

吸入用色甘酸钠溶液雾化特性的体外评价

周晓雪, 王 婷, 魏焕莉, 陈 岚, 胡 杰*

盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司 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 对吸入用色甘酸钠溶液的雾化质量特性进行评价。方法 分别采用激光衍射法和撞击法测定吸入用色甘酸钠溶液的雾滴粒径及其分布,并考察采用不同厂家雾化器进行雾化时微细粒子空气动力学特性指标的区别;使用呼吸模拟器考察药液递送速率、递送总量,对两家企业的样品进行比较分析。结果 吸入用色甘酸钠溶液雾滴粒径、空气动力学粒径分布、递送速率和递送总量,无显著区别。结论 不同企业生产的吸入用色甘酸钠溶液的雾化质量特征具有一致性。

关键词:吸入用色甘酸钠溶液;色甘酸钠;递送速率;递送总量;空气动力学特征指标;质量评价

中图分类号:R974 文献标志码:A 文章编号:1674-5515(2021)03-0453-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.006

In vitro evaluation of atomization characteristics of Sodium Cromoglicate Solution for inhalation

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

Increasepharm (Tianjin) Institute Co., Ltd., Tianjin Key Laboratory of Pulmonary Drug Delivery Key Technology Enterprise, Tianjin 300385, China

Abstract: Objective To evaluate the atomization characteristics of Sodium Cromoglicate Solution for inhalation. **Methods** The atomizing particle distribution of different Sodium Cromoglicate Solution for inhalation were determined by particle size analysis-laser diffraction methods and next generation impactor (NGI). The difference in the aerodynamic characteristics of fine particles was investigated when atomizers from different manufacturers were used for atomization. The delivery rate and delivered amount of Sodium Cromoglicate Solution for inhalation solution were measured by breathing simulator. Samples from two manufactures were compared. **Results** The *in vitro* nebulization of Sodium Cromoglicate Solution for inhalation could be characterized by the determination of the delivery rate and delivered amount and the aerodynamic particle size distribution. **Conclusion** The atomization characteristics of Sodium Cromoglicate Solution for inhalation from different manufactures were consistent.

Key words: Sodium Cromoglicate Solution for inhalation; sodium cromoglicate; delivery rate; delivered amount; aerodynamic characteristics; characteristics

哮喘是由多种细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,其发病机制目前还不完全清楚。2019年中国肺健康研究结果显示,我国人群哮喘总体发病率4.2%,且1/3以上患者为儿童^[1-2]。此外,近年来我国哮喘发病率呈现上升的趋势。色甘酸钠属于抗过敏药物,作用机制是抑制肥大细胞释放颗粒,具有抑制支气管收缩作用,临床用于支气管哮喘。对雾化吸入制

剂的质量评价在《中国药典》2015年版中列明具体和全面的要求,并将微细粒子剂量、递送速率、递送总量、有关物质、pH值、含量、无菌等项目同样列为吸入液体制剂重点考察项目。雾化吸入溶液剂需要通过雾化装置雾化后使用,据报道临床使用不同品牌型号的雾化吸入装置会增大雾化吸入制剂质量评价的复杂性^[3],故本研究使用不同品牌雾化器对吸入用色甘酸钠溶液进行递送速率、递送总量、微细粒子剂量等雾化特性比较,以期提供体外

收稿日期:2020-09-26

作者简介:周晓雪,女,硕士,主要从事肺部吸入给药研究。E-mail:zhouxiaoxuehappy@163.com

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

吸入溶液的雾化特性评价方法。

1 材料与方法

1.1 仪器

日本岛津 LC-20A 高效液相色谱仪, DAD 检测器; 雾化器 R: 德国百瑞 PARI BOY SX (085) 压缩主机+PARI LC Sprint 喷雾器; 雾化器 Y: 鱼跃 403C 压缩空气式雾化器; 雾化器 H: 英华融泰 FA 空气压缩式雾化器。新帕泰克 HELOS/BR multi range 激光衍射粒度测定仪; 英国 Copley 公司 BRS 2000 呼吸模拟器; 170 型新一代药用撞击器(NGI)、真空泵 (HCP5), 英国 Copley 公司。

1.2 药品与试剂

色甘酸钠对照品 (中国食品药品检定研究院, 质量分数>99.0%, 批号 100245-201002); 吸入用色甘酸钠溶液 (甲厂家: 赛诺菲株式会社生产, 规格 2 mL: 20 mg, 批号 9021; 乙厂家: 北京盈科瑞创新药物研究有限公司制备, 规格 2 mL: 20 mg, 批号 5020); 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 雾化粒径及其分布

采用激光衍射法测定不同厂家吸入用色甘酸钠溶液雾化后气溶胶粒径及其分布。分别取整支样品 (2 mL/支), 打开, 将药品溶液加入雾化杯中, 调节雾化杯喷头位置, 每个样品测试 3 次, 初次测试前需进行背景测试, 光学浓度不高于 5% 时可进行试验。仪器参数: 镜头 R2 (0.25 μm /0.45 μm), 触发条件: $\text{copt} \geq 1.0\%$; 结束条件: $\text{copt} \leq 0.5\%$ 后 2 s。结果见表 3。可见 X_{16} 在 0.97~1.02 μm 、 X_{50} 在 2.42~2.53 μm 、 X_{84} 在 5.29~5.80 μm 差异均无统计学意义, 说明甲、乙厂家吸入用色甘酸钠溶液的粒度分布一致。

表 1 自制制剂和参比制剂的平均粒度分布 ($n=10$)

Table 1 Average particle size distribution of homemade preparation and reference preparation ($n=10$)

批号	平均粒度分布/ μm		
	X_{16}	X_{50}	X_{84}
9021	0.99	2.48	5.29
5020	1.01	2.42	5.38

2.2 不同雾化器雾化的微细粒子空气动力学特性

参照《中国药典》方法^[4]。依次安装新一代药用撞击器 NGI, 置 5 $^{\circ}\text{C}$ 环境中至少 90 min, 开启真空泵并调节体积流量至 (15 $\pm$ 0.75) L/min, 取下流

量计。精密量取 2 mL 药液装入雾化杯中, 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。分别精密量取稀释剂 25 mL, 置 stage 1~7 收集盘中, 充分混合均匀后, 分别取适量装入进样小瓶中。分别测定吸入用色甘酸钠溶液在 3 种雾化器中的微细粒子空气动力学指标。

色谱条件: Ultimate XB-C₁₈ 色谱柱 (150 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μm); 流动相: 乙腈-10 g/L 四丁基硫酸氢铵溶液 (30:70); 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$; 波长: 330 nm; 体积流量: 1 mL/min; 进样体积: 10 μL ; 稀释剂: 水。据其色谱条件测定供试品溶液, 计算 1~7 级和 MOC 级的药物沉积量, 见图 1。

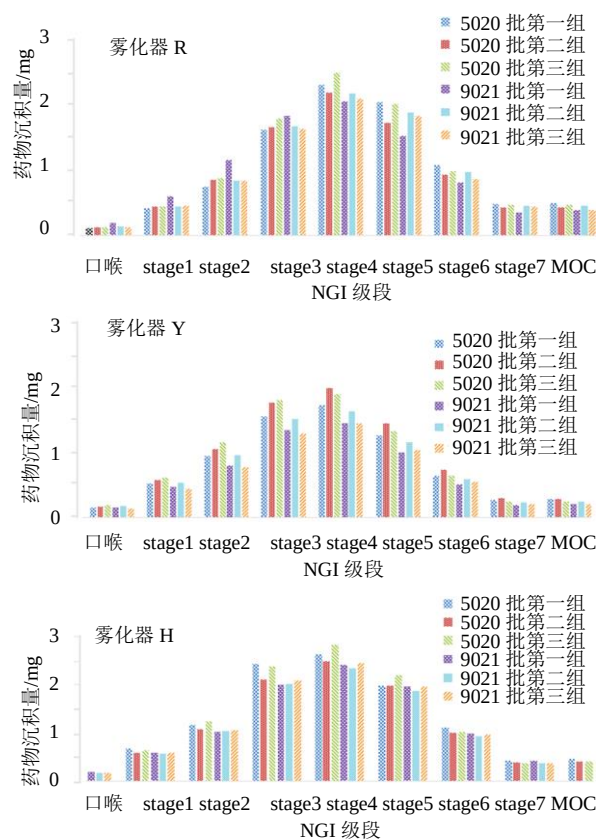


图 1 不同雾化器各级沉积量

Fig. 1 Different levels of deposition of nebulizer

使用雾化器 R、H 测定药液时, 甲、乙企业吸入用色甘酸钠溶液各级沉积量基本一致。使用雾化器 Y 时, 甲、乙企业药液沉积量存在差异; 使用不同雾化器测定同一样品时, NGI 各层级药物沉积量存在差异, 其中雾化器 R、H 的 stage 4 级沉积量最

大, stage 3、stage 5 次之, stage 2、stage 6 再次之;雾化器 Y 的 stage 4、stage 3 药物沉积量区别很小,与上述两种雾化器形成区别。说明使用雾化器 Y 时甲、乙企业样品的空气动力学粒径分布表现可能不一致。

根据得到的 stage 1~7 和 MOC 级的药物沉积量,利用空气动力学粒径分布专用软件 CITDA 计算微细粒子剂量 (FPD)、微细粒子分数 (FPF)、质量中值空气动力学粒径 (MMAD) 和几何标准偏差 (GSD), 结果见表 2。

表 2 不同厂家样品在不同雾化器中微细粒子剂量的比较 (n=3)

Table 2 Comparison of the doses of fine particles in different nebulizers for samples from different manufacturers (n=3)

雾化器	样品批号	递送剂量/mg	FPD/mg	FPF/%	MMAD/ μm	GSD
雾化器 R	9021	8.908	5.272	59.186	4.087	2.151
	5020	9.295	5.872	63.143	3.830	2.103
雾化器 Y	9021	6.962	3.597	51.690	4.707	2.144
	5020	8.597	4.486	52.203	4.674	2.137
雾化器 H	9021	9.710	5.605	57.715	4.206	2.101
	5020	10.624	6.032	56.799	4.291	2.072

由结果可知,采用不同品牌雾化装置测定同一样品的递送剂量、FPD、FPF 和 MMAD 均存在差异,其中雾化器 R、H 中 FPD 均大于雾化器 Y 的数据,说明不同品牌的雾化装置对微细粒子剂量的各评价指标影响较大。采用相同的雾化装置测定不同样品的递送剂量、FPD、FPF、MMAD 和 GSD,其中使用雾化器 R、H 测试不同样品时所得数据中递送剂量、FPD、FPF、MMAD 和 GSD 均无明显差异,使用雾化器 Y 测试不同样品时药液递送剂量、FPD、FPF 存在差异,说明采用雾化器 R、H 测得甲、乙厂家的微细粒子剂量的各评价指标基本一致,而采用雾化器 Y 时,药液雾化数据存在差异。

2.3 不同厂家样品在不同雾化器、不同模式雾化吸入递送速率和递送总量

依法安装呼吸模拟器和装有滤纸的滤纸装置。精密量取 2 mL 药液装入雾化杯中,将雾化器按使用时的方向通过接口连接到呼吸模拟器,同时开启雾化器和呼吸模拟器。雾化 1 min, 暂停试验。取出第 1 张滤纸置于烧杯中。更换滤纸,继续雾化 9 min 至药液完全雾化,关闭雾化器,取出第 2 张滤纸置于另外一个烧杯中。分别对供试品溶液(吸入 1、9 min)进行处理,装入进样小瓶中。第一阶段滤纸收集的活性物质的量与收集时间相比为递送速率(数值与第 1 分钟雾化量相同),所有滤纸和滤纸装置收集的活性物质质量的总和即为递送总量。分别进行成人模式和儿童模式条件下的递送速率和递送总量测定。不同呼吸模式下呼吸特性见表 3。

表 3 不同呼吸模式下呼吸特性

Table 3 Breathing characteristics in different breathing modes

呼吸特性	潮气量/mL	呼吸频率	呼吸波	呼吸比
成人模式	500	15	正弦型	1:1
儿童模式	155	25	正弦型	1:2

在成人和儿童呼吸模式条件下,相同雾化体积的甲、乙厂家吸入用色甘酸钠溶液在递送速率、递送总量,结果见表 4。由结果可知,甲、乙厂家吸入用色甘酸钠溶液在成人模式和儿童模式下平行测定 10 次,递送速率和递送总量间均无明显差异,说明两个厂家药品在成人模式项下进行递送速率和递送总量测定的批内均一性良好。甲、乙厂家吸入用色甘酸钠溶液的 10 组样品测定结果表明雾化选择成人模式或儿童模式时,递送速率和递送总量均有明显差异区别,不同人群用药时,应选择对应年龄模式。

表 4 不同厂家产品递送速率和递送总量比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 4 Comparison of product delivery rate and total delivery volume of different manufacturers ($\bar{x} \pm s$, n=10)

呼吸特性	批号	递送速率/(mg min ⁻¹)	递送总量/mg
成人模式	5020	2.17 $\pm$ 0.06	5.41 $\pm$ 0.17
	9021	2.10 $\pm$ 0.12	5.07 $\pm$ 0.21
儿童模式	5020	1.03 $\pm$ 0.06	1.03 $\pm$ 0.06
	9021	2.95 $\pm$ 0.15	2.92 $\pm$ 0.20

2.4 不同厂家产品其他质量指标对比

对两个厂家的产品相关指标进行对比研究, 结

果见表 5。可见产品性状、pH 值、渗透压浓度等对比均无明显差别, 说明二者质量一致。

表 5 产品的其他质量特性比较

Table 5 Comparison of other quality characteristics of products

批号	性状	pH 值	渗透压浓度/(mOsmol kg ⁻¹)	杂质 C/%	总杂/%	质量分数/%
9021	无色澄明液体	5.7	292	0.14	0.14	98.5
5020	无色澄明液体	5.5	295	0.13	0.13	100.9

3 讨论

雾化吸入制剂广泛应用于呼吸道疾病的治疗, 因此本研究对吸入用色甘酸钠溶液的体外雾化特性进行研究。吸入溶液体外评价方法一般采用人工肺和人工呼吸道模拟进行体外沉积试验, 其中 NGI 共分成 7 级^[5], 目前国内外药典均刊载该方法。空气动力学粒径分布的参数主要选择 FPD、MMAD 和 GSD。FPD 是微细粒子剂量, 为空气动力学粒径小于 5 μm 的气溶胶药物粒子的质量, 描述了可能进入肺部的药物粒子的质量^[6]。

采用激光粒度法测定吸入用色甘酸钠溶液雾化后主要粒径参数结果显示, X₅₀ 均在 2.42~2.53 μm, X₈₄ 均在 5.29~5.80 μm, 而通过新一代药用多级撞击器测定结果显示通过雾化进入撞击器中药液, 80%以上可通过 stage 3 (5.39 μm), 60%以上可通过 stage 4 (3.3 μm), 两种方法所测数据相吻合, 而激光衍射法相比撞击器法测定更快速, 故可将激光衍射法测定作为前期雾化器筛选、雾化时间确定和雾化流量筛选等的方法。

采用 NGI 测定药液空气动力学参数时, 不同雾化器间会存在差异, 主要表现在递送剂量、FPD、FPF, 说明不同品牌的雾化装置对微细粒子剂量的各评价指标影响较大。不同雾化器因本身参数差异会对雾化过程中药液产生不同影响, 通过比较不同雾化器下药液空气动力学参数, 有助于筛选出适用于不用药液的雾化装置。

不同呼吸模式下, 儿童模式下雾化递送速率和递送总量明显较成人模式小, 结果表明呼吸模式是吸入用色甘酸钠溶液递送速率和递送总量的重要影响因素。递送速率、递送总量的结果测定可以直观地反映出成人和儿童患者用药的区别, 是更为合

理评估吸入溶液质量的检测手段^[7]。

雾化吸入溶液通过雾化器雾化后形成气溶胶加入呼吸道, 雾化的气溶胶微粒在肺部沉积的机制包括撞击、扩散、拦截、重力沉降和静电效应^[8]。在雾化吸入过程中, 药物能否到达肺部起到疗效的关键取决于粒径的大小和分布状态, 而递送速率、递送总量则与雾化模式和雾化杯型号关联密切, 故采用 NGI 对吸入溶液进行体外粒径分布, 采用呼吸模拟器考察药液递送速率和递送总量, 为吸入用色甘酸钠溶液提供更全面的体外雾化特性评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李为民, 罗汉鑫. 我国慢性呼吸系统疾病的防治现状 [J]. 西部医学, 2020, 32(1): 1-4.
- [2] 黄 纯, 周林英, 谭丽琴, 等. 儿童支气管哮喘发病机制及相关治疗新进展 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(32): 6-9.
- [3] 王 星, 苏长海, 苏伊新. 影响慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者吸入剂使用因素的研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(2): 275-277.
- [4] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 125-130.
- [5] Pilcer G, Vanderbist F, Amighi K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolized powder formulations [J]. *Int J Pharm*, 2008, 358(1/2): 75-81.
- [6] 魏宁漪, 周 颖, 陈翠翠, 等. 盐酸氨溴索吸入溶液的空气动力学粒径分布测定 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(17): 1994-1998.
- [7] 周 颖, 魏宁漪, 林 兰, 等. 呼吸模拟装置测定 2 种雾化器的盐酸氨溴索递送速率及递送总量 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 290-294.
- [8] 陈诗韵, 王 伟, 赵新慧. 雾化吸入剂体外粒径分析的研究进展 [J]. 北方药学, 2017, 14(10): 142-143.

[责任编辑 解学星]