



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106974898 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(21)申请号 201610023896.4

(22)申请日 2016.01.15

(71)申请人 北京盈科瑞药物研究院有限公司
地址 100088 北京市西城区德外新风街2号
天成科技大厦B座4002室

(72)发明人 张保献

(51)Int.Cl.

A61K 9/72(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 9/12(2006.01)

A61K 36/80(2006.01)

A61K 36/78(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 11/14(2006.01)

A61P 11/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种急支雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种急支雾化吸入用溶液制剂,属于制剂学领域。一种急支的雾化吸入用溶液制剂,包括(1)急支有效成分;(2)等渗剂及溶剂,还可以包括缓冲液。本发明制备的溶液制剂弥补了目前国内市场上的空白,可以杜绝因缺乏吸入治疗专用的制剂药物。而且本发明制备的溶液制剂是专为雾化吸入用患者设计,与雾化器配套使用,使用过程便捷,与急支糖浆相比,给药途径不同,使用剂量减少,安全性提高。

1. 一种急支雾化吸入用溶液制剂,其特征在于,包括(1)急支有效成分;(2)等渗剂及溶剂;

其中,有效成分与等渗剂的质量比为1:1-1:5。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其特征在于,有效成分是这样制备得到的:

鱼腥草10-250份、金荞麦10-250份、四季青10-250份、紫苑5-150份、前胡5-100份、枳壳5-100份、麻黄5-60份、甘草5-60份

按照上述重量份称取八味药,鱼腥草、枳壳加水蒸馏,收集蒸馏液;药渣与其余金荞麦等六味加水煎煮二次,滤过,合并滤液,浓缩至适量,与上述蒸馏液合并,得到本发明的有效成分。

3. 根据权利要求1所述的制剂,其特征在于,所述的等渗剂为氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、木糖醇、山梨醇中的一种。

4. 根据权利要求1所述的制剂,其特征在于,该制剂中还包括缓冲液。

5. 根据权利要求4所述的制剂,其特征在于,所述的缓冲液为柠檬酸-柠檬酸钠、柠檬酸-磷酸氢二钠、磷酸二氢钾-磷酸氢二钠、柠檬酸-氢氧化钠、枸橼酸-磷酸氢二钠中的一种。

6. 根据权利要求1所述的制剂,其特征在于,雾化吸入用溶液的pH值是3.0-8.5。

7. 根据权利要求7所述的制剂,其特征在于,雾化吸入用溶液的pH值是4.0-7.0。

8. 根据权利要求1所述的制剂,其特征在于,雾化吸入用溶液的用量是急支糖浆用量的0.01-1.0倍。

9. 根据权利要求8所述的制剂,其特征在于,雾化吸入用溶液的用量是急支糖浆用量的0.05-0.8倍。

10. 根据权利要求9所述的制剂,其特征在于,雾化吸入用溶液的用量是急支糖浆用量的0.1-0.5倍。

一种急支雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种急支雾化吸入用溶液制剂及其制备方法,属于制剂学领域。

背景技术

[0002] 咳、痰、喘、炎是下呼吸道感染的常见主征。下呼吸道感染有急性和慢性之分,急性感染主要是急性气管-支气管炎,是病毒或细菌等病原体感染所致的支气管黏膜炎症,属常见病、多发病,尤以小儿和老年多见,往往继发于上呼吸道感染之后,也常为肺炎的早期表现,临床以咳嗽伴(或不伴)有支气管分泌物增多为特征。慢性支气管炎是老年人的常见病,它的主要症状是长时间的反复咳嗽、咳痰并伴有气喘,在急性呼吸道感染时,症状迅速加剧,痰量增多,粘稠度增加或为黄色脓性,偶有痰中带血,这就是慢性支气管炎急性发作。

[0003] 急支糖浆具有清热化痰、宣肺止咳的功效;现代医学证实,本品具有较强的抗菌消炎和抗病毒作用,在治疗支气管炎方面,既能控制感染又可镇咳祛痰。但是口服给药起效慢,用量大,毒副作用较大,因此亟待开发一种更为安全的剂型,使药物能够直接进入呼吸道,剂量小,起效快,减少不良反应,提高临床用药安全。

发明内容

[0004] 本发明主要解决的技术问题是提供一种安全、有效、质量优异的急支雾化吸入用溶液制剂;本发明还提供了该制剂的制备方法。

[0005] 本发明是通过以下技术方案实现的:

[0006] 一种急支雾化吸入用溶液制剂,包括:

[0007] (1)急支有效成分;

[0008] (2)等渗剂及溶剂;

[0009] 还可以加入缓冲液。

[0010] 其中,有效成分与等渗剂的质量比为1:1-1:5。

[0011] 有效成分是这样制备得到的:

[0012] 鱼腥草10-250份、金荞麦10-250份、四季青10-250份、紫苑5-150份、前胡5-100份、枳壳5-100份、麻黄5-60份、甘草5-60份;

[0013] 鱼腥草、枳壳加水蒸馏,收集蒸馏液;药渣与其余金荞麦等六味加水煎煮二次,滤过,合并滤液,浓缩至适量,与上述蒸馏液合并,得到本发明的有效成分。

[0014] 等渗剂为氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、木糖醇、山梨醇中的一种。

[0015] 缓冲液为柠檬酸-柠檬酸钠、柠檬酸-磷酸氢二钠、磷酸二氢钾-磷酸氢二钠、柠檬酸-氢氧化钠、枸橼酸-磷酸氢二钠中的一种。

[0016] 本发明中还可以加入适量矫味剂。

[0017] 雾化吸入溶液的pH值是3.0-8.5;优选pH值是4.0-7.0。

[0018] 雾化吸入溶液的用量是急支糖浆用量的0.01-1.0倍;优选用量是急支糖浆用量的0.05-0.8倍;更优选用量是急支糖浆用量的0.1-0.5倍。

[0019] 本发明所述的急支雾化吸入用溶液制剂可以用于治疗急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作等。

[0020] 本发明的优点是提供了一种优于急支糖浆的新剂型,该制剂直接由呼吸道吸入,在局部聚集成较高浓度,并直接作用于气道表面的感受器或靶受体而发挥作用,且可从气道黏膜和肺部直接吸收,该给药方式可以将药效成分直接递送至病灶,安全有效,生物利用度高,能够实现低剂量而快速有效的治疗,因而具有明显优势。

[0021] 本发明制备的溶液制剂弥补了目前国内市场上的空白,可以杜绝因缺乏吸入治疗专用的制剂药物。而且本发明制备的溶液制剂是专为雾化吸入用患者设计,与雾化器配套使用,使用过程便捷,与急支糖浆相比,给药途径不同,使用剂量减少,安全性提高。

[0022] 以下通过试验例进一步说明本发明的有益效果:

[0023] 制备急性支气管炎大鼠模型80只,随机分为正常对照组、阳性对照组、药物组一、药物组二、药物组三、药物组四、药物组五、药物组六,每组10只,其中,正常对照组给予等量生理盐水灌胃;阳性对照组给予急支糖浆灌胃;药物组一、二、三、四、五、六分别给予急支雾化吸入溶液(用量分别为急支糖浆的0.01倍、0.05倍、0.1倍、0.5倍、0.8倍、1.0倍),连续给药3天,观察经过治疗后,各组的治愈率、不良反应发生率,以及末次给药后肺组织和血液中的药峰浓度。具体见下表:

[0024] 表 各组治疗后的情况

[0025]

组别	动物数 (只)			药峰浓度 (μg/ml)	
	参加试验动物数	治愈数	发生不良反应数	血液	肺组织
正常对照组	10	0	0	0	0
阳性对照组	10	6	1	8.35	0
药物组一	10	6	0	0	67.24
药物组二	10	7	0	0	120.06
药物组三	10	8	0	0.47	204.36
药物组四	10	9	0	2.69	417.81

[0026]

药物组五	10	10	0	5.34	579.57
药物组六	10	10	0	7.55	770.85

[0027] 由此可以看出,各药物组对急性支气管炎大鼠均有较好的治疗作用,其中药物组的治疗效果明显优于阳性对照组,且没有不良反应发生。

[0028] 综上可知,药物组用药剂量小,不良反应少,且药物主要在肺部聚集成较高浓度,有利于药效成分直接作用于病灶,生物利用度高,实现了低剂量而快速有效的治疗,因而具有明显优势。

[0029] 同样,药物组治疗慢性支气管炎急性发作的效果也明显优于急支糖浆。

[0030] 本发明急支雾化吸入溶液的治疗效果明显优于急支糖浆,填补了目前国内市场上的急支专用雾化吸入溶液的空白,与急支糖浆相比,使用剂量大大减少,是急支糖浆的

0.01-1.0倍,优选为0.05-0.8倍,更优选为0.1-0.5倍,同时改变了给药途径,减少不良反应的发生,因此,本发明具备创造性和突出的实质性特点及显著的进步。

具体实施方式

[0031] 以下药物制剂实施例的制剂过程和制剂所用物质或制剂所用物质的用量不限于文字表述,凡含有本发明提供的药物组合物的制剂方法,均属于本发明的保护范围。

[0032] 实施例1

[0033] (1)有效成分的制备:

[0034] 鱼腥草10-250份、金荞麦10-250份、四季青10-250份、紫苑5-150份、前胡5-100份、枳壳5-100份、麻黄5-60份、甘草5-60份

[0035] 鱼腥草、枳壳加水蒸馏,收集蒸馏液;药渣与其余金荞麦等六味加水煎煮二次,滤过,合并滤液,浓缩至适量,与上述蒸馏液合并,得到本发明的有效成分。

[0036] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

有效成分	8g
氯化钠	16g
[0037] 柠檬酸	0.8g
磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水加至	1000ml

[0038] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至5.0-7.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0039] 实施例2

[0040] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0041] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

有效成分	8g
氯化钠	16g
[0042] 磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水加至	1000ml

[0043] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至4.0-7.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0044] 实施例3

[0045] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0046] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	6g
	氯化镁	24g
[0047]	柠檬酸	1.5g
	磷酸氢二钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0048] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化镁和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.2mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至5.0-6.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0049] 实施例4

[0050] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0051] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	10g
	氯化钙	10g
[0052]	柠檬酸	1.8g
	磷酸氢二钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0053] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钙和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至5.0-6.5,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0054] 实施例5

[0055] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0056] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	20g
	氯化钠	40g
[0057]	柠檬酸	2.2g
	柠檬酸钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0058] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取柠檬酸钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至6.0-7.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0059] 实施例6

[0060] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0061] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

有效成分	10g
葡萄糖	50g
[0062] 柠檬酸	1.5g
磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水加至	1000ml

[0063] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取葡萄糖和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至4.5-5.5,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0064] 实施例7

[0065] (1)有效成分的制备:同实施例1。

[0066] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

有效成分	15g
木糖醇	45g
[0067] 柠檬酸	2.5g
氢氧化钠溶液	适量
纯化水加至	1000ml

[0068] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取木糖醇和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取氢氧化钠适量,加适量注射用水配制成0.1mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至3.0-5.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0069] 实施例8

[0070] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0071] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

有效成分	8g
氯化钠	32g
[0072] 磷酸二氢钾	2g
磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水加至	1000ml

[0073] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠和磷酸二氢钾,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至7.5-8.5,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0074] 实施例9

[0075] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0076] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	50g
	山梨醇	50g
[0077]	柠檬酸	4g
	磷酸氢二钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0078] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取山梨醇和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.2mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至5.0-6.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0079] 实施例10

[0080] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0081] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	40g
	氯化钠	50g
[0082]	枸橼酸	3g
	磷酸氢二钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0083] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠和枸橼酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.2mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至5.0-6.5,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0084] 实施例11

[0085] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0086] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	30g
	氯化镁	60g
[0087]	磷酸氢二钠溶液	适量
	纯化水加至	1000ml

[0088] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化镁,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,搅拌缓慢加入到溶液3中,调节pH值至6.5-8.5,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0089] 实施例12

[0090] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0091] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	35g
[0092]	氯化钠	60g
	柠檬酸	2g
	磷酸氢二钠溶液	适量
[0093]	阿斯巴甜	适量
	纯化水加至	1000ml

[0094] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠和柠檬酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,加入阿斯巴甜适量,搅拌均匀,缓慢加入到溶液3中,调节pH值至4.0-7.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。

[0095] 实施例13

[0096] (1)有效成分的制备:制备方法同实施例1。

[0097] (2)急支雾化吸入用溶液的制备:

	有效成分	25g
	氯化钠	40g
[0098]	磷酸氢二钠溶液	适量
	矫味剂	适量
	纯化水加至	1000ml

[0099] 按处方量称取有效成分,加入适量注射用水,搅拌均匀,得溶液1;取氯化钠,加入适量注射用水,搅拌使溶解,得溶液2;将溶液1与溶液2合并,搅拌均匀,得溶液3;另取磷酸氢二钠适量,加适量注射用水配制成0.4mol/L的溶液,加入矫味剂适量,搅拌均匀,缓慢加入到溶液3中,调节pH值至4.0-7.0,加注射用水1000ml,灌装、封口,即得。