



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112516086 B

(45) 授权公告日 2022.05.20

(21) 申请号 202011422845.1

(22) 申请日 2020.12.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112516086 A

(43) 申请公布日 2021.03.19

(73) 专利权人 武汉久安药物研究院有限公司
地址 430206 湖北省武汉市东湖新技术开
发区高新二路388号武汉光谷国际生
物医药企业加速器一期工程一号厂房
1单元19室

(72) 发明人 金华 张桂森 陈寅 郝超

(74) 专利代理机构 武汉卓越志诚知识产权代理
事务所(特殊普通合伙)
42266

专利代理师 戴宝松

(51) Int.Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2020/083839 A1, 2020.04.30

WO 2020/231837 A1, 2020.11.19

CN 109414444 A, 2019.03.01

审查员 毛骥

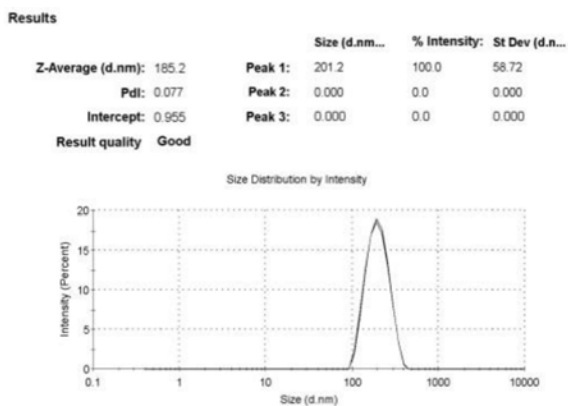
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

注射用布瑞诺龙脂肪乳及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种注射用布瑞诺龙脂肪乳及其制备方法。该注射用布瑞诺龙脂肪乳含有布瑞诺龙、注射用油、磷脂、泊洛沙姆、油酸、注射用水,其中各成分的重容百分比为布瑞诺龙0.1-1%w/v,注射用油10-30%w/v,磷脂0.5-7%w/v,泊洛沙姆0.05-0.7%w/v,油酸0.01-0.2%w/v。本发明提供的布瑞诺龙脂肪乳外观均匀,平均粒径约在150-250nm之间,且分布较窄,质量稳定,其生产工艺简单可行,可控性强,易于工业化生产。



1. 一种注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:包含布瑞诺龙、注射用油、磷脂、泊洛沙姆、油酸和注射用水,其中各组分的重容百分比如下:

布瑞诺龙	0.1-1.0% w/v
注射用油	10.0-30.0% w/v
磷脂	0.5-7.0% w/v
泊洛沙姆	0.05-0.7%w/v
油酸	0.01-0.2%w/v;

且所述磷脂中所含的磷脂酰胆碱含量在75%以上。

2. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述布瑞诺龙的重容百分比为0.5-1%w/v,所述磷脂的重容百分比为1-7%w/v,所述泊洛沙姆的重容百分比为0.1-0.7%w/v,所述油酸的重容百分比为0.05-0.15%w/v。

3. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述磷脂选自天然的磷脂及其盐,合成的磷脂及其盐,或者它们的任意组合。

4. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述磷脂与所述泊洛沙姆的重量比为10:1。

5. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述注射用油选自大豆油、红花油、棉籽油、橄榄油、椰子油、蓖麻油、鱼油、中链甘油单酯、中链甘油双酯、中链甘油三酯、油酸乙酯、乙酰化单甘油酯、丙二醇双酯、亚油酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯或其组合。

6. 根据权利要求5所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述注射用油为大豆油和中链甘油三酯组合,两者的重量比为3:1。

7. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:还包含pH调节剂,所述pH调节剂选自氢氧化钠、盐酸、柠檬酸、磷酸、醋酸或其任意组合。

8. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:所述注射用布瑞诺龙脂肪乳的pH为4.0-8.0。

9. 根据权利要求1所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于:还包含等渗调节剂,所述等渗调节剂选自甘油、葡萄糖、丙二醇、聚乙二醇、蔗糖、无机盐、乳糖、山梨糖醇、右旋糖或其任意组合。

10. 一种注射用布瑞诺龙脂肪乳的制备方法,用于制备权利要求1-9中任一权利要求所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,其特征在于,包含如下步骤:

(1) 油相的制备:向注射用油中加入布瑞诺龙、磷脂、泊洛沙姆、油酸并加热搅拌溶解;

(2) 水相的制备:向注射用水中加入甘油并加热搅拌溶解;

(3) 初乳的制备:将步骤(2)的水相缓慢加入步骤(1)的油相中,高速剪切分散,形成初乳;

(4) 精乳的制备:将步骤(3)的初乳高压均质匀化,得到精乳;

(5) 将步骤(4)的精乳进行过滤、灌装、灭菌,得到成品注射用布瑞诺龙脂肪乳。

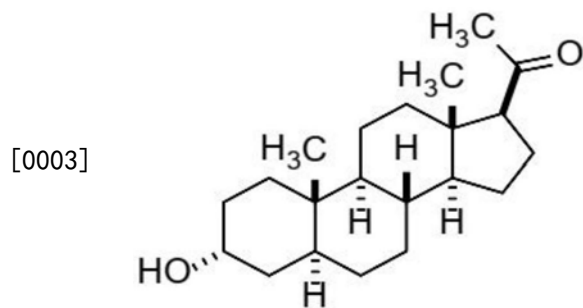
注射用布瑞诺龙脂肪乳及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种抗产后抑郁的药物制剂,特别涉及一种注射用布瑞诺龙脂肪乳及其制备方法。

背景技术

[0002] 本发明活性成分为布瑞诺龙(brexanolone),又名别孕烯醇酮、别孕烷醇酮、异妊娠烯醇酮、异孕烷醇酮、四氢孕酮,是一种天然的内源性孕烷神经类固醇,为突触和外突触 γ -氨基丁酸A型受体阳性变构调节药。其结构如下:



[0004] 布瑞诺龙最初由美国加利福尼亚大学研制,后授权给美国Sage生物制药公司开发,其注射液于2019年3月19日经FDA批准在美国上市(RLD\RS),规格为20mL:100mg,商品名为Zulresso[®],适用于成人产后抑郁症(PPD)的治疗。Zulresso[®]是第一个获得FDA批准用于治疗产后抑郁症的新药,其每毫升静脉注射液溶液含布瑞诺龙5mg,磺丁基- β -环糊精250mg,柠檬酸一水合物0.265mg,柠檬酸钠二水合物2.57mg和注射用水,盐酸/氢氧化钠用于调节pH。其中,磺丁基- β -环糊精为该注射液的关键性辅料,作用为增溶剂。

[0005] 环糊精类增容材料会导致肝损伤和肾损伤,环糊精在肾小管浓缩并重吸收,会与细胞结构发生相互作用并从中提取胆固醇和其他脂质膜组分,并且环糊精类材料对血管有强烈的刺激性。虽然多种处方中包含磺丁基- β -环糊精的上市药物在临床研究中表明了可以减少正常人肾损伤的风险,但对于肾功能不全或低下者还是有着极大的风险,并且未完全解决血管的刺激性问题,在输入部位局部可能会出现红斑、外渗、疼痛及蜂窝组织炎。并且,磺丁基- β -环糊精本身价格较为昂贵,在上市的布瑞诺龙注射液中成分占比高,这也大大增加了产品成本。

[0006] 布瑞诺龙本身不溶于水,而目前上市的注射液只是着重于将药物溶解度提高,布瑞诺龙与磺丁基- β -环糊精比例为1:50,即每毫升中磺丁基- β -环糊精的重量达到了惊人的250mg,这必然会大大增加肾损伤和血管刺激性的风险。

[0007] 有鉴于此,有必要提供一种安全性高、刺激性小且质量稳定的新制剂,以解决上述问题。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于解决布瑞诺龙溶解性差的问题;同时针对现有上市的注射液中

加入大量的增容剂而带来的毒副作用风险,提供了一种注射用的布瑞诺龙脂肪乳,在解决溶解性的前提下,大大提高了制剂的安全性。

[0009] 为实现上述发明目的,本发明提供了一种注射用布瑞诺龙脂肪乳,包含布瑞诺龙、注射用油、磷脂、泊洛沙姆、油酸和注射用水,其中各组分的重容百分比如下:

	布瑞诺龙	0.1-1.0% w/v
	注射用油	10.0-30.0% w/v
[0010]	磷脂	0.5-7.0% w/v
	泊洛沙姆	0.05-0.7%w/v
	油酸	0.01-0.2%w/v。

[0011] 优选地,所述布瑞诺龙的重容百分比为0.5-1%w/v,所述磷脂的重容百分比为1-7%w/v,所述泊洛沙姆的重容百分比为0.1-0.7%w/v,所述油酸的重容百分比为0.05-0.15%w/v。

[0012] 所述磷脂选自天然的磷脂及其盐,合成的磷脂及其盐,或者它们的任意组合。

[0013] 优选地,所述磷脂中所含的磷脂酰胆碱含量在75%以上。

[0014] 优选地,所述磷脂与所述泊洛沙姆的重量比为10:1。

[0015] 所述注射用油选自大豆油、红花油、棉籽油、橄榄油、椰子油、蓖麻油、鱼油、中链甘油单酯、中链甘油双酯、中链甘油三酯、油酸乙酯、乙酰化单甘油酯、丙二醇双酯、亚油酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯或其组合;优选为大豆油和中链甘油三酯组合,两者的重量比为3:1。

[0016] 在一些实施方式中,所述注射用布瑞诺龙脂肪乳还包含pH调节剂,所述pH调节剂选自氢氧化钠、盐酸、柠檬酸、磷酸、醋酸或其任意组合。

[0017] 优选地,所述注射用布瑞诺龙脂肪乳的pH为4.0-8.0。

[0018] 在一些实施方式中,所述注射用布瑞诺龙脂肪乳还包含等渗调节剂,所述等渗调节剂选自甘油、葡萄糖、丙二醇、聚乙二醇、蔗糖、无机盐、乳糖、山梨糖醇、右旋糖或其任意组合。

[0019] 为实现上述发明目的,本发明还提供了一种注射用布瑞诺龙脂肪乳的制备方法,用于制备前述技术方案中任一技术方案所述的注射用布瑞诺龙脂肪乳,包含如下步骤:

[0020] (1) 油相的制备:向注射用油中加入布瑞诺龙、磷脂、泊洛沙姆、油酸并加热搅拌溶解;

[0021] (2) 水相的制备:向注射用水中加入甘油并加热搅拌溶解;

[0022] (3) 初乳的制备:将步骤(2)的水相缓慢加入步骤(1)的油相中,高速剪切分散,形成初乳;

[0023] (4) 精乳的制备:将步骤(3)的初乳高压均质匀化,得到精乳;

[0024] (5) 将步骤(4)的精乳进行过滤、灌装、灭菌得到成品注射用布瑞诺龙脂肪乳。

[0025] 本发明的有益效果是:

[0026] (1) 本发明提供的注射用的布瑞诺龙脂肪乳,在解决溶解性的前提下,大大提高了制剂的安全性;

[0027] (2) 本发明提供的注射用布瑞诺龙脂肪乳的制备方法操作便捷,可控性强,适用于工业化大生产,并且具有较高的稳定性。

附图说明

[0028] 图1为本发明的实施例3的注射用布瑞诺龙脂肪乳在40℃±75%RH放置60天后的乳粒度分布图。

具体实施方式

[0029] 以下将对本发明各实施例的技术方案进行清楚、完整的描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所得到的所有其它实施例,都属于本发明所保护的范畴。

[0030] 对比例1至对比例3

[0031] 对比例1至对比例3的脂肪乳的制备方法如下:

[0032] (1) 油相的制备:取大豆油和中链油三酯,加热至70℃,加入卵磷脂、布瑞诺龙和油酸搅拌溶解,作为油相;

[0033] (2) 水相的制备:取注射用水,加热至70℃,加入甘油溶解,作为水相;

[0034] (3) 初乳的制备:在高剪切速度为12000rpm条件下,将水相缓慢加入油相中,剪切10min,得到初乳;

[0035] (4) 精乳的制备:调节pH为6.5-7.0(0.1M NaOH),补至全注射用水量;将初乳高压均质,均质条件为800bar压力下进行4个循环,得到精乳;

[0036] (5) 将步骤(4)的精乳进行过滤、灌装、灭菌(F0>8),即得脂肪乳。

[0037] 对比例1、对比例2及对比例3的制备步骤相同,主要区别在于处方不同,具体如下:

[0038] 对比例1的处方:

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	100g	10	油相
中链油三酯	100g	10	油相
卵磷脂E80	25g	2.5	乳化剂
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至1000mL		水相

[0040] 对比例2的处方:

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	140g	14	油相
中链油三酯	140g	14	油相
卵磷脂E80	25g	2.5	乳化剂
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂

油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至1000mL		水相

[0042] 对比例3的处方：

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	70g	7	油相
中链油三酯	210g	21	油相

[0043]

卵磷脂 E80	25g	2.5	乳化剂
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至 1000mL		水相

[0044]

[0045] 由于布瑞诺龙水溶性差，脂溶性相对一般，故注射用油的配比及用量考察极为重要，需通过注射用脂肪乳离心稳定性考察方法进行考察。

[0046] 具体操作步骤及考察指标如下：

[0047] 将对比例1至对比例3自制的精乳置于10mL干净离心管中，5000rpm离心10min后，乳剂均匀，未见药物析出、油水分层或油滴漂浮，乳剂粒径、Zeta电位、pH值未有明显变化，具体结果见表1。

[0048] 表1离心前后各项考察指标数值

样品		平均粒径	Zeta 电位	pH	外观形状
对比例 1	离心前	249.2nm	-30.6mV	6.61	乳白均匀
	离心后	347.1nm	-22.1mV	6.37	药物析出
对比例 2	离心前	237.5nm	-30.2mV	6.63	乳白均匀
	离心后	273.2nm	-26.3mV	6.49	微量油滴
对比例 3	离心前	221.6nm	-31.1mV	6.65	乳白均匀
	离心后	247.2nm	-30.3mV	6.58	乳白均匀

[0049]

[0050] 由表1可以看出，对比例3离心稳定性良好，粒径由离心前的221.6nm增加为247.2nm，略有增大，后续调整乳化剂的比例和种类会有所改善。根据表1可知：1) 布瑞诺龙在中链油三酯的溶解度相对较好；2) 制备该注射用脂肪乳需要将油中的药物控制在一定的过饱和状态下，药物相对稳定。

[0051] 实施例1

[0052] 实施例1提供了一种注射用布瑞诺龙脂肪乳的制备方法,包括如下步骤:

[0053] (1) 油相的制备:取大豆油和中链油三酯,加热至70℃,加入布瑞诺龙、卵磷脂、油酸并加热搅拌溶解,作为油相;

[0054] (2) 水相的制备:取注射用水,加热至70℃,加入甘油搅拌溶解,作为水相;

[0055] (3) 初乳的制备:在高剪切速度为12000rpm条件下,将步骤(2)的水相缓慢加入步骤(1)的油相中,高速剪切分散10min,形成初乳;

[0056] (4) 精乳的制备:调节pH至6.5-7.0(0.1M NaOH),补至全注射用水量;然后将步骤(3)的初乳高压均质匀化,均质条件为800bar压力下进行4个循环,得到精乳;

[0057] (5) 将步骤(4)的精乳进行过滤、灌装、灭菌($F_0 > 8$),得到成品注射用布瑞诺龙脂肪乳。

[0058] 实施例1的处方:

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	70g	7	油相
中链油三酯	210g	21	油相
卵磷脂E80	35g	3.5	乳化剂
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至1000mL		水相

[0060] 实施例2和实施例3

[0061] 实施例2与实施例3分别提供了一种注射用布瑞诺龙脂肪乳的制备方法,包括如下步骤:

[0062] (1) 油相的制备:取大豆油和中链油三酯,加热至70℃,加入卵磷脂、布瑞诺龙、油酸和泊洛沙姆搅拌溶解,作为油相;

[0063] (2) 水相的制备:取注射用水,加热至70℃,加入甘油溶解,作为水相;

[0064] (3) 初乳的制备:在高剪切速度为12000rpm条件下,将水相缓慢加入油相中,剪切10min,得到初乳;

[0065] (4) 调节pH6.5-7.0(0.1M NaOH),补至全注射用水量;

[0066] (5) 精乳的制备:将初乳高压均质,均质条件为800bar压力下进行4个循环,得到精乳;

[0067] (6) 将精乳过滤、灌装、灭菌($F_0 > 8$),即得到成品注射用布瑞诺龙脂肪乳。

[0068] 实施例2与实施例3的制备步骤基本相同,主要区别在于处方的不同,具体如下:

[0069] 实施例2的处方:

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	70g	7	油相
中链油三酯	210g	21	油相
卵磷脂E80	35g	3.5	乳化剂
泊洛沙姆188	3.5g	0.35	助乳化剂

甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至1000mL		水相

[0071] 实施例3的处方：

处方	用量	% (w/v)	功能
布瑞诺龙	5g	0.5	活性成分
大豆油	70g	7	油相
中链油三酯	210g	21	油相
卵磷脂 S75	35g	3.5	乳化剂

[0072]

泊洛沙姆 188	3.5g	0.35	助乳化剂
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
油酸	0.6g	0.06	稳定剂
注射用水	至 1000mL		水相

[0073]

[0074] 实施例4稳定性考察

[0075] 本实施例是将对比例3以及实施例1-3制备的样品分别置于40℃±75%RH的条件下,并于0天,30天和60天测定脂肪乳的平均粒径、pH及含量。具体结果见表2。

[0076] 表2各项检测指标考察

样品	时间点	平均粒径	pH	含量 (%)
对比例 3	0 天	223.6nm	6.65	100.4
	30 天	241.9nm	6.59	99.2
	60 天	258.4nm	6.50	98.1
实施例 1	0 天	220.1nm	6.60	100.9
	30 天	226.2nm	6.69	100.2
	60 天	250.3nm	6.48	99.0
实施例 2	0 天	205.1nm	6.61	101.1
	30 天	209.6nm	6.65	100.7
	60 天	213.5nm	6.57	100.8
实施例 3	0 天	186.3nm	6.63	100.5
	30 天	188.0nm	6.62	100.7
	60 天	185.2nm	6.67	100.1

[0077] 根据上表的乳粒结果可知,相较于实施例1中仅有卵磷脂E80作为乳化剂,具有磷脂及泊洛沙姆复合乳化剂的实施例2与实施例3在40℃条件下放置60天后稳定性结果相对良好;说明在磷脂及泊洛沙姆复合乳化剂的作用下,乳化效果好,放置过程中乳粒相对稳定。特别地,在实施例3中,采用卵磷脂S75作为乳化剂时,相较于采用卵磷脂E80作为乳化剂的实施例1和实施例2,乳粒粒径相对较小。

[0079] 根据pH和含量结果,同样可以看出,放置过程中,相较于实施例1,实施例2与实施例3的pH和含量考察指标相对稳定。

[0080] 综上所述,将处方中的中链油三酯与大豆油的重量比例控制在3:1(处方中的重容百分比在25-30%w/v),采用卵磷脂(磷脂酰胆碱含量75%以上)与泊洛沙姆作为复合乳化剂,且卵磷脂与泊洛沙姆的重量比为10:1时,制备的注射用布瑞诺龙脂肪乳的稳定性良好。

[0081] 实施例5血管刺激性实验

[0082] 本实施例为对实施例1及实施例3制备所得的注射用布瑞诺龙脂肪乳的血管刺激性实验。

[0083] 取健康家兔6只,随机分成2组,每组3只,每只左耳缘静脉分别注射注射用布瑞诺龙注射液(含有碘丁基-β-环糊精250mg/mL)、实施例1制备的注射用布瑞诺龙脂肪乳及实施例3制备的注射用布瑞诺龙脂肪乳,右耳给等体积的0.9%氯化钠注射液。在耳缘静脉距顶端1cm处缓慢注射受试品,每日各滴注一次,连续3天,注射用布瑞诺龙注射液和布瑞诺龙脂肪乳给药剂量相同。每次给药后和下次给药前观察注射部位处和耳表皮及周围皮下组织的刺激反应,并作记录。具体血管刺激性试验结果,如表3所示。

[0084] 表3血管刺激性试验结果

组别	血管刺激性试验结果
0.9%氯化钠溶液	血管无明显扩张,壁内未见血栓形成等病变。
布瑞诺龙注射液	血管无明显扩张,壁内略见血栓形成等病变。
实施例1	血管无明显扩张,壁内未见血栓形成等病变。
实施例3	血管无明显扩张,壁内未见血栓形成等病变。

[0086] 该试验结果表明,实施例1及实施例3制备的注射用布瑞诺龙脂肪乳形态学明显优于布瑞诺龙注射液(含有碘丁基- β -环糊精250mg/mL),无明显刺激性。

[0087] 实施例6溶血性实验

[0088] 本实施例为实施例1-3制备所得的注射用布瑞诺龙脂肪乳的溶血性实验:

[0089] 取家兔血若干毫升,用玻璃棒轻轻搅去纤维蛋白,加生理盐水摇匀,离心后倾去上清液,如此反复3-4次,直至上清液不显红色且透明为止,用0.9%氯化钠注射液配成2%红细胞混悬液供试验用。

[0090] 向试管中加入2%红细胞混悬液及生理盐水,置于37℃水浴中,持续观察4个小时,分别记录0.5h,1h,2h,3h和4h时,是否有溶血和细胞凝集现象。具体溶血性实验结果,请见表4。

[0091] 溶血判断标准:

[0092] 1) 溶液澄明红色,管底部无细胞残留,表示全部溶血(阳性)。

[0093] 2) 溶液澄明红色或者棕红色,管底部有少量红细胞,表示部分溶血(阳性)。

[0094] 3) 细胞全部下沉,上层液体乳白,表示无溶血现象(阴性)。

[0095] 表4体外溶血实验结果

组别/时间	0.5h	1h	2h	3h	4h
生理盐水组	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
实施例1	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
实施例2	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
实施例3	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性

[0097] 该试验结果表明,布瑞诺龙脂肪乳(实施例1-3)无溶血和红细胞凝集现象。

[0098] 综合实施例4-6的实验结果可见,本发明提供的注射用的布瑞诺龙脂肪乳质量稳定,可以预见其有希望替代已上市的水针剂满足临床应用,用做治疗产后抑郁的药物,该脂肪乳在能够保证疗效和安全性的同时又减少了血管刺激性。

[0099] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的精神和范围。

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 185.2	Peak 1: 201.2	100.0	58.72
Pdl: 0.077	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.955	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality Good			

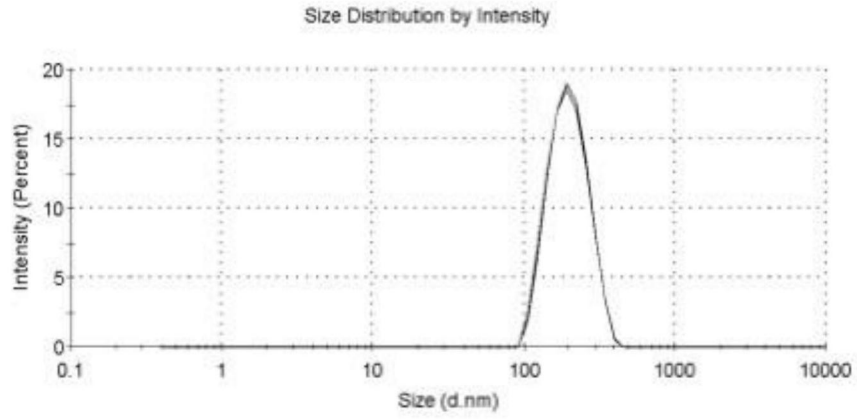


图1