

吸入用布地奈德混悬液的体外雾化特性

李 苗^{1#}, 魏宁漪^{2#}, 郑 静^{2,3}, 晏菊姣¹, 陈 路¹, 卢劲涛¹, 宁保明^{2*}

(1. 武汉药品医疗器械检验所, 国家药品监督管理局药物制剂质量研究与控制重点实验室, 湖北 武汉 430075;
2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 3. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 本文建立了吸入用布地奈德混悬液雾化特性的分析方法并分析其影响因素。通过将不同企业生产的吸入用布地奈德混悬液与不同型号的雾化装置联用, 使用呼吸模拟器装置研究递送速率及递送总量; 使用新一代撞击器与高效液相色谱法研究空气动力学粒径分布 (aerodynamic particle size distribution, APSD)。相同企业样品与不同雾化装置联用后测得的微细粒子剂量 (fine particle dose, FPD)、质量中值空气动力学粒径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD)、递送速率 (delivery rate) 及递送总量 (total drug substance delivered, TDD) 均存在差异 ($P < 0.01$), 该差异是由于雾化装置设计参数不同导致。不同企业样品与相同雾化装置联用后测得的 FPD 存在差异 ($P < 0.01$), 这可能是由于混悬液中混悬颗粒粒径等理化性质差异导致。本文方法可用于不同吸入液体制剂在临床上选择递送剂量与微细粒子剂量适宜的雾化装置, 也可作为吸入液体制剂仿制药的研发与质量一致性评价研究时选择雾化装置和分析方法的指导。

关键词: 吸入用布地奈德混悬液; 空气动力学粒径分布; 递送速率; 递送总量

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)10-2669-07

In vitro nebulization characteristics of budesonide suspension for inhalation

LI Miao^{1#}, WEI Ning-yi^{2#}, ZHENG Jing^{2,3}, YAN Ju-jiao¹, CHEN Lu¹, LU Jin-tao¹, NING Bao-ming^{2*}

(1. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Control of Drug Products, Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, Wuhan 430075, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China;
3. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: We established *in vitro* evaluation methods of the nebulization characteristics of budesonide suspension for inhalation and analyzed the influence factors. The delivery rate and total drug substance delivered (TDD) of two manufacturers were determined by using the breath simulator with different nebulizers. The aerodynamic particle size distribution was investigated by next generation impactor (NGI) and HPLC as well. The fine particle dose (FPD), the mass median aerodynamic diameter (MMAD), the delivery rate and TDD results of the same sample with different nebulizers were significantly different ($P < 0.01$), mainly due to the different design parameters of the nebulizers. The FPD of two samples were significantly different ($P < 0.01$) by the same nebulizers, probably due to differences in physical and chemical properties differences such as suspension particle size. The analysis method of nebulization characteristics provided in this paper can be used to select the nebulization device with appropriate delivery dose and aerodynamic particle size distribution (APSD) for different inhalation liquid preparations in clinical practice, and can also be used as the guidance for the selection of nebulization device and analysis

收稿日期: 2021-03-03; 修回日期: 2021-04-27.

基金项目: 国家市场监督管理总局科技计划项目 (2020MK130); 中国化学制药工业协会公益项目 ([2020] 43-01).

#共同第一作者.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-53851575, E-mail: ningbm@nifdc.org.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0309

method in the research and development of generic inhalation liquid preparations and quality consistency evaluation.

Key words: budesonide suspension for inhalation; aerodynamic particle size distribution; delivery rate; total drug substance delivered

布地奈德 (budesonide) 是一种高效局部抗炎糖皮质激素 (ICS), 吸入给药为其首选给药途径, 可产生强的局部抗炎作用, 有效控制气道炎症, 减少哮喘发作频率和严重程度, 降低病死率。布地奈德作为长期控制哮喘的优选一线药物, 是被世界卫生组织 (WHO) 儿童基本药物目录 (适用于 12 岁以下儿童) 收录的唯一的抗哮喘吸入 ICS, 也是唯一被美国食品药品监督管理局 (FDA) 定为妊娠安全分级 B 类的 ICS (包括鼻用和吸入制剂), 以及目前被批准的唯一可用于 ≤ 4 岁儿童的雾化 ICS^[1]。

布地奈德常用剂型有鼻喷雾剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂及雾化吸入混悬液。吸入用布地奈德混悬液最早由 AstraZeneca 公司研制生产, 1991 年在英国首次上市, 2001 年进入中国市场, 临床使用量位居国内吸入制剂首位。据国家药品监督管理局药品审评中心数据库显示, 已有两家国内企业的仿制药获批上市, 另有多家企业的产品正在审评或研发中。

吸入液体制剂是吸入制剂的一种, 特别适用于儿童和老人等不配合或不方便使用其他吸入制剂的患者。吸入用布地奈德混悬液需与雾化装置配合使用, 将含药物的混悬液通过连续雾化器产生气溶胶, 药物通过吸入沉积于呼吸道和肺部, 其中粒径小于 $5 \mu\text{m}$ 的气溶胶颗粒可到达肺部, 起效迅速, 全身不良反应少。递送速率 (delivery rate) 及递送总量 (total drug substance delivered, TDD) 是评价吸入药物递送效率的重要指标, 其中 TDD 越高说明相同标示剂量下雾化器释放药量越高。因此, 各国药典均将雾化特性体外实验中小于 $5 \mu\text{m}$ 粒径药量、递送速率与递送总量作为雾化吸入液体制剂临床有效性的评价指标^[2-4]。

吸入混悬液处方工艺复杂, 临床中使用不同的雾化装置进一步增加了其雾化特性评价的复杂性。目前关于布地奈德吸入制剂雾化特性的报道较少^[5-7]。本文建立了吸入用布地奈德混悬液的动力学粒径分布 (aerodynamic particle size distribution, APSD)、递送速率与递送总量等雾化特性指标的分析方法, 考察不同企业样品与不同型号雾化装置联用后测试结果的差异, 为雾化吸入混悬液的质量研究和评价、仿制药物的研发提供参考, 为吸入用布地奈德混悬液在临床使用时选择适宜的雾化装置提供思路。

材料与方法

仪器 新一代撞击器 (next generation impactor, NGI), 配有 DFM2000 流量计、HCP5 真空泵、冷却装置、CITDA 计算软件、BRS2100 呼吸模拟装置 (英国 Copley 公司); 雾化装置由两家公司提供, 分为 A 型号和 B 型号, 均为喷射型雾化器, 含压缩机和雾化器; Ultimate 3000 高效液相色谱仪, 配有单元泵、在线脱气机、自动进样器、UV 检测器和 Chromeleon 7 工作站 (美国 Thermo 公司); XS205DU 电子天平和 SevenEasy 酸度计 (瑞士 Mettler 公司)。

样品与试剂 布地奈德对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100989-201502, 纯度: 98.9%); 乙腈为色谱纯 (美国 Fisher 公司); 磷酸二氢钠、磷酸 (分析纯, 国药集团化学试剂公司); 纯化水 (实验室自制); 8839 型 NGI 滤膜 (直径 76 mm)、呼吸模拟器用滤膜 (直径 67 mm) (英国 Copley 公司); 过滤用滤膜 (Nylon66, 孔径 $0.45 \mu\text{m}$, 直径 25 mm , 津腾公司)。I、II 两家企业生产的吸入用布地奈德混悬液各 3 批样品 (编号: 1、2、3 和 4、5、6; 规格均为 $2 \text{ mL}: 1 \text{ mg}$)。

高效液相色谱法 色谱柱: Phenomenex Gemini C18 ($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm ID}, 5 \mu\text{m}$); 流动相: 乙腈-磷酸盐缓冲液 (磷酸二氢钠 15.84 g , 磷酸 1.14 g , 加水 5000 mL 振荡使溶解, 调节 pH 值至 3.2 ± 0.1) ($35:65, v/v$); 流速: $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长: 254 nm ; 柱温: $30 \text{ }^\circ\text{C}$; 进样量: $100 \mu\text{L}$ ^[8]。

系统适用性 布地奈德差向异构体 B 与布地奈德差向异构体 A 依次出峰, 两峰之间分离度大于 1.5。

线性方程 取布地奈德对照品约 12.5 mg , 精密称定, 置于 50 mL 量瓶中, 加乙腈-磷酸盐缓冲液 ($1:1, v/v$) 溶解并定量稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液。取对照品贮备液适量, 稀释制成每毫升约含 0.05 、 0.1 、 0.25 、 1.0 、 2.5 、 5 和 $12.5 \mu\text{g}$ 的系列对照品溶液, 以系列对照品溶液浓度 (C) 为横坐标, 布地奈德两异构体峰面积之和 (A) 为纵坐标, 计算线性回归方程: $A = 2.0850 C - 0.020$ ($r = 1$), 布地奈德在 $0.0512 \sim 12.798 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。线性兼顾不同浓度的供试品溶液, 特别是微细粒子剂量项下 NGI 各层级含量差距较大的情况。

检出限和定量限 取线性溶液最低浓度样品依次稀释进样, 以信噪比 (S/N) = 10 确定定量限浓度为

0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 以 $S/N=3$ 确定检测限浓度为 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

精密性 取对照品溶液 (1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 连续进样 6 次, 布地奈德两主峰保留时间与峰面积之和的相对标准偏差 (RSD) 分别为 0.06% 与 0.9%, 说明仪器精密性良好。

稳定性 取对照品溶液 (1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 分别在 2、4、8、16、24 和 48 h 进样, 布地奈德两异构体峰面积之和的 RSD 小于 2%, 说明对照品在 48 h 内稳定。

递送速率与递送总量 参照吸入制剂 (《中国药典》2020 年版四部通则 0111)“4. 吸入液体制剂”项下测定^[2]。将呼吸模拟器用滤纸置于滤纸装置中, 并与呼吸模拟器连接, 设置呼吸模式 (表 1)。精密量取吸入用布地奈德混悬液 2 mL, 置于雾化装置的雾化器中, 依次连接压缩机、雾化器、口含器和适配器, 再与滤纸装置连接。开启呼吸模拟器及压缩机并计时, 60 s 后关闭压缩机与呼吸模拟器, 取出滤纸置烧杯中, 精密加入乙腈-磷酸盐缓冲液 (50:50, v/v) 20 mL, 加盖搅拌 3 min, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液 (1); 更换滤纸并继续雾化 10 min, 关闭压缩机与呼吸模拟器, 取出滤纸和滤纸装置置于烧杯中, 精密加入乙腈-磷酸盐缓冲液 (50:50, v/v) 40 mL, 加盖搅拌 3 min, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液 (2)。更换新的雾化器, 分别精密量取内容物 2 mL 置雾化器中, 依次按照上述方法操作, 共测试 5 次。取企业 I 和企业 II 的吸入用布地奈德混悬液分别采用雾化装置 A 和雾化装置 B 同法操作, 并取 2 个型号各 2 个批号压缩机进行雾化。

精密称取布地奈德对照品适量, 用乙腈-磷酸盐缓冲液 (50:50, v/v) 溶解, 并稀释制成每毫升中分别含 0.05~5 μg 的系列溶液。

以系列对照品溶液浓度为横坐标, 布地奈德两异构体峰面积之和为纵坐标, 计算线性回归方程, 由回归方程计算供试品溶液 (1) 和 (2) 的含量。供试品溶液 (1) 的含量为 1 min 递送剂量, 作为递送速率; 供试品溶液 (1) 与 (2) 含量之和为样品的全部递送剂量, 作为递送总量。

Table 1 Breathing simulator modes

Item	Specification	
	Adult	Child
Tidal volume	500 mL	155 mL
Frequency	15 Cycles·min ⁻¹	25 Cycles·min ⁻¹
Waveform	Sinusoidal	Sinusoidal
Inhalation/exhalation ratio	1:1	1:2

空气动力学粒径分布 参照《中国药典》2020 年版四部通则 0951 吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法^[9]。将 NGI 与人工喉组装并置于 5 °C 冷却装置中

预冷 90 min, 并在微孔收集器 (micro-orifice collector, MOC) 放置滤膜, 将 NGI 撞击器与真空泵连接。将人工喉与流量计连接, 开启真空泵, 调节流速为 15 L·min⁻¹, 取下流量计。依次连接压缩机、雾化器、口含器和适配器, 再将适配器与人工喉连接。精密量取吸入用布地奈德混悬液 2 mL, 置雾化器中, 开启压缩机并计时, 60 s 后关闭压缩机, 取下雾化器, 关闭真空泵。在 1~7 级收集盘中分别精密加入乙腈-磷酸盐缓冲液 (50:50, v/v) 10 mL, 加盖振荡 5 min, 作为供试品溶液 (3)~(9); 另取出 MOC 级滤膜置于烧杯中, 精密加入乙腈-磷酸盐缓冲液 (50:50, v/v) 10 mL, 加盖搅拌 3 min, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液 (10)。同上测定, 共测试 5 次, 采用 2 种样品、2 种雾化装置和 2 台压缩机。

计算供试品各层级收集的药量, 并采用 CITAS 软件计算 APSD 评价参数: 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 aerodynamic diameter, MMAD) 和几何标准偏差 (geometric standard deviation, GSD)。

统计学分析 统计分析采用 SPSS16.0 软件的独立样本 *t* 检验, 对递送速率与递送总量、空气动力学粒径分布的评价参数 (FPD、FPF、MMAD、GSD) 的实验结果进行显著性检验, $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。

结果

1 递送速率和递送总量

计算递送速率和递送总量 5 次结果的平均值, 见图 1。

使用雾化装置 A (1 台压缩机与随机 5 个雾化器), 每个雾化器测试 1 次, 递送速率与递送总量 5 次结果的 RSD 均小于 15%; 每个雾化器再测试 1 次, 10 次结果的 RSD 仍小于 15%。更换相同型号的压缩机重复以上操作, 多次结果的 RSD 均小于 15%, 两台压缩机之间无显著差异 ($P > 0.05$)。结果表明, 随机取 1 台压缩机配合 5 个雾化器各测试 1 次, 取测得结果的平均值具有代表性, 可反映该雾化装置的递送剂量。

两企业同批次样品使用两个雾化装置各测试 5 次, 递送速率与递送总量均存在显著差异 ($P < 0.01$)。结果表明不同雾化装置的递送剂量差异较大。

使用雾化装置 A 测定两企业各 3 批样品结果见图 2。两种呼吸模式下, 企业 I 的递送速率和递送总量均略高于企业 II; 两企业样品均存在一定的批间差异。

2 空气动力学粒径分布

两企业样品使用两种型号雾化装置在 NGI 各层级收集的药量典型分布见图 3。两企业样品使用雾化装

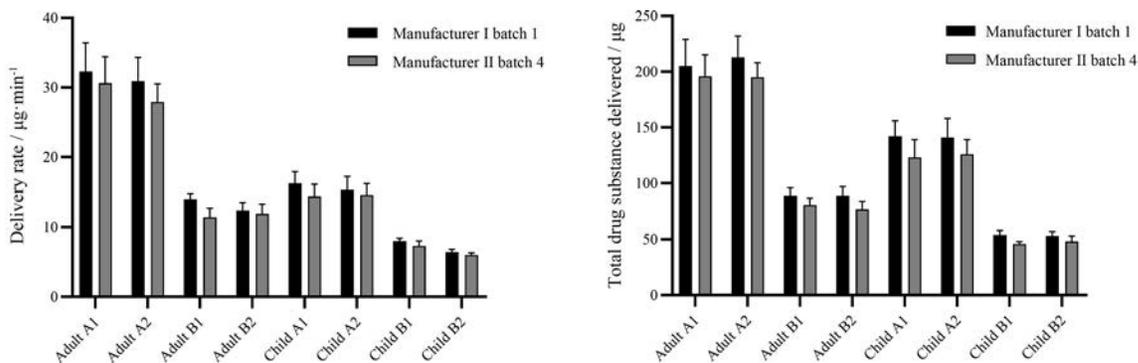


Figure 1 The delivery rate and total drug substance delivered by different nebulizers. A1, A2: Nebulizer A; B1, B2: Nebulizer B. $n = 5$ (A2: $n = 10$), $\bar{x} \pm s$

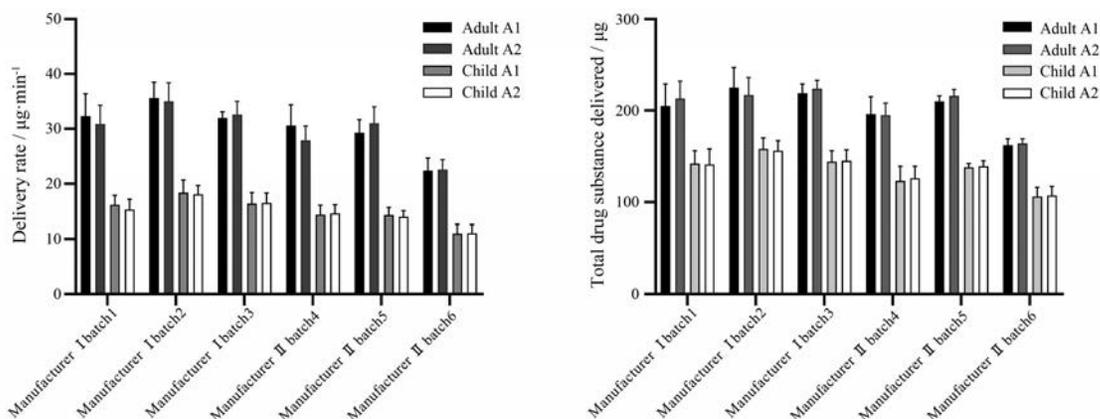


Figure 2 The delivery rate and total drug substance delivered by nebulizers A. $n = 5$ (A2: $n = 10$), $\bar{x} \pm s$

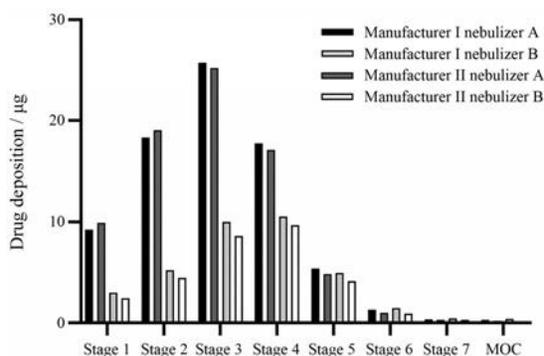


Figure 3 Next generation impactor (NGI) stages of manufacturer I and II by nebulizer A and B. MOC: Micro-orifice collector

置 A 时测得 NGI 第 3 层的药量最高; 使用雾化装置 B 时测得第 4 层的药量最高。

常用的 APSD 评价参数有 FPD、FPF、MMAD 和 GSD。FPD 为空气动力学粒径小于 $5 \mu\text{m}$ 的气溶胶含药量, 描述了可能进入肺部的药物粒子剂量; FPF 指药物在肺部沉积百分比。FPD 与 FPF 越高, 药物的输送效率越高, 肺部沉积量越高^[10]; MMAD 是质量中值气溶胶的颗粒直径, 衡量颗粒大小的趋势, MMAD 在 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 内越小则颗粒越容易输送到气道的远端分支, 肺部沉积越好; GSD 是气溶胶颗粒大小的离散程度, GSD 越

接近 1 则气溶胶颗粒大小越均一。相关参数见图 4。

两企业同批次样品使用两雾化装置各测试 5 次, FPD、FPF、MMAD 和 GSD 均存在显著差异 ($P < 0.01$), 雾化装置 A 的 FPD 较大。结果表明, 不同型号递送至肺部的剂量差异较大; 两种型号雾化装置的压缩机间均存在一定的批间差异。

使用雾化装置 A 对两企业各 3 批样品进行测试, 企业 I 的 FPD 较大, MMAD 略高于企业 II; 两企业样品均存在一定的批间差异 (图 5)。

3 理化特性研究

考察吸入液体制剂的雾化特性要特别关注药液的理化性质, 对于吸入混悬液, 更要关注其混悬物粒径及黏度等^[11,12]。因此, 本文使用酸度计、渗透压摩尔浓度测定仪、库尔特计数器及流变仪等分别测定了吸入用布地奈德混悬液的 pH 值、渗透压摩尔浓度比、混悬物平均粒径、黏度及相对密度 (表 2)。

企业 I 与企业 II 的混悬物平均粒径存在一定差异, pH 值、渗透压摩尔浓度比、黏度及相对密度均基本一致。流变曲线拟合的 Herschel-BuLkLey 方程为 $\tau = 1.748 \times 10^{-2} + 5.488 \times 10^{-3} \gamma^{1.256}$ (样品 I) 与 $\tau = 2.743 \times 10^{-2} + 2.927 \times 10^{-4} \gamma^{1.377}$ (样品 II)。结果表明, 两企业样品虽为混

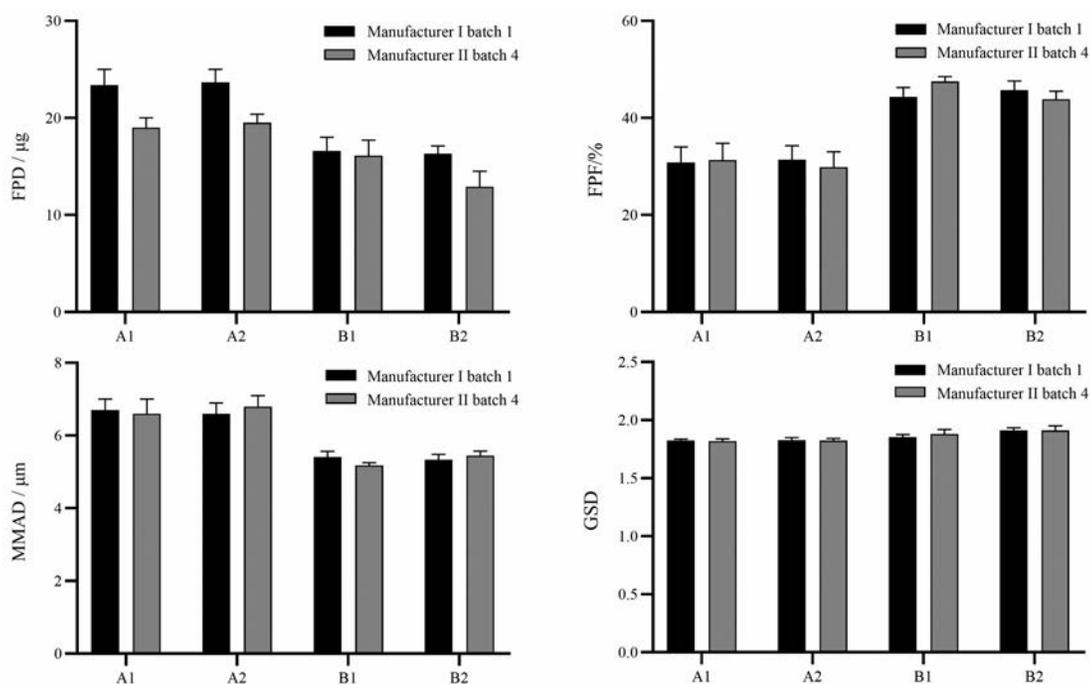


Figure 4 The aerodynamic particle size distribution (APSD) items of different nebulizers. FPD: Fine particle dose; FPF: Fine particle fraction; MMAD: Mass median aerodynamic diameter; GSD: Geometric standard deviation. $n = 5, \bar{x} \pm s$

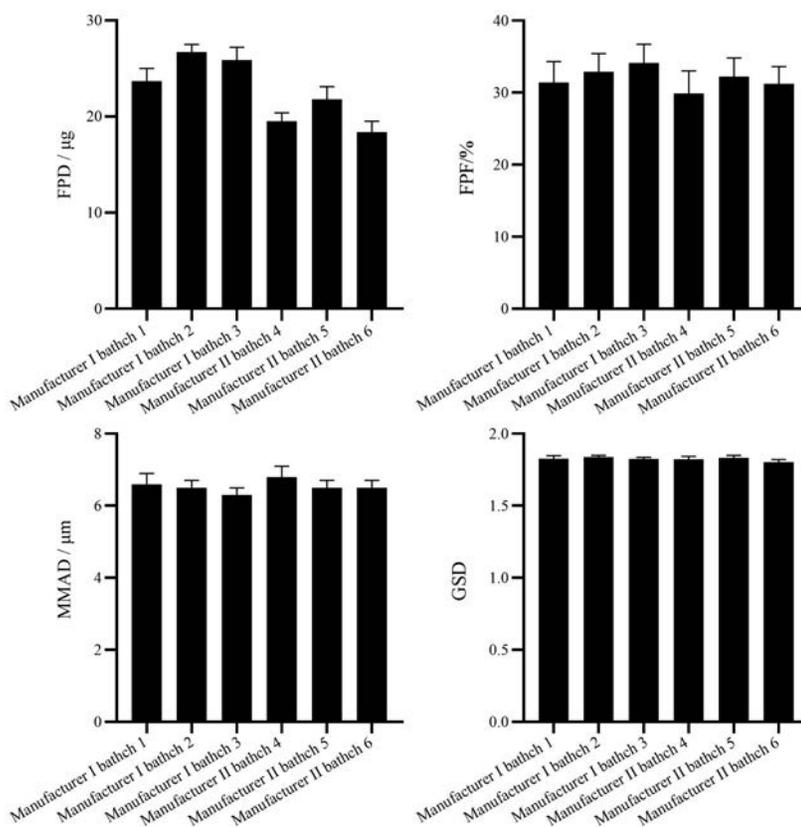


Figure 5 The APSD items of manufacturer I and II by nebulizer A. $n = 5, \bar{x} \pm s$

悬液, 但均近似为牛顿流体且黏度较低, 流变学特性接近溶液。因此, 除雾化装置外混悬颗粒的粒径也是影响雾化吸入混悬液雾化特性的原因之一^[10,13]。

讨论

吸入液体制剂临床使用时需与雾化装置联用, 雾化特性考察的是药品与雾化装置联用后产生的气溶胶

Table 2 The physicochemical properties of budesonide suspension for inhalation from different manufacturers

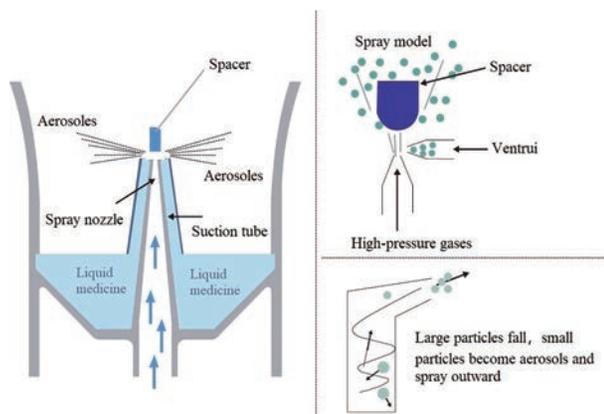
Manufacturer	Bench	Parameter				
		pH	Osmolality ratio	Average diameter/ μm	Viscosity /mPa·s	Relative density
I	1	4.5	0.98	1.128	2	1.007
	2	4.5	0.97	1.388	2	1.006
	3	4.5	0.97	1.344	2	1.006
II	4	4.5	1.00	1.389	2	1.007
	5	4.5	0.97	1.865	2	1.007
	6	4.5	0.99	1.483	2	1.007

特性, 因此影响其雾化特性的主要因素是雾化装置。雾化装置的工作原理主要分为喷射型、超声型和振动筛型。市场上目前主流产品多为喷射型压缩机与雾化器的组合, 且吸入用布地奈德混悬液说明书中要求本品不宜使用超声型雾化器, 因超声雾化机的原理是通过压电晶片产生的高频超声, 从而在储药池的顶层液面形成雾粒。但混悬液的药物微粒并不能完全到达液面顶层; 且超声雾化产生的气雾中水分比例高, 药物颗粒少, 高频超声还能转化为热能, 可能影响ICS的活性^[1,14]。故本文选择使用不同型号的喷射型雾化装置与吸入用布地奈德混悬液联用, 考察递送剂量和肺部沉积剂量。

本文研究结果表明, 相同样品使用雾化装置A测得的FPD、DD、TDD明显高于雾化装置B, 说明雾化装置A递送的药物剂量及肺部沉积剂量较高。比较两型号压缩机说明书, 压缩机A的气流量大于压缩机B。因压缩机用于提供稳定而充足的气流, 通过文丘里效应产生气溶胶, 故雾化装置A递送的药物剂量更高。

与压缩机相比, 雾化器结构对雾化特性的影响更为显著^[15], 特别是压缩空气孔径、隔片直径高度和喷嘴角度等关键尺寸参数决定了雾化气溶胶的粒径分布(图6)。

雾化装置A的雾化器为闭口式, 雾化装置B的雾化器为开口式, 雾化过程中雾化器A损失的气溶胶小于雾化器B, 也是雾化装置A递送剂量更高的原因之一。虽然相同样品使用雾化装置B在NGI第4层级沉积最多(截至粒径为3.3 μm), 表现为MMAD略低于雾化装置A, 空气动力学粒径可能更小, 有利于沉积, 但其TDD与FPD均远低于雾化装置A, 故综合考虑本品

**Figure 6** Nebulizer structure

与雾化装置A联用肺部沉积剂量更高。由于本品是混悬液, 雾化器在使用后可用温水洗涤, 防止混悬颗粒黏附和堵塞通气孔。

相同型号雾化器批间差异较大, 故本文采用随机取雾化器5个分别测试, 先进行APSD预实验, 雾化1 min后NGI各层级上液滴无黏连的雾化器方可用于APSD实验和递送实验。若各层级液滴黏连可造成NGI过载, 使测试结果的变异性增加。本文中5支雾化器的各项测试结果RSD均小于15%。故取5支雾化器各测试1次, 5个结果的平均值具有代表性。

在研究过程还发现, 企业II样品挤出药液中主药含量低于企业I样品且批次间差异较大, 但两样品挤出药液的体积无显著差异。故挤出药液中主药含量的差异也是引起雾化特性差异的因素之一, 可能与安瓿瓶形状或材料导致的混悬物残留有关, 有待于进一步研究。

Table 3 Cumulative percentage of mass less than the stated aerodynamic diameter^[3]

Stage	Cut-off diameter (d) / μm	Mass of active substance deposited per discharge (m) / μg	Cumulative mass of active substance deposited per discharge (c) / μg	Cumulative fraction of active substance (f) /%
MOC	/	m8	/	/
7	d7	m7	c7 = m8	f7 = (c7/c) × 100
6	d6	m6	c6 = c7 + m7	f6 = (c6/c) × 100
5	d5	m5	c5 = c6 + m6	f5 = (c5/c) × 100
4	d4	m4	c4 = c5 + m5	f4 = (c4/c) × 100
3	d3	m3	c3 = c4 + m4	f3 = (c3/c) × 100
2	d2	m2	c2 = c3 + m3	f2 = (c2/c) × 100
1	d1	m1	c1 = c2 + m2	f1 = (c1/c) × 100
			c = c1 + m1	100

《中国药典》2020年版四部通则0951项下未明确说明FPD的定义及计算方法,要求见品种正文项下。USP与EP中说明以log-probit插值法(interpolation)计算FPD、MMAD和GSD,具体公式不甚详细;目前国内研究均大多以CITDA软件计算FPD、FPF、MMAD和GSD,软件普及性存在困难,FPD和MMAD的计算公式鲜有文献报道。作者已初步建立吸入用混悬液FPD和MMAD的计算公式见式(1)和(2)(公式中数值见表3),并对多批次样品的测定结果进行了验证,FPD和MMAD计算结果与CITDA软件计算结果差异均小于2%,将在以后的研究中收集更多样本进行充分验证。

$$\text{FPD}(\mu\text{g}) = \frac{(5 - Da)}{(Db - Da)} \times (cb - ca) + ca \quad (1)$$

其中, Da 为恰小于 $5 \mu\text{m}$ 的截止粒径 (μm); Db 为恰大于 $5 \mu\text{m}$ 的截止粒径 (μm); ca 为 Da 对应的累积沉积药量 (μg); cb 为 Db 对应的累积沉积药量 (μg)。

$$\text{MMAD}(\mu\text{m}) = 10^n \quad (2)$$

其中, $n = \frac{(50 - fc)}{(fd - fc)} \times (\lg Dd - \lg Dc) + \lg Dc$; fc 为恰小于 50% 的累积因子 (%); fd 为恰大于 50% 的累积因子 (%); Dc 为 fc 对应的截止粒径 (μm); Dd 为 fd 对应的截止粒径 (μm)。

结论

《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》^[6]规定在与参比制剂药学质量一致的前提下,吸入混悬液一般还应进行人体生物等效性研究,而吸入溶液剂则不需要,说明吸入混悬液更为复杂。目前雾化吸入疗法在我国儿科临床应用迅速增加,很多医疗机构建立了专门的雾化治疗中心或雾化室,越来越多需要长期ICS治疗的儿科患者考虑在家庭进行雾化治疗。本文提供的雾化特性分析方法可用于不同吸入液体制剂在临床上选择递送剂量与微细粒子剂量适宜的雾化装置;也可作为吸入液体制剂仿制药的研发与质量一致性评价研究时选择雾化装置和操作方法的指导。

作者贡献: 宁保明、李苗和魏宁漪构思并设计了实验。李苗、郑静和晏菊姣进行论文的整体实验和数据分析;陈路和卢劲涛参与雾化特性实验;晏菊姣和郑静参与数据分析工作。李苗、魏宁漪、郑静、晏菊姣和宁保明撰写论文。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

References

[1] Shen KL, Deng L, Li YZ. Expert consensus on the application of corticosteroids aerosol inhalation therapy in pediatrics [J]. Clin Pediatr (临床儿科杂志), 2018, 2: 95-105.

[2] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. 2020 Ed. Vol 4. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 12-16.

[3] European Pharmacopoeia 10.0 [S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2019: 927-928.

[4] The United States Pharmacopoeia Online. 2020 Ed. The United States Pharmacopoeial Convention Inc. <5> Inhalation and nasal drug products-general information and product quality tests.

[5] Liang ZL, Wang XH, Ni R. Preparation of budesonide sustained-release dry powder for inhalation and influence of lactose content [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 1180-1185.

[6] Zhu J, Chen BL, Lu JT. Effect of different jet nebulizer on *in vitro* deposition properties of inhalation suspension [J]. J Int Pharm Res (国际药学研究杂志), 2016, 43: 1140-1144.

[7] Ding YN, Kang B, Wang J. Preparation and *in vitro* evaluation of budesonide nanosuspensions for aerosol inhalation [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2017, 48: 1131-1137.

[8] Liu Q, Liang CR, Xie YC, et al. Determination of the content and related substances of budesonide aerosol by HPLC [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2014, 34: 471-474.

[9] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. 2020 Ed. Vol 4. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 142-143.

[10] Zhou XJ, Hong JG. Nebulizers and nebulization parameters [J]. Chin J Respir Critical Care Med (中国呼吸与危重监护杂志), 2019, 18: 98-102.

[11] Huang HF, Li M, Xiao MQ. Comparison of aerodynamics particle size distribution of terbutaline sulphate solution for nebulisation [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2020, 40: 1039-1044.

[12] Wang Z, Wei NY, Zhou Y. Comparison of nebulization characteristics of different formulations for ambroxol hydrochloride inhalation solution [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2020, 29: 1535-1539.

[13] Meng HQ, Chen L, Chen DH. Effect of carrier size and surface morphology on the aerosolization of formulation in a capsule-based dry powder inhaler [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2019, 54: 1673-1679.

[14] Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2015, 12: 889-900

[15] Zhou Y, Wei NY, Lin L. Compare the delivery rate and delivered amount of ambroxol hydrochloride nebulized inhalation solution of two types of nebulizer by breathing simulator [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2018, 27: 290-294.

[16] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline on the bioequivalence of generic drugs of orally inhaled products center for drug evaluation [EB/OL]. 2020 [2021-09-22]. <http://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a>.