



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103655501 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310750154. 8

(22) 申请日 2013. 12. 26

(71) 申请人 湖北医药学院

地址 442000 湖北省十堰市茅箭区人民南路  
30 号

(72) 发明人 陈绚丽 黎光强 桂裕亮

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/192 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

A61K 47/24 (2006. 01)

A61K 47/12 (2006. 01)

A61K 47/28 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种纳米布洛芬干粉与片剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种纳米布洛芬干粉及其片剂的制备方法。首先将布洛芬溶于有机溶剂,然后将数种药用辅料溶于水,室温下将两种溶液混合形成的浆料在适宜条件下进行喷雾干燥,成功制备出水溶性粒径 20-200nm 的布洛芬纳米粉,然后将干粉与适宜辅料混合压成片剂。这种片剂可快速分散于水中,溶出速率明显高于原料药与相同辅料混合压成的片剂。本发明所涉及的辅料均符合药典标准,可生物降解且生物相容性好。此方法工艺简单、操作安全、成本低、易于实现布洛芬纳米药物的工业化生产。

1. 一种布洛芬纳米粉体, 为一种以亲水性辅料为载体的纳米级布洛芬颗粒的复合粉体, 其特征在于, 布洛芬的质量百分含量为 10-50%, 亲水性辅料的质量百分含量为 50-90%; 布洛芬纳米粉体在水中再分散后获得的无定形布洛芬颗粒的粒径为 20-200nm。

2. 一种纳米布洛芬片剂, 其组成包括布洛芬纳米粉体和片剂辅料, 其中纳米粉体与片剂辅料的质量比为 1 : 0-5。

3. 如权利要求 1 所述的布洛芬纳米粉体, 其特征在于, 布洛芬纳米粉体再分散于水中得到的混悬液, 布洛芬颗粒的平均粒径为 20-200nm。

4. 如权利要求 1 所述的布洛芬纳米粉体, 其特征在于, 亲水性辅料为下列物质中的两种或两种以上: 聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯醇、甲基纤维素、卵磷脂、油酸、油酸钠、月桂酸和胆固醇。

5. 如权利要求 1 所述的布洛芬纳米粉体制备方法, 其特征是: 布洛芬原料药配制的药物溶液, 与含有水溶性药用辅料的水溶液混合, 再将混合得到的布洛芬混悬液喷雾干燥, 即得到布洛芬纳米粉体, 具体的步骤和方法为:

A: 将布洛芬原料药溶解于可与水共溶的有机溶剂中, 配置成浓度为 1-3g/100ml 的原料药溶液; 将亲水性辅料溶于水, 配置成亲水性辅料的水溶液; 布洛芬溶液与含辅料的水溶液的体积比为 1/5 ~ 1/20;

B: 在 20-30℃, 搅拌条件下, 将 A 步骤的原料药溶液与 B 步骤的辅料水溶液混合, 得到布洛芬纳米混悬液;

C: 将 B 步骤的布洛芬纳米混悬液喷雾干燥, 得到布洛芬纳米粉体。

6. 根据权利要求 5 的制备方法, 其特征在于, A 步骤中有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、四氢呋喃、三氯甲烷、二甲基亚砷或 N, N 二甲基甲酰胺的一种或它们的混合物。

7. 如权利要求 1 所述的布洛芬纳米粉体制备方法, 其特征在于, C 步骤中喷雾干燥过程控制入口温度为 100-180℃, 出口温度为 60-80℃, 进料流量为 5-25ml/min, 压缩空气压力为 0.4-0.8Mpa。

8. 如权利要求 2 所述的布洛芬片剂, 其制备特征在于, 所用的片剂辅料有: 淀粉、CMS-Na、15% 淀粉浆、微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉。

9. 如权利要求 2 所述的纳米布洛芬片剂制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

A: 将布洛芬原料药溶解于可与水共溶的有机溶剂中, 配置成浓度为 1-3g/100ml 的原料药溶液; 将亲水性辅料溶于水, 配置成含有亲水性辅料的水溶液; 布洛芬溶液与含辅料的水溶液的体积比为 1/5 ~ 1/20;

B: 在 20-30℃, 搅拌条件下, 将 A 步骤的原料药溶液与 B 步骤的辅料水溶液混合, 得到布洛芬纳米混悬液;

C: 将 B 步骤的布洛芬纳米混悬液喷雾干燥, 得到布洛芬纳米粉体;

D: 称取 C 步骤得到的布洛芬纳米粉体和片剂辅料混合均匀, 制软材、过筛、制粒整粒、干燥、压片, 检测合格, 即得纳米布洛芬片剂。

## 一种纳米布洛芬干粉与片剂及其制备方法

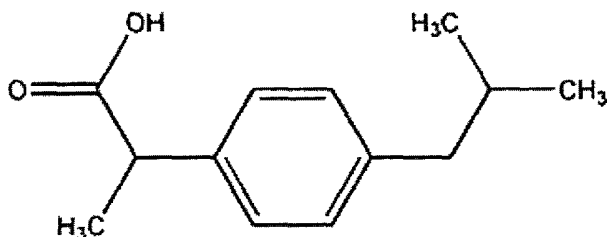
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种纳米布洛芬干粉及其干粉片剂的制备方法

### 技术背景

[0002] 布洛芬 (Ibuprofen), 化学名 2-(4-异丁基苯基) 丙酸, 其结构式如下图

[0003]



[0004] 布洛芬是一种高效非甾体抗炎药物, 具有较强的解热、镇痛、消炎作用, 临床上可用于多种炎症与病痛的治疗, 布洛芬目前有 7 种剂型的制剂在使用, 分别是胶囊剂、颗粒剂、片剂、混悬液、栓剂、软膏和糖浆剂。临床上采用最多的方式是口服。但布洛芬为水难溶性药物, 通常的布洛芬片剂药物生物利用度低。

[0005] 对于水难溶性药物, 溶出过程是制约其生物利用度的关键因素。根据 Ostwald Freundrich 方程, 药物溶出速率和药物颗粒大小成反比, 降低药物颗粒粒径可以大幅度提高其溶出速率, 从而显著提高药物的生物利用度, 减少个体差异, 降低毒副作用。

[0006] 为改善其溶解性和提高其生物利用度, 研究主要集中于新剂型与新制剂开发, 如制成环糊精包合物 (专利 CN102258790A)、喷雾剂 (专利 CN102204882A), 但是这些方法都存在制备复杂、生产成本低、药物颗粒较大的问题。本发明将布洛芬制备成纳米干粉, 不仅改善了溶解性、提高了生物利用度, 而且大大提高了药物的稳定性。

### 发明内容

[0007] 本发明目的在于, 克服现有技术的不足, 为解决布洛芬水溶性差, 口服吸收和生物利用度低的问题, 提供一种分散程度好, 吸收好, 稳定性好的纳米布洛芬喷干粉, 同时将干粉制备成片剂的方法。通过将布洛芬溶液与辅料水溶液混合制成纳米混悬液, 纳米混悬液属于高度分散的亚微粒系统, 稳定性不及干粉。液体状态下贮存, 体系容易发生酸败和霉变, 纳米粒子易发生聚集、粘连。为解决纳米乳液稳定性的问题, 本发明采用喷雾干燥的技术, 把纳米混悬液液制备成喷干粉。再将其与辅料混合制备成片剂。

[0008] 本发明的第一个技术问题是提供一种布洛芬纳米喷干粉, 其特征是能够再分散于水, 粒径 20 ~ 100nm。其纳米喷干粉为一种以亲水性辅料为载体的纳米级布洛芬颗粒的复合粉体, 布洛芬的质量百分含量为 10-50%, 亲水性辅料的质量百分含量为 50-90%; 亲水性辅料为下列物质中的两种或两种以上: 聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯醇、甲基纤维素、卵磷脂、油酸、油酸钠、月桂酸和胆固醇。

[0009] 本发明的第二个技术问题是提供一种布洛芬纳米干粉的制备方法, 包括以下步

骤：

[0010] A:将布洛芬原料药溶解于可与水共溶的有机溶剂中,配置成浓度为 1-3g/100ml 的原料药溶液;将亲水性辅料溶于水,配置成含有亲水性辅料的水溶液;布洛芬溶液与含辅料的水溶液的体积比为 1/5 ~ 1/20;

[0011] B:在 20-30℃,搅拌条件下,将 A 步骤的原料药溶液与 B 步骤的辅料水溶液混合,得到布洛芬纳米混悬液;

[0012] C:将 B 步骤的布洛芬纳米混悬液喷雾干燥,得到布洛芬纳米粉体。

[0013] 本发明的第三个技术问题是提供一种布洛芬纳米干粉制备片剂制备的方法。该方法包括以下步骤:

[0014] A:将布洛芬原料药溶解于可与水共溶的有机溶剂中,配置成浓度为 1-3g/100ml 的原料药溶液;将亲水性辅料溶于水,配置成含有亲水性辅料的水溶液;布洛芬溶液与含辅料的水溶液的体积比为 1/5 ~ 1/20;

[0015] B:在 20-30℃,搅拌条件下,将 A 步骤的原料药溶液与 B 步骤的辅料水溶液混合,得到布洛芬纳米混悬液;

[0016] C:将 B 步骤的布洛芬纳米混悬液喷雾干燥,得到布洛芬纳米粉体;

[0017] D:称取 C 步骤得到的布洛芬纳米粉体与淀粉、微粉硅胶、CMS-Na 中的一种或以上混匀,加淀粉浆制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入滑石粉,硬脂酸镁,微粉硅胶中一种或以上混匀后压片。检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

[0018] 本发明的第四个技术问题是提供一种布洛芬纳米干粉在其他固体制剂中的应用。本发明提供的纳米喷干粉除了可以制备成片剂外,还可根据临床需要直接填充制备成胶囊剂;加入辅料加工成颗粒剂、丸剂。基于纳米布洛芬具有较大的表面积,口服给药后在胃肠道中的溶解性大大增加,可以显著改善药物的吸收,增加生物利用度。

[0019] 本发明具有的优点在于:

[0020] 采用喷雾干燥技术制备纳米干粉,大大提高了药物的溶解度,能够很好的再分散于水中。

[0021] 纳米布洛芬的超小体积和巨大比表面,纳米药物具有较高的载药量,容易穿透血管而不引起血管内皮损伤,保护药物免受酶降解,药物在体内局部聚集浓度高,从而能提高疗效,同时还可以降低药物毒副作用。

[0022] 将布洛芬纳米干粉片剂具有良好的储存稳定性,并具有一定的缓释性能。

[0023] 本方法制备的片剂较普通片剂溶出度高,生物利用度高。而且发明工艺简单,重复性强,具备产业化生产前景。

#### 附图说明

[0024] 图 1 为布洛芬原料药的扫描电镜图

[0025] 图 2 为布洛芬纳米粉再分散于水中的扫描电镜图

[0026] 图 3 为布洛芬原料药与本发明布洛芬纳米粉体及片剂的溶出曲线图

#### 具体实施方式

[0027] 下面结合附图对本发明做进一步的详细说明,以下实施例是对本发明的解释,本发明并不局限于以下实施例。

[0028] 实施例 1:

[0029] A:称取布洛芬 10g 溶于 50ml 乙醇中;

[0030] B:称取 10g 聚乙烯吡咯烷酮、5g 聚乙二醇、100g 羟丙基甲基纤维素、3g 泊洛沙姆、3g 油酸和 3g 油酸钠,溶于 500ml 蒸馏水中;

[0031] C:将布洛芬的乙醇溶液缓慢滴加入上述 500ml 混合溶液中;室温下高速搅拌反应得到布洛芬纳米混悬液;

[0032] D:经喷雾干燥仪喷干制得干粉,设置入口温度为 120℃,出口温度为 80℃,进料流量为 5ml/min,压缩空气压力为 0.6Mpa;

[0033] E:在干粉中添加适量辅料压成片剂。取 D 步骤得到的布洛芬纳米粉体 1g 与淀粉 0.6g、微粉硅胶 0.18g、CMS-Na0.1g 混匀,加 15%淀粉浆 1.2g 制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入硬脂酸镁 0.08g,混匀后压片,检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

[0034] 实施例 2:

[0035] A:称取布洛芬 10g 溶于 50ml 乙醇中;

[0036] B:称取 10g 聚乙烯吡咯烷酮、10g 聚乙二醇、90g 羟丙基甲基纤维素、5g 泊洛沙姆和 5g 油酸钠,溶于 500ml 蒸馏水中;

[0037] C:将布洛芬的乙醇溶液缓慢滴加入上述 500ml 混合溶液中;室温下高速搅拌反应得到布洛芬纳米混悬液;

[0038] D:经喷雾干燥仪喷干制得干粉,设置入口温度为 140℃,出口温度为 80℃,进料流量为 10ml/min,压缩空气压力为 0.4Mpa;

[0039] E:在干粉中添加适量辅料压成片剂。取 D 步骤得到的布洛芬纳米粉体 1g 与淀粉 0.6g、微粉硅胶 0.18g、CMS-Na0.1g 混匀,加 15%淀粉浆 1.2g 制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入硬脂酸镁 0.08g,混匀后压片,检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

[0040] 实施例 3:

[0041] A:称取布洛芬 10g 溶于 50ml 乙醇中;

[0042] B:称取 20g 聚乙烯吡咯烷酮、10g 聚乙二醇、80g 羟丙基甲基纤维素、5g 泊洛沙姆、3g 卵磷脂和 3g 油酸钠,溶于 500ml 蒸馏水中;

[0043] C:将布洛芬的乙醇溶液缓慢滴加入上述 500ml 混合溶液中;室温下高速搅拌反应得到布洛芬纳米混悬液;

[0044] D:经喷雾干燥仪喷干制得干粉,设置入口温度为 120℃,出口温度为 80℃,进料流量为 10ml/min,压缩空气压力为 0.6Mpa。

[0045] E:在干粉中添加适量辅料压成片剂。取 D 步骤得到的布洛芬纳米粉体 1g 与淀粉 0.6g、微粉硅胶 0.18g、CMS-Na0.1g 混匀,加 15%淀粉浆 1.2g 制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入硬脂酸镁 0.08g,混匀后压片,检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

[0046] 实施例 4:

[0047] A:称取布洛芬 10g 溶于 50ml 乙醇中;

[0048] B:称取 20g 聚乙烯吡咯烷酮、80g 羟丙基甲基纤维素、5g 泊洛沙姆、3g 胆固醇和 3g 油酸钠,溶于 500ml 蒸馏水中;

[0049] C:将布洛芬的乙醇溶液缓慢滴加入上述 500ml 混合溶液中;室温下高速搅拌反应得到布洛芬纳米混悬液;

[0050] D:经喷雾干燥仪喷干制得干粉,设置入口温度为 120℃,出口温度为 80℃,进料流量为 5ml/min,压缩空气压力为 0.4Mpa。

[0051] E:在干粉中添加适量辅料压成片剂。取 D 步骤得到的布洛芬纳米粉体 1g 与淀粉 0.6g、微粉硅胶 0.18g、CMS-Na0.1g 混匀,加 15%淀粉浆 1.2g 制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入滑石粉 0.08g,混匀后压片,检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

[0052] 实施例 5:

[0053] A:称取布洛芬 10g 溶于 50ml 乙醇中;

[0054] B:称取 2g 聚乙烯吡咯烷酮、8g 羟丙基甲基纤维素、5g 泊洛沙姆、3g 胆固醇、3g 油酸钠、0.5g 聚乙烯醇和 1g 聚乙二醇,溶于 500ml 蒸馏水中;

[0055] C:将布洛芬的乙醇溶液缓慢滴加入上述 500ml 混合溶液中;室温下高速搅拌反应得到布洛芬纳米混悬液;

[0056] D:经喷雾干燥仪喷干制得干粉,设置入口温度为 120℃,出口温度为 80℃,进料流量为 5ml/min,压缩空气压力为 0.6Mpa。

[0057] E:在干粉中添加适量辅料压成片剂。取 D 步骤得到的布洛芬纳米粉体 1g 与淀粉 0.6g、微粉硅胶 0.18g、CMS-Na0.1g 混匀,加 15%淀粉浆 1.2g 制成软材,过 16 目筛制粒,取出,冷却至室温,过 20 目筛整粒,颗粒于 60-65℃干燥,加入滑石粉 0.08g,混匀后压片,检测合格,即得纳米布洛芬片剂。

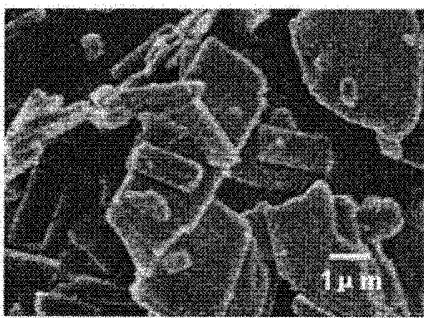


图 1

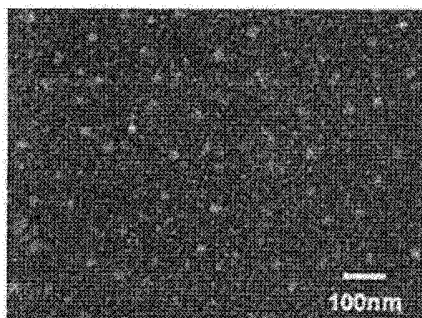


图 2

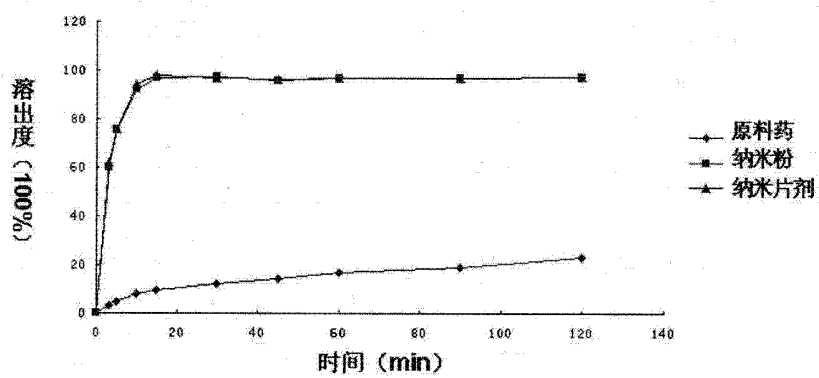


图 3