

· 药剂学 ·

载体对微粉型粉雾剂呼吸道沉降的影响

黄秀清¹, 胡富强², 袁 弘², 戴 纓² (1. 浙江迪耳药业有限公司开发部, 金华 321000; 2. 浙江大学药学院, 310031)

摘要 目的:研究载体对微粉型粉雾剂呼吸道沉降的影响, 筛选合适的载体组成和制备工艺。**方法:**以硫酸沙丁胺醇为模型药物, 选用双冲程碰撞试验仪, 评价以乳糖、甘露醇为载体的微粉型粉雾剂对药物在呼吸道沉降的影响。**结果:**含药甘露醇溶液喷雾干燥微粉, 在模拟肺部药物沉降量最大(30.2%), 明显高于两者分别喷雾干燥微粉的物理混合物(4.9%), 处方中加入2%泊洛沙姆, 并不显著增加药物沉降量; 而以乳糖为载体时, 呼吸道沉降量并不受乳糖介入方式的影响, 但处方中加入2%泊洛沙姆有助于提高药物在模拟肺部沉降。**结论:**选用甘露醇为载体以喷雾干燥法可制得较理想的微粉型粉雾剂。

关键词 干粉吸入剂; 沙丁胺醇; 载体; 喷雾干燥

中图分类号: R944.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2002)04-0201-04

Effect of carrier on dry micropowder inhaler deposition in vitro

HUANG Xiu-qing¹, Hu FU-qiang², YUAN Hong², DAI Ying² (1. Zhejiang Deyer Pharmaceutical Co., Ltd, Jinhua, 321000, China; 2. School of Pharmacy Science, Zhejiang University, Hangzhou, 310031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To research the effect of carrier on dries micropowder inhaler (DMPI) deposition in vitro, and select the suitable carrier and the forming method (FM) for inhalers. **METHODS:** DMPI prepared by spray drying techniques (SDT) with the aqueous solution of drug (salbutamal) and carrier (lactose or mannitol) and physical mixing techniques (PMT) after drug and carrier spray drying respectively. DMPI were aerosolized by Cyclorhaler and their mode of deposition in lung was evaluated in vitro using a twin impinger (TI). **RESULTS:** Dramatically improved inhalation properties of the DMPI with carrier mannitol by SDT, i. e. a two-fold increase in delivery to deep lung, were found in vitro compared with the DMPI by PMT. But the inhalation properties didn't change after adding 2% poloxamer. Improved inhalation was also found with carrier lactose after adding 2% poloxamer but no significant difference with SDT or PMT. **CONCLUSION:** An ideal DMPI could obtained by SDT using carrier mannitol.

KEY WORDS dry powder inhaler, salbutamal; carrier, spray drying

肺部给药是近年来药物给药技术研究的一种新途径, 粉雾剂为其中的一种主要制剂形式^[1]。现有粉雾剂多数为载体型, 常用粒径 50 ~ 100 μm 的载体与粒径 0.5 ~ 7 μm 药物微粉混合, 使药物微粉吸附于载体表面。吸入时借助吸气气流, 使粉雾剂获得足够功能而进入上呼吸道。随着吸入过程中呼吸道变窄, 气流速度加快, 而与药物分离。分离后药物微粉继续在高气流作用下进入治疗部位或人体肺部而起治疗作用^[2]。考虑到现有粉雾剂载体的粒径较大, 易对呼吸道造成刺激性; 而进入有效治疗的药物量, 又受到现有制剂形式的局限。因此积极寻找粒

径小(0.5 ~ 7 μm)、流动性好的载体及其合适的工业化制造技术, 以达到刺激性小、疗效高的治疗目标, 已成为新型粉雾剂研究的一个重要内容。

近年来, 尽管通过处方设计来改善药物在呼吸道有效分布方面的研究比较多, 但很少有将药物与载体同步喷雾干燥, 制备微粉型粉雾剂的报道。喷雾干燥技术可以实现水溶性药物或载体的微粉化^[3], 通过处方筛选, 可进一步改善喷雾干燥微粉的流动性。

载体的选择和处方及工艺的优化在喷雾干燥微粉型粉雾剂制备中占有重要地位, 本研究拟采用双

冲程碰撞试验仪,以模拟治疗部位的药物沉降量为指标,评价不同的载体类型、处方组成、工艺过程的影响,以期筛选得到最佳处方与工艺。

1 实验部份

1.1 材料和仪器

硫酸沙丁胺醇(江苏盐城制药厂);乳糖(进口分装);甘露醇(浙江省温州东升化工试剂厂);泊洛沙姆(沈阳药科大学制药厂);喷雾干燥器(QW-500,锡山市林洲干燥机厂);旋转式吸入器(Cyclohaler);751型分光光度计(上海分析仪器厂);双冲程试验仪(上海玻璃仪器一厂)。

1.2 硫酸沙丁胺醇含量测定方法

1.2.1 硫酸沙丁胺醇含量测定方法的建立 分别将硫酸沙丁胺醇、乳糖等用生理盐水配成约为 $1\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的溶液,作紫外扫描。结果在 $200 \sim 700\text{nm}$ 范围中,硫酸沙丁胺醇在 225nm , 276nm 处有吸收峰,乳糖、甘露醇、泊洛沙姆无吸收峰。考虑到在 225nm 处药物的吸收值明显大于 276nm 处,故选定 225nm 处振幅 A 值作为药物的定量依据。

1.2.2 硫酸沙丁胺醇标准曲线的制备 取硫酸沙丁胺醇约 20mg ,精密称定。置 50ml 量瓶中,用蒸馏水溶解定容。精密移取 $0.625, 1.25, 2.5\text{ml}$ 于 25ml 量瓶,精密移取 $2, 3, 4, 5\text{ml}$ 于 10ml 量瓶,分别加蒸馏水至刻度,摇匀。在 225nm 处测定吸光度。以吸光度 A 对药物浓度 $C(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ 进行回归,得回归方程: $C = 36.7396A + 0.1931, r = 0.9996$ 。

表1 乳糖载体粉雾剂体外沉降试验结果($x \pm s, n = 3$)

| 制备工艺 | 处方 | | | | 体外沉降(%) | | | |
|------|----|------|------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|
| | 乳糖 | 沙丁胺醇 | 泊洛沙姆 | 胶壳 | 给药装置 | 咽喉部 | 上冲程腔 | 下冲程腔 |
| 喷雾干燥 | 90 | 10 | 0 | 33.4 ± 16.8 | 2.2 ± 0.5 | 26.9 ± 11.6 | 29.3 ± 6.1 | 8.2 ± 1.4 |
| 物理混合 | 90 | 10 | 0 | 30.6 ± 9.7 | 8.2 ± 1.8 | 19.4 ± 2.9 | 36.7 ± 5.5 | 5.1 ± 0.4 |
| 喷雾干燥 | 88 | 10 | 2 | * | 4.0 ± 1.2 | 45.5 ± 1.8 | 36.2 ± 3.5 | 14.3 ± 3.1 |
| 物理混合 | 88 | 10 | 2 | 29.5 ± 5.1 | 6.7 ± 2.1 | 24.7 ± 7.0 | 29.1 ± 6.0 | 10.0 ± 2.2 |

*:未测得

由表1可知,药物与载体材料直接喷干工艺,在模拟肺部(下冲程腔)的药物沉降量明显高于分别喷干再混合工艺,这可能与直接喷干工艺中,无后续的再混合,而减少微粉吸湿,保持粉末的流动性有关。考虑到硫酸沙丁胺醇为支气管平滑肌的 β_2 受体激动剂,用于支气管扩张的局部治疗,若将到达上下冲程腔的药物合并统称为有效量,则在两种不同的载体介入方式之间存在较大的差异,对于不含抗静电剂泊洛沙姆处方,两者差异并不明显;但当处方中加入泊洛沙姆时,采用喷雾干燥工艺可明显增加药物的有效沉降量(图1)。

1.3 喷雾干燥微粉化与物理混合型微粉粉雾剂的制备

称取适量药物或载体,配成含固量 10% 的溶液,控制进风温度 130°C ,出风温度 75°C ,气流速度 $0.8\text{m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$,进样速度 $50\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$,进行喷雾干燥,分别得到物理混合用药物微粉和载体微粉。运用相同的方法,将药物、载体或适量附加剂,配成适宜的浓度,进行喷雾干燥,制备得到微粉型硫酸沙丁胺醇粉雾剂,干燥器中保存。

将载体微粉与药物微粉按等量递加法混合、过筛,得到物理混合型微粉粉雾剂。

1.4 粉雾剂的双冲程试验仪评价^[4]

该装置主要由两级玻璃分离器组成,第1级分离器及其以上部位分别代表人体气管和喉部,第2级分离器则代表人的肺部,两级分离器内分别含 7ml 和 30ml 生理盐水作为收集溶剂。称取粉雾剂微粉适量于3号胶壳内,胶囊置 Cyclohaler 吸入器。开启真空泵,控制气流速度为 $60\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,抽吸 1.5s ,共抽吸4次。用生理盐水分别冲洗各部位,收集洗液,测定吸光度,计算药物浓度及各部位药物量。

2 结果与讨论

2.1 乳糖载体对药物在呼吸道沉降的影响

采用乳糖与药物溶解后喷雾干燥及将乳糖与药物分别喷雾干燥再混合两种工艺,制备得到的粉雾剂在模拟呼吸道各部位的药物沉降量见表1。

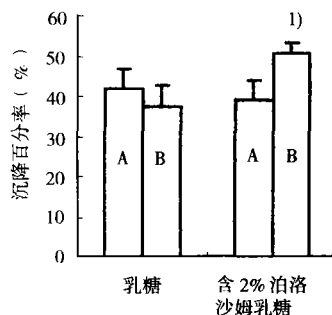


图1 不同制备工艺对乳糖载体粉雾剂药物沉降量的影响

A - 物理混合工艺, B - 喷雾干燥工艺; 以含 2% 泊洛沙姆乳糖处方的物理混合工艺为对照, ¹⁾ $P < 0.001 (n = 3)$

在处方中加入 2% 抗静电剂泊洛沙姆,两种介入方式均可明显提高药物在模拟肺部的沉降量(图 2),

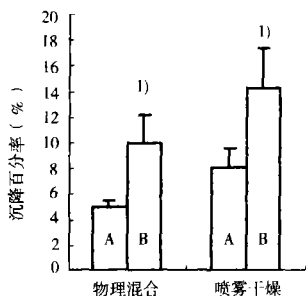


图 2 抗静电剂泊洛沙姆对乳糖载体粉雾剂药物在下冲程腔沉降量的影响
A-乳糖处方,B-含 2% 泊洛沙姆乳糖处方;
以乳糖处方为对照,¹⁾P<0.001(n=3)

从药物在各部位沉降量可以看出,本类型粉雾剂给药后,在胶壳内有较大量的药物残留,这也是此类型粉雾剂(微粉型)存在的普遍问题。采用共溶喷雾干燥工艺,在胶壳内的药物残留,要明显少于物理混合的方法。我们注意到采用加 2% 泊洛沙姆的药物与载体共溶后喷雾干燥工艺,可克服胶壳内药物残留问题,此时在上下冲程腔内药物沉降量最大(达到 50.5%),说明选用这类抗静电剂,有助于提高

表 2 甘露醇载体粉雾剂体外沉降试验结果(x±S, n=3)

| 制备工艺 | 处方 | | | 体外沉降(%) | | | | |
|------|-----|------|------|----------|-----------|-----|----------|----------|
| | 甘露醇 | 沙丁胺醇 | 泊洛沙姆 | 胶壳 | 给药装置 | 咽喉部 | 上冲程腔 | 下冲程腔 |
| 喷雾干燥 | 90 | 10 | 0 | 6.1±2.8 | 37.6±1.1 | | 26.1±1.0 | 30.2±0.7 |
| 物理混合 | 90 | 10 | 0 | 13.1±4.9 | 40.6±10.1 | | 41.3±8.4 | 4.9±0.9 |
| 喷雾干燥 | 88 | 10 | 2 | 6.9±4.1 | 34.2±1.3 | | 27.4±5.4 | 31.5±0.1 |
| 物理混合 | 88 | 10 | 2 | 8.9±1.1 | 44.0±7.5 | | 43.6±7.2 | 3.4±0.6 |

比较抗静电剂泊洛沙姆的作用可以看出,对于相同的载体介入方式,泊洛沙姆的作用并不明显(图 4)。先期的研究也表明,泊洛沙姆的加入并未使甘露醇微粉的休止角有明显的改变^[5]。

载体的筛选,对于提高微粉型粉雾剂药物在模拟肺部的沉降量十分必要,乳糖和甘露醇是二种常用的载体,但以两者为载体的粉雾剂,采用与药物共溶后喷雾干燥工艺,其在下冲程腔的沉降量差别较大,其中甘露醇为优选载体(图 5)。加入泊洛沙姆,对于自身含结晶水且静电引力较大的乳糖载体是有益的(图 2),但以甘露醇为载体的微粉型粉雾剂在模拟肺部药物沉降量的改变并不明显(图 4)。

从制剂工艺角度看,采用处方内各组分共溶后喷雾干燥(即载体内加),可显著减少乳糖类载体药物微粉在胶囊壳内的药物残留(表 1),提高该类粉

药物制剂的质量和药物在有效部位的沉降量。

2.2 甘露醇载体对药物在呼吸道沉降的影响

采用甘露醇为载体,两种不同工艺得到的药物在各部位沉降量见表 2。不同载体的介入方式,对于药物在模拟肺部沉降的影响较大,应用共溶后喷雾干燥工艺,可使药物在下冲程腔有较大的沉降量(图 3)。与乳糖不同的是,采用甘露醇为载体,在胶壳内未检测到药物的残留,这可能与甘露醇载体粉雾剂的接触角小,流动性好有关。

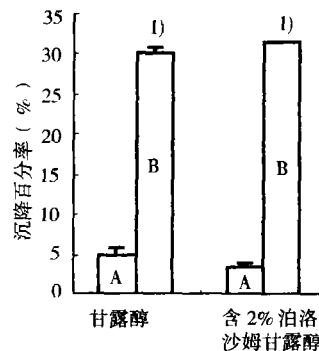


图 3 不同制备工艺对甘露醇载体粉雾剂药物在下冲程腔沉降量的影响
A-物理混合工艺,B-喷雾干燥工艺;
以物理混合工艺为对照,¹⁾P<0.001(n=3)

雾剂在上下冲程腔的药物沉降量(表 1),该工艺对于提高甘露醇载体药物微粉下冲程腔的药物沉降量也十分有益(图 3)。

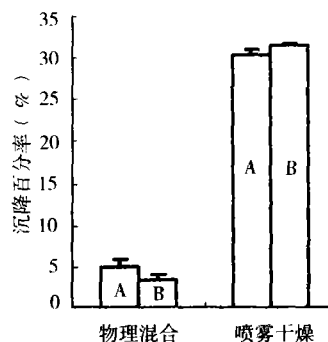


图 4 抗静电剂泊洛沙姆对甘露醇载体粉雾剂下冲程腔药物沉降量的影响(n=3)
A-甘露醇处方,B-含 2% 泊洛沙姆甘露醇处方

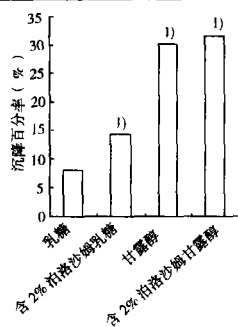


图5 采用喷雾干燥工艺,不同载体粉雾剂对药物在下冲程腔的影响
以乳糖载体为对照,¹⁾ $P < 0.001 (n = 3)$

参考文献:

- [1] 金方. 呼吸道给药新剂型: 粉雾剂[J]. 国外医学—药学分册, 1996, 23(1): 1.
- [2] Fridrun P. The development of a cascade impactor simulator based on adhesion force measurement to aid the development of dry powder inhalations. Chem Pharm Bel, 1997, 45: 911.
- [3] 顾宜. 吸入用肽类和蛋白质粉末的制备. 国外医学—药学分册, 1998, 25(3): 160.
- [4] 中国药典2000年版. 二部[s]. 附录: 80.
- [5] 胡富强, 袁弘, 戴缨, 等. 载体对粉雾剂粉末流动性的影响[s]. 中国药学杂志, 2002, 37(2): 115.

收稿日期: 2002-03-12

复方姜黄挥发油中空栓的制备和临床疗效观察

杜青云, 胡永狮(解放军第175医院药剂科, 漳州 363000)

摘要 目的: 研究复方姜黄挥发油中空栓对妇科疾病的治疗作用。方法: 设计复方姜黄挥发油中空栓的处方和制备工艺; 测定重量差异、融变时限、应力等。结果: 测定结果均符合2000年版中国药典规定。家兔阴道刺激性实验证明, 本品对阴道粘膜无刺激性。治疗56例霉菌性阴道炎, 治愈率50%、显效率25%, 有效率16.07%, 总有效率为91.07%。结论: 复方姜黄挥发油中空栓对霉菌性阴道炎有较好的治疗作用。

关键词 姜黄挥发油; 联苯苄唑; 中空栓剂; 阴道炎

中图分类号: R944.2*3

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)04-0204-03

Inhibiting Effect on Gynecopathy by Hollow Liquid Suppository of Curcuma Volatile Oil Compound

DU Qing-yun, HU Yong-shi (The 175th Hospital PLA, Fujian, Zhangzhou 363000)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of hollow liquid suppository of curcuma volatile oil compound on gynecopathy. **METHODS:** To introduce the prescription and the manufacturing process of hollow liquid suppository of curcuma volatile oil compound, and determine its difference of weight, time in melt and force to breakage. **RESULTS:** The results of the determination were up to the stipulation of 95th pharmacopeia. The suppository was non irritation on vaginal mucous membrane in rabbit experiment and used in 56 cases of mycosis vaginitis which the cure rate was 50%, rate of effective was 16.07% and the total effective rate was 91.07%. **CONCLUSION:** The hollow liquid suppository of curcuma volatile oil compound are effective on gynecopathy.

KEY WORDS curcuma volatile oil compound, bifonazole, hollow liquid suppository

霉菌性阴道炎是一种妇科常见病, 由白色念珠菌所致。目前临床所需的外用栓剂多为实心栓, 多采用西药制成, 副作用大, 疗效不显著。本文采用姜黄挥发油和联苯苄唑为主药^[1], 将其注入鸭咀型空心阴道栓中, 制成中空栓剂^[2], 并作了质量控制和临床观察。现报道如下:

1 材料与制备工艺

1.1 材料

姜黄挥发油由笔者用水蒸汽蒸馏法提取(福建产姜黄, 购自漳州市中药材公司); 半合成脂肪酸甘油酯(白求恩和平医院提供); 家兔(由第175医院实验动物中心提供, 动物合格证号: 闽医动调准95001)。

1.2 仪器