

格隆溴铵吸入喷雾剂的雾化特性研究

葛玉丽¹, 杨敏², 王亚江², 李静^{1*}

1. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

2. 天津药业研究院股份有限公司, 天津 300301

摘要: **目的** 考察格隆溴铵吸入喷雾剂的雾化特性。**方法** 采用激光成像系统和新一代撞击器等测定格隆溴铵吸入喷雾剂的喷雾模式、喷雾形态、递送剂量均一性和空气动力学粒径分布。**结果** 样品的椭圆度均符合美国食品药品监督管理局指导原则建议, 不同样品喷雾模式和喷雾形态同一参数之间 RSD 值均小于 7%, 样品的罐间和罐内递送剂量均一性良好。格隆溴铵吸入喷雾剂与雾化吸入溶液的质量中值、几何标准偏差值基本一致, 在肺内沉积方面上高于雾化吸入溶液。**结论** 格隆溴铵吸入喷雾剂具备良好的雾化特性。

关键词: 格隆溴铵吸入喷雾剂; 喷雾模式; 喷雾形态; 递送剂量均一性; 空气动力学粒径分布

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2459-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.011

Spray characteristics of glycopyrronium bromide inhalation spray

GE Yu-li¹, YANG Min², WANG Ya-jiang², LI Jing¹

1. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: **Objective** To investigate the nebulization characteristics of glycopyrronium bromide inhalation spray. **Methods** A laser imaging system and next generation impactor (NGI) were used to determine the spray pattern, plume geometry, delivery dose uniformity, and aerodynamic particle size distribution (APSD) of glycopyrronium bromide inhalation spray. **Results** The elliptical ratio of glycopyrronium bromide inhalation spray conformed to the FDA guidance principle. RSD values of each sample parameter of the spray pattern and plume geometry were less than 7%. The delivery dose uniformity between and within the cans of the samples was good. MMAD and GSD values of glycopyrronium bromide inhalation spray were basically same as those of atomized inhalation solution, and higher than that of atomized inhalation solution in terms of intrapulmonary deposition. **Conclusion** Glycopyrronium bromide inhalation spray has good atomization characteristics.

Key words: glycopyrronium bromide inhalation spray; spray pattern; plume geometry; delivery dose uniformity; aerodynamic particle size distribution

慢性阻塞性肺疾病是一种以不完全可逆的气流受限和慢性气道炎症为特征的慢性疾病。据世界卫生组织统计, 2019 年, 全球慢性阻塞性肺疾病的患病人数共 4.6 亿左右, 其中我国患病人数高达 1 亿。慢性阻塞性肺疾病成为 2019 年全球第 3 位主要死亡原因, 预计在未来 30 年患病率将持续上升^[1]。吸入治疗是最直接有效治疗慢性阻塞性肺疾病的给药方法^[2]。相比传统的给药方式, 吸入疗法经由患者主动或被动吸入, 药物可直接到达肺部或经肺

部, 起到治疗局部疾病或全身系统疾病的作用, 具有快速、高效和患者依从性好的优势^[3]。

目前临床治疗慢性阻塞性肺疾病的主要药物包括长效毒蕈碱型受体拮抗剂、长效 β_2 受体激动剂和吸入皮质类固醇^[4]。Ferguson 等^[5]研究发现在 48 周内, 格隆溴铵与噻托溴铵相比, 雾化治疗耐受性良好, 患者心脏和整体的安全性、耐受性以及肺功能的改善情况均良好; 格隆溴铵及其衍生物结合毒蕈碱受体后可抑制交感神经引起平滑肌收缩或不

收稿日期: 2023-07-07

作者简介: 葛玉丽 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肺部吸入制剂。E-mail: gyllc2016@163.com

*通信作者: 李静 (1972—), 女, 正高级工程师。E-mail: lijingsmail@163.com

同腺体的分泌, 因此临床用于治疗中重度慢性阻塞性肺疾病^[6]。

已上市的格隆溴铵吸入粉末属于干粉吸入剂, 干粉吸入剂是被动吸入装置, 且对患者吸气流速有一定要求, 吸气流速与药物微粒解聚程度和肺部沉积率相关, 患者的吸气流速和持续时间的差异性会影响药物的有效递送^[7]; 患者难以实现始终良好且一致的吸气流速, 一定程度上会增加递送剂量的不准确性和不稳定性; 若吸气流速过快, 易导致药物颗粒在上气道形成湍流、沉积于口咽部, 降低肺部沉积率^[8]; 且粉末易于受潮, 在临床应用中使用时不当会影响疗效; 因此格隆溴铵吸入粉末一般存在递送效率低、口咽部沉积多和对患者正确使用装置要求高等不足之处。

已上市的格隆溴铵雾化吸入溶液使用的雾化装置是 eFLOW® CS 系统, 属于振动筛网雾化器, 设计用于在潮汐呼吸期间雾化 3 min 左右完成 1 个单次剂量的药物递送^[9], 但 eFLOW 雾化器需要在患者的整个呼吸周期中持续产生气溶胶, 易造成大部分药物在呼气过程中流失, 导致雾化吸入溶液给药效率低下或引起给药剂量不稳定^[10]。每次使用后需清洁, 但筛网的微孔结构容易因药物残留而堵塞, 造成清洁困难, 长期维护不当会导致输出的水雾质量降低或存在微生物污染水雾, 从而损伤筛网或引起肺部感染^[11]。该雾化器价格昂贵, 长期使用易增加慢性阻塞性肺疾病患者的经济负担。

Respimat 吸入器是由德国勃林格殷格翰公司利用软雾生成技术设计的新型雾化装置, 无需抛射剂, 动力来源依靠弹簧机械能^[12], 给药剂量较准确; 与干粉吸入剂相比, 喷雾速度慢, 口咽部沉积少, 可在不损失临床疗效的情况下减少给药剂量, 并增强肺部的药物输送^[13], 提高肺部沉积率; 发射喷雾持续时间相对较长, 药物微粒基本不随呼气呼出, 在很大程度上减少患者制动和吸气程度之间协调不良的影响, 显著提高患者的依从性和易用性^[14]。此外吸入喷雾装置无需额外清洁操作。但 Respimat 装置每次喷出药液仅 15 μL ^[15], 对药物的溶解度有一定要求, 且该装置因具有微孔和微间隙结构, 在药物处方的选择和开发上有一定的局限性。因此, 为实现更好的药械组合、发挥格隆溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效, 有必要开发格隆溴铵的新处方和新剂型。

根据我国的化学药品注册分类中规定的 2.2 类

定义以及 2020 年 12 月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》^[16]中改良型新药的定义, 结合目前格隆溴铵的上市情况, 格隆溴铵吸入喷雾剂应属于 2.2 类改良型新药。本研究开发了格隆溴铵吸入喷雾剂, 根据美国食品药品监督管理局 FDA 指南、《中国药典》2020 年版对吸入喷雾剂的研发要求, 采用激光成像系统和新一代撞击器等方法测定格隆溴铵吸入喷雾剂的喷雾模式、喷雾形态、递送剂量均一性和空气动力学粒径分布, 考察格隆溴铵吸入喷雾剂的雾化特性, 评估其作为改良型新药的研发价值, 以期吸入喷雾剂改良新药的雾化特性研究提供参考。

1 仪器与材料

SparYVIEW 激光成像系统 (Proveris 公司); 滤纸 (1 μm , 76 mm, Pall 公司); LCP5 真空泵、BAC2100R 流量控制器、DUSA 管、新一代级联撞击器 (Copley 公司); 4043H 流量计 (TSI 公司); ME204 电子天平 (Mettler Toledo 公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪 (Agilent Technologies 公司)。

格隆溴铵原料药 (北京伊诺凯科技有限公司, 质量分数 99%, 批号 GL210211); 吸入喷雾剂装置 (Respimat, 勃林格殷格翰公司); 格隆溴铵雾化吸入溶液 (Sunovion Respiratory Development 公司, 批号 YC110); 格隆溴铵对照品 (中国食品药品检定研究院, 质量分数 99.9%, 批号 100022-202106); 其他试剂和试药均为分析纯, 水为注射用水。

2 方法与结果

2.1 吸入喷雾剂的制备

称取处方量 80% 的注射用水, 按照处方组成: 格隆溴铵 0.543 3 mg/mL、柠檬酸 0.1%、依地酸二钠 0.01%、苯扎氯铵 0.01%, 依次称量各组分, 并加入烧杯中, 搅拌溶解, 定容, 用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 4.0, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 无菌操作下灌装至吸入喷雾剂用塑料瓶中, 封盖, 铝壳包覆后, 插入吸入喷雾剂装置后使用, 即得药液质量浓度为 0.544 3 mg/mL、每喷含格隆溴铵 6.0 μg 的格隆溴铵吸入喷雾剂。

2.2 喷雾模式

测量距离选择距离喷嘴 3、6 cm 处^[17], 调节设备参数后, 取 5 支样品, 看到水雾后弃去 3 喷进行试验, 连续测定 3 喷, 通过激光成像系统软件获得相应数据, 喷雾模式见图 1。喷雾模式结果中面积 (Area) 一般用于描述喷雾轮廓尺度, 而椭圆度

(Ovality) 是 D_{\max} 和 D_{\min} 的比率, 用于描述喷雾形状^[18]。FDA 指导原则建议椭圆度比例 1.00~1.30^[19]。距离喷嘴 3、6 cm 喷雾模式的面积分别为 (128.41 ± 6.44) 、 (291.15 ± 16.32) mm², RSD 值分别为 5.01%、5.60%; 椭圆度分别为 (1.16 ± 0.04) 、 (1.10 ± 0.02) , RSD 值分别为 3.86%、1.86%。结果表明, 样品的椭圆度均符合 FDA 指导原则建议; 不同样品同一参数之间 RSD 值均小于 7%, 数据精密度较好。因此, 可认为样品的轮廓尺度较稳定, 喷雾形状正常。

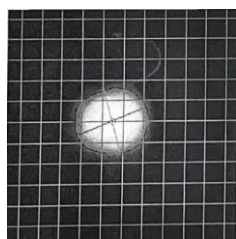


图 1 格隆溴铵吸入喷雾剂的喷雾模式

Fig. 1 Spray pattern of glycopyrrolate bromide inhalation spray

2.3 喷雾形态

测量距离选择距离喷嘴 6 cm 处, 调节设备参数后, 取 5 支样品, 看到水雾后弃去 3 喷进行试验, 连续测定 3 喷, 通过激光成像系统软件获得相应数据, 喷雾形态见图 2。图像处理时需由人工确定喷雾的顶点和边缘, 得到以喷嘴为顶点的锥形区域。喷雾锥形区域的顶端角度称为形态角度, 底端宽度称为形态宽度, 两者是评价喷雾形态的主要参数。喷雾形态的测定结果见表 2。Angle 为 (19.89 ± 1.22) deg, RSD 值为 6.15%; Width 为 (21.12 ± 1.13) mm, RSD 值为 5.35%。结果表明, 同一样品不同喷次之间的形态角度和形态宽度的标准偏差较小; 不同样品同一参数之间 RSD 值均小于 7%, 数据精密度较好。因此, 可认为样品的喷雾形态较稳定。

2.4 递送剂量均一性

2.4.1 罐内递送剂量均一性 按照《中国药典》2020 年版通则 0111 要求, 在样品收集管基座内放置圆形滤纸, 固定于收集管的一端, 基座端口连接真空泵、流量计, 连接测定装置, 调节真空泵使其体积流量为 28.3 L/min ($\pm 5\%$)。取 1 支待测样品, 看到水雾后弃去 3 喷, 将吸入装置插入吸嘴适配器, 撤射 1 次, 抽气 5 s, 取下吸入装置, 重复上述过程, 收集第 2 喷于同一收集管内, 即为 1 个单次剂量。取适量稀释剂清洗收集管内部 (包含滤纸), 取

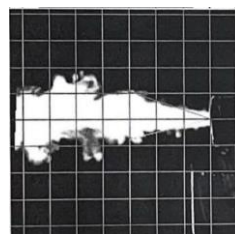


图 2 格隆溴铵吸入喷雾剂的喷雾形态

Fig. 2 Plume geometry of glycopyrrolate bromide inhalation spray

续滤液作为供试品溶液。同法制备第 2、3 个剂量, 以及中间 4 个剂量, 最后 3 个剂量的供试品溶液, 弃去其余各喷。结果平均标示量回收率为 99.80%, RSD 值为 2.76% ($n=10$)。

2.4.2 罐间递送剂量均一性 取 10 支样品, 按照 2.4.1 项下采用的测定装置和方法收集供试品溶液, 其中 3 罐测定第 1 个剂量, 4 罐测定中间剂量, 剩余 3 罐测定最末剂量, 弃去其余各喷。结果平均标示量回收率为 99.88%, RSD 值为 3.23% ($n=10$)。

测定结果表明, 该样品的罐间和罐内递送剂量均一性均符合《中国药典》2020 年版通则 0111 的规定, 且瓶间差异较小, 即样品的递送剂量均一性良好。

2.5 空气动力学粒径分布

新一代撞击器是具有 7 级和 1 个微孔收集器 (MOC) 的新一代级联撞击器, 用于测定吸入制剂的粒径和粒度分布, 利用惯性撞击原理可收集不同直径的微细粒子, 模拟药物颗粒在呼吸道和肺部的沉积情况, 已被多国药典收录用于评价吸入制剂。空气动力学粒径分布的主要参数有微细粒子剂量 (FPD) 即粒径小于 5 μm 的气溶胶药物粒子的质量、微细粒子分数 (FPF) 即粒径小于 5 μm 的累积含量与输出总含量的比例、质量中值 (MMAD) 即累积沉降百分比为 50% 的粒径值和用来衡量粒径分布跨度的几何标准偏差 (GSD)。

按照《中国药典》2020 年版通则 0951 要求, 将收集杯置于托盘内, 并在 MOC 放置滤纸, 托盘安装于底部支架后, 合上盖子, 扳下手柄, 将仪器密封。装置温度控制在 5 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度控制在 40%~65%。将 L 型连接管一端接入撞击器入口, 另一端安装吸嘴适配器, 连接撞击器的出口和真空泵, 调节 L 型连接管进口的气体体积流量为 30 L/min ($\pm 5\%$), 关闭真空泵。取 1 支样品, 看到水雾后弃去 3 喷, 开启真空泵, 将吸入装置接入适配器后,

连续测定 8 喷后, 取下吸入装置, 5 s 后关闭真空泵。拆除撞击器, 取下 L 型连接管和吸嘴适配器, 取适量稀释剂分别洗涤适配器、L 型连接管、样品各收集盘 (包含 MOC 滤纸), 取续滤液作为待测样品。弃去中间喷次, 同法测定第 53~60 喷。再取两支样品, 重复以上过程。

与上述仪器安装步骤和温、湿度保持一致, L 型连接管进口处的流速控制在 15 L/min ($\pm 5\%$)。按照药品说明书, 取 1 瓶原研制剂, 加入雾化装置中, 将雾化装置连接吸嘴适配器, 开启真空泵, 抽约 3 min, 关闭真空泵。拆除撞击器, 取出滤纸, 取适量稀释剂分别洗涤装置和其余组件, 取续滤液作为待测样品。再取 2 瓶原研制剂, 重复以上过程。

查阅对比中外药典后, 采用 USP43 中格隆溴铵质量标准中测定的 HPLC 法^[20], 测定各部位的沉积

量, 结果见图 3。经 CITDA 软件计算空气动力学粒径分布, 结果见表 1。结果表明, 格隆溴铵吸入喷雾剂与雾化吸入溶液的 MMAD、GSD 值基本一致。

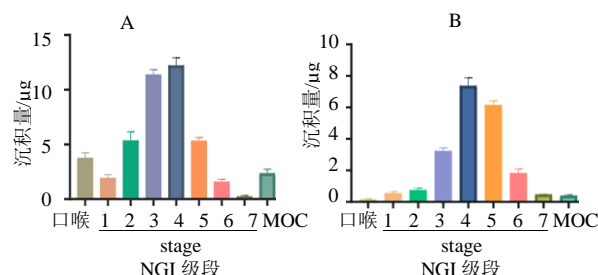


图 3 格隆溴铵吸入喷雾剂 (A) 和格隆溴铵吸入溶液的各级沉积量

Fig. 3 Deposition of all levels of glycopyrrolate bromide inhalation spray (A) and glycopyrrolate bromide inhalation solution (B)

表 1 空气动力学粒径分布测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Results of aerodynamic particle size distribution ($\bar{x} \pm s$)

制剂	FPD/ μ g	FPF/%	MMAD/ μ m	GSD
吸入喷雾剂	27.59 \pm 1.05	62.32 \pm 3.39	3.76 \pm 0.18	1.82 \pm 0.04
雾化吸入溶液	15.32 \pm 0.99	71.53 \pm 1.53	3.63 \pm 0.08	1.71 \pm 0.03

2023GOLD 指南明确指出慢性阻塞性肺疾病患者存在明显的呼吸困难和气流阻塞症状^[21], 在潮汐呼吸过程中也有部分气溶胶随呼气被排出体外^[22], 雾化吸入溶液的使用过程中受呼气过程带走微细粒子的影响较大, 而吸入喷雾剂的使用过程中受此影响较小。FDA 审批报告中格隆溴铵雾化吸入溶液的递送剂量仅 56.8%^[23], 而吸入喷雾剂递送剂量约为 100%。结合本实验中雾化吸入溶液的 FPF 值, 计算格隆溴铵雾化吸入溶液可在肺内沉积的微细粒子比例约为 40.63%, 低于本实验中吸入喷雾剂的 FPF 值, 因此, 格隆溴铵吸入喷雾剂在肺内沉积方面上高于雾化吸入溶液。

3 讨论

本研究开发的格隆溴铵吸入喷雾剂, 选取市场应用成熟且易采购的 Respimat 吸入器匹配自主开发的药液进行研究, 建立喷雾模式、喷雾形态、递送剂量均一性和空气动力学粒径分布的测定方法, 评估格隆溴铵吸入喷雾剂雾化特性, 结果显示格隆溴铵新处方和装置组合良好, 喷雾剂雾化性能良好。在研究过程中发现, 格隆溴铵吸入喷雾剂较国外上市的雾化吸入溶液有望实现更优的肺部沉积

效果, 有望实现更优的临床疗效, 有利于实现通过更少的给药剂量发挥格隆溴铵长效抗胆碱能的作用。因此, 格隆溴铵吸入喷雾剂具备作为改良型新药的后继研究价值。开发格隆溴铵吸入喷雾剂并进行体外评价有助于扩展慢性阻塞性肺疾病患者临床用药的选择范围, 丰富我国的改良型新品种, 为研发吸入喷雾剂的相关科研机构 and 人员提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Global health estimates: leading causes of death. Causespecific mortality 2000–2019 [EB/OL]. (2019) [2023-6-12]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
- [2] Cazzola Mario, Ora Josuel, Calzetta Luigino, *et al.* The future of inhalation therapy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Current Res Pharmacol Drug Dis*, 2022, 3: 100092.
- [3] 万妮, 陈斌, 李合, 等. 肺部吸入给药系统的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(15): 1386-1395.
- [4] Mintz M, Barjaktarevic I, Mahler D A, *et al.* Reducing the risk of mortality in chronic obstructive pulmonary disease

- with pharmacotherapy: A narrative review [J]. *Mayo Clin Proc*, 2023, 98(2):301-315.
- [5] Ferguson G T, Goodin T, Tosiello R, *et al*. Long-term safety of glycopyrrolate/eFlow®CS in moderate-to-very-severe COPD: Results from the glycopyrrolate for obstructive lung disease via electronic nebulizer (GOLDEN) 5 randomized study [J]. *J Drug Eval Respir Med*, 2017, 132: 251-260.
- [6] Chabicovsky M, Winkler S, Soeberdt M, *et al*. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 154-169.
- [7] 文文, 谢宝松. 慢性阻塞性肺疾病管理中吸入装置的选择与应用 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(1): 75-79.
- [8] 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组, 中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4): 241-253.
- [9] Grmaš 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(4): 200-212.
- [10] Lavorini F, Fontana G A, Usmani O S. New inhaler devices-the good, the bad and the ugly [J]. *Respiration*, 2014, 88(1): 3-15.
- [11] 郑淇文, 陈桂良, 王 健. 吸入制剂雾化技术概述 [J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(4): 425-438.
- [12] Ari A, Fink J B. Recent advances in aerosol devices for the delivery of inhaled medications [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(2): 133-144.
- [13] Cazzola M, Cavalli F, Usmani O S, *et al*. Advances in pulmonary drug delivery devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(5): 635-646.
- [14] Iwanaga T, Tohda Y, Nakamura S, *et al*. The Respimat® soft mist inhaler: Implications of drug delivery characteristics for patients [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(11): 1021-1030.
- [15] Sorino C, Negri S, Spanevello A, *et al*. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: The history of inhalers towards the ideal inhaler [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 75: 15-18.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告 (2020年第54号) [EB/OL]. (2020-12-30) [2023-06-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7be5bee1f6c5d63ed5571c5049715e8a>.
- [17] U. S. Food and Drug Administration. Guidance document: Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. (2003-4) [2023-06-12]. <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalence-studies-for-nasal-aerosols-and-nasal-sprays-for-local-action>.
- [18] 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 Controlled Release*, 2019, 302: 140-147.
- [19] U. S. Food and Drug Administration. Guidance document: Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spary drug products-chemistry, manufacturing, and controls documentation [EB/OL]. (2002-7) [2023-06-12]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spary-drug-products-chemistry-manufacturing-and-controls-documentation>.
- [20] United States Pharmacopeia. "Glycopyrrolate." USP 43-NF 38, United States Pharmacopeia Convention, 2020: 2136.
- [21] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Repeort [EB/OL]. (2022-11-14) [2023-6-12]. <http://www.goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [22] Santus P, Radovanovic D, Cristiano A, *et al*. Role of nebulized glycopyrrolate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3257-3271.
- [23] U. S. Food and Drug Administration. Label for NDA 208437 [EB/OL]. (2019-06-24) [2023-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208437s003lbl.

[责任编辑 解学星]