



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106806342 A

(43)申请公布日 2017.06.09

(21)申请号 201510862384.2

(22)申请日 2015.12.01

(71)申请人 四川海思科制药有限公司

地址 611130 四川省成都市温江区成都海
峡两岸科技产业开发园百利路136号

(72)发明人 樊永庆

(51)Int.Cl.

A61K 9/12(2006.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供一种盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂药物组合物及其制备方法,主要利用制剂处方中的辅料作为丙酸氟替卡松的溶剂和不良溶剂,通过重结晶工艺得到粒径 D_{90} 小于 $5\mu\text{m}$ 的丙酸氟替卡松微粒,再将含有该药物微粒的混悬液与制剂处方的盐酸氮卓斯汀和其他辅料混合,灌装,制成鼻喷雾剂。与传统方法相比,本方法无需特殊设备,收率高,无粉尘污染,生产过程环保,且得到的丙酸氟替卡松微粒粒度小,分布窄,粒度稳定,其盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂的雾滴粒径分布均匀细腻,具有良好的喷雾特性。

1. 用于制备盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂的组合物, 其特征在于: 按照重量份计由以下组分组成:

丙酸氟替卡松	0.01-0.06 份;
盐酸氮卓斯汀	0.05-0.06 份;
聚乙二醇 400	3-6 份;
苯乙醇	0.15-0.35 份;
吐温 80	0.002-0.02 份;
苯扎氯铵	0.005-0.035 份;
无水葡萄糖	1.5-3.5 份;
依地酸二钠	0.005-0.035 份;
微晶纤维素 - 羧甲基纤维素钠	1.0-3.0 份;
纯化水	87-94.278 份。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于: 按照重量份计由以下组分组成:

丙酸氟替卡松	0.01 份;
盐酸氮卓斯汀	0.05 份;
聚乙二醇 400	4.5 份;
苯乙醇	0.25 份;
吐温 80	0.01 份;
苯扎氯铵	0.02 份;
无水葡萄糖	2.5 份;
依地酸二钠	0.02 份;
微晶纤维素 - 羧甲基纤维素钠	2.0 份;
纯化水	90.64 份。

3. 运用权利要求 1 或 2 所述的组合物制备盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂的方法, 其特征在于, 具体包括以下步骤:

(1) 将配方量的所述聚乙二醇 400 与配方量的所述苯乙醇混合均匀, 再加入配方量的所述丙酸氟替卡松充分搅拌至澄清, 得丙酸氟替卡松溶液; 同时将配方量的所述盐酸氮卓斯汀、所述吐温 80 和所述苯扎氯铵在适量的水介质中充分溶解, 得不良溶剂;

(2) 将所述丙酸氟替卡松溶液置于所述不良溶剂中, 充分搅拌, 得到含盐酸氮卓斯汀的丙酸氟替卡松微晶混悬液;

(3) 将配方量的所述无水葡萄糖和所述依地酸二钠充分溶于适量水介质中, 加入配方量的所述微晶纤维素 - 羧甲基纤维素钠并搅拌至其充分溶胀, 得辅料混合物; 并将所述丙酸氟替卡松微晶混悬液与所述辅料混合物混合均匀, 灌装后得盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 步骤(2)中在搅拌状态下将所述丙酸氟替卡松溶液置于所述不良溶剂中。

一种盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物及其制备方法,属于医药技术领域。

背景技术

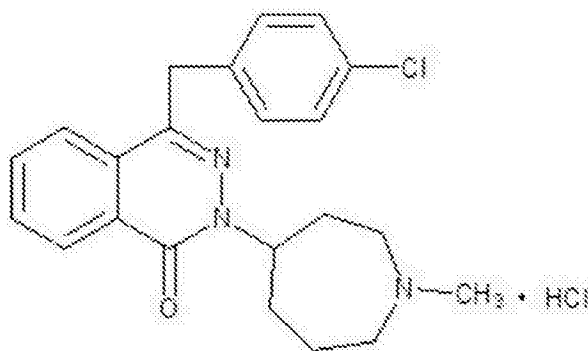
[0002] 过敏性鼻炎,也称变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是指特异性个体接触变应原后主要由 IgE 介导的介质 (主要是组胺) 释放,并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感染性炎症性疾病,临床出现打喷嚏、清水样涕、鼻塞、鼻痒等,可伴有眼痒、结膜充血等眼部症状,体征常见鼻黏膜苍白、水肿、鼻腔水样分泌物,根据患者症状严重程度,以及是否影响生活质量 (包括睡眠、日常生活、工作和学习),将 AR 分为轻度和中重度。AR 发病率居高不下,特别是在城市或发达国家发病率较高,考虑与居住环境过于清洁和外部生活环境日益污染有关。

[0003] 近年来,丙酸氟替卡松喷雾剂及盐酸氮卓斯汀喷鼻剂被广泛应用于治疗 AR。

[0004] 美国 FDA 于 2012 年批准了 Meda 公司 Dymista (盐酸氮卓斯汀和丙酸氟替卡松) 喷鼻剂用于治疗 ≥ 12 岁的季节性过敏性鼻炎 (SAR)。

[0005] 氮卓斯汀,临床上常用其盐酸盐 (azelastine hydrochloride),分子式 $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$,分子量:418.36, CAS 登记号:79307-93-0,其中文化学名称为:(±)-1-(2H)-4-[(4-氯苯基)甲基]-2-(六氢-1-甲基-1H-氮杂环庚烷-4-基)-酞嗪酮单盐酸盐,英文化学名称为:(±)-1-(2H)-4-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-phthalazinone, monohydrochloride,化学结构为:

[0006]



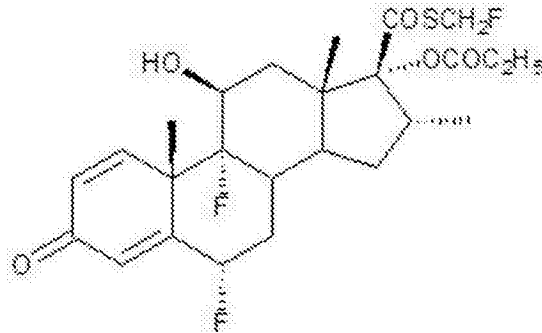
盐酸氮卓斯汀结构式

[0007] 盐酸氮卓斯汀是一种新结构的 2,3-二氮杂萘酮即酞嗪酮的衍生物,是一种长效抗过敏化合物,具有 H1 受体拮抗剂特点,具有抗过敏、止喘和抗组胺特性。该药物由德国 Asta-Werke AG 公司和日本卫材公司研制开发,上市以来受到广泛重视。目前该产品在美、德、英、日、法以及我国均有生产,并已收入多国药典,该药上市大大改变了治疗过敏性鼻炎和哮喘病用药的结构。该产品在临床上广泛用于治疗过敏性鼻炎和皮肤瘙痒及哮喘,此外,

近年国外用其治疗变应性皮肤瘙痒、湿疹及各种皮炎也取得了很好的疗效,具有巨大的市场容量、广阔的市场前景和强劲的市场竞争力。

[0008] 丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate, CAS :80474-14-2) 是一种强效局部作用糖皮质激素制剂,白色晶体,不溶于水,易溶于 DMSO、DMF,其分子结构式如下:

[0009]



丙酸氟替卡松结构式

[0010] 丙酸氟替卡松由葛兰素史克 (GSK) 公司于 1990 年开发上市,最早上市的制剂为 0.05% 外用乳膏 (克延肤, CUTIVATE), 0.05% 的洗液以及 0.005% 的外用软膏制剂。随后, FDA 于 1994 年 10 月批准了丙酸氟替卡松鼻喷雾剂,于 2000 年 5 月批准了“复方氟替卡松 + 沙美特罗”的干粉吸入剂 (Advair Diskus) 和气雾吸入剂 (Advair HFA),以及单方丙酸氟替卡松的干粉吸入剂 (Flovent Diskus)。2007 年 4 月 29 日,美国 FDA 批准了 GSK 公司开发的每日用药 1 次的丙酸氟替卡松 (fluticasone furoate, Ver-amyst) 鼻喷雾剂,用于季节性和常年型过敏性鼻炎的治疗。

[0011] 氟替卡松外用乳膏和洗液用于皮炎、湿疹、银屑病、白癜风、斑秃。鼻喷雾剂用于季节性过敏性鼻炎和常年型过敏性鼻炎以及非过敏性鼻炎的治疗,干粉吸入剂和气雾吸入剂用于成人以及儿童哮喘的治疗。

[0012] 丙酸氟替卡松虽然是雄甾烷类化合物,但是它对糖皮质激素受体具有高度的选择性而且其雄激素活性可以忽略。同时,丙酸氟替卡松具有高亲脂性,其半衰期长达 8 ~ 12 小时,属于长效糖皮质激素抗炎药物。丙酸氟替卡松经系统吸收的倾向很小,且代谢物对甾体受体不具有活性。

[0013] 鼻腔给药作为一种新的给药途径,是近三十年来药剂学研究的热点之一。鼻腔给药具有以下特点:鼻腔粘膜薄,粘膜下血管丰富,药物吸收迅速;药物直接进入体循环,避免胃肠道破坏和肝脏首过代谢作用,可大大提高生物利用度;用药方法简单,患者可自行完成给药。

[0014] 鼻喷剂是鼻腔给药系统的一种,是不含抛射剂、仅通过雾化装置借助压缩空气产生的动力使药液雾化并喷出的一种剂型。鼻腔喷雾剂给药时药液直接均匀地分布到鼻腔黏膜上,药物的弥散度和分散面积较广泛,不像滴鼻剂那样需依液滴的流动逐渐分布到黏膜上去,故可减少药液的用量并不需头部后仰。因此不仅给药方便,而且不会出现药液流至咽喉部产生苦味 (此对幼儿用药尤为重要) 或药液吸入气管带来并发症。

[0015] US20150224116 (A1) 公开了一种盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂,其包含乙二胺四乙酸二钠,苯扎氯铵,微晶纤维素,羧甲基纤维素钠,聚山梨酯 80,甘油、苯乙醇和水,

但没有给出具体的制备方法。

[0016] CN101757625(A) 公开了一种环糊精包合皮质激素和 H1 受体拮抗剂的鼻用药物组合物,涉及丙酸氟替卡松、氮卓斯汀作为活性组分选择之一。

[0017] CN104546716(A) 公开了一种鼻用温度敏感型水凝胶喷雾剂,其包含减鼻充血剂及选自丙酸氟替卡松、盐酸氮卓斯汀、盐酸西替利嗪等的抗过敏性鼻炎药,辅料为温度敏感型亲水性凝胶(选自泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188)、水溶性生物粘附性材料(选自聚赖氨酸、低粘度透明质酸钠)、水。

[0018] 由于丙酸氟替卡松的溶解性所限,生物利用度低,上述现有技术所涉鼻喷雾制剂含有机辅料较多、副作用大,其制备工艺复杂不利于工业化生产。现有的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松混悬型鼻喷雾剂,丙酸氟替卡松的粒度控制存在粒度偏大、分布宽且不稳定等缺陷,不易保证疗效和产品质量。

[0019] 因此,制备含混悬型丙酸氟替卡松的鼻喷雾剂首先要解决的问题是主药的微粉化,关于丙酸氟替卡松微粉化方法文献报道不多,而现有的微粉化技术主要是机械粉碎如气流粉碎或重结晶。机械粉碎虽然简单,但存在一些问题,比如对设备造价高,粉碎过程有较大损失,收率偏低,且生产过程不可避免存在粉尘和噪音污染。考虑到丙酸氟替卡松是一种高活性的激素药物,更适合采用经济、简便和环保的方法进行微晶化处理,以方便制剂开发。

发明内容

[0020] 为了解决盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物上述现有技术中的不足,本发明的目的在于提供一种丙酸氟替卡松微粒粒度小、分布窄、粒度稳定、其鼻喷雾剂的雾滴粒径分布均匀细腻、具有良好的喷雾特性的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物及其制备方法。

[0021] 本发明是通过如下技术手段实现的:

[0022] 用于制备丙酸氟替卡松鼻喷雾剂的组合物,按照重量份计由以下组分组成:

[0023]

丙酸氟替卡松	0.01-0.06份;
盐酸氮卓斯汀	0.05-0.06份;
聚乙二醇400	3-6份;
苯乙醇	0.15-0.35份;
吐温80	0.002-0.02份;
苯扎氯铵	0.005-0.035份;
无水葡萄糖	1.5-3.5份;
依地酸二钠	0.005-0.035份;
微晶纤维素-羧甲基纤维素钠	1.0-3.0份;
纯化水	87-94.278份。

[0024] 作为优选的方案,所述的组合物,按照重量份计由以下组分组成:

[0025]

丙酸氟替卡松 0.01份;

[0026]

盐酸氮卓斯汀 0.05份;

聚乙二醇400 4.5份;

苯乙醇 0.25份;

吐温80 0.01份;

苯扎氯铵 0.02份;

无水葡萄糖 2.5份;

依地酸二钠 0.02份;

微晶纤维素-羧甲基纤维素钠 2.0份;

纯化水 90.64份。

[0027] 另外,运用所述的组合物制备丙酸氟替卡松鼻喷雾剂的方法,具体包括以下步骤:

[0028] (1) 将配方量的所述聚乙二醇 400 与配方量的所述苯乙醇混合均匀,再加入配方量的所述丙酸氟替卡松充分搅拌至澄清,得丙酸氟替卡松溶液;同时将配方量的所述盐酸氮卓斯汀、所述吐温 80 和所述苯扎氯铵在适量的水介质中充分溶解,得不良溶剂;

[0029] (2) 将所述丙酸氟替卡松溶液置于所述不良溶剂中,充分搅拌,得到含盐酸氮卓斯汀的丙酸氟替卡松微晶混悬液;

[0030] (3) 将配方量的所述无水葡萄糖和所述依地酸二钠充分溶于适量水介质中,加入配方量的所述微晶纤维素-羧甲基纤维素钠并搅拌至其充分溶胀,得辅料混合物;并将所述丙酸氟替卡松微晶混悬液与所述辅料混合物混合均匀,灌装后得盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂。

[0031] 作为优选的方案,所述的方法,步骤(2)中在搅拌状态下将所述丙酸氟替卡松溶液置于所述不良溶剂中。

[0032] 上述工艺中,涉及到微晶化工艺。微晶化工艺最重要的是选择合适的溶剂和不良溶剂,利用丙酸氟替卡松在两种溶剂中的溶解度差异,使其析出,得到符合要求的微粒。为了能使工艺环保,最好的办法就是溶剂和不良溶剂都是药用辅料。发明人经过大量的试验研究发现,含少量苯乙醇的聚乙二醇 400 辅料(聚乙二醇 400 与苯乙醇的比例为 10:1 ~ 20:1)是丙酸氟替卡松的良好溶剂。丙酸氟替卡松几乎不溶于水,因此水可以作为不良溶剂。发明人发现,用含有表面活性剂的水作不良溶剂,可以改变晶体形貌,容易得到微小且较圆整的晶体,并且表面活性剂本身可作润湿剂和增溶剂,有利于防止微晶团聚,保持粒度的稳定。吐温 80 是常用的药用辅料,可作润湿剂和增溶剂,其在鼻喷雾剂中的最大安全用量为 0.1%。苯扎氯铵是鼻喷雾制剂中常用的防腐剂,通常与苯乙醇联合使用,增强抑菌效力。但同时苯扎氯铵也是阳离子表面活性剂,具有很强的表面活性。发明人通过试验对比,发现将吐温 80 和苯扎氯铵按 1:2 溶解于水中,使用该复合表面活性剂的水溶液作为丙酸氟

替卡松的不良溶剂进行重结晶,可以得到粒径在 5 μm 以下的丙酸氟替卡松微粒,并且该微粒粒度分布窄,晶体粒度稳定。将重结晶产物即含有丙酸氟替卡松微粒的混悬液,直接投料,与制剂处方的盐酸氮卓斯汀和其他辅料混合,灌装,轧盖,得到的丙酸氟替卡松鼻喷雾剂,经过加速 6 个月稳定性考察,其药物粒度、雾滴粒径分布稳定,未见粒径变大,喷雾形态良好,喷雾模式符合美国药典要求。

[0033] 本发明公开的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂制备方法利用制剂处方中的辅料作溶剂和不良溶剂先对丙酸氟替卡松进行重结晶,实现了采用更环保、简单、经济、可靠的方式得到粒径 D_{90} 小于 5 μm 丙酸氟替卡松微晶。该工序生成的药物混悬液可直接用于鼻喷雾剂生产,不存在重结晶溶剂和不良溶剂的回收和残留问题,减少了工艺步骤,大大缩短工时,降低了生产成本,常规生产设备即可实现。采用该方法制备的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂经加速稳定性考察,证实药物粒度和雾滴粒度无明显变化,且具有良好的喷雾形态。

具体实施方式

[0034] 以下的具体实施方式是对本发明的进一步说明,所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明,但并不是本发明的内容仅限于所举实施例。所以熟悉本领域的技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整,仍属于本发明的保护范围。

[0035] 实施例 1 盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂药物组合物的制备

[0036] 处方:

[0037]

丙酸氟替卡松	0.01g;
盐酸氮卓斯汀	0.05g;
聚乙二醇 400	4.5g;
苯乙醇	0.25g;
吐温 80	0.01g;
苯扎氯铵	0.02g;

[0038]

无水葡萄糖	2.5g;
依地酸二钠	0.02g;
微晶纤维素-羧甲基纤维素钠	2.0g;
纯化水	90.64g;
共计	100.0g。

[0039] 制备步骤如下:

[0040] (1) 将聚乙二醇 400 与苯乙醇混合均匀,再加入丙酸氟替卡松,室温搅拌 30min,得到澄清溶液,待用。

[0041] (2) 将盐酸氮卓斯汀、吐温 80 和苯扎氯铵用 47.5g 水溶解完全,得含盐酸氮卓斯汀

的辅料溶液,待用。

[0042] (3) 在搅拌下,将步骤(1)的所述澄清溶液倒入步骤(2)的辅料溶液中,持续搅拌 20min,得到含盐酸氮卓斯汀的丙酸氟替卡松微晶混悬液。

[0043] (4) 将无水葡萄糖和依地酸二钠用 43.14g 溶解完全后,加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠搅拌 1h,使其充分溶胀,得溶胀的混悬液。

[0044] (5) 将步骤(3)所述的丙酸氟替卡松微晶混悬液加入步骤(4)所述溶胀的混悬液中,搅拌混合均匀。

[0045] (6) 灌装,每瓶 10g,安装每喷 50 μL 鼻用喷雾泵,扎盖,即得成品。

[0046] 实施例 2 盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物的制备

[0047] 处方:

[0048]

丙酸氟替卡松	0.06g;
盐酸氮卓斯汀	0.06g;
聚乙二醇 400	3.0g;
苯乙醇	0.25g;
吐温 80	0.01g;
苯扎氯铵	0.02g;
无水葡萄糖	3.0g;
依地酸二钠	0.02g;

[0049]

微晶纤维素-羧甲基纤维素钠	2.0g;
纯化水	91.59g;
共计	100.0g。

[0050] 制备步骤如下:

[0051] (1) 将聚乙二醇 400 与苯乙醇混合均匀,再加入丙酸氟替卡松,40Hz 超声 15min,得到澄清溶液,待用。

[0052] (2) 将盐酸氮卓斯汀、吐温 80 和苯扎氯铵用 39g 水溶解完全,得含盐酸氮卓斯汀的辅料溶液,待用。

[0053] (3) 在搅拌下,将步骤(1)的所述澄清溶液倒入步骤(2)的辅料溶液中,持续搅拌 30min,得到含盐酸氮卓斯汀的丙酸氟替卡松微晶混悬液。

[0054] (4) 将无水葡萄糖和依地酸二钠用 52.59g 溶解完全后,加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠搅拌 1h,使其充分溶胀,得溶胀的混悬液。

[0055] (5) 将步骤(3)所述的丙酸氟替卡松微晶混悬液加入步骤(4)所述溶胀的混悬液中,搅拌混合均匀。

[0056] (6) 灌装, 每瓶 10g, 安装每喷 50 μ L 鼻用喷雾泵, 扎盖, 即得成品。

[0057] 实施例 3 盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂药物组合物的制备

[0058] 处方:

[0059]

丙酸氟替卡松	0.02g;
盐酸氮卓斯汀	0.04g;
聚乙二醇 400	6g;
苯乙醇	0.35g;
吐温 80	0.02g;
苯扎氯铵	0.035g;
无水葡萄糖	3.5g;
依地酸二钠	0.035g;
微晶纤维素-羧甲基纤维素钠	3.0g;
纯化水	87.0g;

[0060]

共计	100.0g。
----	---------

[0061] 制备步骤如下:

[0062] (1) 将聚乙二醇 400 与苯乙醇混合均匀, 再加入丙酸氟替卡松, 室温搅拌 30min, 得到澄清溶液, 待用。

[0063] (2) 将盐酸氮卓斯汀、吐温 80 和苯扎氯铵用 49.2g 水溶解完全, 得含盐酸氮卓斯汀的辅料溶液, 待用。

[0064] (3) 在搅拌下, 将步骤 (1) 的所述澄清溶液倒入步骤 (2) 的辅料溶液中, 持续搅拌 20min, 得到含盐酸氮卓斯汀的丙酸氟替卡松微晶混悬液。

[0065] (4) 将无水葡萄糖和依地酸二钠用 37.8g 溶解完全后, 加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠搅拌 1h, 使其充分溶胀, 得溶胀的混悬液。

[0066] (5) 将步骤 (3) 所述的丙酸氟替卡松微晶混悬液加入步骤 (4) 所述溶胀的混悬液中, 搅拌混合均匀。

[0067] (6) 灌装, 每瓶 10g, 安装每喷 50 μ L 鼻用喷雾泵, 扎盖, 即得成品。

[0068] 实施例 4 本发明盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷剂与现有技术产品的质量对比

[0069] 试验对象: 实施例 1 制备的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂和按 US20150224116(A1) 实施例 3 处方用鼻喷雾剂常规方法制备的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂。

[0070] 试验方法: 将两种样品分别于高温 60 $^{\circ}$ C 考察 10 天, 40 $^{\circ}$ C 加速考察 6 个月。分别检测 0 天、高温影响因素考察和加速考察样品的药物粒度分布、雾滴粒度分布和喷射模式 (喷射横截面图像中长轴 X 和短轴 Y 的长度之比, 美国药典要求 $X/Y \leq 1.7$)。结果见下表。

[0071]

样品	考察时间	药物粒度 (μm)			雾滴粒度 (μm)			喷射模式		
		D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	X(cm)	Y(cm)	X/Y
实施例1	0天	0.54	1.53	3.81	28.64	70.49	130.14	3.10	2.51	1.24
	60°C, 10天	0.57	1.56	3.84	29.11	73.30	132.46	3.21	2.64	1.22
	40°C,6 个月	0.65	1.62	3.88	30.25	72.22	133.91	3.18	2.65	1.20
US20150224116(A1) 实施例3	0天	0.71	2.09	4.23	30.06	75.70	145.35	3.71	2.38	1.56
	60°C, 10天	0.84	2.15	4.94	41.40	83.12	157.62	4.07	2.42	1.68

[0072]

	40°C,6 个月	1.03	2.56	5.81	46.18	89.45	159.81	4.27	2.46	1.74
--	--------------	------	------	------	-------	-------	--------	------	------	------

[0073] 从上表结果看,实施例 1 得到的盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂,药物粒度和雾滴粒度比 US20150224116(A1) 实施例 3 的小,且很稳定,未出现微晶长大现象。另外,喷射模式也较好,经稳定性考察,喷射模式也很稳定,可以保持良好的喷雾形态。