

(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
2019 年 2 月 28 日 (28.02.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/037757 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/10 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01) *A61K 47/42* (2017.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/101924

(22) 国际申请日: 2018 年 8 月 23 日 (23.08.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710733082.4 2017 年 8 月 24 日 (24.08.2017) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 孙琼(SUN, Qiong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 史海贤(SHI, Haixian); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 刘凯(LIU, Kai); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 刘廷(LIU, Ting); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 侍从建(SHI, Congjian); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 陈新新(CHEN, Xinxin); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 柴夫娟(CHAI, Fujuan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟(David W. CHENG), Beijing 100738 (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))。

(54) **Title:** INJECTABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MELOXICAM, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种包含美洛昔康的可注射的药物组合物及其制备方法

(57) **Abstract:** An injectable pharmaceutical composition containing meloxicam, and a preparation method therefor. The pharmaceutical composition comprises meloxicam nanoparticles, a surface stabilizing agent, and a sedimentation inhibiting agent. The pharmaceutical composition has good stability, is not easy to settle, and is applicable to industrial large-scale production.

(57) 摘要: 一种包含美洛昔康的可注射的药物组合物及其制备方法, 该药物组合物包含美洛昔康纳米颗粒、表面稳定剂和沉降抑制剂, 其稳定性好, 不易发生沉降, 适于工业化大生产。

WO 2019/037757 A1

一种包含美洛昔康的可注射的药物组合物及其制备方法

技术领域

- 5 本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种包含美洛昔康的可注射的药物组合物及其制备方法。

背景技术

- 美洛昔康是一种高效的非甾体类抗炎药，用于治疗类风湿性关节炎、骨关
10 节炎和术后疼痛。美洛昔康选择性地抑制 COX-2 同工酶，具有高效抗炎和止痛的效果，且具有较低的胃肠道反应。目前上市的品种包括美洛昔康片、美洛昔康胶囊等口服剂型及美洛昔康注射液肌肉注射剂。口服剂型缺点在于：因原料润湿性差和溶解度低（pH 1.2 和 4.0，溶解度仅为 0.6 μ g/mL）而导致吸收较慢，不能用于急性风湿、关节炎和疼痛。肌肉注射剂虽然改善了药物的吸收，但吸
15 收速率依然受到原料药溶解度的限制，且还会造成局部组织疼痛。因此，增溶是改善美洛昔康体内药代动力学参数的关键。

- 提高美洛昔康溶解的方法有多种，如纳米晶、胶束、包合物、脂质体等，其中美洛昔康纳米晶具有明显的临床优势，其无需载体材料，仅需少量表面稳定剂，没有赋形剂带来的毒性问题（如溶血、过敏反应等），不受包封率及载药
20 量的制约，能够满足高剂量、高浓度制剂的需求。与传统美洛昔康制剂相比，纳米晶的优势还体现在以下几个方面：

- 1) 起效快，可用于急性疼痛的治疗。药物快速起效的关键是纳米尺寸的药物颗粒溶解度高、溶出速率快，达峰时间短，仅数十分钟，而传统制剂 T_{max} 长达 5-10h。
- 25 2) 纳米晶技术明显提高了美洛昔康生物利用度，其 AUC 和 C_{max} 分别是等剂量片剂的 1.2 倍和 1.3 倍。
- 3) 扩大美洛昔康适应症。传统剂型主要用于类风湿性关节炎、疼痛性骨关节炎、强直性脊柱炎等，而美洛昔康静脉注射剂可用于术后急性疼痛的治疗。
- 4) 不仅突破了传统制剂不能用于急性疼痛的局限，还保持了其长效的优势。
- 30 传统制剂半衰期平均 20h，而纳米晶药物虽为 12h，但静脉注射 15mg 和 60mg，

药效也可维持至 24h。

5) 与阿片类镇痛药相比, 美洛昔康静脉注射剂可避免呼吸抑制、恶心呕吐、过度镇静、精神依赖等严重不良反应。同时, 美洛昔康作为 COX-2 选择性抑制剂, 与其他非甾体抗炎药相比, 具有较小的不良反应。

- 5 6) 降低消化道溃疡等不良反应。此外, 口服制剂还会引起严重的胃肠道反应, 发生率约 1.9%-7.8%。纳米晶药物注射后被巨噬细胞吞噬, 富集在肝脏、脾脏、肺组织, 避免游离药物与胃肠道、血小板等正常组织上 COX 受体的结合, 从而降低传统制剂存在的副作用。

- 10 纳米晶是一种固体颗粒在纳米级别的混悬液, 是一种热力学不稳定体系, 易产生沉降, 导致注射液无法使用。CN101175481A 公开了一种可注射的他克莫司纳米颗粒制剂中加入至少一种表面稳定剂, 使得组合物当分散在生物相关介质中基本上保持纳米颗粒粒度, 很少聚集。

- 15 US9345665 公开了一种美洛昔康纳米颗粒注射液, 其包含纳米级的美洛昔康颗粒、表面表面稳定剂, 以及糖或缓冲剂等, 能够减轻纳米颗粒注射液中产生的沉降, 但是注射液在放置 1 到 3 个月后仍然会存在部分不溶性微粒, 影响注射液的稳定性。

因此, 开发可用于临床使用且质量稳定的美洛昔康纳米颗粒注射液是非常必要的。

20 发明内容

本发明一方面提供了一种稳定的美洛昔康纳米颗粒注射液, 具体地说, 本发明提供了一种可注射的药物组合物, 包含美洛昔康纳米颗粒和表面稳定剂, 所述药物组合物还包含沉降抑制剂。

- 25 其中, 所述的沉降抑制剂可以选自多元醇或高分子聚合物, 如甘油、丙二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 4000)、白蛋白、羟乙基淀粉、羧甲基纤维素钠、羟丙基-β-环糊精中的一种或几种, 优选甘油、聚乙二醇和羟乙基淀粉中的一种或几种, 更优选甘油。沉降抑制剂主要在储藏过程中提高体系的稳定性, 防止美洛昔康颗粒发生聚集和沉淀。

所述的美洛昔康与所述沉降抑制剂的重量比为 1:0.1~1:100, 优选

1:0.1~1:50, 更优选 1:0.5~1:20, 最优选 1:0.5~1:10。

在某些实施方式中, 所述的表面稳定剂可以是非离子, 阴离子, 阳离子和两性离子化合物或表面活性剂, 例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲基纤维素、吐温 80、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂、脱氧胆酸钠、胆酸钠、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠中的一种或多种。

可用的非离子表面稳定剂包括但不限于羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆、吐温-80、聚羟基硬脂酸羟基硬脂酸酯 15。

可用的阴离子表面稳定剂包括但不限于二辛基琥珀酸钠 (DOSS)、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠 (SDS)、多库酯钠、胆酸钠和脱氧胆酸钠。

10 可用的阳离子表面稳定剂包括但不限于聚合物、生物聚合物、聚-N-甲基吡啶鎓、硫酸吡啶鎓氯化物、阳离子磷脂、壳聚糖、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化铵 (PMMTMABr)、己基甲基三甲基溴化铵 (HDMAB) 和聚乙烯吡咯烷酮-2-二甲氨基乙基甲基丙烯酸二甲酯硫酸盐。

15 可用的两性离子表面稳定剂包括但不限于蛋白质、磷脂、两性离子聚合物和两性离子表面活性剂分子, 例如可以是磷脂酰胆碱、卵磷脂、明胶等。

所述的表面稳定剂不包含甘油。

其中, 所述美洛昔康与所述表面稳定剂的重量比可为 1:0.01~1:100, 优选 1:0.01~1:50, 更优选 1:0.05~1:5, 最优选 1:0.1~1:1。

20 在某些优选的实施例中, 所述的表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂, 其中第一表面稳定剂可以是非离子或两性离子表面稳定剂, 可选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、吐温 80、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂等, 优选聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆、吐温 80; 第二表面稳定剂可以是阴离子表面稳定剂, 可选自脱氧胆酸钠、胆酸钠、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠等, 优选脱氧胆酸钠、胆酸钠。

25 其中, 美洛昔康与所述第一表面稳定剂的重量比可为 1:0.01~1:100, 优选 1:0.01~1:50, 更优选 1:0.05~1:5, 最优选 1:0.1~1:1。

其中, 美洛昔康与所述第二表面稳定剂的重量比可为 1:0.01~1:100, 优选 1:0.01~1:50, 更优选 1:0.01~1:5, 最优选 1:0.01~1:1。

在某些优选的实施例中, 优选的组合包括第一表面稳定剂选自聚乙烯吡咯

烷酮，第二表面稳定剂选自脱氧胆酸钠，沉降抑制剂选自甘油、聚乙二醇、羟乙基淀粉中的一种或几种，优选甘油。

本发明所述的美洛昔康纳米颗粒的平均粒径小于 2000nm，例如可以小于 1500nm，优选小于 1000nm，更优选小于 500nm，最优选小于 200nm。

- 5 本发明所述的可注射的药物组合物还可包含液体介质，所述液体介质选自水、盐水溶液、植物油（例如红花籽油）和有机溶剂（例如乙醇，叔丁醇，己烷和乙二醇）等，优选水。

在药物组合物中，所述的美洛昔康的含量为 10~100mg/mL，优选 10~50mg/mL，更优选 15~35mg/mL，最优选 25mg/mL。

- 10 在药物组合物中，所述沉降抑制剂含量可以是 0.1~100mg/mL，优选 0.1~50 mg/mL，更优选 1~20mg/mL。

在药物组合物中，所述第一表面稳定剂的含量为 0.1~100 mg/mL，优选 1~50mg/mL，更优选 1~20mg/mL；所述第二表面稳定剂的含量为 0.1~100mg/mL，优选 1~50mg/mL，更优选 1~10mg/mL。

- 15 本发明另一方面还提供了一种可注射的药物组合物，包含：(1) 美洛昔康纳米颗粒、(2) 聚乙烯吡咯烷酮、(3) 脱氧胆酸钠、(4) 沉降抑制剂和(5) 水，

其中，所述沉降抑制剂选自甘油、聚乙二醇、羟乙基淀粉中的一种或几种，优选甘油；所述美洛昔康纳米颗粒的平均粒径小于 500nm，优选小于 200nm；所述美洛昔康与所述沉降抑制剂的重量比为 1:0.5~1:20，优选 1:0.5~1:10；所述
20 美洛昔康与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为 1:0.05~1:5，优选 1:0.1~1:1；所述美洛昔康与脱氧胆酸钠的重量比为 1:0.05~1:5，优选 1:0.1~1:1。

本发明另一方面还提供了一种美洛昔康可注射的药物组合物的制备方法，包括：

- 1) 将表面稳定剂、美洛昔康以及任选的沉降抑制剂混合；
25 2) 将上述混合体系进行研磨制备分散体；以及任选地，
3) 将沉降抑制剂与上述分散体混合。

适用于本发明的研磨装置包括诸如球磨机、磨碎机、振动研磨机等分散研磨机和诸如砂磨机和珠磨机等介质研磨机。这些分散研磨机在本领域中是众所周知的。

尽管在美洛昔康纳米颗粒注射组合中加入表面稳定剂能够提高美洛昔康纳米颗粒在制备过程中的分散性，但纳米颗粒制剂为混悬型液体，为热力学不稳定体系，在长期的贮存过程中会发生奥斯瓦尔德熟化现象而发生聚集和沉降，这阻碍了纳米颗粒制剂在临床上的应用。本发明通过在组合中加入甘油等沉降抑制剂，可以提高溶液的密度或者粘度，抑制美洛昔康颗粒发生沉降，从而提高美洛昔康纳米颗粒在长期贮存过程中的稳定性，推进其在临床上的应用。

在本申请的说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本发明，下面提供了部分相关术语的定义和解释。

本发明中所述的例如“平均粒径小于 2000nm”是指按重量计算，至少 50% 的活性物质颗粒的粒径平均值小于约 2000nm。

本发明所述的颗粒的平均粒径可通过本领域技术人员熟知的常规粒度测量技术测量颗粒的平均粒径。这样的技术包括例如沉降场流分级，光子相关光谱，光散射等。

本发明所述的“重量体积比”是指每 100mL 液体体系中含有所述成分的重量（单位 g），即 g/100mL。

本发明所述的“D10”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 10%时所对应的粒径。“D50”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 50%时所对应的粒径。“D90”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 90%时所对应的粒径。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选包含沉降抑制剂”意味着沉降抑制剂可以但不必须存在，该说明包括包含沉降抑制剂的情形和不包含沉降抑制剂的情形。

具体实施方式

通过以下实施例和实验例进一步详细说明本发明。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，而并不用于限制本发明的范围。

以下实施例中纳米颗粒注射液不溶性微粒的检测方法参照 USP<788>通则项下，显微技术法测定，每个供试品容器中含 10 μ m 及以上微粒不得超过 3000 粒，含 25 μ m 及以上微粒不得超过 300 粒。

纳米颗粒注射液中杂质含量通过 HPLC 检测，其检测条件为 ODS-2 柱（5 μm ，4.6 $\times$ 150mm），流动相：甲醇/水，检测波长：260nm 和 350nm。

实施例 1

以聚乙烯吡咯烷酮为第一表面稳定剂，脱氧胆酸钠为第二表面稳定剂，甘油作为沉降抑制剂，制备纳米颗粒注射液，具体处方组成及用量如下：

表 1 处方组成及用量

物料名称	用量 (重量体积比)	每支药品 处方组成	处方量
美洛昔康	2.5%	30mg	150g
PVP-K17	0.5%	6mg	30g
脱氧胆酸钠	0.25%	3mg	15g
甘油	2.5%	30mg	150g
水	适量	适量	适量

制备方法：

- 1) 将处方量的 PVP-K17 和脱氧胆酸钠溶解于总重 50%的水中；
- 2) 将美洛昔康原料加入上述体系中，混合均匀；
- 3) 将上述混合体系加入填充有研磨珠的研磨机腔体中进行研磨 6h；
- 4) 将沉降抑制剂加入上述研磨液中，并定至目标重量。

考察上述纳米颗粒注射液的粒径、pH 值、渗透压、不溶性微粒和有关物质等指标，检测结果如下：

表 2 粒径、pH 值、渗透压、不溶性微粒检测结果

渗透压	时间	pH 值	平均粒径 (nm)	PdI	不溶性微粒 (个数)	
					$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
302mOsm/kg	起始	7.02	86.80	0.264	17	10
	40°C 10d	6.84	93.10	0.244	16	9

表 3 有关物质检测结果

时间	最大单杂	总杂
起始	0.132%	0.324%
40d_10D	0.164%	0.367%

结果显示，以 2.5%甘油作为沉降抑制剂制备的注射液渗透压合格，在加速 40°C 条件下放置一定的时间，pH 值、粒径、不溶性微粒和有关物质无明显变化。说明样品的稳定性良好。

实施例 2

以 PVP-K17 为第一表面稳定剂，胆酸钠为第二表面稳定剂，甘油作为沉降抑制剂，制备纳米颗粒注射液，具体处方组成及用量如下：

表 4 处方组成及用量

物料名称	用量 (重量体积比)	每支药品 处方组成	处方量
美洛昔康	2.5%	30mg	150g
PVP-K17	0.5%	6mg	30g
脱氧胆酸钠	0.25%	3mg	15g
甘油	5%	60mg	300g
水	适量	适量	适量

制备方法：

- 5 1) 将处方量的 PVP-K17 和胆酸钠溶解于总重 50%的水中；
- 2) 将美洛昔康原料加入上述体系中，混合均匀；
- 3) 将上述混合体系加入填充有研磨珠的研磨机腔体中进行研磨 8h；
- 4) 将沉降抑制剂加入上述研磨液中，并定至目标重量。

考察上述纳米颗粒注射液的粒径、pH 值、渗透压、不溶性微粒和有关物质

10 等指标，检测结果如下：

表 5 粒径、pH 值、渗透压、不溶性微粒检测结果

渗透压	时间	pH 值	平均粒径 (nm)	PdI	不溶性微粒 (个数)	
					$\geq 10 \mu m$	$\geq 25 \mu m$
621mOsm/kg	起始	7.01	86.03	0.256	14	7
	40℃ 10 天	6.79	92.10	0.243	17	11

表 6 有关物质检测结果

时间	最大单杂	总杂
起始	0.138%	0.343%
40d 10 天	0.152%	0.328%

结果显示，以 5%甘油作为沉降抑制剂制备的注射液渗透压符合规定，在加速 40℃条件下放置一定的时间，pH 值、粒径、不溶性微粒和有关物质无明
15 变化。说明样品的稳定性良好。

实施例 3

通过观察外观考察不同沉降抑制剂抑制纳米颗粒组合物沉降的能力。所用的纳米颗粒组合物中均含有以重量体积比计的 2.5%美洛昔康、0.5%PVP-K17
20 和 0.25%脱氧胆酸钠和不同种类和用量的沉降抑制剂（详见表 7），采用实施例

1 相同的制备方法制备纳米颗粒注射液，检测结果如下表 7。

表 7 不同沉降抑制剂对沉降的抑制作用

沉降抑制剂种类及 用量	不同放置条件下外观		
	40℃ 1M	25℃ 1M	2-8℃ 1M
5%甘露醇	少量析晶	少量析晶	良好
10%甘露醇	少量析晶	少量析晶	良好
5%蔗糖	良好	少量析晶	良好
10%蔗糖	少量析晶	少量析晶	良好
30%蔗糖	析晶	析晶	良好
10%右旋糖酐 40	析晶	析晶	良好
10%甘油	良好	良好	良好
20%甘油	良好	良好	良好

结果显示，温度对产品稳定性有一定的影响，温度越高，体系越不稳定。

此外，甘油相比其他沉降抑制剂具有更好的抑制析晶作用。

5

实施例 4

通过检测样品中不溶性微粒来考察不同种类的沉降抑制剂的效果。所用的
纳米颗粒组合物中均含有以重量体积比计的 2.5%美洛昔康、0.5%PVP-K17 和
0.25%脱氧胆酸钠和不同种类和用量的沉降抑制剂（详见表 8）。40℃放置 15d
10 和 1M 的不溶性微粒检测结果如下表 8 所示。

表 8 不同沉降抑制剂对产品不溶性微粒的影响

沉降抑制剂种类 及用量	40℃ 15d 不溶性微粒 (个数)		40℃ 1M 不溶性微粒(个数)	
	≥10 μ m	≥25 μ m	≥10 μ m	≥25 μ m
10%蔗糖	121	18	197	30
30%蔗糖	110	14	沉降明显	沉降明显
10%右旋糖酐 40	123	48	97(滤膜上出现黄色固体)	10(滤膜上出现黄色固体)
5%羟乙基淀粉	59	16	57	20
10%甘油	75	7	70	7
20%甘油	64	4	53	13
100mM 磷酸氢二钠	107	25	沉降明显	沉降明显
10%蔗糖+100mM 磷酸氢二钠	171	28	沉降明显	沉降明显

结果显示，采用蔗糖、右旋糖酐 40 和磷酸盐缓冲液作为沉降抑制剂时，产
品在加速条件下放置 1M 出现不溶性微粒增加和沉降现象，而以甘油作为沉降

抑制剂，不溶性微粒数较少，纳米颗粒体系稳定性良好。

实施例 5

考察不同沉降抑制剂对产品稳定性的影响。所用的纳米颗粒组合中均含有以重量体积比计的 2.5%美洛昔康、0.5%PVP-K17 和 0.25%脱氧胆酸钠和不同种类和用量的沉降抑制剂（详见表 9）。40℃和 60℃放置 10d 的 pH 值、粒径和不溶性微粒检测结果如下表 9 所示。室温 25℃放置 1M，外观结果如表 10 所示。

表 9 pH 值、粒径和不溶性微粒检测结果

沉降抑制剂	时间	pH 值	平均粒径	PdI	不溶性微粒（个数）	
					≥10 μ m	≥25 μ m
5%甘油	起始	7.01（23.4℃）	86.03nm	0.256	14	7
	40℃ 10d	6.79（26.2℃）	92.10nm	0.243	17	11
	60℃ 10d	6.85（25.0℃）	98.56nm	0.235	28	16
2.5%甘油	起始	7.02（23.5℃）	86.80nm	0.264	17	10
	40℃ 10d	6.84（26.4℃）	93.10nm	0.244	16	9
	60℃ 10d	6.86（25.7℃）	99.98nm	0.232	13	8
2.5%甘露醇	起始	7.03（24.0℃）	86.44nm	0.267	11	6
	40℃ 10d	6.93（26.6℃）	93.58nm	0.252	17	10
	60℃ 10d	6.88（26.1℃）	98.81nm	0.239	21	13

表 10 含不同沉降抑制剂的样品室温放置 1M 外观

沉降抑制剂	时间	外观
5%甘油	室温 1M	淡黄色乳状液，无沉降，外观良好
2.5%甘油	室温 1M	淡黄色乳状液，无沉降，外观良好
2.5%甘露醇	室温 1M	淡黄色乳状液，有沉降，底部出现黄色片状固体

结果显示，1) 以 5%甘油、2.5%甘油和 2.5%甘露醇作为沉降抑制剂在 40℃和 60℃条件下放置 10d，pH 值变化不大；2) 40℃条件下放置 10d，含 5%甘油、2.5%甘油和 2.5 甘露醇的样品不溶性微粒变化不大，60℃条件下放置 10d，含 5%甘油和 2.5%甘露醇的样品出现小幅增加趋势，但含 2.5%甘油的样品无明显变化。3) 室温放置 1M，以 2.5%甘露醇样品作为沉降抑制剂的样品底部出现片状析晶，而以甘油作为沉降抑制剂的样品外观良好。以甘油作为沉降抑制剂的产品相比 2.5%甘露醇作为沉降抑制剂的产品的稳定性更好。

实施例 6

将实施例 1 所得的纳米颗粒注射液分别于（25℃±2℃、RH60±5%）以及（2~8℃）的条件下放置 6 个月，测试样品的稳定性，结果如表 11、12 所示。

表 11 加速试验结果

	时间（月）		
	0	3	6
杂质含量（%）	0.21	0.26	0.28
pH 值	7.0	7.1	7.0
粒度	100.4	110.7	112.6
含量（%）	102.9	103.7	104.5

表 12 长期试验结果

考核指标	时间（月）		
	0	3	6
杂质含量（%）	0.21	0.22	0.24
pH 值	7.0	7.1	7.0
粒度	100.4	134.0	103.5
含量（%）	102.9	103.5	104.1

5

结果显示，样品在各条件下长时间放置，性状、pH、粒度、杂质含量等均无明显变化，稳定性良好。

权利要求书:

1. 一种可注射的药物组合物，包含美洛昔康纳米颗粒和表面稳定剂，其特征在于，所述药物组合物还包含沉降抑制剂，其中所述的沉降抑制剂选自甘油、
5 丙二醇、聚乙二醇、白蛋白、羟乙基淀粉、羧甲基纤维素钠、羟丙基- β -环糊精中的一种或几种，优选甘油、聚乙二醇和羟乙基淀粉中的一种或几种，更优选甘油。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述的美洛昔康与所
10 述沉降抑制剂的重量比为 1:0.1~1:100，优选 1:0.1~1:50，更优选 1:0.5~1:20，最优选 1:0.5~1:10。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述的表面稳定剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲基纤维素、吐温 80、泊洛沙姆、15-羟基
15 硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂、脱氧胆酸钠、胆酸钠、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠中的一种或多种。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述美洛昔康与所述
20 表面稳定剂的重量比可为 1:0.01~1:100，优选 1:0.01~1:50，更优选 1:0.05~1:5，最优选 1:0.1~1:1。

5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述表面稳定剂不包含甘油。

25 6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述的表面稳定剂包含第一表面稳定剂和第二表面稳定剂，其中第一表面稳定剂选自非离子或两性离子表面稳定剂，优选聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲基纤维素、吐温 80、泊洛沙姆、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、卵磷脂等，更优选聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆、吐温 80；第二表面稳定剂选自阴离子表面稳定剂，优选脱氧胆酸钠、
30 胆酸钠、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠，更优选脱氧胆酸钠、胆酸钠。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述美洛昔康与所述
35 第一表面稳定剂的重量比为 1:0.01~1:100，优选 1:0.01~1:50，更优选 1:0.05~1:5，最优选 1:0.1~1:1；所述美洛昔康与所述第二表面稳定剂的重量比可为 1:0.01~1:100，优选 1:0.01~1:50，更优选 1:0.01~1:5，最优选 1:0.01~1:1。

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述的美洛昔康纳米

颗粒的平均粒径小于 2000nm，优选小于 1000nm，更优选小于 500nm，最优选小于 200nm。

9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物还
5 包含液体介质，所述液体介质选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇，优选水。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，以活性物质与药物组
合物的重量体积比计算，所述的美洛昔康的含量为 10~100 mg/mL，优选 10~50
10 mg/mL，更优选 15~35 mg/mL，最优选 25 mg/mL。

11. 一种可注射的药物组合物，包含：(1) 美洛昔康纳米颗粒、(2) 聚乙烯吡
咯烷酮、(3) 脱氧胆酸钠、(4) 沉降抑制剂和 (5) 水，

其中，所述沉降抑制剂选自甘油、聚乙二醇、羟乙基淀粉中的一种或几种，
15 优选甘油；所述美洛昔康纳米颗粒的平均粒径小于 500nm，优选小于 200nm。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，所述美洛昔康与所
述沉降抑制剂的重量比为 1:0.5~1:20，优选 1:0.5~1:10；所述美洛昔康与聚乙烯
吡咯烷酮的重量比为 1:0.05~1:5，优选 1:0.1~1:1；所述美洛昔康与脱氧胆酸钠的
20 重量比为 1:0.05~1:5，优选 1:0.1~1:1。

13. 一种制备如权利要求 1~12 所述的可注射的药物组合物的制备方法，包
括：

- 1) 将表面稳定剂、美洛昔康以及任选的沉降抑制剂混合；
- 25 2) 将上述混合体系进行研磨制备分散体；以及任选地，
- 3) 将沉降抑制剂与上述分散体混合。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/101924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/10(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 31/5415(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/28(2006.01)i;
A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)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

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; CPRSABS ;中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE; DWPI; SIPOABS; JPABS; VEN; CNTXT; WOTXT; EPTXT; USTXT; JPTXT; CNKI; 万方数据知识服务平台, WANFANG DATA KNOWLEDGE SERVICE PLATFORM; ISI WEB OF SCIENCE; ELSEVIER SCIENCE DIRECT; WILEY INTERSCIENCE; ACS; STN; 注射剂, 注射液, 注射, injection, inject, injectable, 输液, infusion, 纳米混悬剂, nanosuspension, 纳米, nano, 美洛昔康, 莫比可, 美罗西康, 甲氧噻嗪, 美洛西肯, 美洛昔康, Meloxicam, Metacam, Mobec, Mobic, Mobicox, UH-AC 62XX, 000-052-41, 000-539-41, 000-512-30, 000-512-34, 000-688-83, 001-048-00, 002-073-29, 002-201-53, 002-243-48, 002-243-49, 71125-38-7, 133687-22-6, 244241-52-9, 沉降抑制剂, 聚集减少剂, 助悬剂, aggregation reducing agent, suspending agent, 甘油, 丙三醇, glycerin, glycerine, propanetriol, glycerol, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚维酮, PVP, polyvinylpyrrolidone, polyvidone, 脱氧胆酸钠, 胆酸钠, deoxycholate, NaDOC, cholate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 9345665 B2 (ALKERMES PHARMA IRELAND LTD.) 24 May 2016 (2016-05-24) see claims 1 and 6-7, and description, column 7, lines 23-25 and 39-42 and examples 2-5	1-13
Y	韦超等主编 (edited chiefly by WEI, Chao et al.). 药理学 (Non-official translation: <i>Pharmaceutics</i>), 31 August 2012 (2012-08-31), 河南科学技术出版社出版 第2版 (published by Henan Science and Technology Press, Second Edition) ISBN: 978-7-5349-5936-3, pages 122-125, see pages 123-124, part (III)I	1-13
Y	US 2017157061 A1 (RECRO GAINESVILLE LLC) 08 June 2017 (2017-06-08) see claims 24 and 26, and description, example 3	1-13
A	CN 103690480 A (JILIN XIUZHENG PHARMACEUTICAL NEW MEDICINE DEVELOPMENT CO., LTD.) 02 April 2014 (2014-04-02) see claims 1 and 4	1-13



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

23 November 2018

Date of mailing of the international search report

28 November 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/101924

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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: Advances in Research, Development and Clinical Application of Meloxicam Preparation)" <i>中国药房 (China Pharmacy)</i> , Vol. 24, No. (02), 31 January 2013 (2013-01-31), ISSN: 1001-0408, pp. 162-167	1-13
A	钱帅等 (QIAN, Shuai et al.). "纳米混悬剂研究进展 (Non-official translation: Research Progress in Nanosuspensions)" <i>药学进展 (Progress in Pharmaceutical Sciences)</i> , Vol. 31, No. (01), 31 January 2007 (2007-01-31), ISSN: 1001-5094, pages 9-14, see section 3.1	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/101924

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	9345665	B2	24 May 2016	JP	2012528171	A	12 November 2012
				JP	6072539	B2	01 February 2017
				WO	2010138539	A3	29 September 2011
				JP	2016053028	A	14 April 2016
				TW	1558422	B	21 November 2016
				ES	2609415	T3	20 April 2017
				EP	2435027	B1	05 October 2016
				JP	2018138567	A	06 September 2018
				US	2016228555	A1	11 August 2016
				US	2014105984	A1	17 April 2014
				US	2016228554	A1	11 August 2016
				TW	201043264	A	16 December 2010
				AU	2010254180	B2	27 August 2015
				US	2010316725	A1	16 December 2010
				US	2016228372	A1	11 August 2016
				CA	2763456	C	24 October 2017
				EP	2435027	A2	04 April 2012
				CA	2763456	A1	02 December 2010
				EP	3167875	A1	17 May 2017
				US	9974748	B2	22 May 2018
				US	2018250229	A1	06 September 2018
				US	9974747	B2	22 May 2018
				AU	2010254180	A1	19 January 2012
				US	9974746	B2	22 May 2018
				HU	E032426	T2	28 September 2017
				WO	2010138539	A2	02 December 2010
US	2017157061	A1	08 June 2017	US	2014141083	A1	22 May 2014
				US	2010297252	A1	25 November 2010
				US	2018228809	A1	16 August 2018
				US	2018228810	A1	16 August 2018
CN	103690480	A	02 April 2014	None			

A. 主题的分类 A61K 9/10(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 31/5415(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/28(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i 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																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) CNABS;CPRSABS;中国药物专利数据库;DWPI;SIPOABS;JPABS;VEN;CNTXT;WOTXT;EPTXT;USTXT;JPTXT;CNKI;万方数据知 识服务平台;ISI Web of Science;Elsevier Science Direct;Wi- ley InterScience;ACS;STN: 注射剂, 注射液, 注射, injection, injectable, 输液, infusion, 纳米混 悬剂, nanosuspension, 纳米, nano, 美洛昔康, 莫比可, 美罗西康, 甲氧噻嗪, 美洛西肯, 美洛昔康, Meloxicam, Metacam, Mobec, Mobic, Mobicox, UH-AC 62XX, 000-052-41, 000-539-41, 000-512-30, 000-512- 34, 000-688-83, 001-048-00, 002-073-29, 002-201-53, 002-243-48, 002-243-49, 71125-38-7, 133687-22-6, 244241-52-9, 沉降抑制剂, 聚集减少剂, 助悬剂, aggregation reducing agent, suspending agent, 甘油, 丙三 醇, glycerin, glycerine, propanetriol, glycerol, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚维酮, PVP, polyvinylpyrrolidone, polyvidone, 脱氧胆酸钠, 胆酸钠, deoxycholate, NaDOC, cholate																	
C. 相关文件 <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>Y</td> <td>US 9345665 B2 (ALKERMES PHARMA IRELAND LTD.) 2016年 5月 24日 (2016 - 05 - 24) 参见权利要求1、6-7, 说明书第7栏第23-25、39-42行, 实施例2-5</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>韦超等主编. 药剂学, 2012年 8月 31日 (2012 - 08 - 31), 河南科学技术出版社出版 第2版 ISBN: 978-7-5349-5936-3 第122-125页, 参见第 123-124页第三(一)部分</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2017157061 A1 (RECRO GAINESVILLE LLC) 2017年 6月 8日 (2017 - 06 - 08) 参见权利要求24、26, 说明书实施例3</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103690480 A (吉林修正药业新药开发有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 参见权利要求1、4</td> <td>1-13</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	Y	US 9345665 B2 (ALKERMES PHARMA IRELAND LTD.) 2016年 5月 24日 (2016 - 05 - 24) 参见权利要求1、6-7, 说明书第7栏第23-25、39-42行, 实施例2-5	1-13	Y	韦超等主编. 药剂学, 2012年 8月 31日 (2012 - 08 - 31), 河南科学技术出版社出版 第2版 ISBN: 978-7-5349-5936-3 第122-125页, 参见第 123-124页第三(一)部分	1-13	Y	US 2017157061 A1 (RECRO GAINESVILLE LLC) 2017年 6月 8日 (2017 - 06 - 08) 参见权利要求24、26, 说明书实施例3	1-13	A	CN 103690480 A (吉林修正药业新药开发有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 参见权利要求1、4	1-13
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	US 9345665 B2 (ALKERMES PHARMA IRELAND LTD.) 2016年 5月 24日 (2016 - 05 - 24) 参见权利要求1、6-7, 说明书第7栏第23-25、39-42行, 实施例2-5	1-13															
Y	韦超等主编. 药剂学, 2012年 8月 31日 (2012 - 08 - 31), 河南科学技术出版社出版 第2版 ISBN: 978-7-5349-5936-3 第122-125页, 参见第 123-124页第三(一)部分	1-13															
Y	US 2017157061 A1 (RECRO GAINESVILLE LLC) 2017年 6月 8日 (2017 - 06 - 08) 参见权利要求24、26, 说明书实施例3	1-13															
A	CN 103690480 A (吉林修正药业新药开发有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 参见权利要求1、4	1-13															
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期															
2018年 11月 23日		2018年 11月 28日															
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员															
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		江炜															
		电话号码 86-(010)-62411147															

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
A	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 1月 31日 (2013 - 01 - 31), ISSN: 1001-0408, 第162-167页	1-13
A	钱帅等. “纳米混悬剂研究进展” 药学进展, 第31卷, 第01期, 2007年 1月 31日 (2007 - 01 - 31), ISSN: 1001-5094, 第9-14页, 参见第3.1节	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/101924

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)
US	9345665	B2	2016年 5月 24日	JP	2012528171	A	2012年 11月 12日
				JP	6072539	B2	2017年 2月 1日
				WO	2010138539	A3	2011年 9月 29日
				JP	2016053028	A	2016年 4月 14日
				TW	1558422	B	2016年 11月 21日
				ES	2609415	T3	2017年 4月 20日
				EP	2435027	B1	2016年 10月 5日
				JP	2018138567	A	2018年 9月 6日
				US	2016228555	A1	2016年 8月 11日
				US	2014105984	A1	2014年 4月 17日
				US	2016228554	A1	2016年 8月 11日
				TW	201043264	A	2010年 12月 16日
				AU	2010254180	B2	2015年 8月 27日
				US	2010316725	A1	2010年 12月 16日
				US	2016228372	A1	2016年 8月 11日
				CA	2763456	C	2017年 10月 24日
				EP	2435027	A2	2012年 4月 4日
				CA	2763456	A1	2010年 12月 2日
				EP	3167875	A1	2017年 5月 17日
				US	9974748	B2	2018年 5月 22日
				US	2018250229	A1	2018年 9月 6日
				US	9974747	B2	2018年 5月 22日
				AU	2010254180	A1	2012年 1月 19日
				US	9974746	B2	2018年 5月 22日
				HU	E032426	T2	2017年 9月 28日
				WO	2010138539	A2	2010年 12月 2日
US	2017157061	A1	2017年 6月 8日	US	2014141083	A1	2014年 5月 22日
				US	2010297252	A1	2010年 11月 25日
				US	2018228809	A1	2018年 8月 16日
				US	2018228810	A1	2018年 8月 16日
CN	103690480	A	2014年 4月 2日	无			