

【肺部吸入制剂研究专栏】

吸入粉雾剂产业化过程中的质量控制

何光杰¹, 韩 英¹, 周业芳¹, 李岩峰³, 李 静^{2*}

1. 天津信诺制药有限公司, 天津 300457

2. 天津药业集团有限公司, 天津 300457

3. 天津药业研究院有限公司, 天津 300457

摘 要: 吸入制剂尤其是吸入粉雾剂结构和功能的特殊性, 决定其在产业化过程中质量控制的特异性。讨论吸入粉雾剂产业化过程中原辅料、包材、中间体、终产品及稳定性考察过程中的质量控制特异性考察项目及标准设定。

关键词: 吸入粉雾剂; 产业化; 质量控制; 特异性

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 12-2301-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.001

Quality control in the industrialization process of dry powder inhalations

HE Guangjie¹, HAN Ying¹, ZHOU Yefang¹, LI Yanfeng³, LI Jing²

1. Tianjin Kinnovata Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300457, China

2. Tianjin Tiayao Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China

3. Tianjin Pharmaceuticals Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: The particularity of the structure and function of inhalation preparation, especially the dry powder inhalation, determines the specificity of its quality control in the process of industrialization. The purpose of this paper is to discuss the quality control specific inspection items and standard setting of API, excipients, packaging materials, intermediates, final products and stability study in the industrialization of dry powder inhalation.

Key words: dry powder inhalation; industrialization; quality control; specificity

大气污染、吸烟、工业粉尘、化学品使用等因素造成呼吸系统疾病发病率呈明显快速上升趋势, 呼吸疾病已成为严重危害人类健康的最重大疾病之一。2015年全球范围内哮喘患者约有4亿人, 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者约有3亿3千万人。2015年, 全球38万余人死于哮喘, 360余万人死于COPD。世界卫生组织预测, COPD将成为危害人类生命健康的第3大疾病。我国的COPD发病率为8.6%, 患者总数达9 990万, 哮喘患者2 500~3 000万^[1]。未来的几年里, 我国的COPD和哮喘发病率还将进一步增长, 哮喘和COPD将对我国人民的生活质量造成严峻的挑战。

呼吸系统疾病的治疗可采取多种用药途径, 如固体口服、皮下或静脉注射和吸入。与常规制剂相比, 吸入制剂的优势在于: (1) 直达靶器官, 起效快; (2) 局部给药, 用量少, 毒副作用低; (3) 无首关效应, 生物利用度高。因此吸入给药被视为呼吸道疾病治疗的首选^[2]。吸入粉雾剂携带方便, 操作简单, 无需抛射剂, 依靠患者主动呼吸将药物带入到呼吸道, 对患者要求较低, 适用性更强。

吸入粉雾剂在我国尚处于起步阶段, 无论是处方开发, 质量研究还是审评制度的建立健全都与欧美发达国家存在明显的差距。国内现有多家企业正在进行吸入粉雾剂仿制药和创新药的研发和注册,

收稿日期: 2019-10-25

第一作者: 何光杰(1963—), 男, 沈阳药科大学研究生, 高级工程师。目前从事药物研发、注册及产业化相关领域研究。

*通信作者: 李 静, 女, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: lijing@tjpc.com.cn

但均未进入产业化阶段。吸入粉雾剂为纯固体体系,物理性质复杂,系统中存在电荷间作用力、固体表面张力、范德瓦尔斯力等多种相互作用,且用药时药效受到给药装置的影响,无论是由小试向中试过渡,还是由中试向产业化转移都比其他的剂型实现难度更大。因此,由研发向产业化转移过程的研究具有重要意义。以下主要讨论吸入粉雾剂产业化过程中的质量控制。

1 原辅料的特异性控制

对于吸入粉雾剂而言,药物活性成分(API)的粒度分布直接影响药物在体内的沉积位置,通常认为,在成年人正常的60 L/min呼吸速度下,只有粒径在1~5 μm 的药物才能通过呼吸进入肺部或支气管,大于5 μm 的药物颗粒只能留在口腔和咽喉部,而小于1 μm 的颗粒则通过呼吸排出到体外^[3]。因此严格的控制API的粒度分布对于控制吸入粉雾剂的有效沉积具有重要意义。

在原辅料粒径分布检测过程中,要充分考虑不同品牌、不同型号的粒径分布检测设备、不同的检测方法造成的检测误差。目前常用的激光粒度仪有新帕泰克激光粒度仪,马尔文2000型激光粒度仪和马尔文3000型激光粒度仪;检测方法总体可分为干法和湿法。新帕泰克激光粒度仪散射模型采用Fraunhofer近似理论,马尔文激光粒度仪则采用Mie理论。两种理论对于大于50 μm 的颗粒检测结果影响不大,但对于小于50 μm 的颗粒则会产生较大的影响。马尔文2000型和3000型激光粒度仪在干法检测时,分散方法存在较大差异,相同分散压力下2000型对于颗粒的粉碎效果较强。因此,粒径小于10 μm 的颗粒,在2000型激光粒度仪中分散良好的方法,在3000型激光粒度仪上往往无法实现较好的分离。湿法检测时,马尔文3000型在2000型的内置超声功能也略有不同。因此,要充分考虑多种因素的影响,以得到更加真实可信的结果。

原料药微粉化过程是一个Gibbs自由能升高的过程,由于受到电荷和无定形物的影响,粉体处于不稳定状态,常常需要通过静置或者老化,使得电荷消除,无定形物转化成结晶性物质^[4-7]。粉碎过程中粉体比表面积增大,使得与保存环境中的水分、氧气接触面积增大,一方面可能会使粉体对外吸收水分,再次结块,另一方面还可能引发化学反应,产生降解杂质。因此,静置或老化过程的设计,既要坚持GMP等相关法规的要求,又要结合品种自身的需要,要综合考虑粉碎规模,微粉化后的出料方式,

微粉储存容器的材质、体积,微粉的保存环境,静置及老化的时长等因素。

鉴于以上要求,对于微粉的质量控制要能够评估上述条件选择是否合理,制定合理的取样时间和取样方法,有针对性的检测其粒径分布、水分、杂质等项目,并做合理时长的稳定性考察,以确定微粉的保存条件和使用的范围。

吸入粉雾剂绝大多数使用乳糖做载体^[8-10],不同厂家、不同型号的乳糖制备工艺、表面形态和粒径分布存在较大的区别。患者用药时,会将一部分乳糖吸入到呼吸道,与其他剂型相比,需要进一步考虑呼吸道的环境及要求。细菌内毒素造成肺部感染和多器官功能衰竭可达100%,流感病毒和非典型肺炎可能死于“急性内毒素中毒”,非典型肺炎死亡病例病理解剖显示,有明显的内毒素血症器官损害现象。因此,对于细菌内毒素的控制将是一个重要的检测项目。另外,洋葱伯克菌为免疫力较弱人士或长期肺病患者易感菌群,也应加以严格控制,但是目前各国药典尚未收载该种菌的特异性检测方法。

2 给药装置的特异性控制

吸入粉雾剂为药械组合产品,产品质量受到粉体和给药装置的双重影响,对于储库型吸入粉雾剂装置,其作用有储存、保护、递送、计数和密封,质量标准制定和检验过程中要结合其各项功能,针对性的加以控制。

储库型吸入粉雾剂在患者使用时通过装置内置的定量槽分剂量,因此定量槽的精密度一定程度上影响药品递送的精密度,定量槽可作为一个关键考察点,加以控制。计数齿轮显示已使用或未使用的药品吸数,计数齿轮示数准确,可以确保药品在患者使用周期中准确判断药物的剩余量,需将此项设为特别考察项。

内部阻力是吸入粉雾剂的重要参数,它是指患者在吸入药粉时,吸入装置施加的额外阻力。吸入粉雾剂依赖装置内部阻力和患者主动吸气产生的湍流使药粉解聚成细微的药物颗粒,内部阻力大小会影响装置药物的输出率和喷出药物颗粒的大小。内部阻力过大,患者吸气受阻,则无法产生足够的动力来分散药物,药物输出率低,降低药物利用率。内部阻力过小,药品则无法有效解聚,从而无法到达呼吸道中预期的位置^[11-12]。药品处方和工艺开发过程中充分考虑了各品种使用的给药装置的气流阻力,只有装置气流阻力稳定可控,才能保证药品

发挥其最大的作用,因此在产业化过程中,要着重考察装置的气流阻力,严格控制气流阻力的范围,并作为重点考察项。

3 过程控制

过程控制在生产过程中尤为重要,一方面通过此项控制检测来判断体系是否具备下一步操作的条件,另一方面要通过检测数据来预判终产品的某些检测项的结果范围。

吸入粉雾剂的过程控制一般涉及混粉的水分、含量均匀性及有关物质等检测项。由于API含量较低,体系中95%以上的成分为乳糖,乳糖一水合物中水分子与乳糖分子依靠氢键结合,结构稳定,不易对外失水或吸水,因此体系的水分含量应该维持相对稳定的状态,为4.5%~5.5%,一旦水分偏离此范围,说明混合过程发生较大偏差,生产工作需要暂时停止。

含量均匀性的检测结果受到取样,样品储存、运输、称量等环节的影响。一般情况下,取样方案要合理设计,且取样工具要能够确保取到取样方案中涉及的所有取样点,每个点的取样量不宜过大,足够完成含量均匀性检测即可。由于不同材质对粉末的吸附能力不同,因此盛装样品的容器要经过验证,运输过程要确保所有样品方向一致,且过程中不受剧烈颠簸。称量时要注意观察粉体的状态,当粉体中存在大量电荷时会在药匙或称量纸表面产生吸附,此时,即使使用具有除静电功能的天平也会造成较大的称量误差,导致检测结果出现较大的偏差。

混合过程是一个粉体体系混乱度增加的过程,由于外界对其做功,短时间内体系能量急剧升高,温度随之升高。在常温下无法发生的化学反应可能在此时发生,对于批量较大的混合过程,一般考察有关物质,以确保体系中无未知杂质产生。

工业生产与实验室研究相比,具有较大不同,因此在由研发向产业化转移过程中要严格把控各生产过程,以得到质量合格的终产品。另外,过程控制要为终产品质量服务,所以中间体的质量标准要略严于终产品。

4 终产品控制

综合对比EMA、FDA、欧洲药典、美国药典和中国药典的要求^[13-17],微细离子剂量和递送剂量均一性都是吸入粉雾剂最重要的特性检测项,尽管检测方法和接收标准略有不同。

对于微细离子剂量检测,无论是采用新一代药

用撞击器(NGI)还是安德森药用撞击器(ACI),撞击器中各级沉积量都是最重要的评价指标,其次重要的是微细离子剂量(FPD),必要时,还将对各级数据进行分组来评估,选择某个粒径范围对检测数据加以计算,如 $<5\ \mu\text{m}$ 或 $<3\ \mu\text{m}$ 的剂量。回收率是用来评估方法本身可信度的,不同的API、不同的洗脱液以及不同的提取时间都会对回收率产生较大的影响,通过回收率可以进一步确认检测方法准确无误。

另外,对于终产品的检测,要考虑吸入粉雾剂具体品种的特点,不能将药典或法规中的通则和标准不加分析的生搬硬套,要有特异性,考虑实际操作中的可行性。

5 稳定性考察

稳定性考察为药品生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据,同时通过试验建立药品的有效期。针对吸入制剂的特性,在考察不同温度、湿度等条件的同时,还需进一步考虑其包装形式、放置方向等因素。吸入粉雾剂的给药装置大多为塑料材质,要综合考虑包材相容性,以及装置材质在考察条件下的机械性能不受影响。

稳定性考察过程要注重水分、杂质、含量、递送剂量和微细粒子剂量变化的关联性,既要确保每一项检测真实准确,又要兼顾逻辑合理。如水分和杂质发生较大变化,而含量却未体现出较大波动,则需要分析是否某项测试过程发生偏差。另外,水分含量的变化可能会导致药物的沉积位置发生变化,需要纵向对比前期考察点的各级沉积数据以发现变化规律,为药品有效期的制定提供科学的依据。另外,各项检测要合理设置警戒线和纠偏线,以确保稳定性试验的合理推进。

工业化生产不是实验室小试的简单放大,在研发向产业化转移过程中要充分考虑生产工艺及实际操作可行性,合理的制定各个环节质量控制的标准及实施方式,为产业化的顺利实施提供科学准确的依据。

参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] 陈桂良, 侯惠民. 干粉吸入剂的有效性及其质量评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(1): 50-54.

- [3] Elsayed Mustafa M A. Microstructural characterization of carrier-based dry powder inhalation excipients: Insights and guidance [J]. Int J Pharma, 2019: 118482.
- [4] 李明媛, 梅兴国. 干粉吸入剂体内外评价技术的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2014(4): 432-436, 443.
- [5] 郝婷婷, 张 熹, 金 方. 干粉吸入剂中静电的控制与测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2014(3): 284-290.
- [6] 缪 旭, 刘 旭, 苏健芬, 等. 影响干粉吸入剂雾化和沉积性能的制剂因素 [J]. 国际药学研究杂志, 2011(1): 42-46.
- [7] 王晓波, 裘荣刚, 杨晓波, 等. 影响干粉吸入剂肺沉积的制剂因素 [J]. 中国新药杂志, 2010(7): 580-583.
- [8] 曹 伟, 陈 彦, 张振海. 乳糖在干粉吸入剂中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(7): 591-596.
- [9] 郭振勇, 张亚莉. 载体对干粉吸入给药肺部沉积率的影响 [J]. 中国药房, 2010(2): 174-176.
- [10] Levy M L, Carroll W, Alonso J L I, et al. Understanding dry powder inhalers: key technical and patient preference attributes [J]. Adv Therapy, 2019, 36(10): 2547-2557.
- [11] 蔡兴诗, 杨 阳, 杨资伟, 等. 干粉吸入装置对干粉吸入剂体外沉积性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(9): 994-997, 1012.
- [12] 田 沛, 杨志强, 王杏林, 等. 影响干粉吸入剂肺部给药过程的因素 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(21): 2459-2466.
- [13] EMA Guidelines: Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products(2006) [EB/OL]. (2006-06-21[2019-10-28]. [https://max. book118. com/html/2018/0521/167763516.shtm](https://max.book118.com/html/2018/0521/167763516.shtm)).
- [14] FDA Draft Guidelines for Industry: Metered-dose inhaler (MDI) & Dry powder Inhaler(DPI) products(2018) - Quality consideration [EB/OL]. (1998-11-13) [2019-09-29]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [15] European Pharmacopoeia [J]. 2017.
- [16] USP Pharmacopeia [S]. 2018.
- [17] 中国药典 [S]. 2015.