

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2024年10月3日 (03.10.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/198768 A1**

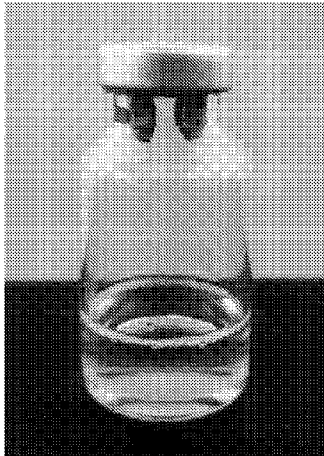
- (51) 国际专利分类号:  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 47/42* (2017.01)  
*A61K 9/19* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 31/5415* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2024/077688
- (22) 国际申请日: 2024年2月20日 (20.02.2024)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
202310305785.2 2023年3月24日 (24.03.2023) CN
- (71) 申请人: 珠海贝海生物技术有限公司 (ZHUHAI BEIHAI BIOTECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省珠海市金湾区珠海大道6366号2#厂房3楼A区, Guangdong 519090 (CN)。

- (72) 发明人: 孙群 (SUN, Qun); 中国广东省珠海市金湾区珠海大道6366号2#厂房3楼A区, Guangdong 519090 (CN)。彭国维 (PENG, Guowei); 中国广东省珠海市金湾区珠海大道6366号2#厂房3楼A区, Guangdong 519090 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: MELOXICAM COMPOSITION, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种美洛昔康组合物及其制备方法和应用

[图1]



(57) Abstract: A meloxicam composition, a preparation method therefor, and a use thereof, relating to the technical field of pharmaceutical preparations. The meloxicam composition comprises meloxicam and human albumin in a weight ratio of 1:0.1 to 1:100, and further comprises a pH regulator. The meloxicam composition is a clear aqueous preparation, is substantially free of solvents other than water, and is free of surfactants. The pH of the composition is 6.0-10.0. The meloxicam in the composition has good solubility and takes effect faster. The product has good safety and stability, and the production and preparation process is simple.

(57) 摘要: 一种美洛昔康组合物及其制备方法和应用, 属于药物制剂技术领域。美洛昔康组合物包括1:0.1至1:100重量比的美洛昔康和人血白蛋白, 还包含pH调节剂, 为澄明的水性制剂, 基本上不含除水以外的溶剂, 且不含表面活性剂, 组合物的pH为6.0~10.0。组合物中美洛昔康的溶解度好, 起效更快。产品安全性、稳定性好, 生产制备工艺简便。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

# 说明书

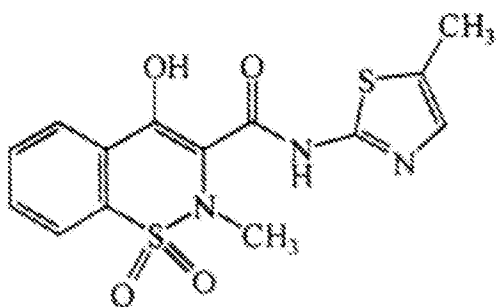
发明名称: 一种美洛昔康组合物及其制备方法和应用

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域, 具体涉及一种美洛昔康组合物及其制备方法和应用。

## 背景技术

[0002] 美洛昔康(Meloxicam)是一种非甾体类抗炎药, 用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎和术后疼痛, 其作用机制是选择性地抑制环氧合酶-2(COX-2)的活性而阻止致炎的前列腺素(PGs)等的合成, 从而达到解热、镇痛、抗炎的作用。其分子式为 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ , 分子量为351.42, 化学名称为2-甲基-4-羟基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。美洛昔康的化学结构式如下式所示:



[0003] 美洛昔康在水中几乎不溶(溶解度为0.154mg/mL), 在强酸和强碱中具有较高溶解度, 溶于二甲亚砜。目前上市的相关剂型包括美洛昔康片、美洛昔康胶囊等口服剂型及美洛昔康注射液肌肉注射剂。但由于美洛昔康溶解度低, 导致其在口服剂型和肌肉注射剂中药物吸收缓慢, 使其不能用于治疗急性风湿、关节炎和疼痛。因此, 提高溶解度是美洛昔康静脉注射剂的开发重点和难点。

[0004] 目前, 提高美洛昔康溶解的方法有很多种, 如添加混合溶剂、脂质体、纳米晶、胶束、包合物等。但这些方法均存在辅料使用表面活性剂、增溶剂、环糊精、有机溶剂等带来的毒性问题(如溶血、过敏反应等)以及制剂工艺复杂、质量控制风险大、产品稳定性较差等问题。

- [0005] 2020年美国FDA批准美洛昔康静脉注射液ANJESO™用作治疗中度及严重疼痛，ANJESO™是一种美洛昔康纳米晶复杂剂型，但由于其在临床使用中起效时间需要1-2小时，FDA在其说明书中限制了ANJESO™不能用于治疗急性疼痛，这样限制了ANJESO™在临床上的使用。
- [0006] 专利CN110464846A提供一种美洛昔康组合物，所述组合物包含美洛昔康和潜溶剂，潜溶剂(有机溶剂)能增加美洛昔康溶解度，但潜溶剂的毒性问题(如溶血、过敏反应等)尚不能解决。
- [0007] 专利CN103054872B提供一种美洛昔康药物组合物及其制备方法。组合物通过使用辅料增溶剂等增加美洛昔康溶解度，但并未解决增溶剂带来的毒副作用且无法用于注射剂。
- [0008] 因此，目前亟需开发起效快、安全性好、稳定性得到改善且生产制备工艺简便的美洛昔康静脉注射剂。
- [0009] 发明内容
- [0010] 为了克服现有技术的不足，本发明的目的之一在于提供一种美洛昔康组合物，该组合物溶解度高、起效快，安全性和稳定性更佳。
- [0011] 为解决上述问题，本发明所采用的技术方案如下：
- [0012] 一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康和人血白蛋白，所述美洛昔康和人血白蛋白具有1:0.1至1:100的重量比。
- [0013] 在一些实施方案中，组合物中的美洛昔康和人血白蛋白的重量比为约1:0.2至约1:90、约1:0.5至约1:80、约1:1至约1:60、约1:1.5至约1:50、约1:2至约1:40、约1:2至约1:30、约1:2.5至约1:20、约1:3至约1:20、约1:3至约1:10。在一些实施方案中，组合物中的美洛昔康和人血白蛋白的重量比为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:11、约1:12、约1:13、约1:14、约1:15、约1:16、约1:17、约1:18、约1:19、约1:20、约1:5、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:80。
- [0014] 在一些实施方案中，所述的美洛昔康选自美洛昔康、药学上可接受盐形式的美洛昔康、美洛昔康溶剂合物、美洛昔康氘代物中一种或几种。

- [0015] 在一些实施方案中，人血白蛋白是天然人血清白蛋白。在一些实施方案中，人血白蛋白是重组人血清白蛋白。在一些实施方案中，人血白蛋白基本上不含脂肪酸。
- [0016] 在一些实施方案中，人血白蛋白是已批准临床使用的用于输注的人血清白蛋白溶液。在一些实施方案中，人血白蛋白在人血清白蛋白溶液中的浓度为20% (w/v)，25% (w/v)，或5% (w/v)。在一些实施方案中，人血白蛋白是指重组的人血清白蛋白。
- [0017] 作为优选的实施方式，所述组合物的pH为6.0~10.0。
- [0018] 在一些实施方案中，所述组合物的pH为6.0~9.0。在一些实施方案中，所述组合物的pH为6.5~9.5。在一些实施方案中，所述组合物的pH为7.0~9.0。在一些实施方案中，所述组合物的pH为7.5~9.0。在一些实施方案中，所述组合物的pH为7.5~8.5。在一些实施方案中，所述组合物的pH为8.0~8.5。
- [0019] 作为优选的实施方式，所述组合物还含有pH调节剂；所述pH调节剂为碱性pH调节剂和/或酸性pH调节剂。
- [0020] 优选地，所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、乙二胺、二乙醇胺、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、Tris、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、甘氨酸或葡甲胺中的一种或任意两种以上的混合；所述酸性pH调节剂选自抗坏血酸、乳酸、苹果酸、山梨酸、富马酸、枸橼酸、酒石酸、琥珀酸、盐酸、磷酸或醋酸中的一种或任意两种以上的混合。
- [0021] 作为优选的实施方式，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~30mg/ml。
- [0022] 在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为1.5~20mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为2~10mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为3~10mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为3.5~8mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为4~6mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为4~5mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~25mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~20mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~15mg/ml。在

一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~10mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~9.5mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~9mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~8.5mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~8mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~7.5mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~7mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为1~7mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为2~7mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为3~7mg/ml。在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为4~7mg/ml。

[0023] 作为优选的实施方式，所述组合物为水性制剂，所述水性制剂基本上不含除了水以外的溶剂，且不含表面活性剂。

[0024] 作为优选的实施方式，所述水性制剂为澄明水性溶液。

[0025] 在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少1小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少2小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少3小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少4小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少6小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少8小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少12小时。在一些实施方案中，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少24小时。

[0026] 在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少1小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少2小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少3小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少4小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少6小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少8小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄

明水性溶液的澄明状态保持至少12小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少24小时。

[0027] 在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少1小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少2小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少3小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少4小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少6小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少8小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少12小时。在一些实施方案中，在室温下，所述澄明水性溶液的澄明状态保持至少24小时。

[0028] 作为优选的实施方式，所述组合物还包含有赋形剂，所述赋形剂选自甘露醇、山梨醇、肌醇、右旋糖苷、麦芽糊精、 $\beta$ -环糊精、聚乙二醇-4000、聚氧乙烯吡咯烷酮、蔗糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖、海藻糖、氯化钠、氯化钾、氯化钙、磷酸二氢钠、水解明胶、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺和谷氨酸钠中的一种或几种，优选为甘露醇。

[0029] 作为优选的实施方式，一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康、人血白蛋白，其中所述组合物的pH为7-9.5，所述美洛昔康和所述的人血白蛋白的重量比约为1: 2.2-70。

[0030] 作为优选的实施方式，一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康、人血白蛋白，其中所述组合物的pH为6-6.5，所述美洛昔康和所述的人血白蛋白的重量比约为1: 10-35。

[0031] 本发明的目的之二在于提供一种如上所述的美洛昔康组合物的制备方法，其包括如下步骤：

[0032] 将美洛昔康、赋形剂和人血白蛋白溶于0.001~0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0~10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。

[0033] 或者，作为可替代的实施方案，所述制备方法包括如下步骤：

[0034] 可替代的实施方案一：

[0035] 将美洛昔康溶于0.001 ~ 0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入赋形剂和人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0 ~ 10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。

[0036] 可替代的实施方案二：

[0037] 先将美洛昔康分散于赋形剂中，形成混合物，将混合物溶于0.001 ~ 0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0 ~ 10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。

[0038] 本发明的目的之三在于提供一种美洛昔康冻干粉，其是采用如上所述的美洛昔康组合物冻干制备而成的。

[0039] 在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉为微黄色冻干块状物或粉末。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉为淡黄色冻干块状物或粉末。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉为黄色冻干块状物或粉末。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉为微绿色至淡黄绿色冻干块状物或粉末。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉为黄绿色冻干块状物或粉末。

[0040] 在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为6.0 ~ 10.0。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为6.5 ~ 9.5。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为7.0 ~ 9.0。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为6.5 ~ 8.5。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为7.0 ~ 8.5。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为7.5 ~ 8.5。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为8.0 ~ 8.5。在一些实施方案中，所述美洛昔康冻干粉复溶后药液的pH值为7.5 ~ 8.0。

[0041] 作为优选的实施方式，所述美洛昔康冻干粉复溶后为澄明水性溶液。

[0042] 在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少1小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少2小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少3小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少4小时。在一些实施方案

中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少6小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少8小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少12小时。在一些实施方案中，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少24小时。

[0043] 在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少1小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少2小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少3小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少4小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少6小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少8小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少12小时。在一些实施方案中，在约0°C至约25°C的温度下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少24小时。

[0044] 在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少1小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少2小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少3小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少4小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少6小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少8小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少12小时。在一些实施方案中，在室温下，所述复溶后的澄明水性溶液保持澄明状态至少24小时。

[0045] 本发明的目的之四在于提供如上所述的美洛昔康组合物在制备药物中的应用，其所制备的药物为用于治疗术后镇痛、癌症痛、类风湿性关节炎、疼痛性关节炎的药物。

[0046] 本发明的目的之五在于提供一种治疗术后镇痛、癌症痛、类风湿性关节炎或疼痛性骨关节炎的方法，所述的方法给予患者施用如上所述的美洛昔康组合物。

[0047] 相比现有技术，本发明的有益效果在于：

[0048] 1、本发明所提供的美洛昔康组合物显著提高了美洛昔康的在水中的溶解度(提高可达到约40倍以上)且稳定性佳(在2h内澄清，甚至8h内澄清)，可作为注射液给药，具有起效快特点；

[0049] 2、本发明所提供的美洛昔康组合物用人血白蛋白作为增溶剂，辅料不包含表面活性剂、有机溶剂和环糊精，使得产品具有更好安全性；

[0050] 3、本发明所提供的制备方法生产制备工艺简便，产品稳定性好；

[0051] 4、本发明组合物经冻干复溶后仍具有高溶解度且稳定性佳。

## 附图说明

[0052] 图1为本发明实施例24中美洛昔康冻干粉用5毫升生理盐水复溶8h的状态图。

## 具体实施方式

[0053] 一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康和人血白蛋白，所述美洛昔康和人血白蛋白具有1:0.1至1:100的重量比。

[0054] 在一些实施方案中，组合物中美洛昔康与人血白蛋白重量比优选为1:0.2至1:90，更优选1:2至1:30，最优选1:3至1:15。

[0055] 在一些实施方案中，所述组合物的pH为6.0~10.0，优选6.5~9.5，更优选为7.0~9.0，例如7.5~9.0，例如7.5~8.6，例如7.8~8.5。

[0056] 在一些实施方案中，所述组合物还含有pH调节剂；所述pH调节剂为碱性pH调节剂和/或酸性pH调节剂，例如可作为注射剂或静脉注射剂的pH调节剂。

[0057] 具体地，所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、乙二胺、二乙醇胺、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、Tris(三羟甲基氨基甲烷)、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、甘氨酸或葡甲胺中的一种或任意两种以上的混合。优选地，所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、Tris、精氨酸、赖氨酸和三乙胺中

的一种或任意两种以上的混合。更优选地，所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、碳酸钠、磷酸钠、Tris或赖氨酸；示例性地，所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠。

[0058] 具体地，所述酸性pH调节剂选自抗坏血酸(维生素C)、乳酸、苹果酸、山梨酸、富马酸、枸橼酸、酒石酸、琥珀酸、盐酸、磷酸或醋酸中的一种或任意两种以上的混合。优选地，所述酸性pH调节剂选自乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、盐酸、磷酸或醋酸中的一种或任意两种以上的混合。示例性地，所述酸性pH调节剂选自盐酸、磷酸和枸橼酸。

[0059] 在一些实施方案中，所述的美洛昔康选自美洛昔康、盐形式的美洛昔康、美洛昔康溶剂合物、美洛昔康氘代物中一种或几种。

[0060] 作为优选的实施方式，一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康、人血白蛋白，其中所述组合物的pH为7-9.5，所述美洛昔康和所述的人血白蛋白的重量比约为1: 2.2-70。

[0061] 作为优选的实施方式，一种美洛昔康组合物，其包含美洛昔康、人血白蛋白，其中所述组合物的pH为6-6.5，所述美洛昔康和所述人血白蛋白的重量比约为1: 10-35。

[0062] 在本发明中，人血白蛋白是指天然的或重组的人血清白蛋白。

[0063] 在一些实施方案中，人血白蛋白是已批准临床使用的用于输注的人血清白蛋白溶液。在一些实施方案中，人血白蛋白在人血清白蛋白溶液中的浓度为20%(w/v)，25%(w/v)，或5%(w/v)。在一些实施方案中，人血白蛋白是指重组的人血清白蛋白。

[0064] 在一些实施方案中，所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~30mg/ml，例如1~20mg/ml，如2~20mg/ml，3~20mg/ml，5~15mg/ml，3~10mg/ml，5~10mg/ml等。

[0065] 根据本发明的实施方案，所述组合物为水性制剂，所述水性制剂为澄明水性溶液。所述水性制剂基本上不含除了水以外的溶剂，且不含表面活性剂。其中，所述表面活性剂包括但不限于已知可用于注射剂等药物制剂或组合物的表面活性剂，如聚山梨酯80、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、泊洛沙姆、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯等。

- [0066] 根据本发明的实施方案，所述美洛昔康组合物的澄明水性溶液有良好的稳定性。在一些实施方案中，所述美洛昔康组合物的澄明水性溶液能保持1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时或24小时澄清。
- [0067] 本发明所述的组合物还包含有赋形剂，所述赋形剂可以选自乳糖或甘露醇，优选为甘露醇。
- [0068] 上述的美洛昔康组合物的制备方法，其包括如下步骤：
- [0069] 将美洛昔康、赋形剂和人血白蛋白溶于0.001~0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0~10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。
- [0070] 或者，作为可替代的实施方案，所述制备方法包括如下步骤：
- [0071] 可替代的实施方案一：
- [0072] 将美洛昔康溶于0.001~0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入赋形剂和人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0~10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。
- [0073] 可替代的实施方案二：
- [0074] 先将美洛昔康分散于赋形剂中，形成混合物，将混合物溶于0.001~0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0~10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。
- [0075] 为了便于临床应用，本发明还提供了一种美洛昔康冻干粉，其是采用如上所述的美洛昔康组合物冻干制备而成的。
- [0076] 根据本发明的实施方案，所述美洛昔康冻干粉复溶后(例如用水或生理盐水等复溶)为澄明水性溶液。
- [0077] 在一些实施方案中，美洛昔康冻干粉复溶后得到的水性溶液的pH为6.0~10.0，优选6.5~9.5，更优选为7.0~9.0。例如7.5~9.0，例如7.5~8.6，例如7.8~8.5。
- [0078] 在一些实施方案中，美洛昔康冻干粉复溶后得到水性溶液能保持1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时或24小时澄清。

[0079] 上述的美洛昔康组合物或美洛昔康冻干粉可应用于在药物的制备中，其所制备的药物为用于治疗术后镇痛、癌疼痛、类风湿性关节炎、疼痛性骨关节炎的药物。

[0080] 本发明还提供一种治疗术后镇痛、癌疼痛、类风湿性关节炎或疼痛性骨关节炎的方法，所述的方法包括给予患者施用如上所述的美洛昔康组合物。

[0081] 本文所述的人血清白蛋白溶液(20%)是指人血白蛋白的浓度为0.2g/ml。

[0082] 如无特殊说明，温度为常温。

[0083] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步详细说明。

[0084] 实施例1

[0085] 一种美洛昔康液体组合物，其制备过程如下：

[0086] 称取美洛昔康1g，加入186ml浓度为0.017mol/L的NaOH溶液中，在60℃下溶解，得到澄清黄绿色溶液，冷却备用。

[0087] 样品1-7配制：各取上述溶液8ml于7个西林瓶中，然后在每个西林瓶分别加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)，混匀，用20mg/mL的柠檬酸溶液或0.017mol/L的NaOH溶液分别调pH至6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5。

[0088] 样品8-14配制：各取上述溶液8ml于7个西林瓶中，然后在每个西林瓶分别加入1ml人血清白蛋白溶液(20%)，混匀，用20mg/mL柠檬酸溶液或0.017mol/L的NaOH溶液分别调pH至6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5。

[0089] 以上溶液观察可见异物。实验结果如表1所示：

[0090] 表1实施例1pH值和不同比例人血清白蛋白溶液对澄明度的影响

样品	pH	美洛昔康:人血清白蛋白(重量比)	澄明度
1	6.5	1:2.32	立即出现可见异物颗粒
2	7.0	1:2.32	8小时内澄清

3	7.5	1:2.32	8小时内澄清
4	8.0	1:2.32	8小时内澄清
5	8.5	1:2.32	8小时内澄清
6	9.0	1:2.32	8小时内澄清
7	9.5	1:2.32	8小时内澄清
8	6.0	1:4.65	立即出现可见异物颗粒
9	6.5	1:4.65	10分钟时出现可见异物颗粒
10	7.0	1:4.65	8小时内澄清
11	7.5	1:4.65	8小时内澄清
12	8.0	1:4.65	8小时内澄清
13	8.5	1:4.65	8小时内澄清
14	9.0	1:4.65	8小时内澄清
15	9.5	1:4.65	8小时内澄清

[0091] 由上表可知，通过考察pH值和不同比例的人血清白蛋白溶液对溶解度的影响结果可知，pH为6.5时，美洛昔康和人血清白蛋白的重量比分别为1：4.65和1：2.32的方案相比较，可见异物出现时间延迟，提示美洛昔康和人血清白蛋白的重量比为1：4.65时溶解度更佳。美洛昔康和人血清白蛋白的重量比为1：4.65，当pH值为6-6.5时，有可见异物出现，当pH值为7-9.5时，溶液8小时内澄清，溶解度好。因此，证明人血清白蛋白能增加美洛昔康溶解度，且pH值在7-9.5范围内，溶液8小时内澄清，溶解度好。

[0092] 实施例2

[0093] 称取美洛昔康1g，加入200ml浓度为0.017mol/L的NaOH溶液，在60℃下溶解，得到澄清黄绿色溶液，冷却备用。

[0094] 样品1-6配制：各取上述溶液10ml于6个西林瓶中，分别在每个西林瓶加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)，混匀，后用20mg/mL柠檬酸溶液与0.017mol/L NaOH溶液分别调pH至7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5。

[0095] 样品7-12配制：各取上述溶液10ml于6个西林瓶中，用20mg/mL柠檬酸溶液分别在每个西林瓶调pH至7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5。

[0096] 以上溶液观察可见异物，实验结果如表2所示：

[0097] 表2实施例2pH值和人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康： 人血清白蛋白（重量比）	透明度
1	7.0	1:2	2小时出现可见异物颗粒
2	7.5	1:2	2小时出现可见异物颗粒
3	8.0	1:2	4小时出现可见异物颗粒
4	8.5	1:2	6小时出现可见异物颗粒

5	9.0	1:2	6小时出现可见异物颗粒
6	9.5	1:2	8小时内澄清
7	7.0	\	0小时出现可见异物颗粒
8	7.5	\	0小时出现可见异物颗粒
9	8.0	\	10分钟出现可见异物颗粒
10	8.5	\	10分钟出现可见异物颗粒
11	9.0	\	10分钟出现可见异物颗粒
12	9.5	\	10分钟出现可见异物颗粒

[0098] 通过考察pH值和人血清白蛋白溶液对溶解度的影响结果可知，在其他成分相同的情况下，对比添加和不添加人血清白蛋白溶液(20%)溶解度的区别，在pH值为7-9.5时，明显观察到添加0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)时，可见异物的时间从10min延迟至2-8h，且可见异物随着pH值得增加出现得时间延迟，当pH为9.5时溶液8小时内澄清，溶解度好。可见，pH值在7-9.5范围内，pH越大，溶解性越好。人血清白蛋白能增加美洛昔康溶解性，使产品更稳定。

[0099] 实施例3

[0100] 称取美洛昔康0.40g，加入200ml0.008mol/L NaOH溶液，在60℃下水浴溶解，得到澄清黄绿色溶液，冷却备用。

[0101] 样品1-5配制：各取上述溶液8ml于5个西林瓶中，分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)，混匀，用20mg/mL柠檬酸溶液与0.008mol/L NaOH溶液分别调pH至7.0、7.5、8.26、8.5、9.0。

[0102] 样品6-10配制：各取上述溶液10ml于5个西林瓶中，分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)，混匀，用20mg/mL柠檬酸溶液分别调pH至7.0、7.5、8.0、8.62、9.0。

[0103] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表3下：

[0104] 表3实施例3pH值和不同比例人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康：人血清白蛋白（重量比）	透明度
1	7.0	1:6.25	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
2	7.5	1:6.25	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
3	8.26	1:6.25	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
4	8.5	1:6.25	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
5	9.0	1:6.25	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
6	7.0	1:5	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
7	7.5	1:5	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
8	8.0	1:5	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
9	8.62	1:5	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒
10	9.0	1:5	8小时内澄清，24小时有可见异物颗粒

[0105] 由上表可知，pH值在7-9范围内，美洛昔康和人血清白蛋白1:5和1:6.25，溶液透明度没有明显区别。

[0106] 实施例4

[0107] 称取美洛昔康200mg，加入100ml0.008mol/L NaOH溶液，在60℃下溶解，得到澄清黄绿色溶液，用0.22μm PES滤膜过滤。

[0108] 样品1配制：取上述溶液6ml，分别在每个西林瓶中加入1ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。测pH为7.37。

[0109] 样品2配制：取上述溶液6ml，分别在每个西林瓶中加入2ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。测pH为7.10。

[0110] 样品3配制：取上述溶液6ml，分别在每个西林瓶中加入3ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。测pH为7.02。

[0111] 样品4配制：取上述溶液6ml，分别在每个西林瓶中加入4ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。测pH为7.0。

[0112] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表4所示：

[0113] 表4实施例4pH值和人血清白蛋白溶液对澄明度的影响

样品	pH	美洛昔康:人血清白蛋白(重量比)	澄明度
1	7.37	1:17	8h内澄清, 无可见异物
2	7.10	1:33.3	8h内澄清, 无可见异物
3	7.02	1:50	8h内澄清, 无可见异物
4	7.0	1:66	8h内澄清, 无可见异物

[0114] 由上表可知, pH值约7时, 美洛昔康和人血清白蛋白的重量比为1:17-1:66时, 溶液均8h内澄清, 无可见异物。

[0115] 实施例5

[0116] 称取美洛昔康50mg, 加入25ml0.008mol/L NaOH溶液, 在60°C下溶解, 得到澄清黄绿色溶液, 用0.22  $\mu$  m PES滤膜过滤。

[0117] 样品1-3配制: 分别取上述溶液6ml于3个西林瓶中, 分别在每个西林瓶中加入2ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、6.0、6.5。

[0118] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表5所示:

[0119] 表5实施例5pH值和人血清白蛋白溶液对澄明度的影响

样品	pH	美洛昔康:人血清白蛋白(重量比)	澄明度
1	6.5	1:33.3	澄明, 无可见异物
2	6.0	1:33.3	澄明, 无可见异物
3	5.5	1:33.3	不澄明, 有可见异物颗粒

[0120] 由上表可知, 美洛昔康和人血清白蛋白的重量比为1:33.3时, 用饱和柠檬酸溶液调pH, 当pH值 $\geq$ 6, 澄明, 无可见异物。

[0121] 实施例6

[0122] 称取美洛昔康0.1g, 加入50ml0.008mol/L NaOH溶液, 在60°C下水浴溶解, 得到澄清黄绿色溶液, 用0.22  $\mu$  m PES滤膜过滤。

[0123] 样品1-4配制: 分别取上述溶液5ml于4个西林瓶中, 分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、5.8、6.0、6.5。

[0124] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表6所示:

[0125] 表6实施例6pH值和人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康:人血清白蛋白(重量比)	透明度
1	5.5	1:10	不透明, 有可见异物颗粒
2	5.8	1:10	不透明, 有可见异物颗粒
3	6.0	1:10	透明, 无可见异物
4	6.5	1:10	透明, 无可见异物

[0126] 由上表可知, 当美洛昔康和人血清白蛋白的重量比为1:10时, 当pH值 $\geq 6$ , 透明, 无可见异物。

[0127] 实施例7

[0128] 称取美洛昔康0.40g, 加入200ml0.008mol/L NaOH溶液, 在60℃下溶解, 得到澄清黄绿色溶液, 用0.22 $\mu$ m PES滤膜过滤。

[0129] 样品1-4配制: 分别取上述溶液7.5ml, 分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、5.8、6.0、6.5。

[0130] 样品5-8配制: 分别取上述溶液4ml, 分别在每个西林瓶中加入2ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、5.8、6.0、6.5。

[0131] 样品9-12配制: 分别取上述溶液5ml, 分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、5.8、6.0、6.5。

[0132] 样品13-16配制: 分别取上述溶液6ml, 分别在每个西林瓶中加入1ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。分别用饱和柠檬酸溶液调pH至5.5、5.8、6.0、6.5。

[0133] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表7所示:

[0134] 表7实施例7pH值和人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康: 人血清白蛋白(重量比)	透明度
1	5.5	1: 6.6	不透明, 有可见异物颗粒
2	5.8		不透明, 有可见异物颗粒
3	6.0		不透明, 有可见异物颗粒
4	6.5		透明, 无可见异物

5	5.5	1: 50	不澄明, 有可见异物颗粒
6	5.8		澄明, 无可见异物
7	6.0		澄明, 无可见异物
8	6.5		澄明, 无可见异物
9	5.5	1: 10	不澄明, 有可见异物颗粒
10	5.8		不澄明, 有可见异物颗粒
11	6.0		澄明, 无可见异物
12	6.5		澄明, 无可见异物
13	5.5	1: 16	不澄明, 有可见异物颗粒
14	5.8		不澄明, 有可见异物颗粒
15	6.0		澄明, 无可见异物
16	6.5		澄明, 无可见异物

[0135] 由上表可知, pH值在5.5–6.5范围内, 随着人血清白蛋白比例增加, 溶解度增加, pH值在5.5–6.5范围内, 血清蛋白比例一定, 澄明度随pH值增加而增加。

[0136] 实施例8

[0137] 称取美洛昔康0.20g, 加入100ml0.008mol/L NaOH溶液, 在60℃下溶解, 得到澄清黄绿色溶液, 用0.22 μ m PES滤膜过滤。

[0138] 样品1–6配制: 各取上述溶液10ml于6个西林瓶中, 分别在每个西林瓶中加入5mg/mL柠檬酸溶液分别调pH至7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5。

[0139] 样品7–9配制: 各取上述溶液8ml于3个西林瓶中, 分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀, 用5mg/mL柠檬酸溶液分别调pH至7.0、7.5、8.0。

[0140] 样品10配制: 称取美洛昔康0.20g, 加入100ml0.008mol/L NaOH溶液, 在60℃下溶解, 得到澄清黄绿色溶液, 用0.22 μ m PES滤膜过滤。取上述溶液20ml, 分别在每个西林瓶中加入1ml人血清白蛋白溶液(20%), 用5mg/mL柠檬酸溶液调pH至7.0。

[0141] 样品11配制: 取上述溶液20ml, 分别在每个西林瓶中加入1ml人血清白蛋白溶液(20%), 用5mg/mL柠檬酸溶液调pH至7.5。

[0142] 样品12配制: 取上述溶液20ml, 分别在每个西林瓶中加入1ml人血清白蛋白溶液(20%), 用5mg/mL柠檬酸溶液调pH至8.5。

[0143] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表8所示：

[0144] 表8实施例8pH值和人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康： 人血清白蛋白（重量比）	透明度
1	7.0	无	5分钟出现可见异物颗粒
2	7.5		5分钟出现可见异物颗粒
3	8.3		5分钟出现可见异物颗粒

4	8.5		5分钟出现可见异物颗粒
5	9.0		5分钟出现可见异物颗粒
6	9.5		5分钟出现可见异物颗粒
7	7.0	1: 6.25	6小时内澄清，无可见异物
8	7.5		6小时内澄清，无可见异物
9	8.0		6小时内澄清，无可见异物
10	7.0	1: 5	5小时内澄清，无可见异物
11	7.5		5小时内澄清，无可见异物
12	8.57		5小时内澄清，无可见异物

[0145] 由上表可知，人血清白蛋白能增加美洛昔康稳定性，pH值在7-9.5范围内，人血清白蛋白比例越大，产品稳定性越好。

[0146] 实施例9

[0147] 称取美洛昔康0.20g，加入100ml0.008mol/L NaOH溶液，在60℃下溶解，得到澄清黄绿色溶液，用0.22 μm PES滤膜过滤。

[0148] 样品1-6配制：各取上述溶液8ml于6个西林瓶中，分别在每个西林瓶中加入0.5ml人血清白蛋白溶液(20%)混匀。用20mg/mL柠檬酸溶液分别调pH至6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5。

[0149] 将以上溶液观察可见异物。实验结果如表9所示：

[0150] 表9实施例9pH值和人血清白蛋白溶液对透明度的影响

样品	pH	美洛昔康： 人血清白蛋白（重量比）	澄明度
1	6.0	1: 6.25	不澄明，有可见异物颗粒
2	6.5		1小时内出现可见异物颗粒
3	7.0		6小时内澄清，无可见异物
4	7.5		6小时内澄清，无可见异物
5	8.0		6小时内澄清，无可见异物
6	8.5		6小时内澄清，无可见异物

[0151] 由上表可知，当美洛昔康和人血清白蛋白比例一定时，pH值在6-8.5范围内，样品溶解度随pH值增大而增加，pH值7-8.5时，无明显差异。

[0152] 实施例10

[0153] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	640mg
人血清白蛋白溶液（20%）	17.78ml
甘露醇	6756mg
水	加至 341.97g

[0154] 配制方法：称量美洛昔康640mg，加入到装有304ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。常温下加入17.78ml人血清白蛋白溶液(20%)与6756mg甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.34，最后加入纯化水定重至341.97g。用0.22 μm PES滤膜过滤药液，灌装8.48ml于20ml西林瓶，共40瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0155] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物；澄清溶液的pH值为8.28，浓度约为3.17mg/ml。

[0156] 实施例11

[0157] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	800mg
人血清白蛋白溶液（20%）	25ml
甘露醇	8.5g
水	加至 429.25g

[0158] 配制方法：称量美洛昔康800mg，加入到装有360ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入25ml人血清白蛋白溶液(20%)与8.5g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.24，最后加入纯化水定重至429.25g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装8.08ml于20ml西林瓶，共50瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0159] 冻干后取2瓶样品各用5ml生理盐水溶解，取一瓶放置2-8℃冰箱，一瓶放在室温中观察澄明度。

[0160] 两瓶样品均在8h内澄清，在观察24h后出现可见异物，浓度约为3.01mg/ml。

[0161] 实施例12

[0162] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	240mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	7.5ml
乳糖	2.55g
水	加至 128.775g

[0163] 配制方法：称量美洛昔康240mg，加入到装有108ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入7.5ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.55g乳糖搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.27，最后加入纯化水定重至128.775g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装8.08ml于20ml西林瓶，共15瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0164] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时内澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.11，浓度约为3.01mg/ml。

[0165] 实施例13

[0166] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	320mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	10ml
甘露醇	3.42g
水	加至 171.76g

[0167] 配制方法：称量美洛昔康320mg，加入到装有144ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入10ml人血清白蛋白溶液(20%)

与3.42g甘露醇搅拌混匀(温度为常温),然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.23,最后加入纯化水定重至171.76g。取10ml药液测中间体密度,为1.01mg/ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液,灌装8.08ml于20ml西林瓶,共19瓶。冻干30小时后,得到淡黄色固体冻干粉。

[0168] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后,得到一澄清溶液,并在8小时内澄清,无可见异物。澄清溶液的pH值为8.28,浓度约为3.01mg/ml。

[0169] 实施例14

[0170] 一种美洛昔康冻干粉,其处方如下:

美洛昔康	320mg
人血清白蛋白溶液(20%)	10ml
水	加至171.76g

[0171] 配制方法:称量美洛昔康320mg,加入到装有144ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解,冷却备用。加入10ml人血清白蛋白溶液(20%)搅拌混匀(温度为常温),然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.25,最后加入纯化水定重至171.76g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液,灌装8.06ml于20ml西林瓶,共19瓶。冻干30小时后,得到淡黄色固体冻干粉。

[0172] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后,得到一澄清溶液,并在8小时内澄清,无可见异物。澄清溶液的pH值为7.96,浓度约为3.00mg/ml。

[0173] 实施例15

[0174] 一种美洛昔康冻干粉,其处方如下:

美洛昔康	192mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	6ml
甘露醇	2.04g
水	加至 102ml

[0175] 配制方法:称量美洛昔康192mg,加入到装有96ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解,冷却备用。加入6ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.04g甘露醇搅拌混匀(温度为常温),然后用适量0.008mol/L NaOH溶液调pH至8.07,最后加入纯化水定量至102ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液,灌装7.98ml于20ml西林瓶,共12瓶。冻干30小时后,得到淡黄色固体冻干粉。

[0176] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时内澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.96，浓度约为3.00mg/ml。

[0177] 实施例16

[0178] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	240mg
人血清白蛋白溶液(20%)	8ml
水	加至128ml

[0179] 配制方法：称量美洛昔康240mg，加入到装有120ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入8ml人血清白蛋白溶液(20%)搅拌混匀(温度为常温)，测pH为8.15，最后加入纯化水定量至128ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装8.07ml于20ml西林瓶，共14瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0180] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时内澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.18，浓度约为3.03mg/ml。

[0181] 实施例17

[0182] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	240mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	8ml
甘露醇	2.56g
水	加至 128ml

[0183] 配制方法：称量美洛昔康240mg，加入到装有120ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入8ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.56g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，测pH为8.28，最后加入纯化水定量至128ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装8.07ml于20ml西林瓶，共14瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0184] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时内澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.05，浓度约为3.03mg/ml。

[0185] 实施例18

[0186] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	240mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	8ml
乳糖	2.56g
水	加至 128ml

[0187] 配制方法：称量美洛昔康240mg，加入到装有120ml NaOH(0.008mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入8ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.56g乳糖搅拌混匀(温度为常温)，测pH为8.27，最后加入纯化水定量至128ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装8.07ml于20ml西林瓶，共14瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0188] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时内澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.89，浓度约为3.03mg/ml。

[0189] 实施例19

[0190] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	405mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	5ml
甘露醇	1900mg
水	加至 95ml

[0191] 配制方法：称量美洛昔康960mg，加入到装有209.1ml NaOH(0.015mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。从以上所得药液取88.2ml于一烧杯中，加入5ml人血清白蛋白溶液(20%)与1.9g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.015mol/L NaOH溶液调pH至8.35，最后加入纯化水定量至95ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装7.04ml于20ml西林瓶，共13瓶。冻干27小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0192] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.07，浓度约为3.00mg/ml。

[0193] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.13，浓度约为6.00mg/ml。

[0194] 实施例20

[0195] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	360mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	5ml
甘露醇	1700mg
水	加至 85ml

[0196] 配制方法：称量美洛昔康960mg，加入到装有209.1ml NaOH(0.015mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。从以上所得药液取78.4ml于一烧杯中，加入5ml人血清白蛋白溶液(20%)与1.7g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.1mol/L NaOH溶液调pH至8.38，最后加入纯化水定量至85ml。用0.22 μm PES滤膜过滤药液，灌装7.08ml于20ml西林瓶，共14瓶。冻干27小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0197] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.05，浓度约为3.00mg/ml。

[0198] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.11，浓度约为6.00mg/ml。

[0199] 实施例21

[0200] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	360mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	5ml
甘露醇	1900mg
水	加至 95ml
20mg/mL 柠檬酸溶液	0.5ml

[0201] 配制方法：称量美洛昔康360mg，加入到装有88.2ml NaOH(0.015mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入5ml人血清白蛋白溶液(20%)与1.9g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用0.5ml20mg/mL柠檬酸溶液调pH至8.26，最后加入纯化水定量至95ml。用0.22 μm PES滤膜过滤药液，灌装7.92ml于20ml西林瓶，共11瓶。冻干27.5小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0202] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.46，浓度约为6.00mg/ml。

[0203] 实施例22

[0204] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	1000mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	11.1ml
甘露醇	3166mg
水	加至 211.1ml

[0205] 配制方法：称量美洛昔康1000mg，加入到装有185ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入11.1ml人血清白蛋白溶液(20%)与3.166g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.017mol/L NaOH溶液调pH至8.29，最后加入纯化水定量至211.1ml。取10ml药液测密度，为1.01mg/ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.46ml于20ml西林瓶，共28瓶。冻干23.5小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0206] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.89，浓度约为3.06mg/ml。

[0207] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.99，浓度约为6.12mg/ml。

[0208] 实施例23

[0209] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	500mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	5.56ml
甘露醇	1g
水	加至 100ml

[0210] 配制方法：称量美洛昔康1000mg，加入到装有186ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入11.1ml人血清白蛋白溶液(20%)搅拌混匀(温度为常温)，然后测pH为8.21，最后加入纯化水定量至211.1ml。往以上溶液取100ml到一烧杯中，加入1.0g甘露醇搅拌溶解。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.34ml于20ml西林瓶，共15瓶。冻干24.5小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0211] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.83，浓度约为6.34mg/ml。

[0212] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.72，浓度约为3.17mg/ml。

[0213] 实施例24

[0214] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	1575mg
人血清白蛋白溶液（20%）	17.5ml
甘露醇	4.9875g
水	加至 335.825g

[0215] 配制方法：称量美洛昔康1.575g，加入到装有292.95ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入17.5ml人血清白蛋白溶液(20%)与4.9875g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.017mol/L NaOH溶液调pH至8.30，最后加入纯化水定重至335.82g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.74ml于20ml西林瓶，共47瓶。冻干26小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0216] 冻干后产品加入10毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.91，浓度约为3.16mg/ml。

[0217] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物，如图1所示。澄清溶液的pH值为8.01，浓度约为6.32mg/ml。

[0218] 实施例25

[0219] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	3150mg
人血清白蛋白溶液（20%）	35ml
甘露醇	9.975g
水	加至 671.65g

[0220] 配制方法：称量美洛昔康3.15g，加入到装有585.9ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入35ml人血清白蛋白溶液(20%)与9.975g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.017mol/L NaOH溶液调pH至8.33，最后加入纯化水定重至671.65g。取10ml药液测密度，为1.096mg/ml。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.68ml于20ml西林瓶，共96瓶。冻干27小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0221] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为7.77，浓度约为6.27mg/ml。

[0222] 实施例26

[0223] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	250mg
人血清白蛋白溶液（20%）	2.78ml
甘露醇	0.95g
水	加至 53.30g

[0224] 配制方法：称量美洛昔康250mg，加入到装有47ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入2.78ml人血清白蛋白溶液(20%)与0.95g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.017mol/L NaOH溶液调pH至9.0，最后加入纯化水定重至53.30g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装5.28ml于20ml西林瓶，共9瓶。冻干16.5小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0225] 冻干后产品加入4.16毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.25，浓度约为5.95mg/ml。

[0226] 实施例27

[0227] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	250mg
人血清白蛋白溶液（20%）	2.78ml
甘露醇	0.95g
水	加至 53.30g

[0228] 配制方法：称量美洛昔康250mg，加入到装有47ml NaOH(0.017mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入2.78ml人血清白蛋白溶液(20%)与0.95g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.017mol/L NaOH溶液调pH至9.5，最后加入纯化水定重至53.30g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装5.28ml于20ml西林瓶，共9瓶。冻干16.5小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0229] 冻干后产品加入4.16毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.7，浓度约为5.95mg/ml。

[0230] 实施例28

[0231] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	500mg
人血清白蛋白溶液（20%）	5.56ml
甘露醇	2.005g
水	加至 106.61g

[0232] 配制方法：称量美洛昔康500mg，加入到装有94ml NaOH(0.019mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入5.56ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.005g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.1mol/L NaOH溶液调pH至8.8，最后加入纯化水定重至106.61g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.42ml于50ml西林瓶，共14瓶。冻干16.16小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0233] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，得到一澄清溶液，并在8小时保持澄清，无可见异物。澄清溶液的pH值为8.75，浓度约为6.02mg/ml。

[0234] 实施例29

[0235] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	508mg
人血清白蛋白溶液（20%）	5.56ml
甘露醇	2.005g
水	加至 106.61g

[0236] 配制方法：称量美洛昔康508mg，加入到装有94ml NaOH(0.021mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入5.56ml人血清白蛋白溶液(20%)与2.005g甘露醇搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量1mol/L HCL溶液调pH至8.67，最后加入纯化水定重至106.61g。用0.22 μ m PES滤膜过滤药液，灌装6.38ml于20ml西林瓶，共10瓶。冻干16小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0237] 冻干后产品加入5毫升生理盐水复溶后，pH为8.42，并保持8h澄清，浓度约为6.08mg/ml。

[0238] 实施例30

[0239] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	1575mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	17.5ml
甘露醇	6.3g
水	加至 334g

[0240] 配制方法：称量美洛昔康1575mg，加入到6300mg甘露醇中，充分混合均匀后加入到210ml NaOH(0.03mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入17.5ml人血白蛋白溶液(20%)搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.2mol/L HCl溶液调pH至8.5，最后加入注射用水定重至334g。用0.22umPES滤膜过滤药液，8h澄清，灌装6.63ml于20ml西林瓶，共50瓶。冻干25小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0241] 冻干后产品加入5ml生理盐水复溶后，pH为8.10，并保持8h澄清，浓度约为6.25mg/ml。

[0242] 实施例31

[0243] 一种美洛昔康冻干粉，其处方如下：

美洛昔康	1575mg
人血清白蛋白溶液 (20%)	30ml
甘露醇	6.3g
水	加至 334g

[0244] 配制方法：称量美洛昔康1575mg，加入到6300mg甘露醇中，充分混合均匀后加入到210ml NaOH(0.03mol/L)溶液的烧杯中在60℃下搅拌并完全溶解，冷却备用。加入30ml人血白蛋白溶液(20%) 搅拌混匀(温度为常温)，然后用适量0.2mol/L HCl溶液调pH至8.0，最后加入注射用水定重至334g。用0.22umPES滤膜过滤药液，8h澄清。灌装6.81ml于20ml西林瓶，共48瓶。冻干30小时后，得到淡黄色固体冻干粉。

[0245] 冻干后产品加5ml生理盐水复溶后，药液8h保持澄清，浓度约为6.42mg/ml。

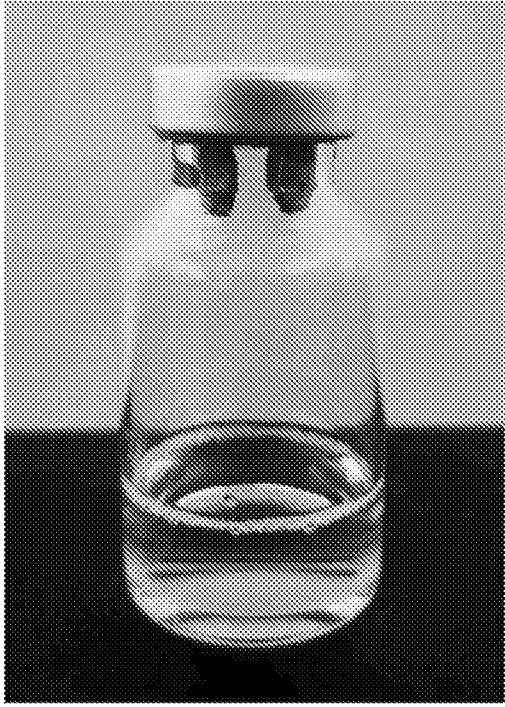
[0246] 上述实施方式仅为本发明的优选实施方式，不能以此来限定本发明保护的范围，本领域的技术人员在本发明的基础上所做的任何非实质性的变化及替换均属于本发明所要求保护的范围。

## 权利要求书

- [权利要求 1] 一种美洛昔康组合物，其特征在于：包含美洛昔康和人血白蛋白，所述美洛昔康和人血白蛋白具有1:0.1至1:100的重量比。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述组合物的pH为6.0~10.0。
- [权利要求 3] 根据权利要求2所述的美洛昔康组合物，其特征在于：还含有pH调节剂；所述pH调节剂为碱性pH调节剂和/或酸性pH调节剂。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、乙二胺、二乙醇胺、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、Tris、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、甘氨酸或葡甲胺中的一种或任意两种以上的混合；所述酸性pH调节剂选自抗坏血酸、乳酸、苹果酸、山梨酸、富马酸、枸橼酸、酒石酸、琥珀酸、盐酸、磷酸或醋酸中的一种或任意两种以上的混合。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述美洛昔康在组合物中的浓度为0.1~30mg/ml。
- [权利要求 6] 根据权利要求1所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述组合物为水性制剂，所述水性制剂基本上不含除了水以外的溶剂，且不含表面活性剂。
- [权利要求 7] 根据权利要求6所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述水性制剂为澄明水性溶液。
- [权利要求 8] 根据权利要求1所述的美洛昔康组合物，其特征在于：所述组合物还包含有赋形剂，所述赋形剂选自甘露醇、山梨醇、肌醇、右旋糖苷、麦芽糊精、 $\beta$ -环糊精、聚乙二醇-4000、聚氧乙烯吡咯烷酮、蔗糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖、海藻糖、氯化钠、氯化钾、氯化钙、磷酸二氢钠、水解明胶、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺或谷氨酸钠中的一种或几种；优选为甘露醇。

- [权利要求 9] 一种美洛昔康组合物的制备方法，其特征在于：包括如下步骤：  
将美洛昔康、赋形剂和人血白蛋白溶于0.001 ~ 0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0 ~ 10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物；  
或者所述制备方法包括如下步骤：将美洛昔康溶于0.001 ~ 0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入赋形剂和人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0 ~ 10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物；  
或者所述制备方法包括如下步骤：  
先将美洛昔康分散于赋形剂中，形成混合物，将混合物溶于0.001 ~ 0.1mol/L氢氧化钠溶液中，再加入人血白蛋白，搅拌溶解后，加入适量pH调节剂调节溶液pH至6.0 ~ 10.0，补加水定重至总配制量，除菌过滤，得到美洛昔康组合物。
- [权利要求 10] 一种美洛昔康冻干粉，其特征在于：其是采用如权利要求1 ~ 8中任一项所述的美洛昔康组合物冻干制备而成的。
- [权利要求 11] 如权利要求10所述的美洛昔康冻干粉，其特征在于：所述冻干粉复溶后为澄明溶液。
- [权利要求 12] 如权利要求10所述的美洛昔康冻干粉，其特征在于：所述冻干粉复溶后药液的pH为6.5 ~ 9.0。
- [权利要求 13] 如权利要求1 ~ 8中任一项所述的美洛昔康组合物在制备药物中的应用，其特征在于：所制备的药物为用于治疗术后镇痛、癌症痛、类风湿性关节炎、疼痛性骨关节炎的药物。

[图 1]



细则 26,  
01.03.2024

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/077688

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K9/08(2006.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61K31/5415(2006.01)i; A61K47/42(2017.01)i; A61P29/00(2006.01)n		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度, BAIDU, 百度学术, BAIDU SHCOLAR, 读秀, DUXIU: 美洛昔康, 白蛋白, 人血白蛋白, 血清白蛋白, 表面活性剂, 澄清, 澄明, 水溶性, 溶解性, 冻干, 甘露醇, 氢氧化钠, 柠檬酸, 酸, 碱, Meloxicam, MX, MEL, 71125-38-7, HSA, MEL-HSA, human serum albumin, serum albumin, Solubility, mannitol, clarification, clarify, citric acid, acid, sodium hydroxide, base, hydroxide, alkali, surface active agent		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 116270449 A (ZHUHAI BEIHAI BIOTECH CO., LTD.) 23 June 2023 (2023-06-23) claims 1-13	1-13
X	KATONA, G. et al. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" <i>pharmaceutics</i> , Vol. 12, No. 97, 25 January 2020 (2020-01-25), pages 1-22	1-12
Y	KATONA, G. et al. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" <i>pharmaceutics</i> , Vol. 12, No. 97, 25 January 2020 (2020-01-25), pages 1-22	(13)
X	AKEL, H. et al. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 21 May 2021 (2021-05-21), pages 1-13	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 May 2024		28 May 2024
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		
		Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AKEL, H. et al. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 21 May 2021 (2021-05-21), pages 1-13	(13)
X	KATONA, G. et al. "Development of In Situ Gelling Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticle Formulation for Nose-to-Brain Application" <i>pharmaceutics</i> , Vol. (13), No. 646, 01 May 2021 (2021-05-01), pages 1-22	1, 3-4, 8, 9
Y	KATONA, G. et al. "Development of In Situ Gelling Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticle Formulation for Nose-to-Brain Application" <i>pharmaceutics</i> , Vol. (13), No. 646, 01 May 2021 (2021-05-01), pages 1-22	(13)
X	FENG, Liandong et al. "Intracellular Bottom-up Synthesis of Ultrasmall CuS Nanodots in Cancer Cells for Simultaneous Photothermal Therapy and COX-2 Inactivation" <i>Advanced Functional Materials</i> , 31 December 2021 (2021-12-31), pages 1-6	1,6
Y	FENG, Liandong et al. "Intracellular Bottom-up Synthesis of Ultrasmall CuS Nanodots in Cancer Cells for Simultaneous Photothermal Therapy and COX-2 Inactivation" <i>Advanced Functional Materials</i> , 31 December 2021 (2021-12-31), pages 1-6	(13)
Y	李健和 等 (LI, Jianhe et al.). "美洛昔康制剂的研究开发及临床应用进展 (Non-official translation: Research and Development of Meloxicam Preparation and Progress in Its Clinical Application)" <i>中国药房 (China Pharmacy)</i> , Vol. 24, No. 02, 26 February 2013 (2013-02-26), pages 162-167	(13)
A	WO 2019037757 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 28 February 2019 (2019-02-28) claims 1 and 2	1-5, 8-13
A	CN 114632065 A (ZHUHAI BEIHAI BIOTECH CO., LTD.) 17 June 2022 (2022-06-17) claims 1, 3-5, 8-11, and 13, and description, paragraphs [0120]-[0135], [0185]-[0199], [0449], and [0465]	1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/077688**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 116270449 A	23 June 2023	None	
WO 2019037757 A1	28 February 2019	None	
CN 114632065 A	17 June 2022	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K9/08(2006.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61K31/5415(2006.01)i; A61K47/42(2017.01)i; A61P29/00(2006.01)n</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT,WPABS,WPABSC,ENTXT,ENTXTC,DWPI,VCN,VEN,CJFD,CNKI,ISI-WEB OF SCIENCE,PUBMED,BING,STNnext,百度,百度学术,读秀,美洛昔康,白蛋白,人血白蛋白,血清白蛋白,表面活性剂,澄清,澄明,水溶性,溶解性,冻干,甘露醇,氢氧化钠,柠檬酸,酸,碱,Meloxicam,MX,MEL,71125-38-7,HSA,MEL-HSA,human serum albumin,serum albumin,Solubility,mannitol,clarification,clarify,citric acid,acid,sodium hydroxide,base,hydroxide,alkali,surface active agent</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 116270449 A (珠海贝海生物技术有限公司) 2023年6月23日 (2023 - 06 - 23) 权利要求1-13</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>AKEL, H. 等. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" International Journal of Pharmaceutics, 2021年5月21日 (2021 - 05 - 21), 第1-13页</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 116270449 A (珠海贝海生物技术有限公司) 2023年6月23日 (2023 - 06 - 23) 权利要求1-13	1-13	X	KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页	1-12	Y	KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页	13	X	AKEL, H. 等. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" International Journal of Pharmaceutics, 2021年5月21日 (2021 - 05 - 21), 第1-13页	1
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 116270449 A (珠海贝海生物技术有限公司) 2023年6月23日 (2023 - 06 - 23) 权利要求1-13	1-13															
X	KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页	1-12															
Y	KATONA, G. 等. "Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach" pharmaceutics, 第12卷, 第97期, 2020年1月25日 (2020 - 01 - 25), 第1-22页	13															
X	AKEL, H. 等. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" International Journal of Pharmaceutics, 2021年5月21日 (2021 - 05 - 21), 第1-13页	1															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"p" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年5月22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年5月28日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>李濯冰</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961849</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	AKEL, H. 等. "A comparison study of lipid and polymeric nanoparticles in the nasal delivery of meloxicam: Formulation, characterization, and in vitro evaluation" International Journal of Pharmaceutics, 2021年5月21日 (2021 - 05 - 21), 第1-13页	13
X	KATONA, G. 等. "Development of In Situ Gelling Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticle Formulation for Nose-to-Brain Application" pharmaceutics, 第13卷, 第646期, 2021年5月1日 (2021 - 05 - 01), 第1-22页	1,3-4,8,9
Y	KATONA, G. 等. "Development of In Situ Gelling Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticle Formulation for Nose-to-Brain Application" pharmaceutics, 第13卷, 第646期, 2021年5月1日 (2021 - 05 - 01), 第1-22页	13
X	FENG, Liandong 等. "Intracellular Bottom-up Synthesis of Ultrasmall CuS Nanodots in Cancer Cells for Simultaneous Photothermal Therapy and COX-2 Inactivation" ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1-6页	1,6
Y	FENG, Liandong 等. "Intracellular Bottom-up Synthesis of Ultrasmall CuS Nanodots in Cancer Cells for Simultaneous Photothermal Therapy and COX-2 Inactivation" ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1-6页	13
Y	李健和 等. "美洛昔康制剂的研究开发及临床应用进展" 中国药房, 第24卷, 第02期, 2013年2月26日 (2013 - 02 - 26), 第162-167页	13
A	WO 2019037757 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2019年2月28日 (2019 - 02 - 28) 权利要求1,2	1-5,8-13
A	CN 114632065 A (珠海贝海生物技术有限公司) 2022年6月17日 (2022 - 06 - 17) 权利要求1,3-5,8-11,13, 说明书第[0120]-[0135],[0185]-[0199],[0449],[0465]	1-13

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/077688

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 116270449 A	2023年6月23日	无	
WO 2019037757 A1	2019年2月28日	无	
CN 114632065 A	2022年6月17日	无	