



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101919865 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 22

(21) 申请号 200910052730. 5

(22) 申请日 2009. 06. 09

(71) 申请人 上海信谊百路达药业有限公司

地址 200023 上海市打浦路 1 号 1708 室

(72) 发明人 胡林森

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

A61K 31/58(2006. 01)

A61K 47/26(2006. 01)

A61K 9/14(2006. 01)

A61K 9/72(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种胶囊型布地奈德吸入粉雾剂及其制备工艺

(57) 摘要

本发明提供了一种胶囊型的布地奈德粉雾剂及其制备工艺,布地奈德粉雾剂是由下列重量配比的成分组成:布地奈德 0.16g-0.24g 和乳糖 20g-30g。本发明通过制备空白乳糖颗粒,在分装过程中较易控制装量,提高成品得率,有利于工业生产。本发明使用时,减少患者用药时进入肺部的辅料的含量,从而减轻患者的肺部负担,降低用药过程中的副作用,有较大的应用价值。

1. 一种胶囊型布地奈德粉雾剂,其特征在于所述布地奈德粉雾剂由下列重量配比的成分组成:布地奈德 0.16g-0.24g 和乳糖 20g-30g。

2. 一种用于权利要求 1 所述生产胶囊型布地奈德粉雾剂的制备工艺,其特征在于该方法包括下列步骤:

(1) 布地奈德的微粉化:取布地奈德原料,于 55℃-65℃干燥 2 小时,放冷到室温;原料置流能磨进行微粉化处理;微粉化处理后的主药置显微镜下观察,粒径 1 μm-5 μm 的微粉化主药比率应达到 50%-70%;

(2) 空白乳糖颗粒的制备:取乳糖,粉碎,过 100 目筛;打粉后的乳糖,用 40%-60% W/W 的乙醇液制粒,过 20 目筛,置 55℃-65℃烘箱 24-32min,过 40 目筛整粒,置 55℃-65℃烘干,过 80 目筛,备用;

(3) 取微粉化的布地奈德与乳糖颗粒,采用等量倍增递加法混合;

(4) 混合均匀后,取样测布地奈德含量为 0.5%-0.8%,合格后,装填入 3 号胶囊内,制成每粒含布地奈德 0.2mg 的胶囊,加胶囊帽盖封口,即得胶囊型布地奈德粉雾剂。

## 一种胶囊型布地奈德吸入粉雾剂及其制备工艺

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及药物制剂，具体涉及一种胶囊型布地奈德粉雾吸入剂及其制备工艺。

### 背景技术：

[0002] 哮喘的发病机理主要是慢性非特异性炎症。目前，抗炎治疗仍是支气管哮喘的主要治疗方案，这就使皮质激素类药物成为治疗各型哮喘的首选药物。布地奈德是一种糖皮质激素，20 世纪 90 年代由阿斯利康制药公司开发，它能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性，抑制免疫反应和降低抗体合成，从而减少组胺等过敏活性介质的释放和其活性的降低，并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程，由此，抑制支气管收缩物质的合成和释放，减轻平滑肌的收缩反应。主要用于呼吸及慢性阻塞性肺部疾病的治疗。目前在所有抗哮喘用药中，布地奈德的用量最大。

[0003] 现使用的布地奈德气雾剂因含氟利昂抛射剂，会刺激支气管黏膜和破坏臭氧层，另一方面，由于使用时自主吸气与揿压，易产生协同困难，随着中国加入《蒙特利尔公约》，该类产品将面临退市。

[0004] 当前，国际上可替代氟利昂用于药物气雾剂制备的是氢氟烷烃（HFA）。吸入疗法为国际公认的哮喘治疗的首选方法，开发哮喘治疗的吸入粉雾剂将是临床治疗用药的需要，方便患者用药。

[0005] 申请号 CN200810181032.0 的专利公开了布地奈德 R 胶囊型吸入粉雾剂及其制备方法。该方法将主药与少量赋形剂一起混合研磨后再用等量递加法加入辅料，但是，它并不完全适用于工业化生产，并且，该方法中，赋形剂经研磨后的粉雾，患者使用时易进入肺部，加大了肺部的负担。

### 发明内容：

[0006] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处，研究设计胶囊型布地奈德粉雾剂及其制备工艺，使该工艺更适用于工业化生产，并降低患者吸入药物后的肺部负担。

[0007] 本发明提供了一种胶囊型布地奈德粉雾剂。它是由下列重量配比的成分组成：

[0008] 布地奈德 0.16g-0.24g

[0009] 乳糖 20g-30g

[0010] 本发明另一目的提供了一种胶囊型布地奈德粉雾剂的制备工艺，该工艺包括下列步骤：

[0011] (1) 布地奈德的微粉化：取布地奈德原料，于 55℃-65℃干燥 2 小时，放冷到室温；原料置流能磨进行微粉化处理；微粉化处理后的主药置显微镜下观察，粒径 1 μm-5 μm 的微粉化布地奈德比率应达到 50%-70%。

[0012] (2) 空白乳糖颗粒的制备：取乳糖，粉碎，过 100 目筛；打粉后的乳糖，用 40%-60% (W/W) 的乙醇液制粒，过 20 目筛，置 55℃-65℃烘箱 24-32min，过 40 目筛整粒，置 55℃-65℃烘干，过 80 目筛，备用。

[0013] (3) 取微粉化的布地奈德与乳糖颗粒,采用等量倍增递加法混合。

[0014] (4) 混合均匀后,取样测布地奈德含量为 0.5% -0.8%,合格后,装填入 3 号胶囊内,制成每粒含布地奈德 0.2mg 的胶囊,加胶囊帽盖封口,即得胶囊型布地奈德粉雾剂。

[0015] 本发明的优点是:

[0016] (1) 通过制备空白乳糖颗粒,在分装过程中较易控制装量,提高成品得率,更有利于工业生产。

[0017] (2) 有利于减少患者用药时进入肺部的辅料的含量,从而减轻患者的肺部负担,降低用药过程中的副作用。

[0018] 本发明采用的辅料对本品的含量、有效部位药物量及稳定性均无影响,制备的胶囊型布地奈德粉雾剂各项指标均符合要求。本发明方法简单适于工业化生产,有较大的应用价值。

### 具体实施方式:

[0019] 实施例 1

[0020] 配方:布地奈德 0.16g,乳糖 20g。

[0021] 取布地奈德原料,于 60℃干燥 2 小时,放冷到室温;原料置流能磨进行微粉化处理;微粉化处理后的主药置显微镜下观察,粒径  $1\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$  的微粉化布地奈德比率应达到 50%。取乳糖,粉碎,过 100 目筛;打粉后乳糖,用 50% (W/W) 的乙醇液制粒,过 20 目筛,置 60℃烘箱约 30min,过 40 目筛整粒,烘干,过 80 目筛,备用。取微粉化主药与空白乳糖颗粒以处方量的比例,采用等量倍增递加法混合。混合均匀后,粉体不同部位取样测布地奈德含量为 0.5% -0.8%,合格后,装填入 3 号胶囊内,制成每粒含布地奈德 0.2mg 的胶囊,加帽盖封口即得。抽取填充后样品,进行全检(含量均匀度为  $\pm 20\%$ 、排空率不小于 90.0%、有效部位药物量大于 10%),合格后包装。

[0022] 实施例 2

[0023] 配方:布地奈德 0.2g,乳糖 25g。

[0024] 取布地奈德原料,于 60℃干燥 2 小时,放冷到室温;原料置流能磨进行微粉化处理;微粉化处理后的主药置显微镜下观察,粒径  $1\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$  的微粉化布地奈德比率应达到 70%。取乳糖,粉碎,过 100 目筛;打粉后乳糖,用 50% (W/W) 的乙醇液制粒,过 20 目筛,置 60℃烘箱约 30min,过 40 目筛整粒,烘干,过 80 目筛,备用。取微粉化主药与空白乳糖颗粒以处方量的比例,采用等量倍增递加法混合。混合均匀后,粉体不同部位取样测布地奈德含量为 0.5% -0.8%,合格后,装填入 3 号胶囊内,制成每粒含布地奈德 0.2mg 的胶囊,加帽盖封口即得。抽取填充后样品,进行全检(含量均匀度为  $\pm 20\%$ 、排空率不小于 90.0%、有效部位药物量大于 10%),合格后包装。

[0025] 实施例 3

[0026] 配方:布地奈德 0.24g,乳糖 30g。

[0027] 取布地奈德原料,于 60℃干燥 2 小时,放冷到室温;原料置流能磨进行微粉化处理;微粉化处理后的主药置显微镜下观察,粒径  $1\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$  的微粉化布地奈德比率应达到 60%。取乳糖,粉碎,过 100 目筛;打粉后乳糖,用 50% (W/W) 的乙醇液制粒,过 20 目筛,置 60℃烘箱约 30min,过 40 目筛整粒,烘干,过 80 目筛,备用。取微粉化主药与空白乳糖颗粒

以处方量的比例,采用等量倍增递加法混合。混合均匀后,粉体不同部位取样测布地奈德含量为 0.5% -0.8%,合格后,装填入 3 号胶囊内,制成每粒含布地奈德 0.2mg 的胶囊,加帽盖封口即得。抽取填充后样品,进行全检(含量均匀度为  $\pm 20\%$ 、排空率不小于 90.0%、有效部位药物量大于 10%),合格后包装。