

药用气雾剂

YAO YONG QI WU JI

毛磊 著



中国医药科技出版社

7

药用气雾剂

毛 磊 编著
游一中 审阅

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书共分十一章，介绍了有关药用气雾剂的基础理论、制剂技术，以及产品的研究、开发、生产及质量控制方法等内容。可供从事药用气雾剂研究、开发及生产的药学工作者参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药用气雾剂/毛磊编著. —北京:
中国医药科技出版社, 1996. 12

ISBN 7-5067-1639-9

I. 药… II. 毛… III. 药物-气雾剂
IV. R944. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 23473 号

中国医药科技出版社 出版
(北京海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

本社激光照排室 排版
河北省满城县印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/32}$ 印张 $7^{3/4}$

字数 163 千字 印数 1—2000

1997 年 6 月第 1 版 1997 年 6 月第 1 次印刷

定价：16.00 元

序

1964年，上海医药工业研究院与上海信谊药厂、无锡第一制药厂及重庆制药七厂合作，研制并投产了我国第一个气雾剂产品——平喘气雾剂。在以后的十多年中，由于容器、阀门和定量灌装设备的制约，我国药用气雾剂的质量和产量长期在低水平徘徊，品种也屈指可数。

改革、开放政策给药用气雾剂的发展注入了新的活力。现代化气雾剂生产设备的引进、容器和阀门供应的改善、人们对气雾剂认识的提高都对气雾剂的发展起了重要的作用。越来越多的药厂、大专院校和研究机构中的药学工作者投入了对气雾剂的研究、开发和生产的行列。混悬型气雾剂的投产、具有中国特色的中草药气雾剂和止血粘合气雾剂的问世，标志着我国药用气雾剂的生产已走出了单纯仿制的阶段。

但是在另一方面，蒙特利尔议定书的实施对药用气雾剂的发展产生了沉重的压力。国外对氟利昂替代品的研究已进入了实用阶段，而在我国仅刚刚起步。同时，为数众多的药学工作者对有关气雾剂的基本理论缺乏完整的了解，仓促上阵，大大影响了发展速度。可以说，在政策、硬件和市场得到改善之后，软件成了限制药用气雾剂发展的关键因素。

毛磊是我国的新一代药学博士，在药学理论上有较深的造诣；在中国医药研究开发中心与北京集爱制药有限公司工作期间，在气雾剂的研究、开发及生产实践中积累了丰富的经验；1994年在英国、爱尔兰从事药用气雾剂的研究，又掌握了许多新技术、新理论。他在工作之余融理论与实践于一

体编著了这本专著，不仅系统地阐述了药用气雾剂的基本理论，还结合提高产品质量、开发新品种的实例，对药用气雾剂的研究、开发、生产和使用加以指导。相信本书的出版必将对我国的药用气雾剂的发展起到积极的促进作用。

游一中

1995 年 6 月

前 言

药用气雾剂起源于本世纪 40 年代, 由于该剂型具有可将药物直接给入作用部位、起效快、降低药物毒、副作用等其它剂型无法替代的优点, 因而近几十年来发展很快, 具体体现在包装容器、生产设备、工艺与技术不断改进, 应用范围、产品种类不断增加。尤其是近年来, 作为肽类及蛋白类药物非注射给药系统的一种, 越来越受到研究者的重视。此外, 与气雾剂研究、开发相关的基础理论、制剂工艺及技术研究也已逐步完善并系统化。

本书共分十一章, 对有关药用气雾剂的基础理论、制剂技术, 产品的研究、开发、生产及质量控制方法等进行了讨论。希望本书的出版能为从事药用气雾剂研究、开发及生产的药学工作者提供参考。

本书在编写过程中得到了国内外同行的热情鼓励和支持。游一中教授对本书的编著、出版给予了极大的帮助, 审阅了全书内容并提出了宝贵意见, 卞祖清工程师对全书作了仔细的校阅, 在此谨致以最诚挚的谢意。

毛 磊

1995 年 6 月于北京

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 药用气雾剂及其发展	(1)
第二节 气雾剂的特点及分类	(2)
一、气雾剂	(3)
二、雾化剂	(4)
三、喷雾剂	(5)
四、粉末吸入剂	(5)
第三节 气雾剂领域及相关剂型的研究进展	(6)
一、新的抛射剂系统的研究	(6)
二、新的耐压包装系统、粉末吸入剂及气 雾剂附加装置的研究	(6)
三、新产品	(9)
四、新的生产工艺及生产设备的研究	(10)
五、肺部给药动力学及生物利用度研究	(10)
六、促进药物经肺部吸收的方法及肺部吸入 用缓释制剂的研究	(11)
七、肽类及蛋白类药物给药系统	(11)
第二章 肺部的结构、功能及影响气雾剂粒子在 肺部沉积及分布的因素	(12)
第一节 概述	(12)
第二节 呼吸道的结构及组织	(12)
第三节 肺部主要功能及肺功能测定指标	(19)
一、肺部主要功能	(19)

二、肺功能指标	(2 1)
三、肺功能指标测定	(2 3)
第四节 气雾粒子在肺部沉积的主要机理	(2 4)
一、惯性撞击	(2 4)
二、沉降	(2 5)
三、扩散	(2 6)
四、截留	(2 7)
五、静电沉积	(2 7)
第五节 影响气雾粒子在肺部分布、吸收的 因素	(2 7)
一、生理因素	(2 8)
二、剂型因素	(2 9)
第六节 评估气雾粒子在肺部分布的方法	(3 1)
一、间接法	(3 1)
二、直接法	(3 2)
第三章 肺部给药动力学及促进药物吸收的方法 ...	(3 5)
第一节 概述	(3 5)
第二节 药物在肺部的吸收、代谢、消除及 其影响因素	(3 7)
一、吸收	(3 8)
二、代谢	(4 1)
三、消除	(4 1)
第三节 肺部给药动力学	(4 2)
第四节 延长药物在肺部滞留时间的制剂学 方法	(4 6)
一、盐型	(4 7)

二、共沉淀物	(4 7)
三、脂质体	(4 7)
四、高分子结合	(4 8)
五、微球	(4 8)
第四章 药用气雾剂抛射剂	(4 9)
第一节 概述	(4 9)
第二节 药用气雾剂用抛射剂的要求、分类, 氟利昂作为抛射剂的优点	(4 9)
第三节 药用气雾剂抛射剂选择应考虑的几个 问题	(5 0)
一、溶剂性质	(5 0)
二、密度	(5 1)
三、压力	(5 2)
第四节 氟利昂对臭氧层的破坏作用及蒙特利 尔条约	(5 4)
一、氟利昂对大气臭氧层的破坏作用	(5 4)
二、臭氧层被破坏后的危害性	(5 5)
三、蒙特利尔条约及氟利昂被禁用	(5 5)
第五节 氟利昂替代品的研究、开发、应用及 发展	(5 6)
一、氟代烷烃的合成工艺	(5 7)
二、新的氟代烷烃的性状	(5 8)
三、新的氟代烷烃的毒性研究	(5 8)
四、氟利昂替代品的应用研究	(6 1)
第五章 药用气雾剂阀门系统及相关的喷雾包装 系统	(6 4)

第一节 非定量阀门	(6 4)
一、阀门的基本结构、工作原理及主要组成 部件	(6 4)
二、常见的非定量阀门	(7 0)
第二节 定量阀门	(7 1)
一、定量阀门的构造、作用原理及部件	(7 2)
二、定量阀门的种类	(7 3)
三、定量阀门选择应考虑的问题	(7 5)
四、定量吸入气雾剂用触动器	(7 7)
五、呼吸触动吸入装置	(8 0)
六、定量吸入气雾剂其它附件	(8 0)
第三节 用于药用喷雾剂的手动泵系统	(8 2)
一、手动泵的基本结构	(8 2)
二、手动泵的工作原理及喷雾形成原理	(8 4)
第六章 药用气雾剂的研究与开发	(8 9)
第一节 概述	(8 9)
第二节 气雾剂处方的主要组成及选择	(9 0)
一、药物	(9 0)
二、抛射剂	(9 0)
三、共溶剂	(9 0)
四、表面活性剂	(9 0)
第三节 处方前研究及处方设计	(9 1)
一、药物给药途径及剂量考察	(9 1)
二、药物的理化性状	(9 2)
三、药物的化学稳定性	(9 4)
四、处方设计	(9 4)

第四节 两相气雾剂(溶液型气雾剂)	(95)
一、药物溶解度	(95)
二、药物的稳定性	(96)
三、气雾剂的雾形及影响因素	(97)
四、常见的溶液型气雾剂处方	(100)
第五节 三相气雾剂(混悬型气雾剂)	(101)
一、微粉化工艺与技术	(101)
二、混悬技术	(107)
第六节 气雾剂行为考察	(117)
一、每揿重量测定	(118)
二、每揿剂量	(118)
三、喷雾形态	(120)
四、药物粒径	(120)
五、含湿量	(121)
六、药物于容器中的沉积量测定	(121)
七、降解产物(或相关物质)	(121)
第七节 气雾剂的稳定性考察	(122)
一、稳定性考察方法	(122)
二、稳定性考察的有关指标	(122)
第八节 药用气雾剂的毒理学及刺激性研究	(123)
第九节 药用气雾剂研究、开发实例	(124)
一、气雾剂研究开发程序	(124)
二、沙丁胺醇气雾剂的研究	(124)
三、丙酸倍氯米松气雾剂的研究	(126)
第七章 药用气雾剂粒子动力学径及其测定方法	(130)
第一节 概述	(130)

第二节 气雾剂的粒径及粒度分布	(131)
一、粒子的数学、质量平均径及分布	(131)
二、对数正态分布	(132)
第三节 影响气雾剂粒子在肺部沉积的因素及 动力学径	(135)
第四节 冲程试验测定气雾剂粒子动力学径的 基本原理——惯性撞击原理	(137)
第五节 常用的冲程试验仪	(141)
一、单冲程试验仪或金属冲程仪	(141)
二、双冲程试验仪或玻璃冲程仪	(143)
三、液体多冲程试验仪	(144)
四、多冲程试验仪	(147)
第八章 气雾剂的生产工艺及质量控制	(151)
第一节 气雾剂的生产工艺	(151)
第二节 气雾剂的质量控制	(152)
一、原辅料的质量控制	(152)
二、包装材料的质量控制	(157)
三、生产过程的质量控制	(158)
四、终产品的质量控制	(161)
第九章 药用气雾剂的生产设备	(168)
第一节 概述	(168)
第二节 有关的生产设备	(169)
一、混悬罐	(169)
二、灌装头	(171)
三、压盖装置	(172)
四、充气装置	(173)

五、抛射剂泵	(173)
六、循环泵	(174)
七、几种常用的药用气雾剂灌装设备	(174)
第十章 肽类及蛋白类药物给药系统	(180)
第一节 概述	(180)
第二节 鼻腔及鼻粘膜上皮组织结构	(180)
一、鼻腔的基本结构	(180)
二、鼻腔粘膜的基本组成	(181)
第三节 鼻腔给药药物动力学及影响药物吸收 的因素	(182)
一、鼻腔给药药物动力学	(182)
二、影响鼻腔给药药物吸收的因素	(184)
第四节 鼻腔给药技术	(186)
第五节 鼻用药物处方设计及附加剂应用需考 虑的问题	(196)
第十一章 常用的药用气雾剂、喷雾剂产品介绍 ...	(199)
一、治疗、预防哮喘的药物气雾剂	(199)
(一) 受体激动剂	(199)
1. 硫酸沙丁胺醇气雾剂	(199)
2. 硫酸间羟异丙肾上腺素气雾剂	(200)
3. 硫酸间羟叔丁肾上腺素气雾剂	(202)
4. 硫酸异丙肾上腺素气雾剂	(203)
5. 溴化酚间羟异丙肾上腺素气雾剂	(204)
6. 肾上腺素气雾剂	(205)
7. 醋酸吡舒喘宁气雾剂	(206)
(二) 抗胆碱药物气雾剂	(207)

溴化异丙基阿托品气雾剂	(207)
(三) 肾上腺皮质激素类药物气雾剂	(208)
1. 曲安缩松气雾剂	(208)
2. 丙酸倍氯米松气雾剂	(209)
3. 氟尼缩龙气雾剂	(210)
(四) 抗过敏药物气雾剂	(211)
色甘酸钠气雾剂	(211)
二、鼻用气雾剂	(212)
(一) 鼻粘膜血管收缩剂	(212)
1. 盐酸萘甲唑啉鼻用喷雾剂	(212)
2. 盐酸甲酚唑啉长效鼻用气雾剂	(213)
3. 盐酸麻黄碱鼻用喷雾剂	(214)
(二) 肾上腺皮质激素类药物鼻用气雾剂 ...	(215)
氟尼缩龙鼻用气雾剂	(215)
三、抗心绞痛药物气雾剂	(216)
1. 硝酸甘油舌下用气雾剂	(216)
2. 硝酸异山梨醇酯舌下用气雾剂	(217)
3. 硝苯地平舌下用气雾剂	(218)
四、降压药物气雾剂	(219)
复方可乐定气雾剂	(219)
五、局部麻醉药物气雾剂	(220)
利多卡因口腔用气雾剂	(220)
六、外用解热、镇痛、消炎用药物气雾剂	(220)
(一) 非甾体类解热、镇痛药物气雾剂	(221)
1. 吲哚美辛外用气雾剂	(221)
2. 双氯灭痛外用气雾剂	(221)

3. 酮基布洛芬外用气雾剂	(222)
(二) 肾上腺甾体激素类药物外用气雾剂 ...	(223)
1. 地塞米松外用气雾剂	(223)
2. 氢化可的松外用气雾膜及气雾剂	(223)
七、抗生素及抗菌药物吸入用气雾剂	(224)
1. 戊烷脒 β -羟乙磺酸盐吸入用气雾剂	(224)
2. 青霉素吸入用气雾剂	(225)
3. 硫酸庆大霉素吸入用气雾剂	(225)
八、镇静药物气雾剂	(226)
地西洋吸入气雾剂	(226)
九、抗偏头痛药物气雾剂	(227)
酒石酸麦角胺气雾剂	(227)
十、肽类及蛋白类气雾剂	(228)
1. 醋酸 1-去氨基-8-右旋精氨酸血管加压素 鼻用气雾剂	(228)
2. 赖氨酸加压素鼻腔喷雾剂	(229)
3. 缩宫素气雾剂	(230)
4. 醋酸萘氟灵喷雾剂	(230)

第一章 绪 论

第一节 药用气雾剂及其发展

药用气雾剂系统系由阀门、容器、内容物（包括药物、附加剂、抛射剂等）组成的完整的压力包装，当阀门打开时，内容物以预定的压力、按控制的方式释放。控制方式包括两重含义，一是内容物的释放剂量可以控制，包括定量与非定量形式；二是内容物释放的形式可以控制，例如可以泡沫、气雾等形式释放。

广义的气雾剂起源较早。在中国古代，有燃烧药树脂吸其烟来治疗疾病的例子。在欧洲，也早有吸入氯乙烷气雾进行麻醉的例子。现代概念的气雾剂起源于 20 世纪初。1926 年，Erik Rotheim 推出了第一个用于杀虫的带阀门的压力容器。尔后又出现了用碳氢化合物作抛射剂的产品，例如杀虫剂 Bug Bombs，但此类杀虫剂以碳氢化合物作抛射剂，易燃、易爆、难控制，使气雾剂应用、发展受到限制。1946 年，Neodesha 等推出了用氟利昂作抛射剂的气雾剂系统，易于操作、成本低，使气雾剂的应用得以推广，并逐步应用于医学领域，其中包括局部应用的治疗烧伤、小创伤、碰伤、感染及各种皮肤疾患的气雾剂。1956 年，Riker 等首次应用定量阀门并推出了吸入用气雾剂，充分发挥了该剂型的优点。此后，

气雾剂及其技术快速发展。

随着气雾剂剂型的不断完善及应用范围不断增加，同一治疗目的及类似的剂型也发展迅速，例如喷雾剂及粉末吸入剂，已被广泛应用。

第二节 气雾剂的特点及分类

气雾剂具有其它制剂无法比拟的特点。首先，该制剂可使药物直接到达作用部位，如治疗哮喘的气雾剂可使药物粒子直接进入肺部，在治疗部位快速达到有效作用浓度并维持一定的作用时间；其次，药物可以多种形式释放，例如，妇科用药可以泡沫、凝胶等形式直接将药物给入阴道；第三，气雾剂多系密闭的压力包装，与外界相对隔绝，从而增加了药物的化学及生物学稳定性；第四，气雾剂给药时与给药部位无直接的机械摩擦，从而减少了对皮肤损伤、部位的刺激；第五，气雾剂给药面积大，作用范围广，再如，消毒杀菌用气雾剂，以雾形释放药物，不仅对暴露的表面有消毒作用，而且对空间也有良好的杀菌作用。

气雾剂可以不同方式加以分类：①根据医疗用途将其分为肺部吸入用气雾剂，腔道、皮肤、粘膜用气雾剂，口腔、舌下、咽喉用气雾剂，以及空间消毒、杀菌用气雾剂；②根据内容物释出的形式可分为喷雾型、泡沫型及射流型气雾剂，前者内容物以雾粒状释出，后两者分别为泡沫状及流线状；③根据采用的抛射剂可分为液化气体型、压缩气体型及复合型；④根据包装容器的材料可分为金属容器型、塑料容器型及玻璃容器型；⑤采用较多的分类方法是根据气雾剂的结构