

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/485

A61K 9/12 A61P 39/02



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410049659.2

[43] 公开日 2005年2月9日

[11] 公开号 CN 1575795A

[22] 申请日 2004.6.23

[21] 申请号 200410049659.2

[30] 优先权

[32] 2003.6.25 [33] CN [31] 03147840.9

[71] 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒物  
药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路27号

[72] 发明人 王维贤 高立军 梅兴国

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所  
代理人 唐伟杰

权利要求书1页 说明书2页

[54] 发明名称 盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂

[57] 摘要

本发明涉及盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂及制备方法，本发明制剂可以单剂量及多剂量形式使用。本发明喷雾剂包括盐酸纳洛酮、渗透压调节剂、防腐剂、渗透促进剂及水。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

1. 盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂，包括盐酸纳洛酮、渗透压调节剂、渗透促进剂、防腐剂及水。
2. 权利要求 1 的鼻腔喷雾剂，其中渗透压调节剂选自氯化钠，硝酸钾，硼酸及葡萄糖。
3. 权利要求 1 或 2 的鼻腔喷雾剂，其中防腐剂选自对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯、丁酯，山梨酸，山梨酸钠，苯甲酸，苯甲酸钠，苯甲醇，苯扎氯胺，苯扎溴胺，三氯叔丁醇，间苯二酚及乙二胺四乙酸钠。
4. 权利要求 1~3 要求的鼻腔喷雾剂，其渗透促进剂包括①有机溶剂中醇类、酯类、二甲亚砜及同系物；②脂肪酸、脂肪醇及胆酸盐类；③月硅氮萘酮及同系物；④表面活性剂如阳离子型、阴离子型、非离子型及卵磷脂；⑤萜烯类；⑥角质保湿与软化剂。
5. 权利要求 1~4 任一要求的鼻腔喷雾剂，其中所述的防腐剂为对羟基苯甲酸乙酯。
6. 权利要求 5 要求的鼻腔喷雾剂，其渗透压调节剂为氯化钠。
7. 权利要求 6 的鼻腔喷雾剂，其渗透促进剂为丙二醇。
8. 权利要求 7 要求的鼻腔喷雾剂，其中所述的水为注射用水或能与水混合的醇类如丙二醇、丙三醇、乙醇及酯类。
9. 权利要求 1~4 任一要求的鼻腔喷雾剂，其中盐酸纳洛酮单次给药剂量为 0.1 ~ 10 mg。
10. 权利要求 1~4 任一要求的鼻腔喷雾剂，其中喷雾粒度为 5 ~ 200  $\mu$  m。
11. 权利要求 1 ~ 4 任一要求的鼻腔喷雾剂，其中所述喷雾剂为单剂量或多剂量形式的喷雾剂。
12. 权利要求 1 ~ 4 任一要求的鼻腔喷雾剂，其中鼻腔喷雾剂的 pH 为 3.0-4.5。

## 盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂

### 发明领域

本发明涉及盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂及其制备方法。本发明还涉及盐酸纳洛酮单剂量及多剂量的鼻腔喷雾剂。本发明的鼻腔喷雾剂包括盐酸纳洛酮、渗透压调节剂、防腐剂、渗透促进剂及水。

### 背景技术

盐酸纳洛酮 (Naloxone Hydrochloride) 为吗啡拮抗剂, 可用于吗啡类药物中毒急救及急性酒精中毒的救治等。该药临床应用有注射剂及舌下含片, 但注射剂通常要到医院或诊所使用, 两者均存在使用不便且顺从性差的问题; 从而降低药效且吸收和生物利用度会受到影响。

### 发明内容

本发明的目的是克服目前盐酸纳洛酮注射液及舌下含片两种制剂存在的不足, 开发吸收快, 生物利用度高, 使用方便, 不需特定条件, 可自用、互用的一种新的盐酸纳洛酮单剂量及多剂量鼻腔喷雾剂。

本发明人通过深入研究, 现已发现将盐酸纳洛酮, 与选用的防腐剂, 渗透调节剂、渗透促进剂及水混合形成了一种新的鼻腔喷雾给药剂型。该制剂具有吸收迅速, 生物利用度高及刺激性小的单剂量及多剂量鼻腔喷雾剂。该制剂适合规模生产及储存。

因此, 本发明第一方面涉及含有纳洛酮的经鼻腔给药的喷雾制剂, 其包括盐酸纳洛酮, 渗透调节剂, 防腐剂、渗透促进剂及水。

本发明再一方面涉及含有盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂在缓解或治疗吗啡类药物中毒急救及急性酒精中毒等的用途。

根据本发明, 本发明鼻喷雾剂中使用的防腐剂选自对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯、丁酯, 三梨酸, 苯甲酸, 苯甲酸钠, 苯甲醇, 苯扎氯胺, 苯扎溴胺, 三氯叔丁醇, 间苯二酚及乙二胺四乙酸钠等, 渗透压调节剂选自氯化钠, 硝酸钾, 硼酸及葡萄糖。渗透促进剂选自①有机溶剂中醇类、酯

类、二甲亚砷及同系物；②脂肪酸、脂肪醇及胆酸盐类；③月硅氮萘酮及同系物；④表面活性剂如阳离子型、阴离子型、非离子型及卵磷脂；⑤萜烯类；⑥角质保湿与软化剂。

本发明还提供二种含盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂的制备方法，其包括将盐酸纳洛酮、防腐剂、渗透压调节剂、渗透促进剂与注射用水混合使溶解，调节 pH 值至 3.0~4.5，过滤，然后，分别灌装于单剂量及多剂量鼻喷雾装置中。

本发明以喷雾剂药液重量计，盐酸纳洛酮的含量为 0.1~10.0 重量%，渗透调节剂、防腐剂及水含量为 94.0~99.9 重量%，喷雾粒度为 5~200  $\mu\text{m}$ 。

本发明的鼻腔喷雾剂以单剂量或多剂量使用形式，每次鼻腔喷雾给药量为 20~200  $\mu\text{l}$ 。

下列实施例用于进一步说明本发明，但不意味着对本发明有任何限制作用。

#### 实施例 1 盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂的制备。

称取对羟基苯甲酸乙酯 0.03g，置 100 ml 量瓶中，加注射用水适量，温水浴加热使溶解，冷却至室温，再加入盐酸纳洛酮干燥品 1.0 g，氯化钠 0.9g，振摇使溶解，加注射用水近刻度，摇匀，用 0.1 mol/L 盐酸调节至 pH 值  $3.8 \pm 0.8$ ，再加注射用水至刻度，摇匀，用 0.25  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤至药液澄明，即得盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂药液。随后分别灌装于单剂量及多剂量鼻喷雾装置中，包装备用。

#### 实施例 2 盐酸纳洛酮的鼻腔喷雾剂的制备。

称取对羟基苯甲酸乙酯 0.03g，置 100 ml 量瓶中，加丙二醇 20g，再加注射用水适量，温水浴加热使溶解，冷却至室温，再加入盐酸纳洛酮干燥品 1.0 g，氯化钠 0.9g，振摇使溶解，加注射用水近刻度，摇匀，用 0.1 mol/L 盐酸调节至 pH 值  $3.8 \pm 0.8$ ，再加注射用水至刻度，摇匀，用 0.25  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤至药液澄明，即得盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂药液。随后分别灌装于单剂量及多剂量鼻喷雾装置中，包装备用。



[12] Published Specification of Application for Patent for Invention

[21] Application no.: 200410049659.2

[43] Publication date: February 9, 2005

[11] Publication No.: CN 1575795 A

[22] Date of filing: June 23, 2004

[21] Application no.: 200410049659.2

[30] Priority

[32] June 25, 2003 [33] CN [31] 03147840.9

[71] Applicant: Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences P.L.A. China

Address: No. 27, Taiping Road, Haidian District, Beijing, 100850.

[72] Inventors: WANG Weixian, GAO Lijun, MEI Xingguo

[74] Patent agency: CCPIT Patent and Trademark Law Office

Patent agent: TANG Weijie

Claims: 1 pages

Description: 2 pages

[54] Title of invention

Nasal Spray of Naloxone Hydrochloride

[57] Abstract

The present invention relates to a nasal spray of naloxone hydrochloride and a preparation method thereof. The preparation of the present invention can be used in single-dose and multi-dose forms. The spray of the present invention comprises naloxone hydrochloride, an osmotic pressure regulator, a preservative, a penetration enhancer and water.

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.