



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101342155 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200710057893. 3

20-22 行, 第 3 页第 6-9 行.

(22) 申请日 2007. 07. 11

审查员 俞可嘉

(73) 专利权人 天津帝士力投资控股集团有限公司

地址 300402 天津市北辰区普济河东道 2 号
天士力现代中药城

(72) 发明人 王国成 陈莹

(51) Int. Cl.

A61K 9/72(2006. 01)

A61K 31/167(2006. 01)

A61P 11/14(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1429103 A, 2003. 07. 09, 全文.

CN 1399540 A, 2003. 02. 26, 说明书第 2 页第
18 行 - 第 3 页第 2 行, 实施例 17.

CN 1593414 A, 2005. 03. 16, 说明书第 2 页第

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂, 由载体微粉和 (R, R)- 福莫特罗的载药微粉组成, 其中载药微粉含量为 5% - 80% (w/w), 其至少 90% (w/w) 的微粒粒径小于 10 μm ; 载体微粉含量为 20% - 95% (w/w), 其至少 80% (w/w) 的微粒粒子粒径为 40 μm - 100 μm 。本发明的吸入粉雾剂通过如下步骤制备: 1) 由溶剂结晶法制备载体微粉; 2) 由喷雾干燥法制备载药微粉; 3) 将载药微粉和载体微粉混合, 制成制剂。本发明的吸入粉雾剂流动性好, 引湿性低; 而且制备方法操作简单, 成本降低, 解决了主药和辅料用量悬殊的问题。

1. 一种 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂,由载体微粉和 (R,R)-福莫特罗的载药微粉组成,其中 (R,R)-福莫特罗的载药微粉含量为 5% -80% (w/w),其至少 90% (w/w) 的微粒粒径小于 10 μm ;载体微粉选自生理可接受的糖、多元醇、氨基酸中的一种或几种,含量为 20% -95% (w/w),其至少 80% (w/w) 的微粒粒子粒径为 40 μm -100 μm ,其特征不在于所述的 (R,R)-福莫特罗载药微粉中,(R,R)-福莫特罗占 0.1% -10% (w/w),水溶性载体占 90% -99.9% (w/w);水溶性载体为生理可接受的糖、多元醇或氨基酸的一种或几种。

2. 权利要求 1 所述的 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂,其中所述的 (R,R)-福莫特罗载药微粉中,(R,R)-福莫特罗占 0.2% -2% (w/w),水溶性载体占 99.8% -98% (w/w);水溶性载体为乳糖、甘露醇或亮氨酸中的一种或几种。

3. 权利要求 1-2 任意一项所述的 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂的制备方法,其特征不在于包括以下步骤:

1) 载体微粉的制备,包括以下步骤:

(1) 将生理可接受的糖、多元醇、氨基酸中的一种或几种配制成浓度为 0.1g/100ml 至饱和的水溶液,

(2) 将溶液雾化成细小的液滴,

(3) 喷入有机溶剂中,

(4) 干燥;

2) 载药微粉的制备,包括以下步骤:

(1) 将 (R,R)-福莫特罗及水溶性载体溶解于水中,溶液中溶质的含量为 1-10g/100ml,

(2) 将溶液进行喷雾干燥;

3) 将载体微粉和载药微粉以等量递加法混合均匀,制成制剂。

4. 权利要求 3 所述的 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂的制备方法,其特征不在于步骤 2) 中 (1),所述溶液中溶质的含量为 2-7g/100ml。

5. 权利要求 3 所述的 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂的制备方法,其特征不在于步骤 1) 中 (3) 所述的有机溶剂选自乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、仲丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、石油醚中的一种或几种。

6. 权利要求 5 所述的 (R,R)-福莫特罗吸入粉雾剂的制备方法,特征在于所述的有机溶剂为异丙醇或乙醇。

一种 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种吸入粉雾剂,具体涉及一种福莫特罗吸入粉雾剂,还涉及其制备方法。

背景技术

[0002] 哮喘病是全球常见的慢性病之一,目前,治疗哮喘的药物种类有:1. 肾上腺受体激动剂;2. 抗过敏药物;3. 茶碱类药物;4. 糖皮质激素。福莫特罗(Fomoterol)是80年代后期开发成功的一种 β 2-肾上腺受体激动剂,其作用强且维持时间长,已广泛应用于气喘及其他呼吸道阻塞疾病,目前主要应用其富马酸盐。消旋体福莫特罗结构中存在两个不对称碳原子,所以有四种不同的立体构型,即(R, R)-型、(S, S)-型(对映异构体)、(R, S)型、(S, R)型(非对映异构体)。目前广泛应用于临床的是福莫特罗的(R, R)和(S, S)型等量混合物,而(S, S)-异构体与(R, R)-异构体相比几乎无活性。所以采用活性异构体(R, R)-福莫特罗,可以降低给药的剂量,从而降低毒副作用的发生率。

[0003] 吸入粉雾剂(aerosol of micropowders for inspiration)主要指微粉化的药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式,采用特制的干粉吸入装置,由患者主动吸入雾化药物至肺部,发挥全身或局部作用的一种给药系统。吸入粉雾剂可有效的用于低剂量和高剂量药物的吸入或喷入给药。与气雾剂相比,粉雾剂最大的优点在于使用时,病人的气流是粉末进入体内的唯一动力,故不存在协同困难,降低了药物副作用的发生率,尤其适合老人和儿童使用,而气雾剂吸入给药时,即使经过指导,也约有30%的病人不能正确使用,粉雾剂由患者主动吸入药粉,不存在给药协同困难,无抛射剂氟里昂,可避免对大气环境的污染和呼吸道刺激,药物以胶囊或囊泡形式给药,剂量准确,无超剂量给药的危险,给药剂量大。

[0004] 吸入粉雾剂的常规制备方法是:(1)将药物通过机械研磨至 $10\mu\text{m}$;(2)将载体过100目筛,得到粒径为 $150\mu\text{m}$ 左右的载体;(3)将粉碎后的药物和载体混合。

[0005] (R, R)-福莫特罗粉雾剂中,(R, R)-福莫特罗用量很小,仅为微克级,与辅料用量相差悬殊;按常规方法制成的吸入粉雾剂引湿性强,流动性差;而且由于(R, R)-福莫特罗价格昂贵,按常规方法制备吸入粉雾剂,药物的损失大,成本太高,所以在实际制备过程中难以得到理想的(R, R)-福莫特罗吸入粉雾剂。

[0006] 南昌弘益科技有限公司公开了“噻托溴铵吸入粉雾剂及其制备工艺”(公开日2003.9.3,公开号CN1439362A),将药物和载体先制成符合吸入粒径的载药超细粉,再和载体微粉混合,在一定程度上解决了药物和辅料用量相差悬殊的问题。但其中载药超细粉的制备,仅是采用流化床超音速气流粉碎机,球磨或振动磨研磨等机械粉碎法制备粒径在 $1-5\mu\text{m}$ 的超细粉,或超临界溶媒重结晶法制备超细粉。其中机械粉碎法得到的晶体不规则,静电引力大,粉体粘,流动性不好,在粉雾剂制备的过程中不易混合,流动性不好不易灌装胶囊。且粉碎时,易产生大量的热,影响药物的稳定性。采用超临界溶媒重结晶法,则对设备的要求高,生产成本大,不易实现规模化生产。

[0007] 上海华拓医药科技发展有限公司公开了“一种噻托溴铵胶囊型吸入粉雾剂及其制

备方法”(公开日 2005. 3. 16, 公开号 CN1593414A), 将药用乳糖过 100 目筛, 筛取的微粉约为 150 μm , 和载药超细粉直接混合灌装。由于药用乳糖微粉的粒径和载药超细粉的粒径差别较大, 混合、灌装过程中, 不易混匀, 且容易分层; 而且按这种方法制备载体微粉损失也比较大。符合吸入粉雾剂要求粒径的载体微粉商品价格很高, 使产品生产成本提高。

[0008] 有关 (R, R)- 福莫特罗的吸入粉雾剂目前还没有研制成功的报道。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂及其制备方法。本发明提供的 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂流动性好, 引湿性低; 而且制备方法操作简单, 易于混合, 成本降低, 解决了主药和辅料用量悬殊的问题。

[0010] 本发明所述的 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂, 由 (R, R)- 福莫特罗的载药微粉和载体微粉组成, 其中 (R, R)- 福莫特罗的载药微粉含量为 5% -80% (w/w), 其至少 90% (w/w) 的微粒粒径小于 10 μm , 优选为至少 70% (w/w) 在 0.5-7 μm 范围内; 载体微粉选自生理可接受的糖、多元醇、氨基酸中的一种或几种, 含量为 20% -95% (w/w), 其至少 80% (w/w) 的微粒粒子粒径为 40 μm -100 μm 。

[0011] 所述的载体微粉中, 生理可接受的糖优选自乳糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、麦芽糖、海藻糖中的一种或几种; 多元醇进一步优选自甘露醇、木糖醇、山梨醇中的一种或几种; 氨基酸进一步优选自亮氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、丝氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、谷氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸和天冬酰胺中的一种或几种。所述的载体微粉进一步优选自乳糖、甘露醇或木糖醇中的一种或几种, 最优选乳糖。

[0012] 所述的 (R, R)- 福莫特罗载药微粉中, 优选 (R, R)- 福莫特罗为 0.1% -10% (w/w), 水溶性载体为 90% -99.9% (w/w); 进一步优选 (R, R)- 福莫特罗为 0.2% -2% (w/w), 水溶性载体 99.8% -98% (w/w)。

[0013] 水溶性载体选自生理可接受的糖、多元醇或氨基酸的一种或几种, 优选为乳糖、甘露醇或亮氨酸中的一种或几种。

[0014] 本发明采用的制备方法可简述如下:

[0015] 1) 载体微粉的制备采用溶剂结晶法: 控制溶液浓度、蠕动泵的速度、喷嘴直径的大小、雾化压力等, 使析出结晶的粒径在 40 μm -100 μm 左右, 干燥后即得;

[0016] 2) 载药微粉的制备采用喷雾干燥技术。

[0017] 本发明使用载体微粉的目的是在填充时, 改善载药微粉的流动性; 由于 (R, R)- 福莫特罗用量甚微, 也就是主药在制剂中所占的比例很小 (仅为千分之几), 使用载体微粉增加内容物的重量和体积, 便于进行填充。

[0018] 采用喷雾干燥技术制备载药微粉, 是将载体和小剂量的 (R, R)- 福莫特罗采用适宜的溶剂溶解后, 通过喷雾干燥使之共同干燥, 制成流动性好、引湿性低的载药微粉。该载药微粉能够与辅料混合均匀, 从而制备出储存稳定性优良、适合吸入的粉雾剂。

[0019] 本发明所述的 (R, R)- 福莫特罗吸入粉雾剂的制备方法可进一步描述如下:

[0020] 1) 载体微粉的制备, 包括以下步骤:

[0021] (1) 将生理可接受的糖、多元醇、氨基酸中的一种或几种配制成浓度为

0.1g/100ml 至饱和的水溶液；

[0022] (2) 将溶液雾化成细小的液滴；

[0023] (3) 喷入有机溶剂中；

[0024] (4) 干燥；

[0025] 2) 载药微粉的制备,可采用喷雾干燥技术,包括以下步骤：

[0026] (1) 将 (R, R)-福莫特罗及水溶性载体溶解于水中,溶液中溶质的含量为 1-10g/100ml,进一步优选为 2-7g/100ml,

[0027] (2) 将溶液进行喷雾干燥,即得；

[0028] 3) 将载体微粉和载药微粉混合。

[0029] 所述的步骤 1) 中 (3) 所述的有机溶剂优选自乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、仲丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、石油醚中的一种或几种,最优选为异丙醇或乙醇。

[0030] 吸入粉雾剂是通过呼吸道,将粉末吸入,经肺泡直接吸收,继而发挥药效的。肺的生理结构要求药物的粒子非常细微,且能渗透到肺的周边,一般认为理想的药物粒径需小于 $10\ \mu\text{m}$,大于此范围的粒子不能进入细支气管内。所以药物粉末在肺部的沉积量的多少,直接影响药物的疗效。而粒径的大小与有效部位的沉积率密切相关。为了达到最佳的粒径范围,需要确定最优的实验参数。本发明申请采用将主药和微粉化的载体相结合后,进行吸入粉雾剂的制备,因此根据 2005 年中国药典的规定,利用有效部位的雾滴(粒)分布(2000 年中国药典为有效部位沉积率)作为筛选的指标,用以评价工艺参数的合理性。

[0031] 先用单因素考察法进行了大量的筛选实验,确定了溶剂结晶法的主要影响因素为溶液浓度、蠕动泵的速度、喷嘴粒径的大小。高压喷雾使小液滴的粒径达到很小,再使用有机溶剂使液滴中的载体析出,通过不同浓度(0.1g/100ml 至饱和的水溶液)和蠕动泵的速度(1-8ml/min)、喷嘴粒径(0.7-2.0mm)等条件的控制实现本发明申请的制备方法;浓度进一步优选为 30g/100ml-50g/100ml,蠕动泵速度进一步优选为 2-5ml/min。

[0032] 由溶剂结晶法制备载体微粉。通过研究发现载体微粉的粒径在 $40\ \mu\text{m}$ - $100\ \mu\text{m}$ 时最符合吸入粉雾剂的粒径要求。载体微粉的粒径大于 $100\ \mu\text{m}$ 时,载药微粉和载体微粉混合困难,而且容易分层;小于 $40\ \mu\text{m}$ 时,则制成的吸入粉雾剂流动性差,引湿性强,而且在肺部的再吸收效果差。

[0033] 以本发明提供的方法制成的粉体为基础,可以制成胶囊型、泡囊型及贮库型等形式的吸入粉雾剂,这些不同包装形式的吸入粉雾剂,均落在本发明的保护范围之内。

[0034] 在病人实际使用本发明的吸入粉雾剂时,采用特制的干粉吸入装置,由患者主动吸入至肺部。

[0035] 将 (R, R)-福莫特罗制成粉雾剂后经肺部吸收,直接起效并可避免气雾剂的缺点,提高患者的依从性,更好的发挥疗效。

[0036] 本发明提供的制备方法采用了高压喷雾使小液滴的粒径达到很小,再使用有机溶剂使液滴中的载体析出,通过不同浓度和蠕动泵的速度、喷嘴粒径等条件的控制,这几个因素的结合可以很容易的将微粒的粒径控制到 $40\ \mu\text{m}$ - $100\ \mu\text{m}$ 之间。方法简单,设备要求不高,易于实现规模化生产。制得的粉体流动性好,引湿性低;易于混匀,解决了由于主药和

辅料用量悬殊而产生的含量均匀度的问题。整个制备方法操作简单,成本低,容易实现产业化。

具体实施方式

[0037] 以下同过具体的实施方式对本发明作进一步的说明,但不作为对本发明的限制。

[0038] 实施例 1 中喷雾干燥机采用布奇公司生产的BUCHI Mini Spray DryerB-290型喷雾干燥机;扫描电镜图采用日本电子公司GEOL的JSM-6700F型扫描电镜仪。休止角的测定方法为固定漏斗法,即将漏斗固定在适宜高度H,粉粒置漏斗中,使自然流下成堆,至圆锥体的顶端刚接触到漏斗出口时为止,测定圆锥底面的半径r,计算休止角。休止角 = $\tan^{-1}(H/r)$ 。

[0039] 载体微粉和载药微粉的粒度采用显微镜观测,精确测定采用扫描电镜仪。

[0040] 实施例 1 载体微粉的制备

[0041] 称取 0.5g 乳糖,溶解于 500ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入异丙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 8ml/min。

[0042] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 35.6 度

[0043] 实施例 2 载体微粉的制备

[0044] 称取 50g 乳糖,加水配制成饱和溶液。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入异丙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 1ml/min。

[0045] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 36.7 度

[0046] 实施例 3 载体微粉的制备

[0047] 称取 45g 乳糖,溶解于 150ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入乙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 5ml/min。

[0048] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 38.2 度

[0049] 实施例 4 载体微粉的制备

[0050] 称取 75g 乳糖,溶解于 150ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入异丙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 2ml/min。

[0051] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 36.1 度

[0052] 实施例 5 载体微粉的制备

[0053] 称取 50g 乳糖,溶解于 150ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入异丙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 3ml/min。

[0054] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止

角为 35.6 度。

[0055] 实施例 6 载体微粉的制备

[0056] 称取 50g 甘露醇,溶解于 150ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入无水乙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 3ml/min。

[0057] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 36.4 度。

[0058] 实施例 7 载体微粉的制备

[0059] 称取 50g 木糖醇,溶解于 200ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾,将液滴喷入无水乙醇中,时时搅拌。喷雾结束后,过滤,再将滤饼进行干燥,粉碎,即得。进行喷雾时,控制雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 4ml/min。

[0060] 粉体的检验结果:载体微粉的粒度为 80%微粒粒径在 40 μm -100 μm 范围内,休止角为 37.5 度。

[0061] 实施例 8 (R, R)-福莫特罗载药微粉的制备

[0062] (R, R)-福莫特罗 0.01g

[0063] 乳糖 5g

[0064] 按处方配比称取各组分,溶解于 500ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾干燥得到 (R, R)-福莫特罗载药微粉。进行喷雾干燥时,控制进风温度 110 $^{\circ}\text{C}$,出风温度 60 $^{\circ}\text{C}$,雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 3ml/min。

[0065] 粉体的检验结果:(R, R)-福莫特罗载药微粉的粒度为 80%微粒粒径在 0.5 μm -5 μm 范围内,90%微粒粒径小于 10 μm ;休止角为 43.4 度。

[0066] 实施例 9 (R, R)-福莫特罗载药微粉的制备

[0067] (R, R)-福莫特罗 0.05g

[0068] 乳糖 25g

[0069] 按处方配比称取各组分,溶解于 250ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾干燥得到 (R, R)-福莫特罗载药微粉。进行喷雾干燥时,控制进风温度 110 $^{\circ}\text{C}$,出风温度 60 $^{\circ}\text{C}$,雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 5ml/min。

[0070] 粉体的检验结果:(R, R)-福莫特罗载药微粉的粒度为 80%微粒粒径在 0.5 μm -5 μm 范围内,90%微粒粒径小于 10 μm ;休止角为 41.8 度。

[0071] 实施例 10 (R, R)-福莫特罗载药微粉的制备

[0072] (R, R)-福莫特罗 0.022g

[0073] 乳糖 11g

[0074] 按处方配比称取各组分,溶解于 250ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾干燥得到 (R, R)-福莫特罗载药微粉。进行喷雾干燥时,控制进风温度 110 $^{\circ}\text{C}$,出风温度 60 $^{\circ}\text{C}$,雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 4ml/min。

[0075] 粉体的检验结果:(R, R)-福莫特罗载药微粉的粒度为 80%微粒粒径在 0.5 μm -5 μm 范围内,90%微粒粒径小于 10 μm ;休止角为 42.6 度。

[0076] 实施例 11 (R, R)-福莫特罗载药微粉的制备

[0077] (R, R)-福莫特罗 0.022g

[0078] 甘露醇 11g

[0079] 按处方配比称取各组分,溶解于 250ml 去离子水中。将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾干燥得到 (R, R)-福莫特罗载药微粉。进行喷雾干燥时,控制进风温度 110℃,出风温度 60℃,雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 2ml/min。

[0080] 粉体的检验结果:(R, R)-福莫特罗载药微粉的粒度为 0.5 μm-5 μm 范围内,90% 微粒粒径小于 10 μm;休止角为 41.2 度。

[0081] 实施例 12 (R, R)-福莫特罗载药微粉的制备

[0082] (R, R)-福莫特罗 0.022g

[0083] 亮氨酸 11g

[0084] 按处方配比称取各组分,溶解于 250ml 去离子水中,将该溶液用喷雾干燥机进行喷雾干燥得到 (R, R)-福莫特罗载药微粉,进行喷雾干燥时,控制进风温度 110℃,出风温度 60℃,雾化气流速度 30ml/h,蠕动泵速度 4ml/min。

[0085] 粉体的检验结果:(R, R)-福莫特罗载药微粉的粒度为 80% 微粒粒径在 0.5 μm-5 μm 范围内,90%微粒粒径小于 10 μm;休止角为 40.2 度。实施例 13 (R, R)-福莫特罗胶囊型吸入粉雾剂制备

[0086] (R, R)-福莫特罗载药微粉(含 (R, R)-福莫特罗 0.022g) 11.4g

[0087] 载体微粉(粒径在 40-140 μm 之间) 14g

[0088] 取载体微粉粒径在 40-140 μm 之间过 100 目筛后,与载药微粉以等量递加法混匀后,填充 4 号空心胶囊,每粒填充量为 30mg。

[0089] 按照中国药典 2005 版的测定方法,检测,胶囊的排空率为 99.1%,胶囊的雾滴(粒)分布测定为 17.2%,其他各项指标均符合中国药典 2005 年版吸入粉雾剂的要求。