

气流速度对粉雾剂在呼吸道沉降的影响

梁 健 胡富强 袁 弘 戴 纓(杭州 310031 浙江大学药学院)

摘要 目的: 研究吸入速度对不同粒径粉雾剂在呼吸道沉降的影响。方法: 以硫酸沙丁胺醇为模型药物, 用双冲程试验仪评价不同的气流速度对吸入型粉雾剂在模拟肺部的沉降量。结果: 粒径为 $54 \sim 100 \mu\text{m}$ 的重结晶乳糖为载体的硫酸沙丁胺醇混合型粉雾剂, 增加吸入速度, 提高药物在肺部的沉积量; 而乳糖、甘露醇为载体, 喷雾干燥法制备的粒径为 $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ 粉雾剂, 增加吸入速度, 药物在肺部沉积量基本不变直至下降。结论: 物理混合型吸入剂随气流速度的增加, 药物在肺部的沉降量增加。含载体喷干型吸入剂($0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$)中的药物在肺部的沉降量取决于载体(如甘露醇)和吸入速度(如 $30 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$)。

关键词 干粉吸入剂; 沙丁胺醇; 载体; 气流速度

Effect of flow rate on dry powder inhalers deposition *in vitro*

Liang Jian, Hu FuQiang, Yuan Hong, Dai Ying (School of Pharmacy Science, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To research the effect of flow rate on various particle size deposition *in vitro*. **METHOD:** Salbutamol and carrier particle deposition with various flow rate was characterized by means of a twin stage impinger (TSI). **RESULTS:** The higher the flow rate, the higher the fine particle fraction (FPF) of drug when a larger particle size carrier (recrystallised lactose, in a median size between $54 \sim 100 \mu\text{m}$) was employed in the formulation. However, when the formulation was employed with the spray drying powder formed by lactose or mannitol with salbutamol in a median particle size between $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$, the FPF was decreased, as the flow rate increased from $60 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ to $90 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$. **CONCLUSION:** The FPF of physical mixture formulation is highly dependent upon air flow rate. To spray drying formulation, the FPF of drug is dependent upon appropriate carrier (mannitol formulation) and suitable flow rate ($30 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$).

KEY WORDS dry powder inhalers, salbutamol, carrier, flow rate

吸入型粉雾剂主要包括载体型和无载体型两大类。载体型粉雾剂主要由粒径 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ 的载体与药物微粉混合而成, 小剂量药物微粉通过吸附于载体表面而提高其流动性, 并减少在口腔、咽喉及上呼吸道中的沉降, 使药物更多地到达肺部, 产生药效^[1]。无载体粉雾剂则由一定剂量的药物微粉单独组成, 由于呼吸道独特的生理结构, 一般要求药物微粉粒径为 $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$, 而此粒径的药物微粉尽管对呼吸道刺激性较小, 但受药物自身理化性质的限制, 特别是由于静电引力的作用, 流动性差。

目前, 文献报道主要针对药物微粉的表面改性和各种物理混合型粉雾剂载体的筛选^[2], 缺少对药物与载体同步微粉化处方与工艺的研究。为此, 我们利用喷雾干燥技术, 研究了载体型微粉化粉雾剂^[3]。粉雾剂主要依靠使用者自身的吸气流为动力, 不同的使用者在吸入速度上存在较大差异。且粉雾剂本身在粒径、表面性质等方面的差异, 可能造成吸入速度影响药物沉降量。因此, 研究吸入速度对载体型微粉化

粉雾剂在呼吸道沉降的影响, 对于指导临床并确保其疗效具有重要意义。

1 仪器和材料

1.1 仪器 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(上海玻璃仪器厂)。

1.2 材料 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)。

2 实验方法

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

2.2 乳糖的重结晶与分级及物理混合型粉雾剂的制备 称取市售乳糖 150g,加水 200ml,水浴使溶,过 5 号砂芯漏斗,滤液室温放置 24h,使结晶逐渐析出,减压真空干燥,得重结晶乳糖。将乳糖用研钵研细,分级过筛后,用等量递加法加入处方量 10% 的经喷雾干燥得到的药物微粉,过筛混匀,即得物理混合型粉雾剂。

2.3 喷雾干燥微粉化与微粉型粉雾剂的制备 称取适量药物配成 10% 的药物溶液,控制进风温度 130℃,出风温度 75℃,气流速度 $0.8\text{m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$,进样速度 $50\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$,经喷雾干燥,即得物理混合用药物微粉。用相同的方法,将药物、载体或适量附加剂,配成含固量 10% 的溶液,经喷雾干燥,制备得到微粉型硫酸沙丁胺醇粉雾剂,干燥器中保存。通过控制适宜的气流速度和进样速度,得到的药物微粉和微粉型粉雾剂的粒径,经光学显微镜鉴定,均在 $6.5\mu\text{m}$ 以下。

2.4 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,第一级分离器及其以上部位分别代表人的气管和咽喉部,第二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,置 Cyclohaler 吸入器。开启真空泵,调节冲程仪,分别控制气流量为 30, 60, $90\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,抽吸 1.5s,共抽吸 4 次。用生理盐水分别冲洗各部位,收集滤液,225nm 波长处测定吸光度,计算药物浓度及各部位药物量。

3 实验结果与讨论

3.1 气流速度对重结晶乳糖载体粉雾剂药物沉降的影响

粒径为 $50\sim 100\mu\text{m}$ 的重结晶乳糖为载体的粉雾剂,在吸入给药的口腔、咽喉及上呼吸道部位,由于气流速度相对较慢,载有药物微粉的载体粉末,可以逐渐深入。当到达某一临界点后,由于呼吸道变窄,使相同气体体积的气体流速加快,药物微粉与载体分离,药物微粉继续前行,到达有效治疗部位。

在这一过程中,吸入速度的差异,导致所获动能不同,产生所载药物到达部位上的差异。当吸入速度较低时,由于该类型粉雾剂未能获得足够的动能,因此所能到达的呼吸道深度有限,一部分药物微粉可能在还未与载体的分离,就已经随载体沉降于呼吸道较浅部位。而当吸入速度增加时,该类型粉雾剂可获得足够的动能,当输送至较窄的呼吸道时,气流速度的增加导致药物微粉与载体之间的有效分离,因此药物在呼吸道深部即模拟肺部的沉降量也相应增加见表 1。

粉雾剂在吸入过程中,一直存在与呼吸道管壁间的碰撞,粒径较大的载体,碰撞后仍能获得较大的动能,并随着吸入速度的增加,所获得的碰撞后动能也相应增加,因此被截留的机会减少。

表 1 吸入速度对重结晶乳糖(粒径 $54\sim 100$ 微米)载体药物微粉物理混合物粉雾剂体外沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)。

吸入速度 ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	给药装置	体外沉降百分率 (%)		
		咽喉部	上冲程腔	下冲程腔
30	3.6 ± 0.4	34.4 ± 8.3	54.6 ± 7.7	7.5 ± 1.0
60	2.1 ± 0.3	22.6 ± 2.4	63.0 ± 3.1	$12.3 \pm 1.2^{**}$
90	2.0 ± 0.1	33.8 ± 4.5	46.0 ± 5.0	$17.9 \pm 1.2^{***}$

注:与吸入速度 $30\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 相比, $^{**} P < 0.01$; $^{***} P < 0.001$

气流速度的变化对药物在模拟肺部沉降的影响见图 1。随着气流速度由 $30\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,增加到 $60\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $90\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,药物在下冲层腔的沉降量分别由 7.5%,增加到 12.3% 和 17.9%,说明气流速度的影响较为显著。

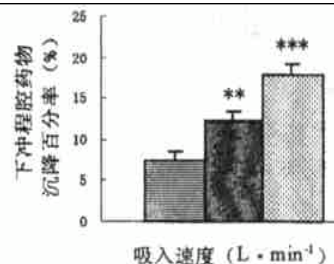


图 1 吸入速度对重结晶乳糖(粒径 $54\sim 100\mu\text{m}$)载体药物微粉物理混合物粉雾剂体外沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$),与吸入速度 $30\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 相比, $^{**} P < 0.01$, $^{***} P < 0.001$; \square : $30\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; \blacksquare : $60\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; \square : $90\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

3.2 气流速度对微粉型粉雾剂药物沉降的影响

随着吸入气流的增加,药物在吸入装置内残留量减少,但药物在咽喉部位的残留量也相应增加(表 2, 3)。这很可能与含药微粉在咽喉部位的碰撞机会增加有关。

表 2 吸入速度对以乳糖(含 2% 泊洛沙姆, w/w)为载体喷雾干燥微粉型粉雾剂体外沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)。

吸入速度 ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	给药装置	体外沉降百分率 (%)		
		咽喉部	上冲程腔	下冲程腔
30	10.6 ± 3.5	39.2 ± 8.2	36.8 ± 2.1	13.5 ± 3.0
60	4.0 ± 1.2	45.5 ± 1.8	36.2 ± 3.5	14.3 ± 3.1
90	1.6 ± 0.4	46.9 ± 4.7	41.6 ± 4.9	9.9 ± 0.4

表 3 吸入速度对以甘露醇(含 2% 泊洛沙姆, w/w)为载体喷雾干燥微粉型粉雾剂体外沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)。

吸入速度 ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	给药装置	体外沉降百分率 (%)		
		咽喉部	上冲程腔	下冲程腔
30	12.2 ± 0.6	33.6 ± 3.1	22.9 ± 1.7	32.0 ± 1.2
60	6.9 ± 4.1	34.2 ± 1.3	27.4 ± 5.4	31.5 ± 0.1
90	3.8 ± 1.7	42.4 ± 3.1	31.8 ± 1.4	22.0 ± 0.4

当粒子足够小时,由于布朗运动,粒子在空气中呈自由扩散运动。这种自由扩散运动随气流速度的增加而使微粉型粉雾剂粉末的流动性增加,使粉末与呼吸道的碰撞机会大大增加。而小粒子与呼吸道管壁之间的碰撞因其自身质量数较小而容易被截留。因此容易在上呼吸道(包括口腔、咽喉部位)被大量截留。

随着上呼吸道截留量的增加,药物在下冲层腔中的沉降量,会随着气流速度的增加而发生变化。实验结果表明,气流速度由 $30\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 增加到 $60\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,以乳糖和甘露醇为载体的微粉型粉雾剂,对药物的沉降量的影响并不显著,但当气流速度增加至 $90\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,上述两种粉雾剂尤其是以甘露醇为载体的微粉型粉雾剂,对药物的沉降量的影响特别明显。说明使用这一类型的粉雾剂时,吸入速度宜控制在某一适当的范围内。结果见图 2(A), (B)。

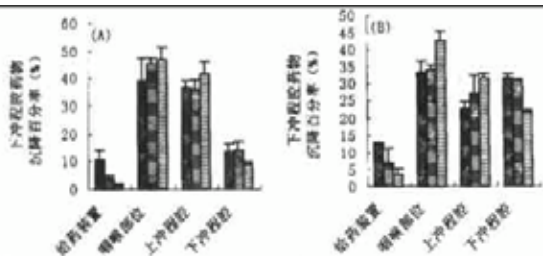


图2 吸入速度对以乳糖(含2%泊洛沙姆,w/w)(A)和甘露醇(含2%泊洛沙姆,w/w)(B)为载体喷雾干燥微粉型粉雾剂体外沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)。▨: $30 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; □: $60 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; ■: $90 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

甘露醇为载体的微粉型粉雾剂,在气流速度增加的前期(由 $30 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 增加到 $60 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 时),药物在肺部的沉降量变化不大;而当气流速度较高时($90 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$),药物在肺部的沉降量反而减少。图2(B)显示,随着气流速度的提高(由 $60 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 增加到 $90 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 时),小于 $6.5 \mu\text{m}$ 的粒子在咽喉部位和上冲层腔处被载留的量大大增加,而在下冲层腔的量相应减少。

粒径在 $54 \sim 100 \mu\text{m}$ 的重结晶乳糖为载体的硫酸沙丁胺醇物理混合型粉雾剂,以及分别以乳糖、甘露醇为载体,含2%泊洛沙姆为抗静电剂,经喷雾干燥制得的粒径 $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ 的微粉型粉雾剂,是我们经 $60 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 气流速度条件下,在模拟肺部沉降量筛选得到的三个粉雾剂处方。在不同的气流条件下,其药物在模拟肺部的沉降量见图3。对于以较大粒径载体形式($54 \sim 100 \mu\text{m}$)的粉雾剂,提高气流速度对药物在肺部沉降有利。而对于粒径小于 $6.5 \mu\text{m}$ 微粉型粉雾剂,当气流速度增加至 $90 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 时,则反而不利。由于非

哮喘患者的气流吸入速度(瞬间)可达到 $250 \text{ L} \cdot \text{m}^{-1}$ 以上,因此,这种微粉型粉雾剂可利用的动力资源有待于进一步研究。

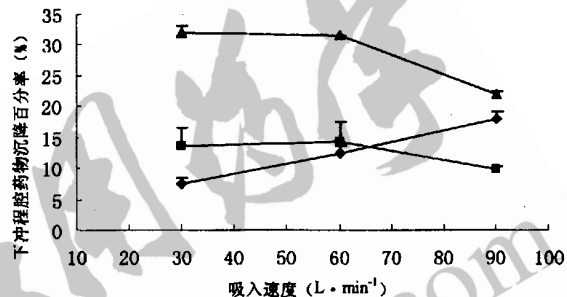


图3 吸入速度对三种不同类型粉雾剂在下冲程腔药物沉降量的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)。◆:乳糖,物理混合物;■:乳糖+2%泊洛沙姆,喷雾干燥;▲:甘露醇+2%泊洛沙姆,喷雾干燥。

参考文献

- Bell JH, Hartly P S, Cox J S G. Dry powder Aerosols I: A new powder inhalation device. *J Pharm Sci*, 1970, 60(10): 1559.
- Lucas P, Anderson K, Staniforth J N. Protein deposition from dry powder inhalers: fine particle multiples as performance Modifiers. *Pharm Res*, 1998, 15(4): 562.
- Scichana T, Martin G P, Marriott C. On the relationship between drug and carrier deposition from dry powder inhalers in vitro. *Int J Pharm*, 1998, 167(1): 13.
- 中国药典. 2000版二部, 附录X H.

收稿日期: 2000-12-21