂选自微粉硅胶、携带阳性离子的物质如氨基酸等。

[0019] 本发明涉及的缓释止痛药物是医院、家庭、学校、企事业单位的常备药,也是急救包中必备药。

[0020] 本发明的产品按上述方法制备,其详细组份由下列实施例给出,但本发明的保护范围不局限于此。

具体实施方式

[0021] 下面用实施例具体说明本发明,这些实施例不应理解为在任何意义上对本发明构成限制。

[0022] 实施例 1 复乳法制备利多卡因微球

[0023] 将一定量盐酸利多卡因溶解于 0.5ml 20mg/ml 明胶溶液(含 10%海藻糖)中,搅拌后,加入到含 150mg PLGA 的二氯甲烷溶液 1.25ml 中,搅拌 2 分钟,然后加入到 20ml 含 6% PVA 的水溶液中,搅拌 5 分钟,蒸除溶剂,然后洗涤、离心、冷冻干燥,收集即得。微球的平均粗径为 30 μm,载药量为 3%,包封率为 97.3%。

[0024] 实施例 2 无水法制备普鲁卡因微球

[0025] 将 PLGA 约 150mg 溶于乙腈 1ml 中,然后向其中加入盐酸普鲁卡因约 10mg,经水浴超声 305 混悬后加入到 200ml 的棉子油(含泊洛沙姆等作为乳化剂)中,搅拌乳化 2 分钟,用分散相不断萃取乳滴中的乙腈溶液使其固化成微球,然后加入石油醚,继续搅拌使微球固化完全,离心、石油醚洗涤、冷冻干燥即得普鲁卡因微球。

[0026] 实施例 3 低温喷雾法制备利多卡因微球

[0027] 将盐酸利多卡因约 5mg 悬浮在溶有 100mg PLGA 的二氯甲烷溶液 1ml 中,通过喷雾得方法形成小液滴,在液氮中冷冻,并用有机共溶剂乙醚抽提溶解聚合物的二氯甲烷即得利多卡因微球。

[0028] 实施例 4 脂质体法制备布比卡因微球

[0029] 采用薄膜分散法制备出盐酸布比卡因脂质体,然后将相当于 5mg 盐酸布比卡因的脂质体粉末加入到 100mg/ml PLGA 的二氯甲烷溶液 1ml 中,经超声混悬后加入到 5% PVA 的水溶液 15ml 中,搅拌 2min 后加入到 200ml 的 1% PVA 溶液中,继续搅拌 4h 后,洗涤、离心、冷冻干燥即得布比卡因微球。

[0030] 实施例 5 纳米粒法制备普鲁卡因微球

[0031] 采用天然高分子法制备成盐酸普鲁卡因纳米粒冻干粉后,加入到 50mg/ml PLGA 的二氯甲烷溶液 1ml 中,搅拌 1min 混悬后加入到 5% PVA 的水溶液 15ml 中,搅拌 2min 后加入到 200ml 的 1% PVA 溶液中,以低转速继续搅拌 4h 后,洗涤、离心、冷冻干燥即得普鲁卡因微球。

[0032] 实施例 6 聚乳酸 / 乙醇酸 - 利多卡因缓释微球

[0033] 称取聚乳酸 / 乙醇酸共聚物 2g 溶于二氯甲烷 40ml,再加入丙酮 3ml,搅拌中滴入盐酸利多卡因溶液 15ml,使溶液均匀乳化,乳化后加入 2.5 聚乙烯醇 (PVA) 乳化剂的水溶液 35ml,继续搅拌 4 个小时。取出上述乳化溶液并加入 100ml 0.5% 聚乙烯醇 (PVA) 乳化剂的水溶液,再搅拌 24h,蒸除所有有机溶剂,得到聚乳酸 / 乙醇酸 - 利多卡因缓释微球。用激光粒度分析仪测量,微粒平均粒径为 130 ~ 190 纳米。