

提高吸入粉雾剂的有效沉积率的研究进展

韩英^{1,4}, 孙亮², 李岩峰^{3,4}, 周业芳^{1,4}, 何光杰^{1,4*}

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
4. 天津市粉雾吸入药物企业重点实验室, 天津 300457

摘要: 全球已上市品种体外检测数据显示, 吸入粉雾剂相比气雾剂和吸入溶液肺部沉积率偏低, 为药物总量的10%~40%, 进入肺部的药物占药物总量的20%~30%, 药物利用率较低。旨在讨论通过多种途径提高吸入粉雾剂的有效沉积率, 提升药物的治疗效果。

关键词: 吸入粉雾剂; 有效沉积率; 微细粒子; 体内外一致性

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2329-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.007

Study on improving effective deposition of DPIs by various ways

HAN Ying^{1,4}, SUN Liang², LI Yanfeng^{3,4}, ZHOU Yefang^{1,4}, HE Guangjie^{1,4}

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
4. Tianjin Enterprise Key Laboratory of Dry Powder Inhalation, Tianjin 300457, China

Abstract: The *in vitro* test data of global listed varieties shows that the lung deposition of DPIs is lower than that of pMDI and inhaled solution, which is about 10%—40% of the total amount of drugs, and the drugs that actually enter to the lung account for about 20%—30%. The drug utilization rate is low. The purpose of this paper is to explore various ways to improve the effective deposition of DPIs, so as to improve the therapeutic effect of drugs.

Key words: dry powder inhalation; effective deposition; fine particle dose; IVIVC

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。预期到2025年, 全球哮喘治疗药物市场约为170亿美元, 慢性阻塞性肺疾病(COPD)治疗药物市场约为190亿美元。国内市场几乎被进口产品垄断^[1]。因此, 对于国内的企业而言, 对于吸入粉雾剂相关研究显得至关重要。

吸入药物的药动学特性与口服药物存在较大区别。药物的肺部沉积量远低于其标示量。药物一部分消散在空气中或残留在给药装置内; 一部分沉积在口腔, 随漱口吐出; 一部分沉积在咽喉部, 经过吞咽进入胃肠道, 然后经肝脏的代谢, 进入全身血液循环; 还有一部分进入鼻腔, 或滞留, 或随呼吸

排出体外。从已上市的吸入制剂体外测试数据来看, 吸入气雾剂的有效沉积率一般为30%~60%, 软雾剂的有效沉积率则高达60%~90%, 而吸入粉雾剂的有效沉积率一般仅为10%~40%, 真正进入肺部的为20%~30%, 药物利用率较低。且肺部沉积率与粉体性质、吸入装置及患者操作密切相关^[2]。因此提高肺部沉积率是粉雾剂研发的核心内容, 也是该剂型创新发展的着力点。

1 通过改善活性药物晶型晶貌提高吸入粉雾剂有效沉积率

美国FDA近20年来批准上市的多个吸入粉雾剂产品, 无论是局部给药还是全身给药, 制粉技术主要为气流粉碎和喷雾干燥。气流粉碎和喷雾干

收稿日期: 2019-10-25

第一作者: 韩英(1974—), 女, 高级工程师, 从事吸入粉雾剂研发、注册及产业化相关领域研究。E-mail: hanying@tjpc.com.cn

*通信作者: 何光杰, 男, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: hegj@tjpc.com.cn

燥,从物理学角度来看,都是表比面积急剧增大的过程,Gibbs自由能增大,微粉能量升高。因此生产的微粉颗粒,表面能高且分布不均匀,易团聚,大量的静电式的粉末容易吸附于容器表面,分散性和流动性较差。直接导致吸入粉雾剂在生产过程中混合难度大,患者使用时定量功能差,药物有效沉积率低。喷雾干燥制粉技术还有一个严重的缺点,制备的微粉为非晶物质,容易吸收环境中的水分导致团聚和晶型转换,稳定性较差^[3-4]。

制备表面能低,粒径分布均匀,不易团聚,分散性和流动性良好的药物微粉,为解决上述问题的较优之选。超临界流体粒子设计在制备药物微粉颗粒方面具有粒径小、分布范围窄、纯度高、无溶剂残留、操作条件易于控制等突出优势,可准确调控药物颗粒的微观结构,易于改善药物溶解度、提高药效,在生产吸入粉雾剂所需原料药方面可以提供开发和创新思路。

另外,化合物在指定的结晶条件下得到的晶体颗粒具有唯一的晶胞参数,即唯一的晶型。针型或片状晶体(如图1中晶体C和晶体G)受到外力易破碎,粒径分布不易被控制,相比之下柱状晶体(如图1中晶体D和晶体H)则更为稳定,适当的调整结晶条件,以得到稳定的宏观结构的固体颗粒将为控制吸入粉雾剂的有效沉积提供便利。

2 通过调节活性药物粒径分布提高吸入粉雾剂有效沉积率

对于吸入制剂而言,活性药物成分的粒径分布直接影响药物在体内的沉积位置,成年人正常呼吸速度约为60 L/min,在此条件下,只有粒径在1~5 μm的药物可以通过呼吸进入肺部或支气管,大于5 μm的颗粒只能留在口腔或咽喉部,而小于1 μm的颗粒则通过呼吸排出到体外。因此严格的控制活性药物成分的粒径分布对于提高吸入粉雾剂的有效沉积

率具有重要意义。

相关研究表明,呼吸道疾病治疗用吸入粉雾剂使用的原料药 D_{90} 基本控制在5 μm左右,且整个粉体粒径大体呈正态分布。因此要得到指定粒径分布的原料药则对粉碎工艺提出了极大的要求。要得到质量稳定的吸入粉雾剂产品,需要确保微粉工艺可控,且重复性良好^[5]。

3 通过调节给药装置气流阻力提高吸入粉雾剂有效沉积率

吸入粉雾剂是药物与给药装置的组合产品,其质量由药物粉体与给药装置共同决定。吸入粉雾剂在国内尚无企业形成生产规模,一方面是因为无法彻底突破粉体技术,更重要的一方面是无法彻底突破吸入装置的技术壁垒。目前被广泛使用的吸入粉雾剂给药装置,无论是胶囊型,如勃林格殷格翰生产的思力华;囊泡型,如葛兰素史克生产的舒利迭;还是贮库型,如阿斯利康生产的普米克都保,结构和功能都十分复杂,受到组件材质、组装工艺等各个方面的影响。

吸入粉雾剂依赖装置内部气流阻力和患者主动吸气产生的湍流使药物分散解聚,其内在关系,可以通过公式 $\Delta P^{1/2}=Q \times R$ 表示,其中 ΔP (kPa)为装置中观察到的压降,即患者吸气时产生的压差, Q 为吸气流速, R 为装置内部的阻力。当压降一定时,高阻力的给药装置产生低吸气流速,低阻力给药装置产生高吸气流速。吸入粉雾剂内部阻力大小会影响给药装置药物的输出量和分散得到的药物颗粒的大小。内部阻力过小,药物无法有效解聚;内部阻力过大,患者吸气受阻,从而无法产生足够的动力来分散药物,导致药物输出率低,降低药物利用率。为了克服DPI的固有阻力,患者用药时必须确保一定的吸气流速。最低的吸气流速仅可实现有效的装置驱动,实现药物排空释放,只有达到最佳

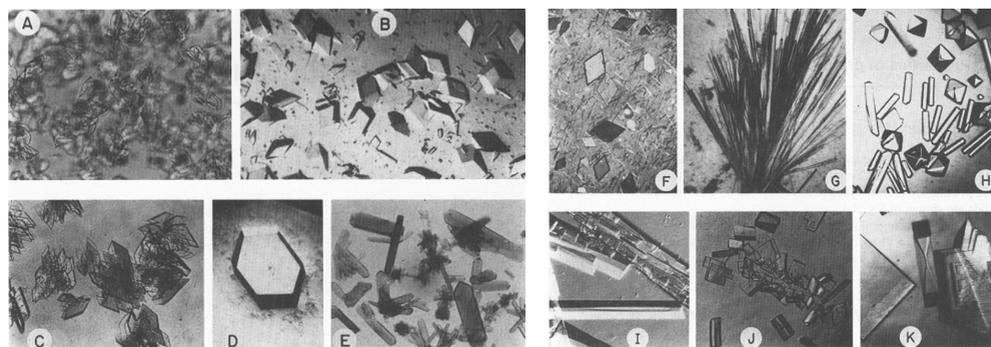


图1 不同晶型晶貌的晶体颗粒

Fig. 1 Crystal particles with different crystal morphology

吸气流速,才能发挥药物的最大疗效,将药物高效率递送至呼吸道深处。

Turbohaler、Accuhaler、Ellipta 的最小吸气流速为 30 L/min,最佳吸气流速为 60 L/min; Easyhaler 最小吸气流速为 30 L/min,最佳吸气流速为 30 L/min; Breezhaler 的最小吸气流速为 50 L/min,最佳吸气流速为 50 L/min。研究显示,患有呼吸道疾病特别是 COPD 患者,吸气流速小于 30 L/min 的患者约占 18.9%,吸气流速在 30~40 L/min 约占 41.9%,吸气流速 40~60 L/min 约占 31.1%,大于 60 L/min 约占 8.1%^[6-11]。对于一定数量的呼吸道疾病患者,并不能达到给药装置需要的最佳流速。因此调节装置的气流阻力将会极大提高吸入粉雾剂的有效沉积率。

4 通过调节原辅料间协同作用提高吸入粉雾剂有效沉积率

通过混合过程提高吸入粉雾剂的有效沉积率,需要从 3 个方面进行考虑,一是确保原辅料混合均匀,二是确保原料尽可能多的负载到辅料表面,三是原辅料之间相互作用不宜过强,要保证在药品进入肺部的瞬间原料与辅料剥离。

为了确保原辅料混合均匀,要充分研究原辅料的物理化学性质。例如某复方吸入粉雾剂,两种活性药物成分理化性质存在较大差异,其中一种极易附着在乳糖表面,形成团聚物,且容易发生化学反应,生成某种杂质;相反,另外一种活性药物成分颗粒间存在较大的内聚力,不易与其他颗粒混合。因此在制备混粉时,需要进行分步混合。一般情况下,先将内聚力较大的活性药物成分与乳糖在较为剧烈的条件下混合,(如大剪切力、高搅拌速度),混合均匀后再将上述混粉与已与辅料吸附的活性药物成分在较为温和的条件下混合。

为了确保原料药尽可能多的负载到辅料表面,一般需要设计乳糖的表面形态,原辅料的混合比例,或者调节或增加辅料的种类或型号。可以通过扫描电镜对混合过后的粉体进行表征,已确定绝大多数的原料药粘附到乳糖表面。但是,扫描电镜不能定性说明散落的物质是微粉乳糖还是原料药,也不能定量确定散落的原料药的比例。

为了确保药品进入肺部的瞬间原料药与辅料剥离,可以在混合过程中添加助流剂。一方面可以

增加粉体的流动性,另一方面可以包裹在乳糖和原料药的表面,减小原辅料间的相互作用,使二者在药品吸入瞬间产生分离。

参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, 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] Elsayed M M A. Microstructural characterization of carrier-based dry powder inhalation excipients: Insights and guidance [J]. *Int J Pharm*, 2019, 568: 118482.
- [3] 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(01): 42-46.
- [4] 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.
- [5] 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组,中国慢性阻塞性肺疾病联盟.稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4): 241-253.
- [6] Ghosh S, Ohar J A, Drummond M B. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017, 30(6): 381-387.
- [7] Chrystyn H. Is inhalation rate important for a dry powder inhaler? using the In-Check Dial to identify these rates [J]. *Respir Med*, 2003, 97(2): 181-187.
- [8] Nsour W M, Alldred A, Corrado O J, et al. Measurement of peak inhalation rates with an In-Check Meter® to identify an elderly patient's ability to use a Turbuhaler® [J]. *Respir Med*, 2001, 95(12): 965-968.
- [9] Ghosh S, Ohar J A, Drummond M B. Peak inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: implications for dry powder inhalers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017, 30(6): 381-387.
- [10] Ciciliani A, Langguth P, Wachtel H. *In vitro* dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2017, 12: 1565-1577.
- [11] Terzano C, Oriolo F. Lung characteristics in elderly males and females patients with COPD: differences and optimal use of dry powder inhalers (DPIs) [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2708-2716.