

中药喷雾剂的研究进展及在产品开发中的应用

冯松浩¹, 许浚^{1,3,4}, 王月红², 许珊珊¹, 张笑敏¹, 张铁军^{3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

3. 天津药物研究院, 天津 300193

4. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室(天津), 天津 300193

摘要: 喷雾剂以其独特的给药形式, 极大地方便了患者的口腔、皮肤及腔道黏膜用药, 在治疗局部、全身性疾病等方面有着广泛的临床应用。中药喷雾剂将传统医药和现代制剂工艺、技术相结合, 在近年来发展迅速。中药喷雾剂产品众多, 但从整体而言, 产品的技术水平不高, 在处方设计、质量控制等方面存在诸多问题。通过查阅近年来喷雾剂的相关文献, 从中药喷雾剂的产品开发现状、喷雾剂的制备工艺和质量控制等方面进行综述, 以期对中药喷雾剂的研究提供新的思路, 为更好地开发中药喷雾剂产品提供参考。

关键词: 中药喷雾剂; 制备工艺; 质量控制; 产品研发; 现代制剂

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)05-1037-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.030

Research progress on Chinese materia medica spray and its application in product development

FENG Song-hao¹, XU Jun^{1,3,4}, WANG Yue-hong², XU Shan-shan¹, ZHANG Xiao-min¹, ZHANG Tie-jun^{3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine (Tianjin), Tianjin 300193, China

Abstract: Spray with its unique form of administration, greatly facilitates the patients in the oral cavity, skin, and mucous membrane of the drug delivery. And it has been widely used in the treatment of local and systemic diseases in clinical application. Chinese materia medica (CMM) spray combined with traditional medicine and modern preparation technology and technique has developed rapidly in recent years. The number of researches and development products of Chinese materia medica spray is numerous, but on the whole, the technical level of the products is low and many problems exist in the prescription design, quality control, etc. By consulting the relevant literature of recent years, this paper reviewed the current situation of product development, preparation technology, and quality control of CMM spray, in order to provide new ideas for the research of spray, and to provide a reference for the better development of CMM spray products.

Key words: Chinese materia medica spray; preparation technology; quality control; research and development of product; modern preparation

喷雾剂是指将药物或与适宜辅料置于密闭容器内, 使用时借手动泵等方式将内容物呈雾状物释出, 用于肺部吸入或喷至腔道黏膜及皮肤等部位的药物制剂^[1]。喷雾剂具有独特的剂型优势,

首先可避免肝脏首关效应, 起效迅速; 其次具有靶向给药的特点, 一些小分子药物通过鼻腔给药可透过血脑屏障, 用于神经系统性疾病的治疗^[2-3]; 同时喷雾剂还具有给药方便、毒副作用小、方便

收稿日期: 2016-11-05

作者简介: 冯松浩(1990—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药新剂型的研发。Tel: (022)23006843 E-mail: fengsonghao0605@163.com

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

携带等优势；与气雾剂相比，喷雾剂不含有抛射剂，也不需要特殊的耐压容器，生产技术和成本要求低。

中药喷雾剂是以中药为原料，在祖国传统医药学的指导下，经现代中药提取纯化工艺及制剂技术加工而成。中药喷雾剂在临床中应用广泛，具有广阔的发展潜力，但从整体而言，目前中药喷雾剂的研究开发仍处于薄弱环节，技术水平较低，处方配比、质量评价等方面存在诸多问题。本文从喷雾剂的产品开发、制备工艺、质量评价等方面结合中药喷雾剂的应用进行综述，以更好地提高中药喷雾剂的研究水平，促进中药喷雾剂新产品的开发。

1 中药喷雾剂产品开发现状

近年来，随着喷雾剂制备技术和工艺的不断进步、新的药用辅料的运用以及产品质量控制水平的提升，更多的中药喷雾剂上市销售，中药喷雾剂在临床应用中显现出独特的作用和优势^[4]。从国家食品药品监督管理局（CFDA）相关数据库查询，截至目前，全国共有 40 余种中药喷雾剂产品上市销售，其中舒咽清喷雾剂和滴通鼻炎水喷雾剂为中药保护品种。从产品类型分布来看，种类涵盖范围广，治疗的适应证多，以治疗口腔、鼻腔、咽喉疾病较多，外用喷雾剂多用于治疗水火烫伤、风湿骨痛、跌打损伤及皮肤病等，此外还用于治疗感冒、妇科疾病、痔疮等，急救的喷雾剂品种多用于治疗心血管疾病。具体上市品种见表 1。

表 1 中药喷雾剂上市品种
Table 1 Listed varieties of CMM spray

喷雾剂	生产企业	给药部位	主要辅料	规格/mL (每瓶)	功能主治
益鼻	广西欢宝	鼻腔	聚山梨酯-80、甘油、对羟基苯甲酸乙酯	10、15	用于鼻塞不通或因鼻塞所致的嗅觉障碍、头晕、头痛等症
酸痛	厦门美商	外用	未注明	20、50、80、150	用于扭伤、劳累损伤、筋骨酸痛等症
烧伤	浙江康恩贝	外用	乙醇	40	用于轻度水、火烫伤
	华北制药	外用	乙醇	40、500	用于轻度水、火烫伤
	荆州津奉	外用	乙醇	40、500	用于轻度水、火烫伤
口洁	广州白云山	口腔	羟苯乙酯、枸橼酸钠、枸橼酸钾、乙酰碘氨酸钾、甘油、香精、乙醇	15、20	用于口舌生疮及牙龈、咽喉肿痛
黄虎	江苏天济	外用	未注明	20、60	用于中小面积浅 II 度烧伤、皮肤创伤等症
鼻宁	百花医药	鼻腔	山梨酸、氯化钠、聚山梨酯-80	10、15	用于急、慢性鼻炎和过敏性鼻炎
肿痛舒	贵州维康子帆	外用	未注明	30	用于跌打损伤等症
咽喉宁	仁德千福	咽喉	未注明	20	用于咽痛、咽干等
心痛舒	广州华南	舌下	未注明	4、10	用于冠心病、心绞痛的治疗和改善心电图异常
心痛宁	北京同仁堂	舌下	未注明	10	用于胸痹心痛，遇寒发作，舌暗或有瘀斑者
新力正骨	成都利尔	外用	未注明	15、30	用于骨折，脱臼等症
速效心痛	包头中药	舌下	未注明	10	用于偏热型轻、中度胸痹心痛
舒咽清	桂林三金	口腔	未注明	20、30	用于风热急喉痹
烧烫宁	成都民意	外用	未注明	20、50、100	用于小面积水火烫伤
烧伤净	北京同仁堂	外用	药用乙醇、聚山梨酯-80、苯甲醇	10、20、40、60、130	用于轻度水火烫伤
伤科灵	贵州恒霸	外用	未注明	20、30、50、60、70	用于软组织损伤、骨伤等疾病
伤复欣	贵州神奇	外用	未注明	10、50、100	用于浅 II 度烧烫伤
热感清	养生堂	鼻腔	未注明	10	用于风热感冒
口腔炎	沈阳红旗	口腔	未注明	20	用于口腔炎、口腔溃疡
	江西珍视明	口腔	未注明	10	用于口腔炎、口腔溃疡
	黑龙江天龙	口腔	未注明	20	用于口腔炎、口腔溃疡
口鼻清	贵州神奇	口腔、鼻腔	未注明	10	用于外感风热、鼻塞流涕、咽喉肿痛

续表 1

产品名称	生产企业	给药部位	主要辅料	规格/mL (每瓶)	功能主治
开喉剑	贵州三力	口腔	未注明	10、20、30	用于急、慢性咽喉炎和扁桃体炎等症
九味羌活	江西普正	外用、口腔	未注明	20	用于风寒感冒、轻度牙龈肿痛
金喉健	贵州宏宇	口腔、咽喉	乙醇	10、20	用于咽痛、咽干等症
筋骨伤	贵州远程	外用	未注明	100、25	用于软组织损伤
感冒欣	湖南爱民	鼻腔	未注明	10、15	用于感冒发热等症
妇肤康	贵州良济	外用、阴部	未注明	30、50、100	用于阴道炎及皮肤瘙痒
复方青蒿	昆药集团	外用	二甲基亚砷、丙二醇、乙醇	5、15、20、50	用于炎性外痔、血栓性外痔
复方丹参	通化白山	口腔	未注明	8	用于胸中憋闷，心绞痛
川苏救心	吉林吉尔吉	舌下	未注明	10	改善心绞痛症状
冰连清咽	华润三九	咽喉	未注明	15	用于急、慢性咽炎
鼻炎通	国药集团	鼻腔	亚硫酸氢钠、苯甲醇、乙醇、 聚山梨酯-80	10	用于急、慢性鼻炎
柏梳祛湿	贵州浩诚	阴部	未注明	30、90	用于阴道炎
双虎肿痛宁	葵花药业	外用	乙醇	30、60、80	用于跌打损伤、风湿关节痛等
开喉剑 (儿童型)	贵州三力	口腔	未注明	10、15	用于急、慢性咽喉炎、扁桃体炎等
复方川贝 清喉	成都民意	咽喉	未注明	20	改善急性咽炎症状
滴通鼻炎水	广西厚德	鼻用	吐温-80、甘油、羟苯乙酯	10、15	改善各类鼻炎症状
复方一枝 黄花	贵州百灵	鼻腔、口腔	甜菊素、山梨酸钾	15、25	用于上呼吸道感染及口腔炎症
复方延胡索	万邦天诚	口腔	未注明	10、20	用于治疗牙痛
复方熊胆 通鼻	重庆科瑞	鼻腔	乙醇、山梨酸、甜蜜素、氢 氧化钠	15	用于急性鼻炎
伤风净	合肥凯华	鼻腔	未注明	5、10、15	用于感冒引起的鼻塞，流涕

2 制备工艺

根据喷雾剂内容物的不同可分为溶液型喷雾剂、乳液型喷雾剂、混悬型喷雾剂。喷雾剂的制备需根据药物本身的溶解性能、毒副作用及其他理化性质选择合适的类型及制备工艺。易溶性药物可直接与基质辅料混匀即可，而难溶性药物需通过使用增溶剂、制备微乳等增溶技术进行增溶。中药喷雾剂的研究首先需解决其原料药的提取和纯化等问题，根据主药性质选择适宜辅料，本文列举了部分中药喷雾剂的制备实例，见表 2。

2.1 溶液型喷雾剂的制备

溶液型喷雾剂药物以分子状态分散在溶剂中形成澄明溶液。此类喷雾剂多以水或不同浓度乙醇溶液为溶媒，增强难溶性药物的溶解性能成为此类型制剂研究的关键。生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 将具有低溶解度、高渗透特性的药物归为 II 类药物，高溶解度、低渗透性的药物归为 III 类药物，大多数药物包括天然药物的活性成分多属于此 2 类，可根据

药物溶解性能和渗透性能的优劣，选择适宜的增溶方法。

为解决栀子苷低渗透性的问题，宋艳丽等^[16]采用醇质体技术制备了栀子苷醇质体喷雾剂，采用星点设计-效应面法优选处方方案，以包封率为评价指标优选乙醇、大豆卵磷脂、胆固醇的用量，确定最佳用量为胆固醇 0.27 g、无水乙醇 32.55 mL、大豆磷脂 2.28 g，包封率为 (65.80±2.53) %，载药量为 (5.25±0.15) %；采用透射电镜、Zeta 电位仪测定粒径为 (173.40±71.02) nm，Zeta 电位为 (-42.50±8.27) mV；同时采用离体猪鼻黏膜为模型，进行体外透鼻黏膜渗透试验，结果表明栀子苷醇质体经鼻黏膜单位面积渗透量是其脂质体的 2.17 倍、水溶液的 11.03 倍。此外，一些常规的增溶、助溶辅料如聚山梨酯-80、丙二醇等也常用于溶液型喷雾剂的制备，通过优选考察此类辅料的用量来增加难溶性药物的溶解度。王柏桢等^[17]以通过使用增溶剂、助溶剂的方式，采用正交实验设计优化紫草喷雾剂的处方工艺，结果紫草喷雾剂的最佳处

表 2 中药喷雾剂制备实例

Table 2 Preparation examples of CMM spray

中药形式	喷雾剂	原料制备工艺	主要辅料	用药部位	功效
有效部位	辛夷挥发油醇质体 ^[5]	水蒸气蒸馏法	大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇、蒸馏水	鼻腔	治疗鼻炎
	川芎挥发油 ^[6]	水蒸气蒸馏法	聚山梨酯-80、枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液、羟丙甲基纤维素、苯扎溴铵、氯化钠、氢氧化钠	鼻腔	治疗缺血性脑血管疾病
	藤己微乳 ^[7]	加热回流法、有机溶剂萃取	聚山梨酯-80、异丙醇、油酸	外用	主治风湿痹痛、风湿麻木
	芎归鼻用 ^[8]	超临界 CO ₂ 萃取	聚乙二醇 400、Pemulen® TR-1、黄原胶、乙二胺四乙酸	鼻腔	治疗脑动脉硬化等症
提取物	双柏喷雾剂 ^[9]	水提醇沉法	薄荷脑、三氯叔丁醇、甘油、聚乙炔吡咯烷酮	外用	消肿止痛
	辛芷鼻用 ^[10]	水蒸气蒸馏法、渗漉法、大孔吸附树脂纯化法	聚山梨酯-80、山梨酸、氯化钠	鼻腔	治疗鼻塞
	复方玄参 ^[11]	乙醇溶解	乙醇、单糖浆、薄荷脑、水	口腔	主治急、慢性咽喉炎，口腔溃疡和咽喉肿痛
	金山咽速康 ^[12]	超声提取法、加热回流法	纯化水	口腔	治疗咽喉肿痛
	利咽康 ^[13]	水提醇沉法	蒸馏水	口腔	治疗咽喉肿痛、口腔溃疡等症
	山银花 ^[14]	加热回流法	聚山梨酯-80、薄荷脑、蛋白糖	口腔	清热解毒、抗菌消炎
	咽喉消炎 ^[15]	水提醇沉法、水蒸气蒸馏法	苯甲酸钠、蒸馏水	咽喉	清热利咽、滋阴润燥

方工艺为 2%乙醇、20%丙二醇、5%聚乙二醇 600，同时筛选确定聚山梨酯-80 为增溶剂，所制得的喷雾剂制备工艺简单，适宜工业化生产。

2.2 混悬液型喷雾剂的制备

混悬液型喷雾剂是将难溶性药物以微粒状态分散于分散介质中，属于热力学不稳定分散体系。助悬剂、润湿剂是制备混悬液常用的辅料，通过加入适量的助悬剂、润湿剂等辅料，使难溶性药物颗粒在溶液中形成均匀的分散体系。常用的助悬剂包括合成或半合成的高分子材料如微晶纤维素、羟甲基纤维素钠、卡波姆等；润湿剂常用的有非离子型表面活性剂如聚山梨酯类、泊洛沙姆等。

在制备过程中，药物粒径、药液黏度以及助悬剂、润湿剂等辅料的筛选都会对混悬液型喷雾剂的物理稳定性产生重要影响^[18]。肖学成等^[19]以微晶纤维素-羟甲基纤维素钠为助悬剂，采用静剪切力法对

混悬基质的触变行为进行初步研究，采用正交试验设计考察溶胀时间、剪切搅拌速度、搅拌时间对混悬基质触变程度的影响，确定最佳工艺为溶胀 30 min、剪切速率为 5 000 r/min、搅拌 30 min，所制得的混悬基质能够满足喷雾剂制剂要求。陈亮等^[20]重点考察了药物微粒工艺对制备混悬液型喷雾剂的影响，优化高压均质工艺对丙酸氟替卡松进行微粒化处理，优选微粒化工艺为均质压力 50 MPa、循环 6 次、混悬液药物质量分数 10%，丙酸氟替卡松粒径为 $(2.964 \pm 0.165) \mu\text{m}$ ；采用喷雾粒径测定仪、激光图像系统进行喷雾特性的研究，结果表明其雾滴粒径、喷射模式及喷雾几何学均符合美国药典的要求。

2.3 乳液型喷雾剂的制备

乳液型喷雾剂为 2 种或 2 种以上的不相混溶的液体混合后形成的非均匀的液体分散体系。根据形成的乳液滴粒径大小的不同，又可分为普通乳、亚

微乳、微乳。乳剂作为优良的药物载体,在喷雾剂中应用广泛,其中以微乳型喷雾剂较为常见,微乳不仅可以增强药物的溶解性、渗透性而且具有靶向作用,提高药物的生物利用度^[21-22]。

以挥发油为代表的脂溶性较强的中药活性成分,其水溶性较差,将其制备成乳液型喷雾剂有利于增加药物溶解性,提高药物的物理稳定性,充分发挥药物疗效。陈丽娟等^[23]为提高挥发油类成分在麝冰菖喷雾剂中的稳定性,选取聚山梨酯-80 作为表面活性剂,无水乙醇为助表面活性剂,采用伪三元相图的研究方法,确定表面活性剂、助表面活性剂比例为 3:1 时可使石菖蒲挥发油成分形成稳定的微乳系统,提高了挥发油类成分在溶液中的溶解度。和芳等^[24]将灵丹草中的挥发油类成分制备成 O/W 型微乳喷雾剂,通过实验确定处方为 5%聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯、2%聚山梨酯-80、2%乙醇,与灵丹草挥发油的比例为 9:1,制得的微乳型喷雾剂性质稳定。为增加药物的溶解度,提高制剂稳定性,Cirri 等^[25]将亲脂性药物希波酚制备微乳型喷雾剂,采用伪三元相图的研究方法确定油相油酸聚乙二醇甘油酯 (Labrafil M1944)、表面活性剂丙二醇双癸酸酯 (Labrafac PG)、助表面活性剂乙二醇单乙基醚 (Transcutol)、水相丙二醇或聚乙二醇 200 的用量分别为 19.33%、36.15%、36.15%、5%,通过对样品进行流变学、稳定性考察,结果表明在 25℃和 4℃环境的 2 个月样品保持良好的物理稳定性,黏度适宜,外观性状清晰、透明、均匀。

2.4 其他类型喷雾剂的制备

除了以上类型喷雾剂外,原位凝胶喷雾剂也在研究中不断发展,根据凝胶性质可分为温敏型^[26-27]、pH 敏感型^[28]、离子敏感型^[29]等。原位凝胶喷雾剂结合了溶液剂和凝胶剂的特点,含药物的高分子材料以溶液形态给药后,在外部环境刺激下发生相变形成半固体凝胶状物质,可长时间黏附于用药部位。常用的温敏型凝胶材料以泊洛沙姆为主,其中泊洛沙姆 407 较为常用,具有生物相容性好、刺激性低、毒性小等特点;pH 敏感型凝胶材料包括卡波姆、壳聚糖及其衍生物等;常用的离子敏感型凝胶材料有去乙酰结冷胶、海藻酸盐等。

在原位凝胶喷雾剂的制备中,原位凝胶所使用的高分子材料的类型及用量、凝胶的黏度、温度以及凝胶时间等都会影响到制剂最终的质量。罗梦颖等^[26]选用温敏型高分子材料泊洛沙姆作为基质,制

备了氨来咕诺鼻用温敏凝胶喷雾剂,处方重点考察泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 的用量,通过测定凝胶温度以及成胶前的黏度优选处方,确定两者最佳配比为 17.0%和 0.9%,结果表明该处方设计和制备工艺切实可行。陈恩等^[28]以卡波姆作为凝胶基质,通过加入羟丙甲基纤维素作为增稠剂,改善卡波姆的凝胶能力和凝胶整体的黏度,制备了柴胡鼻用 pH 敏感型喷雾剂,通过与柴胡鼻用溶液剂的药效学评价实验作对比,结果表明原味凝胶在家兔高热模型中的持续退热效果更好。

3 质量控制研究

中药喷雾剂的质量控制一方面需结合中药自身的特点,根据原料及制剂的制备工艺对药液本身的性质进行全面综合的评价;另一方面需重视对喷雾剂包括喷射角、粒径分布、雾流流速、喷射模式等性质的考察,兼顾专属性和一般性检查,保证制剂质量的均一、稳定。

3.1 药液性质的影响

药物吸收与制剂的稳定与药物自身的理化性质密不可分,如药物的溶解性、渗透性、分子大小、pH 值、粒径大小、晶型、电离度等,这些物理化学性质也直接影响着喷雾剂的处方设计和相关的技术研究。针对不同类型、不同给药部位的喷雾剂,对药液的质控标准也有相应的侧重和差异。

在口腔、舌下给药的喷雾剂中口感问题较为突出。为解决喷雾剂主要存在口感较苦的问题,常加入不同类型的矫味剂、芳香剂等,常用的包括有阿斯巴甜、甘露醇、糖精钠、薄荷脑等。陈鹰等^[30]在聚维酮碘口腔喷雾剂的制备中加入薄荷脑、苹果香精作为矫味剂,口感清凉,有香味,患者易于接受。Kawano 等^[31]采用 HP- β -CD 包合技术解决了马来酸伊索拉定水溶性差,味道苦的问题,制备了性能良好的口腔喷雾剂。

药物的透皮吸收问题在局部外用及经黏膜吸收的喷雾剂中较为突出,成为影响质量的关键。药物相对分子质量、油水分配系数、解离度等对透皮吸收影响较大,此外适量添加促渗剂,可显著增加药物的透皮吸收。Li 等^[32]研究盐酸青藤碱的外用喷雾剂,在处方前研究中考察药物的物理化学性质,测定盐酸青藤碱的 pK_a 为 7.98 ± 0.04 ;油水分配系数 ($\log P$ 值) 为 22.22 ± 0.36 ;水中的饱和溶解度为 (118.8 ± 4.2) mg/mL,在体外渗透研究中发现加入促渗剂氮酮对药物的积累渗透量有明显的改善作

用,最终确定处方中加入 1%的氮酮。王利胜等^[33]采用 Franz 扩散池和离体裸鼠皮肤进行体外透皮实验,考察不同浓度的氮酮对跌打活络微乳喷雾剂中蛇床子素和水杨酸甲酯体外透皮吸收的影响,结果表明制剂中含有的薄荷油、冰片、丙二醇具有促渗作用,氮酮在该制剂中的促渗作用并不突出。

3.2 喷雾装置的影响

喷雾装置作为喷雾剂的重要组成部分,不仅决定着药液的喷量、喷雾次数,而且对雾滴形态、喷雾模式等喷雾特性产生直接影响^[34-35]。药液经喷雾装置喷射后的粒度大小影响着药物在黏膜的均匀分布,在鼻用喷雾剂中雾滴的均匀分布还容易受到鼻腔内纤毛及鼻黏膜的滤过和清除作用的影响^[36-38]。

近年来关于喷雾剂喷雾性能的评价技术手段发展较快,Vecellio 等^[39]采用伽马成像技术,研究喷雾装置对药物在腔道内沉积情况的影响,成像结果表明由于喷雾装置的不同,造成药物在肺部出现部分沉积影响了药物的吸收。Rudman 等^[40]采用锥形束 CT 扫描造影技术(CBCT),研究了鼻用喷雾剂和滴鼻液在鼻腔内的沉积模式,为研究鼻用喷雾剂在鼻腔内的分布模式提供了新的技术支持。邓春丽等^[41]对三七总皂苷鼻用喷雾剂的质量控制进行研究,采用激光粒度仪测定雾滴粒度及分布,采用 Spray VIEW 激光图像技术测定该制剂的喷雾几何学及喷射模式,结果表明该喷雾剂具有良好的喷雾特性。此外,粒子图像测速技术^[42]、高速摄像技术^[43]以及激光相位多普勒测速技术^[44]等新的研究技术的应用,为全面评价喷雾装置的性能提供了技术支持。

4 安全性及刺激性研究

喷雾剂给药部位主要在皮肤、口腔以及鼻腔黏膜等部位,药物对黏膜的刺激性、毒副作用直接关系到喷雾剂的用药安全。曾钰等^[45]采用动物实验对复方芩苍鼻喷雾剂的药效及安全性进行评价,选取豚鼠、新西兰兔分别进行药效学实验和急性毒性反应及局部刺激性反应实验,药效学实验结果显示,给药组豚鼠鼻痒、喷嚏、流涕、呼吸等症状评分明显低于模型组($P<0.01$);所有动物未发生全身性反应及死亡,给药组与空白对照组差异无统计学意义($P>0.05$),表明该制剂具有较高的安全性。王曙东等^[46]对香脚止痛喷雾剂皮肤给药的刺激性、过敏性进行研究,通过动物实验,验证了该制剂无刺激性和致敏作用。何家田等^[47]采用小鼠 sc 给药的方式进行祖师麻止痛喷雾剂的急性毒性实验,结果表

明该制剂 LD_{50} 为 9.78~10.48 mL/kg,在临床中可作为皮肤外用制剂,通过动物皮肤刺激及过敏实验,也验证了该制剂的安全性。赵春艳等^[48]进行柴胡鼻腔喷雾剂的人体耐受性试验,采用随机、开放的单中心临床研究,选择 56 名健康志愿者随机分组,进行单次、连续给药的耐受性试验,结果表明所有受试者未出现严重不良反应,确定每日用量在 1.2 mL (18 g/d) 之内,在 7 d 内耐受性较好。

5 展望

喷雾剂通过定量或非定量阀门控制,在病变部位直接给药,使用方便,在临床中应用广泛^[49-50]。中药喷雾剂在近年来发展迅速,但仍有许多研究工作需要进一步开展,中药喷雾剂需进一步提高制剂的研究水平,将制剂新工艺、新技术充分运用到中药喷雾剂的研究开发中。与此同时中药喷雾剂需建立更加完善的质量控制体系,加强对喷雾装置的性能,如雾滴大小、喷雾模式等的研究。随着制剂新技术的发展和质量控制水平的提高,中药喷雾剂可充分发挥传统中医药的特色,促进中药的二次开发,为现代社会创造更大的社会效益和经济效益。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [2] Nonaka N, Farr S A, Kageyama H, et al. Delivery of galanin-like peptide to the brain: targeting with intranasal delivery and cyclodextrins [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 513-519.
- [3] 李思佳, 杨俊, 陈锋, 等. 经鼻脑靶向给药研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(14): 289-292.
- [4] 李政海, 阮碧芳, 刘大新, 等. 滴通鼻炎水喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(4): 319-322.
- [5] 吴艳丽, 危红华, 张朵朵, 等. 辛夷挥发油鼻腔醇质体喷雾剂的制备及其质量评价 [J]. *中草药*, 2014, 45(10): 1393-1397.
- [6] 闫沁远, 高保英, 汪忠波, 等. 川芎挥发油鼻腔喷雾剂的制备及质量控制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(4): 287-290.
- [7] 叶秀波, 岑帼英. 藤己微乳喷雾剂的制备及其透皮特性的研究 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(4): 48-49.
- [8] 陈燕军, 金日显, 杨洪军, 等. 芎归鼻用喷雾剂的制备及其体外释药与在体吸收特性评析 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(1): 34-37.
- [9] 朱小凤, 魏刚, 何坦, 等. 双柏喷雾剂与双柏喷膜剂制备工艺比较 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(24): 4-6.

- [10] 崔妮, 赵明琴, 尹蓉莉, 等. 辛芷鼻用喷雾剂的制备工艺研究 [J]. 中药与临床, 2010, 1(1): 25-27.
- [11] 左晓春, 冯锁民, 刘君良, 等. 复方玄参口腔喷雾剂的制备与质量检查 [J]. 应用化工, 2011, 40(10): 1748-1750.
- [12] 蔡华, 杨光义, 杜士明, 等. 金山咽速康喷雾剂的制备和质量控制 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 25(8): 703-704.
- [13] 林雪明. 利咽康喷雾剂的质量标准研究 [J]. 海峡药学, 2013, 25(1): 65-67.
- [14] 伍小燕, 刘凡凡, 杜兰哲. 山银花喷雾剂的制备及药理学研究 [J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 252-253.
- [15] 张霞, 陈迎平. 咽喉消炎喷雾剂的制备工艺优选及质量标准研究 [J]. 中国药业, 2010, 19(24): 44-45.
- [16] 宋艳丽, 韩腾飞, 李莎莎, 等. 栀子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的制备及其体外鼻黏膜渗透性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1105-1110.
- [17] 王柏桢, 韩宪忠. 紫草喷雾剂制剂工艺研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(7): 24-25.
- [18] 石远, 仝新勇, 陈亮, 等. 黏度和触发参数对混悬型鼻喷雾剂雾滴粒度分布的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010(12): 899-903.
- [19] 肖学成, 许高新. 正交设计优选混悬型鼻喷雾剂制备工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(8): 32-33.
- [20] 陈亮, 仝新勇, 石远, 等. 丙酸氟替卡松鼻喷雾剂的研制及喷雾特性 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(6): 524-528.
- [21] 赖宝林, 王利胜, 夏祖猛, 等. 微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1906-1910.
- [22] Sintov A C, Levy H V, Botner S. Systemic delivery of insulin via the nasal route using a new microemulsion system: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Controll Rel*, 2010, 148(2): 168-176.
- [23] 陈丽娟, 麦少霞, 张志祖. 麝冰菖喷雾剂中挥发油微乳制备的研究 [J]. 临床医学工程, 2009, 16(6): 64-65.
- [24] 和芳, 余启荣, 高柏丽, 等. 灵丹油清咽喷雾剂制备工艺的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 660-661.
- [25] Cirri M, Mura P, Mora P C. Liquid spray formulations of xibornol by using self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2007, 340(1): 84-91.
- [26] 罗梦颖, 符旭东, 熊蕊, 等. 氨来咕诺鼻用温敏凝胶喷雾剂处方优化及质量控制 [J]. 中国药师, 2016, 19(2): 262-266.
- [27] Xu X, Shen Y, Wang W, *et al.* Preparation and *in vitro* characterization of thermosensitive and mucoadhesive hydrogels for nasal delivery of phenylephrine hydrochloride [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 998-1004.
- [28] 陈恩, 陈钧, 曹师磊, 等. 柴胡鼻用 pH 敏感型原位凝胶的制备及退热效果评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(9): 666-670.
- [29] 罗洁琦, 沙先谊, 方晓玲. 三七总皂苷离子敏感型鼻用原位凝胶的制备 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1299-1304.
- [30] 陈鹰, 杜蓉, 韩亮. 聚维酮碘口腔喷雾剂的制备 [J]. 中国药师, 2009, 12(9): 1250-1252.
- [31] Kawano Y, Imamura A, Nakamura T, *et al.* Development and characterization of oral spray for stomatitis containing irsogladine maleate [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(12): 1659-1665.
- [32] Li X, Li X, Zhou Y, *et al.* Development of patch and spray formulations for enhancing topical delivery of sinomenine hydrochloride [J]. *J Pharm Scis*, 2010, 99(4): 1790-1799.
- [33] 王利胜, 赖宝林, 吴阳, 等. 氮酮对跌打活络微乳喷雾剂体外透皮吸收影响的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 26-29.
- [34] Saindane N S, Pagar K P, Vavia P R. Nanosuspension based in situ gelling nasal spray of carvedilol: development, *in vitro* and *in vivo* characterization [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(1): 189-199.
- [35] Frank D O, Kimbell J S, Pawar S, *et al.* Effects of anatomy and particle size on nasal sprays and nebulizers [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(2): 313-319.
- [36] 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.
- [37] Cao S, Ren X, Zhang Q, *et al.* In situ gel based on gellan gum as new carrier for nasal administration of mometasone furoate [J]. *Int J Pharm*, 2009, 365(1): 109-115.
- [38] Rygg A, Hindle M, Longest P W. Absorption and clearance of pharmaceutical aerosols in the human nose: effects of nasal spray suspension particle size and properties [J]. *Pharm Res*, 2016, 33(4): 909-921.
- [39] Vecellio L, De Gersem R, Le Guellec S, *et al.* Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers [J]. *Int J Pharm*, 2011, 407(1): 87-94.
- [40] Rudman K L, O'Brien E K, Leopold D A. Radiographic distribution of drops and sprays within the sinonasal cavities [J]. *Am Rhinol Allergy*, 2011, 25(2): 94-97.
- [41] 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): 970-974.
- [42] Fung M C, Inthavong K, Yang W, *et al.* External characteristics of unsteady spray atomization from a nasal

- spray device [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(3): 1024-1035.
- [43] Doughty D V, 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*, 2011, 37(3): 359-366.
- [44] Liu X, Doub W H, Guo C. Evaluation of droplet velocity and size from nasal spray devices using phase Doppler anemometry (PDA) [J]. *Int J Pharm*, 2010, 388(1): 82-87.
- [45] 曾 钰, 韩宪忠, 金蜀蓉. 复方芩苈鼻喷雾剂药效及安全性的初步评价 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(17): 1833-1836.
- [46] 王曙东, 王 争, 刘文雅, 等. 香卿止痛喷雾剂皮肤给药安全性研究 [J]. 解放军药学报, 2014, 30(6): 504-506.
- [47] 何家田, 赵兴红, 张建春, 等. 祖师麻止痛喷雾剂的安全性评价 [J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(2): 110-112.
- [48] 赵春艳, 李国信, 赵丽丽, 等. 柴胡鼻腔喷雾剂 I 期临床耐受性试验 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(2): 124-128.
- [49] 高春升, 吴 伟, 刘大新, 等. 滴通鼻炎水喷雾剂治疗伤风鼻塞 (急性鼻炎) 的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 308-310.
- [50] 刘亚琼, 羊钦裕, 陈 佳, 等. 药物治疗配合开喉剑喷雾剂治疗小儿疱疹性口腔炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1121-1123.