

射流雾化器雾化压力对双黄连吸入溶液体外雾化特性的影响

李 翠^{1,2}, 曹 晖¹, 杨 静², 王 洋², 许 彦^{2*}

1. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632

2. 盈科瑞(横琴)药物研究院有限公司/国家中药现代化工程技术研究中心新型递药系统分中心/广东省雾化吸入制剂工程技术研究中心, 广东 珠海 519000

摘要: 目的 研究雾化器压力对双黄连吸入溶液(Shuanghuanglian inhalation solution, SHL-IS)体外雾化特性影响。方法 采用呼吸模拟器和新一代微粒撞击器,以 SHL-IS 为模型药物,通过测定雾化器不同压力雾化后的递送剂量均一性和空气动力学分布,将压力与递送剂量信息组和压力与粒径信息组进行相关性分析和多元线性回归分析。结果 压力与质量中值空气动力学粒径(mass median aero-dynamic diameter, MMAD)具有强负相关性,压力与微细粒子分数(fine particle fraction, FPF)、递送速率、递送总量和呼出总量有强正相关性,提取出相关性显著变量,建立回归模型,用于预测压力、FPF、MMAD、递送速率和递送总量。结论 雾化器压力对 SHL-IS 的体外雾化特性和临床疗效均有影响,建议严格雾化器标准并规范雾化器的使用。

关键词: 双黄连吸入溶液;雾化器;压力;雾化特性;简单相关分析;多元线性回归分析;连翘苷;绿原酸;咖啡酸;黄芩苷
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)17-5356-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.012

Effect of atomizer pressure on the *in vitro* atomization characteristics of Shuanghuanglian inhalation solution

LI Cui^{1,2}, CAO Hui¹, YANG Jing², WANG Yang², XU Yan²

1. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. New Drug Delivery System Branch Center of National Traditional Chinese Medicine Modernization Engineering Technology Research Center/Guangdong Engineering Technology Research Center of Solution for Inhalation, Increasepharm (Hengqin) Institute, Zhuhai 519000, China

Abstract: Objective To study on the influence of atomizer pressure on the *in vitro* atomization characteristics of Shuanghuanglian inhalation solution (SHL-IS). **Methods** The uniformity of delivery dose and aerodynamic distribution of SHL-IS after atomization under different pressures were measured by a respiratory simulator and a new generation of particle impactor. The correlation analysis and multiple linear regression analysis between information groups of delivery dose and aerosol particle size was investigated. **Results** There was a strong negative correlation between pressure and mass median aero-dynamic diameter (MMAD) and a strong positive correlation between pressure and fine particle fraction (FPF), delivery rate, delivered amount and total outgoing amount. Significant variables of correlations were extracted and regression models were established to predict pressure, FPF, MMAD, delivery rate and delivered amount. **Conclusion** The atomizer pressure affects the *in vitro* atomization characteristics of the inhaled solution and its clinical efficacy. It is suggested that the atomizer standard should be strictly followed and the use of the atomizer should be standardized.

Key words: Shuanghuanglian inhalation solution; nebulizer; pressure; atomization characteristics; correlation analysis; multiple linear regression analysis; forsythine; chlorogenic acid; caffeic acid; baicalin

吸入溶液系指通过连续雾化器产生供吸入用气 一种。供雾化器用吸入液体制剂的关键质量属性 溶胶的溶液剂,属于供雾化吸入用液体制剂项下的 (critical quality attribute, CQAs)一般包含空气动力

收稿日期: 2022-02-21

基金项目: 广东省省级科技计划项目(2020A050515006)

作者简介: 李 翠,助理研究员,从事药物制剂与中药新药研发。Tel: 15238986116 E-mail: 84346488@qq.com

*通信作者: 许 彦,工程师,硕士,从事药物制剂与中药新药研发。Tel: 18666936162 E-mail: yanxu0908@aliyun.com

学粒径及其分布、递送速率和总量、电荷、引湿性、粒子特性(如粒子形状和密度)等。处方的物理化学性质、雾化装置的类型与品牌以及处方和装置的相互作用均会影响制剂的 CQAs, 从而直接影响临床疗效^[1], 因此, FDA 批准的该类剂型的说明书中通常指出在临床研究中所使用的雾化装置信息, 在标签中指定雾化装置特定的操作参数和范围^[2]。

雾化吸入装置是一种将药物转变为气溶胶形态, 并经口腔(或鼻腔)吸入的药物输送装置。根据发生装置特点及原理不同, 目前临床常用雾化器可分为射流雾化器(jet nebulizers)、超声雾化器(ultrasonic nebulizers)和振动筛孔雾化器(mesh nebulizer)^[3]。不同的雾化装置对同一液体制剂的性能表现不相同, 目前对雾化装置研究多为不同原理的雾化器性能对比^[4], 鲜有射流雾化器雾化压力对空气动力学粒径及其分布以及递送剂量的影响研究的报道。

双黄连方剂由金银花、黄芩、连翘 3 味中药组成, 是临床疗效显著的治疗呼吸道疾病的代表方, 有 30 多年临床用药历史, 方中金银花性味甘寒、芳香疏散, 善散肺经热邪, 又可清热心胃之热毒, 故为君药; 黄芩苦寒, 长于清肺热, 并能清热燥湿、泻火解毒, 连翘味苦, 性微寒, 既能清热解毒, 又能透表达邪, 长于清心火而散上焦之热, 二药共为臣药。全方配合, 药少而力专, 共奏清热解毒、清宣风热之功。现代药理研究表明, 双黄连具有抗菌、抗病毒和增强免疫的作用, 对呼吸系统疾病, 消化、泌尿生殖系统疾病, 妊娠期妇女上呼吸道感染、急性肠炎, 泌尿系感染等常见疾病的临床疗效确切。经检索, 有不少临床使用双黄连注射液雾化吸入方式给药治疗呼吸系统疾病的文献报道^[5-6], 雾化吸入后起效迅速, 可显著提高疗效, 缓解症状, 不良反应少。由于目前双黄连无吸入制剂产品上市, 注射液雾化给药为超说明书使用。双黄连雾化吸入体外雾化特性研究报道较少, 为了给双黄连吸入溶液剂(Shuanghuanglian inhalation solution, SHL-IS)的开发提供实验依据, 本实验以 SHL-IS 为研究对象, 选择金银花中有效成分绿原酸, 黄芩中有效成分黄芩苷, 连翘中有效成分连翘苷, 金银花和连翘中共有成分咖啡酸为指标成分^[4], 测定同一批双黄连吸入溶液经过同一空气压缩式雾化器设定不同压力雾化后产生的气溶胶的递送剂量均一性、空气动力学粒径分布。以递送剂量均一性的相关参数作为递送

剂量组, 空气动力学粒径分布作为粒径组, 并对压力、递送剂量、粒径进行相关性分析, 以期寻找压力和递送剂量, 粒径之间的相关性。

1 仪器与材料

1260II 高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司, 包括泵, 自动进样器, 柱温箱, DAD 检测器, Openlab CDS 2.0 色谱工作站; 空气动力学粒径分布测定采用下一代冲击器(next generation impactor, NGI), Copley 公司, 包括 LCP-5 真空泵、TPK-2100 流量控制器、冷却装置、电子流量计、计算软件 CITDA; BRS2100 呼吸模拟器, Copley 公司。

SHL-IS, 自制制剂, 盈科瑞(横琴)药物研究院有限公司, 批号 YJ-191212-02(Z), 规格 10 mL; 雾化器, 英华融泰医疗科技股份有限公司, HA03 型; 对照品绿原酸(批号 110753-201817, 质量分数 96.8%)、咖啡酸(批号 110885-201703, 质量分数 99.7%)、黄芩苷(批号 110715-201821, 质量分数 96.8%)、连翘苷(批号 110821-201816, 质量分数 95.1%), 中国食品药品检定研究院; 实验用水为超纯水, 电阻率为 18.2 mΩ; 其他试剂为分析纯或色谱纯。

2 方法和结果

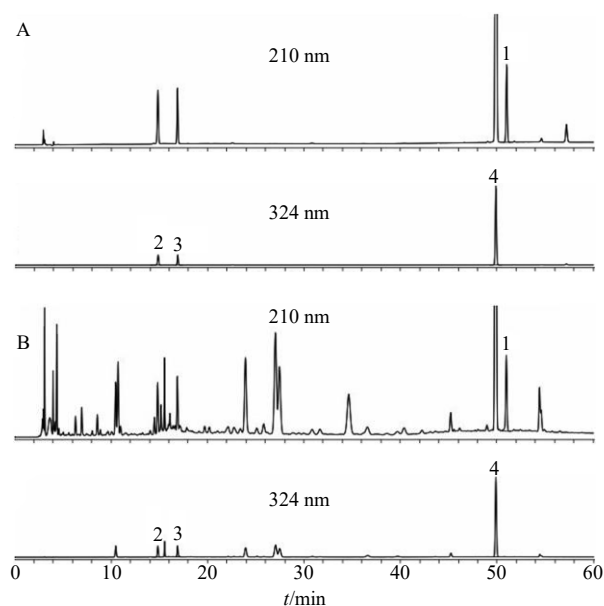
2.1 HPLC 测定方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为月旭 Ultimate® XB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.2%磷酸水溶液为流动相, 进行梯度洗脱: 0~10 min, 7%~12%乙腈; 10~11 min, 12%~16%乙腈; 11~35 min, 16%~17%乙腈; 35~50 min, 17%~30%乙腈; 50~60 min, 30%乙腈; 绿原酸、咖啡酸、黄芩苷检测波长 324 nm, 连翘苷检测波长 210 nm; 柱温 30 ℃; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别取绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷对照品适量, 精密称定, 加 50%甲醇制成含绿原酸 20 μg/mL、咖啡酸 10 μg/mL、黄芩苷 0.25 mg/mL、连翘苷 20 μg/mL 的对照品溶液, 摇匀, 即得混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密吸取 SHL-IS 1 mL, 置 20 mL 棕色量瓶中, 用 50%甲醇稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.1.4 系统适用性实验 取混合对照品溶液和供试品溶液各 10 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图见图 1。检出绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷色谱峰, 各色谱峰的分离度均大于 1.5, 以黄芩苷计, 理论塔



1-连翘苷 2-绿原酸 3-咖啡酸 4-黄芩苷
1-forsythin 2-chlorogenic acid 3-cafferic acid 4-baicalin

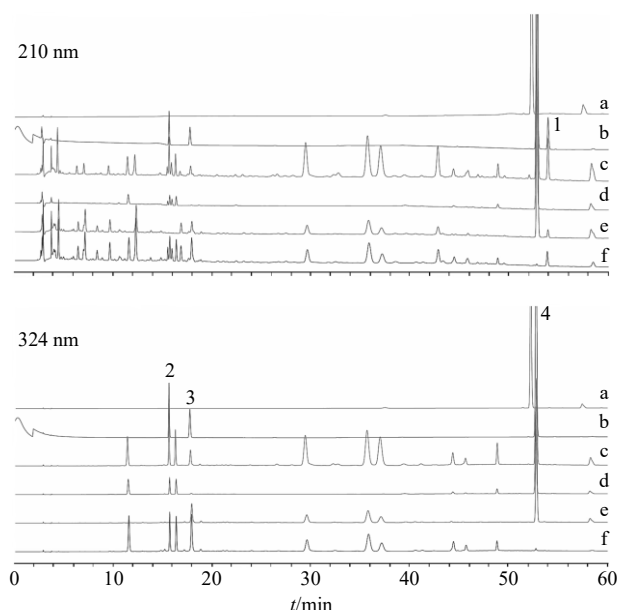
图 1 对照品 (A) 和 SHL-IS 样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and SHL-IS sample (B)

板数大于 2500。

2.1.5 专属性实验 按 SHL-IS 的处方分别制备缺黄芩、缺金银花、缺连翘的阴性样品,按照“2.1.3”项下方法制备阴性对照溶液,按照“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,见图 2。结果表明,在绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷出峰处,无干扰峰出现,因此,该色谱条件对绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷的测定无干扰。

2.1.6 线性关系考察 精密量取不同体积的绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷对照品溶液,分别置于 10 mL 量瓶中,加 50%甲醇稀释至刻度,分别配成绿原酸质量浓度为 0.218 1、0.436 2、1.091、2.181、6.543、10.91、17.45、21.81 $\mu\text{g/mL}$,咖啡酸质量浓度为 0.102、0.204、0.510、1.020、3.060、5.100、8.160、10.20 $\mu\text{g/mL}$,黄芩苷质量浓度为 0.258、5.160、12.90、25.80、77.40、129.0、206.4、258.0 $\mu\text{g/mL}$,连翘苷质量浓度为 0.190 2、0.380 4、0.951、1.902、5.706、9.510、15.22、19.02 $\mu\text{g/mL}$ 的系列混合对照品溶液。按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,以质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归,得标准曲线回归方程分别为绿原酸 $Y=32.114 7 X+0.007 8$, $r=0.999 9$,线性范围 0.218 1~21.81 $\mu\text{g/mL}$;咖啡酸 $Y=58.225 9 X+0.006 8$, $r=0.999 9$,线性范围 0.102~10.20 $\mu\text{g/mL}$;黄芩苷 $Y=$



a-缺连翘和金银花阴性样品 b-混合对照品 c-SHL-IS 样品 d-缺连翘阴性样品 e-缺金银花阴性样品 f-缺黄芩阴性样品
a-negative sample without *Forsythiae Fructus* and *Lonicerae Japonicae Flos* b-mixed reference substances c-SHL-IS sample d-negative sample without *Forsythiae Fructus* e-negative sample without *Lonicerae Japonicae Flos* f-negative sample without *Scutellariae Radix*

图 2 混合对照品、SHL-IS 样品及阴性样品的 HPLC 图
Fig. 2 HPLC of mixed reference substances, SHL-IS sample and negative samples

$21.844 6 X+0.040 2$, $r=1.000 0$,线性范围 0.258~258.0 $\mu\text{g/mL}$;连翘苷 $Y=34.567 0 X+0.034 1$, $r=0.999 9$,线性范围 0.190 2~19.02 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.7 精密度试验 取同一供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次,计算绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷峰面积的 RSD 分别为 0.3%、0.1%、0.1%、0.3%,均小于 2.0%,说明仪器精密度良好。

2.1.8 重复性试验 取同一批 SHL-IS 6 份,分别按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定,计算绿原酸质量浓度为 0.333 4 mg/mL,咖啡酸质量浓度为 0.174 3 mg/mL,黄芩苷质量浓度为 4.158 mg/mL,连翘苷质量浓度为 0.362 0 mg/mL, RSD 均分别为 1.3%、1.1%、1.0%、1.4%,均小于 2.0%,表明该方法重复性良好。

2.1.9 稳定性试验 取同一批 SHL-IS 供试品溶液在室温下放置,分别在制备后 0、4、8、12、24、48 h,按“2.1.1”项下色谱条件测定,结果绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷峰面积的 RSD 分别为 0.3%、0.8%、0.3%、1.1%,均小于 2.0%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.1.10 加样回收率试验 精密吸取已测定绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷含量的 SHL-IS，加入与所取 SHL-IS 中含量相等的对照品溶液，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，平行 6 份，按“2.1.1”项下色谱条件测定，按外标法计算回收率。结果绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷的平均加样回收率分别为 100.3%、99.7%、100.9%、98.9%，RSD 分别为 1.6%、1.2%、0.9%、1.9%。

2.2 雾化器压力对空气动力学粒径分布影响^[7]

2.2.1 仪器参数 选取 NGI 仪器进行测定，体积流量为 15 L/min，变化范围±5%，在冷却装置中 5 ℃ 放置 90 min 后进行操作^[5]。取 SHL-IS，摇匀，精密吸取 2 mL，置雾化装置中，进行雾化。采用英华融泰 HA03 型雾化器，为压缩空气雾化器。

2.2.2 溶液制备 雾化杯和咬嘴用 50%乙醇清洗，收集清洗液置于 25 mL 量瓶中；适配器与人工喉、NGI 仪器的 1~MOC 级收集板分别用 50%乙醇清洗，收集清洗液置于 5 mL 量瓶中。

2.2.3 雾化器压力考察 按照“2.2.1”项下方法安装仪器，设定实验参数，分别将雾化器压力设定为 0.3、0.6、1.0、1.3、1.6 bar（1 bar=0.1 MPa）进行雾化 15 min，按照“2.2.2”项下方法制备雾化杯和咬嘴，适配器与人工口喉及 NGI 各层级溶液，按“2.1.1”项下方法测定溶液中绿原酸、咖啡酸、黄芩

苷和连翘苷含量。空气动力学粒径分布的主要指标为微细粒子剂量（fine particle dose, FPD）、微细粒子分数（fine particle fraction, FPF）、质量中值空气动力学粒径（mass median aero-dynamic diameter, MMAD）和几何标准偏差（geometric standard deviation, GSD）。将各部件洗涤液 HPLC 测定结果导入到 CITDA 数据分析系统，计算可得上述指标数值。

2.2.4 空气动力学粒径分布 分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计，FPF、MMAD 和 GSD 的测定结果见表 1。MMAD 反映了微粒整体粒径水平，雾化微粒粒径大小决定微粒沉积位置，一般认为 1~5 μm 的颗粒可以在下呼吸道和肺部沉积，5~10 μm 的颗粒可以在上呼吸道沉积，大于 10 μm 的颗粒无法在肺部沉积，小于 1 μm 的颗粒随呼吸排出体外。其中 1~3 μm 的颗粒可以沉积在细小支气管、肺泡等下肺部组织，而 3~5 μm 的颗粒则只能沉积在大的气管、支气管等上肺部组织^[8-10]。FPF 代表可以在肺部沉积颗粒所占比例。由测定结果可知，雾化器压力为 0.3、0.6、1.0 bar 时产生的气溶胶微粒多数沉积在口喉部，雾化器压力为 1.3、1.6 bar 时产生的气溶胶微粒多数沉积在上肺部，说明随着雾化器压力的增加，雾化器产生的气溶胶微粒越小，沉积部位由上呼吸道往下呼吸道深入。

表 1 分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计的空气动力学分布测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Results of aerodynamic particle size distribution with chlorogenic acid, cafferic acid, baicalin, and forsythin ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

压力/ bar	FPF/%				MMAD/μm				GSD			
	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷
0.3	13.1±6.4	13.5±7.1	13.1±8.6	13.1±6.6	10.9±3.8	10.8±3.9	10.9±4.2	10.9±3.8	2.2±0.6	2.2±0.8	2.2±1.2	2.2±0.6
0.6	35.6±0.3	35.7±0.2	35.5±0.1	36.5±0.3	6.2±0.1	6.2±0.1	6.2±0.2	6.1±0.1	1.9±0.4	1.9±0.5	1.9±0.5	1.9±0.3
1.0	40.3±0.4	40.3±0.4	40.3±0.4	41.6±0.2	5.8±0.2	5.8±0.2	5.8±0.2	5.7±0.1	2.0±1.7	2.0±1.7	2.0±1.7	2.1±1.8
1.3	54.0±3.5	53.9±3.5	54.0±3.5	54.2±0.0	4.5±3.1	4.5±3.1	4.5±3.2	4.3±2.9	2.1±0.3	2.1±0.3	2.1±0.1	2.1±0.6
1.6	55.1±2.3	54.9±1.9	55.2±2.2	55.1±2.3	4.4±2.3	4.4±1.9	4.4±2.3	4.4±2.3	2.1±1.2	2.1±0.8	2.1±1.1	2.1±1.2

2.3 递送剂量均一性的测定^[7]

吸入溶液的递送剂量均一性包括递送速率和递送总量。取 SHL-IS，充分摇匀后精密吸取 2 mL，置雾化装置中，连接雾化装置、滤纸装置与呼吸模拟器，开启呼吸模拟器，选择成人呼吸模式，分别将雾化器压力设定为 0.3、0.6、1.0、1.3、1.6 bar 进行雾化。将雾化器的工作时间设定为 60 s，在呼吸循环的起始时启动雾化器。雾化结束后，关闭雾化

器，取出滤膜（F1）置于 50 mL 离心管中，加 50%乙醇约 5 mL，涡旋 60 s。在滤纸装置中放置一张新的滤纸，继续雾化 14 min，雾化完毕，关闭设备，取出吸入滤膜（F2）和呼出滤膜（F3）分别置于 50 mL 离心管中，加 50%乙醇约 5 mL，涡旋 60 s。上述溶液分别转移至 10 mL 量瓶中，挤干滤纸，加 50%乙醇稀释至刻度，摇匀。雾化杯、回收托和滤膜装置用 50%乙醇洗脱收集至 25 mL 量瓶，加 50%乙醇

稀释至刻度,摇匀。按“2.1.1”项下色谱条件测定溶液中绿原酸、咖啡酸、黄芩苷和连翘苷含量。F1 滤纸上收集的药量与收集时间的比值为递送速率, F1 滤纸和 F2 滤纸上收集的药物的总量为递送总量, F3 滤纸上收集的药物的总量为呼出总量,有效喷雾时间即为递送总量与递送速率的比值。

分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计,递送速率、递送总量和呼出总量的测定结果见表 2。递送速率和递送总量是供雾化器用的液体制剂重要检测项目之一,使用呼吸模拟装置模拟出不同年龄段人群的吸入呼出比,可反映出雾化过程中不同人群吸入药物的速度、吸入总量和用药的实际剂量^[11]。此外对于给定的吸入溶液,递送速率反映了单位时

间内雾化器输出功率的大小,即雾化器雾化的速度;递送总量反映了一共能雾化出多少体积的药液;而呼出总量反映了在雾化过程中,由于雾化给药本身所导致的药物损耗^[12]。

2.4 相关性分析

相关性分析定义粒径信息组,包括空气动力学粒径分布中的 FPF、MMAD、GSD;定义递送剂量信息组,包括递送速率、递送总量和呼出总量。对 2 组变量进行相关性分析和多元线性回归分析,在 SPSS 22.0 平台上实现。

2.4.1 简单相关性分析 以绿原酸计,压力与粒径信息组和压力与递送剂量信息组两变量组简单相关分析情况分别见表 3、4。由表 3 可知,对于压力与

表 2 分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计的递送剂量均一性测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Results of deliver dose uniformity with chlorogenic acid, cafferic acid, baicalin and forsythin ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

压力/ bar	递送速率/($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)				递送总量/ μg				呼出总量/ μg			
	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷	绿原酸	咖啡酸	黄芩苷	连翘苷
0.3	16.1 $\pm$ 2.4	8.3 $\pm$ 2.8	217.3 $\pm$ 2.9	18.1 $\pm$ 1.5	103.5 $\pm$ 0.3	54.8 $\pm$ 0.1	1 370.2 $\pm$ 0.2	115.7 $\pm$ 0.5	0.3	0.2	9.0	0.0
0.6	22.0 $\pm$ 5.3	11.9 $\pm$ 5.0	290.7 $\pm$ 4.9	27.1 $\pm$ 5.4	129.4 $\pm$ 8.0	69.7 $\pm$ 8.7	1 708.5 $\pm$ 8.2	159.9 $\pm$ 7.9	1.0	0.5	16.3	1.1
1.0	34.1 $\pm$ 6.5	18.7 $\pm$ 0.7	482.2 $\pm$ 6.8	46.2 $\pm$ 8.0	162.5 $\pm$ 2.1	88.5 $\pm$ 7.8	2 109.1 $\pm$ 2.2	199.7 $\pm$ 0.7	3.8	2.0	51.6	4.7
1.3	33.2 $\pm$ 6.9	18.5 $\pm$ 6.4	439.9 $\pm$ 7.1	41.1 $\pm$ 6.7	178.8 $\pm$ 3.3	99.7 $\pm$ 3.0	2 366.9 $\pm$ 3.5	219.9 $\pm$ 3.1	4.6	2.6	62.2	5.8
1.6	34.7 $\pm$ 0.1	19.3 $\pm$ 0.5	457.0 $\pm$ 0.1	43.2 $\pm$ 0.1	183.6 $\pm$ 1.9	101.7 $\pm$ 2.6	2 423.2 $\pm$ 2.0	226.5 $\pm$ 2.0	57.4	31.7	749.6	69.4

表 3 分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计的压力与粒径信息组简单相关系数

Table 3 Simple correlation coefficients of pressure and particle size information group with chlorogenic acid, cafferic acid, baicalin and forsythin

参数	绿原酸				咖啡酸				黄芩苷				连翘苷			
	压力	FPF	MMAD	GSD	压力	FPF	MMAD	GSD	压力	FPF	MMAD	GSD	压力	FPF	MMAD	GSD
压力	1.000				1.000				1.000				1.000			
FPF	0.946*	1.000			0.946*	1.000			0.948*	1.000			0.940*	1.000		
MMAD	-0.874	-0.976**	1.000		-0.874	-0.977**	1.000		-0.874	-0.976**	1.000		-0.982**	-0.869	1.000	
GSD	0.038	-0.225	0.420	1.000	0.008	-0.246	0.446	1.000	0.008	-0.243	0.447	1.000	0.026	-0.243	0.415	1.000

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 4 分别以绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计的压力与递送剂量信息组简单相关系数

Table 4 Simple correlation coefficients of pressure and delivery does information group with chlorogenic acid, cafferic acid, baicalin and forsythin

参数	绿原酸				咖啡酸				黄芩苷				连翘苷			
	压力	递送速率	递送总量	呼出总量	压力	递送速率	递送总量	呼出总量	压力	递送速率	递送总量	呼出总量	压力	递送速率	递送总量	呼出总量
压力	1.000				1.000				1.000				1.000			
递送速率	0.922*	1.000			0.929*	1.000			0.875	1.000			0.867	1.000		
递送总量	0.977**	0.973**	1.000		0.978**	0.971**	1.000		0.981**	0.927*	1.000		0.969**	0.937*	1.000	
呼出总量	0.736	0.504	0.584	1.000	0.736	0.509	0.582	1.000	0.733	0.442	0.589	1.000	0.741	0.444	0.575	1.000

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

粒径信息组变量而言, FPF 与 MMAD 的相关系数(r)达到了 -0.976 , $P<0.01$, 说明二者呈显著负相关, 表明 MMAD 越大, FPF 越小, 这一结论与空气动力学粒径分布的结论一致^[13]。压力与 FPF 具有强相关性($r>0.5$, $P<0.05$), 压力与 MMAD 具有强负相关($r<-0.5$), 表明压力越大, FPF 越大, MMAD 越小。由表 4 知, 对于压力与递送剂量信息组变量而言, 压力与递送速率和递送总量以及递送总量与递送速率有强相关性($r>0.5$), 且相关性已达显著, 表明压力越大递送速率, 递送总量越大; 呼出总量与压力、递送总量和递送速率呈正相关关系, 但均不显著, 表明压力、递送总量和递送速率对呼出总量的增加贡献不大。

以咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计的结果相同, 见表 3、4。

2.4.2 多元线性回归分析 根据简单相关分析结果, 选取以绿原酸计压力与粒径组中 FPF 和 MMAD, 以及压力与递送剂量组中递送速率和递送总量, 分别进行多元线性回归分析, 结果分别见表 5~8。模型 1 预测自变量为 FPF 和 MMAD, 模型 2 预测自变量为递送速率和递送总量, 因变量为压力。 R 主要用于测定线性回归的拟合度, R 取值范围为 $0<|R|\leq 1$, R 越大, 因变量与自变量间的线性关系越显著, R 接近 1 为最佳^[14]。 R^2 表示决定系数, 用于映射解释方差占因变量方差的百分比; R_{adj}^2 是考

表 5 R 检验模型汇总Table 5 Model summary of R test

模型	R	R^2	R_{adj}^2	标准估算的误差
1	0.974	0.949	0.898	0.167 1
2	0.984	0.969	0.938	0.129 8

表 6 方差分析

Table 6 Analysis of variance

模型		平方和	自由度	均方	F 值	显著性
1	回归	1.036	2	0.518	18.559	0.041
	残差	0.056	2	0.028		
	总计	1.092	4			
2	回归	1.058	2	0.529	31.411	0.031
	残差	0.034	2	0.017		
	总计	1.092	4			

表 7 回归系数及显著性检验

Table 7 Regression coefficient and significance test

模型	参数	未标准化系数		标准化系数	t 值	显著性
		B	标准误差	Beta		
1	常量	-2.782	1.808		-1.539	0.024
	FPF	0.061	0.023	1.985	10.694	0.015
	MMAD	0.021	0.145	1.064	1.444	0.026
2	常量	-1.527	0.404		-3.888	0.040
	递送速率	-0.032	0.033	-0.526	-0.981	0.000
	递送总量	0.023	0.008	1.488	2.778	0.000

表 8 压力与 FPF 和 MMAD 以及与递送速率和递送总量的回归模型

Table 8 Regression model of pressure with FPF, MMAD, delivery rate and total delivery volume

成分	压力与 FPF 和 MMAD 回归模型	压力与递送速率和递送总量回归模型
绿原酸	$Y=-2.782+0.061 \text{ FPF}+0.021 \text{ MMAD}$	$Y=-1.527-0.032 \text{ 递送速率}+0.023 \text{ 递送总量}$
咖啡酸	$Y=-2.851+0.062 \text{ FPF}+0.215 \text{ MMAD}$	$Y=-1.306-0.037 \text{ 递送速率}+0.034 \text{ 递送总量}$
黄芩苷	$Y=-2.756+0.060 \text{ FPF}+0.208 \text{ MMAD}$	$Y=-1.426-0.001 \text{ 递送速率}+0.001 \text{ 递送总量}$
连翘苷	$Y=-3.816+0.074 \text{ FPF}+0.290 \text{ MMAD}$	$Y=-1.197-0.015 \text{ 递送速率}+0.014 \text{ 递送总量}$

虑自变量之间的相互影响之后, 对决定系数 R^2 的校正, 比 R^2 更加严谨, 当 R_{adj}^2 大于 0.25 可认为拟合度较好^[15]。由表 5 可知, 2 个模型得到的 R 值均接近 1, R_{adj}^2 明显大于 0.25, 说明多元线性关系成立。由表 6 可知, 2 个模拟得到的方差分析的显著性值均 <0.05 , 验证了 2 个模型的多元线性回归方程有效。根据表 7 结果, 常量及各自变量的显著性值均小于 0.05, 各变量系数十分显著, 具有统计学意义, 不能从回归方程中剔除, 得到以绿原酸计回归模型, 结果见表 8。

相同方法分析得到以咖啡酸、黄芩苷、连翘苷计回归模型, 结果见表 8。

3 讨论

本实验研究射流雾化器雾化压力对空气动力学粒径及其分布以及递送剂量的影响, 通过压力对空气动力学粒径分布与递送剂量均一性进行相关性分析, 得出压力与粒径组中的 MMAD 具有强负相关性, 压力与粒径组中的 FPF, 以及递送剂量组中的递送速率、递送总量和呼出总量有强正相关性。提取出具有显著相关性的变量进行多元线性回归方程

分析, 得到相应回归模型, 用于预测压力、FPF、MMAD、递送速率和递送总量。

射流雾化器的原理是利用压缩空气通过细小管口形成高速气流, 产生的负压带动药液一起喷射到阻碍物上, 在高速撞击下向周围飞溅使液滴变成雾状微粒从出气管喷出。雾化器压力越大, 形成气流速度越快, 导致药液撞击速度增快, 以及液滴与阻碍物碰撞的次数增多, 形成的雾化微粒粒径减小, 即压力越大 MMAD 越小。雾化微粒的粒径大小决定了微粒的沉积位置, 微粒直径小于 5 μm 主要沉积在肺部, 因此, MMAD 减小会使代表肺部沉积颗粒占比的 FPF 值增大。雾化器压力增大会导致单位时间雾化器雾化的量增加, 递送速率、递送总量和呼出总量相应增加。

由于雾化器与临床疗效密切相关, 因此, 建议建立雾化器使用规范, 加强对使用人员的培训^[16]。尤其随着雾化吸入治疗受关注程度的升高, 家庭雾化治疗模式正在兴起^[17-18]。这种治疗模式可以避免院内交叉感染, 患者配合程度高, 可在症状发生时及时给药治疗, 但是普通患者缺乏相关医药知识, 对雾化装置的选择和使用, 雾化护理等存在操作不当的问题, 在应用中存在较大风险。因此, 患者及患者家属进行家庭雾化治疗前, 应咨询专业人员, 由专业人员培训后进行治疗, 避免耽误病情或引发不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高蕾, 王亚敏, 马玉楠, 等. 供雾化器用吸入液体制剂的处方和雾化装置研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(18): 2124-2126.
- [2] FDA Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [S]. 2002: 68.
- [3] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》, 编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识 (2019 年版) [J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.
- [4] 郭洁, 宋殿荣. 双黄连的药理作用和临床应用及不良反应研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(21): 161-163.
- [5] 陈明清. 双黄连超声雾化治疗慢性咽炎疗效分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(8): 53-54.
- [6] 陈培锋, 陈金寅. 双黄连雾化吸入应用于喘憋型肺炎治疗的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(9): 2294-2296.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 15.
- [8] Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: Technology update [J]. *Med Devices*, 2015, 8: 131-139.
- [9] Grasmeijer N, Frijlink H W, Hinrichs W L J. An adaptable model for growth and/or shrinkage of droplets in the respiratory tract during inhalation of aqueous particles [J]. *J Aerosol Sci*, 2016, 93: 21-34.
- [10] Elphick M, von Hollen D, Pritchard J N, et al. Factors to consider when selecting a nebulizer for a new inhaled drug product development program [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(8): 1375-1387.
- [11] 周颖, 魏宁漪, 林兰, 等. 呼吸模拟装置测定 2 种雾化器的盐酸氨溴索递送速率及递送总量 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 290-294.
- [12] 罗赣, 陶永华, 李翠, 等. 热毒宁吸入溶液体外吸入性能的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 1-7.
- [13] 高蕾, 魏宁漪, 周颖, 等. 吸入制剂空气动力学粒径分布测定法浅析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(12): 1433-1438.
- [14] 余华银. 统计学 [M]. 长春: 吉林大学出版社, 2006: 472.
- [15] 郑海鹏. 基于 SPSS 多元线性回归的高校学生就业薪资期望分析 [J]. 齐齐哈尔大学学报: 自然科学版, 2019, 35(6): 77-81.
- [16] 管友文, 傅荣, 代静泓, 等. 呼吸与危重症医学科护理人员对雾化吸入治疗应用的调查与分析 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(2): 236-240.
- [17] 马凌悦, 田硕涵, 周颖, 等. 药师指导患者使用吸入剂装置的效果分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(3): 357-360.
- [18] 汤莹, 杜光. 我国雾化吸入疗法的临床应用现状及用药误区 [J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1557-1561.

[责任编辑 郑礼胜]