

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610039363.1

[51] Int. Cl.

A61K 36/634 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1857418A

[22] 申请日 2006.4.7

[21] 申请号 200610039363.1

[71] 申请人 南京中医药大学

地址 210029 江苏省南京市汉中路 282 号

[72] 发明人 付廷明

[74] 专利代理机构 南京苏高专利事务所

代理人 阙如生

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种中药干粉吸入剂和制备方法及其应用

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗呼吸道感染和肺炎的中药干粉吸入剂，该干粉吸入剂是以金银花为主药，另外还含有黄芩和连翘中的一种或两种；各药以提取物添加适当辅料制成的干粉末形式存于吸入器具内，其干粉末粒径 0.1 – 100 微米；干粉吸入剂的制备方法是将提取物或提取物添加适当辅料后，通过粉碎、或喷雾干燥、或结晶方法制成粒径在 0.1 – 100 微米的微粉；然后将微粉团聚或者与辅料颗粒结合制成粒径在 1 – 1000 微米之间的可再分散颗粒，最后将微粉或颗粒包装入胶囊、泡罩或干粉吸入器内。该干粉吸入剂使用时由呼吸道吸入，它具有使用方便、容易保存、生物利用度高的优点。

- 1、一种中药干粉吸入剂，它是由下列重量份配比的中药提取物（以原药材计）和辅料所制成：

金银花 1-2 份、黄芩 1-5 份、连翘 0-5 份、辅料 0-30 份。

- 2、根据权利要求 1 所述的干粉吸入剂，其特征在于干粉末的粒径（以 D_{50} 计）在 0.1—100 微米之间。

- 3、根据权利要求 1 所述的干粉吸入剂，其特征在于它是由原药材的提取物加入辅料面制成的药物粉末，或者是药物粉末团聚形成的可再分散颗粒，或者是药物粉末负载在辅料颗粒表面而形成的颗粒，颗粒粒径（ D_{50} ）10—1000 微米。

- 4、根据权利要求 1 所述的干粉吸入剂，其特征在于所述的辅料选用乳糖、甘氨酸、赖氨酸、脯氨酸、甘露醇、泊洛沙姆、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二月桂酰磷脂酰胆碱、胆固醇（CH）中的一种。

- 5、一种制备权利要求 1 所述的干粉吸入剂的方法，其制备步骤如下：

（1）原药材的提取：

①金银花药材的提取：

取金银花 1-2 份，加 8—15 倍量水，回流提取 2—3 次，每次 1.5-3 小时。合并水煎液减压浓缩至相对密度为 1.1—1.2，以 95%乙醇调含醇量至 60%—80%，冰箱静置 8—12h，滤过取上清液减压回收乙醇至相对密度为 1.1—1.2，以 95%乙醇调含醇量至 80%—90%，冰箱静置 8—12h，滤过取上清液减压干燥，得金银花提取物；

②黄芩的提取：

取黄芩 1-5 份，加 8-12 倍量水，回流提取 2—3 次，每次 1.5-3 小时。合并提取液，加盐酸调节 pH 值到 1.0~2.0，滤过取滤渣干燥，得黄芩提取物；

③连翘的提取

取连翘 0-5 份，加 8—12 倍量水，回流提取 2—3 次，每次 1.5-3 小时。合并提取液，合并水煎液减压浓缩至相对密度为 1.1—1.2，以 95%乙醇调含醇量至 60%—80%，氢氧化钠调节 pH 值 9—10，冰箱静置 8-12h，滤过取上清液过大孔吸附树脂，60%—80%乙醇洗脱，洗脱液减压干燥，得连翘提取物；

（2）干粉吸入剂的制备

制备方法 A：

①微粉化

将上述步骤(1)的金银花、黄芩、连翘的提取物与 0-30 份的辅料混合,通过粉碎、或喷雾干燥、或结晶、或聚合制成药物粉末;

②药物粉末的颗粒化

将药物粉末团聚,或将药物粉末与未微粉化的辅料混合制成可再分散的颗粒;

③颗粒的包装

将可再分散的颗粒包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内;

制备方法 B:

①微粉化

将上述步骤(1)的金银花、黄芩、连翘的提取物或由金银花、黄芩的提取物与 0-30 份辅料混合,通过粉碎、或喷雾干燥(包括常压喷雾、减压喷雾、冷冻喷雾、超临界喷雾)、或结晶、或聚合制成药物粉末;

②药物粉末的包装

将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

6、根据权利要求 5 所述的中药干粉吸入剂的制备方法,其特征在于步骤(2)微粉化中所述的喷雾干燥包括常压喷雾、减压喷雾、冷冻喷雾、超临界喷雾。

7、权利要求 1 的中药干粉吸入剂在制备治疗呼吸道感染药物中的应用。

8、权利要求 1 的中药干粉吸入剂在制备治疗肺炎药物中的应用。

一种中药干粉吸入剂和制备方法及其应用

一、技术领域

本发明涉及中药干粉吸入剂，具体的说是涉及一种用中药材的提取物经干燥的微粉制成的干粉吸入剂和制备方法，及其在制备治疗呼吸道感染和肺炎药物中的应用。

二、背景技术

呼吸道感染、肺炎是呼吸系统的常见病，近年来有增多的趋势。全球每年大约有 400 万 5 岁以下儿童死于肺炎，我国每年死于肺炎的儿童约有 30 万，肺炎仍是目前 5 岁以下小儿死亡的主要原因。目前我国呼吸道感染、肺炎的致病因素中，病毒占有较大的比例，随着社会经济的发展，病毒性呼吸道感染、肺炎所占的比例有增加的趋势。而现代医学用来治疗病毒感染的药物，多存在疗效不确切、特异性差、治疗周期长、毒副反应多或价格昂贵等缺陷。

干粉吸入剂是将微粉化的药物装入特定的容器，使用时由患者吸入的气流分散于呼吸系统的一种剂型。它避免了抛射剂的使用，符合环境保护的要求，近年来获得了很大的发展。目前还未发现治疗呼吸道感染、肺炎的中药干粉吸入剂。

三、发明内容

本发明的目的在于提供一种使用方便，容易保存，生物利用度高的治疗呼吸道感染、肺炎的中药干粉吸入剂；本发明的另一个目的是提供此干粉吸入剂的制备方法。

一种中药干粉吸入剂，它是由下列重量份配比的中药提取物（以原药材计）和辅料所制成：

金银花 1-2 份，黄芩 1-5 份、连翘 0-5 份、辅料 0-30 份。

本干粉吸入剂，其中所含的干粉末的粒径（以 D50 计）在 0.1—100 微米之间。它是由药材提取物制成的药物粉末，或者是药物粉末团聚形成的可再分散颗粒，或者是药物粉末负载在辅料颗粒表面而形成的颗粒；颗粒粒径（D50）10—1000 微米。

辅料选用乳糖、甘氨酸、赖氨酸、脯氨酸、甘露醇、泊洛沙姆、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二月桂酰磷脂酰胆碱、胆固醇（CH）中的一种。

本中药干粉吸入剂的制备方法，其制备方法步骤如下：

1. 原药材的提取:

(1) 金银花药材的提取:

取金银花 1-2 份, 加 8-15 倍量水, 回流提取 2-3 次, 每次 1.5-3 小时。合并水煎液减压浓缩至相对密度为 1.1-1.2, 以 95%乙醇调含醇量至 60%-80%, 冰箱静置 8-12h, 滤过取上清液减压回收乙醇至相对密度为 1.1-1.2, 以 95%乙醇调含醇量至 80%-90%, 冰箱静置 8-12h, 滤过取上清液减压干燥, 得金银花提取物;

(2) 黄芩的提取:

取黄芩 1-5 份, 加 8-12 倍量水, 回流提取 2-3 次, 每次 1.5-3 小时。合并提取液, 加盐酸调节 pH 值到 1.0~2.0, 滤过取滤渣干燥, 得黄芩提取物;

(3) 连翘的提取:

取连翘 0-5 份, 加 8-12 倍量水, 回流提取 2-3 次, 每次 1.5-3 小时。合并提取液, 合并水煎液减压浓缩至相对密度为 1.1-1.2, 以 95%乙醇调含醇量至 60%-80%, 氢氧化钠调节 pH 值 9-10, 冰箱静置 8-12h, 滤过取上清液过大孔吸附树脂, 60%-80%乙醇洗脱, 洗脱液减压干燥, 得连翘提取物;

2. 干粉吸入剂的制备:

制备方法 A:

(1) 微粉化

将步骤 1 中的金银花、黄芩、连翘的提取物与 0-30 份辅料混合, 通过粉碎、或喷雾干燥 (包括常压喷雾、减压喷雾、冷冻喷雾、超临界喷雾)、或结晶、或聚合制成药物粉末;

(2) 药物粉末的颗粒化

将药物粉末团聚, 或将药物粉末与未微粉化的辅料混合制成可再分散的颗粒;

(3) 颗粒的包装

将可再分散的颗粒包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

制备方法 B:

(1) 微粉化

将步骤 1 的金银花、黄芩、连翘的提取物或由金银花、黄芩的提取物与 0-30 份辅料混合, 通过粉碎、或喷雾干燥 (包括常压喷雾、减压喷雾、冷冻喷雾、超临界喷雾)、或结晶、或聚合制成药物粉末;

(2) 药物粉末的包装

将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

本制剂含有金银花、黄芩和连翘，具有清热解毒、消炎等功效，用于治疗上呼吸道感染、肺炎等症。含有这些中药的剂型很多，比如口服液、片剂(包括含片)、注射剂、冲剂、丸剂、散剂、灌肠剂、漱口液、喷雾剂、气雾剂等十几种剂型，并根据不同剂型的特点而应用于临床。如中国药典收载的银黄口服液，主要用于上呼吸道感染、急性扁桃体炎、咽炎。由于本制剂作用的部位主要是呼吸道和肺部，因此吸入治疗应当为本制剂的首选给药方法。在临床上，将金银花、黄芩、连翘的提取物溶液雾化吸入治疗上呼吸道感染、急性扁桃体炎、咽炎，效果显著。但是，由于气雾剂使用时需要频繁给药，每次给药的时间很长，抛射剂会对人体和环境造成不利影响，雾化的粒子不够小而到达不了肺部等原因，影响了它的临床应用。

有益效果：

本发明的干粉吸入剂，其微粉粒径在 0.1-100 微米，使用时由呼吸道吸入，它具有使用方便，容易保存，生物利用度高的优点，是治疗呼吸道感染和肺炎的理想的中药剂型。

四、具体实施方式

实施例 1 一种中药干粉吸入剂，它是由下列重量份配比的原料药和辅料所制成：

金银花 1 份、黄芩 2 份、连翘 2 份、乳糖 20 份。

实施例 2 一种中药干粉吸入剂，它是由下列重量份配比的原料药和辅料所制成：

金银花 1 份、黄芩 2 份、连翘 2 份。

实施例 3 一种中药干粉吸入剂，它是由下列重量份配比的原料药和辅料所制成：

金银花 1 份、黄芩 2 份、辅料 1 份。

实施例 4 中药干粉吸入剂的制备方法，其制备步骤如下：

1. 原药材的提取

(1) 金银花药材的提取：

取金银花 10 份，加 10 倍量水，回流提取 2 次，每次 2 小时，合并水煎液减压浓缩 (0.09Mpa, 80℃) 至相对密度为 1.15，以 95% 乙醇调含醇量至 75%，冰

箱静置 12h, 滤过取上清液减压回收乙醇 (0.09Mpa, 60℃) 至相对密度为 1.3, 以 95%乙醇调含醇量至 85%, 冰箱静置 12h, 滤过取上清液减压干燥, 得金银花提取物;

(2) 黄芩的提取:

取黄芩 20 份, 加 8 倍量水, 回流提取 3 次, 每次 3 小时。合并提取液, 加盐酸调节 pH 值到 1.5, 滤过取滤渣干燥, 得黄芩提取物;

(3) 连翘的提取

取连翘 20 份, 加 12 倍量水, 回流提取 2 次, 每次 2 小时。合并提取液, 合并水煎液减压浓缩 (0.09Mpa, 80℃) 至相对密度为 1.2, 以 95%乙醇调含醇量至 75%, 氢氧化钠调节 pH 值 9—10, 冰箱静置 12h, 滤过取上清液过大孔吸附树脂, 70%乙醇洗脱, 洗脱液减压干燥, 得连翘提取物;

2. 干粉吸入剂的制备

(1) 干粉吸入剂 1* 的制备

取上述步骤 1 的金银花、黄芩、连翘 (原药材质量比 1: 2: 2) 提取物 200g, 气流粉碎, 微粉粒径 $D_{10}=1.22$ 微米, $D_{50}=4.79$ 微米, $D_{90}=9.46$ 微米; 装入双面铝箔泡罩内, 单剂量 50mg;

(2) 干粉吸入剂 2* 的制备

取上述步骤 1 的金银花、黄芩 (原药材质量比 1: 1) 提取物 1000g, 添加甘露醇 500g, 喷雾干燥制成微粉, 其微粉粒径 $D_{10}=1.65$ 微米, $D_{50}=4.47$ 微米, $D_{90}=8.50$ 微米; 用有聚合物内衬的旋转混合机混合, 制成蓬松的团聚物, 装入干粉吸入器内, 每吸 50mg, 每支 5g;

(3) 干粉吸入剂 3* 的制备

取金银花、黄芩、连翘 (原药材质量比 1: 2: 3) 提取物 120g, 喷雾干燥, 制成微粉, 其微粉粒径 $D_{10}=1.58$ 微米, $D_{50}=3.68$ 微米, $D_{90}=7.25$ 微米; 添加 100—200 目的乳糖 400, 混合后包装在 1 号胶囊内, 胶囊含银黄 50mg/粒。

实施例 5 干粉吸入剂 1* 的解热作用:

1. 材料:

1.1 干粉吸入剂 1*: 自制。

1.2 阳性对照药: 双黄连口服液, 规格 10ml/支, 批号 20040312, 由众生制药厂生产。

1.3 试剂: 细菌内毒素国家标准品。

1.4 实验动物：长耳白家兔，雌雄兼用，体重 2.2~2.7 kg，由南京中医药大学实验动物中心提供。

2. 实验方法及结果：

取预测温合格家兔，在试验日按要求测定给药前直肠体温后，按体温随机分组并给药。除空白组外，各组给药后立即静脉注射细菌内毒素，以后每隔 30min 测直肠温度一次，以不同时间所测体温与给药前体温之差值，为体温升温值(体温下降在 0.4℃以内者以 0 计)，结果见表 1。

表 1 干粉吸入剂 1*对细菌内毒素所致家兔体温升高的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	动物数	基础体温(℃)	最高体温(℃)	最高升温值(℃)
空白组	—	6	38.30±0.21	38.61±0.31	0.31±0.12
模型组	—	6	38.40±0.34	39.90±0.45	1.5±0.19
口服液组	1.0	6	38.63±0.19	39.77±0.23	1.14±0.14**
微粉低剂量组	0.05	6	38.59±0.24	39.76±0.46	1.17±0.16*
微粉中剂量组	0.1	6	38.57±0.22	39.68±0.35	1.11±0.10**
微粉高剂量组	0.2	6	38.20±0.26	39.25±0.21	1.05±0.11**

注：与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

结果表明，干粉吸入剂 1*对细菌内毒素引起的家兔体温升高具有良好的解热作用，与模型组比较有显著性意义。

实施例 6 干粉吸入剂 2*的抗炎作用：

1. 材料：

1.1 干粉吸入剂 2*：自制。

1.2 阳性对照药：双黄连口服液，规格 10ml/支，批号 20040312，由众生制药厂生产。

1.3 试剂：二甲苯为市售化学纯试剂。

1.4 实验动物：昆明种小鼠(清洁级)，雌雄兼用，体重 18~22g，由南京中医药大学实验动物中心提供。

2. 实验方法及结果：

小鼠随机分组，分别连续给药 5 天，第 5 天于给药 1h 后，将二甲苯涂于小鼠右耳前后两面，每鼠 0.1ml，左耳作对照。1h 后处死动物，用 8mm 直径打孔器分别在同一部位打下圆耳片，用电子天平称重。计算耳廓肿胀率和肿胀抑制率

表 2 干粉吸入剂 2[#]对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	动物 数	左耳重 (mg)	右耳重 (mg)	差值 (mg)	肿胀率 (%)	抑制率 (%)
对照组	—	10	15.22±2.04	33.15±4.25	17.93±3.06	118.95±21.53	
口服液组	1.0	10	16.15±1.13	31.07±4.35	14.92±4.06**	92.38 ± 26.32**	22.34
干粉低剂量组	0.05	10	16.05±1.72	31.63±2.40	15.58±2.07*	98.42±18.58*	14.37
干粉中剂量组	0.1	10	16.13±1.41	31.14±3.05	15.01±2.89*	93.96 ± 20.88**	19.13
干粉高剂量组	0.2	10	16.28±1.24	30.77±3.61	14.49±3.52*	89.57±3.52**	24.70

注：与对照组比较 * P<0.05；** P<0.01。

结果表明，干粉吸入剂 2[#]对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用，与模型组比较有显著性意义，而且抑制率与剂量呈相关性。

抗菌作用：

对腹腔注射金黄色葡萄球菌引起小鼠死亡的保护作用：取小鼠按性别、体重随机分组，按剂量每天给药一次，连续 7 天，在最后一次给药 30min 后，腹腔注射金黄色葡萄球菌的硫乙醇酸盐培养液，剂量为每鼠 0.5ml，即刻观察，并连续观察 7 天，记录每天小鼠死亡情况。结果表明，干粉吸入剂 2[#]对腹腔注射金黄色葡萄球菌引起的小鼠死亡有一定的保护作用，与空白组比较有显著性意义。

以上实验结果表明，双黄连干粉吸入剂具有良好的抗炎、抗菌和解热作用。
实施例 7 干粉吸入剂 3[#]的药代动力学和生物利用度研究：

1. 仪器：Waters 515 高效液相色谱仪，2487 紫外—可见检测器。
2. 干粉吸入剂 3[#]：自制。
3. 药品与试剂：黄芩苷（中国药品生物制品检定所提供），甲醇（色谱纯），乙腈（色谱纯），磷酸二氢钾（分析纯），重蒸水。
4. 实验动物：SD 大鼠，雄性，体重 200±20g，由南京中医药大学实验动物中心提供。
5. 实验方法：

SD 大鼠给药后，于 0.083, 0.167, 0.33, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0h 从心脏采血，肝素抗凝，以 6000r/min 的速度离心 15min，分离血浆，-30℃保存血浆，用高效液相色谱法测定血浆中的黄芩苷的浓度。

6. 实验结果:

干粉吸入剂 3[#]给药后其主要成分黄芩苷在体内呈二室开放模型,其 $AUC=6.3$ ($\mu g \cdot h$)/ml。

而双黄连粉针剂的主要成分黄芩苷在体内呈二室开放模型,其 $AUC=10.8$ ($\mu g \cdot h$)/ml。

根据以上数据经计算,干粉吸入剂 3[#]中黄芩苷的绝对生物利用度为 58.2%。

本实验说明,干粉吸入剂 3[#]具有较高的生物利用度,而且能有效减少临床的使用剂量,增加临床用药的安全性。