# 混悬型鼻喷雾剂的喷雾特性评价

童　颖，李文博 *

（武汉药品医疗器械检验所，国家药监局药物制剂质量研究与控制重点实验室，湖北武汉 430075）

**摘要**：采用激光衍射粒径分析技术测定雾滴粒度分布，采用 SprayVIEW 激光成像系统测定喷雾模式和喷雾形态，比较了 2 类 4 种混悬型鼻喷雾剂原研药与仿制药的喷雾特性，并对不同厂家鼻喷雾剂喷雾特性的批内、批间一致性进行分析。结果显示，4 种鼻喷雾剂的喷雾雾滴 $d(0.5)$ 均在 27 ～ 51 μm，雾滴粒度分布有一定差异，鼻喷雾剂①的原研药 A 雾滴粒度分布的批内、批间一致性优于仿制药 B，鼻喷雾剂②的仿制药 D 雾滴粒度分布的批内、批间一致性优于原研药 C。2 类鼻喷雾剂原研药与仿制药的喷雾面积有显著性差异，喷雾形态差异较小，喷雾横截面接近圆形，椭圆比为 1.13 ～ 1.41。该研究表明，鼻喷雾剂仿制药的喷雾特性与原研药存在一定差异，在产品开发过程中应加强喷雾特性的研究和产品比较。

**关键词**：混悬型鼻喷雾剂；雾滴粒度分布；喷雾模式；喷雾形态；一致性

**中图分类号**：TQ460.1；R944.9；R917　　**文献标志码**：A　　文章编号：1001-8255(2024)08-1100-07

**引用**：童　颖, 李文博. 混悬型鼻喷雾剂的喷雾特性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(8): 1100-1106. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.010

# Evaluation of Spray Characteristics of Suspension Nasal Sprays

TONG Ying, LI Wenbo*

(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Control of Drug Products, Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, Wuhan 430075*)

**ABSTRACT**: The droplet size distribution was measured by the laser particle size measurement system, while the spray pattern and plume geometry were measured by SprayVIEW laser imaging system. The spray performances of two kinds of suspension nasal sprays between the original drugs and the generic drugs were compared. Additionally, the consistency of spray performances between different batches of the samples from 4 companies (A, B, C, D) was analyzed in this study. The results showed that $d(0.5)$ was in the range of 27 – 51 μm. The droplet size distribution results of the products from companies A and B, C and D were different. The intra- and inter-batch variabilities of the droplet size distribution of nasal sprays from companies A and D were less than those of the products from companies B and C, respectively. The spray area showed a significant difference between the original drugs and the generic drugs. The plume geometry results of the products from companies A and B, C and D were similar. The cross section of the spray was nearly circular with elliptical rate of 1.13 to 1.41. The spray performance results of the products from the original drugs and the generic drugs were different. Therefore, it was necessary to strengthen the investigation on detection methods of the spray performances and comparison study of different products in the development of nasal spray products.

**Key Words**: suspension nasal spray; droplet size distribution; spray pattern; plume geometry; consistency

**收稿日期**：2024-02-05

**基金项目**：国家药监局药物制剂质量研究与控制重点实验室开放课题 (YWZJQN-202202)

**作者简介**：童　颖 (1989—)，女，硕士，从事药物制剂质量研究与控制的研究。

**通信作者**：李文博 (1989—)，男，硕士，从事药物制剂质量研究与控制的研究。

E-mail：781623212@qq.com

鼻喷雾剂是由原料药与适宜辅料制成的澄明溶液、混悬液或乳状液，以及供喷雾器雾化的鼻用液体制剂。鼻喷雾剂是主要的鼻腔给药制剂之一，具有生物利用率高、无肝脏首过效应及胃肠道降解作用、给药后起效快、患者依从性好等特点[1]。此外，

部分药物经鼻给药后可直接进入脑脊液，具有脑靶向作用[2—4]。

鼻喷雾剂通常由药液、喷雾装置和容器3个部分组成。基于鼻喷雾剂给药途径与递送装置的特点，其疗效不仅与制剂本身相关，也与递送装置相关。鼻喷雾剂作为药械组合产品，由于给药剂量较小，较难建立血药浓度和靶部位浓度的相关性，特性评估更依赖于体外研究[5]。体外研究包括递送剂量与喷雾特性2个部分。ChP 2020年版收录的质量标准主要关注鼻喷雾剂的递送剂量。而鼻喷雾剂的喷雾特性与喷雾在鼻腔内的沉积相关，是评估制剂安全性和有效性不可或缺的参数，包括雾滴粒度分布（droplet size distribution，DSD）、喷雾模式（spray pattern，SP）与喷雾形态（plume geometry，PG）[6]。USP 42版采用雾滴粒度分布和喷雾模式作为鼻喷雾剂的质量评价标准；同时FDA工业指导原则草案补充了喷雾形态作为检测项，三者相结合来评估鼻喷雾剂的喷雾特性，评价处方及装置性能，以反映其鼻腔沉积情况[7—8]。

目前国内上市的鼻喷雾剂，原研药价格远高于仿制药，开展鼻喷雾剂原研药和仿制药的质量比较研究对于提高仿制药质量、保障用药安全、降低药品费用具有重要意义。但国内传统鼻腔喷雾剂的开发研究多围绕ChP 2020年版的鼻用制剂质量控制的关键属性而展开，仿制药与原研药的一致性评价项目仍以理化特性、有关物质、含量、递送剂量为主。关于鼻喷雾剂仿制药与原研药喷雾特性的比较研究，国内尚无相关法规或指南作详细规定[9]。

布地奈德和糠酸莫米松均为糖皮质激素，其鼻喷雾剂常用于治疗过敏性鼻炎。本研究选择布地奈德鼻喷雾剂和糠酸莫米松鼻喷雾剂，对其原研药和仿制药进行了喷雾特性的一致性分析，以期为鼻喷雾剂喷雾特性的质量控制和比较研究提供参考。

## 1 仪器与试药

SprayVIEW型喷雾模式和喷雾形态测试仪（含Proveris-Vereo自动触发器，美国Proveris公司）；HELOS-RODOS型激光粒度仪（含SPRAYER分散系统和Kraftaktuator自动触发器，德国Sympatec公司）；HAAKE MARS Ⅲ型流变仪（德国Thermo Fisher Scientific公司）。

鼻喷雾剂①（布地奈德鼻喷雾剂，参比制剂，A厂，规格1.28 mg/mL，每喷含药0.064 mg，120喷，批号MBKL2112095、MBHU2108061、MBHV2108065；仿制药，B厂，规格6 mL ∶ 7.68 mg，每喷含药0.064 mg，120喷，批号HF177、HF214、HG018）；鼻喷雾剂②（糠酸莫米松鼻喷雾剂，参比制剂，C厂，规格0.05%，每喷含药0.05 mg，60喷，批号W017586、W018937、W027950；仿制药，D厂，规格0.05%，每喷含药0.05 mg，60喷，批号NA22277、NA22240、NA2247）。

## 2 方法与结果

### 2.1 雾滴粒度分布

#### 2.1.1 测定方法

参考USP《吸入制剂和鼻用制剂：一般信息和产品质量检查》中鼻喷雾剂雾滴粒径的检测方法，本研究采用激光衍射法测定原研药和仿制药的雾滴粒度分布。测试由Sympatec HELOS-RODOS/SPRAYER分散系统和Kraftaktuator自动触发器共同完成。将鼻喷雾剂弃去前5喷后垂直放置于自动触发器上，用第6～8喷校正喷雾行程，测试第9～11喷。触发力启动时间0.2 s，维持时间0.1 s，镜头参数为4.5～875 μm，鼻喷雾剂①的触发力为50 N，鼻喷雾剂②的触发力为40 N。4种鼻喷雾剂于喷嘴距离激光束3和6 cm处各测试9次（各取3瓶，每瓶平行测试3喷）。测试结果以$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$，分布跨度［span，即$d(0.9)$与$d(0.1)$的差值与$d(0.5)$之比］和可呼吸分数（<10 μm喷雾液滴数占所有喷雾液滴数的百分比）表示。

#### 2.1.2 测量距离的影响

测量距离的不同会导致雾滴粒度分布产生差异，因为液滴的沉降、喷雾的形态等都会影响测量区域内真实的雾滴分布情况。本试验采用3和6 cm的测量距离，分别对2类鼻喷雾剂进行了研究，结果如表1所示。2类鼻喷雾剂的雾滴粒度分布随检测距离改变而发生的变化趋势不同。鼻喷雾剂①的2个厂家产品（A和B）的$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$随着测量距离的增加而增大；鼻喷雾剂②的2个厂家产品（C和D）的$d(0.1)$随着测量距离的增加而增大，

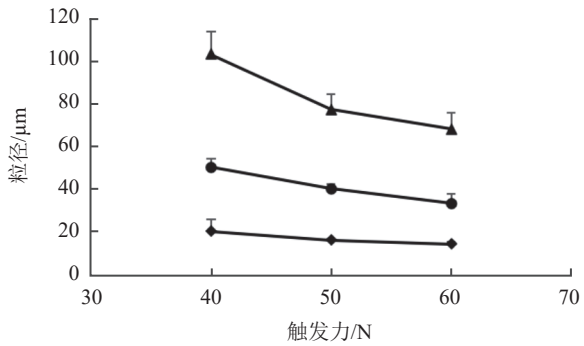
$d$(0.5) 无显著性变化，$d$(0.9) 则显著性变小。

**2.1.3** 触发力的影响

触发力也是影响雾滴粒度分布的重要参数。在不同触发力的条件下测量雾滴粒径，绘制触发力与雾滴粒径的趋势图，可见触发力越大，雾滴粒径越小（图1），而且喷雾稳定期越短，与USP《吸入制剂和鼻用制剂：一般信息和产品质量检查》中的论述基本一致[10]。

**2.1.4** 测定结果

通过优化各测量参数，鼻喷雾剂①和②的雾滴粒度分布测定结果如表1所示。根据ChP 2020年版对鼻用制剂的要求，鼻用喷雾剂喷出后的雾滴粒子绝大多数应大于10 μm，过小（<10 μm）的雾滴易被吸入肺部而引发安全性问题。由表1可知，A～D厂产品喷雾后，<10 μm的雾滴占比均小于5%，即至少95%的喷雾液滴大于10 μm，均符合规定。而粒径过大（>120 μm）的雾滴易分布在鼻前庭，不易被吸收。因此喷雾液滴 $d$(0.5) 的最佳范围为30～120 μm。2个检测距离所得的结果中，$d$(0.5) 均在27～51 μm，说明所有制剂的雾滴都在最佳范围内。




◆—$d$(0.1)；●—$d$(0.5)；▲—$d$(0.9)。

**图1　触发力与雾滴粒径的关系**（$n$=3）

Fig.1　The Relationship between Triggering Force and Droplet Size ($n$=3)

根据各鼻喷雾剂批内与批间雾滴粒度分布的各特征值［$d$(0.1)、$d$(0.5)、$d$(0.9)、span］的变异系数（SD）可知，在粒度分布的重现性方面，鼻喷雾剂①的仿制药（B厂）劣于参比制剂（A厂），而鼻喷雾剂②的仿制药（D厂）优于参比制剂（C厂）。表1数据表明，仿制药（B厂和D厂）的span值分别小于对应的原研药（A厂和C厂），说明仿制药的雾滴粒径更均匀。

**2.2** 喷雾模式与喷雾形态

**2.2.1** 测定方法

参考FDA在鼻喷雾剂生物等效性指导原则[7]中推荐的方法，本研究采用自动触发的非冲击法测定原研药和仿制药的喷雾模式和喷雾形态。测试由SprayVIEW喷雾测试系统和ProverisVereo自动触发器共同完成。喷雾模式和喷雾形态的测试步骤与喷雾液滴粒径及分布的测试步骤相同。每种鼻喷雾剂各测试9次（各取3瓶，每瓶平行测试3喷），其中喷嘴距

**表1　不同批次鼻喷雾剂的雾滴粒度分布测定结果**（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）

Tab.1　Particle Size Determination Results of Different Batches of Nasal Sprays ($\bar{x}\pm s$, $n$=3)

| 检测距离/cm | 批内/批间 | 样品来源 | $d$(0.1)/μm | $d$(0.5)/μm | $d$(0.9)/μm | span | <10 μm雾滴的占比/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 批内 | A厂 | 16.78±0.07 | 36.73±0.66 | 51.33±1.27 | 0.94±0.02 | 2.57±0.15 |
| | | B厂 | 20.46±5.40 | 38.67±3.52 | 52.76±3.10 | 0.84±0.13 | 2.25±1.33 |
| | | C厂 | 23.72±0.65 | 44.70±2.40 | 77.25±11.16 | 1.19±0.20 | 1.96±0.44 |
| | | D厂 | 26.80±0.69 | 45.40±2.26 | 66.21±10.03 | 0.87±0.20 | 0.62±0.23 |
| | 批间 | A厂 | 17.03±1.49 | 37.01±1.21 | 53.93±3.24 | 0.97±0.05 | 2.53±0.13 |
| | | B厂 | 19.13±1.46 | 38.21±1.41 | 54.92±3.60 | 0.94±0.09 | 2.59±0.54 |
| | | C厂 | 23.75±2.51 | 44.03±3.90 | 74.26±9.91 | 1.14±0.08 | 1.81±0.44 |
| | | D厂 | 25.16±1.53 | 44.15±3.33 | 70.85±14.97 | 1.02±0.28 | 0.89±0.27 |
| 3 | 批内 | A厂 | 14.10±0.03 | 26.69±0.13 | 44.26±0.53 | 1.13±0.01 | 3.17±0.07 |
| | | B厂 | 15.33±1.80 | 27.07±2.02 | 41.96±3.33 | 0.98±0.03 | 2.43±1.19 |
| | | C厂 | 20.98±0.87 | 50.91±7.56 | 113.42±16.12 | 1.81±0.13 | 0.60±0.31 |
| | | D厂 | 19.90±0.81 | 44.88±5.30 | 95.32±13.86 | 1.67±0.11 | 0.97±0.09 |
| | 批间 | A厂 | 14.25±0.05 | 27.30±0.87 | 44.79±2.16 | 1.12±0.03 | 3.24±0.10 |
| | | B厂 | 15.30±0.31 | 28.40±1.29 | 46.88±4.72 | 1.11±0.11 | 2.46±0.27 |
| | | C厂 | 20.07±1.08 | 47.92±4.99 | 105.76±13.76 | 1.79±0.08 | 0.93±0.38 |
| | | D厂 | 19.94±0.17 | 41.84±2.66 | 83.27±10.68 | 1.50±0.15 | 0.95±0.02 |

离激光束，在喷雾模式检测时设置为 3 和 6 cm 处，在喷雾形态检测时设置为 6 cm。仪器参数设置如表 2 所示。喷雾模式测试结果以椭圆比和喷雾面积表示。喷雾形态测试结果以喷雾角度和喷雾宽度表示。

**表 2 测定喷雾模式和喷雾形态的仪器参数设置**

Tab.2 The Parameter Settings for Determination of Spray Pattern and Plume Geometry

| 检测项目 | 参数名称 | 鼻喷雾剂① | | 鼻喷雾剂② | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 喷嘴距激光束 3 cm | 喷嘴距激光束 6 cm | 喷嘴距激光束 3 cm | 喷嘴距激光束 6 cm |
| 喷雾模式 | 相机位置 | 6.0 | 6.5 | 13.0 | 22.0 |
| | 相机高度 | 15.0 | 20.0 | 14.0 | 24.0 |
| | 镜头光圈 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| | 激光位置 | 6.0 | 6.0 | 10.1 | 10.1 |
| | 激光高度 | 5.5 | 5.5 | 6.0 | 6.0 |
| 喷雾形态 | 相机位置 | — | 20.0 | — | 26.0 |
| | 相机高度 | — | 6.5 | — | 15.0 |
| | 镜头光圈 | — | 2.0 | — | 2.0 |
| | 激光位置 | — | 5.5 | — | 10.1 |
| | 激光高度 | — | 6.0 | — | 6.0 |

### 2.2.2 喷雾模式的测定结果

椭圆比是对喷雾形状的描述参数，喷雾面积是对喷雾轮廓尺度的描述参数。椭圆比越接近 1，表示喷雾形状越接近于圆形，各个方向的喷雾分布越均匀，越利于制剂在鼻腔内的分布。由表 3 可知，2 类鼻喷雾剂原研药与仿制药的椭圆比差异较小，均小于 1.5。如图 2、3 所示，全部样品的重心（长径与短径的交点）都落在喷雾面积的内部，喷雾形状都较规则。表 3 的数据表明，原研药与仿制药的喷雾面积有较显著的差异，其中 A 厂大于 B 厂，C 厂小于 D 厂。

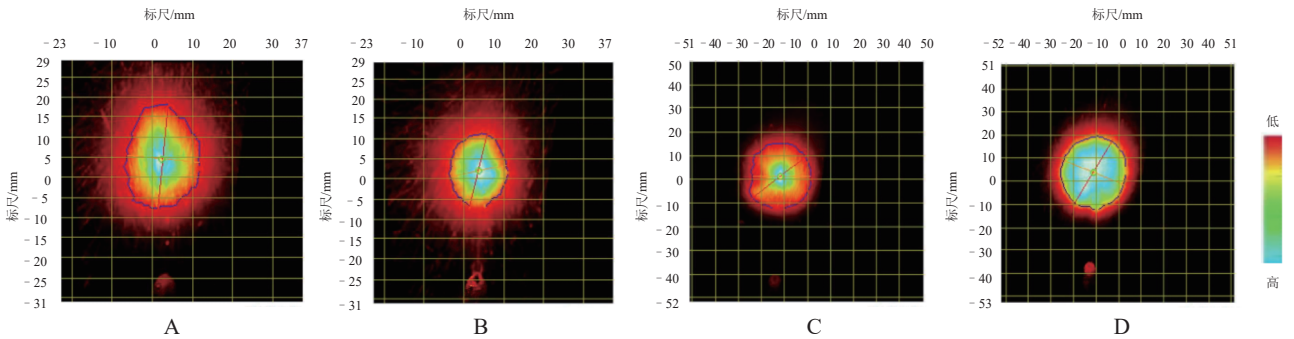
### 2.2.3 喷雾形态的测定结果

根据喷雾形态中的喷雾角度与喷雾宽度，可以预测鼻喷雾剂在鼻腔内的递送、沉积情况。喷雾角度和喷雾宽度越小，鼻喷雾剂越能以更高的剂量穿透鼻中庭，降低药物在前庭与中庭的沉积，有利于药物在深鼻腔的沉积[6]。由表 4 可知，A 厂和 B 厂样品的喷雾角度为 20° ～ 24°，C 厂和 D 厂喷雾角度

**表 3 不同批次鼻喷雾剂的喷雾模式测定结果（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）**

Tab.3 Spray Pattern Determination Results of Different Batches of Nasal Sprays ($\bar{x}\pm s$, $n$=3)

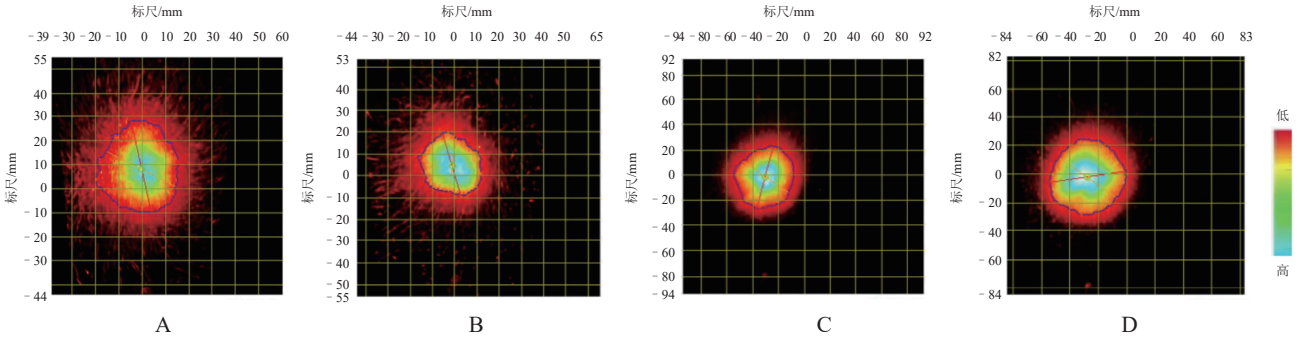
| 批内 / 批间 | 样品来源 | 喷嘴距光束 3 cm | | 喷嘴距光束 6 cm | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 椭圆比 | 面积 /mm$^2$ | 椭圆比 | 面积 /mm$^2$ |
| 批内 | A 厂 | 1.329±0.044 | 302.7±50.7 | 1.303±0.019 | 935.2±40.3 |
| | B 厂 | 1.360±0.130 | 203.2±20.7 | 1.410±0.150 | 678.0±39.7 |
| | C 厂 | 1.176±0.056 | 644.6±10.9 | 1.271±0.079 | 1 571.3±291.0 |
| | D 厂 | 1.130±0.016 | 751.5±54.0 | 1.160±0.005 | 2 117.7±95.1 |
| 批间 | A 厂 | 1.353±0.044 | 368.3±53.2 | 1.327±0.055 | 1 012.5±190.4 |
| | B 厂 | 1.338±0.044 | 214.2±23.2 | 1.341±0.061 | 696.9±109.3 |
| | C 厂 | 1.183±0.018 | 630.7±12.4 | 1.263±0.061 | 1 692.9±166.3 |
| | D 厂 | 1.140±0.009 | 754.5±26.1 | 1.195±0.031 | 2 102.9±74.9 |




A—A 厂样品；B—B 厂样品；C—C 厂样品；D—D 厂样品。

**图 2 4 种鼻喷雾剂的喷雾模式（3 cm）**

Fig.2 Spray Patterns of Four Nasal Sprays (3 cm)




A—A 厂样品；B—B 厂样品；C—C 厂样品；D—D 厂样品。

**图 3　4 种鼻喷雾剂的喷雾模式**（6 cm）

Fig.3　Spray Patterns of Four Nasal Sprays (6 cm)

为 45° ～ 47°。每种鼻喷雾剂的喷雾形态均为扇形，如图 4 所示。

## 3　讨论

### 3.1　雾滴粒度分布的影响因素分析

雾滴粒度分布常采用激光衍射粒度仪检测[11]。FDA 要求雾滴粒度分布须在 2 个检测距离下，一般为 2 ～ 7 cm，2 个距离至少间隔 3 cm，且在喷雾稳定阶段进行测定，因此本研究选取了 3 和 6 cm 的检测距离。在 2 个检测距离下，2 类鼻喷雾剂的 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 的变化趋势不同，可能是因为鼻喷雾剂①液滴粒径较小，随着检测距离的增加，雾滴碰撞融合的时间增加，更多较小的雾滴融合成为较大的雾滴，使得在 6 cm 处测得的粒径大于在 3 cm 处的检测结果。而鼻喷雾剂②有部分雾滴粒径较大，随着测量距离的增加，大粒径的雾滴发生沉降，逸出测量区域，故导致 $d(0.9)$ 显著变小。另外，随着测量距离的增加，雾滴的分布跨度显著性变小，

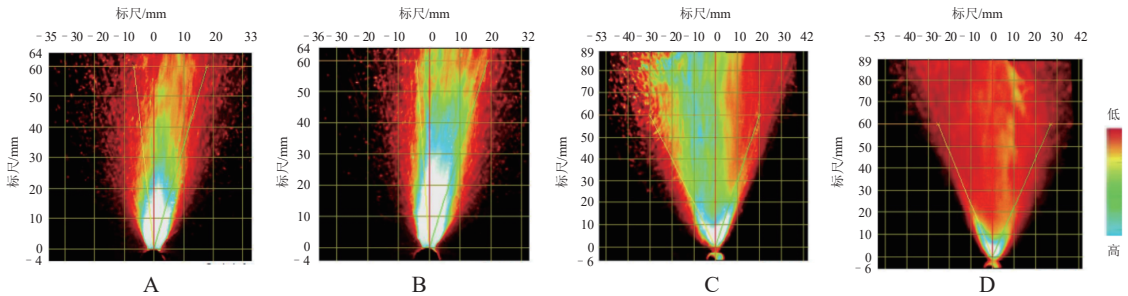
**表 4　不同批次鼻喷雾剂的喷雾形态测定结果**（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）

Tab.4　Plume Geometry Determination Results of Different Batches of Nasal Sprays ($\bar{x}\pm s$, $n$=3)

| 批内 / 批间 | 样品 | 喷雾角度 /（°） | 喷雾宽度 /mm |
|---|---|---|---|
| 批内 | A 厂 | 23.1±1.3 | 24.68±1.46 |
| | B 厂 | 19.7±3.0 | 20.95±3.32 |
| | C 厂 | 47.5±1.7 | 52.95±1.94 |
| | D 厂 | 44.6±1.3 | 49.39±1.58 |
| 批间 | A 厂 | 24.0±2.2 | 25.75±2.46 |
| | B 厂 | 21.3±3.5 | 22.76±3.89 |
| | C 厂 | 47.3±1.9 | 52.65±2.36 |
| | D 厂 | 47.3±3.4 | 52.69±4.08 |

这一变化趋势与 TROWS 等[12]的研究结果一致。DAYAL 等[13]的研究表明，较远的测量距离会导致较多的雾滴逸出测量区，不能真实反映产品的雾滴粒度分布，故认为较短的测量距离可以更好地反映产品的粒度分布。

由于 $d(0.1)$ 与 $d(0.9)$ 较易被偶然因素影响，通




A—A 厂样品；B—B 厂样品；C—C 厂样品；D—D 厂样品。

**图 4　4 种鼻喷雾剂的喷雾形态测定结果**

Fig.4　Plume Geometry Determination Results of Four Nasal Sprays

常以 $d(0.5)$ 作为主要评价指标[14]。由表 1 可知，在 3 cm 处测量，A 厂样品的 $d(0.5)$ 小于 B 厂样品，C 厂样品的 $d(0.5)$ 大于 B 厂样品。相关的研究[10,13]表明，雾滴的粒径主要受处方、喷雾装置和驱动参数等因素影响。本研究固定了触发参数、检测距离等参数。调研发现 2 类产品的原研药和仿制药的处方成分一致，但经过流变仪测定黏度，观察到 A、B 厂样品的黏度分别为 15 和 23 mPa·s；C、D 厂样品的黏度分别为 29 和 27 mPa·s。A 和 B 厂样品的黏度相差较大，可以通过调节仿制药处方中各成分的占比，例如改变羧甲纤维素的比例，以达到和原研药更为相近的喷雾特性。C 和 D 厂样品的黏度相差较小，但雾滴的粒度分布有明显差异，可能是由于喷雾装置的差异性导致的，例如喷嘴孔口径对喷射的液滴大小有影响，因为直径、形状和长度的改变会影响液滴的压缩力、摩擦力和喷射速度，仿制药厂家可以通过调控喷雾装置来达到和原研药喷雾特性一致的目的。

与 A 厂样品相比，B 厂样品的批内、批间重复性较差，D 厂样品的重复性优于 C 厂样品，这可能与喷雾装置的品质有关。

**3.2** 喷雾模式和喷雾形态的影响因素分析

喷雾模式与喷雾形态的测定常用非冲击法[6]，利用激光高速摄影技术结合自动触发方式，能较便捷地获得和分析数据。FDA 对于喷雾模式的测定，要求必须选择 3 ～ 7 cm、间隔至少 3 cm 的 2 个距离[7]。常选择 3 与 6 cm 作为喷雾模式的测量距离。喷雾形态作为喷雾模式的补充，常选择与喷雾模式相同的测量距离[7—8]。但与喷雾模式不同，喷雾形态测量仅需要单一距离下的各参数数值。由于喷雾形态在 3 cm 处没有变化，并且从解剖学角度考虑 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 作为喷雾形态的测量距离[6]。2 类鼻喷雾剂的仿制药与原研药相比，喷雾面积和喷雾角度有一定差异，椭圆比基本一致。

现有研究[5]表明，影响鼻喷雾剂的椭圆比主要与装置喷嘴孔的形状决定，若想获得较为理想的雾滴分布，需把控装置的质量。喷雾面积和喷雾形态主要受配方中的黏度、喷雾泵以及鼻喷雾器的驱动参数等影响[5,12,15]。其中，产品的黏度和喷雾泵的类型影响较大[13,15—17]；对于同类品种来说，黏度越高，则喷雾面积越小，喷雾角度和宽度越小。在本研究中，原研药和仿制药的喷雾面积和黏度的相关性和已有报道一致。DAYAL 等[13]研究了 8 种不同类型的喷雾泵对喷雾模式的影响，结果表明高黏度泵、倒立泵、HV90 型泵等产生的喷雾面积会远大于其他泵，例如窄角泵、HV60 型泵和广角泵等。仿制药可以通过挑选与原研药性能相似的喷雾泵以及调整处方中各成分的比例、改变黏度等，接近原研药的质量。

**3.3** 喷雾特性对药物沉积的影响

相关解剖学研究表明[18]，鼻腔可分为鼻前庭、呼吸区和嗅区，其中鼻前庭被鳞状和角化的皮脂腺上皮所覆盖，药物难以渗透，通常不作为药物吸收部位。呼吸区是鼻腔的最大部分，其黏膜占鼻黏膜总面积的 80%以上，且血管化程度高，是鼻腔药物递送系统最重要的部位，同时也是局部给药的靶部位。嗅区位于鼻腔顶部，黏膜的表面积很小，但嗅区作为中枢神经系统唯一直接暴露于外部环境的部分，是药物绕过血脑屏障进入脑脊液最直接的途径。本研究中，4 种鼻喷雾剂为局部用药，靶部位为呼吸区。研究表明，喷雾角度和雾滴粒度分布是影响鼻喷雾剂沉积位置的关键因素[19]。FOO 等[20]的研究显示，当喷雾角度从 62° 减小到 29° 时，呼吸区的沉积从 62%增加到 90%，原因是较小的喷雾角度可以使雾滴更易穿过鼻瓣膜，进入呼吸区。但 GUO 等[21]的研究结果显示，喷雾角度较大的处方，呼吸区的沉积量较高，原因是喷雾角度较小的处方黏度较大，形成的雾滴粒径为 198.7 μm，沉积于鼻前庭。本研究中 4 种制剂的 $d(0.5)$ 为 27 ～ 51 μm，A 厂至 D 厂样品的喷雾角度分别为 24°、21°、47°、47°。4 种制剂的雾滴粒径均在推荐范围内，未出现超范围的大液滴，参考 FOO 等[20]关于不同喷雾角度在呼吸区沉积量的研究结果，预测 4 种制剂在呼吸区的沉积率均大于 70%。

综上所述，在雾滴粒径满足要求的情况下，较小的喷雾角度更加有利于药物在呼吸区的沉积，但黏度的增大可能会阻碍药物从制剂中扩散[18]，影响疗效。故应综合考虑药用部位、药物性质、应用场

景等设计鼻喷雾剂的喷雾特性。

### 3.4 研究前景

国内传统鼻腔喷雾剂的开发和研究始终围绕着ChP 2020年版规定的鼻用制剂质量控制的关键属性而展开，仿制药与原研药的一致性评价项目仍以理化特性、有关物质、含量、递送剂量为主。鼻用喷雾剂的喷雾特性直接关系到雾滴在鼻腔通道内的沉降与分布，进而关系到鼻用喷雾剂的生物利用度。所以，喷雾特性是鼻用喷雾剂体内体外相关性研究的重要参数。

本研究对2类混悬型鼻喷雾剂的原研药和仿制药进行了喷雾特性一致性的初步研究和比较，为后续考察处方工艺及喷雾装置设计对喷雾特性的影响、加快国内鼻喷雾剂的开发研究、完善国内鼻喷雾剂的制剂特性的质量评价系统，收集了数据，提供了参考依据。

## 参考文献：


[1] 杨世霆, 李　华, 金　方. 鼻腔给药的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2001, **32**(6): 280-284.

[2] 侯惠民, 王　浩. 现代药物制剂中的高新技术 [J]. 中国药学杂志, 1997, **32**(11): 39-43.

[3] DAHLIN M, JANSSON B, BJORK E. Level of dopamine in blood and brain following nasal administration to rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **14**(1): 75-80.

[4] 王　峰, 蒋新国. 鼻粘膜作为脑内递药途径的研究进展 [J]. 药学学报, 2001, **36**(8): 636-640.

[5] GUO C, DOUB W H. The influence of actuation parameters on in vitro testing of nasal spray products [J]. *J Pharm Sci*, 2006, **95**(9): 2029-2040.

[6] 于　铎, 孙　影, 申　欣, 等. 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 [J]. 药学学报, 2022, **57**(7): 2032-2040.

[7] FDA. Guidance document: bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. [2023-05-15]. https://www.fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalence-studies-nasal-aerosols-and-nasal-sprays-local-action.

[8] FDA. Guidance document: nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products-chemistry, manufacturing, and controls documentation [EB/OL]. [2023-05-15]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda -guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and.

[9] 钟潇骁, 曹　雯, 杨必勇. 布地奈德鼻喷雾剂粒度分布的测定及一致性分析 [J]. 中国药房, 2017, **28**(18): 117-120.

[10] 赵荣军, 陈红叶, 陈祝霞, 等. 鼻喷雾剂雾滴粒径的一致性分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 539-542.

[11] 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**(2): 195-219.

[12] WINGROVE J, SWEDROWSKA M, SCHERLIEB 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.

[13] DAYAL P, SHAIK M S, SINGH M. Evaluation of different parameters that affect droplet-size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec [J]. *J Pharm Sci*, 2004, **93**(7): 1725-1742.

[14] 邓春丽, 王晓飞, 沙先谊, 等. 三七总皂苷鼻腔喷雾剂的喷雾特性考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(9): 970-984.

[15] GUO C, STINE K, KAUFFMAN J, *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.

[16] SUMAN J D, LAUBE B L, 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**(4): 510-521.

[17] SUMAN J D, LAUBE B L, LIN T C, *et al*. Validity of *in vitro* tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition [J]. *Pharm Res*, 2002, **19**(1): 1-6.

[18] 胡筱芸, 岳　霄, 吴传斌, 等. 鼻腔药物递送的影响因素和提高递送效率的设计策略 [J]. 浙江大学学报（医学版）, 2023, **52**(3): 328-337.

[19] 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.

[20] FOO M Y, CHENG Y S, SU W C, *et al*. The influence of spray properties on intranasal deposition [J]. *J Aerosol Med*, 2007, **20**(4): 495-508.

[21] GUO Y, LAUBE B, DALBY R. The effect of formulation variables and breathing patterns on the site of nasal deposition in an anatomically correct model [J]. *Pharm Res*, 2005, **22**: 1871-1878.