

(74) 代理人: 北京精金石知识产权代理有限公司(JJS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市海淀区知春路1号学院国际大厦1510张黎, Beijing 100191 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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))。

(57) 摘要: 一种纳曲酮植入剂的制备方法, 包括以下步骤: (1)将纳曲酮和聚乳酸溶于有机溶剂中, 形成微球, 干燥备用; (2)将纳曲酮微球置于加热的压片模具中进行压片, 得纳曲酮植入片; (3)聚乳酸溶于有机溶剂中, 形成包膜溶液, 置于包膜池中, 将纳曲酮植入片浸泡于包膜溶液中, 然后进行悬空干燥。在压片时还可加入一定量纳曲酮晶体, 有效避免了压片过程中纳曲酮微球破裂的问题, 特殊的包膜工艺与悬空干燥装置, 也显著提高了包膜的完整性与均一性, 纳曲酮植入剂制备方法成品率达到99%以上。

一种纳曲酮植入剂的制备方法

技术领域

本发明属于药品制备领域，具体涉及一种纳曲酮植入剂的制备方法。

5 背景技术

海洛因等药物和酒精滥用是全球性公害，近年在我国重新蔓延，并有逐年上升的趋势。对于成瘾者的脱毒治疗，不论予以何种方式，其复吸率均高达 90-95%。为了降低复吸率，目前在国际上常采用两种在药理作用上完全相反的措施：一种是用阿片受体激动剂如美沙酮、LAAM 维持治疗；一种是用阿片受体拮抗剂如纳曲酮。前者实质上是以替代为目标的姑息措施，而后者方案则体现了生物医学方法预防复吸的积极努力。

纳曲酮，化学名为 17-环丙甲基-4,5 α -环氧-3,14 二羟基吗啡喃-6-酮，为外源性阿片类物质的药效阻断。纳曲酮最初在 1965 年合成，70 年代到 80 年代初的试验表明，纳曲酮可以帮助消除对毒品的渴求及觅药行为，从而防止复吸。纳曲酮在 1984 年获得美国 FDA 批准，用于阿片类成瘾患者防复吸治疗。中国在 1995 年由军事医学科学院毒物药物研究所仿制纳曲酮成功，已批准上市销售的剂型是口服的盐酸纳曲酮片。虽然纳曲酮的口服吸收好，但是其易受明显的首过效应影响，而其口服的生物利用度大约在 5%到 40%之间。纳曲酮的活性由它的母体结构和 6- β -纳曲醇代谢物而产生，其母体结构和代谢物主要经肾脏排出（剂量的 53%到 79%）。纳曲酮和 6- β -纳曲醇的平均消除半衰期分别是 4 小时和 13 小时。并且据报道，大多数严重依赖阿片类药物的患者经常忘记或故意选择不服用药物，使其无法克服依赖性。

因此，为了避免上述问题，研制一种长效、缓释制剂具有显著的临床意义。Lance L Goberman 在 W01998030171 中首次报道了纳曲酮植入剂，将纳曲酮包埋在硬脂酸镁复合物中，可在 5-6 周内实现纳曲酮的缓释。俄罗斯上市的“Prodetoxone pellets”也是一种纳曲酮植入片，能在 12 至 14 周有效地阻断阿片类药物。GO-Medical Industries 公司的 George O'Neill 博士开发了另一种纳曲酮植入剂，其中将纳曲酮包埋在可生物降解的聚合物微球基质中。据报道这些植入物可以在 5-12 个月或更长时间内持续释放纳曲酮。

中国专利申请 CN102512399A 公开了一种长效纳曲酮植入剂，其含有聚乳酸和纳曲酮制成缓释微球，再通过压片包膜形成最终的植入片，同样的，中国专利 CN1973840A 公开了一种用于戒毒的长效缓释制剂，其同样采用纳曲酮和聚乳酸组成的微球经压片包膜制成。但是在上述现有技术中，纳曲酮植入剂的制备工艺存在诸多缺陷，如压片过程易导致纳曲酮微球

破裂，在体内释放时发生突释，又如，包膜的完整性难以控制也会影响最终产品的缓释效果，目前已上市的纳曲酮植入剂大多在植入体内 24h 后才能在血液中检测到药物，药物起效慢。

发明内容

- 5 基于上述现有技术的缺陷，本发明提供一种纳曲酮植入剂的制备方法，该方法通过在压片过程中混入一定量纳曲酮晶体，并控制一定的压片温度，使其与纳曲酮微球融合形成骨架支撑结构，避免压片时纳曲酮微球的破裂，保证植入剂中药物均匀分布；另一方面，在包膜过程中采用特殊的包膜池装置及悬空干燥方式，有效避免药片之间因互相粘连而破坏包膜的完整性。
- 10 本发明提供一种纳曲酮植入剂的制备方法，包括以下步骤：
- (1) 制备纳曲酮微球：将纳曲酮和聚乳酸溶于有机溶剂中，形成微球，干燥备用；
 - (2) 压片：将纳曲酮微球置于加热的压片模具中进行压片，得纳曲酮植入片；
 - (3) 包膜：聚乳酸溶于有机溶剂中，形成包膜溶液，置于包膜池中，将纳曲酮植入片浸泡于包膜液中进行包膜，然后悬空干燥。
- 15 进一步地，所述步骤（1）和步骤（3）中聚乳酸相同，均选自 L-聚乳酸、D-聚乳酸、DL-聚乳酸、聚丙交酯乙交酯中的一种或多种。
- 更进一步地，所述步骤（1）和步骤（3）中聚乳酸为 DL-聚乳酸。
- 更进一步地，所述步骤（1）和步骤（3）中聚乳酸分子量为 5-9 万，其中步骤（1）中纳曲酮和聚乳酸溶于有机溶剂，制成溶液的浓度为 15-25%；步骤（3）中包膜溶液的浓度为 5-20 9%。
- 进一步地，所述步骤（1）中纳曲酮和聚乳酸的质量比为：0.5-1.8:1。
- 更进一步地，所述步骤（1）中纳曲酮和聚乳酸的质量比为：0.8-1.5:1。
- 进一步的，所述步骤（1）中有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯中的一种或两种。
- 进一步地，所述步骤（1）中纳曲酮和聚乳酸溶于有机溶剂，在 35-40°C 条件下搅拌，形
- 25 成微球。
- 进一步地，所述步骤（1）得到的纳曲酮微球直径为 50-300 μ m。
- 进一步地，所述步骤（2）中压片前可先将纳曲酮微球与纳曲酮晶体混合，再置于加热的压片模具中进行压片。
- 进一步地，所述纳曲酮晶体可以按照常规方法制备，也可以按照下述方法制备：盐酸纳
- 30 曲酮加水溶解，再加入 NaHCO₃ 溶液混匀，用二氯甲烷萃取 3-4 次，萃取液浓缩、干燥，即

得。

更进一步地,所述步骤(2)中盐酸纳曲酮中加入 15-20 倍体积水溶解,加入等体积 NaHCO_3 溶液。

更进一步地,所述步骤(2)中 NaHCO_3 溶液的质量百分浓度为 3-4%。

5 进一步地,所述纳曲酮晶体长度为 5-50 μm 。

更进一步地,所述纳曲酮晶体长度为 10-30 μm 。

进一步地,所述纳曲酮微球和纳曲酮晶体按照质量比为 100:10-20 进行混合。

更进一步地,所述纳曲酮微球和纳曲酮晶体按照质量比为 100:12-15 进行混合。

进一步地,所述步骤(2)压片模具加热至 35-50 $^{\circ}\text{C}$ 。

10 更进一步地,所述步骤(2)压片模具加热至 37-40 $^{\circ}\text{C}$ 。

进一步的,所述步骤(2)中压片的压力为 8-15KN。

更进一步地,所述步骤(2)中压片的压力为 11-13KN。

进一步地,所述步骤(3)中包膜池内侧设置带有小孔的液池管道,液池管道浸泡于所述包膜溶液中。

15 更进一步地,所述液池管道的小孔密度至少为 100 个/30cm 管长,孔径 1.5-2.5mm,以便包膜溶液进入液池管道内部对植入片进行包膜。

进一步地,所述步骤(2)中纳曲酮植入片通过在外部驱动力从液池管道一端移动至另一端实现浸泡包膜。

20 更进一步地,所述液池管道入口处比出口处直径大 0.5-1.5mm,所述液池管道出口处直径比纳曲酮植入片直径大 1.5-2mm。

更进一步地,所述液池管道入口处比出口处直径大 0.8-1.2mm,所述液池管道出口处直径比纳曲酮植入片直径大 1.5-1.8mm。

更进一步地,所述液池管道入口处比出口处直径大 0.9mm,所述液池管道出口处直径比纳曲酮植入片直径大 1.5mm。

25 进一步地,所述步骤(3)中纳曲酮植入片在液池管道中通过包膜溶液的时间为 15-50s。

更进一步地,所述步骤(3)中纳曲酮植入片在液池管道中通过包膜溶液的时间为 30s。

进一步地,所述步骤(3)中包膜过程温度为 33-40 $^{\circ}\text{C}$ 。

更进一步地,所述步骤(3)中包膜过程温度为 37 $^{\circ}\text{C}$ 。

更进一步地,所述步骤(3)中悬空干燥温度为 18-24 $^{\circ}\text{C}$ 。

30 更进一步地,所述步骤(3)中悬空干燥温度为 20 $^{\circ}\text{C}$ 。

更进一步地,所述步骤(3)中悬空干燥时间为 15-45s。

更进一步地，所述步骤（3）中悬空干燥时间为 30s。

更进一步地，所述步骤（3）在悬空干燥后，还需在 30-50°C 下真空干燥 48-50h。

本发明还提供上述制备方法制备得到的纳曲酮植入剂。

本发明的有益效果为：

5 （1）本发明在纳曲酮压片工艺中可以加入适量的纳曲酮晶体，使其与纳曲酮微球充分混合均匀，形成骨架结构，避免了压片过程中纳曲酮微球碎裂，进而导致药物在植入片中分布不均匀，在体内出现突释等现象。

 （2）合理控制压片温度，使纳曲酮微球和纳曲酮晶体都能得到加热而产生微小的相熔而连接成一个整体，从内支撑整个药片，防止液体渗入微球体后，微球体的崩塌造成药物突释，
10 大大提高了产品的成品率。

 （3）本发明提供的纳曲酮植入剂的压片工艺没有对微球进行清洗，避免了清洗工艺中纳曲酮的损失，而经过本工艺后，有机溶剂等残留达标，保证药物安全性；另一方面，压片使得植入剂的体积更小，在一定体积内保证植入剂中的含药量更高，显著提高药效。

 （4）本发明通过液池管道包膜以及悬空干燥的方式，使得粘度较大的 PLA 能均匀包裹
15 在纳曲酮植入剂表面，有效避免了互相之间的粘连引起的包膜不完整问题；同时，本发明包膜温度和包膜时间对包膜的质量有较大影响，由于 PLA 粘度较大，很难在植入剂表面形成均匀的薄膜，因此严格控制包膜的温度和时间有利于形成较薄的包膜，且包膜的完整度达到 99% 以上。

 （5）本发明包膜工艺选用的聚乳酸分子量为 5-9 万，聚乳酸的分子量对包膜后植入剂的
20 释放度有较大影响，分子量过小会导致释放过快，分子量过大则会导致药物难以释放，在体内 2-3 天后，血液中才能检测到药物，且药物释放速度无法治疗最低剂量，治疗效果较差。

附图说明

图 1 是包膜工艺所用包膜池和干燥装置设备示意图。

25 其中，1-包膜池 2-液池管道 3-植入剂 4-悬空干燥装置

图 2 是试验例 2 皮下植入纳曲酮植入剂后受试者血浆中纳曲酮的平均血药浓度-时间曲线图。

具体实施方式

30 **实施例 1 纳曲酮植入剂的制备方法**

具体步骤如下：

(1) 制备纳曲酮微球：将纳曲酮和聚乳酸（分子量：6万）按照质量比 1:1 溶于二氯甲烷中，形成溶液浓度为 20% 的溶液，37°C 搅拌，形成微球，悬浮于溶液中，滤过，真空干燥，备用；

其中，所述微球直径为 50-200 μm ；

5 (2) 制备纳曲酮晶体：盐酸纳曲酮加 20 倍水溶解，再加入等体积 3%NaHCO₃ 溶液混匀，用二氯甲烷萃取 3 次，萃取液浓缩、真空干燥，即得纳曲酮晶体；

其中，所述纳曲酮晶体长度为 10-30 μm 。

(3) 压片：将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:10 混合，边混合边震动，使晶体在微球中均匀分散，形成树枝状的自然分布，得到纳曲酮微球混
10 合物，加热压片模具至 40°C，在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片，压片压力为 13kN，得到纳曲酮植入片剂。

(4) 包膜：如附图 1 所示，将分子量为 6 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中，形成 6% 的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 30s，
15 温度为 37°C；包膜后的纳曲酮植入片转移至悬空干燥装置 4 中，于 20°C 悬空干燥 30s，再于 40°C 真空干燥 48h。

步骤 (4) 中液池管道 2 的小孔密度为 150 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处管道直径和出口处管道直径逐渐变小，入口处比出口处直径大 0.9mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳
20 曲酮植入片 3 直径大 1.5mm。

实施例 2 纳曲酮植入剂制备方法

(1) 制备纳曲酮微球：将纳曲酮和聚乳酸（分子量：5 万）按照质量比 0.6:1 溶于二氯甲烷中，形成溶液浓度为 20% 的溶液，35°C 搅拌，形成微球，悬浮于溶液中，滤过，真空干燥，
25 备用；

其中，所述微球直径为 50-180 μm ；

(2) 制备纳曲酮晶体：盐酸纳曲酮加 16 倍水溶解，再加入等体积 4%NaHCO₃ 溶液混匀，用二氯甲烷萃取 3 次，萃取液浓缩、真空干燥，即得纳曲酮晶体；

其中，所述纳曲酮晶体长度为 5-20 μm 。

(3) 压片：将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:15 混合，边混合边震动，使晶体在微球中均匀分散，形成树枝状的自然分布，得到纳曲酮微球混
30

合物，加热压片模具至 37°C，在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片，压片压力为 11kN，得到纳曲酮植入片剂。

(4) 包膜：如附图 1 所述，将分子量为 5 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中，形成 5%的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 50s，温度为 33°C；包膜后的纳曲酮植入片转移至悬空干燥装置 4 中于 24°C 悬空干燥 15s，再于 30°C 真空干燥 50h。

步骤 (4) 中液池管道 2 的小孔密度为 100 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处比出口处直径大 0.5mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳曲酮植入片 3 直径大 1.5mm。

实施例 3 纳曲酮植入剂制备方法

(1) 制备纳曲酮微球：将纳曲酮和聚乳酸（分子量：7 万）按照质量比 0.8:1 溶于乙酸乙酯中，形成溶液浓度为 18%的溶液，36°C 搅拌，形成微球，悬浮于溶液中，滤过，真空干燥，备用；

其中，所述微球直径为 50-200 μ m；

(2) 制备纳曲酮晶体：盐酸纳曲酮加 18 倍水溶解，再加入等体积 3%NaHCO₃ 溶液混匀，用二氯甲烷萃取 3 次，萃取液浓缩、真空干燥，即得纳曲酮晶体；

其中，所述纳曲酮晶体长度为 30-50 μ m。

(3) 压片：将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:14 混合，边混合边震动，使晶体在微球中均匀分散，形成树枝状的自然分布，得到纳曲酮微球混合物，加热压片模具至 38°C，在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片，压片压力为 15kN，得到纳曲酮植入片。

(4) 包膜：如附图 1 所述将分子量为 7 万的 DL-聚乳酸溶于乙酸乙酯中，形成 7%的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 5s，温度为 40°C；包膜后的纳曲酮植入片 3 转移至悬空干燥装置 4 中，于 18°C 悬空干燥 45s，再于 50°C 真空干燥 50h。

步骤 (4) 中液池管 2 的小孔密度为 250 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处比出口处直径大 0.8mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳曲酮植入片 3 直径大 1.8mm。

实施例 4 纳曲酮植入剂制备方法

(1) 将纳曲酮和聚乳酸(分子量: 7 万)按照质量比 1.5:1 溶于二氯甲烷中, 形成溶液浓度为 25% 的溶液, 40°C 搅拌, 形成微球, 悬浮于溶液中, 滤过, 真空干燥, 备用;

其中, 所述微球直径为 80-250 μm 。

5 (2) 盐酸纳曲酮加 17 倍水溶解, 再加入等体积 3.2%NaHCO₃ 溶液混匀, 用二氯甲烷萃取 4 次, 萃取液浓缩、真空干燥, 即得纳曲酮晶体;

其中, 纳曲酮晶体长度为 2-15 μm 。

(3) 压片: 将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:10 混合, 边混合边震动, 使晶体在微球中均匀分散, 形成树枝状的自然分布, 得到纳曲酮微球混
10 合物, 加热压片模具至 35°C, 在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片, 压片压力为 8kN, 得到纳曲酮植入片。

(4) 包膜: 如附图 1 所示, 将分子量为 9 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中, 形成 9% 的包膜溶液, 置于包膜池 1 中, 将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中, 通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜, 包膜时间为 35s,
15 温度为 38°C; 包膜后的纳曲酮植入片 3 转移至悬空干燥装置 4 中, 于 25°C 条件下进行悬空干燥 35s, 再于 34°C 真空干燥 48h。

步骤 (4) 中液池管道 2 的小孔密度为 200 个/30cm 管长, 液池管道 2 入口处管道直径和出口处管道直径逐渐变小, 入口处比出口处直径大 1.2mm, 所述液池管道 2 出口处直径比纳
20 曲酮植入片 3 直径大 1.8mm。

实施例 5 纳曲酮植入剂制备方法

(1) 将纳曲酮和聚乳酸按(分子量: 8 万)照质量比 1.8:1 溶于二氯甲烷中, 形成溶液浓度为 22% 的溶液, 37°C 搅拌, 形成微球, 悬浮于溶液中, 滤过, 真空干燥, 备用;

25 其中, 所述微球直径为 80-200 μm 。

(2) 盐酸纳曲酮加 15 倍水溶解, 再加入等体积 4%NaHCO₃ 溶液混匀, 用二氯甲烷萃取 3 次, 萃取液浓缩、干燥, 即得纳曲酮晶体;

纳曲酮晶体长度为 10-70 μm 。

(3) 压片: 将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:10 混合, 边混合边震动, 使晶体在微球中均匀分散, 形成树枝状的自然分布, 得到纳曲酮微球混
30 合物, 加热压片模具至 42°C, 在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片, 压片压力为 14kN, 得

到纳曲酮植入片剂。

(4) 包膜：如附图 1 所述，将分子量为 8 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中，形成 8%的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 40s，
5 温度为 36°C；包膜后的纳曲酮植入片 3 转移至悬空干燥装置 4 中，于 23°C条件下进行悬空干燥 40s，再于 48°C真空干燥 49h。

步骤 (4) 中液池管道 2 的小孔密度为 300 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处比出口处直径大 1.5mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳曲酮植入片 3 直径大 2mm。

10

实施例 6 纳曲酮植入剂制备方法

(1) 将纳曲酮和聚乳酸（分子量：6 万）按照质量比 1:1 溶于二氯甲烷中，形成溶液浓度为 20%的溶液，37°C搅拌，形成微球，悬浮于溶液中，滤过，真空干燥，备用；

其中，所述微球直径为 50-200 μ m。

15 (2) 加热压片模具至 40°C，在模具中进行纳曲酮微球的压片，压片压力为 13kN，得到纳曲酮植入片剂。

(3) 包膜：如附图 1 所示，将分子量为 6 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中，形成 6%的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 30s，
20 温度为 37°C；包膜后的纳曲酮植入片 3 转移至悬空干燥装置 4 中，于 20°C条件下进行悬空干燥 30s，再于 40°C真空干燥 48h。

步骤 (3) 中液池管道 2 的小孔密度为 400 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处管道直径和出口处管道直径逐渐变小，入口处比出口处直径大 0.9mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳
25 曲酮植入片 3 直径大 1.5mm。

对比例 1 纳曲酮植入剂制备方法

除步骤 (3) 压片温度为 50°C外，其余同实施例 1。

30 对比例 2 纳曲酮植入剂制备方法

增加微球的洗涤步骤，其余同实施例 1，具体如下：

(1) 制备纳曲酮微球：将纳曲酮和聚乳酸（分子量：6万）按照质量比 1:1 溶于二氯甲烷中，形成溶液浓度为 20% 的溶液，37°C 搅拌，形成微球，悬浮于溶液中，滤过，用蒸馏水洗涤，真空干燥，备用；

其中，所述微球直径为 50-200 μm ；

5 (2) 制备纳曲酮晶体：盐酸纳曲酮加 20 倍水溶解，再加入等体积 3%NaHCO₃ 溶液混匀，用二氯甲烷萃取 3 次，萃取液浓缩、干燥，即得纳曲酮晶体；

其中，所述纳曲酮晶体长度为 10-30 μm 。

(3) 压片：将步骤 (1) 的纳曲酮微球和步骤 (2) 的纳曲酮晶体按照质量比 100:10 混合，边混合边震动，使晶体在微球中均匀分散，形成树枝状的自然分布，得到纳曲酮微球混
10 合物，加热压片模具至 40°C，在模具中进行纳曲酮微球混合物的压片，压片压力为 13kN。

(4) 包膜：如附图 1 所示，将分子量为 6 万的 DL-聚乳酸溶于二氯甲烷中，形成 6% 的包膜溶液，置于包膜池 1 中，将纳曲酮植入片 3 推入包膜池 1 内部设置的均匀分布小孔的液池管道 2 中，通过外力将植入片 3 从液池管道 2 一端移至另一端进行包膜，包膜时间为 30s，温度为 37°C；包膜后的纳曲酮植入片转移至悬空干燥装置 4 中，于 20°C 条件下进行悬空干燥
15 30s，再于 40°C 真空干燥 48h。

步骤 (4) 中液池管道 2 的小孔密度为 500 个/30cm 管长，液池管道 2 入口处比出口处直径大 0.9mm，所述液池管道 2 出口处直径比纳曲酮植入片 3 直径大 1.5mm。

20 对比例 3 纳曲酮植入剂制备方法

除纳曲酮植入片在包膜池中浸泡时间为 50s 外，其余同实施例 1。

对比例 4 纳曲酮植入剂制备方法

除纳曲酮植入片在包膜池中包膜温度为 45°C 外，其余同实施例 1。

25

对比例 5 纳曲酮植入剂制备方法

除聚乳酸的分子量为 4 万外，其余同实施例 1。

对比例 6 纳曲酮植入剂制备方法

30 除纳曲酮微球与纳曲酮晶体的质量比为 100:5 外，其余同实施例 1。

试验例 1 各工艺得到的纳曲酮植入剂含药量、成品率和包膜厚度

纳曲酮植入剂质量标准测定，按照高效液相色谱法的测定方法，测定实施例 1-6，对比例 1-6 制得的植入剂的含药量。

同时统计各工艺制得的植入片的成品数与次品数，计算成品率。

5

表 1 不同工艺条件制得的植入片的含药量与成品率

分组	含药量 (%)	成品率 (%)	包膜厚度 (mm)
实施例 1	49.1	94	0.0023±0.0003
实施例 2	45.5	96	0.0025±0.0001
实施例 3	52.7	93	0.0028±0.0003
实施例 4	45.6	95	0.0020±0.0004
实施例 5	54.5	92	0.0029±0.0004
实施例 6	39.1	80	0.0022±0.0004
对比例 1	38.5	53	0.0032±0.0008
对比例 2	26.7	72	0.0030±0.0012
对比例 3	38.8	72	0.010±0.007
对比例 4	39.7	71	0.0012±0.010
对比例 5	38.7	73	0.009±0.017
对比例 6	42.3	83	0.0031±0.006

试验例 2 不同工艺制备的纳曲酮植入剂临床实验结果

将实施例 1、实施例 6 和对比例 1、对比例 5 制备的纳曲酮植入剂，以 10 粒皮下埋植给予患者，埋植后测定患者体内血药浓度，结果见附图 2。

10 结果表明，本发明提供的纳曲酮植入剂压片工艺能够有效提高药物缓释的效果，避免因微球塌陷而出现药物突释的现象。

上述详细说明是针对本发明其中之一可行实施例的具体说明，该实施例并非用以限制本发明的专利范围，凡未脱离本发明所为的等效实施或变更，均应包含于本发明技术方案的范围

15 围内。

权 利 要 求

1.一种纳曲酮植入剂的制备方法，包括以下步骤：

(1) 纳曲酮微球的制备：将纳曲酮和聚乳酸溶于有机溶剂中，形成微球，干燥备用；

(2) 压片：将纳曲酮微球置于加热的压片模具中进行压片，得纳曲酮植入片；

5 (3) 包膜：聚乳酸溶于有机溶剂中，形成包膜溶液，置于包膜池中，将纳曲酮植入片浸泡于包膜液中进行包膜，然后悬空干燥。

2.根据权利要求1所述的纳曲酮植入剂的制备方法，其特征在于，所述步骤(2)中可加入纳曲酮晶体，将纳曲酮微球与纳曲酮晶体混合后，置于加热的压片模具中进行压片，得纳曲酮植入片。

10 3. 根据权利要求2所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述步骤(2)纳曲酮微球和纳曲酮晶体按照质量比为100:10-20进行混合；优选地，所述步骤(2)纳曲酮微球和纳曲酮晶体按照质量比为100:12-15进行混合。

4. 根据权利要求1所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述步骤(2)压片模具加热至35-50°C；优选地，所述压片模具加热至37-40°C。

15 5. 根据权利要求1所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述步骤(3)中包膜池内侧设置带有小孔的液池管道，液池管道浸泡于所述包膜溶液中；所述液池管道的孔径密度至少为100个/30cm管长。

6. 根据权利要求5所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述步骤(3)中纳曲酮植入片通过在外力驱动力从液池管道一端移动至另一端实现浸泡包膜。

20 7. 根据权利要求5所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述液池管道入口处比出口处直径大0.5-0.15mm，所述液池管道出口处直径比纳曲酮植入片直径大1.5-2mm；优选地，所述液池管道入口处比出口处直径大0.8-1.2mm，所述液池管道出口处直径比纳曲酮植入片直径大1.5-1.8mm。

8. 根据权利要求1所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，纳曲酮植入片在液池管道中通过包膜溶液的时间为15-50s；包膜温度为33-40°C；优选地，所述纳曲酮植入片在液池管道中通过包膜溶液的时间为30s；包膜温度为37°C。

9. 根据权利要求1所述的纳曲酮植入剂制备方法，其特征在于，所述步骤(3)于18-24°C进行悬空干燥15-45s后，还需在30-50°C下真空干燥48-50h。

10.一种权利要求1-9任一项纳曲酮植入剂制备方法制备得到的纳曲酮植入剂。

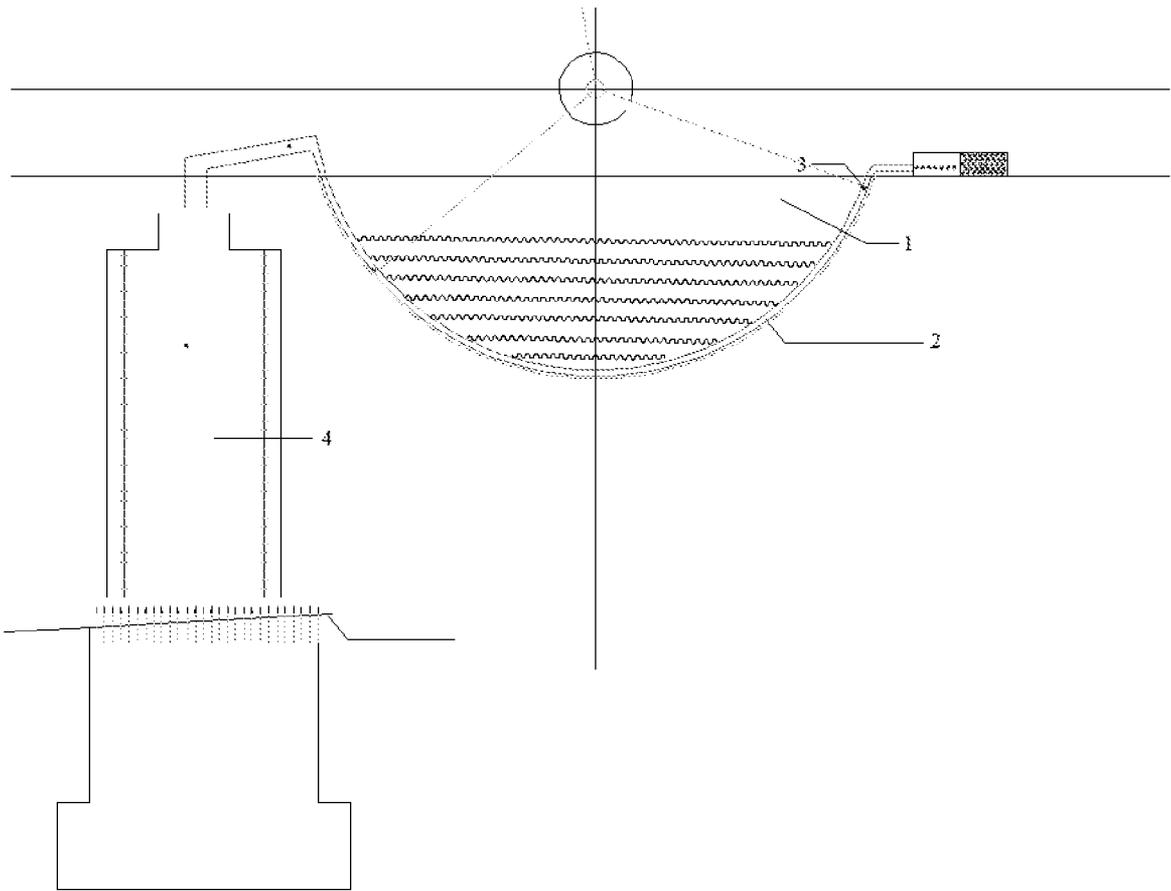


图 1

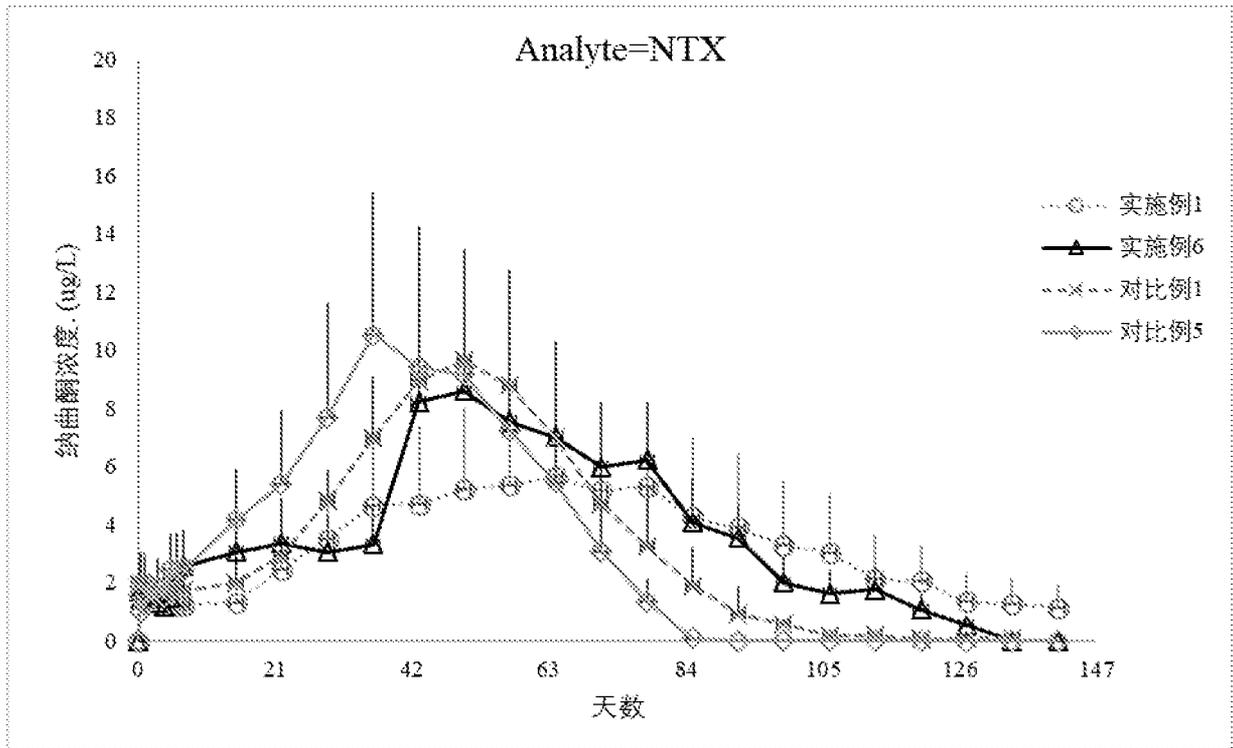


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/104836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/30(2006.01)i; A61K 9/32(2006.01)i; A61K 31/485(2006.01)i; A61P 25/32(2006.01)i; A61P 25/36(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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)

CNABS CNTXT DWPI SIPOABS CNKI Patentics 深圳善康医疗健康产业有限公司 尹述贵 王实强 贾少微 张涛 刘庆哲
纳曲酮 NTX 聚乳酸 pla 晶体 植入 包膜 包衣 naltrexone poly lacti+ implant+ coat+**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102512399 A (HUNAN SAIAO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 27 June 2012 (2012-06-27) description, paragraphs [0010]-[0028]	1-10
X	CN 1973840 A (SIWO LIFE SCI-TECH CO., LTD., SHENZHEN) 06 June 2007 (2007-06-06) description, page 2, paragraph 4 to page 4, the last paragraph	1-10
A	CN 101700226 A (HAINAN PHOENIX INTERNATIONAL DRUG RESEARCH INSTITUTE) 05 May 2010 (2010-05-05) description, paragraphs [0005]-[0029]	1-10
A	CN 101612437 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 30 December 2009 (2009-12-30) description, sepecific embodiment	1-10
A	CN 1415294 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) 07 May 2003 (2003-05-07) description, specific embodiment	1-10
A	US 2012164207 A1 (GOBERMAN, LANCE L.) 28 June 2012 (2012-06-28) the abstract	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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

"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

28 April 2019

Date of mailing of the international search report

21 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/104836

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102512399	A	27 June 2012	CN	102512399	B	01 May 2013
CN	1973840	A	06 June 2007	CN	100379420	C	09 April 2008
CN	101700226	A	05 May 2010	None			
CN	101612437	A	30 December 2009	CN	101612437	B	14 September 2011
CN	1415294	A	07 May 2003	CN	1166360	C	15 September 2004
US	2012164207	A1	28 June 2012	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/104836

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 9/30(2006.01)i; A61K 9/32(2006.01)i; A61K 31/485(2006.01)i; A61P 25/32(2006.01)i; A61P 25/36(2006.01)i</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>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>CNABS CNTXT DWPI SIPOABS CNKI Patentics 深圳善康医疗健康产业有限公司 尹述贵 王实强 贾少微 张涛 刘庆哲 纳曲酮 NTX 聚乳酸 pla 晶体 植入 包膜 包衣 naltrexone poly lacti+ implant+ coat+</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>X</td> <td>CN 102512399 A (湖南赛沃药业股份有限公司) 2012年 6月 27日 (2012 - 06 - 27) 说明书第0010-0028段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1973840 A (深圳市思沃生命科学技术有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 说明书第2页第4段至第4页最后一段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101700226 A (海南凤凰国际药物研究院) 2010年 5月 5日 (2010 - 05 - 05) 说明书第0005-0029段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101612437 A (清华大学) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 说明书具体实施方式</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1415294 A (上海医药工业研究院) 2003年 5月 7日 (2003 - 05 - 07) 说明书具体实施方式</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2012164207 A1 (GOOBERMAN, LANCE L.) 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28) 说明书摘要</td> <td>1-10</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	X	CN 102512399 A (湖南赛沃药业股份有限公司) 2012年 6月 27日 (2012 - 06 - 27) 说明书第0010-0028段	1-10	X	CN 1973840 A (深圳市思沃生命科学技术有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 说明书第2页第4段至第4页最后一段	1-10	A	CN 101700226 A (海南凤凰国际药物研究院) 2010年 5月 5日 (2010 - 05 - 05) 说明书第0005-0029段	1-10	A	CN 101612437 A (清华大学) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 说明书具体实施方式	1-10	A	CN 1415294 A (上海医药工业研究院) 2003年 5月 7日 (2003 - 05 - 07) 说明书具体实施方式	1-10	A	US 2012164207 A1 (GOOBERMAN, LANCE L.) 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28) 说明书摘要	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 102512399 A (湖南赛沃药业股份有限公司) 2012年 6月 27日 (2012 - 06 - 27) 说明书第0010-0028段	1-10																					
X	CN 1973840 A (深圳市思沃生命科学技术有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 说明书第2页第4段至第4页最后一段	1-10																					
A	CN 101700226 A (海南凤凰国际药物研究院) 2010年 5月 5日 (2010 - 05 - 05) 说明书第0005-0029段	1-10																					
A	CN 101612437 A (清华大学) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 说明书具体实施方式	1-10																					
A	CN 1415294 A (上海医药工业研究院) 2003年 5月 7日 (2003 - 05 - 07) 说明书具体实施方式	1-10																					
A	US 2012164207 A1 (GOOBERMAN, LANCE L.) 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28) 说明书摘要	1-10																					
<p><input 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>“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>“&” 同族专利的文件</p>																							
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																						
2019年 4月 28日	2019年 5月 21日																						
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																						
中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	贾宁																						
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962760																						

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/104836

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	102512399	A	2012年 6月 27日	CN	102512399	B	2013年 5月 1日
CN	1973840	A	2007年 6月 6日	CN	100379420	C	2008年 4月 9日
CN	101700226	A	2010年 5月 5日	无			
CN	101612437	A	2009年 12月 30日	CN	101612437	B	2011年 9月 14日
CN	1415294	A	2003年 5月 7日	CN	1166360	C	2004年 9月 15日
US	2012164207	A1	2012年 6月 28日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)