

# 鼻喷雾剂雾滴粒径分析

Droplet particle size analysis of the nasal spray spray

刘芳

Liu Fang

(齐鲁制药 250100)

(Qilu Pharmaceutical 250100)

**摘要:** 为实现鼻喷雾剂雾滴粒径一致性的目标, 本文采用试验分析法, 以某鼻喷雾剂为研究对象, 通过激光粒度仪测量喷雾剂中雾滴粒径变化情况。而根据本文的调查结果可发现, 在不同厂家生产的鼻喷雾剂中, 其雾滴粒径存在差异, 这可能与生产工艺、处方等因素存在相关性, 因此相关人员应重视鼻喷雾剂生产过程的质量控制。

**Abstract:** In order to achieve the consistency of droplet particle size of nasal spray, this paper adopts the test analysis method, taking a nasal spray spray as the research object, to measure the change of droplet particle size in the spray by laser particle size meter. According to the investigation results of this paper, it can be found that the particle size of the nasal spray produced by different manufacturers is different, which may be related to the production process, prescription and other factors, so relevant personnel should pay attention to the quality control of the production process of nasal spray.

**关键词:** 鼻喷雾剂; 雾滴粒径; 激光粒度仪

**Key words:** nasal spray; spray particle size; laser particle size meter

**前言:** 鼻喷雾剂是一种直接作用于人体鼻腔并快速发挥局部或者全身治疗作用的药物, 与常规的口服制剂相比, 鼻喷雾剂具有见效快、吸收迅速等优点, 可实现靶向给药, 对于改善患者临床症状的意义重大。但不容忽视的是, 现阶段在鼻喷雾剂临床治疗中存在诸多影响治疗效果的因素, 如药物溶解性、雾滴粒径以及患者鼻腔内的血液循环等, 而在上述诸多因素中, 雾滴粒径则是影响药物在鼻腔内分布与吸收的重要因素, 做好鼻喷雾剂雾滴粒径分析与质量管理, 对于实现用药安全、保证治疗效果的意义重大, 值得关注。

1. 鼻喷雾剂雾滴粒径检测的要求

1.1 雾滴的分布情况

为确保鼻喷雾剂可取得满意的治疗效果, 厂家的生产中应选择适宜的喷雾装置, 该装置的类型决定了喷雾形态、雾滴粒径尺寸以及喷射速度等。并且由于人的鼻腔气道偏小, 则会有部分有效药物沉积, 而在评价喷雾装置的液滴沉积率期间, 可根据雾滴尺寸分布、喷雾速度与雾化压力等诸多指标进行评价。而目前较为成熟的方法, 就是通过高速摄像、激光全息摄影、激光衍射粒度仪等设备进行检测。例如有学者为判断鼻喷雾剂的雾滴分布情况时采用了粒子图像测速技术和粒子/液滴图像分析技术, 试验结果也证明该技术可以判断整体喷雾特性, 并且可以用于精准解释雾滴尺寸分布与雾滴喷射速度的相关性等, 具有可行性<sup>[1]</sup>。

1.2 喷雾的形态与速率

有研究认为, 鼻喷雾剂的喷雾形态与速率是影响粒径的重要因素, 这是因为喷雾形态与装置的喷雾泵设计存在相关性, 同样受到处方制备过程中剪切力大小的影响<sup>[2]</sup>。而为确保雾滴粒径满意, 在喷雾形态与速率控制中应确保二者无限接近于 1, 才能保证雾滴粒径的形态满意。

1.3 肺部沉积量

在鼻喷雾剂用药期间, 若雾滴粒径偏小可能会导致药物通过气管进入呼吸系统, 并导致患者感到不适, 甚至会增加不良反应发生率, 这一问题显然会严重影响患者用药依从性, 已经成为鼻喷雾剂制备过程中不容忽视的问题。因此在雾滴粒径评估中, 可采用新一代药用撞击器检测吸入粉雾剂的体外粒径分布情况, 该方法也可以用于评估鼻喷雾剂达到肺部微小离子的概率, 值得关注。

2. 材料与设备

2.1 试验材料

本次试验中所用的材料包括三个厂家生产的某款鼻喷雾剂, 将其分为研究①组、研究②组、研究③组, 其中研究①组的鼻喷雾剂的规格型号为 10ml: 10mg, 每喷药物的总量约为 0.14mg, 试剂为 60 喷。研究②组的鼻喷雾剂型号为 10ml: 20mg, 每喷药物总量为 0.14mg, 共计 140 喷。研究③组鼻喷雾剂型号为 15ml: 20mg, 每喷药物总量约为 0.14mg, 共计 100 喷。研究期间为消除单一样本造成的数据差异, 每组均准备五支鼻喷雾剂。

2.2 试验设备

本次试验中的主要设备包括: ①分析天平, 由梅特勒. 托利多仪器有限公司提供, 设备型号为 XSR205DU。②激光粒度仪, 由德国 Sympatec 公司提供, 设备型号为 HELOS/BF。③高效液相色谱仪, 由岛津国际贸易(上海)有限公司提供, 设备型号为 LC-20A。④激光成像系统, 由美国 Scientific 公司提供, 设备型号为 Spray。⑤纯水系统, 由默克密理博贸易有限公司提供, 设备型号为 Millipore。

2.3 统计学方法

数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析, 正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 非正态分布的计量资料转化后采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间的比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以率表示, 数据比较采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 试验测试与结果分析

3.1 鼻喷雾剂递送剂量的检测

本次试验测试思路为, 采用重量法与高效液相色谱法进行测试, 分别取三组鼻喷雾剂药品, 设定相同的力度触发喷雾装置后直至有药液喷出, 此时系统开始自行记录喷射药物的重量与次数, 直至喷射稳定。根据本次测试的相关数据可以发现, 在三组鼻喷雾剂第一喷结束后, 从第二喷开始, 每喷药物的喷射量基本稳定, 因此为保证测试结果的准确性, 三组应在测试前至少废喷三次。

之后将启动好的三组鼻喷雾剂置于室温条件下垂直放置, 分别在第 0 天、第 2 天、第 4 天、第 7 天与第 14 天做启动测试, 操作过程中通过高效液相色谱法记录递送剂量变化情况, 每个样本做三喷, 取连续三次递送剂量的中间值, 详细结果如表 1 所示。

表 1 启动测试的递送剂量 (%)

间隔时间	研究①组	研究②组	研究③组
第 0 天	103.52 ± 4.02	103.02 ± 3.89	102.97 ± 4.02
第 2 天	101.77 ± 3.26	101.45 ± 2.31	101.21 ± 3.45
第 4 天	100.02 ± 3.82	100.31 ± 2.96	100.22 ± 3.21
第 7 天	98.35 ± 2.25	97.25 ± 2.41	98.07 ± 2.26
第 14 天	80.46 ± 5.03	78.34 ± 2.52	76.38 ± 2.45

根据表 1 所提供的相关数据可以发现, 当三组鼻喷雾剂连续放置 14 天后, 再次给药难以保证剂量准确, 所以当喷雾剂的使用周期大于 7 天时, 为保证给药的精准性应至少废喷一次。

3.2 雾滴粒径的一致性检验

3.2.1 激光衍射法测试

为进一步评估三组鼻喷雾剂的雾滴粒径分布情况, 本文将通过自动喷射器触发药物喷射, 并喷射后通过激光粒度仪测试雾滴粒径的分布情况。

试验前先按照表 1 介绍的数据选择是否废喷, 确定无异样后, 即可将三组鼻喷雾剂样本固定在自动喷射器上, 并将喷射器置于激

光与镜头的中央位置,并检查激光束是否可以穿透喷射范围。之后分别 3cm 与 6cm(该距离是指激光光源中心与喷头顶部之间的垂直距离)下的雾滴粒径分布情况,并且为保证测试结果准确性,三组鼻喷雾样本应分别再测试三次。

同时根据相关学者的研究结果可以发现,在鼻喷雾剂喷射过程中,整个过程具体可细分为形成期、稳定期与消退期三个阶段,其中形成期是指鼻喷雾装置触发的开始阶段,此时装置的雾化压力偏低,导致药液的喷射流速较低,此时雾滴粒径偏大。而随着药物喷射距离的增加,雾滴粒径开始减少,由此进入稳定期,此时由于药物的喷射流速处于最优状态,因此雾滴粒径是稳定的。最后受到定量室变空等因素影响,喷射的流速进一步下降,喷射时产生的压力减少,导致雾滴粒径进一步增大,由此进入消退期。而从患者临床治疗的角度来看,鼻喷雾剂的治疗效果通常与稳定期与消退期相关,因此本次试验中将围绕上述两个时期展开分析,具体的试验测试结果如表 2 所示。

表 2 鼻喷雾剂的雾滴粒径分布情况(单位:  $\mu\text{m}$ )

分组	稳定期	消退期
研究①组	35.26 ± 4.21	53.72 ± 3.56
研究②组	34.02 ± 3.25	55.14 ± 4.02
研究③组	37.81 ± 3.52	58.12 ± 3.46
t	8.205	9.925
P	0.025	0.019

根据 2020 年《中国药典》的相关内容可知,现阶段鼻用喷雾剂喷出后的雾滴粒径应大于等于  $10\mu\text{m}$ ,而结合表 2 中所记录相关数据可知,三组鼻喷雾剂在稳定期的雾滴粒径分布约为  $31\text{--}41\mu\text{m}$  之间;而在消退期雾滴粒径的分布约为  $50\text{--}61\mu\text{m}$ ,组间数据差异显著 ( $P < 0.05$ ),证明三组喷雾剂雾滴粒径的空间分布存在差异,但各项数据明显符合《中国药典》的相关规定。

### 3.2.2 撞击法测试

为更精准地判断比喷雾剂雾滴粒径分布情况,本文将通过 Andersen 级联撞击器判断喷雾空气动力学粒径分布情况,进而判断喷雾后雾滴粒径空间分布情况,通过该指标也可以用于评估进入呼吸道药物量的百分比,对于评估药物安全性的意义重大。

试验期间先固定玻璃纤维滤纸,在组装撞击器各部件后,调整设备流速为  $30\text{L}\cdot\text{min}$ ,并用橡胶接头将 5L 的圆底玻璃烧瓶与撞击器的锥口进口段连接,之后准备三组喷雾样品,按照表 1 的数据喷废后,再连续测试 10 喷。之后用稀释液清洗回收圆底玻璃烧瓶、橡胶接头、负 1 层及其接收盘,作为  $9\mu\text{m}$  雾滴供试品;之后用 50mL 稀释液清洗回收滤纸后,将其作为  $9\mu\text{m}$  雾滴分析样品。最后用  $0.45\mu\text{m}$  亲水滤膜过滤,取续滤液并按照上文的相关方法做高效液相色谱法分析,记录分析结果。

本次试验分析结果显示,研究①组的回收率约为 101.6%,研究②组鼻喷雾剂的回收率为 109.7%,研究③组的回收率为 108.4%,而大于  $9\mu\text{m}$  雾滴中药物的含量检测结果均大于等于 99.9%;而在小于  $9\mu\text{m}$  雾滴粒径中未发现药物成分,通过上述结果可以认为,患者在采用上述三家厂商提供的鼻喷雾剂商品后,几乎不需要考虑药物进入气管、下呼吸道的问题,保证了用药安全。

### 3.3 鼻喷雾剂的羽流几何学评估

采用激光成像系统通过观察鼻喷雾剂的羽流几何学特征,则可以更好的判断雾滴粒径与喷雾形状情况。试验期间设置自动喷射装置的触发速度为  $45\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ,分别取三组样品按照表 1 数据喷废后,将鼻喷雾剂固定在喷射装置中,检测羽流几何学特征,用喷雾的角度与喷雾宽度进行判断,最终的试验结果如表 3 所示。

表 3 鼻喷雾剂的羽流几何学数据

分组	喷雾角度 ( $^{\circ}$ )	喷雾宽度 (mm)
研究①组	35.07 ± 3.21	38.52 ± 0.29
研究②组	34.81 ± 2.96	37.41 ± 0.25
研究③组	31.44 ± 1.76	34.06 ± 0.21
t	5.273	8.113

P	0.014	0.009
---	-------	-------

根据表 3 所统计的相关数据可以发现,在所选的三组样本中,研究①组的喷雾角度最大,喷雾宽度最宽,研究②组次之,而研究③组的角度、宽度最低,这也可能是研究③鼻喷雾剂雾滴粒径最大的主要原因。

同时根据激光成像系统的反馈结果可知,三组鼻喷雾剂的喷雾形状比较规则,接近扇形,且随着喷射距离的增加,喷雾形状未发生明显变化,该结果说明,三组鼻喷雾剂的重现性良好,在各个角度上的分布较为均匀,这一性质有助于药液在鼻腔内沉积。

### 4. 讨论

鼻喷雾剂是一种由辅料(高分子聚合物、表面活性剂)、药物等组成的混合制剂,其中的有效成分可以显著延长药物在鼻腔内的滞留时间,关系到药物的生物利用度,最终成为影响药物治疗效果的重要因素。鼻喷雾剂给药是临床上传统的给药方法,具有副作用小、见效快显著、使用方便等优点,成为当前鼻腔给药制剂中最广泛使用的一种剂型<sup>[1]</sup>。而从鼻喷雾剂制备的角度来看,喷雾特性是其中的重要质控指标,而雾滴粒径及其喷射模式则直接关系到药物的治疗效果,受到鼻腔特殊的解剖生理结构以及空气动力学影响,其中较大的颗粒会随着纤毛运动进入咽喉部位;而较小的颗粒则可能会随着人的呼吸过程排出,而目前公认的最佳鼻喷雾剂药物粒径为  $30\mu\text{m}\text{--}150\mu\text{m}$ ,所以为保证药物治疗效果,详细判断雾滴粒径分布情况具有必要性。

根据本文对三个厂家生产的鼻喷雾剂试验分析结果可知,三个厂家药品的雾滴粒径分布情况存在明显差异,其中表 2 的相关数据研究证实,研究③组药品在稳定期的雾滴粒径为  $(37.81 \pm 3.52)\mu\text{m}$ 、在消退期的雾滴粒径为  $(58.12 \pm 3.46)\mu\text{m}$ ,显著大于其他两组 ( $P < 0.05$ ),而这一结果也可能与鼻喷雾剂的喷射泵的加工工艺、敷料与药物制备工艺等因素有关。在本次研究中,通过观察不同时间段鼻喷雾剂的雾滴粒径变化情况后可以发现,在形成期雾滴粒径较大但不均匀,出现上述结果的原因可能为:在形成期由于雾滴刚经历抛射,其受力不均匀;而到了稳定期粒径逐渐稳定,最后消散期雾滴粒径快速增大,这一结果可能与喷射力衰弱以及雾滴行进方向不规则等因素有关。所以为保证结果精度,测定鼻喷雾剂时应选取稳定期的数据,再进行计算,这一点在本次研究中已经得到体现。

除此之外,相关人员也应该考虑其他问题对鼻喷雾剂雾滴粒径的影响,例如不同年龄、不同性别以及不同使用习惯人员在操作中存在差异,这一结果也可能导致雾滴粒径发生变化。因此在未来,相关人员还应该考虑不同触发力与喷雾距离对雾滴粒径的影响。期间可以参照美国食品药品监督管理局发布的相关规定可知,在参考不同喷雾距离对雾滴力度分布的影响后,推荐的最佳距离为  $2\text{--}6\text{cm}$ ,而出现上述结果的原因可能为:喷射装置的喷射力会直接影响喷雾装置的初始粒径,且受到喷射力增加等因素影响,会导致喷射初始粒径显著减小<sup>[4]</sup>。

综上所述,在鼻喷雾剂的制备与生产过程中,相关人员应该高度认识到不同生产工艺对药品粒径的影响,并做好性能检测,例如通过激光成像系统通过观察鼻喷雾剂的羽流几何学特征、采用激光衍射法测试判断雾滴粒径分布情况等,通过上述措施可获取详细的鼻喷雾剂雾滴粒径分布情况,对于实现粒度分布一致性的意义重大,应该成为未来鼻喷雾剂加工的重要依据。

### 参考文献:

- [1]高亚东,江文明,乐健,等.3 种鼻喷雾剂中混悬液的理化性质和喷雾性能比较[J].中国新药杂志,2022,31(16):1631-1637.
- [2]李艳秋,任永申,王丽君,等.香膏挥发油纳米乳喷雾的制备及其抗菌活性的研究[J].中国中药杂志,2021,46(19):4986-4992.
- [3]曾春蛟,陈玲珑,刘婷,等.猫爪草纳米乳喷雾剂的制备及对慢性咽炎大鼠模型的影响研究[J].中国民族民间医药,2020,29(8):18-23.
- [4]许明塔.鼻用金银花凝胶喷雾剂制备研究[J].海峡药学,2021,33(8):1-3.