

## 鼻喷剂喷雾模式与羽流几何测量方法及其与鼻腔沉积的相关性

于 铎, 孙 影, 申 欣, 张 欣, 毛世瑞\*

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 117004)

**摘要:** 鼻喷剂可治疗鼻炎等局部疾病, 在包括疫苗免疫在内的全身疾病治疗中也发挥了重要作用。鼻喷剂作为药械组合产品, 为确保质量, 常使用喷雾模式作为鼻喷剂的质量表征指标。羽流几何不仅可与喷雾模式相结合评估鼻喷剂性能, 同时也可预测鼻喷剂的鼻腔沉积。本文对鼻喷剂的喷雾模式与羽流几何的定义、测量方法及其与鼻腔沉积的相关性进行了系统综述。对喷雾模式与羽流几何的测量参数进行了界定。明确了处方、装置与触发参数等因素对于喷雾模式与羽流几何的影响, 并分析了各项参数与鼻腔沉积的相关性。同时, 根据喷雾羽流的尺度与形状对测量参数进行了分类。羽流角度与药物在鼻腔内的沉积相关性较大。羽流角度较小的射流状羽流可增加鼻喷剂在鼻腔弯曲解剖结构中的导航能力, 有利于鼻腔沉积。这使得通过适当增加鼻喷剂黏度与触变性以增加鼻喷剂在鼻腔中的沉积成为可能。本综述旨在为我国高质量鼻喷剂的研发提供理论基础。

**关键词:** 鼻喷剂; 喷雾模式; 羽流几何; 鼻腔沉积; 测量方法

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)07-2032-09

## Spray pattern and plume geometry measurement method of nasal spray and its correlation with nasal deposition

YU Duo, SUN Ying, SHEN Xin, ZHANG Xin, MAO Shi-ru<sup>\*</sup>

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China)

**Abstract:** Nasal spray can treat local diseases such as rhinitis, it also plays an important role in the treatment of systemic diseases including vaccine immunity. As a drug-device combination product, spray pattern is often used as the quality indicator of nasal spray to ensure its quality, plume geometry can not only be combined with the spray pattern to evaluate the performance of the nasal spray, but also can predict the deposition of the nasal spray in the nasal cavity. This article systematically reviews the definition and measurement methods of the spray pattern and plume geometry of nasal spray and their correlation with nasal deposition behavior. The measurement parameters of spray pattern and plume geometry are defined. The influence of formulation, device and trigger parameters on spray pattern and plume geometry is clarified. The correlation between various parameters and nasal deposition is analyzed. The measurement parameters are classified according to the size and shape of the spray. Plume angle is closely related to the deposition of drugs in the nasal cavity. Jet-like plume with a smaller plume angle can increase the navigation ability of the nasal spray in the curved anatomical structure of the nasal cavity, which is conducive to increase drug deposition. This makes it possible to increase deposition of the nasal spray in the nasal cavity *via* appropriately increasing viscosity and thixotropy of the nasal spray formulation. This review provides the theoretical basis for the high quality nasal spray product development.

**Key words:** nasal spray; spray pattern; plume geometry; nasal deposition; measurement method

鼻喷剂是一种将药物递送至鼻腔,产生相应药理作用的鼻用制剂。目前已上市的鼻喷剂如布地奈德、舒马普坦、鲑鱼降钙素等鼻喷剂,分别用于过敏性鼻炎、偏头痛及骨质疏松症的治疗。鼻喷剂既可使药物产生局部与全身作用,也可使药物跨过血脑屏障在脑内发挥作用。鼻咽下的淋巴区是疫苗接种的靶点,在2019年新冠疫情暴发后,我国的鼻用疫苗已进入了I期临床试验阶段。鼻喷剂的使用效果不仅与制剂本身相关,同时也与递送装置相关。鼻喷剂作为药械组合产品,可通过多种手段评估其特性,但高度依赖体外研究<sup>[1]</sup>。

鼻喷剂的给药剂量通常小于1 mg,这导致血药浓度与靶部位浓度间难于建立相关性,鼻用局部制剂的临床终点难于定义,准确衡量患者治疗效果相对困难。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)建议使用体外方法来确定鼻喷剂的生物利用度和生物等效性<sup>[2,3]</sup>。因此,体外研究被认为是鼻用局部制剂安全性和有效性研究的较敏感方法<sup>[2-4]</sup>。体外研究包括总递送剂量与沉积部位两部分。现有药典收录的质量标准主要关注鼻喷剂总递送剂量。但鼻喷剂的沉积部位更为重要。相比于沉积部位测量中要求测量的雾滴粒径分布与空气动力学粒度分布,喷雾模式(spray pattern, SP)与羽流几何(plume geometry, PG)可更直观地描述鼻喷剂经过鼻喷雾装置后的气溶胶状态。

喷雾模式与羽流几何属于鼻喷剂的体外研究内容,主要描述鼻喷剂在雾化时的气溶胶状态,即鼻喷剂的喷雾羽流行为。良好喷雾羽流行为应当为完美的正圆锥,二者可用来评估鼻喷剂总递送剂量和沉积部位<sup>[2-5]</sup>。美国药典(US Pharmacopeia, USP)为确保上市鼻喷剂产品质量,使用喷雾模式作为鼻喷剂的质量标准。同时FDA工业指导原则草案补充了羽流几何作为检测项,其与喷雾模式相结合评估鼻喷剂的性能<sup>[2-5]</sup>。目前中国、日本、欧盟等国家或组织的药品监管机构尚未将喷雾模式与羽流几何作为鼻喷剂的质量评价标准。

为加快我国高质量鼻喷剂的研发进程,本文在广泛调研国内外相关研究进展的基础上,对鼻喷剂喷雾模式与羽流几何的定义、表征方法及其与鼻腔沉积的相关性进行了系统综述。

## 1 喷雾模式与羽流几何的定义及测量原理

### 1.1 喷雾模式

喷雾模式是指喷雾的水平横断面图<sup>[2,3,6-8]</sup>,通常选择冲击法或非冲击法进行测量。喷雾模式的测量原理如图1所示,规定触发器孔口作为喷雾起始点(spray starting point),在距离起始点固定距

离处对喷雾水平横断面进行测量。主要测量喷雾横断面的喷雾轮廓内最长轴(Dmax)、最短轴(Dmin)及椭圆度(ovality)。其中,椭圆度定义如公式(1):

$$\text{椭圆度} = D_{\max}/D_{\min} \quad (1)$$

其中Dmax、Dmin与喷雾面积是对喷雾轮廓尺度的描述参数,而椭圆度是对喷雾形状的描述参数。椭圆度是一个大于1的数值,其越接近1,喷雾羽流形状越好<sup>[2,3]</sup>。同时,也有研究将喷雾面积(area)作为喷雾模式的测量参数<sup>[4]</sup>。Grmaš等<sup>[9]</sup>发现当椭圆度<1.15时,喷雾面积显示出良好的可重复性。当喷雾模式为圆形时可使鼻喷剂均匀地散布于鼻黏膜上,更有利于药物吸收以发挥药理作用。USP将Dmax、Dmin与椭圆度作为质量标准,要求测量每瓶鼻喷剂上述参数两次喷雾的均值。

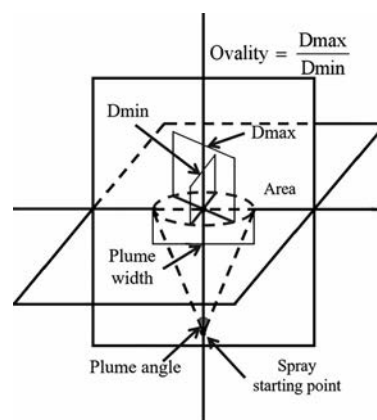


Figure 1 Schematic diagram of spray pattern (SP) and plume geometry (PG) measurement of nasal spray

### 1.2 羽流几何

羽流几何也称喷雾形态,是指喷雾的垂直横断面图<sup>[2,3,6,8]</sup>。羽流几何与喷雾模式不同,其不仅可通过冲击法或非冲击法进行测量,还可通过羽流进气口评估器(plume induction port evaluator, PIPE)法进行测量。羽流几何的测量原理如图1所示,在距离起始点固定距离处对喷雾垂直纵断面进行测量,主要测量羽流角度(plume angle)与羽流宽度(plume width)。

以喷雾起始点为顶点,羽流角度是指喷雾羽流在垂直横断面内的映射角度。而羽流宽度为喷雾羽流在一定测量距离下,喷雾起始点的对边宽度。实际测量时常选择在较大距离处测量羽流宽度。羽流宽度与羽流角度的测量均采用鼻喷剂初期寿命的喷雾进行测量<sup>[9]</sup>。

羽流几何作为喷雾模式的补充,常选择与喷雾模式相同的测量距离<sup>[2,3]</sup>。但与喷雾模式不同,羽流几何测量仅需要单一距离下的各参数数值。实际测量时应在无障碍的空间内进行操作为最佳<sup>[9]</sup>。

**1.3 喷雾模式与羽流几何间的相关性** FDA 推荐使用羽流角度与羽流宽度作为鼻喷剂生物利用度和生物等效性的统计研究参数<sup>[2,3]</sup>。FDA 建议: 对于喷雾模式, 选择 3~7 cm 之间的 2 个距离进行相关参数测量; 对于羽流几何, 选择用于评估喷雾模式的 2 个距离中的较大距离处确定羽流几何测量参数<sup>[2,3,9]</sup>。有且仅需测量 1 个距离处的羽流宽度与羽流角度。同时羽流几何测量时仅可使用自动触发装置进行测量。常选择 3 cm 与 6 cm 作为喷雾模式的测量距离, 但并不限定在这 2 个距离进行测量。由于喷雾羽流在 3 cm 处没有变化, 在解剖学上 6 cm 的测量距离要比 3 cm 测量距离更为重要。因此常选择 6 cm 作为羽流几何的测量距离<sup>[9]</sup>。

羽流几何与喷雾模式密切相关。喷雾模式与羽流几何分别描述了羽流圆锥体的锥底面和锥体高度。研究表明其与制剂在鼻腔中的分散状态相关<sup>[9]</sup>。根据测量参数的变异性, 喷雾模式参数比羽流几何参数更为敏感。喷雾模式与羽流几何的测量参数均与喷雾的尺度、形状相关。由此可将喷雾模式与羽流几何的诸多参数分为尺度参数与形状参数两大类。有研究表明  $D_{max}$ 、 $D_{min}$ 、羽流宽度、羽流角度与喷雾面积的平方根成正比<sup>[1,7,8]</sup>, 因此将上述参数列为尺度参数, 将椭圆度列为形状参数。

由于喷雾是羽流圆锥体, 相比于尺度参数中的其他参数, 喷雾面积可全面地体现尺度参数的意义。同时尺度参数的变化趋势也受到测量方法的影响。虽然可将  $D_{max}$ 、 $D_{min}$  列为尺度参数, 但二者之商为椭圆度, 因此这两种参数介于描述喷雾羽流尺度与形状之间。尺度参数中重要性由大到小依次为喷雾面积 > 羽流宽度、羽流角度 >  $D_{max}$ 、 $D_{min}$ 。

在实际使用时, 鼻喷剂的喷雾羽流行为趋近于一个偏心圆锥。即在某一方向具有喷雾偏重。目前仅 Moraga-Espinoza 等<sup>[10]</sup>使用 PIPE 法的喷雾羽流方向参数评价了该行为, 描述喷雾剂在喷雾过程中能否在空间内均匀递送药物。例如鼻喷剂存在药械故障, 其在实际使用时会出现“梅花”或“枫叶”等形状的喷雾模式, 可以使用椭圆度与喷雾羽流方向等参数进行描述。Suman 等<sup>[11]</sup>研究表明, 对于鼻喷剂装置间的性能, 喷雾模式要比体内鼻腔沉积实验更为有效。

## 2 喷雾模式及羽流几何的测量方法及触发参数的选择

可采用非冲击法、冲击法、PIPE 法测定鼻喷剂的喷雾模式与羽流几何<sup>[1,9,12-15]</sup>。

**2.1 非冲击法** 非冲击法作为行业的金标准已得到多方验证<sup>[4,16,17]</sup>。非冲击法是指在喷雾模式与羽流几何的测量过程中, 使用高速摄影技术激光灯板代替实体的测量板材, 形成一个虚拟测量板, 通过分析在触发

时间内的激光光强, 间接得到喷雾轮廓图案, 并对该喷雾轮廓图案进行相关参数分析。FDA 建议使用非冲击系统对喷雾模式进行测量。当使用非冲击法时, 喷雾面积定义为在测量时间内液滴强度 95% 的面积<sup>[9,13]</sup>。

非冲击法的优点在于筛选快速, 同时易于获得与分析数据。该技术提供的图像准确性取决于摄影参数, 包括镜头大小、快门速度和照明强度。测量时仅可使用一喷进行测量。因此非冲击法通过增加延迟时间来测量参数, 延迟时间是触发动作与代表完全展开的羽状流的选定帧之间的时间间隔。

在喷雾模式与羽流几何的测量中可使用手动触发方式, 也可使用自动触发方式<sup>[2,3]</sup>。FDA 建议使用自动触发方式进行喷雾模式与羽流几何的测量<sup>[2,3]</sup>。手动触发与自动触发的主要区别在于自动触发的触发行程-触发时间曲线轮廓中没有平台区<sup>[14]</sup>, 使用自动触发系统无法完全模拟手动触发方式, 通过测量自动触发与手动触发时雾滴粒度分布的间接方法来找到最适的自动触发参数。非冲击法常选择自动触发方式进行触发。

参考相关文献中的测量方法<sup>[1-3,9,13,14]</sup>, 对喷雾模式与羽流几何的测量步骤进行简要梳理。如图 2 所示, 鼻喷剂喷雾模式与羽流几何的测量步骤主要包括仪器校准、震荡、预喷与测量 4 个阶段且不可省略。

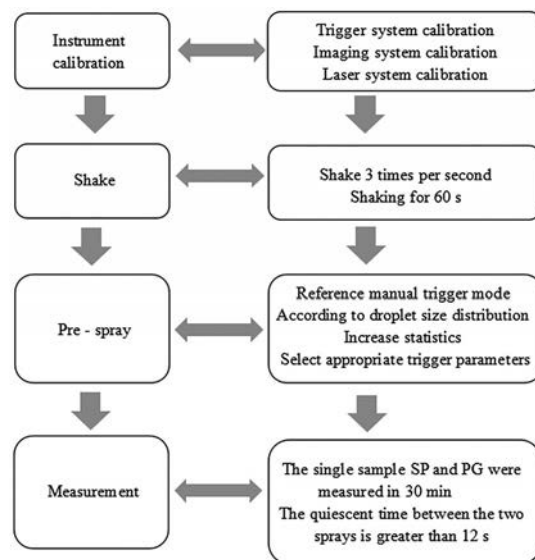


Figure 2 Measurement procedure of SP and PG of nasal spray

**2.2 冲击法** 冲击法是指将鼻喷剂通过触发形成喷雾, 喷雾与实体测量板间发生碰撞形成喷雾轮廓图案的测量方式。将实体测量板材称为冲击板, 通过对冲击板上的喷雾轮廓图案进行分析得到鼻喷剂喷雾模式相关参数。使用冲击方式进行测量时, 可使用薄层色

谱板、经染料处理的纸或其他材料作为测量板材<sup>[4,11]</sup>,也可在测量的鼻喷剂中加入染料或荧光物质<sup>[13]</sup>,通过荧光分析技术对喷雾模式与羽流几何进行测量。可使用多喷进行测量,但优选使用一喷。冲击法既可选择自动触发也可选择手动触发方式进行触发<sup>[2,3]</sup>。

基于冲击系统测量时测量较为简单但耗时,需永久存储测量板材<sup>[4]</sup>,且使用冲击系统进行分析时,在分析喷雾图案边缘时易受到分析人员的偏见和主观性的影响<sup>[13]</sup>。

**2.3 PIPE 法** 尽管非冲击法是表征喷雾模式与羽流几何的金标准,但该方法受到无法识别雾滴中药物含量和无法模拟吸入气流的限制<sup>[10,15]</sup>。目前大多数FDA批准的鼻用产品建议患者在装置触发期间吸气<sup>[2,3]</sup>,因此在生理的吸入流速条件下测量羽流几何是必要的。PIPE是将级联撞击器的人工喉进行改良后得到的评估装置<sup>[10]</sup>(图3)。PIPE将人工喉分为5个级段,每个级段由相同的两个部分组成。规定每一级段的中值角度分别为7°、16°、24°、47°、122°等角度。通过该装置进行PIPE法测量,可评估气流流速在0~45 L·min<sup>-1</sup>情况下,鼻喷剂的质量中值羽流角度(mass median plume angle, MMPA)<sup>[10,15,18]</sup>。它指的是50%的药物沉积的角度。该方法可测量活性化合物在喷雾角度中的分布,这是非冲击法无法做到的。

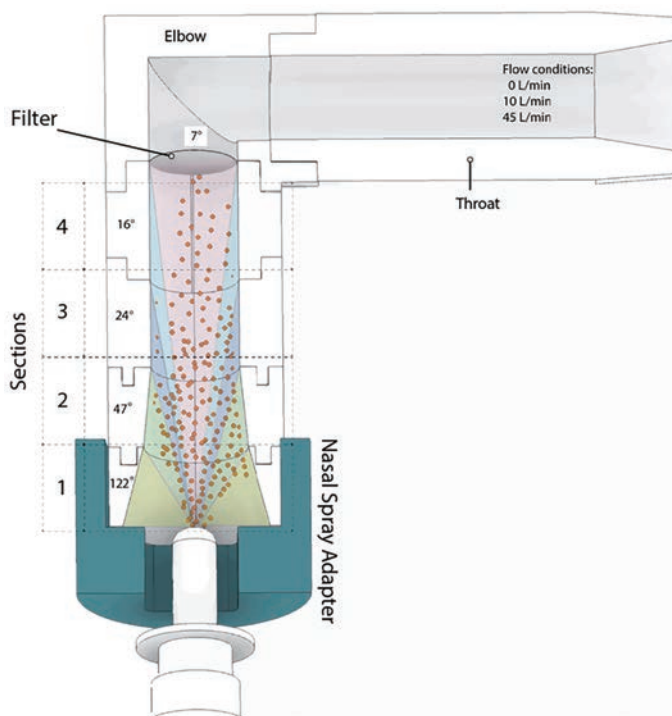
PIPE法的测量设备来源于级联撞击器的人工喉,

MMPA的计算方式与空气动力学直径的计算方法相似,是将沉积在PIPE中每个级段上药物累积百分比,通过概率分布变换转变为线性等效Z值,将该Z值与每一级段的中值角度对数值进行线性回归,其截距即为质量中值羽流角度。对同一级段的两个部分的药物含量进行比较,用于判断喷雾羽流方向。当比值大于1时,羽流向左;当比值小于1时,羽流向右<sup>[10,18]</sup>。喷雾羽流方向的定义如公式(2):

$$\text{喷雾羽流方向} = \frac{\text{左级段药物含量}}{\text{右级段药物含量}} \quad (2)$$

该测量方法的测量条件较为苛刻且数据处理方法较为复杂。同时现有文献并未将该方法与冲击法、非冲击法进行相关性考察,因此未得到推广。

**2.4 喷雾模式与羽流几何测试中触发参数的选择** 无论是采用非冲击法、冲击法还是PIPE法测定鼻喷剂的喷雾模式与羽流几何,测量时触发参数的选择都至关重要(表1)。触发参数包括触发行程、触发时间、触发力、触发速度、触发加速度与触发功<sup>[2,3,9,13-15]</sup>。相同的鼻喷剂可通过调节触发参数产生不同的喷雾羽流行为。本文系统总结了已有研究中常用的触发参数(表2<sup>[1,9-11,13-15,17,19-22]</sup>)。可采用手动与自动两种触发方式。使用自动方式时,无法完全模拟手动触发方式,常通过触发时雾滴粒度分布来选择合适的触发参数。目前主要测量仪器均抛弃气动触发系统而采用电动触发



**Figure 3** Schematic diagram of plume induction port evaluator. Adapted from Ref. 10 with permission. Copyright © 2018 International Journal of Pharmaceutics

**Table 1** Influencing factors of SP and PG of nasal spray. (-): Negative correlation; (+): Positive correlation; C: Correlation; -: No relevant report

Influencing factor	Definition	SP				PG	
		Dmax	Dmin	Spray area	Ovality	Plume angle	Plume width
Prescription factors							
Viscosity	Nasal spray viscosity	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)
Surface tension	Surface tension of nasal spray preparations	-	-	C	-	-	-
Device factors							
Shape of actuator	Actuator orifice shape	-	-	C	C	C	C
Size of actuator	Actuator orifice area and diameter	-	-	C	C	C	C
Volume of pump	Quantitative chamber volume of pump	-	-	-	-	-	-
Trigger parameters							
Stroke length	Compression distance when triggered	-	-	-	-	(+)	(+)
Trigger time	Start, hold and return time of the device	-	-	-	-	-	-
Force	Force applied by the patient to the device	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)
Velocity	Velocity at trigger	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Acceleration	Acceleration at trigger	-	-	-	-	-	-
Work	Work applied by the patient to the device	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)

**Table 2** Trigger parameters of SP and PG in different references. The force of pneumatic trigger mode is in the unit of air pressure (bar/MPa), the force of electric trigger mode is in the unit of force (kg/N). 10 bar = 0.10 MPa, 1 kg = 9.81 N

Instrument		Trigger parameter							Ref.
Name	Trigger mode	Stroke length/mm	Trigger time/ms			Energy delivery parameter			
			Start	Hold	Return	Velocity/mm·s <sup>-1</sup>	Acceleration/mm·s <sup>-2</sup>	Force	
Spray VIEW NSx	Electric	-	-	-	-	60	5 000	-	[9]
Spray VIEW NSx	Electric	-	-	200	-	60	2 500	-	[14]
Spray VIEW NSx	Electric	-	-	-	-	70	5 000	-	[13]
Spray VIEW NSx	Electric	5.01	-	186	-	102	5 623	7.0 kg	[20]
Spray VIEW NSP	Electric	5.11–5.40	-	-	-	> 40	-	7.0 kg	[1]
Spray VIEW SSX	Electric	-	10	95	10	90	6 000	-	[17]
Mighty Runt	Electric	6.50	200	100	1 000	65	2 500	5.0 kg	[19]
Mighty Runt	Electric	-	300	100	200	-	-	5.8 kg	[10]
Mighty Runt	Electric	-	300	100	300	35	-	5.8 kg	[21]
Mighty Runt	Electric	-	300	100	300	24	-	3.4 kg	[22]
Innova Systems NJ	Electric	-	16	2 000	65	-	-	4.5 kg	[11]
Self-made instrument	Pneumatic	-	2 200	2 200	-	-	-	2.05/2.45/2.65 bar	[15]

系统对喷雾装置进行触发<sup>[23]</sup>。

鼻喷剂触发参数的选择与目标患者群体使用方法有关。Grmaš等<sup>[9]</sup>报道不同年龄患者的触发参数不同,触发参数变化会导致测量结果发生变化,选择3名志愿者,通过手动触发方式测量了雾滴粒度分布结果的重复性<sup>[9]</sup>。Guo等<sup>[11]</sup>选择了5名志愿者,通过增加测量样本并进行触发参数统计。上述研究均表明最佳触发参数为触发速度90 mm·s<sup>-1</sup>、触发加速度6 000 mm·s<sup>-2</sup>。研究表明模拟成人时平均驱动力为5.82 kg,模拟儿童时平均驱动力为3.37 kg<sup>[9,15]</sup>。

触发行程是鼻喷雾触发器(actuator)与定量阀(pump)在压缩时的压缩距离<sup>[19]</sup>,较长的触发行程倾向于递送更多液体,形成的液膜质量越大,羽流宽度与羽流角度均会略有增加,但触发行程并不会影响椭圆度<sup>[9]</sup>。触发行程与鼻喷剂每喷量直接相关。当每喷量与标示量相同时,触发行程变化对于羽流几何各项参数的影响是可以忽略的<sup>[9,24]</sup>。Guo等<sup>[1,7]</sup>研究表明,当触发行程超过阈值时,致动力会突然增加,可通过每

喷量与触发力变化确定触发行程的范围。

触发时间是触发过程所经历的时间。触发时间包括启动、维持与返回时间,三者分别以遮光率增加的时间点与压力传感器压力降低的时间点作为分界点,触发时间对喷雾模式与羽流几何均无影响<sup>[17]</sup>。

触发速度是触发装置与鼻喷雾装置在触发时的运动状态,随着触发速度的增加,椭圆度略有降低,这表明较高触发速度可能会产生椭圆度较低的圆形喷雾羽流图案<sup>[1,7]</sup>。随着触发速度由20增至60 mm·s<sup>-1</sup>,3 cm测量距离下的喷雾面积也从400增至850 mm<sup>2</sup>。

触发加速度描述的是装置的运动状态,触发加速度对喷雾模式与羽流几何各项参数无影响,这已得到实验研究的证实<sup>[1,7]</sup>。

触发力是用来抗拒触发时期鼻喷雾装置产生的阻力,主要受到装置结构、触发方式等因素的影响。触发力由触发行程与触发速度共同决定。较高触发力会产生更快和更细的喷雾<sup>[15]</sup>。Guo等<sup>[1,14]</sup>报道随着触发力的增加,喷雾面积与羽流角度都随之增加。

触发功是将整个触发力-触发行程-触发时间曲线中的力-位移曲线下面积进行计算<sup>[25]</sup>。研究表明<sup>[7,17]</sup>,当触发力所做的功从0.216增至0.273 J时,喷雾面积随之由480.0增至537.2 mm<sup>2</sup>。应用触发功可对完整的触发过程进行量化评价,其可直接描述患者向装置递送的能量,但目前尚未受到监管机构的认可。

触发速度与触发加速度关注的是触发装置与鼻喷雾装置在触发时的运动状态。而触发力则更关注触发装置在触发时给予喷雾装置的力。触发力与触发速度是一组相辅相成的能量递送量化参数。虽然触发力比触发速度和触发加速度更易被患者接受,但触发速度和触发加速度可更科学地描述喷雾装置的触发行为。因此触发速度常与触发加速度一同出现。

**2.5 测试数据的分析处理** 喷雾模式既可通过人工图像分析也可通过软件自动图像分析。使用自动图像分析系统,可有效提高数据分析的客观性<sup>[2,3,26]</sup>,其是将整个喷雾过程中的每一帧图像进行喷雾模式分析。

羽流几何仅可通过软件自动图像分析,羽流几何形状测量可在完全展开阶段的一帧图像进行羽流几何形状分析<sup>[2,3,26]</sup>。

与喷雾模式相比,羽流几何不仅依靠软件程序,还需测量人员自主选择完全展开的图片并确定顶点和边缘。即使自动图像处理可在一定程度上消除偏差,但羽流边缘的识别仍是主观的。因此与喷雾模式相比,羽流几何测量时引入操作误差更大。通过检查喷雾模式和羽流几何形状测量的相对标准偏差已得到了验证<sup>[14,17]</sup>。

### 3 影响鼻喷剂喷雾模式及羽流几何参数的处方及装置因素

**3.1 处方因素** 鼻喷剂的处方黏度及其流变学行为显著影响喷雾模式与羽流几何<sup>[27]</sup>(表1)。鼻喷剂在触发器中受到的剪切速率远大于 $10^5 \text{ s}^{-1}$ 。鼻喷剂黏度越大,其喷雾面积与羽流角度越小,低黏度的液体制剂可更好的雾化,产生更小的雾滴粒度与更大的喷雾面积<sup>[7]</sup>。Trows等<sup>[7]</sup>报道了鼻喷剂黏度与喷雾面积满足指数关系。Dayal等<sup>[12]</sup>使用冲击法分别测量了以羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)与卡波姆为基质的空白鼻喷雾剂的喷雾模式与羽流几何。对于CMC-Na鼻喷剂,随着黏度增加,喷雾面积与羽流角度有显著降低趋势;但对于卡波姆鼻喷剂,并未观察到上述现象。分析原因发现,虽然二者均为假塑性流体,但二者表观黏度与剪切速率的流变学曲线不同,在高剪切速率下,CMC-Na鼻喷剂更接近牛顿流体,导致了二者喷雾的喷雾模式与羽流几何变化趋势不同<sup>[28]</sup>。

上述相关性仅限于特定的黏度范围。Trows等<sup>[7]</sup>使用Avicel®-RC-591作为混悬基质,当混悬基质用量在1.0%~2.5%时,喷雾面积与使用浓度满足负相关关系,但当用量达到3.0%时,喷雾面积显著增大。这可能是因为样品黏度过高使得定量阀无法将充足的液体抽吸到定量阀计量室中,从而使得鼻喷剂的每喷雾量发生变化。因此使得黏度与喷雾面积无法建立相关性。研究表明,鼻喷剂的黏度变化与喷雾模式中椭圆度无关<sup>[17]</sup>。

此外,鼻喷剂的表面张力以及触变性也会显著影响其喷雾模式与羽流几何。Dayal等<sup>[12]</sup>在2% CMC-Na鼻喷剂中加入0.5% Tween-80时,鼻喷剂喷雾面积显著增大,但当Tween-80用量增加至5.0%时,触变环面积增加,喷雾面积随之降低。这可能是因为非离子型表面活性剂的加入增加了CMC-Na鼻喷剂的触变性,使得喷雾面积降低。

适当增加鼻喷剂黏度与触变性可降低鼻喷剂喷雾的尺度,增加鼻喷剂在鼻腔中的沉积但不影响喷雾的形状。一方面,高黏度高触变性制剂可减缓鼻纤毛清除速率,有助于增加制剂在鼻腔中的滞留时间。另一方面,具有较高黏度与触变性的鼻喷剂羽流角度较小,有利于鼻喷剂在深鼻腔的沉积。

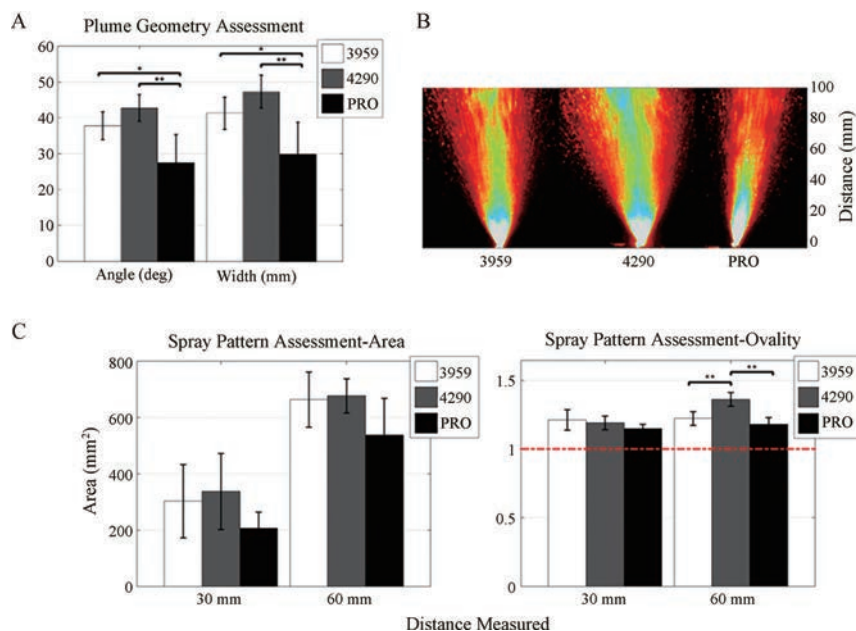
**3.2 装置因素** 鼻喷雾装置由鼻喷雾触发器、定量阀及药液瓶3个部分构成,分别起到雾化、定量递送与保护储存的作用。由于鼻喷雾触发器与定量阀参与喷雾的形成过程,因此二者对鼻喷剂的喷雾模式与羽流几何具有显著影响(表1)。羽流角度越小,能使鼻喷剂以更高剂量穿透鼻中庭,从而降低药物在前庭与中庭的沉积。

触发器孔口形状、触发器孔口大小、定量阀容积的变化会影响液体的压缩力、摩擦力和喷雾速度,从而影响喷雾模式与羽流几何。Wingrove等<sup>[25]</sup>使用相同定量阀(SP270)及不同触发器(3959, 4290)对胰岛素制剂进行喷雾模式与羽流几何的考察。如图4所示,触发器对羽流几何参数有较大影响。同时以原型定量阀(prototype, PRO)与触发器(5701)作为参比,不同的鼻喷雾装置的喷雾模式与羽流几何具有较大差别。

此外,鼻喷雾触发器与定量阀对于鼻喷剂喷雾的尺度与形状也有影响。研究表明选择最佳鼻喷雾装置的标准为雾滴粒度分布在20~50 μm之间,羽流角度在30°~45°之间<sup>[25]</sup>。

### 4 喷雾模式及羽流几何参数与药物鼻腔沉积的相关性

作为药械组合制剂,鼻喷剂借助鼻喷雾装置对其进行有效递送。药物在鼻腔中会经历首次沉积与二次沉积。首次沉积发生在鼻喷雾装置雾化时期,是在无任何额外气流的情况下,液滴通过惯性撞击发生的鼻



**Figure 4** Aerosol geometry of SP270+ pump with 3959 or 4290 actuator and a prototype (PRO) pump. A: Plume angle and width at 60 mm; B: Representative images of a stable phase plume.  $n = 5$ ,  $\bar{x} \pm s$ ; C: Plume area (mm<sup>2</sup>) and ovality measurements at 30 and 60 mm. The red dashed line represents the line of absolute ovality = 1.  $\bar{x} \pm s$  ( $n = 5$  for 3959, 4290, and  $n = 4$  for PRO). \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ . Adapted from Ref. 25 with permission. Copyright © 2019 Journal of Controlled Release

腔沉积,其主要沉积在鼻腔前部,在鼻腔内的沉积深度仅有2~3 cm<sup>[26,29]</sup>此时鼻中庭为鼻用制剂在鼻内沉积的主要生理屏障。二次沉积发生在患者吸气阶段,是在有额外气流的情况下,制剂受到气流的剪切作用发生的鼻腔沉积,主要沉积也发生在鼻腔前部,但较首次沉积,其可增加药物在鼻腔内的沉积距离至4~6 cm<sup>[26,29]</sup>。

目前尚无文献考察过喷雾模式与鼻腔沉积的相关性,但由于其测量便利,喷雾模式常被用来作为鼻喷雾剂的质量控制标准。

羽流几何对于药物鼻腔沉积的影响已有相关研究报道。Foo等<sup>[30]</sup>认为羽流角度对于鼻喷雾剂在鼻腔中的沉积具有显著影响。Moraga-Espinoza等<sup>[10]</sup>使用PIPE法对色甘酸钠鼻喷雾剂进行了中值羽流角度测量,并使用铸造鼻模型测量了不同羽流角度下的鼻甲沉积量,对中值羽流角度与鼻甲沉积量进行非线性二次回归,结果表明,随着质量中值羽流角度的降低,色甘酸钠在鼻甲中的沉积量逐渐增加。

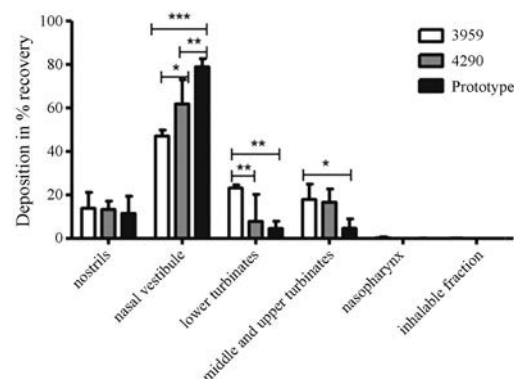
Suman等<sup>[11,30]</sup>分别在喷雾羽流角度45°与60°时对前后鼻甲中药物的沉积量进行了考察。结果表明,当鼻喷雾剂羽流角度为45°时,前后鼻甲的药物沉积量为25%~65%。当鼻喷雾剂羽流角度为60°时,前后鼻甲的药物沉积量为15%~50%。

Wingrove等<sup>[25]</sup>使用铸造鼻模型对3款不同装置鼻喷雾剂进行了胰岛素制剂的体外沉积实验(图5),羽流角度较小的鼻喷雾装置(3959)可将更多胰岛素递送到

鼻甲区,5701触发器与PRO定量阀的鼻喷雾装置虽具有更小的羽流角度,但该定量阀雾滴粒度分布较大,使得胰岛素主要沉积在鼻前庭,研究者认为当雾化阶段可形成雾滴粒度与羽流角度较小的射流状羽流时,可实现相对较深的初始沉积,同时在低应变速率下也具有低黏度的制剂更容易渗透到鼻腔远端区域。

综上所述,羽流角度越小,鼻喷剂能以更高剂量穿透鼻中庭,从而降低药物在前庭与中庭的沉积。

虽可使用磁共振成像或计算机断层扫描等手段获



**Figure 5** *In vitro* deposition in the upper turbinate for nose to brain transport: deposition fractions in the target area of nostrils, nasal vestibules, lower turbinates, middle and upper turbinates, nasopharynx for insulin aerosols from SP270+ pump with 3959 or 4290 actuator and a PRO pump, respectively.  $n = 9$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ . Adapted from Ref. 25 with permission. Copyright © 2019 Journal of Controlled Release

得气道几何形状的真实鼻腔复制品进行药物鼻腔沉积的体外评估,但羽流几何是一个有吸引力的体外实验方法,进行羽流几何测量更便宜且方便,可在保持解剖学真实性的同时限制成本。因此,可使用羽流几何作为预测鼻喷剂在人鼻腔内喷雾分布和沉积的替代指标。

## 5 总结与展望

作为药械组合产品,鼻喷剂具有特殊的给药方式,其喷雾行为可显著影响药物到达靶部位的剂量。喷雾模式与羽流几何作为描述体外喷雾行为的特殊表征参数,可用来描述鼻喷剂喷雾的尺度与形状。这些参数可采用非冲击法、冲击法、PIPE法进行测量。喷雾模式与羽流几何受到触发参数、装置因素以及处方因素的影响。进行喷雾模式与羽流几何测量时,常要寻找与患者相同的触发参数,以合理选择鼻喷雾装置。

喷雾模式与羽流几何的测量数据不仅可用于处方筛选与鼻喷雾装置筛选,还可排除药械故障。同时二者也可用于预测鼻喷剂的体内沉积。二者的使用可避免昂贵的前期研发投入,降低研发滞后风险。

但鼻喷剂的体内效果不仅受到患者给药技术的影响,也受到不同患者生理参数的影响,患者给药技术与患者生理参数具有高变异性。进行喷雾模式与羽流几何的讨论时,不仅需考虑雾滴粒度分布、雾滴速度等体外测试参数,还需考虑触发参数、患者鼻腔生理结构等因素。同时,对于喷雾装置,应增加其喷雾模式与羽流几何的研究以及二者对鼻喷剂处方与装置的适配性考察,以加快高质量鼻喷雾剂的研发进程。

**作者贡献:** 于铎负责综述初稿的撰写;孙影负责查找背景资料;申欣负责触发参数调研;张欣负责沉积行为文献调研;毛世瑞负责课题提出、框架设计及完善综述的修改。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Guo C, Doub WH. The influence of actuation parameters on *in vitro* testing of nasal spray products [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 2029-2040.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. Guidance document: bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2003 [2022-01-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalence-studies-nasal-aerosols-and-nasal-sprays-local-action>.
- [3] U. S. Food and Drug Administration. Guidance document: nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products—chemistry, manufacturing, and controls documentation [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2002 [2022-01-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and>.
- [4] Newman SP, Pitcairn GR, Dalby RN. Delivery to the nasal cavity: *in vitro* and *in vivo* assessment [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2004, 21: 21-66.
- [5] Harrison LI. Commentary on the FDA draft guidance for bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action: an industry view [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 40: 701-707.
- [6] Patil VB, Kalkotwar RS, Patel A, et al. Evaluation and quality control of nasal spray [J]. *J Drug Deliv Ther*, 2012, 2: 1-4.
- [7] Trows S, Wuchner K, Spycher R, et al. Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U.S. [J]. *Pharmaceutics*, 2014, 6: 195-219.
- [8] Sosnowski TR, Rapiejko P, Sova J, et al. Impact of physico-chemical properties of nasal spray products on drug deposition and transport in the pediatric nasal cavity model [J]. *Int J Pharm*, 2020, 574: 118911.
- [9] Grmas J, Dreu R, Injac R. Analytical challenges of spray pattern method development for purposes of *in vitro* bioequivalence testing in the case of a nasal spray product [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, 32: 200-212.
- [10] Moraga-Espinoza D, Warnken Z, Moore A, et al. A modified USP induction port to characterize nasal spray plume geometry and predict turbinate deposition under flow [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548: 305-313.
- [11] Suman JD, Laube BL, Dalby R. Validity of *in vitro* tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition, absorption, and biologic response [J]. *J Aerosol Med*, 2006, 19: 510-521.
- [12] Dayal P, Shaik MS, Singh M. Evaluation of different parameters that affect droplet-size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1725-1742.
- [13] Grmas J, Luzar-Stiffler V, Dreu R, et al. A novel simulation-based approach for comparing the population against average bioequivalence statistical test for the evaluation of nasal spray products on spray pattern and droplet size distribution parameters [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20: 38.
- [14] Guo C, Stine KJ, Kauffman JF, et al. Assessment of the influence factors on *in vitro* testing of nasal sprays using Box-Behnken experimental design [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35: 417-426.
- [15] Inthavong K, Fung MC, Yang W, et al. Measurements of droplet size distribution and analysis of nasal spray atomization from different actuation pressure [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28: 59-67.
- [16] Suman JD, Laube BL, Lin TC, et al. Validity of *in vitro* tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition [J]. *Pharm Res*, 2002, 19: 1-6.
- [17] Grmas J, Stare K, Bozic D, et al. Elucidation of formulation and delivery device-related effects on *in vitro* performance of nasal spray with implication to rational product specification identifi-

- cation [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017, 30: 230-246.
- [18] Moraga-Espinoza DF, Eshaghian E, Shaver A, et al. Effect of inhalation flow rate on mass-based plume geometry of commercially available suspension pMDIs [J]. *AAPS J*, 2018, 20: 84.
- [19] Deng CL, Wang XF, Sha XY, et al. Study on spray characteristics of *Panax notoginseng* total saponins nasal spray [J]. *China J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2015, 46: 970-974.
- [20] Keeler JA, Patki A, Woodard CR, et al. A computational study of nasal spray deposition pattern in four ethnic groups [J]. *J Aerosol Med Pulmonary Drug Deliv*, 2016, 29: 153-166.
- [21] Doughty DV, Hsu W, Dalby RN, et al. Automated actuation of nasal spray products: effect of hand-related variability on the *in vitro* performance of Flonase nasal spray [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40: 711-718.
- [22] Doughty DV, Vibbert C, Kewalramani A, et al. Automated actuation of nasal spray products: determination and comparison of adult and pediatric settings [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 37: 359-366.
- [23] Farias G, Shur J, Price R, et al. A systematic approach in the development of the morphologically-directed raman spectroscopy methodology for characterizing nasal suspension drug products [J]. *AAPS J*, 2021, 23: 73.
- [24] Le Guellec S, Ehrmann S, Vecellio L. *In vitro-in vivo* correlation of intranasal drug deposition [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 170: 340-352.
- [25] Wingrove J, Swedrowska M, Scherliess R, et al. Characterisation of nasal devices for delivery of insulin to the brain and evaluation in humans using functional magnetic resonance imaging [J]. *J Control Release*, 2019, 302: 140-147.
- [26] Kundoor V, Dalby RN. Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast [J]. *Pharm Res*, 2011, 28: 1895-1904.
- [27] Gao M, Shen X, Mao S. Factors influencing drug deposition in the nasal cavity upon delivery *via* nasal sprays [J]. *J Pharm Invest*, 2020, 50: 251-259.
- [28] Benjamin EJ, Kroeten JJ, Shek E, et al. Characterization of spray patterns of inhalation aerosols using thin-layer chromatography [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 72: 380-385.
- [29] Inthavong K, Ge Q, Se C, et al. Simulation of sprayed particle deposition in a human nasal cavity including a nasal spray device [J]. *J Aerosol Sci*, 2011, 42: 100-113.
- [30] Foo MY, Cheng YS, Su WC, et al. The influence of spray properties on intranasal deposition [J]. *J Aerosol Med*, 2007, 20: 495-508.