

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610013316.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 19 日

[11] 公开号 CN 101036651A

[22] 申请日 2006.3.16

[21] 申请号 200610013316.X

[71] 申请人 薛京

地址 300193 天津市南开区灵隐道怀安西里 5
-4-301

共同申请人 赵艳

[72] 发明人 薛京 赵艳

[74] 专利代理机构 天津才智专利商标代理有限公司
代理人 庞学欣

权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂

[57] 摘要

本发明公开了一种盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂。其由作为活性成分的盐酸纳络酮、纳络酮游离碱或医药上可接受的纳络酮的其它药用盐与药用辅料以 1:2.5~10 的重量比按照常规的喷雾剂制备工艺制成。本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂中的有效成分可通过患者口腔或鼻腔粘膜下的毛细管吸收后直接进入体内循环,因而起效快且生物利用度高,而且对口腔或鼻腔粘膜无刺激。特别是本发明的药物不受使用场合的限制,因而使用方便,而且给药剂量可控及毒副作用小。

1、一种盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的盐酸纳络酮喷雾剂由作为活性成分的盐酸纳络酮、纳络酮游离碱或医药上可接受的纳络酮的其它药用盐与药用辅料以1：2.5~10的重量比按照常规的喷雾剂制备工艺制成。

2、根据权利要求1所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的药用辅料包括吸收促进剂、渗透压调节剂、增稠剂、防腐剂和表面活性剂等。

3、根据权利要求2所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的吸收促进剂选自甲基- β -环糊精、二甲基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、甘胆酸盐、胆酸盐、去氧胆酸盐、牛黄胆酸盐、葡萄糖胆酸盐、鹅去氧胆酸盐、乌索去氧胆酸盐、月桂酸、油酸、肉豆蔻酸、癸酸、月桂酸酯、辛酸酯、葵酸酯、棕榈酸酯、乳酸乙酯、丙二醇、异丙醇、十六醇、月桂醇、油醇、聚氧乙烯月桂醚、聚氧乙烯辛醚、十二烷基甲基亚砷、二甲基亚砷、十二烷基氮卓酮、牻牛儿基氮卓酮中的任一种。

4、根据权利要求2所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的渗透压调节剂选自氯化钠、乳糖、葡萄糖、右旋糖苷、山梨醇、甘露醇或其药学上可接受的无机盐。

5、根据权利要求2所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的增稠剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、聚丙烯酸、聚乙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普。

6、根据权利要求2所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：所述的防腐剂选自尼泊金乙酯、对羟基苯甲酸酯、苯甲酸及其药学上可接受的盐、山梨酸、枸橼酸、三氯叔丁醇、苯甲醇、硫柳汞、醋酸洗必泰及季铵化合物。

7、根据权利要求 2 所述的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂，其特征在于：
所述的表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、辛酸单甘油酯、吐温 80、司盘 20
或它们的混合物。

盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂

技术领域

本发明属于医药领域，特别是涉及一种盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂。

背景技术

盐酸纳络酮的化学名称为 17-烯丙基-4, 5 α -环氧基-3, 14-二羟基吗啡喃-6 酮盐酸盐无水合物、单水合物或二水合物。其为一种阿片受体拮抗剂，本身无内在活性，但能竞争性拮抗各类阿片受体，对 μ 受体具有很强的亲和力，具有生效迅速及拮抗作用强等特点，临床上主要用于治疗因服用麻醉性镇痛药过量而导致的呼吸抑制及昏迷等症状，从而引起患者高度兴奋，以使其心血管功能亢进。目前临床上使用的盐酸纳络酮制剂均为经过皮下、肌肉或静脉注射途径给药的水针制剂和粉针制剂。虽然这些盐酸纳络酮制剂具有起效快、生物利用度高且易于剂量调整和控制等优点，但由于盐酸纳络酮的分子结构中含有酚羟基结构，因而化学性质不稳定，所以在将其制备成水针制剂的过程中有可能因加热灭菌而造成药物分解。尽管粉针制剂可以避免该药物因高温受热而引起的分解变质，且贮存期相对较长，但其与水针制剂一样都需要由经过专业训练的医护人员给患者进行注射，因而使用的场合受到极大的限制。

发明内容

为了解决上述问题，本发明的目的在于提供一种给药方便、吸收及起效快、对口腔及鼻腔粘膜无刺激且生物利用度高的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂。

为了达到上述目的，本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂由作为活性成分的盐酸纳络酮、纳络酮游离碱或医药上可接受的纳络酮的其它药用盐与药用辅料以 1 : 2.5~10 的重量比按照常规的喷雾剂制备工艺制

成。

所述的药用辅料包括吸收促进剂、渗透压调节剂、增稠剂、防腐剂和表面活性剂。

所述的吸收促进剂选自甲基- β -环糊精、二甲基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、甘胆酸盐、胆酸盐、去氧胆酸盐、牛黄胆酸盐、葡萄糖胆酸盐、鹅去氧胆酸盐、乌索去氧胆酸盐、月桂酸、油酸、肉豆蔻酸、癸酸、月桂酸酯、辛酯酸、葵酸酯、棕榈酸酯、乳酸乙酯、丙二醇、异丙醇、十六醇、月桂醇、油醇、聚氧乙烯月桂醚、聚氧乙烯辛醚、十二烷基甲基亚砷、二甲基亚砷、十二烷基氮卓酮、牻牛儿基氮卓酮中的任一种。

所述的渗透压调节剂选自氯化钠、乳糖、葡萄糖、右旋糖苷、山梨醇、甘露醇或其药学上可接受的无机盐。

所述的增稠剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、聚丙烯酸、聚乙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普。

所述的防腐剂选自尼泊金乙酯、对羟基苯甲酸酯、苯甲酸及其药学上可接受的盐、山梨酸、枸橼酸、三氯叔丁醇、苯甲醇、硫柳汞、醋酸洗必泰及季铵化合物。

所述的表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、辛酸单甘油酯、吐温 80、司盘 20 或它们的混合物。

本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂中的有效成分可通过患者口腔或鼻腔粘膜下的毛细管吸收后直接进入体内循环，因而起效快且生物利用度高，而且对口腔或鼻腔粘膜无刺激。特别是本发明的药物不受使用场合的限制，因而使用方便，而且给药剂量可控及毒副作用小。

具体实施方式

下面结合具体实施例详细说明本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂。

实施例 1：盐酸纳络酮喷雾剂

处方：

盐酸纳络酮	0.4g
聚乙烯吡咯烷酮	0.6g
拢牛儿基氮卓酮	5ml
辛酸单甘油酯	0.05g
枸橼酸	0.3g
尼泊金乙酯	0.1g
注射用水	稀释至 1000ml

制法：将上述处方量的盐酸纳络酮、聚乙烯吡咯烷酮、拢牛儿基氮卓酮、辛酸单甘油酯、枸橼酸、尼泊金乙酯充分混匀并使全部溶解，最后补加注射用水至全量，制成澄清的溶液。抽样检验合格后将所得溶液分装于喷雾泵或定量滴泵中。

实施例 2：盐酸纳络酮喷雾剂

处方：

盐酸纳络酮	0.4g
羟丙基- β -环糊精	0.8g
十二烷基氮卓酮	3ml
聚乙二醇 4000	1.0 g
吐温 80	1.0g
山梨酸	0.1g
注射用水	稀释至 1000ml

制法：将上述处方量的盐酸纳络酮、羟丙基- β -环糊精、十二烷基氮卓酮、聚乙二醇 4000、吐温 80、山梨酸充分混匀并使全部溶解，最后补

加注射用水至全量，制成澄清的溶液。抽样检验合格后将所得溶液分装于喷雾泵或定量滴泵中。

实施例 3： 盐酸纳络酮喷雾剂

处方：

盐酸纳络酮	0.4g
羧甲基纤维素	1.0g
枸橼酸	0.3g
注射用水	稀释至 1000ml

制法：将上述处方量的盐酸纳络酮、羧甲基纤维素、枸橼酸充分混匀并使全部溶解，最后补加注射用水至全量，制成澄清的溶液。抽样检验合格后将所得溶液分装于喷雾泵或定量滴泵中。

本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂呈无色或类白色透明液体，每次用药剂量在 1~4ml 的范围内。

为验证本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂的药效，本发明人以兔作为试验动物进行了鼻腔吸收试验：将兔放入兔盒里，用喷雾器以 60°插入兔鼻内约 12 mm，每个鼻孔给药约 30~50 μ l，取仰卧位约 1min，从耳缘静脉采血；测定血药浓度，评价盐酸纳络酮喷雾剂的鼻腔吸收情况。结果表明盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂的相对生物平均利用度大于 98%。

另外对治疗呼吸抑制及昏迷等症状进行了临床验证。本试验中入组病例为 20 例，每日 3 次，每次 1ml（相当于盐酸纳络酮 0.4mg），其疗效评价的统计结果为：本发明提供的盐酸纳络酮口腔及鼻腔喷雾剂的愈显率为 96.7%，同时没有发现任何不良反应。