

第十章 气雾剂、喷雾剂、粉雾剂



概述

- 气雾剂(aerosols)、喷雾剂(sprays)、粉雾剂(powder aerosols)
- 系指药物经特殊的给药装置给药后，药物进入呼吸道深部，腔道粘膜或皮肤发挥全身或局部作用的一种给药系统。
- 气雾剂：借助抛射剂的压力
- 喷雾剂：借动手动机械泵、高压气体、超声振动等
- 粉雾剂：患者主动吸入



鼻腔给药喷雾剂



研究热点及产品

- 近年来药剂学研究热点，研究的药物包括局部治疗药、抗生素、抗病毒、抗肿瘤、蛋白质与多肽药
 - 局部治疗药——云南白药气雾剂止痛
 - 降钙素鼻腔喷雾剂——治疗骨质疏松
 - 布地奈德鼻腔喷雾剂——过敏性鼻炎
 - 沙丁醇胺气雾剂——支气管哮喘
 - 胰岛素气雾剂、喷雾剂及粉末吸入剂
 - 疫苗和其他生物制品

第一节 气雾剂

- 定义：药物与适宜的抛射剂共同封装于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出，用于肺部吸入或直接喷至腔道粘膜、皮肤及空间消毒的制剂。

气雾剂的特点

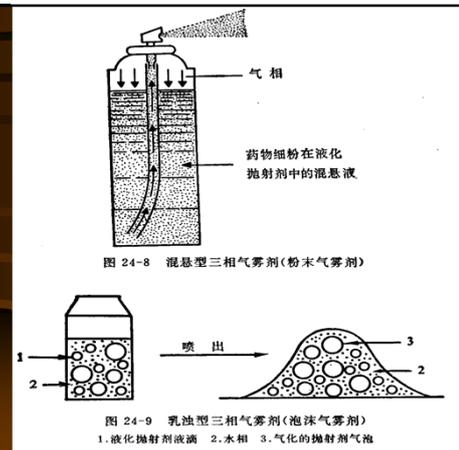
- 速效定位作用：可直接到达作用部位，药物奏效快
- 增加药物稳定性：药物装于密闭、不透明容器中，可避光、氧气、水分、微生物等，稳定性与安全性高
- 使用方便
- 提高生物利用度 可避免胃肠道的副作用
- 可用定量阀门准确控制剂量
- 对创面刺激性小

气雾剂的缺点

- 需要耐压容器、阀门系统、特殊生产设备，**成本高**
- 抛射剂有高度挥发性，产生制冷效果，用于受伤皮肤引起**不适与刺激**
- 抛射剂用于吸入气雾剂对**心脏病患者不宜**

气雾剂的分类

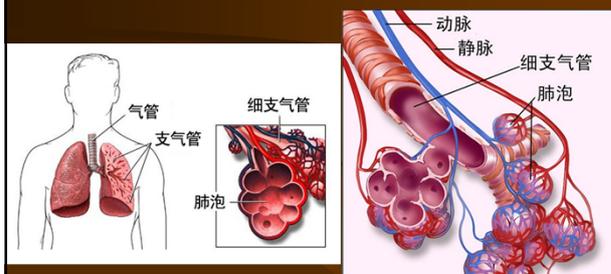
- 按分散系统分类：溶液型、混悬型、乳剂型
- 按相的组成成分：二相气雾剂、三相气雾剂
- 按医学用途分：呼吸道吸入
皮肤和黏膜用药
空间消毒



气雾剂肺部吸收特点

- (一) 肺部的吸收——吸收速度快，不亚于静脉注射
- 肺部**吸收面积巨大**，总吸收面积70~100 m²，相当于体表面积的25倍。
 - **肺泡囊壁薄**，由单层上皮细胞构成，紧靠致密的毛细血管网，细胞壁或毛细血管壁厚度仅0.5 ~ 1 μm
 - **药酶活性较胃肠道低**，**pH适宜**，胃肠道难以吸收大分子药物可在肺部吸收
 - 肺部吸收可直接进入大循环，**避免肝脏首过作用**

肺的结构



影响药物在呼吸系统分布的因素

- 呼吸道的气流
 - 呼吸道支气管以上部分存在“死腔”，“死腔”内气流常呈湍流状态，较大的药粒易沉积
 - 呼吸道支气管以下部分气流呈层流，气流速度逐渐减慢，易使药物细粒沉积（ $0.5\mu\text{m}$ ）
 - 药物粒子沉积率与呼吸量成正比，与呼吸频率成反比

微粒的大小

- 粒子大小——药物微粒大小不同，沉积部位也不同，**粒子大小是影响药物能否深入肺泡囊的主要因素**
- 较粗粒子 ($>10\mu\text{m}$)，主要沉积在上呼吸道黏膜上，吸收缓慢
 - 微粒太细 ($<0.5\mu\text{m}$)，进入肺泡囊后随呼气排出，肺部吸收量低
 - **吸入气雾剂的微粒大小在 $0.5\sim 5\mu\text{m}$ 范围最适宜**（中国药典2005年版规定气雾剂雾粒（滴）应控制在 $10\mu\text{m}$ 以下，大多数应小于 $5\mu\text{m}$ ）

药物性质的影响

肺部吸收为被动扩散，吸收速度与药物的分子量、脂溶性有关

- **小分子化合物**易通过肺泡囊表面细胞壁的小孔，吸收快，高分子化合物难以吸收
- **脂溶性药物**（油/水分配系数大的药物）经脂质双分子膜扩散吸收，吸收速度也快
- **药物吸湿性大**则容易聚集

影响药物在呼吸系统分布的因素

- 制剂的性质
 - 制剂处方组成、给药装置结构直接影响药物雾滴或粒子的大小，性质以及粒子的喷出速度；
 - 粒子喷出的初速度对药物粒子的停留部位影响很大
- 选择适宜的抛射剂和用量，加入适宜的附加剂，设计合理的给药装置**

第三节 气雾剂的组成

- 气雾剂由抛射剂、药物与附加剂、耐压容器和阀门系统四部分组成



抛射剂 (propellents)

- 在气雾剂中起动力作用，是压力的来源，兼作药物的溶剂或稀释剂
- 抛射剂常温下蒸气压大于大气压，必须密封在容器中。当阀门开放时，抛射剂急剧气化，将药物分散成微粒，通过阀门喷射成雾状，到达作用或吸收部位

理想的抛射剂

- 常温下蒸气压大于大气压
- 无毒，无致敏反应和刺激性
- 惰性，不与药物发生反应
- 不易燃、不易爆炸
- 无色、无臭、无味
- 价廉易得

抛射剂分类

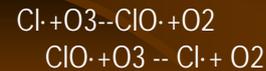
- 氟氯烷烃类 (chlorofluorocarbons, CFCs, 商品名Freon, 氟里昂)
- 氢氟烷烃类 (hydrofluoroalkane, HFA)
- 二甲醚(DME)
- 碳氢化合物
- 压缩气体

氟碳化合物

- 氟氯烷烃类 (商品名Freon, 氟里昂)
- 常用品种 (中国药典收载)
 - F₁₁ (三氯一氟甲烷)
 - F₁₂ (二氯二氟甲烷)
 - F₁₁₄ (二氯四氟乙烷)
- 新品种
 - HFA134a (四氟乙烷)
 - HFA227 (七氟乙烷)
 - 二甲醚 (DME)

氟氯烷烃类的性质

- 常温下蒸气压略高于大气压, 易控制
- 沸点低
- 基本无臭, 毒性较低 (血中浓度过大, 可使心脏致敏)
- 不易燃, 性质稳定
- 可用于脂溶性药物的溶剂
- 可破坏大气中的臭氧层



有关氟里昂使用的规定

- 由于氟里昂可破坏大气中的臭氧层并可产生温室效应, 国际有关组织已经要求停用。
- SFDA在2006年6月22日作出规定:
 - 自2007年7月1日起停止使用CFCs作为生产外用气雾剂的药用辅料,
 - 2010年1月1日起停止使用CFCs作为生产吸入式气雾剂的药用辅料。
- 目前药物工作者正在积极寻找氟里昂的代用品。

2. 氢氟烷烃类

- 氢氟烷烃类 (hydrofluoroalkane, HFA) 目前被认为是最合适的氟里昂替代品
 - 不含氯, 不破坏大气臭氧层, 对全球气候变暖的影响明显低于氯氟烷烃
 - 在人体内残留少, 毒性小
 - 1996年第一个以HFA为抛射剂的沙丁胺醇定量气雾剂在欧洲获准上市。
- 目前, FDA注册的新型抛射剂有四氟乙烷 (HFA-134a)、七氟丙烷 (HFA-227ea) 及二甲醚 (DME)

新型氢氟烷烃与氟里昂性质比较

表 10-1 氢氟烷烃与氟里昂性质比较

名称	三氟一氟甲烷	二氟二氟甲烷	二氟四氟乙烷	四氟乙烷	七氟丙烷
实验室代码	F ₁₁	F ₁₂	F ₁₁₄	HFA-134a	HFA-227ea
分子式	CFCl ₃	CF ₂ Cl ₂	CF ₂ ClCF ₂ Cl	CF ₃ CFH ₂	CF ₃ CHFCl ₂
蒸汽压(kPa/20℃)	-1.8	67.6	11.9	4.71	3.99
沸点(℃)	-23.7	-29.8	-3.6	-26.1	-15.6
密度(g/ml)	1.49	1.33	1.74	1.23	1.41
介电常数	2.33	2.04	2.13	9.51	3.94
水中溶解度(ppm)	130(30℃)	120(30℃)	110(30℃)	2200(25℃)	610(25℃)
臭氧破坏作用	1	1	0.7	0	0
温室效应	1	3	3.9	0.22	0.7
大气生命周期(年)	75	111	7200	15.5	33

以HFA替代CFCs需注意

- 由于HFA与CFCs的蒸汽压、沸点、溶解性等性质均有差别，以HFA替代CFCs作抛射剂时，需对新制剂的体内分布、代谢、安全性和有效性重新评估

3.二甲醚(DME)

- 常温常压下为无色，具轻微醚香味气体，在适宜压力下为液体
- 常温下为惰性，不易氧化，无腐蚀性，无致癌性，低毒性
- 易燃，但与不燃性物质混合可得不可燃性物质——**可用做替代氟利昂的新型抛射剂**
- **对极性和非极性物质的高度溶解性**，具有抛射剂和溶剂双重功能
- 水溶性好，适用于水溶性的气雾剂

4. 碳氢化合物

- **碳氢化合物** 美国药典和美国处方集收载丙烷、异丁烷、正丁烷
 - 蒸汽压适宜，可用作气雾剂
 - 毒性不大，密度低，沸点较低
 - **易燃、易爆**，不宜单独使用
 - 常与氟氯烷烃类合用
 - **我国基本不用**

5. 压缩气体

- **二氧化碳、氮气和一氧化氮**
 - 化学性质稳定，不与药物反应，不燃烧
 - 常温下液化气体蒸汽压高，要求**包装容器耐压性能高**（需小钢球包装）
 - 若常温下充入非液化压缩气体，压力易迅速降低，达不到持久喷射效果
- 中国药典收载二氧化碳、氮气，常温下**一般用于喷雾剂**，气雾剂中基本不用

抛射剂的用量

1. 溶液型气雾剂

一般为20%~70% (g/g)，可根据所需粒径调节用量。

- 全身治疗吸入气雾剂 1-5μm
- 皮肤用气雾剂 50-200μm 6%~10%

2. 混悬型气雾剂

- 用于腔道给药，抛射剂用量为30%~45%，用于吸入给药时，抛射剂用量高达99%。
- 主药必须微粉化 (<2μm)，调节抛射剂密度使与固体药物密度接近

3. 乳化型气雾剂

- 抛射剂用量一般为8%~10%，有的高达25%以上。

二、药物与附加剂

- 药物 可为液体、半固体、固体粉末（微粉化）
- 目前应用较多的是呼吸系统用药，心血管系统用药，解痉药，烧伤药等

附加剂

- 溶液型气雾剂 一般除抛射剂本身可作为溶剂外，常常加入适量乙醇、丙二醇、PEG作潜溶剂
- 混悬型气雾剂
 - 有时需加入固体润湿剂如滑石粉、胶体二氧化硅
 - 一般需加入表面活性剂及高级醇，如油酸、span-80、油醇、月桂醇等作为助悬剂、分散剂、稳定剂
- 乳剂型气雾剂 需加入乳化剂

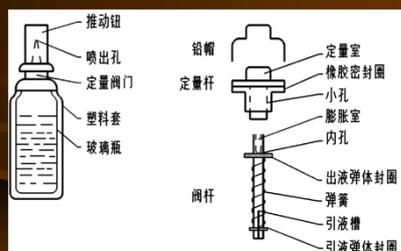
耐压容器

- 金属容器(铝, 不锈钢等) 耐压性强, 但易与药液起作用, 需内涂聚乙烯或环氧树脂等, 应用不如玻璃容器广泛
- 玻璃容器 化学性质稳定, 耐压和耐撞击性差, 需外搪塑料防护层, 应用较广泛

阀门系统

- 一般阀门系统
- 定量阀门系统 供定量吸入用
- 泡沫阀门系统 供腔道或皮肤等外用

气雾剂的定量阀门系统装置外形及部件图



四、气雾剂的制备与举例

- 溶液型气雾剂的处方设计
 - 药物应溶于抛射剂中，多数药物需要加潜溶剂才能制得澄清均匀的溶液
 - 处方举例（盐酸异丙肾上腺素气雾剂）

盐酸异丙肾上腺素气雾剂处方

- | | | |
|-------------------|-------|-------|
| • 盐酸异丙肾上腺素 | 2.5 g | •主药 |
| • 丙二醇 | 2.5 g | •潜溶剂 |
| • F ₁₂ | 70 g | •抛射剂 |
| • 维生素C | 1.0 g | •抗氧化剂 |
| • 乙醇 | 294 g | •潜溶剂 |
| • 共制成 | 1000g | |

混悬型气雾剂

- 药物微粉应 $<5\mu\text{m}$ ，不得超过 $10\mu\text{m}$
- 水分含量 $<0.005\%$
- 选用溶解度小的药物衍生物以免微晶变粗
- 调节抛射剂与固体的密度使相等
- 添加适当的助悬剂

利福平气雾剂处方

- | | | | |
|--------------------|--------|-----|-----------------|
| • 利福平（微粉） | 1 g | 主药 | $<5\mu\text{m}$ |
| • 油酸乙酯 | 0.28 g | 分散剂 | |
| • 司盘85 | 0.28 g | 分散剂 | |
| • F ₁₁ | 3.5 g | 抛射剂 | |
| • F ₁₁₄ | 3.5 g | 抛射剂 | |
| • F ₁₂ | 7.0 g | 抛射剂 | |

3.乳剂型气雾剂

- 先将药物、抛射剂、乳化剂等制成稳定乳剂（O/W型或W/O型），然后分装于耐压容器中，安装阀门后，压入抛射剂
 - 乳化剂的选择是关键
 - 药物溶解在水相或油相
- 氟里昂类与水密度相差较大，单一抛射剂难以制得稳定乳剂，通常采用混合抛射剂，用量一般 $8\% \sim 10\%$
- 举例P257大蒜油气雾剂

气雾剂的制备

- 制备工艺流程



抛射剂的填充

- **压灌法** 先抽去已装有药物的容器内的空气，然后通过压力灌装机将定量的抛射剂灌入瓶内。国内常用此方法，生产速度慢，压力变化大
- **冷灌法** 全部过程在低温下操作，需特殊设备



气雾剂的质量检查

1. 安全、漏气检查；
2. 装量与异物检查；
3. 喷射速度和喷出总量检查；
4. 喷射总次数与喷射主药含量检查；
5. 喷雾的药物粒度和雾滴大小的测定；
6. 有效部位药物沉积量检查；
7. 微生物限度；
8. 无菌检查。

第三节 喷雾剂

- **喷雾剂**(sprays) 系指含药溶液，乳状液或混悬液填充于特定装置中，使用时借动手动泵的压力，高压气体，超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜，皮肤及空间消毒的制剂
- **不含抛射剂**

喷雾剂概述

- 喷射的雾滴粒径较大，一般为**局部用药**为主
- 可用于**鼻腔，口腔，喉部，眼部，耳部和体表**
 - 抗组胺药，抗交感神经药，抗生素喷雾剂鼻腔给药治疗充血，过敏，炎症，感染
 - 治疗运动员伤痛
 - 局麻药，抗菌药，止痒药喷雾剂可用于烧伤或晒伤
 - 有些药物可以通过肺部，鼻腔给药起全身治疗作用——降钙素鼻腔喷雾剂

喷雾剂概述

- 一般质量要求与气雾剂基本一致
- 配制喷雾剂时，可按药物性质加入溶剂，抗氧化剂，表面活性剂
 - 加入的附加剂应对呼吸道，皮肤或黏膜无刺激性，无毒性
 - 烧伤，创伤用喷雾剂应采用**无菌操作或灭菌**

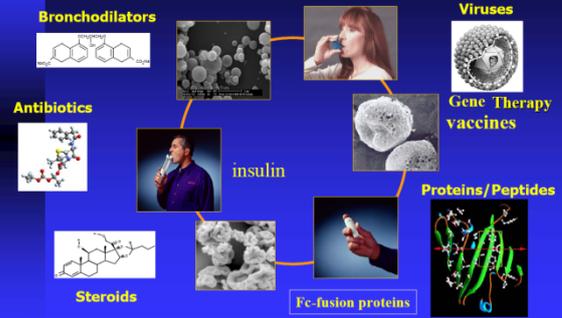
第四节 吸入粉雾剂

- **吸入粉雾剂(powder aerosols for inhalation)**
 - 系指微粉化药物或载体以胶囊、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的制剂。
- 又叫**干粉吸入剂**(dry powder inhalers, DPI)
 - **第一代的胶囊型** (Spinhaler)
 - **第二代的泡囊型** (Diskhaler)
 - **第三代的贮库型** (Turbuhaler)

吸入粉雾剂优点

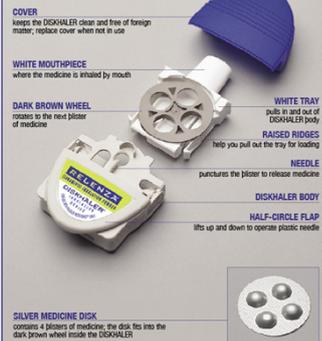
- 不受定量阀门限制，最大剂量一般高于气雾剂
- 避免使用氟氯烷烃类抛射剂造成的人体副作用和环境污染
- 不存在气雾剂给药时阀门揿压与吸入动作必须同步的问题

“Smart” Powders and “Smart” Devices



摇、呼、吸、憋、漱

Parts of the DISKHALER:



Thank you

科研楼717室, 51980081
shenteng@fudan.edu.cn

