

喷雾模式及喷雾形态用于口腔吸入及鼻用制剂的质量评价

王 妍¹, 姜锦秀¹, 胡筱芸¹, 夏 俊¹, 李志万¹, 李 静^{2*}

1. 天津药业研究院有限公司, 天津 300462

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 口腔吸入及鼻用制剂(orally inhaled and nasal drug products, OINDPs)是指将药物制备成干粉或雾滴, 利用给药装置, 分别将药物运送至肺部或鼻腔黏膜, 进而发挥局部或全身治疗作用的剂型。喷雾模式和喷雾形态是溶液及混悬型吸入及鼻用制剂体外评价的重要指标, 可以采用激光成像系统进行测定。对喷雾模式及喷雾形态的测定方法和结果评价进行了详细讨论, 同时对激光成像系统中自动触发器模块的参数选择进行了相关说明。

关键词: 喷雾模式; 喷雾形态; 口腔吸入及鼻用制剂; 激光成像系统; 自动触发器

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2325-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.006

Research progress of spray pattern and plume geometry for orally inhaled and nasal drug products evaluation

WANG Yan¹, JIANG Jinxiu¹, HU Xiaoyun¹, XIA Jun¹, LI Zhiwan¹, LI Jing²

1. Tianjin Pharmaceutial Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300462, China

2. Tianjin KingYork Group Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: Orally inhaled and nasal drug products(OINDPs)refers to making drugs into powder or droplets, and delivering drug to the lungs or nasal mucous by using drug delivery device. OINDPs can give play to the role of local or systemic treatment dosage forms. Spray pattern and plume geometry are important indexes for evaluation of solution and suspension inhaled and nasal preparations in vitro, which can be determined by laser imaging system. The measurement methods and result evaluation of spray pattern and plume geometry are discussed in detail, and the parameter selection of automatic trigger module in laser imaging system is explained.

Key words: spray pattern; plume geometry; orally inhaled and nasal drug products; laser imaging system; automatic trigger

口腔吸入及鼻用制剂(orally inhaled and nasal drug products, OINDPs)是指将药物制备成干粉或雾滴, 利用给药装置分别将药物运送至肺部^[1]或鼻腔黏膜^[2], 进而发挥局部或全身治疗作用的剂型。与传统的给药方式相比, 口腔吸入及鼻用制剂具有许多独特的优势: 能够在直接作用于靶器官, 增加疗效的同时降低毒副作用; 无肝脏首过效应, 生物利用度高, 与口服制剂相比, 更加适用于RNA、蛋白质、多肽等生物大分子药物; 使用方便, 患者顺应性强。目前, 吸入治疗已被多国推荐为防治哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸系统疾病的首选给药方式^[3]。同时, 在治疗糖尿病、勃起功能障碍、偏头痛、骨质疏松症和疫苗接种等领域也得到越来越广泛的

应用。

体外评价口腔吸入及鼻用制剂的参数主要有递送剂量均一性、微生物限度/无菌、喷雾模式及喷雾形态等。其中喷雾模式和喷雾形态是溶液及混悬型吸入及鼻用制剂体外评价的重要指标。喷雾模式是从正面直接观察自出口喷出的雾团; 喷雾形态是从侧面观察自出口喷出的雾团^[4]。二者的特性描述能够用于评价定量阀门和驱动器的性能, 如驱动器孔径的大小形状、吸嘴、阀门计量腔、阀杆小孔孔径^[5]等参数。FDA建议喷雾模式及喷雾形态测定应做为质量控制的工具, 但仅要求在产品开发过程中进行相关的评价。

喷雾模式的测量方式可分为碰撞系统及非碰

收稿日期: 2019-10-25

*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

撞系统,碰撞系统常用薄层色谱法测定,非碰撞系统一般采用激光成像系统测定^[6]。激光成像系统通常由自动触发器、激光系统和高速摄像机组成,目前较为常见的测量仪器有 Imaging Division 激光图像系统(英国 Oxford Lasers 公司)及 SprayVIEW 喷雾模式和喷雾形态分析仪(美国 Proveris 公司)。激光成像系统由于能够自动记录和分析数据,得到了更为广泛的应用。本文针对激光成像系统,对喷雾模式及喷雾形态的测定方法和结果评价进行了详细讨论,同时,为自动触发器选择合理的测量参数,能够保证测量结果的重复性,并能更好地模拟患者的使用过程。因此针对自动触发器参数对测定结果的影响,以 SprayView[®] vereo NSx 自动触发器为例进行了相关说明。

1 喷雾模式及喷雾形态测定方法及结果评价

1.1 喷雾模式

喷雾模式用于测定喷出的气溶胶横截面。采用激光成像系统测定喷雾模式,可以同时得到拟合为圆形/椭圆形及真实的图像,该图像为多次测定结果的平均值。如图1,由喷雾模式测定结果,可以得到圆心(The center of mass, COM)、重心(The center of gravity, COG)、最大直径($D_{\max}$, 经过 COG)、最小直径($D_{\min}$, 经过 COG)、椭圆率(Ovality, $D_{\max}/D_{\min}$)及面积(Area),这些参数均为评价喷雾模式的关键参数。

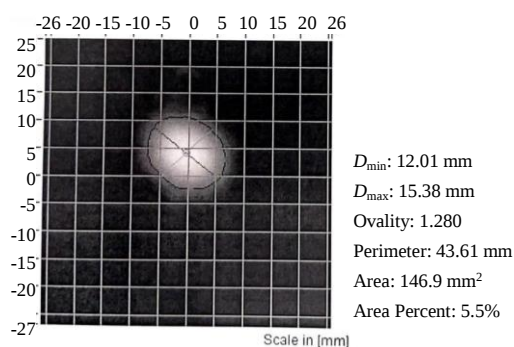


图1 喷雾模式
Fig. 1 Spray Pattern

测定喷雾模式时,最好选择效期初的样品,并对单次触发的结果进行测定,通常在距离喷嘴3~7 cm 范围内选择两个点进行测定,两点间应至少相距3 cm。

对于一些喷嘴形状不为圆形/椭圆形的鼻喷剂装置,喷雾模式测定结果也相应的不为圆形/椭圆形,而呈马蹄形等。此时,COM或COG落在喷雾模

式图形外,且 $D_{\max}$ 轴可以穿过图形边界。当出现这种情况时,建议根据真实的喷雾模式图形的周长拟合为标准的几何形状,并根据拟合后的图形得到 $D_{\max}$ 和 $D_{\min}$,而面积则根据真实结果测得。

在评价仿制药与原研装置一致性时,需利用PBE分析对Ovality及Area或Ovality及Dmax进行评价^[6]。

1.2 喷雾形态

喷雾形态用于测定喷出的气溶胶纵截面。测量得到的喷雾形态图像为某一点的快照,而不是结果的平均值,如图2。根据喷雾形态测定结果,可以得到以喷嘴为顶点的锥形喷雾区域,喷雾的角度(Angle)及宽度(Width)为评价喷雾形态的关键参数^[6]。

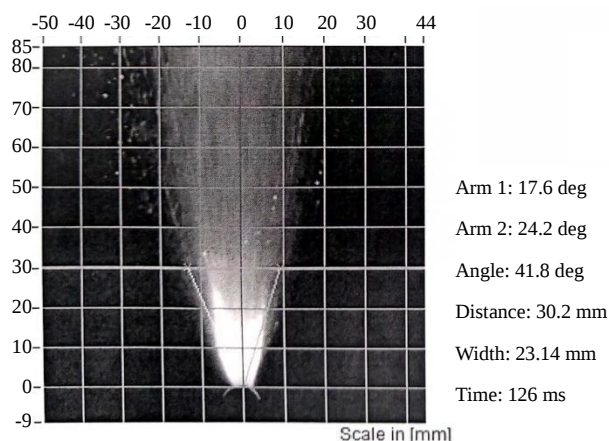


图2 喷雾形态
Fig. 2 Plume geometry

测定喷雾形态时,最好选择效期初的样品,并仅需测量单侧的喷雾形态。

在评价仿制药与原研装置一致性时,可计算3批原研品及3批自研品的Angle及Width的几何平均值,进行对数转化后,二者比值应满足90%~111%^[6]。

2 自动触发器参数对喷雾模式及喷雾形态测定的影响

传统上,鼻喷雾装置的驱动是在产品开发和测试期间手动进行的。但是,手动测试过程中使用的力量曲线取决于操作员,会导致测试结果的可重复性差。由于必须采用广泛的产品标准规范以允许不同操作人员的偏差,而这种差异可能导致向监管部门提交药品申请时出现问题。自动化的驱动装置减少了操作员相关的不确定性,对于生产可重复的喷雾驱动装置至关重要,它可以更全面地了解给

定产品的性能,并可以在产品开发和生产测试期间设定更切合实际的标准规范。

Guo C等^[7]使用 SprayView® verco NSx 自动触发器(Proveris Scientific Corporate)研究了驱动参数对鼻喷雾特性的影响。此系统能设置驱动速度、加速度及达到最终速度的维持时间、冲程等多种参数,还可以监测和记录实际的力和位移。试验中分别采用系列的冲程长度、速度及加速度触发鼻喷雾剂,在距喷嘴孔 3 cm 和 6 cm 的两个位置处测量了喷雾模式,在距喷嘴孔 6 cm 处测量了喷雾形态。喷雾模式是采用 SprayView® 软件中全自动的处理模式,整个测量中不存在人为操作的主观性;喷雾形态是采用 SprayView® 软件中半自动程序处理模式,需要操作人员确定锥形图像的顶点和边缘,主观因素影响大,从试验结果中可以看出。触发器参数对喷雾模式的面积和椭圆率的相关图见图3,触发器参数对喷雾形态的角度和宽度的相关图见图4。

图3结果显示,驱动速度是影响喷雾模式的主要因素,随着驱动速度的增加,喷雾模式面积急剧增大,在 3 cm 和 6 cm 处测定的喷雾模式面积与速度分别呈二阶多项式和三阶多项式

方程关系;喷雾模式的椭圆率随驱动速度的增加略有下降,表明驱动速度越大,喷雾模式的椭圆率越趋近于1,越容易获得圆形的喷雾模式图像;冲程长度和加速度对喷雾模式的面积及椭圆率的影响很小。

图4结果显示,驱动速度是影响喷雾形态的最重要的因素,随着驱动速度的增加,喷雾形态的宽度和角度也显著增加,其测定的宽度和角度与速度分别呈三阶多项式方程关系;冲程长度和加速度的变化,对喷雾形态的宽度和角度影响很小。此外,当距离喷嘴孔的距离和锥形顶点固定时,喷雾模式的宽度和角度呈正比例关系。

由此可以看出,触发器的驱动参数与吸入制剂的喷雾特性之间存在一定的内在关系,这些关系可以用线性或多项式方程来表示。触发器驱动参数,特别是驱动速度,对鼻腔喷雾特性有显著影响,而冲程长度和加速度对喷雾特性的影响很小,此外有数据表明椭圆度大小主要由喷嘴形状决定,相对触发器的驱动参数变化不敏感^[7]。为了更全面地了解给定产品的性能,更好的评价仿制药与原研品的处方和装置性能,触发器驱动参数的选择是至关重要的,试验中必须仔细考查。

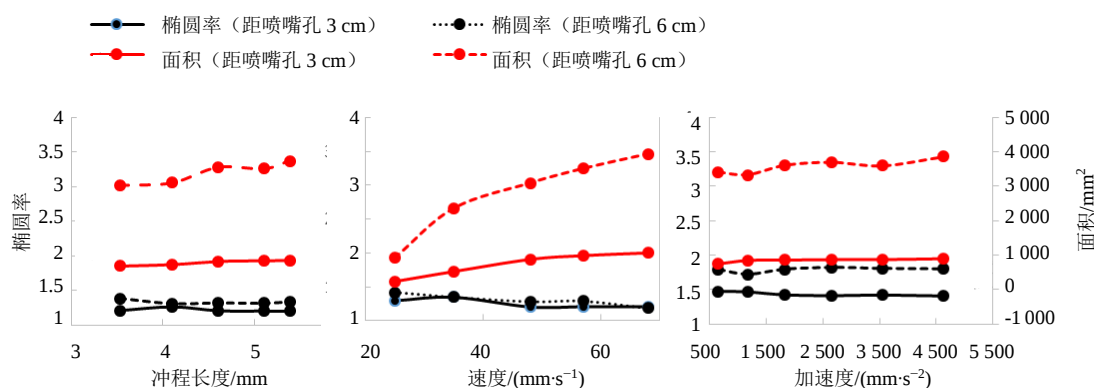


图3 冲程长度、速度和加速度与喷雾模式参数的相关图

Fig. 3 Relation of stroke length, velocity, acceleration with spray pattern parameters

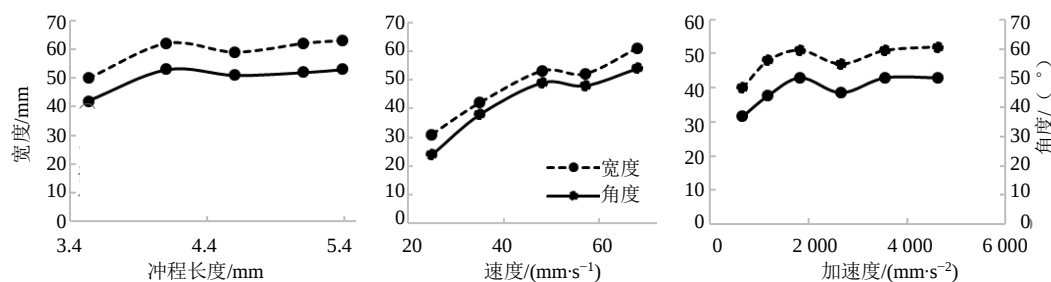


图4 冲程长度、速度和加速度与喷雾形态参数的相关图

Fig. 4 Relation of stroke length, velocity, acceleration with plume geometry parameters

3 结语

口腔吸入及鼻用制剂作为一种药械结合的制剂产品,近年来一直是国内药品研发的热点和难点。国家药品监督管理局药品审评中心于今年8月发布的《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则》征求意见稿,又将吸入制剂的仿制要求提高至一个新的高度。口腔吸入及鼻用制剂的体外评价往往受到药物颗粒在呼吸道中不同部位的沉积、吸气速率、上皮细胞渗透等多种因素的影响,如何建立口腔吸入及鼻用制剂的体内与体外的相关性一直是困扰研究人员的难题,目前体外还没有模型能够完全模拟体内复杂的环境。现阶段,通常采用模拟人工呼吸道,选择多级撞击器开展体外沉积试验,研究产品空气动力学粒径分布来反应药物颗粒在呼吸道各部位的沉积率。但是对于定量吸入气雾剂和鼻喷剂来说,由于其装置驱动的特殊性,其喷雾模式及喷雾形态也是体外评价处方及装置性能的重要参数,目前已经作为一项重要的研究指标收录入FDA最新版定量吸入气雾剂(MDI)和干粉吸入剂(DPI)产品行业指南中^[5]。国内目前对喷雾模式及喷雾形态的研究尚处于起步阶段,笔者建议研究人员应当加强对FDA相关指导原则的研读;同时采用统计分析及数据建模等手

段,在原研品与自研品的比较研究方面加大力度。

参考文献

- [1] 陆亚媛,赵 娣,李 宁,等.缓释型肺吸入制剂的研究进展[J].药学研究,2018,37(8):469-472,481.
- [2] 苗 文.酮咯酸氨丁三醇鼻喷剂的研制及质量研究[D].苏州:苏州大学,2018.
- [3] 贺锐锐,李 丽,杨进波.FDA对吸入粉雾剂的体内外生物等效性研究介绍[J].中国食品药品监管,2019(6):22-29.
- [4] 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.
- [5] FDA. Metered dose inhaler(MDI)and dry powder inhaler (DPI)drug products-quality considerations [EB/OL]. (2018-04-01) [2019-10-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/metered-dose-inhaler-mdi-and-dry-powder-inhaler-dpi-drug-products-quality-considerations>.
- [6] FDA. Guidance for industry: Bioavailability and Bioequivalence Studie for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action [EB/OL]. (2003-04) [2019-10-20]. <https://www.fda.gov/media/70867/download>.
- [7] Guo C N, Doub W H. The influence of actuation parameters on *in vitro* testing of nasal spray products [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(9): 2029-2040.