

肺部吸入制剂评价方法研究进展

周学海¹, 张成飞², 杨敏², 缪子敬², 王亚静^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300303

摘要: 肺部吸入制剂在治疗肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)等肺部疾病中的应用广泛。肺部吸入制剂主要包括吸入气雾剂、干粉吸入剂、吸入喷雾剂和吸入溶液, 其体外评价方法主要包括递送剂量及递送剂量均一性, 空气动力学粒径分布, 喷雾模式和喷雾形态; 体内评价方法主要包括药动学研究及放射性核素成像。就肺部吸入制剂的体内外评价方法的研究进展进行综述。

关键词: 吸入制剂; 体外评价方法; 体内评价方法; 递送剂量; 空气动力学粒径分布

中图分类号: R943, R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)09-1891-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.035

Research progress of evaluation methods for pulmonary inhalation preparations

ZHOU Xuehai¹, ZHANG Chengfei², YANG Min², MIAO Zijing², WANG Yajing¹

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

2. Tianjin Pharmaceutical Tech-Development CO., Ltd, Tianjin 300303, China

Abstract: Pulmonary Inhalation preparations are widely used in the treatment of lung diseases such as pneumonia, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pulmonary inhalation preparations mainly include metered dose inhaler, dry powder inhalation, sprays and inhalation solution. The *in vitro* evaluation characteristic detection mainly includes delivered dosage, delivery dose uniformity, aerodynamic particle size distribution, spray pattern and plume geometry. The *in vivo* evaluation methods mainly include pharmacokinetic studies and radionuclide imaging techniques. This review discusses the *in vitro* and *in vivo* evaluation methods of pulmonary inhalation preparations.

Key words: inhalation preparation; *in vitro* evaluation methods; *in vivo* evaluation methods; delivered dosage; aerodynamic particle size distribution

肺部吸入制剂广泛应用于肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)等肺部疾病的治疗^[1], 因其能直接到达病变部位, 较其他给药方式具有其独特的优势。肺泡表皮薄、肺部毛细血管丰富, 同时肺部吸收面积大, 采用该剂型的药物能够快速到达病灶, 迅速起效, 避免了肝脏的首关效应, 提高了药物的生物利用度, 并可减少给药剂量, 进而降低了毒副作用, 因此肺部吸入给药被认为是治疗肺部局部病变的最理想的给药途径^[2-3]。

2017年全球疾病负担数据显示哮喘与COPD给我国带来严重的疾病负担^[4]。吸入疗法被世界卫生组织(WHO)和欧美推荐为治疗哮喘与COPD的

首选方法^[5]。目前常用的肺部吸入制剂包括吸入气雾剂、干粉吸入剂、吸入喷雾剂和吸入溶液。本文就肺部吸入制剂的体内外评价方法的研究进展进行综述, 以为治疗肺炎、哮喘、COPD等肺部疾病的新药研制提供依据。

1 肺部吸入制剂体外评价方法

吸入制剂的体外评价是为了保证产品在给药后释放的药物剂量准确、均一, 同时保证产品在有效期内稳定。吸入制剂体外评价方式主要包括以下3个方面: 递送剂量及递送剂量均一性、空气动力学粒径分布、喷雾模式和喷雾形态。欧美体外评价标准存在差异, 如递送剂量和空气动力学粒径分布

收稿日期: 2019-04-25

第一作者: 周学海(1975—), 男, 天津人, 高级工程师, 研究方向为药物制剂研究。E-mail: zhouxuehaitj@163.com

*通信作者: 王亚静(1969—), 女, 研究员, 主要从事药物制剂研究。E-mail: Yajing022@163.com

两个体外评价方法,欧洲药品管理局(EMA)以差异在 $\pm 15\%$ 为可接受限度^[6-7],美国食品药品监督管理局(FDA)则要求采用群体生物等效性统计模型的评价方法^[8-9]。喷雾模式和喷雾形态这一评价方式EMA目前未做要求,FDA则建议在研究阶段进行考察。

1.1 递送剂量及递送剂量均一性

递送剂量是直接测量1个单位剂量的药物量,是评估产品实际递送剂量与标示量差异的重要指标,是反映患者可能吸入药物量的重要方式。递送剂量均一性则反映了同一批次间不同吸入装置递送剂量的差异。通过递送剂量与递送剂量均一性的控制,保证了药品使用过程中递送剂量的准确性,避免了单次剂量过高,超过安全剂量;或者单次剂量过低,达不到有效剂量,起不到治疗效果。

1.2 空气动力学粒径分布

空气动力学粒径分布(APSD)是吸入制剂体外评价的重要指标,可表征药物粒径大小及分布,测试方法有碰撞法、激光衍射法和飞行时间粒径分析仪,其中前两种方法较常使用。

碰撞法检测吸入制剂空气动力学粒径分布是模拟了气溶胶经呼吸道至肺部传导气道的沉积过程,因此FDA建议至少采用两种原理的检测方法进行吸入制剂体外粒径分布的研究,且其中1种必须采用多级碰撞法^[10]。《中国药典》、《欧洲药典》与《美国药典》均收集了多种采用碰撞原理检测空气动力学粒径分布的方法,其中新一代多级惯性碰撞器(NGI)近几年使用更为普遍,常用质量中值空气动力学直径(MMAD)、微细粒子剂量(FPD)、微细粒子分数(FPF)和几何标准偏差(GSD)等作为评价参数。NGI弥补了安德森惯性碰撞器(ACI)各级间密封性差,检测结果重复性差等缺点^[10],且NGI适用范围广,可用于检测吸入气雾剂、干粉吸入剂、吸入喷雾剂和吸入溶液的空气动力学粒径分布,检测干粉吸入剂时多需要装预分离器。但此法检测时比较费时费力,每检测一次NGI均需要对收集盘进行提取与清洗。

激光衍射法因其检测快速,检测结果重复性较好而被开发用于检测吸入制剂粒径分布。目前该法已经成功应用于测定气雾剂、喷雾剂和雾化吸入溶液的粒径大小及分布,亦可用于无载体粉雾剂的粒径分析^[11-14]。用于检测吸入制剂的激光粒度仪有新帕泰克公司的HELOS-SPRAYER、HELOS-INHALER和马尔文公司的SPRAYTEC。除上述两

种常用粒度检测方法外,也有使用TSI公司飞行时间粒径分析仪对气溶胶空气动力学粒径检测的报道^[15]。

Momin等^[16]使用NGI评价卡那霉素与利福平共喷雾干燥配制的干粉吸入剂,结果显示较单组分卡那霉素干粉吸入剂FPD由 $(29.5 \pm 0.2)\%$ 提升至 $(78.2 \pm 1.3)\%$,得到明显改善。张金开等^[17]使用马尔文公司的SPRAYTECS激光粒度分析仪研究55 μm 、136 μm 和188 μm 不同载体乳糖粒径大小对粉雾剂雾化性能的影响,结果表明一定范围内增加载体乳糖粒径,可提高粉雾剂的雾化性能。

1.3 喷雾模式和喷雾形态

喷雾模式和喷雾形态的特征描述是评价气雾剂的定量阀和驱动器性能的重要指标^[18],能反映出驱动器孔径的大小和形状、阀门定量室大小、阀杆小孔的大小、容器中蒸气压以及处方性能等的差异。在吸入制剂仿制药开发过程中通过测量喷雾的形态角度和宽度,分别计算仿制制剂和参比制剂上述参数的几何平均值,并根据产品情况设定可接受限度。通过测量喷雾模式的长径($D_{\max}$)、短径($D_{\min}$)和面积,计算椭圆率($D_{\max}/D_{\min}$),定性比较喷雾模式的形状,并对椭圆率和面积(或 $D_{\max}$)进行群体生物等效性统计分析,以筛选出符合要求的研发产品^[19]。

目前喷雾模式和喷雾形态主要用于评估气雾剂和喷雾剂吸入装置及雾化物特性^[20-22],常用检测设备为Oxford Laser公司Envision系统和Proveris公司SprayView系统。魏宁漪等^[23]通过使用Proveris公司SprayView系统比较不同来源异丙托溴铵吸入气雾剂的喷雾模式和喷雾形态,评价异丙托溴铵吸入气雾剂的雾化性能。

2 肺部吸入制剂体内评价方法

吸入方式、呼吸模式以及气道解剖和形态构造等许多因素均会影响吸入制剂的APSD,从而影响药物在肺部的沉积,因此需要选择恰当的研究方法评价吸入制剂的肺部沉积量和全身暴露量。目前采用的吸入制剂体内评价方法主要有两种:药动学研究与放射性核素成像。

2.1 药动学研究

药动学研究多用来确定药物在全身的吸收、分布、消除等,通常使用最大血药浓度($C_{\max}$)、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和达到 $C_{\max}$ 的时间($T_{\max}$)等参数来描述。吸入给药时药物除会沉积在肺部,还会沉积在上呼吸道,而沉积在上呼吸道的药物很

有可能会吞咽到胃肠道被吸收。因此,EMA药动学研究有两种方式,一是通过活性炭阻断法来阻断吞咽到胃肠道药物的吸收,从而得到吸入制剂肺部的生物利用度^[24]。二是不进行活性炭阻断,通过研究气道组织和胃肠道在内的全身暴露量以评估全身安全性。

FDA建议选择足以表征药动学的最小吸入次数,采用体内与体外生物等效性研究的组合评价方式,但没有研究设计细节的规定。EMA和FDA药动学等效的评价标准为参比制剂与仿制制剂的 $C_{\max}$ 、AUC和 $T_{\max}$ 在90%置信区间均处于80%~125%,则认为两种制剂药动学等效^[25-27]。其中EMA另有规定,窄治疗窗药物需要更严格的限度,但未明确规定限度值;高变异药物将 $C_{\max}$ 要求放宽为90%置信区间均处于75%~133%^[24]。

Spyker等^[28]通过药动学研究评价不同剂量洛沙平喷雾剂多次给药的药动学特点与安全性。Abdelrahim等^[29]通过活性炭阻隔法研究特布他林气雾剂相对生物利用度,结果表明给药前后口服5g活性炭水混悬液,可以规避特布他林经胃肠道和口咽部的吸收,因此成功建立了特布他林气雾剂的相对生物利用度检测方法。

2.2 放射性核素成像

通过使用放射性核素^{99m}Tc作为处方中的放射性标记物,经伽马闪烁扫描法用于定量吸入给药的体内研究,可量化沉积在肺部、上呼吸道的药物以及残留在装置和呼出的药物,还可对吸入制剂的吸入行为和影响药物沉积的因素进行本质上的探讨。EMA要求采用二维闪烁法通过测定肺部不同区段的放射性来确定参比制剂与仿制制剂在肺部的沉积量,确定全肺药物沉积百分数以及沉积在肺中央、中间和表面区域、口咽、咬嘴、驱动器和呼气过滤器中的药物比例。EMA认为参比制剂与仿制制剂每个区域放射性的90%置信区间处于80%~125%,两种制剂沉积量相当^[24]。

Yang等^[30]通过放射性核素成像技术研究了DPI抗性和吸入流速对口服吸入的甘露醇干粉肺沉积的影响。Bennett等^[31]通过使用放射性核素成像技术经平面伽马闪烁扫描开发了新的方法来定位和量化肺部颗粒沉积的区域,以助于评估使用吸入制剂患者的治疗效果。Dominik等^[32]通过放射性核素成像技术显示区域沉积数据,得出结论K-haler装置施用丙酸氟替卡松/福莫特罗在哮喘患者的肺部沉积高,但在健康受试者中沉积略少。

3 结语

随着呼吸道疾病的发病率和病死率逐年上升,肺部吸入给药作为治疗多种疾病的无创给药方法及其独特优势已成为药品市场的热点^[33]。作为近年来快速发展的新兴剂型,吸入制剂具有局部起效快、用药简便等优点。但吸入制剂对装置的依赖性较高,存在药械组合问题,仿制难度较大,仿制药批件较少。如勃林格英格翰公司上市的Respimat®系列产品,至今尚无获批的仿制制剂。

目前的研究现状是吸入制剂体外评价对检测设备的依赖程度较高,体外评价标准各国尚有争议;体内评价方面更为复杂,受患者使用吸入制剂时诸多相互作用的复杂因素的影响,如吸气方式、手口协调能力、患者对装置种类的偏好等均会影响到药物疗效。虽然目前利用诸多物理模型预测药物在呼吸道的沉积情况,但这些模型主要是基于正常成人的呼吸道的分析,忽略了不同年龄、不同性别、不同患病程度人群呼吸道结构存在的差异,而这些因素会导致药物在体内的沉积差异。因此计算机模型在准确预测吸入制剂肺部沉积模式与药物浓度方面仍困难重重,不同模型建立体内体外相关性预测吸入制剂体内沉积情况和药代动力学方面仍面临巨大挑战。

笔者通过多年吸入制剂的研究,对吸入制剂开发过程中应该注意的问题提出以下3点建议:(1)是评价方法不应机械地遵从监管指南,而需要针对不同产品的安全性和有效性选择最有价值的评价方法,同时需要加速各国评价标准的统一。(2)是需要加速吸入装置的研发,并提高装置的耐用性、操作便捷性,从而提高患者的依从性。(3)是通过模型研究与评估,更好地建立体内、体外数据的相关性,进而预测吸入制剂呼吸系统沉积情况与体内药动学情况,以节省产品的开发时限与经济成本。

参考文献

- [1] Kuzmov A, Minko T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases [J]. J Control Rel, 2015, 219: 500-518.
- [2] 史丽颖,唐景玲,高亚男,等.肺部给药吸收评价方法的研究进展[J].中国药师,2016,19(2): 341-343.
- [3] 方亮.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [4] 马利军,季燕,司亘,等.我国慢性阻塞性肺疾病与支气管哮喘管理现状及展望[J].国际呼吸杂志,2018,38(7): 535.
- [5] 舒宏,崔一民,侯曙光.肺部吸入给药制剂及临床应用

- [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(2): 18-24.
- [6] EMA. Guidance on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products [EB/OL]. (2006-10-01) [2019-04-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf.
- [7] EMA. Quality of medicines questions and answers: Part 2 [EB/OL]. (2018-12-11) [2019-04-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#specific-types-of-product-orally-inhaled-products-section>.
- [8] FDA. Draft guidance on budesonide [EB/OL]. (2012-09-01) [2019-04-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf.
- [9] FDA. Metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) drug products—quality considerations [EB/OL]. (2018-04-01) [2019-04-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/metered-dose-inhaler-mdi-and-dry-powder-inhaler-pi-drug-products-quality-considerations>.
- [10] 张睿. 定量吸入气雾剂 (pMDI) 粒径大小及分布测试影响因素研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [11] Wang Y, Yu Y S, Li G X, et al. Experimental investigation on the characteristics of supersonic fuel spray and configurations of induced shock waves [J]. Sci Rep, 2017, 7: 39685.
- [12] Martin G P, Macritchie H C, Zeng X M. Characterisation of a carrier-free dry powder aerosol formulation using inertial impaction and laser diffraction [J]. Pharm Res, 2006, 23 (9): 2210-2219.
- [13] Mitchell J P, Nagel M W, Nichols S, et al. Laser diffractometry as a technique for the rapid assessment of aerosol particle size from inhalers [J]. J Aeros Med, 2006, 19(4): 409-433.
- [14] Beck-Broichsitter M, Schmehl T, Seeger W. Customized vibrating-membrane nozzles for enhanced fluid atomization [J]. Aeros Sci Technol, 2015, 49(2): iii-viii.
- [15] Nagel M W, Wiersema K J, Bates S L, et al. Size analysis of a pressurized metered dose inhaler-delivered solution formulation by an aerosizer-LD time-of-flight aerosol particle size spectrometer [J]. J Aeros Med, 2002, 15(1): 75-85.
- [16] Momin Mohammad A M, Tucker Ian G, Doyle Colin S, et al. Co-spray drying of hygroscopic kanamycin with the hydrophobic drug rifampicin to improve the aerosolization of kanamycin powder for treating respiratory infections [J]. Int J Pharm, 2018, 541(1/2). Doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.026.
- [17] 张金开, 陈岚. 载体乳糖粒径对粉雾剂粉末模型流动性和雾化性能的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2018. Doi: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.01.012.
- [18] Grant D J W. *Metered Dose Inhaler Technology* [M]. Boca Raton: CRC Press, 1997.
- [19] FDA. Draft Guidance on Ipratropium Bromide [EB/OL]. (2015-03-31) [2019-04-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ipratropium%20bromide_MDI_021527_RC03-15.pdf.
- [20] Chen Y, Young P M, Murphy S, et al. High-speed laser image analysis of plume angles for pressurised metered dose inhalers: the effect of nozzle geometry [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2017, 18(3): 782-789.
- [21] Smyth H, Hickey A J, Brace G, et al. Spray pattern analysis for metered dose inhalers I: orifice size, particle size, and droplet motion correlations [J]. Drug Develop Industr Pharm, 2006, 32(9): 1033-1041.
- [22] Yu C D, Jones R, Wright J, et al. Characterization of dose delivery and spray pattern of a metered-dose flunisolide nasal spray [J]. Drug Devel Ind Pharm, 2008, 9(3): 473-483.
- [23] 魏宁漪, 高蕾, 周颖, 等. 异丙托溴铵吸入气雾剂的喷雾模式和喷雾形态测定 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27 (1): 38-42.
- [24] EMA. Requirements for clinical documentation for orally inhaled products(OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents [EB/OL]. (2009-08-01) [2019-04-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements-demonstration>.
- [25] Lee S L, Saluja B, Arieta A G. Regulatory considerations for approval of generic inhalation drug products in the US, EU, Brazil, China, and India [J]. AAPS J, 2015, 17 (5): 1285-1304.
- [26] Shuguang H, Wu J, Li X, et al. Practical, regulatory and clinical considerations for development of inhalation drug products [J]. Asian J Pharm Sci, 2015, 10(6): 490-500.
- [27] Lu D, Lee S L, Lionberger R A. International guidelines for bioequivalence of locally acting orally inhaled drug products: similarities and differences [J]. AAPS J, 2015, 17(3): 546-557.
- [28] Spyker D A, Riesenber R A, Cassella J. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on

- chronic, stable antipsychotic regimens [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(9): 985-994.
- [29] Abdelrahim M E, Assi K H, Chrystyn H. Relative bioavailability of terbutaline to the lung following inhalation, using urinary excretion [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4): 608-610.
- [30] Yang M Y, Verschuer J, Shi Y, et al. The effect of device resistance and inhalation flow rate on the lung deposition of orally inhaled mannitol dry powder [J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 294-301.
- [31] Bennett W D, Xie M, Zeman K, et al. Heterogeneity of particle deposition by pixel analysis of 2D gamma scintigraphy images [J]. *J Aeros Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28(3): 211-218.
- [32] Dominik K, Knut S, Claudius K, et al. Pulmonary deposition of fluticasone propionate/formoterol in healthy volunteers, asthmatics and COPD patients with a novel breath-triggered inhaler [J]. *Resp Med*, 2018, 138. Doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.029.
- [33] 何光杰, 李 宏, 李 静, 等. 肺内吸入给药治疗哮喘和慢性阻塞性肺病研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(6): 690-696.