

## 吸入用乙酰半胱氨酸溶液雾化特性的体外评价

王 婷, 魏焕莉, 周晓雪, 胡 杰\*

天津市肺部给药关键技术企业重点实验室, 天津 300385

**摘要:** 目的 研究吸入用乙酰半胱氨酸溶液的雾化特性, 建立体外评价方法。方法 使用呼吸模拟装置对吸入用乙酰半胱氨酸溶液的递送速率和递送总量进行研究, 使用新一代药用多级撞击器(NGI)测定空气动力学粒径分布。结果 不同雾化装置检测递送速率和递送总量数据存在明显差异, 但使用同品牌雾化装置时吸入用乙酰半胱氨酸溶液自制样品和参比制剂的递送速率和递送总量无明显差异。不同雾化装置检测空气动力学粒径分布数据存在明显差异, 但是使用同一品牌雾化装置, 吸入用乙酰半胱氨酸溶液自制样品与参比制剂无明显差异。结论 所测定的体外数据描述了吸入用乙酰半胱氨酸溶液的体外特征, 可为该制剂的体外评价提供参考。

**关键词:** 吸入用乙酰半胱氨酸溶液; 雾化特性; 递送速率; 递送总量; 空气动力学粒径分布

中图分类号: R913 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2317-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.005

## *In vitro* evaluation of nebulization characteristics of acetylcysteine inhalation solution

WANG Ting, WEI Huan-li, ZHOU Xiao-xue, HU Jie

Tianjin Key Laboratory of Pulmonary Drug Delivery Key Technology Enterprise, Tianjin 300385, China

**Abstract: Objective** To study the nebulization characteristics and establish *in vitro* evaluation methods of acetylcysteine inhalation solution. **Methods** The delivery rate and total delivery amount of acetylcysteine inhalation solution were measured by breathing simulator, and aerodynamic particle size distribution was determined by next generation pharmaceutical impactor (NGI). **Results** There were significant differences in the delivery rate and total delivery amount among different atomizing devices, but there was no significant difference in the delivery rate and total delivery amount between acetylcysteine inhalation solution self-made and the reference preparation when using the same brand atomization device. There were significant differences in the aerodynamic particle size distribution data measured by different atomizing devices, but there was no significant difference between the acetylcysteine inhalation solution self-made sample and the reference preparation with the same brand atomization device. **Conclusion** The *in vitro* characterization of acetylcysteine inhalation solution can be described by these methods, which can provide reference for the *in vitro* evaluation of acetylcysteine inhalation solution.

**Key words:** acetylcysteine inhalation solution; nebulization characteristics; delivery rate; delivered amount; aerodynamic particle size distribution

乙酰半胱氨酸溶液主要用于治疗浓稠黏液分泌物过多的呼吸道疾病。痰液的黏稠度高低与痰液中酸性糖蛋白含量呈正相关, 酸性糖蛋白通过二硫键、电荷键交叉连接在一起, 形成一种凝胶网络。另外当呼吸道感染时, 痰液中的 DNA 含量增加, 黏稠度亦增高。乙酰半胱氨酸通过分子中的巯基使黏痰中的酸性糖蛋白的二硫键断裂, 同时可裂解浓

痰中的 DNA, 发挥强烈的痰液溶解作用, 从而使痰液易于咳出<sup>[1]</sup>。吸入用乙酰半胱氨酸溶液为供雾化器用吸入制剂。雾化吸入制剂需要与雾化吸入装置配合使用, 临床使用不同的雾化装置增加了雾化吸入制剂质量评价的复杂性。本实验研究了吸入用乙酰半胱氨酸溶液的递送速率、递送总量、空气动力学粒径分布, 为其体外研究提供评价方法, 旨在为

收稿日期: 2020-08-27

作者简介: 王 婷, 女, 硕士, 主要从事化学药品质量控制研究。E-mail: wangting@ykrskj.com

\*通信作者 胡 杰, 男, 正高级工程师。E-mail: hujie@ykrskj.com

吸入用乙酰半胱氨酸溶液的临床使用、降低药物不良反应和提高临床疗效提供数据支持。

## 1 仪器与试药

Agilent 1260-II 高效液相色谱仪、G4212B DAD 检测器; XSE105 电子天平(梅特勒-托利多); 403C 压缩雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司); Pari Boy Sx 压缩雾化器(德国百瑞有限公司); BRS2000 呼吸模拟器(英国 Copley 公司); NGI-170 新一代药用多级撞击器(美国 MSP 公司)。

乙酰半胱氨酸对照品(批号 140671-201202, 中国食品药品检定研究院); 吸入用乙酰半胱氨酸溶液(规格 3 mL: 0.3 g, 自制制剂, 批号为 161212、161213、161214); 吸入用乙酰半胱氨酸溶液(规格 3 mL: 0.3 g, 意大利 Zambon SpA, 批号为 28004408、28004406、28004202); 甲醇、庚烷磺酸钠、磷酸二氢钠、磷酸均为色谱纯, 水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 对照品溶液的配制

取乙酰半胱氨酸对照品适量, 精密称定, 用水溶解并稀释制成 4 mg/mL 的贮备液, 逐级稀释配制质量浓度分别为 0.05、0.1、0.2、0.3、0.5、0.7、1.0 mg/mL 的对照品溶液。

### 2.2 供试品溶液的配制-递送速率和递送总量

精密量取吸入用乙酰半胱氨酸溶液 3 mL, 置于雾化杯中, 将雾化器按使用时的方向通过接口连接到呼吸模拟器。设定呼吸模式(成人模式: 潮气量为 500 mL, 呼吸频率为 15 次/min, 波形为正弦波, 吸气/呼气比为 1:1; 儿童模式: 潮气量为 155 mL, 呼吸频率为 25 次/min, 波形为正弦波, 吸气/呼气比为 1:2), 同时开启雾化器和呼吸模拟器。雾化 3 min, 暂停试验。取出第 1 张滤纸。更换滤纸, 继续雾化至药液完全雾化, 关闭雾化器, 取出第 2 张滤纸。分别将第 1、2 张滤纸浸泡于适量水中, 超声 10 min。第 1 张滤纸的浸泡溶液作为供试品溶液 1; 第 2 张滤纸的浸泡溶液作为供试品溶液 2。

第 1 张滤纸收集的乙酰半胱氨酸的量与时间相比, 即为递送速率; 两张滤纸收集的乙酰半胱氨酸总和, 即为递送总量。

### 2.3 供试品溶液的配制-空气动力学粒径分布

预先将 NGI 在 5 °C 的条件下至少放置 90 min 后, 开启真空泵并调节体积流量至 (15±0.75) L/min, 取下流量计。在雾化杯中装入 3 mL 药液, 将雾化器按使用时的方向通过接口连接到人工喉,

同时开启雾化器和计时器, 开始计时, 并在 5 min 后, 关闭雾化器和真空泵, 移走雾化器。分别用适量水清洗人工喉、NGI 仪器 7 级收集板及 MOC, 作为供试品溶液。

### 2.4 色谱条件

Ultimate LP-C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(精密称取磷酸二氢钠一水合物 1.38 g, 庚烷磺酸钠一水合物 3.2 g, 加水 1 L 溶解后, 再加入磷酸 1.2 mL, 混匀)-甲醇(95:5)为流动相; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 40 °C; 进样体积 20 μL。

### 2.5 方法学考察

**2.5.1 专属性试验** 精密量取溶剂水、对照品溶液和供试品溶液注入液相色谱仪, 结果溶剂不干扰乙酰半胱氨酸峰的检测, 对照品溶液、供试品溶液中乙酰半胱氨酸峰的保留时间基本一致, 且理论塔板数均大于 2 000, 符合规定。故色谱条件适用于吸入用乙酰半胱氨酸溶液的主成分测定, 实验专属性良好。

**2.5.2 线性关系考察** 精密量取各质量浓度的乙酰半胱氨酸对照品溶液, 注入色谱仪, 记录色谱图, 并按最小二乘法以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程  $Y=10\ 305\ 173.41 X+210\ 327.48$ ,  $r=0.999\ 3$ , 说明溶液质量浓度在 0.052~1.031 mg/mL 与峰面积线性关系良好。

**2.5.3 定量限考察** 取乙酰半胱氨酸对照品贮备液适量, 用水逐级稀释, 分别精密量取各级溶液 20 μL, 注入色谱仪, 记录色谱图。当信噪比约为 10 时, 为该组分的定量限溶液。平行配制 6 份溶液, 进行重复性考察。结果表明: 本品定量限质量浓度为 0.17 μg/mL, 定量限为 3.46 ng, 定量限重复性结果为保留时间 RSD 值为 0.13%, 峰面积 RSD 值为 2.4%, 说明方法检测灵敏度高, 可用于本品递送速率、递送总量、空气动力学粒径分布的测定。

### 2.6 递送速率和递送总量比较

分别采用成人和儿童的呼吸模式对 3 批自制样品和 3 批参比制剂的递送均一性进行评价, 见表 1、2。结果表明, 不同雾化装置检测递送速率和递送总量数据存在明显差异, 但使用同品牌雾化装置时自制样品和参比制剂的递送速率、递送总量无明显差异。

### 2.7 空气动力学粒径分布

分别采用 403C、Pari Boy Sx 雾化器测定 3 批

自制样品和 3 批参比制剂, 统计微细粒子剂量 (FPD)、微细粒子剂量百分比 (FPF)、质量中位空气动力学直径 (MMAD) 和几何标准偏差 (GSD),

见表 3。结果表明, 不同雾化装置检测空气动力学粒径分布数据存在明显差异, 但是使用同一品牌雾化装置, 自制样品与参比制剂无明显差异。

表 1 成人模式下递送速率和递送总量一致性比较 (n=3)  
Table 1 Consistency comparison of delivery rate and total delivery amount -adult (n=3)

批号	递送速率/( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ )		递送总量/mg	
	403C 雾化器	Pari Boy Sx 雾化器	403C 雾化器	Pari Boy Sx 雾化器
161212	252.52	325.26	99.78	108.33
161213	258.77	330.08	105.68	118.84
161314	257.76	322.33	102.99	113.53
28004408	258.18	324.78	100.05	105.47
28004406	265.31	329.43	107.68	107.75
28004202	254.46	327.68	99.53	112.95
均值	257.83	326.59	102.62	111.15
RSD/%	1.7	0.9	3.4	4.4

表 2 儿童模式下递送速率和递送总量一致性比较结果 (n=3)  
Table 2 Consistency comparison of delivery rate and total delivery amount -child (n=3)

批号	递送速率/( $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ )		递送总量/mg	
	403C 雾化器	Pari Boy Sx 雾化器	403C 雾化器	Pari Boy Sx 雾化器
161212	135.65	100.28	63.01	78.23
161213	144.47	98.72	66.55	77.59
161314	139.49	93.65	67.64	78.11
28004408	135.24	98.52	62.45	75.65
28004406	141.23	93.19	67.78	76.16
28004202	140.11	103.16	60.98	78.98
均值	139.37	97.92	64.74	77.45
RSD/%	2.5	3.9	4.5	1.7

表 3 空气动力学粒径评估结果  
Table 3 Results of aerodynamic assessment of nebulized aerosols

批次	403C 雾化器				Pari Boy Sx 雾化器			
	FPD/mg	FPF/%	MMAD/ $\mu\text{m}$	GSD	FPD/mg	FPF/%	MMAD/ $\mu\text{m}$	GSD
161212	107.981	61.856	3.975	2.101	73.979	50.256	4.912	2.106
161213	120.146	66.341	3.694	2.083	76.845	52.384	4.678	2.089
161214	114.358	64.561	3.776	2.087	80.542	49.984	4.876	2.099
28004408	115.257	65.411	3.725	2.079	77.542	51.003	4.812	2.105
28004406	117.469	67.243	3.547	2.075	74.845	51.142	4.697	2.094
28004202	106.851	59.898	3.949	2.108	78.578	51.247	4.813	2.079
均值	113.680	64.220	3.780	2.090	77.060	51.000	4.800	2.100
RSD/%	4.6	4.4	4.3	0.6	3.1	1.7	2.0	0.5

### 3 讨论

#### 3.1 递送速率和递送总量

递送速率、递送总量可以反映药物起效的速度、患者可能吸入的药物总量,同时也是用来控制、评估产品质量的重要参数<sup>[2]</sup>。本实验采用了临床使用中两个主流品牌的空气压缩雾化器对自制样品和参比制剂进行递送速率和递送总量进行对比测定,结果表明 403C、Pari Boy Sx 雾化器分别测定自制样品和参比制剂的结果无显著差异,说明自制样品与参比制剂在递送速率和递送总量方面一致性良好。403C 雾化器测得吸入用乙酰半胱氨酸溶液的递送速率和递送总量均低于 Pari Boy Sx 雾化器,因此可根据临床具体需求选用不同品牌的压缩空气雾化器。

#### 3.2 空气动力学粒径分布

雾化吸入剂要发挥治疗作用,必须首先到达气管、支气管和肺泡。如果在肺部的沉积率低或在口咽喉部的沉积率高,不但不能发挥治疗作用,还可能产生不良反应<sup>[3]</sup>。因此粒子的空气动力学直径的差异会影响粒子在呼吸道的沉积部位,从而影响药物粒子在肺部的沉积率。粒径分布测定常用的方法有显微镜法、激光衍射粒径测定法、飞行时间空气动力学粒径分布测定法和撞击法<sup>[4]</sup>。本研究采用撞击法评价粒径分布。空气动力学粒径分布的主要指标选择 FPD、FPF、MMAD、GSD。FPD 为空气动力学粒径小于 5  $\mu\text{m}$  的气溶胶药物粒子的质量,描述了可能进入肺部药物粒子的质量。FPF 通常指药物在肺部沉积率,但高估了肺部沉积的实际情况,

因此 FPD 是比 FPF 更好的参数<sup>[5]</sup>。MMAD 是指小于该粒径值的粒子占 50%,用来表征粒子总体的平均粒径,是控制药物粒子在肺部沉积位置的最重要变量。GSD 为累积分布低于 84.1%、15.9%粒子的空气动力学直径比值,用来表征粒子总体的平均粒径<sup>[6]</sup>。GSD 值越接近 1,说明粒径分布越窄。但大多数药物的气溶胶是非均相的,GSD 值一般在 1.5~2.5。因此选用上述指标对吸入用乙酰半胱氨酸溶液的空气动力学粒径分布进行表征。本研究测定的体外数据描述了吸入用乙酰半胱氨酸溶液的体外雾化特征,为此类制剂的体外研究提供参考。

#### 参考文献

- [1] Millar A B, Pavia D, Agnew J E, *et al.* Effect of oral *N*-acetylcysteine on mucus clearance [J]. *Br J Dis Chest*, 1985, 79(3): 262-266.
- [2] 陈翠翠,魏宁漪,周颖,等. 供雾化器用液体制剂的雾化特性质量控制进展 [J]. 中国药品标准, 2018, 19(3): 171-179.
- [3] 王淳. 肺部给药系统传递偏头痛治疗药物的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [4] 陈桂良,侯惠民. 吸入用气雾剂雾粒测定方法的评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(3): 194-200.
- [5] Newman S P, Chan H K. *In vitro/in vivo* comparisons in pulmonary drug delivery [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2008, 21(1): 77-84.
- [6] Mitchell J P, Nagel M W. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations [J]. *J Aerosol Med*, 2003, 16(4): 341-377.