

混悬型气雾剂和粉雾剂的工艺 开发和质量评价体系

程立华

华盛顿大学

喷雾剂

(Spays)



气雾剂

(Aerosols)

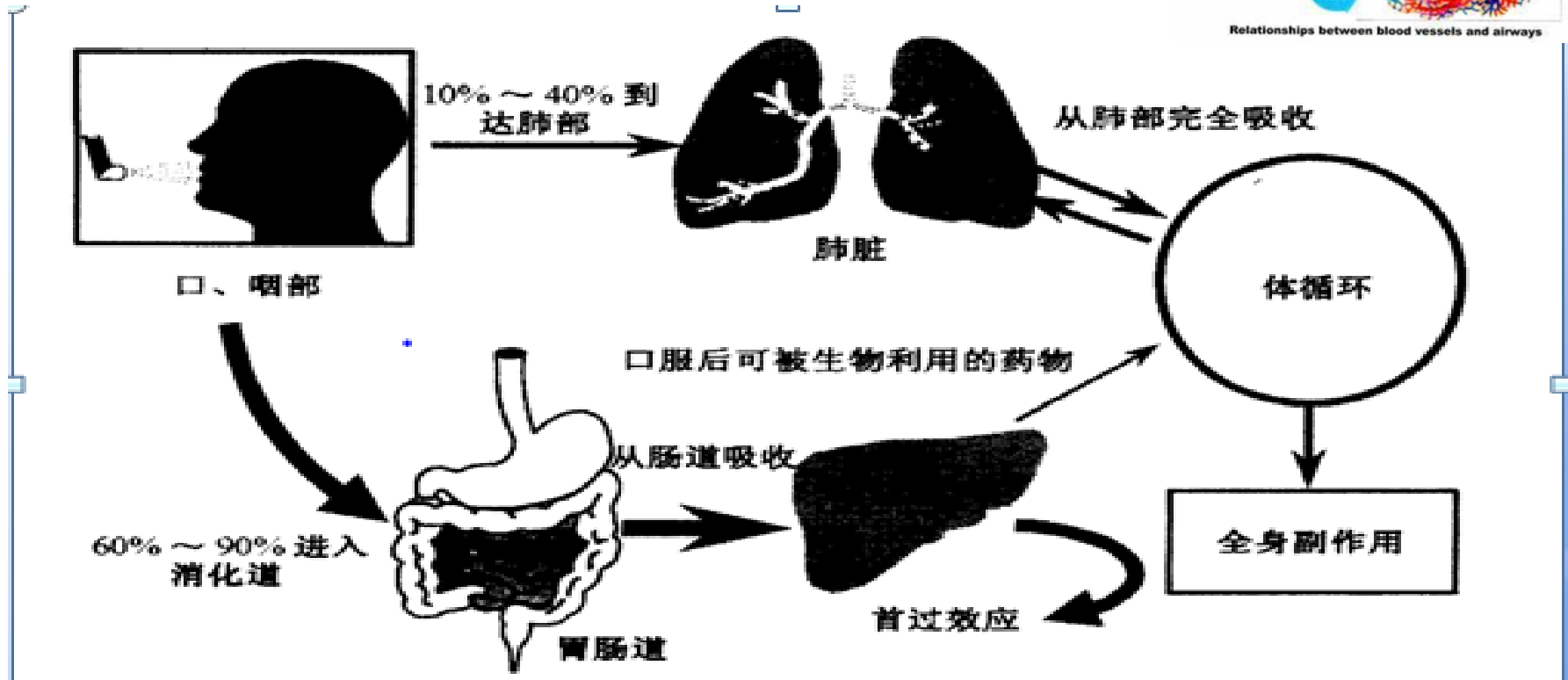
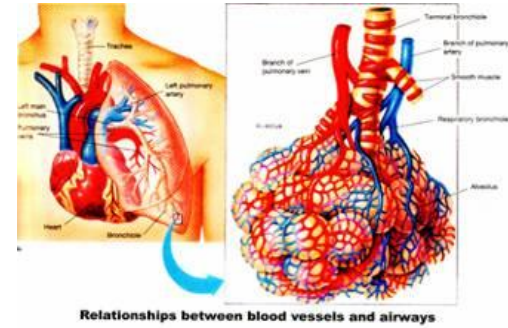


粉雾剂

(Power Aerosols)



肺部给药的吸收特点



- ★肺部吸收面积巨大，70-100m²，体表25倍
- ★血流量大，细胞壁薄（0.5~1μm）
- ★吸收速度快，几乎与静注相当，速效

药物肺部吸收的特点

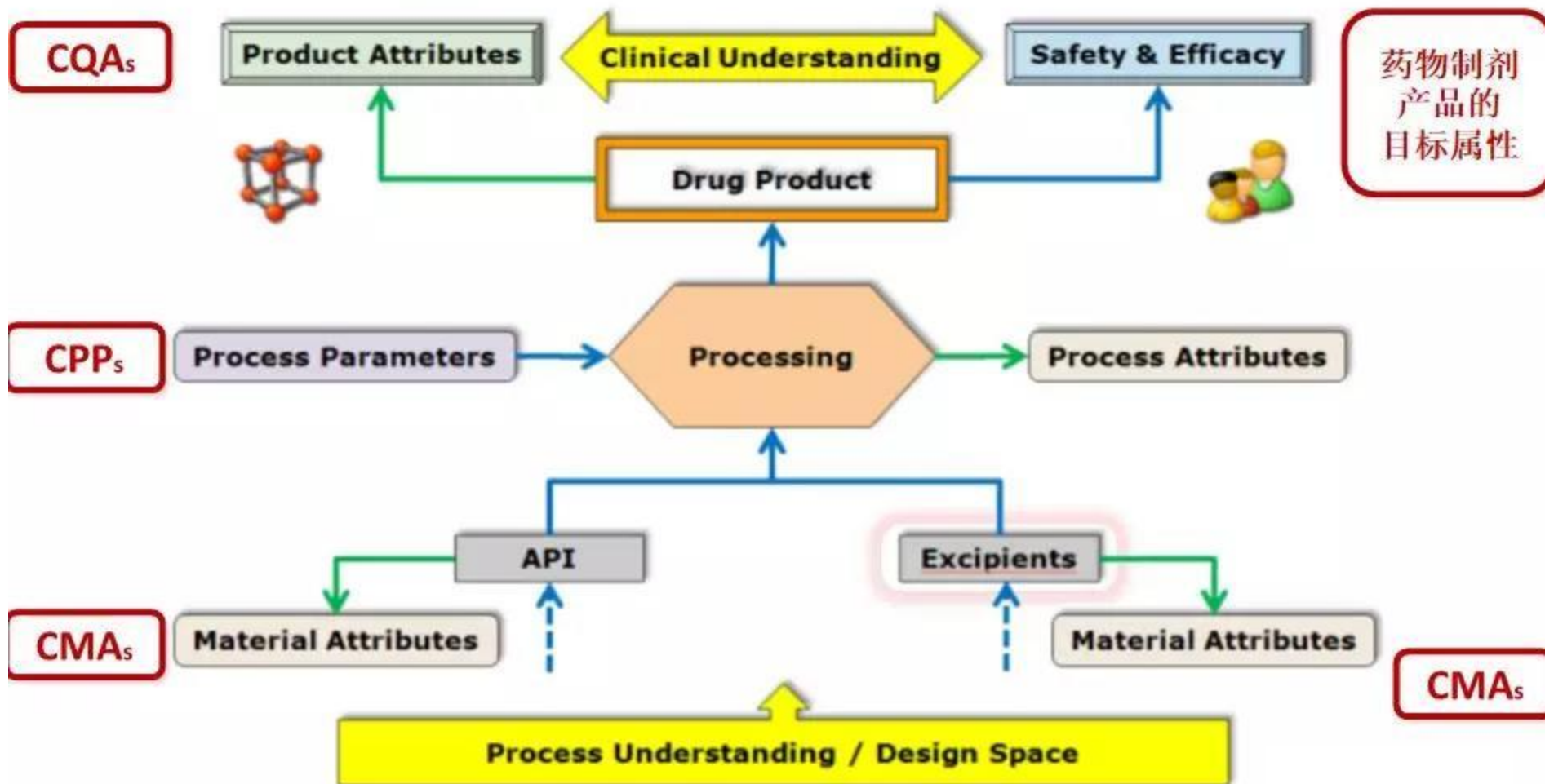
- 呼吸的气流
- 微粒的大小
- 药物的性质

沉积率与呼吸量成正比，而与呼吸频率呈反比。通常缓慢而长时间的吸气可获得较大的肺泡沉积率。

较粗——吸收少且慢；
太细——肺沉积率低；
较好——一般在 $0.5-5\mu\text{m}$

分子量——小分子药物吸收快；
脂溶性——较大的药物吸收迅速；
吸湿性——吸湿性大妨碍药物吸收
蛋白药物 基因药物

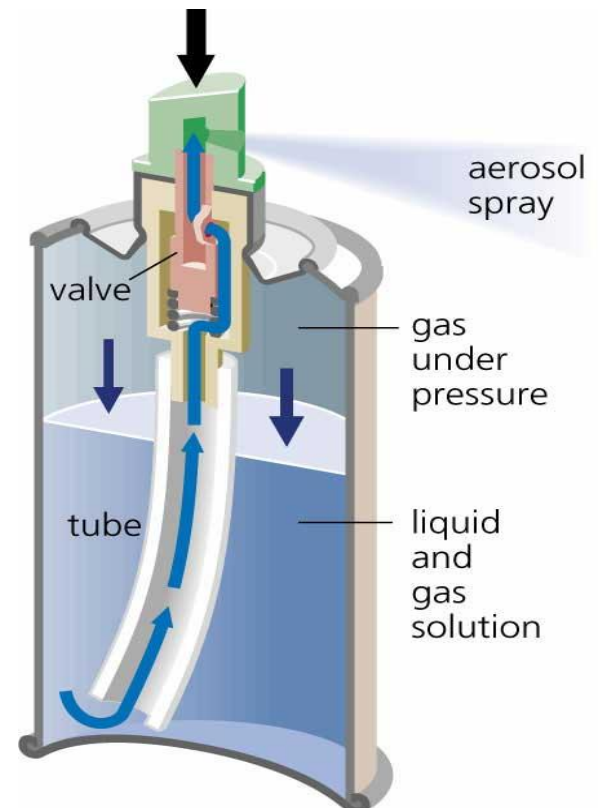
QbD的目标



药物制剂产品的目标属性 $\rightarrow CQA = f(CPP, CM, \dots)$

混悬型气雾剂的基本组成

- 抛射剂（喷射药物的动力，有时兼溶剂）
- 药物与附加剂
- 耐压容器
- 阀门系统



(一) 抛射剂 (Propellants)

◆ 液化气体

氟氯烷烃(CFCs, 弗利昂 Freon): F_{11} F_{12} F_{114}

氢氟烷烃 (HFA): 四氟乙烷、七氟丙烷

碳氢化合物: 丙烷、丁烷, 不单用

◆ 压缩气体: N_2 、 CO_2 、空气

(二) 药物与附加剂

◆ 药物

呼吸道、心血管、解痉药、烧伤用药、多肽类与核酸

◆ 附加剂

潜溶剂、润湿剂、乳化剂、稳定剂、防腐剂等

(三) 耐压容器

不与药物和抛射剂起作用，耐压，轻便，价廉等。

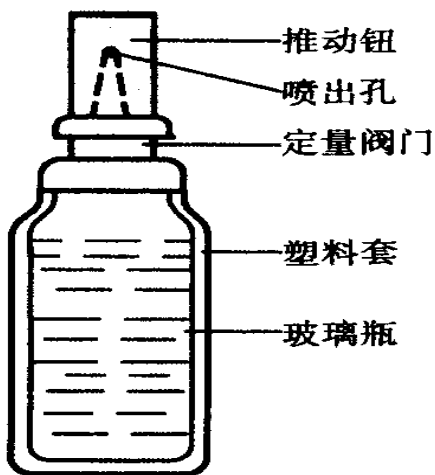
- 玻璃容器：性质稳定但强度差，目前少用
- 金属容器：强度高，安全，多用
- 塑料容器：质轻、安全

(四) 阀门系统

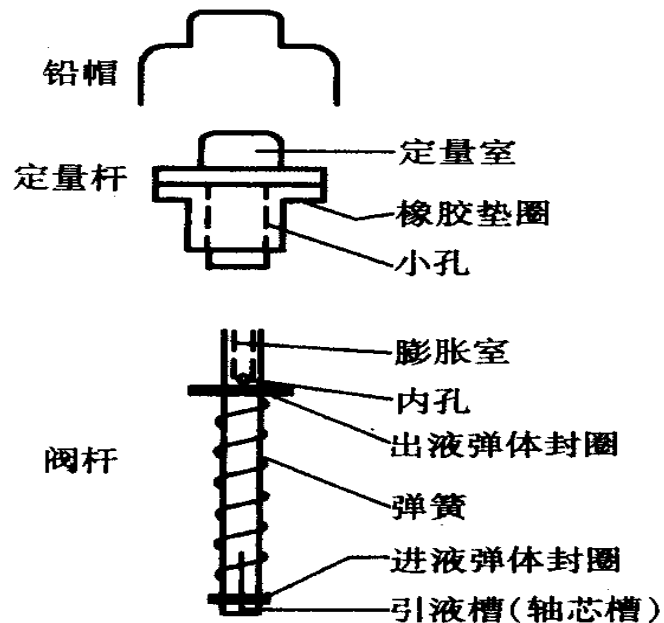
- 定量阀门：0.05-0.2ml，吸入用气雾剂
- 一般阀门：不定量，外用气雾

定量阀门系统的结构与组成:

- 封帽
- 阀门杆(轴芯)
 - 内孔(出药孔)
 - 膨胀室
- 橡胶密封圈
- 弹簧
- 定量杯(室)
- 浸入管
- 推动钮



(甲)气雾剂外形



(乙)定量阀部件

混悬型气雾剂

药物：微粉（4 μm 以下，最大 $\leq 5\mu\text{m}$ ）

抛射剂：对药物溶解度小，密度接近

稳定剂：分散，润滑、封闭阀门

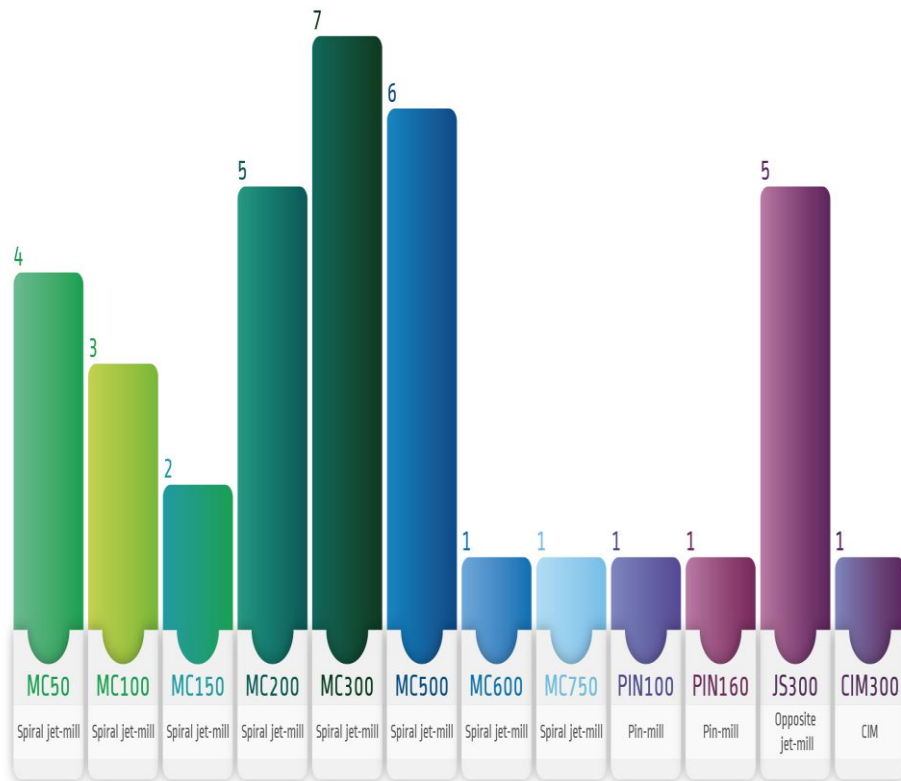
- 口腔、吸入或鼻腔：司盘85、油醇、月桂醇等
- 局部用气雾剂：可选用矿物油或肉豆蔻异丙酯

含水量 $< 0.02\%$

<https://www.pamasol.com>

<http://www.micromacinazione.com/services/micronization/>

Micromacinazione Spiral Jet Mill



混悬型气雾剂处方设计

混悬型：药物粒子分散均匀且保持稳定

必要时加入适当附加剂，如增溶剂、抗氧化剂、稳定剂等

混悬型气雾剂制备工艺

低温配液  全自动灌装  装手动泵

- 一般避菌环境下配制，注意污染。
- 烧伤等创面用喷雾剂应无菌环境下配制。

- 例 沙丁胺醇气雾剂

- [处方]沙丁胺醇 24.4g
油酸 适量
无水乙醇 适量
HFA-134A 适量

共制 1000瓶

治疗及预防支气管哮喘，治疗伴有可逆性气道阻塞，可用于慢性支气管炎的维持治疗，缓解急性支气管炎痉挛和预防运动诱发哮喘。

混悬型气雾剂的质量控制

- 安全、漏气检查
- 装量与异物检查
- 泄漏率检查
- 每瓶总揿次检查
- 每揿主药含量检查
- 雾粒分布检查
- 喷射速率检查
- 喷出总量检查
- 微生物限度检查

全球密封/流量测试专家



AVIATION
DIVISION



LEAK FLOW TESTER
DIVISION



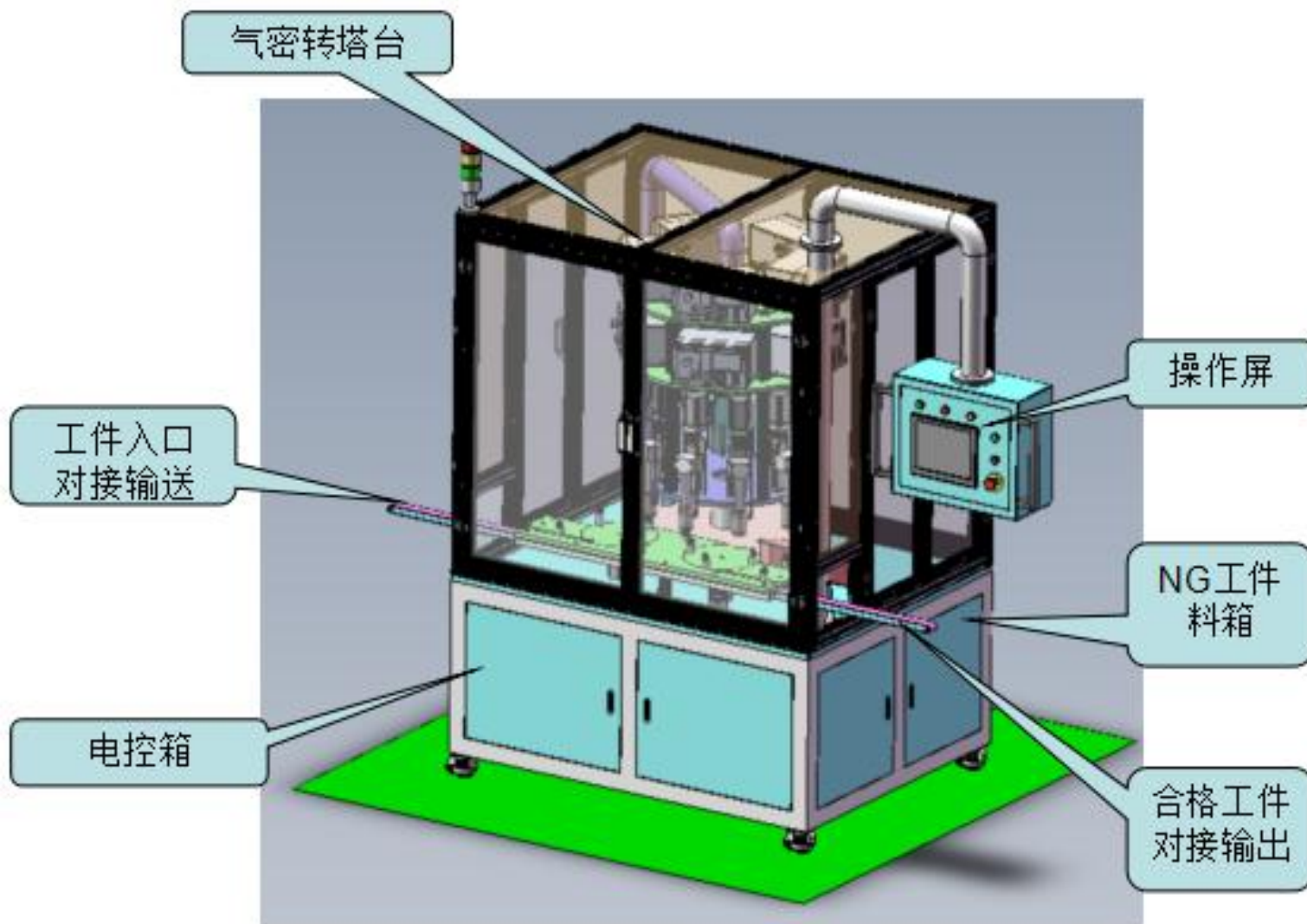
TPMS DIVISION

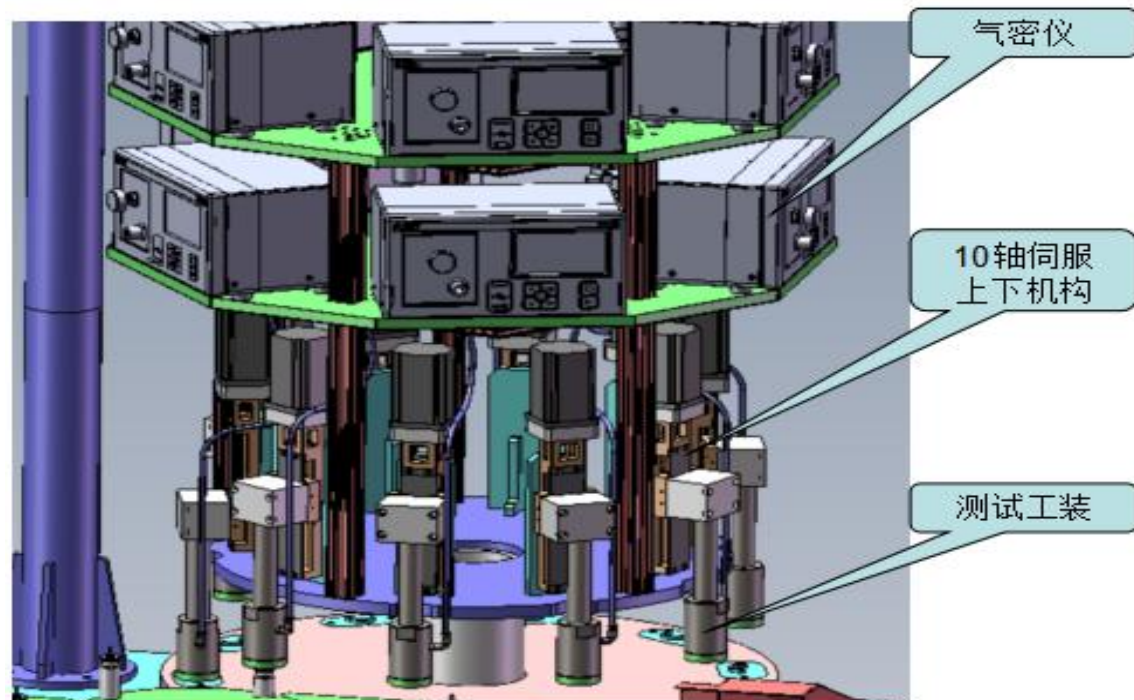


Leak/Flow Detection
We test, You produce.

TPMS Solutions
We turn this  OFF!

气雾剂瓶密封性检测方案（ATEQ 公司）





转塔机构包含以下几部分：
10台气密检测仪。
10套真空测试工装。
10套伺服同步防水防尘模组。
电控系统及无线传输系统。

测试工位7个，可满足60件/分钟的测试速度；

吸入型粉雾剂制剂

- 特制干粉给药装置，将药物微粉雾化的制剂。

吸入型粉雾剂具有优点：

1. 无胃肠道降解作用；
2. 无肝脏首过效应；
3. 药物吸收迅速，给药后起效快；
4. 大分子药物的生物利用度可以通过吸收促进剂或其它方法的应用来提高；
5. 小分子药物尤其适用于呼吸道直接吸入或喷入给药；
6. 药物吸收后直接进入体循环，达到全身治疗的目的；
7. 可用于胃肠道难以吸收的水溶性大的药物；
8. 顺应性好，特别适用于原需进行长期注射治疗的病人；
9. 起局部作用的药物，给药剂量明显降低，毒副作用小。

吸入粉雾剂的组成

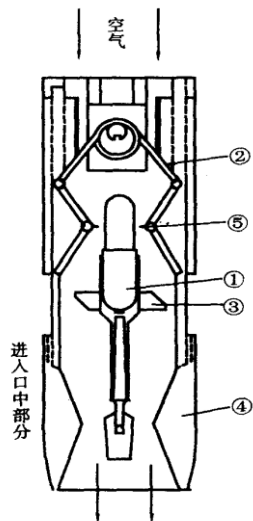
(一) 药物与附加剂

粒径大多在 $5\mu\text{m}$ 以下；粉雾剂需注意防止吸潮（阴暗处保存）；加入适宜附加剂，包括硬脂酸镁，胶体二氧化硅，乳糖，甘露醇与甘氨酸等。

(二) 给药装置

(1) 胶囊型吸入粉雾剂给药装置

主体结构：雾化器主体、扇叶推进器、口吸器三部分



(2) 泡囊型吸入粉雾剂给药装置

- 1) 碟式吸入器。药碟由8个含药的泡囊组成
- 2) 圆盘状吸入器。每一个给药器具装有8剂支气管扩张药。

(3) 多剂量贮库型吸入粉雾剂给药装置

- 1) Spiros干粉吸入器
- 2) Turbuhaler干粉吸入器

噻托溴胺粉雾剂

【处方】噻托溴胺

细乳糖 适量

乳糖 适量

【工艺】先将噻托溴胺粉碎适合粒径，与适量的细乳糖混合，将混合物过筛；然后加入剩余的粗乳糖，并将物料完全混匀；最终将粉末粒径控制，将粉末填装到胶囊中，这种口腔用粉末吸入效果良好。

全自动胶囊灌装机

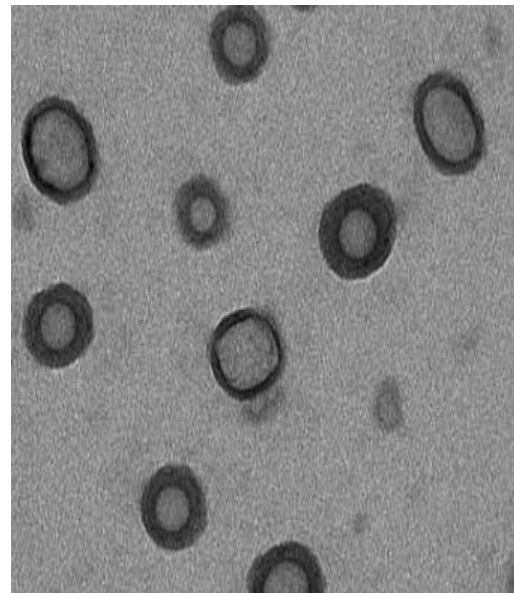
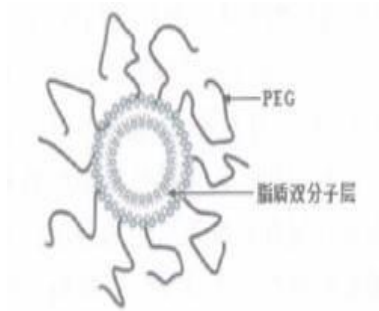
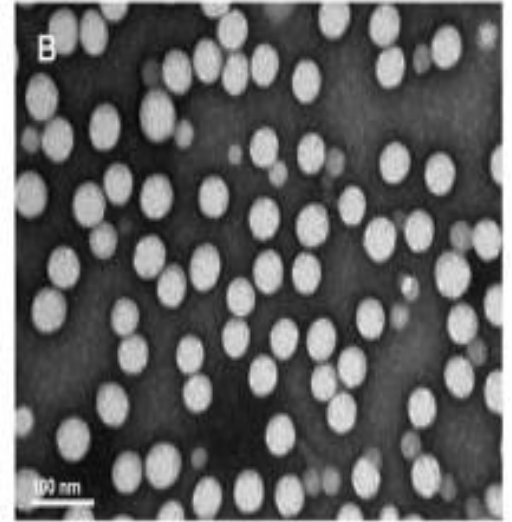
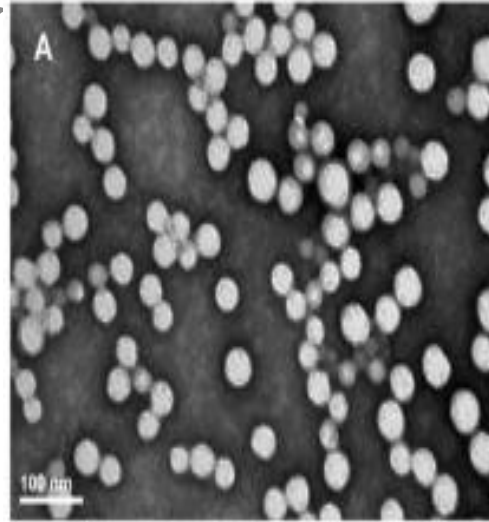


QTTP		目标	依据
剂型		干粉吸入剂	与参比制剂保持一致
剂型设计		胶囊型	与参比制剂保持一致
给药途径		口服吸入	与参比制剂保持一致
剂型规格		150 μ g	与参比制剂保持一致
稳定性		室温下至少30个月货架期	商业化所需，且不劣于参比制剂
制剂产品质量属性	物理属性	与参比制剂药学等效，符合药典或其他使用的质量标准	
	鉴别		
	含量		
	含量均匀度		
	递送剂量		
	递送剂量均一性		
	空气动力学分布		
	微细粒子剂量		
	降解物		
	残留溶剂		
	水分		
	干燥失重		
微生物限度			
包材		内包材为双铝泡罩， 外包材为纸盒包装	保证货架期，以及运输时制剂的完整性

纳米/微米药物的研发

Patents:

Application number (CN201010261694) ;
Application number (CN 201010261659).

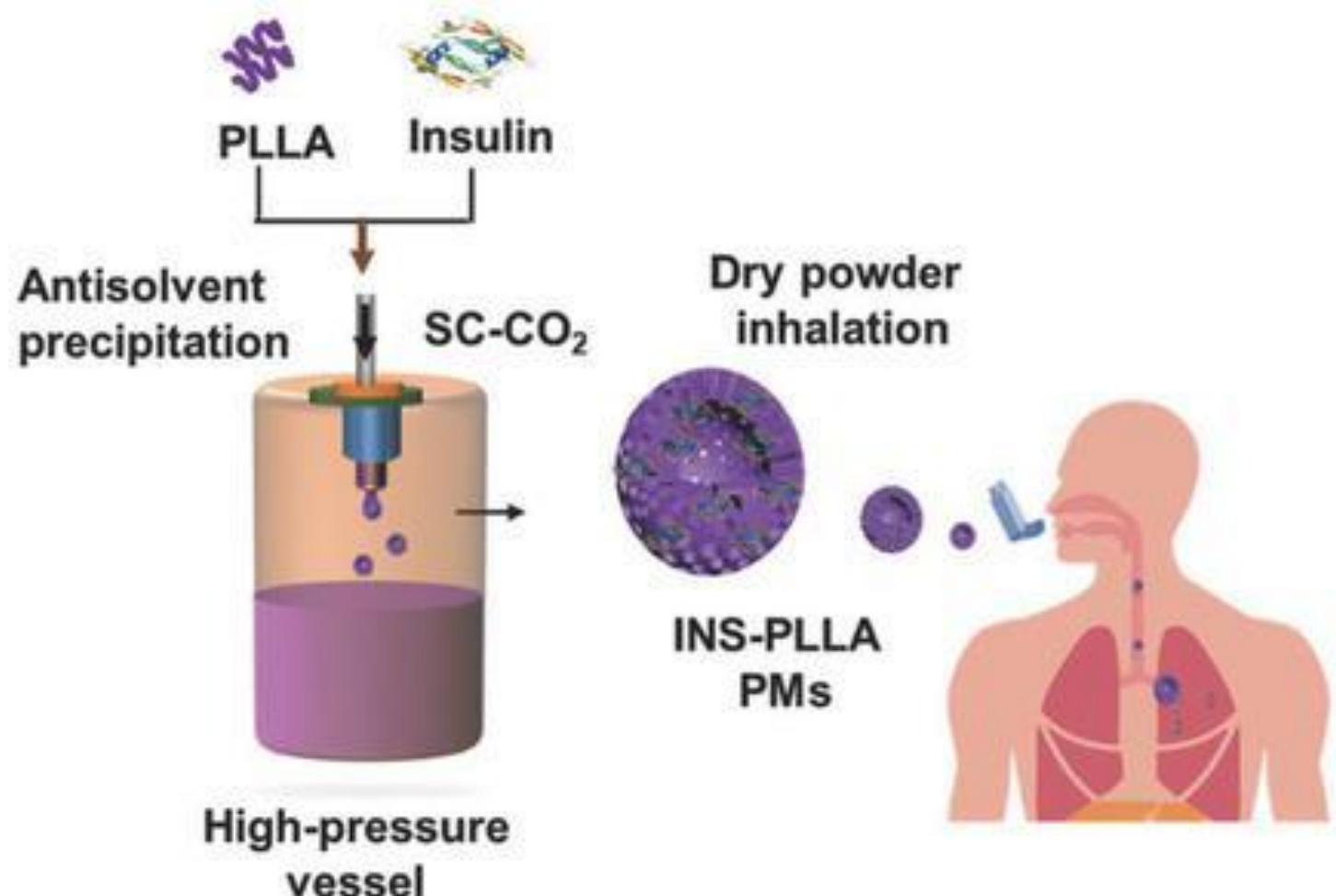


1. [Formulation and evaluation of clindamycin HCL Chitosan microspheres for dry powder inhaler formulation](http://www.researchgate.net/publication288682015)

<http://www.researchgate.net/publication288682015>

2. **Supercritical Fluid-Assisted Porous Microspheres for Efficient Delivery of Insulin and Inhalation Therapy of Diabetes**

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201800910>





Contact Information

Cell number: 136 3362 3908

Email:

lihua_cheng1680@outlook.com