

## 丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的雾化特性研究

朱宇佳<sup>1</sup>, 王婧斯<sup>1,2</sup>, 刘艳艳<sup>2</sup>, 付山<sup>2</sup>, 胡杰<sup>1,2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 北京盈科瑞创新药物研究有限公司 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** 考察丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的雾化特性, 评价自制制剂与参比制剂的体外一致性。**方法** 采用呼吸模拟器研究丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的递送速率和递送总量, 采用激光衍射法和撞击法评价丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的雾滴粒径及其分布, 比较自制制剂与参比制剂的雾化特性。**结果** 自制制剂与参比制剂的体外雾化效果基本一致, 满足群体生物等效性。**结论** 建立了丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的雾化特性测定方法, 并体外评价了自制制剂与参比制剂的群体生物等效性。

**关键词:** 丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液; 递送速率; 递送总量; 粒径; 分布; 群体生物等效性

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)05-1290-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.011

## Nebulization characteristics of fluticasone propionate nebulizer suspension

ZHU Yujia<sup>1</sup>, WANG Jingsi<sup>1,2</sup>, LIU Yanyan<sup>2</sup>, FU Shan<sup>2</sup>, HU Jie<sup>1,2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Pulmonary Drug Delivery, Beijing Increasepharm Institute Co., Ltd., Tianjin 300385, China

**Abstract: Objective** To study the nebulization characteristics of fluticasone propionate nebulizer suspension and evaluate its *in vitro* consistency between the self-prepared formulation and the reference formulation. **Methods** The delivery rate and total delivery of fluticasone propionate nebulizer suspension were studied using a respiratory simulator. The droplet size and distribution of fluticasone propionate nebulizer suspension were evaluated by laser diffraction and impact methods. And the nebulization characteristics of the self-prepared formulation were compared with those of the reference formulation. **Results** The *in vitro* nebulization effects of the self-made formulation and the reference formulation were basically the same, and meet the population bioequivalence. **Conclusion** A method for determining the atomization characteristics of fluticasone propionate nebulizer suspension is established, and the population bioequivalence of the self-made formulation and the reference formulation is evaluated *in vitro*.

**Key word:** fluticasone propionate nebulizer suspension; delivery rate; total delivery; droplet size; distribution; population bioequivalence

丙酸氟替卡松是一种具有高选择性、高亲脂性和高亲和力的糖皮质激素, 其与人体内糖皮质激素受体的亲和力约为地塞米松的 18 倍、布地奈德的 3 倍。其抗炎作用机制可能涉及增强肥大细胞和溶酸体膜的稳定性、抑制免疫反应所致炎症、减少前列腺素和白三烯的合成等, 用于防治季节性和常年性过敏性鼻炎、儿童和成人哮喘、亦适用于湿疹、银屑病等疾病的治疗。丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液最早由葛兰素史克公司研制, 于 1994 年首次在阿根廷上市, 2018 年进入我国市场。丙酸氟替卡松

雾化吸入用混悬液用于 4~16 岁儿童、青少年轻度至中度哮喘急性发作的治疗, 为目前哮喘治疗一线用药<sup>[1]</sup>。吸入给药是当前哮喘治疗首选的给药方法, 雾化吸入给药的治疗指数高, 安全性好, 特别适合哮喘患者给药。雾化吸入以空气动力学和颗粒物理学为基础, 需采用雾化装置给药, 将药液先雾化成气溶胶微粒, 然后递送到气管、支气管和肺泡。丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液为混悬型吸入用液体制剂, 雾化后产生的气溶胶是固体微粒悬浮在气体中形成的分散体系。除雾化器型号、雾化器使用

收稿日期: 2025-12-24

作者简介: 朱宇佳, 女, 硕士研究生, 主要从事药物质量研究。E-mail: 1219024349@qq.com

\*通信作者: 胡杰, 男, 正高级工程师, 硕士生导师, 硕士, 主要从事药物研发。E-mail: hujie@ykrskj.com

操作条件、原料晶型和晶癖、原料粒径和分布等影响雾化特性外,制剂的递送速率、递送总量、雾化后气溶胶颗粒大小、空气动力学粒径分布直接影响药物递送剂量、递送效率和体内释药行为,是控制和评价产品质量的重要参数<sup>[2]</sup>,也是各国药典明确指出的能影响雾化吸入制剂临床有效性的质量控制和评价指标<sup>[3-5]</sup>。本研究使用德国百瑞雾化器雾化给药,用 Copley 呼吸模拟器考察丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的递送总量和递送速率;用激光衍射法考察空气动力学粒径分布,用撞击法进一步考察空气动力学粒径分布。建立了丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液雾化特性指标的分析测定方法,比较了自制与参比制剂在递送速率、递送总量、空气动力学粒径分布上的雾化质量特性的一致性,确认了自制与参比制剂雾化特性质量的一致性,为丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的质量研究和评价后续研发奠定了基础。

## 1 仪器和材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); XSE105DU 型电子天平、FE28 型 pH 计[梅特勒托利多仪器(上海)有限公司];新一代撞击器、BRS2100 呼吸模拟器(英国 Copley 公司);激光衍射粒度测定仪(德国 Sympatec 有限公司);雾化器: PARI BOY SX 压缩雾化吸入机、PARI-LC SPRINT Junior 雾化杯(德国 PARI®公司)。

聚山梨酯(英国禾大集团);磷酸盐(南京化学试剂股份有限公司);氯化钠(江苏省勤奋药业有限公司);磷酸二氢铵(色谱纯,麦克林);磷酸(色谱纯,天津市鑫铂特);丙酸氟替卡松原料药(山东斯瑞药业有限公司);丙酸氟替卡松对照品(中国食品药品检定研究院);丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液(参比制剂: GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, 规格 2 mL : 0.5 mg, 批号 GM7272、GM7275、GM6995;自制制剂: 规格 2 mL : 0.5 mg, 批号 251001、251002、251003)。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品配制

参照参比制剂说明书<sup>[1]</sup>,丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液的处方组成为丙酸氟替卡松原料药、聚山梨酯、磷酸盐、氯化钠、注射用水。参照文献报道<sup>[6]</sup>,丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液处方中主药为 0.25 mg/mL,以氯化钠为等渗调节剂,以聚山梨酯为润湿剂,以磷酸盐缓冲液为 pH 值调节剂。取

处方量辅料搅拌溶解并滤过除菌,加入无菌处理过的处方量微粉化原料药,混匀,均质,分装,即得(2 mL/支)。

### 2.2 色谱条件

Waters Spherisorb ODS-2 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相: 0.01 mol/L 磷酸二氢铵溶液(磷酸调节 pH 值至 3.5) - 甲醇 - 乙腈(35 : 50 : 15);体积流量: 1.5 mL/min;柱温: 40 °C;检测波长: 239 nm;进样体积: 100 μL。

### 2.3 方法学考察

**2.3.1 专属性试验** 取丙酸氟替卡松对照品适量,精密称定,加甲醇 - 水(60 : 40)稀释制成 20 μg/mL 对照品溶液;取一支丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液,置 25 mL 量瓶,用甲醇 - 水(60 : 40)稀释至刻度,作为供试品溶液;精密量取空白辅料溶液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,用甲醇 - 水(60 : 40)稀释至刻度,作为空白辅料溶液。精密量取空白辅料、对照品、供试品溶液注入色谱仪,结果见图 1。空白辅料不干扰丙酸氟替卡松峰的检测,对照品、供试品溶液中丙酸氟替卡松峰的保留时间基本一致,且理论板数均大于 5 000。

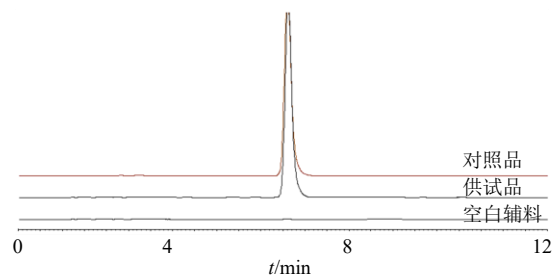


图 1 专属性试验结果

Fig. 1 Results of specificity test

**2.3.2 线性关系** 取丙酸氟替卡松对照品溶液,加甲醇 - 水(60 : 40)稀释,分别制成 0.01、0.10、1.00、2.00、3.00、4.00 μg/mL 的线性溶液,注入液相色谱仪,测定,记录色谱图。将丙酸氟替卡松的峰面积与质量浓度进行线性回归,得回归方程  $Y = 153\,871.560\,3X + 843.179\,6$  ( $r = 1.000\,0$ ),表明丙酸氟替卡松在 0.01~4.00 μg/mL 与其峰面积之间呈现出良好的线性关系。

**2.3.3 定量限** 取丙酸氟替卡松对照品溶液依次稀释进样,直至信噪比为 10 : 1,确定定量限质量浓度为 0.01 μg/mL。

**2.3.4 稳定性试验** 取丙酸氟替卡松对照品溶液

和丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液供试品溶液分别在 0、2、4、8、11、15、19、24、29 h 进样。对照品溶液丙酸氟替卡松峰面积 RSD 值为 0.28%；供试品溶液丙酸氟替卡松峰面积 RSD 值为 0.16%，表明 29 h 内样品稳定。

**2.3.5 精密度试验** 取丙酸氟替卡松对照品溶液，注入液相色谱仪，连续进样 6 次，记录色谱图，结果丙酸氟替卡松峰面积和保留时间的 RSD 值分别为 0.04%、0.21%。

**2.3.6 回收率试验** 取空白辅料溶液和丙酸氟替卡松对照品适量，加甲醇-水（60：40）稀释，分别制成约含丙酸氟替卡松 16、20、24 μg/mL 的回收率试验溶液，各质量浓度平行制备 3 份，注入液相色谱仪，记录色谱图。以外标法计算丙酸氟替卡松的平均回收率为 99.9%，RSD 值为 1.03%。

## 2.4 计算方法

以线性标准溶液的质量浓度为横坐标，丙酸氟替卡松峰面积为纵坐标，计算线性回归方程，由方程计算丙酸氟替卡松的质量分数，递送速率、递送总量和新一代撞击器各层级收集量的计算按以下公式：

$$\begin{aligned} \text{检出量} &= (\text{供试品峰面积} - \text{截距}) / \text{斜率} \times \text{稀释体积} \\ \text{递送速率} &= \text{第 1 张滤膜检出量} / \text{第 1 张滤膜雾化时间} \\ \text{递送总量} &= \text{第 1 张滤膜检出量} + \text{第 2 张滤膜检出量} \end{aligned}$$

## 2.5 递送速率和递送总量

参照《中国药典》2025 年版四部通则 0111 “吸入液体制剂”项下测定方法<sup>[3]</sup>。设置呼吸模式：潮气量 500 mL，呼吸频率 15 循环/min，呼吸波形为正弦型，吸呼比为 1：1。取丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液 1 支置雾化杯，连接呼吸模拟器、滤纸、雾化器、雾化杯等装置，同时开启呼吸模拟器和雾化器。雾化 1 min，关闭雾化器，取出装置中滤膜 1；放入新滤膜，继续雾化至药液雾化完全，关闭雾化器，取出装置中滤膜 2。将滤膜分别置烧杯中，加入适量甲醇-水（60：40），充分挤压后取续滤液，收集上述溶液，采用 HPLC 法测定。使用相同的雾化器分别测定 3 批次自制制剂和参比制剂，计算递送总量和递送速率，见表 1。结果表明，参比制剂与自制制剂在成人模式下平行测定 5 次，递送速率、递送总量结果 RSD 值均小于 15%，递送速率和递送总量批间均无差异，说明参比制剂与自制制剂在成人模式下进行递送速率、递送总量测定的均一性良好。

表 1 递送速率和递送总量测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 1 Measurement results of delivery rates and total drug substance delivered ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

批号	递送速率		递送总量	
	数值/(μg·min <sup>-1</sup> )	RSD/%	数值/μg	RSD/%
GM7272	13.47 ± 1.86	13.82	117.51 ± 12.19	10.38
GM7275	14.60 ± 1.75	11.98	119.85 ± 13.53	11.29
GM6995	14.27 ± 8.80	5.60	114.77 ± 14.64	12.76
251001	19.07 ± 2.59	13.57	119.47 ± 16.60	13.90
251002	21.03 ± 0.68	3.25	131.49 ± 2.79	2.13
251003	21.12 ± 1.20	5.67	128.92 ± 5.90	4.58

参比制剂与自制制剂不同批次样品使用相同雾化器测试，使用参比制剂和自制制剂各批次的递送总量均不存在显著差异，结果表明参比制剂和自制制剂基本一致。

## 2.6 空气动力学粒径分布

**2.6.1 气溶胶粒径及其分布（激光衍射法）** 采用激光衍射法测定自制制剂和参比制剂的气溶胶粒径及其分布。分别取一支样品，将药液加入样品池，初次测试前需进行背景测试，光学浓度不高于 5% 可进行测试，每个样品测试 3 次。仪器参数：镜头 R2（0.25~87.5 μm），触发条件：c<sub>opt</sub> ≥ 3.0%；结束条件 c<sub>opt</sub> ≤ 0.5% 后 2 s。结果见表 2。可见 X<sub>10</sub> 在 0.87~0.94 μm，X<sub>50</sub> 在 2.59~2.84 μm，X<sub>90</sub> 在 5.45~5.94 μm，差异均无统计学意义，说明自制制剂与参比制剂的粒度分布一致。

表 2 平均粒度分布对比 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Average particle size distribution ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

批号	平均粒度分布/μm		
	X <sub>10</sub>	X <sub>50</sub>	X <sub>90</sub>
GM7272	0.90 ± 0.01	2.82 ± 0.02	5.88 ± 0.06
GM7275	0.91 ± 0.01	2.78 ± 0.03	5.86 ± 0.05
GM6995	0.89 ± 0.02	2.70 ± 0.03	5.79 ± 0.07
251001	0.92 ± 0.02	2.66 ± 0.03	5.51 ± 0.04
251002	0.90 ± 0.02	2.62 ± 0.03	5.50 ± 0.05
251003	0.90 ± 0.02	2.70 ± 0.05	5.50 ± 0.02

**2.6.2 撞击法** 参照《中国药典》2025 年版四部通则 0951 吸入制剂的微细粒子空气动力学特性测定法<sup>[3]</sup>。将新一代撞击器置 5 °C 装置中预冷 90 min，检查密封性后，将滤膜置于微孔收集器。连接人工口喉和流量计，开启真空泵，调节流速至（15.00 ±

0.75) L/min, 取下流量计。取本品一支雾化杯, 仪器连接雾化器、雾化杯、人工口喉和适配器, 开启雾化器, 10 min 后关闭雾化器和真空泵。分别加入适量甲醇-水(60:40)清洗人工口喉、Stage 1~7 级收集盘、微孔收集器和雾化杯, 收集上述溶液, 采用 HPLC 法测定丙酸氟替卡松。使用相同雾化器分别测定 3 批自制制剂和参比制剂。各层级收集的药量结果见图 2。参比制剂、自制制剂均测得新一代撞击器第 4 层的药量最高。

根据各级沉积量, 使用 CITAS 软件计算空气动力学粒径分布评价参数: 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), 结果见图 3。结果表明, 参比制剂和自制制剂的 FPD、FPF、

MMAD、GSD 均无显著差异。

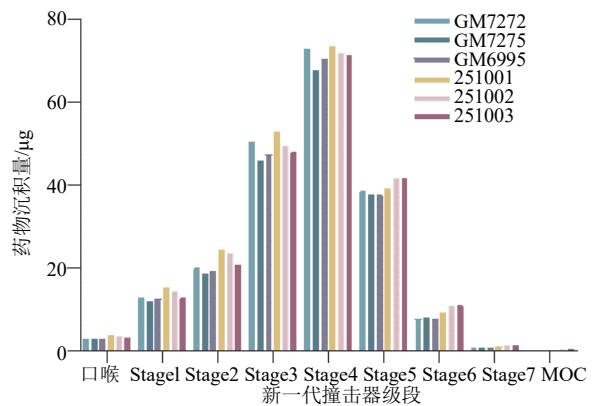


图 2 各级沉积量 (n=5)

Fig. 2 Deposits at different atomiser levels (n=5)

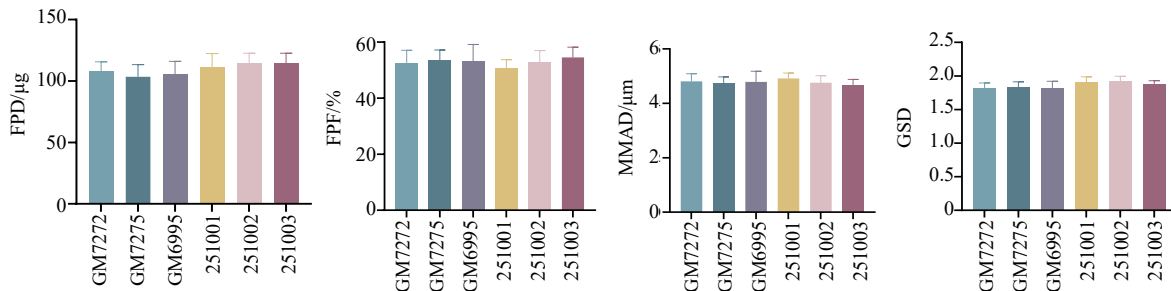


图 3 空气动力学粒径分布测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

Fig. 3 Results of aerodynamic particle size distribution ( $\bar{x} \pm s$ , n=5)

## 2.7 一致性评价

《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》要求在进行人体生物等效性评价前, 吸入混悬液仿制药应与参比制剂药学质量一致<sup>[7]</sup>。参考 FDA 和文献报道<sup>[8-9]</sup>对自制制剂和参比制剂的递送总量、空气动力学粒径分布进行体外群体生物等效性评价。满足 95%置信上限  $H_{\eta} = (E_D + E_1 + E_2 + E_{3s} + E_{4s}) + (U_D + U_1 + U_2 + U_{3s} + U_{4s})^{1/2} \leq 0$ , 即认为受试制剂和参比制剂满足生物等效。

$\sigma_R$  为参比制剂的总方差,  $\sigma_{T0}$  为常数方差, 取值为 0.10。当  $\sigma_R > \sigma_{T0}$ , 选择参比制剂标度法判断自制制剂与参比制剂是否满足等效; 当  $\sigma_R < \sigma_{T0}$ , 选择常数标度法判断自制制剂与参比制剂是否满足等效。利用 Excel 软件计算的群体生物等效性结果见表 3。结果表明, 自制制剂与参比制剂均满足生物等效。

## 3 讨论

吸入制剂常用的空气动力学粒径分布评价参

表 3 群体生物等效性测定结果

Table 3 Results of PBE measurements

评价指标	$\sigma_R$ 比较	$H_{\eta}$	等效性评价
递送总量	$\sigma_R = 0.11 > \sigma_{T0}$	$-7.40 \times 10^{-4} < 0$	等效
FPD	$\sigma_R = 0.09 < \sigma_{T0}$	$-3.34 \times 10^{-3} < 0$	等效
FPF	$\sigma_R = 0.09 < \sigma_{T0}$	$-1.62 \times 10^{-2} < 0$	等效
MMAD	$\sigma_R = 0.06 < \sigma_{T0}$	$-1.84 \times 10^{-2} < 0$	等效
GSD	$\sigma_R = 0.05 < \sigma_{T0}$	$-1.65 \times 10^{-2} < 0$	等效

数如下: 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, 用于评价可能进入肺部的药物粒子质量; FPF 为药物在肺部沉积百分比, 即使雾化后产生的粒径小于 5  $\mu\text{m}$  的药液占有所有雾化药液的比例, FPF 越大, 表明雾化器雾化效率越高; MMAD、GSD 是决定药物在肺部沉积和影响药物治疗效果的关键因素, MMAD 是质量中位直径, 指大于或小于该空气动力学直径的粒子质量各占总质

量的一半,用于衡量颗粒大小的趋势。GSD 为累积分布低于 84.1%、15.9%粒子的空气动力学直径比值,用于衡量颗粒大小的离散程度<sup>[10]</sup>。GSD 值越接近 1,说明粒径越均一,但大多数药物气溶胶为非均相,GSD 值一般在 1.5~2.5。

前期研究表明,不同雾化器雾化效果差异较大,与文献报道一致<sup>[11]</sup>,故本研究使用 PARI BOY SX 雾化器进行了雾化特性一致性评价。采用激光衍射法测定 FPNS 粒径参数,结果显示, $X_{50}$ 在 2.59~2.84  $\mu\text{m}$ ;  $X_{90}$ 在 5.45~5.94  $\mu\text{m}$ ,而新一代撞击器结果显示通过雾化进入撞击器中的药液,50%可通过 stage 4 (3.30  $\mu\text{m}$ ),80%可通过 stage 3 (5.39  $\mu\text{m}$ ),两种方法有较好的相关性。激光衍射法可以检测药物粒子的粒径分布,但不能模拟药物粒子在肺部的沉积过程,其测试速度快,可用于吸入制剂的处方筛选和优化。

递送速率指单位时间内通过雾化装置释出的药物质量,可反映药物起效的速度,用于确定患者预期的治疗时间;递送总量指装有规定体积药液的雾化杯通过雾化系统释出的药物质量,可反映患者可能吸入的药物总量,为患者的预期用药剂量提供指导<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,自制制剂与参比制剂的递送总量结果无显著差异,但自制制剂的递送速率大于参比制剂,这可能与药物分散时间、雾化器前期输出压力不稳定有关。

本研究建立了丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液雾化特性测定方法,并进行体外群体生物等效性评价。通过自制制剂与参比制剂的递送速率、递送总量和空气动力学粒径分布比较,确认体外雾化效果基本一致,自制制剂与参比制剂的递送总量、空气动力学粒径分布达到群体生物等效性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] FLIXOTIDE NEBULES [Z]. GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, 2017.
- [2] 中华医学会临床药学分会,中国医药教育协会药事管理专业委员会,临床合理用药专业委员会. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2024版)[J]. 医药导报, 2024, 43(9): 1355-1368.
- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 12-16, 142-143.
- [4] European Pharmacopeia 10.0 [S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines. 2019: 927-928.
- [5] The United States Pharmacopeia Online [S]. 2020 Ed. The United States Pharmacopeia Convention Inc. Inhalation and nasal drug products-general information and product quality tests.
- [6] 葛兰素惠尔康澳大利亚有限公司. 适于喷雾的混悬液制剂及其制备方法: 95193201.2 [P]. 2003-01-15.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则 [EB/OL]. (2020-12-16) [2022-11-13]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [8] FDA. Draft Guidance on Budesonide [EB/OL]. (2012-09-01) [2022-11-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Budesonide\\_Inhalation\\_Sus\\_20929\\_RC\\_09-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf).
- [9] 耿颖, 杨泉, 张军, 等. 经口吸入和鼻用药物制剂体外生物等效性统计学评价方法 [J]. 药学学报, 2021, 56(10): 2630-2641.
- [10] Jaafar-Maalej C, Andrieu V, Elaissari A, *et al.* Assessment methods of inhaled aerosols: Technical aspects and applications [J]. *Expert Opin Drug Del*, 2009, 6(9): 941-959.
- [11] 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.

【责任编辑 解学星】