

药物与临床

赵志宇◎著



主编：李 志 宇

第一章 气雾剂、粉雾剂与喷雾剂 1

第一节 气雾剂 1

第二节 粉雾剂 1

第三节 喷雾剂 1

药物与临床

赵志宇◎著

第二章 呼吸系统疾病 25

第一节 哮喘 25

第二节 慢性支气管炎 25

第三节 肺炎 25

第四节 肺结核 25

第五节 肺脓肿 25

第六节 肺水肿 25

第七节 肺出血 25

第八节 肺栓塞 25

第九节 肺肿瘤 25

第十节 肺转移瘤 25

第十一节 肺淋巴瘤 25

第十二节 肺间质纤维化 25

第十三节 肺血管病 25

第十四节 肺寄生虫病 25

第十五节 肺真菌病 25

第十六节 肺免疫性疾病 25

第十七节 肺损伤 25

第十八节 肺移植 25

第十九节 肺手术 25

第二十节 肺病理 25

第二十一章 循环系统疾病 157

第一节 高血压 157

第二节 冠心病 157

第三节 心力衰竭 157

第四节 心律失常 157

第五节 休克 157

第六节 弥散性血管内凝血 157

第七节 血栓栓塞性疾病 157

第八节 肺栓塞 157

图书在版编目 (C I P) 数据

药物与临床 / 赵志宇著. -- 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018.6

ISBN 978-7-5578-4570-4

I. ①药… II. ①赵… III. ①药理学②临床药
IV. ①R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第133432号

药物与临床

著 赵志宇
出版人 李 梁
责任编辑 隋云平 练闽琼
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸 185mm×260mm
字 数 410千字
印 张 21
印 数 650册
版 次 2019年3月第2版
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85651759
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-85677817
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-4570-4
定 价 85.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

目 录

第一章 气雾剂、粉雾剂与喷雾剂	1
第一节 气雾剂	1
第二节 粉雾剂	10
第三节 喷雾剂	13
第二章 经皮吸收制剂	15
第一节 概述	15
第二节 经皮吸收制剂的设计	17
第三节 经皮吸收制剂的制备	21
第三章 生物技术药物制剂	25
第一节 生物技术药物概述	25
第二节 生物技术药物制剂现状	31
第三节 生物技术药物制剂的评价方法	37
第四章 心血管病用药	39
第一节 强心药	39
第二节 抗心律失常药	41
第三节 冠心病心绞痛用药	47
第四节 周围血管扩张药	50
第五节 降血脂药	52
第六节 降血压用药	56
第七节 抗休克用药	61
第五章 呼吸系统疾病的药物治疗	63
第六章 消化系统疾病的药物治疗	112
第七章 泌尿生殖系用药	157
第一节 利尿用药	157
第二节 脱水用药	159
第三节 尿崩症用药	159
第四节 妇科子宫用药	160
第五节 前列腺用药	162
第八章 血液系用药	164
第一节 止血药	164

第二节 抗凝血药	165
第三节 扩大血容量制剂	168
第四节 抗贫血药	169
第五节 升白细胞药	171
第九章 抗变态反应药	173
第十章 浅表软组织损伤	175
第一节 软组织挫伤	175
第二节 软组织刺伤	175
第三节 浅部切割伤	175
第十一章 浅表软组织感染	177
第一节 疖与疔病	177
第二节 痈	177
第三节 丹毒	178
第四节 急性蜂窝组织炎	178
第五节 脓肿	179
第六节 急性淋巴管炎	180
第七节 急性淋巴结炎	180
第八节 坏死性筋膜炎	181
第十二章 周围血管、淋巴管疾病	182
第十三章 内镜检查技术	193
第一节 食管镜检查技术	193
第二节 胃镜检查技术	196
第三节 经内窥镜食管曲张静脉注射栓塞疗法	201
第四节 经胃镜胃造口术	203
第五节 十二指肠镜检查技术	204
第六节 腹腔镜检查技术	206
第十四章 妊娠合并内外科疾病	210
第一节 妊娠合并心脏病	210
第二节 急性病毒性肝炎	213
第三节 糖尿病	217
第四节 甲状腺功能亢进	221
第五节 贫血	224

第六节 急性肾盂肾炎	231
第七节 慢性肾炎	233
第八节 肺结核	236
第九节 急性阑尾炎	238
第十节 急性胆囊炎和胆石症	241
第十五章 妇科炎症	243
第一节 外阴炎症	243
第二节 阴道炎	245
第三节 子宫颈炎	252
第四节 盆腔炎	257
第五节 艾滋病	262
第六节 尖锐湿疣	266
第七节 生殖道疱疹	270
第十六章 母乳喂养	273
第十七章 围生期母儿的护理	274
第十八章 妊娠期合并症妇女的护理	277
第一节 心脏病	277
第二节 糖尿病	279
第三节 贫血	281
第十九章 女性生殖系统炎症病人的护理	283
第一节 概述	283
第二节 外阴部炎症	283
第三节 阴道炎症	284
第四节 子宫颈炎	285
第五节 盆腔炎症	286
第六节 妊娠合并性传播性疾病	287
第二十章 新生儿及患病新生儿的护理	288
第一节 新生儿分类	288
第二节 正常足月儿和早产儿的特点及护理	289
第三节 新生儿黄疸	293
第四节 新生儿颅内出血	296
第五节 新生儿寒冷损伤综合征	298

第一章 气雾剂、粉雾剂与喷雾剂

第一节 气雾剂

一、概述

气雾剂(aerosol)指将含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同装封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物喷出,用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤起治疗及空间消毒作用的制剂。药物喷出状态多为雾状气溶胶,雾滴一般小于 $50\mu\text{m}$ 。气雾剂可以起局部或全身治疗作用,在临床上主要用于平喘、祛痰、扩张血管、强心、利尿以及治疗外伤或耳、鼻、喉疾病等,效果显著。近年来,随着低压抛射剂和低压容器的开发及生产设备的不断完善,气雾剂的品种、产量得到迅速发展。目前关于气雾剂的研究也非常活跃,涉及抗生素类、抗病毒类、蛋白多肽类等多种药物。

(一)气雾剂的特点

1. 主要优点: 药物制成气雾剂后,除方便使用外,还有以下诸多优点:

(1)速效和定位作用: 气雾剂可以使药物直接到达作用或吸收部位,分散度大,吸收迅速,奏效快。例如,治疗哮喘的异丙肾上腺素气雾剂,吸入后通过肺泡吸收,1~2min后即可产生平喘作用,起效速率可与静脉注射相当。

(2)提高药物的稳定性: 药物密闭于容器内,可避免微生物污染;由于容器不透明、不与空气中的水分或氧直接接触,增加了药物的稳定性。

(3)提高生物利用度: 药物不经胃肠道吸收,可避免药物在胃肠道的破坏作用和肝脏内的首过作用。

(4)减小对创面的刺激性: 药物以雾状均匀分散在创面,避免了与创面发生机械性接触而引起的刺激。

(5)剂量准确: 可通过定量阀门准确控制应用的剂量。

2. 缺点: 气雾剂也存在下列不足之处,限制其广泛应用:

(1)需要耐压容器、阀门系统和特殊的生产设备,生产成本低。

(2)对于起全身作用的吸入气雾剂,药物主要在肺部吸收,受干扰因素较多,变异性较大。另外,气雾剂中常需添加较多的辅料,长期应用对肺的正常生理功能可能造成不良影响。

(3)抛射剂具有高度挥发性,可产生致冷效应,多次应用于创面会引起刺激等不适。

(4)气雾剂具有一定的内压,遇热或受猛烈撞击后易发生爆炸,气雾剂也可能因抛射剂的泄漏而失效。

(二)气雾剂的分类

1. 按分散系统分类: 根据药物在耐压容器中的存在状态,可分为溶液型、混悬型和

乳剂型气雾剂。

1) 溶液型气雾剂：固体或液体药物溶解在抛射剂中，形成均匀溶液，喷出后抛射剂挥发，药物以固体或液体微粒状态分散在吸收或作用部位。

2) 混悬型气雾剂：固体药物以微粒状态分散在抛射剂中，形成混悬液，喷出后抛射剂挥发，药物以微粒状态到达吸收或作用部位。这类气雾剂又称为粉末气雾剂。

3) 乳剂型气雾剂：液体药物或药物水溶液和抛射剂按一定比例混合形成O/W或W/O型乳剂，以泡沫状态喷出。因此，这类气雾剂又称为泡沫气雾剂。

2. 按相组成分类：按相组成为两类。

1) 二相气雾剂：一般为溶液型气雾剂，由气-液两相组成。气相是抛射剂产生的蒸气，液相为药物与抛射剂形成的均相溶液。

2) 三相气雾剂：由气-液-固或气-液-液三相组成。在气-液-固体系中，气相为抛射剂的蒸气，液相是抛射剂，固相是不溶性的药物粉末；在气-液-液体系中，液-液为两种互不相溶的液体形成的O/W型或W/O型乳剂。

3. 按医疗用途分类：常分为三类。

1) 呼吸道吸入用气雾剂：指将药物分散成微粒(或雾滴)经呼吸道吸入肺部发挥局部或全身治疗作用的制剂。

2) 皮肤和黏膜用气雾剂：皮肤用气雾剂主要起清洁消毒、局部麻醉、保护创面及止血等作用。黏膜用气雾剂多用于阴道黏膜，常为O/W型泡沫气雾剂，主要用于局部治疗寄生虫、微生物引起的阴道炎等。鼻黏膜用气雾剂主要用于蛋白多肽类药物发挥全身治疗作用。

3) 空间消毒与杀虫用气雾剂：主要用于室内空气消毒及杀虫、驱虫。此类气雾剂喷出的粒径极细，一般在 $10\mu\text{m}$ 以下，可以在空气中悬浮较长时间。

(4) 按是否采用定量阀门分类：可分为定量气雾剂和非定量气雾剂。采用定量阀门系统控制每次喷出量的吸入剂为定量吸入剂(metereddoseinhalation, MDI)，主要用于发挥全身作用的药物；非定量气雾剂常用于皮肤、直肠等局部用药。

(三) 气雾剂的吸收

吸入气雾剂后经气管、支气管、细支气管、肺泡管到达肺泡，药物吸收非常迅速，原因主要是肺部有巨大的可供吸收的表面积(肺泡总面积约达 100m^2)和丰富的毛细血管网，且肺泡至毛细血管之间的转运距离又极短，仅约 $1\mu\text{m}$ 。

影响气雾剂中药物吸收的主要因素有：

(1) 呼吸的气流：正常人每分钟呼吸15~16次，每次吸气量约为 $500\sim 600\text{cm}^3$ ，其中有约 200cm^3 存在于咽部气管及支气管之间，气流常呈湍流状态，在呼气时可被呼出。当空气进入支气管部位时，气流速率逐渐减慢，多呈层流状态，气体中的药物微粒容易沉积。患者的呼吸频率、呼吸类型和肺活量(呼吸量)等都会影响药物微粒的沉积，一般缓慢长时间的吸气可获得较大的肺泡沉积率。

(2) 微粒的大小：药物微粒大小是影响药物能否深入肺泡的主要因素。气雾剂被吸入后，由于粒子大小不同，可在呼吸道的不同部位沉积。较粗的微粒大多沉积在上呼吸道黏膜上，吸收少而慢，微粒太小则进入肺泡后大部分随呼气排出，肺部沉降率低。通常吸入气雾剂的微粒大小在 $0.5\sim 7.5\mu\text{m}$ 范围内最为适宜。《中国药典》2005年版二部附录规定

吸入气雾剂的雾滴大小应控制在 $10\mu\text{m}$ 以下,其中大多数应为 $5\mu\text{m}$ 以下。

(3)药物的性质:吸入的药物最好能够溶于呼吸道的分泌液中,否则将成为异物,对呼吸道产生刺激。药物从肺部吸收主要是被动扩散,其吸收速率与药物的平均相对分子质量及脂溶性有关。另外,若药物吸湿性大,微粒通过呼吸道易发生聚集和沉积,影响药物进入肺泡而降低吸收。

(4)制剂的性质:气雾剂的处方组成、给药装置结构直接影响药物粒子的大小和喷出速率等,进而影响药物的吸收。因此,应选择合适的抛射剂种类和用量,加入适宜的附加剂,设计合理的给药装置以达到良好的吸收效果。

二、气雾剂的组成与处方设计

药用气雾剂是由抛射剂、药物与附加剂、耐压容器和阀门系统组成,其中耐压容器和阀门系统构成了气雾剂的装置。

1. 抛射剂

抛射剂(propellents)是提供气雾剂动力的物质,也可以兼作药物的溶剂或稀释剂。抛射剂在常压下沸点低于室温,因此,须装入耐压容器中,由阀门系统控制。一旦阀门系统开放,借助抛射剂的压力将容器内的药液以雾状喷出到达用药部位。抛射剂喷射能力的大小受其种类和用量的影响。理想的抛射剂应具有以下特点:①在常温下的蒸汽压应大于大气压;②无毒、无刺激性和致敏性;③惰性,不与药物或容器发生反应;④不易燃、不易爆;⑤无色、无味、无臭;⑥价廉易得。单独一种抛射剂往往难以满足上述所有要求,应根据具体情况进行适当选择与配伍使用。

(1)抛射剂的种类:氟氯烷烃类(chlorofluorocarbons, CFCs),又称氟里昂(Freon),其特点是沸点低,常温下蒸汽压略高于大气压,对容器的耐压性要求不高,且性质稳定,毒性较小,基本无臭无味。常用的氟里昂有 F_{11} 、 F_{12} 和 F_{114} ^{【注】},将这些氟里昂按不同比例混合可得到不同性质的抛射剂。然而由于氟里昂能破坏大气臭氧层,产生温室效应,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辅料,2010年1月1日起停止使用CFCs作为吸入式气雾剂的药用辅料。目前,国内外药学工作者正在积极寻找氟里昂的代用品,主要有以下几种:

注:氟里昂编码(下标)命名规则:用三位数组成代码,个位数表示分子中的氟原子数,十位数减1表示分子中的氢原子数,百位数加1表示分子中的碳原子数,如 F_{11} 的分子式为 CFCI_2 , F_{114} 的分子式为 $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ 。

1)氢氟烷烃类(hydrofluorocarbon, HFC或hydrofluoroalkane, HFA):1996年,第一个以HFC为抛射剂的沙丁胺醇定量气雾剂在欧洲获准上市。氢氟烷烃被认为是目前最合适的氟里昂替代品,其在体内残留少,毒性低,不含氯,性状与低沸点的氟里昂类似,且不破坏大气臭氧层,虽然也是温室效应气体,但取代CFCs后,全球温室效应潜能可降低75%以上。常用的有四氟乙烷(HFC134a)和七氟丙烷(HFC227ea)。HFC与氟里昂的有关性质比较见表1所示。

表1 氢氟烷烃与氟里昂性质比较名称

名称(商品名)	三氯一氟甲烷 (F11)	三氯二氟甲烷 (F121)	二氯四氟乙烷 (F114)	四氯乙烷 (HFC 134a)	七氟丙烷 (HFC 227ea)
分子式	CFCI3	CF2CI2	CF2CICF2CI	CF3CFH2	CF3CHFCF3
蒸汽压(kPa, 20℃)	—1.8	67.5	11.9	4.71	3.99
沸点(20℃)	—24	—30	4	—26.5	—17.3
密度(g·mL ⁻¹)	1.49	1.33	1.47	1.22	1.41
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

与CFCs相比, HFC稳定性较差, 极性较小, 因此以HFC取代CFCs的工作也较复杂。以HFC134a取代CFC为例, HFC134a在理化性质上与CFC差异极大, 处方须重新进行筛选。如常用的表面活性剂(如司盘85、油酸和豆磷脂等)均不溶于HFC134a, 且20℃液态HFC134a的密度亦小于CFC, 使制备均匀的混悬型气雾剂的难度加大。寡聚乳酸衍生物(OLA)是解决HFC对药物溶解性问题较好的助溶剂, 其还可与潜溶剂发生协同助溶。

2) 二甲醚: 目前研究证明, 二甲醚是一个优良的CFCs替代产品, 使用安全, 生产成本低, 建设投资少, 制造技术不太复杂, 对保护臭氧层、改善人类生态环境有着重要意义, 被认为是一种理想的抛射剂。二甲醚在国外气雾剂工业中已得到广泛应用, 在西欧各国民用气雾剂制品中使用仅次于烷烃类抛射剂。其常温常压下为无色、有轻微醚香味的气体, 在加压下为液体, 且常温下二甲醚具有惰性, 不易自氧化, 无腐蚀性, 无致癌性。二甲醚作为抛射剂具有以下优点: ①不污染环境, 对臭氧破坏系数为零; ②二甲醚在水中溶解度为34%, 如果含6%的乙醇, 则可与水混溶, 其对各种树脂也有极高的溶解能力; ③毒性很微弱, 除了典型的麻醉作用外, 无明显毒性。此外, 二甲醚作为气雾剂制品, 还具有使喷雾产品不易吸潮的优点。但二甲醚属可燃性气体, 不过可利用其与水的高互溶性, 加入适量阻燃剂(如水、氟制剂)而使其变为弱燃性或不燃性。

3) 碳氢化合物类: 作为抛射剂使用的碳氢化合物主要品种有丙烷、正丁烷和异丁烷。此类抛射剂价格低廉, 毒性较小, 化学性质稳定, 密度低, 一般为0.5~0.6g·mL⁻¹。碳氢化合物由于不含卤素, 可用于处方中含水的气雾剂。此类抛射剂最大的缺点是沸点低, 易燃、易爆, 不宜单独应用, 常与其他类抛射剂合用, 以降低其可燃性。

4) 压缩性气体: 用作抛射剂的种类主要有二氧化碳、氧化亚氮、压缩空气及氮气等。其化学性质比较稳定, 一般不与药物发生反应。但液化后的沸点均较CFCs类低很多, 常温时蒸汽压过高, 故对容器耐压性能要求较高(须小钢球包装)。若在常温下充入非液化压缩气体, 则压力会迅速降低, 难以达到持久的喷射效果。因此, 压缩性气体在气雾剂中基本不用, 多用于喷雾剂。

(2) 抛射剂的用量: 气雾剂喷射能力的强弱取决于抛射剂的用量及自身蒸汽压。一般来说, 用量越大, 蒸汽压越高, 喷射能力越强; 反之越弱。根据医疗要求可选择适宜抛射剂的组分及用量。实际应用中多采用混合抛射剂, 并可通过调整用量和蒸汽压来达到调整喷射能力的目的。抛射剂的用量与气雾剂种类、用途有关, 具体分以下三种情况:

1) 溶液型气雾剂: 抛射剂在处方中的用量比一般为20%~70%(g·g⁻¹), 并可根据

所需粒径调节其用量。例如,发挥全身治疗作用的吸入气雾剂,雾滴以 $1\sim 5\mu\text{m}$ 为主,抛射剂用量较多;皮肤用气雾剂的雾滴直径为 $50\sim 200\mu\text{m}$,抛射剂用量一般仅需 $6\%\sim 10\%$ ($\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)。

2) 混悬型气雾剂:除主药必须微粉化($<7\mu\text{m}$)外,抛射剂的用量较高,若用于腔道给药,用量为 $30\%\sim 45\%$ ($\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$);若用于吸入给药,用量可高达 99% ,以确保喷雾时药物的微粉能均匀分散。此外,抛射剂与混悬的固体药物间的密度应尽量接近,常以混合抛射剂调节密度。

3) 乳剂型气雾剂:其抛射剂用量一般为 $8\%\sim 10\%$ ($\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),也有的高达 25% 。当抛射剂蒸汽压高且用量大时,会产生黏稠的弹性干泡沫;若抛射剂蒸汽压低而用量少,则产生柔软的湿泡沫。

2. 药物与附加剂

(1) 药物:液体、半固体、固体药物均可以制备气雾剂,不溶性的药物须先微粉化。目前应用较多的有心血管系统用药、呼吸道系统用药、解痉药及烧伤用药等。近年来研究多肽类药物气雾剂给药系统的报道越来越多。

(2) 附加剂:为增加溶液型、混悬型或乳剂型气雾剂的稳定性,常需加入附加剂,例如,潜溶剂、润湿剂、乳化剂、稳定剂,必要时添加矫味剂、防腐剂等。气雾剂中添加的辅料均应对呼吸道黏膜和纤毛无刺激性、无毒性。在处方研究时,应对这些辅料的种类和用量进行筛选确定,以尽量少加为宜。如在处方中加入过量的聚山梨酯80可能会使整个体系的黏度增加,在药物喷射过程中可能由于黏度的变化而使每喷主药含量不均匀、喷出的药物粒径变大、药物在容器中的残留量增加等。这些将直接导致给药剂量的不准确,影响药物的安全性和疗效。

3. 耐压容器

气雾剂的容器必须耐压(有一定的耐压安全系数)、不能与药物和抛射剂发生反应、轻便、价廉等。耐压容器有金属容器和玻璃容器,其中以玻璃容器较为常用。

(1) 金属容器:包括不锈钢、铝等,其耐压性强,但对药液不稳定,需内涂聚乙烯或环氧树脂等。

(2) 玻璃容器:化学性质稳定,但耐压和耐撞击性差。因此,需在玻璃容器外面裹一层塑料防护层。

4. 阀门系统

气雾剂的阀门系统,是控制药物和抛射剂喷出的主要部件,其中有供吸入用的定量阀门或供外用的泡沫阀门等。阀门系统的制备材料对内容物应为惰性,且应加工精密、坚固耐用、结构稳定。目前使用较多的定量吸入气雾剂阀门系统结构与组成部件如图1所示。

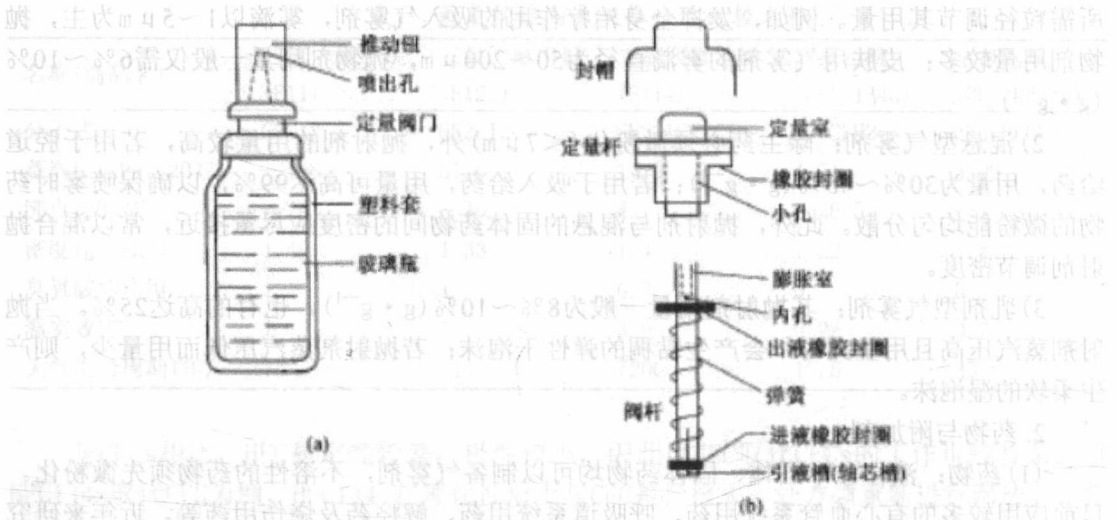


图1 气雾剂外形及定量阀门系统结构与组成部件图

(a) 气雾剂外形 (b) 定量阀门系统

(1) 封帽：通常为铝制品，将阀门固封于容器上，必要时涂上环氧树脂等薄膜。

(2) 阀杆(轴芯)：阀杆常用尼龙或不锈钢制成，是阀门的轴芯。其顶端与推动钮相接，上端有内孔和膨胀室，下端还有一段细槽(引液槽)或缺口以供药液进入定量室。其中内孔是阀门沟通容器内外的极细小孔，其大小直接影响喷射雾滴的大小。内孔平常被弹性封圈封在定量室之外，使容器内外不沟通。当按下推动钮时，内孔进入定量室与药液接触，药液通过它进入膨胀室后从喷嘴喷出。膨胀室在阀杆内，位于内孔之上，药液进入此室时，部分抛射剂因气化而骤然膨胀，使药液雾化、喷出形成细雾滴。

(3) 橡胶封圈：通常由丁腈橡胶制成，分进液和出液两种，见图2所示。其主要作用是控制药液不外溢，使喷出的剂量准确。进液封圈紧套于阀杆下端，在弹簧之下，作用是托住弹簧，同时随着阀杆的上下移动而使液槽打开或关闭，且封闭定量室下端，使室内药液不致倒流。出液封圈紧套于阀杆上端，位于内孔之下，弹簧之上，它的作用是随着阀杆的上下移动而使内孔打开或关闭，同时封闭定量室的上端，使杯内药液不致溢出。

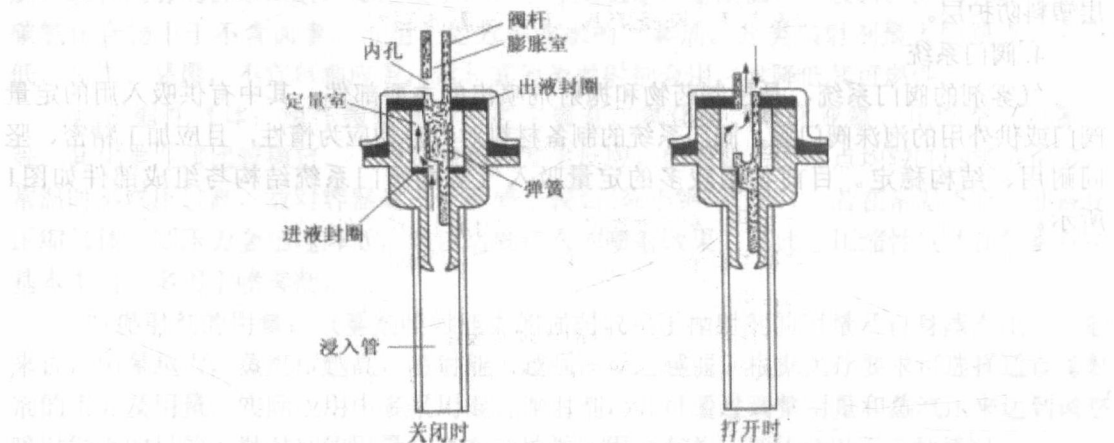


图2 有浸液管的定量阀门

(4) 弹簧：由不锈钢制成，套于阀杆，位于定量室内，提供推动钮上升的弹力。

(5) 定量室：为塑料或金属制成，又称定量小杯，容量一般为0.05~0.20mL，决定着剂量的大小。

(6) 浸入管：由塑料制成，其作用是将容器内的药液向上输送到阀门系统，容器的内压是向上输送的动力。

国产药用吸入气雾剂一般不用浸入管，但使用时须将容器倒置，如图3所示。药液通过阀杆的引液槽进入定量室。当按下揿钮，阀杆在揿钮的压力下顶入，弹簧受压，内孔进入出液橡胶封圈内，定量室内的药液由内孔进入膨胀室，部分气化后从喷嘴喷出。同时引液槽全部进入瓶内，进液橡胶密封圈封闭了药液进入定量室的通道，揿钮压力除去后，在弹簧的作用下，阀杆恢复原位，药液再进入定量室。

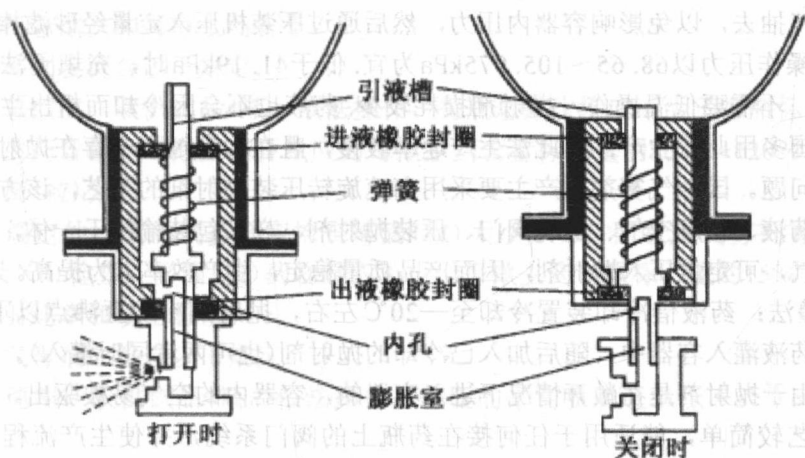


图3 气雾剂阀门启闭示意图

(7) 推动钮：常用塑料制成，装在阀杆顶端，上有各种形状喷出孔，只需一揿，药液即可从喷出孔喷出。

三、制备流程、工艺与影响因素

(一) 制备流程

气雾剂的制备流程如下：

容器与阀门系统的处理及装配→药物的配制与分装→抛射剂的充填→质量检查→成品

(二) 制备工艺

气雾剂的制备过程包括容器与阀门系统的处理与装配，药物的配制、分装，抛射剂的充填，经质量检查合格后为气雾剂成品。气雾剂的生产环境、用具和整个操作过程都应注意避免微生物的污染。

1. 容器与阀门系统的处理及装配：

(1) 玻璃搪塑：先将玻璃瓶洗净烘干，预热至120~130℃，趁热浸入塑料黏浆中，使瓶颈以下黏附一层塑料液，倒置，在150~170℃温度下烘干15min，备用。塑料涂层应能

均匀紧密地包裹玻璃瓶，避免爆瓶时玻片飞溅，且外表应平整、美观。

(2) 阀门系统的处理与装配：将阀门的各种零件分别进行处理。橡胶制品可在75%乙醇中浸泡24h，干燥备用；塑料、尼龙等零件洗净，再浸泡在95%乙醇中备用；不锈钢弹簧在1%~3%碱液中煮沸10~30min，热水洗到无油腻后，再浸泡在95%乙醇中备用。最后将上述已处理好的零件，按照阀门结构进行装配。封帽用热水洗净，烘干备用。

2. 药物的配制与分装：按处方组成及要求的气雾剂类型进行配制。溶液型气雾剂应制成澄清药液；混悬型气雾剂应将药物微粉化并保持干燥；乳剂型气雾剂应制成性质稳定的乳剂。配制好的药物分散系统经质量检查合格后定量分装于已准备好的容器内，安装阀门，轧紧封帽。

3. 抛射剂的填充：抛射剂的填充有压灌法和冷灌法两种。

(1) 压灌法：先将配好的药液在室温下灌入容器内，装上阀门并轧紧封帽，最好先将容器内的空气抽去，以免影响容器内压力，然后通过压装机压入定量经砂滤棒过滤后的液化抛射剂。操作压力以68.65~105.975kPa为宜。低于41.19kPa时，充填无法操作。本法的设备简单，不需要低温操作，抛射剂损耗较少。药液也不会因冷却而析出主药或增加黏度，目前我国多用此法生产；但此法生产速率较慢，且在生产过程中存在抛射剂压力变化幅度较大的问题。国外气雾剂生产主要采用高速旋转压装抛射剂的工艺，该方法是集容器输入、分装药液、驱赶空气、加轧阀门、压装抛射剂、产品包装输出于一体，抽除生产设备容器内空气，可定量压入抛射剂，因而产品质量稳定，生产效率大为提高。

(2) 冷灌法：药液借冷却装置冷却至-20℃左右，抛射剂冷却至沸点以下至少5℃。先将冷却的药液灌入容器中，随后加入已冷却的抛射剂(也可两者同时灌入)，立即装上阀门并轧紧。由于抛射剂是在敞开情况下进入容器的，容器内的空气易被驱出。本法的主要优点在于工艺较简单，能适用于任何接在药瓶上的阀门系统，并使生产流程的变化最小化；主要不足是冷却过程的高能耗、抛射剂蒸发造成的装量不一、湿气冷凝可能对产品造成的污染以及低温时制剂性状可能产生不可逆性的物理变化。处方中含有部分水的产品不宜用此法。

(三) 影响因素

1. 处方因素：药物与抛射剂的相溶性、附加剂的种类与用量、药物粒子的大小等均可能影响气雾剂的质量。

在溶液型气雾剂中，处方中常加入如乙醇或丙二醇等作为潜溶剂，但潜溶剂的存在可能阻碍抛射剂的蒸发，影响雾滴大小，应加以注意。乳剂型气雾剂乳化剂的选择也很重要，其乳化性能优劣的指标为：在振摇时应完全乳化成很细的乳滴，至少在1~2min内不沉降，并能保证抛射剂与药液同时喷出。

影响混悬型气雾剂质量的因素较多：①为了增强药效、降低机械刺激、避免阀门堵塞，药物粉粒应在5μm以下，不得超过10μm；②选用对药物具有较小溶解度的抛射剂，避免贮存过程中药物结晶粗化；③尽量减小各组分之间的密度差，可将不同抛射剂混合使用，以调节密度，也可加入与药物无相互作用的物质，以改变药物的密度。另外，在处方中还常加入表面活性剂、润滑剂等润滑阀门，防止粉粒的聚结。

2. 水分和环境湿度的控制：气雾剂中水分的存在可能对气雾剂性能(例如化学稳定性、物理稳定性、可吸入性)产生重要影响。为防止气雾剂中药物微粒的凝聚、结块，水

分应严格控制在0.3%以下。产品中水分主要来自原辅料、生产环境、容器和生产用具。因此,生产过程中应严格控制原料药和辅料的水分,也要避免生产环境以及生产用具、容器中水分的带进,最大限度地避免水分带来的影响。

四、质量评价

气雾剂内压较大,因此,药典规定须用适宜的方法进行泄漏和爆破检查,确保安全。对定量阀门气雾剂,应检查每瓶的“总揿次”、每揿“主药含量”和“粒度”。非定量阀门气雾剂应检查“喷射速率”和“喷出总量”。除另有规定外,气雾剂应进行以下相应的检查。

(一) 泄漏率

气雾剂照药典方法检查,平均年泄漏率应小于3.5%,并不得有1瓶大于5%。

(二) 每瓶总揿次和每揿主药含量

定量气雾剂应符合以下规定:

1. 每瓶总揿次:取供试品4瓶,依法操作,每瓶总揿次均应不少于每瓶标示总揿次。
2. 每揿主药含量:每揿主药含量应为每揿主药含量标示量的80%~120%。

(三) 雾滴(粒)分布

除另有规定外,吸入气雾剂应检查雾滴(粒)大小分布。照吸入气雾剂雾滴(粒)分布测定法(附录XH)检查,雾滴(粒)药物量应不少于每揿主药含量标示量的15%。

(四) 喷射速率和喷出总量

非定量气雾剂应符合以下规定:

1. 喷射速率:取供试品4瓶,依法操作,每瓶的平均喷射速率($\text{g} \cdot \text{S}^{-1}$)应符合各品种项下的规定。

2. 喷出总量:取供试品4瓶,依法操作,每瓶喷出量均不得少于标示装量的85%。

(五) 无菌

用于烧伤、创伤或溃疡的气雾剂照无菌检查法(附录XI J)检查,应符合规定。

(六) 微生物限度

除另有规定外,照微生物限度检查法(附录XI J)检查,应符合规定。

五、举例

1. 溶液型

【例13—1】盐酸异丙肾上腺素气雾剂

【处方】盐酸异丙肾上腺素2.5g,维生素C1.0g,乙醇296.5g, F_{12} 适量,共制1000g。

【制备】将药物与维生素C加乙醇制成澄清溶液,分装于气雾剂容器中,安装阀门,轧紧封帽。用压灌法充装抛射剂即可。

【注解】盐酸异丙肾上腺素在 F_{12} 中溶解性较低,加入乙醇作为潜溶剂;盐酸异丙肾上腺素易氧化,加入维生素C作为抗氧化剂。盐酸异丙肾上腺素为 β 肾上腺素受体兴奋剂,对支气管的扩张作用比肾上腺素强,用于治疗支气管哮喘。将其制成吸入型气雾剂,起效非常迅速。

2. 混悬型

【例13—2】沙丁胺醇气雾剂

【处方】沙丁胺醇28g，油酸适量， F_{11} 适量， F_{12} 适量，共制成1000瓶。

【制备】将沙丁胺醇(微粉)与油酸混合均匀，加入 F_{11} ，充分混合使沙丁胺醇微粉充分分散制成混悬液后，分剂量灌装，安装阀门系统后，压入 F_{12} 即得。

【注解】本品为混悬型气雾剂，用于预防和治疗支气管哮喘。处方中油酸为稳定剂，可防止药物粒子聚集或结晶生长，还有润滑和封闭阀门的作用。处方中使用混合抛射剂，先加沸点高的 F_{11} ，有利于药物粒子混悬；装好阀门后再压入低沸点的 F_{12} ，可减少抛射剂的损失。

3. 乳剂型

【例13—3】大蒜油气雾剂

【处方】大蒜油10mL，聚山梨酯8030g，油酸山梨坦35g，甘油250mL，十二烷基磺酸钠20g， F_{112} 962.5g，蒸馏水加至1400mL。

【制备】将大蒜油与乳化剂等混合均匀，在搅拌下加水乳化制成乳剂后，分装于175瓶耐压容器中，安装阀门后压入抛射剂，即得。

【注解】本品为O/W型气雾剂，喷射后可形成稳定的泡沫。大蒜油有抗真菌作用，适用于真菌性阴道炎。聚山梨酯80、油酸山梨坦及十二烷基磺酸钠用作混合乳化剂，甘油用以调节黏度，有利于泡沫的稳定。

第二节 粉雾剂

一、概述

粉雾剂(powderinhalation, PI)是指一种或一种以上的药物经特殊的给药装置给药后以干粉形式进入呼吸道，发挥全身或局部作用的一种给药系统，具有高效、速效、靶向、毒副作用小等特点。粉雾剂由粉末吸入(或喷入)装置和供吸入或喷入用的干粉组成。粉雾剂是在气雾剂的基础上，综合粉体工程学的知识而发展起来的一种新剂型。因其使用方便，药物呈粉状，稳定性好，吸收干扰因素少而日益受到人们的重视。与气雾剂及喷雾剂相比，粉雾剂具有以下特点：①患者主动吸入药粉，不存在给药协同配合困难；②无抛射剂，避免使用氟里昂对大气环境的污染和对呼吸道的刺激；③药物可以胶囊或泡囊形式给药，剂量准确；④不含防腐剂及乙醇等溶媒，对病变黏膜无刺激；⑤给药剂量大，适用于多肽和蛋白类药物。粉雾剂的最大优点在于使用时，患者的吸气流是粉末进入体内的唯一动力，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%的患者不能正确使用。

1. 粉雾剂的分类

粉雾剂按用途可分为吸入粉雾剂、非吸入粉雾剂及外用粉雾剂。

(1)吸入粉雾剂：吸入粉雾剂系指微粉化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的制剂。

(2)非吸入粉雾剂：非吸入粉雾剂系指药物或载体以胶囊或泡囊形式，采用特制的干