

吸入式产品测试的分析技术

作者: **Mark Copley**, Copley 销售总监; **Anny Shen** 博士, 顾问

据专家估计,过去五年中国哮喘病例的数量已增加了 40%,哮喘患者有 3000 万, COPD 病人已经达到 1 亿。而支气管炎、肺纤维化、肺结核和肺癌的发病率也不断上升¹。这些增长由多种因素造成,包括:中国快速工业化带来的环境污染、人们对肺部疾病的持续关注、大量植树造林带来的花粉传播等。该趋势推升了从葛兰素史克和阿斯利康等全球领先供应商购买吸入药品的进口增长,也使得中国制药行业对该变化进行积极的响应。近年来,对于经口吸入制剂和经鼻吸入制剂(OINDPs)的研究也正热火朝天地进行。

这篇综述的作者对用于治疗肺部疾病的各种吸入器进行了研究。其中, Mark Copley 是全球领先的吸入产品检测设备供应商——Copley 公司的执行总裁, Anny Shen 博士是中国吸入剂产品领域的资深顾问。在本文中,他们介绍了不同吸入剂的工作原理以及吸入剂测试对药品研发和质量控制的意义。此外,他们还详细探讨了不同吸入产品的工作原理对测试条件产生的影响。

吸入式产品类型

近年来,中国对广为人知的经口吸入产品和经鼻吸入产品(OINDPs)的研究热情日益上升。从传统意义上讲,这些产品一般都用于局部给药,可将药物输送至肺部或鼻窦。与传统的口服和非胃肠道(皮下注射)给药途径相比,肺部给药具有诸多优势,例如:药物作用起效快,无需注射就可给药,靶向明确将药物直接输送到肺部,并且由于没有首过代谢²的影响,因而能够减少药物输送的剂量。制药厂商和研究人员如今在疫苗等全身给药中也使用到肺部给药途径,因此吸入产品的应用范围不断扩大。尽管如此,吸入剂的最首要的作用仍然是为哮

喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者提供快速有效的治疗。

OINDPs 采用吸入给药原理,通过鼻腔或肺部递送药物,但其工作原理各有差异。因而 OINDPs 可适用于不同的应用条件和患者类型,其测试方法也不尽相同。尽管目前大家仍在不断研究新型混合型 OINDP 产品,但总体而言,临床常规使用的吸入剂主要包括四种:定量吸入气雾剂、干粉吸入剂、雾化吸入剂和鼻腔喷雾剂。

定量吸入气雾剂 (MDIs)

定量吸入气雾剂 (MDIs) 是最为广泛使用的吸入装置，对于慢性阻塞性肺病和哮喘的治疗十分有用。其作用原理是通过气雾推进的形式将固定剂量的药物以液体喷雾的形式传输。这一过程是通过人工按压一个装在启动装置内的抛射剂实现的。

MDIs 价格低廉，使用方便，适合用于多种药物的给药。然而，由于要求手动和吸入操作同步进行，该装置并不适合协调能力较差的使用者。幼童、残疾人、老年人或病人都可能难以正确使用 MDI，但通过使用一个辅助的储药腔可帮助解决这个问题，使用呼吸驱动吸入器亦可达这一效果。

目前，中国对 MDI 研究的一个重要趋势是根据全球《蒙特利尔议定书》³ 的要求，淘汰 MDI 中使用的氟氯化碳推进剂。为此，目前许多传统的 MDI 都对配方进行了改进，采用 HFA-134a 和 HFA-227 等相对环保的新型推进剂。

干粉吸入剂(DPIs)

干粉吸入剂 (DPIs) 通过干燥的粉末、而非雾化喷雾的形式递送药物。DPI 制剂产品中，活性药物成分 (API) 通常需要倚赖一定的赋形剂载体 (通常为乳糖)。这两种成分在气流作用下分散并相互分离，目的是使 API 进入肺部，而颗粒较大的赋形剂则留在装置内或被吞咽。

DPI 中药物的干燥特性使其无需冷藏即可保持无菌状态，因而简化了产品的存储和运输。此外，由于 DPI 只需病人的吸入动作就能被激活，药物输送与吸入动作可自动同步进行。这些优势有助于 DPI 的普及和进一步研究，尤其是用于替代基于氟氯化碳的定量吸入器。

然而，与定量吸入剂相比，干粉吸入剂成本较高，并且其性能可能因人而异。由于排空装置、使药剂分散的唯一的能量来自于使用者的吸气动作，因此较虚弱的病人或呼吸能力有限制的人群可能无法获得治疗所需的剂量⁴。

雾化吸入剂

雾化器是家庭和医院中常用的给药装置，可传输多种类型 (通常为剂量较大) 的药物。借助压缩空气、网眼技术或超声振动原理，雾化器内就会产生大量的气雾，且装载成功后即可连续工作。另外，雾化器可在限定的时间内向患者输送所需的剂量，而患者在使用时保持正常呼吸即可。这使得雾化器非常适用于协调性差或罹患慢性呼吸病的患者。

过去，雾化吸入被归类为独立的医疗设备，而非医药用品。临床医生可根据病人和药物种类来选择不同类型的雾化器。然而，如今人们已认识到，不同的制剂在同一台设备中可能产生不同的表现。因此，最新监管规定⁵，药物研究者们应一起进行测试雾化器和药物之间的试验。另外，欧洲药典和美国药典近期都已对雾化器测试规定进行了更新^{6, 7, 8}。这些监管上的变化使得针对雾化吸入的测试更接近于其他吸入产品的测试标准。

鼻腔喷雾剂

鼻腔喷雾剂曾是局部给药的一种途径，常用于治疗鼻窦症状。然而近几年的研究发现，嗅区极为靠近脑部和中枢神经系统，因而人们对鼻腔喷雾剂的应用研究也扩大至全身药物输送领域，例如可用于偏头痛的治疗。定量的喷雾泵可通过手动或推进剂将药剂溶液精确、均匀地传输至鼻腔内。

若想以最佳方式将药物输送并保留在鼻腔内，药滴的大小则通常需达到 20-120 微米，这远远大于肺部给药所需的药物颗粒的大小。因此，鼻腔给药装置的测试可能与经口吸入制剂（OIPs）稍有不同（这也是本文其余部分的讨论重点）。而关于鼻腔喷雾剂测试的详细资料可参见“参考文献”部分⁹。

经口吸入产品测试

OIP 性能的评估主要采用两种体外测试，以确保其安全性、有效性及产品质量。这两大试验分别是递送剂量均一性试验（DDU）和空气动力学粒径分布试验（APSD）--两者结合可对产品所递送的 API 及其递送范围进行量化。显然，所递送的 API 对药物的效果至关重要，但同时递送至有效部位的粒度也同样重要，因其会对 API 在肺部沉积行为产生影响。在研发过程中，这些测试可帮助药厂开发出能够提供理想性能的产品；而在制造环节，这些测试是保证测试产品质量的重要手段。

肺部沉积物的粒径上限一般为 5 微米¹⁰。该数值通常用以界定细颗粒部分（FPF）或细颗粒剂量（FPD）的关键指标，这些指标会标示药物可能在肺部各部位沉积的量。粒径如大于 5 微米，可能在上呼吸道沉积，而不能达到肺部。若粒径小于 1 微米，则可被呼出。因此，我们不仅需要测量药物的递送剂量，同时也需要对活性成分 API 的吸入粒径进行测量。

递送剂量均一性测试

递送剂量是指从吸入装置中释放的药物总量，可通过将吸入装置喷入剂量单位取样器（DUSA）来测量（参见图 1）。DUSA 包括一个能捕获全部递送剂量的收集管。此后，将收集到的样本回收并采用高压液相色谱法（HPLC）等进行化学分析，即可确定受试品一次递送 API 量。

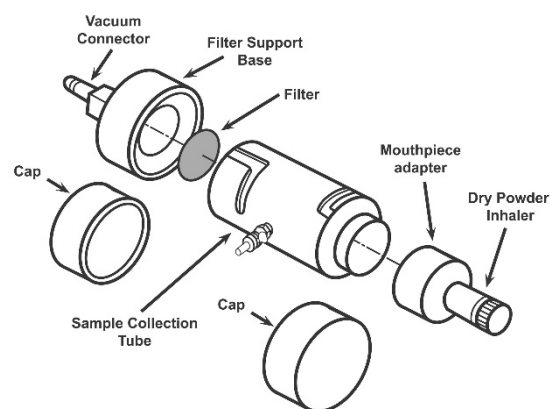


图 1：递送剂量可通过剂量单位取样器（DUSA）收集管来测量

测量递送剂量均匀度测试时，空气可在一定条件下通过吸入装置受试品。该条件为：使用吸入装置时采用的是代表性的吸入过程。本测试

方法的变量反映了吸入装置的不同操作方式，以及在每种方式下，患者是如何将药物吸入肺中的。

定量吸入气雾剂 (MDIs)

MDI 的测量相对较为简单。因为这类产品是由推进剂所驱动的，给药与每次使用产品时施加的流速无关。因此，测试条件的设置值为 28.3 升/分钟（相当于 1 scfm）。[注：这一数值源于最初用于空气监测的级联撞击器校准的流速，并不具有科学意义。]

干粉吸入剂 (DPIs)

与定量吸入气雾剂相比，干粉吸入剂由患者的吸气来驱动，因而给药的成功与否依赖于吸入过程的强度和持续时间。因为测试必须反映这一点，因此测量过程也更为复杂。在测试时，需要提供具有代表性的呼吸参数，从而确保患者在使用吸入器时能产生预期的效果。

通常，成年人在用力吸气时会对干粉吸入装置产生 4 kPa 的压降。根据其设计特性，装置的流动阻力将决定吸气所产生的流速。在低阻力的装置中，患者吸气产生的流速将远高于流动阻力较高的装置。因此，在递送剂量均匀度测试中所施加的流速应反映这一区别，并采用如下所示的装置来确定（参见图 2）。

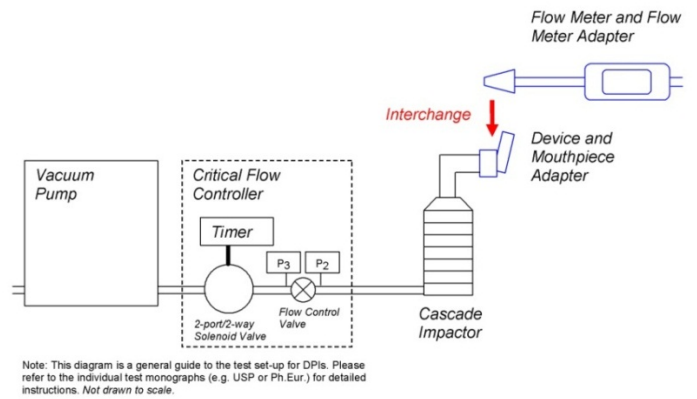


图 2：测量干粉吸入剂 (DPI) 空气动力学粒径分布的仪器连接示意图

在 DDU 测试中，试验者可以使用真空泵，空气穿过干粉吸入装置，并加入一个流量控制阀以设定并保持所需的测试流速。确定测试所需的流速时，应调整流量控制阀以在 DPI 两端得到 4kPa 的压降。随后，用流量计测量产生这一条件所需的流速。

使用低阻力装置进行测量时，为避免测试时的流速过高，美国药典和欧洲药典^{8,11,12}提出了 100 升 L 的流速上限。递送剂量均匀度测量的持续时间根据患者单次用力吸气时吸入的总体积来设置，但推荐数值有所不同。例如，欧洲药典和美国药典推荐的测试总体积为 4 升，而美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐的总体积则为 2 升^{6,13}。下图显示了如何用总体积以及测量流速来计算测量持续时间（参见图 3）。

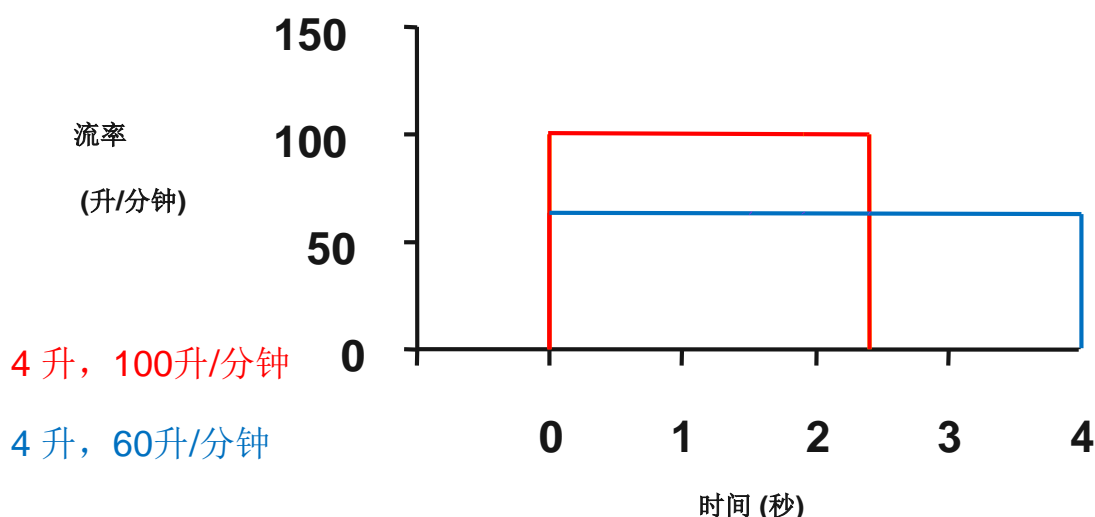


图 3: 测试时间由测试总体积和体积流速来确定

雾化吸入剂

雾化吸入剂的测试同样需要根据向患者推荐的吸入技术进行调整，在本文探讨的情况中，主要指潮式呼吸模式。根据成人呼吸方式的分析，我们在雾化器测试过程中采用以下测试条件：500 毫升潮气量，正弦波形式，每分钟呼吸 15 次，吸气/呼气比为 1/1。由此，在一段时间内递送的活性物质（或 API）总量以及活性物质传输率即可测量出来。通过对儿科患者截然不同的呼吸方式的分析，我们对新生儿、婴儿和儿童^{6, 7, 8}的给药设置了不同的测试条件。

测量空气动力学粒径分布（APSD）：采用级联撞击技术

DDU 测试评估的是药物递送剂量以及递送剂量的均一性，而空气动力学粒径分布（APSD）测试则研究 API 被吸入体内后将沉积在何处（如前文所述）。级联撞击（更确切的说是多级级联撞击）的惯性原理可为所有经口吸入制剂（OIP）¹⁴ 提供以上数据。该方法也可用于

评估鼻腔喷雾剂中粒径小于 10 微米的细小颗粒，因为如此大小的颗粒有可能被吸入肺中⁹。

多级级联撞击器能将一份药剂分成 7-10 个离散样本，随后对这些样本进行分析，判断每份样品中所含的 API 量和比。这就会产生因颗粒大小而异的空气动力学粒径分布。图 4 显示了多级级联撞击器的工作原理。

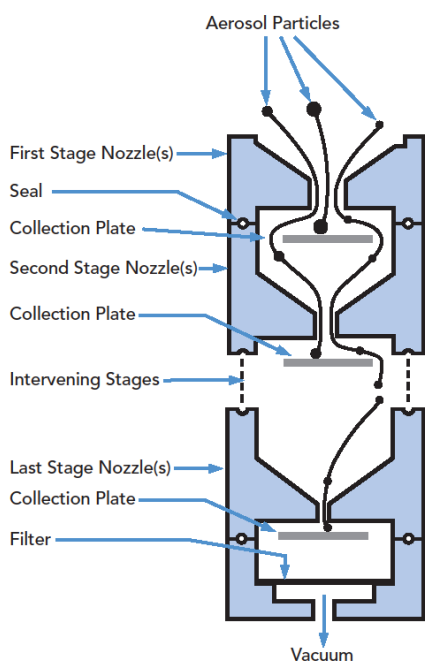


图 4：级联撞击器利用惯性将样本分为若干份，从而产生空气动力学粒径大小和速度的函数

该仪器分为数层（一般为 7-8 层），每层都含有一块装有特定喷嘴排列的平板以及一块收集板。通过启动测试装置产生的、装载了样本药品在气流作用下以恒定的体积流速被吸入到仪器内，并依次在各层间传递。层数越高，单个喷嘴的面积及喷嘴总面积随之减少。因此，当样品通过仪器时，空气及其中颗粒的运动速度也随之加快，且层数越高，颗粒运动速度越快。

级联撞击器在惯性的作用下对颗粒进行分离，并形成速度与空气动力学粒径尺寸的函数。无论处于哪一层，颗粒是否会被冲击到喷嘴板下方的收集板上，或是继续跟随空气运动，取决于其空气动力学直径和运动速度。拥有足够惯性的颗粒将挣脱空气流，掉入收集板上，而较小的颗粒则将继续传输至下一层，并经历相同

的分离过程，而其运动速度也更快。这样，该级联撞击器能产生一系列小样品。随后将对这些样品进行化学分析（通常使用高效液相色谱法，HPLC），以确定 API 的空气动力学粒径大小。

级联撞击技术相对较为复杂，需要大量人工操作，但其对于 OIP¹⁵ 测试来说具有众多重要的优点，包括：

- 仅针对 API 的数据，而非针对整个药物配方
- 可根据需要，在 0-5 微米的范围内提供必要的分辨率
- 能够测量空气动力学粒径（而非几何粒径），使得通过推定潜在的肺部沉积情况得出接近临床上患者吸入给药的数据结果

正是由于以上原因，级联撞击测试被监管部门指定为所有 OIPs 的测试方法。最初，该分析采用的是垂直构造的安德森级联撞击器（ACI），但 15 多年前研发的水平构造的新一代撞击器（NGI）在制药领域得到了更广泛的应用（参见图 5）¹⁶。NGI 可提供更高效、准确性更强的空气动力学性能测试，因而应用日益普及，尤其是在雾化吸入剂和干粉吸入剂的测试中，NGI 能在整个流速范围（15 - 100 升/分钟）内提供卓越的校准性能，具有显著优势。然而，在传统产品的质量测试市场，ACI 的应用依然较为普遍，并且近年来还越来越多地被用于仿制药的开发。



图 5：新一代撞击器（NGI）具有精准的空气动力学性能。其人工操作周期相对较快，且配置更适合自动化操作。

一般情况下，APSD 测试所采用的条件，尤其是所使用的流速，与 DDU 测试相同。然而我们必须知道，多级级联撞击器采用的是恒定流速，不能在可变流速的情况下操作。这一缺陷对于定量吸入气雾剂和干粉吸入剂而言并无差异，因其可直接采用 DDU 测试设定的流速条件。而对于雾化吸入剂，则需要采用不同的测试参数。雾化吸入剂在进行 APSD 测试时，采用 15 升/分钟的流速，即健康成年人保持正常潮式呼吸时的平均流速。

前景展望

近年来，哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD) 等常见的肺部疾病有增无减，因此价格合理并成熟的 OIP 产品为治疗这些疾病提供了经济实惠的选择。合适的测试方法能够保证这些产品的质量,安全性和有效性，同时也为产品的进一步研究开发创造了条件。给药剂量和药物颗粒大小

都是决定 OIP 性能的关键变量，也是 OIP 产品测试中常规检测的两个指标。

这些分析为 OIP 表征提供了良好的基础，但为了对产品性能有更全面的了解，必须不断改进测试方法。例如，应用更具有代表性的呼吸数据就是未来测试技术开发的一个重要领域。此外，在测试技术的研发过程中，人们已越来越多地使用到现实呼吸模拟的方式，从而为不同患者提供更优异的性能表现。未来，这些领域的进一步开发将有助于确保 OIP 能为所有患者提供出色的 OINDP 性能，从而应用在更多新型的吸入给药技术中。

参考文献：

[1] [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)69267-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)69267-2/fulltext)

[2] Siew, A. "Pulmonary Drug Delivery – Particle Engineering for Inhaled Therapeutics", *Pharmaceutical Technology*, February 2014, pp.34-38.

[3] <http://conf.montreal-protocol.org/meeting/oewg/oewg-32/ngo-publications/NGO%20Publications/IPAC%20Position%20Statement%2032%20OEWG.pdf>

[4] Purewal TS. Test methods for inhalers to check performance under use and un-intentional mis-use conditions. *Pharmeuropa*. 2002;14(3).

[5] CPMP (2006) "Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products" to be read in conjunction with –

CPMP (2004) "Points to consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)"

[6] Ph. Eur. Chapter 2.9.44 Preparations for nebulisation: Characterisation.

[7] USP 1601 Products for nebulization: Characterization.

[8] 中国药典 2015 版 0111 章节和 0951 章节

[9] M. Copley and P. Kippax. "From actuation to deposition: particle sizing techniques for characterizing nasal drug delivery systems", *Inhalation*, April 2012.

[10] J.P.Mitchell and M.W. Nagel (2004). Particle size analysis of aerosols from medicinal inhalers. *KONA Powder and Particle*, No. 22.

[11] USP 31 Chapter <601> Aerosols, Nasal Sprays, Metered Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers; USP 31 Chapter <905> Uniformity of Dosage Units; USP 31 Chapter <1151> Pharmaceutical Dosage Forms (Aerosols – Inhalations)

[12] Ph. Eur. 6.0 Chapter 2.9.18 Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles; Ph. Eur. 6.0 Monograph 0671 Preparations for Inhalation; Ph. Eur. 6.0 Monograph 0523 Pressurised Pharmaceutical Preparations; Ph. Eur. 6.0 Monograph 0676 Nasal Preparations

[13] CDER (1998). "Metered Dose Inhaler (MDI) & Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products", *Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation – Draft*

[14] M. Copley. "Cascade impactors – Theory, design and practical information for optimal

testing", *Inhalation*, February 2008, Vol 2, No 1, pp. 19 - 23

[15] Mitchell, J. P. et al (2003). Cascade Impactors for the Size Characterization of Aerosols from Medicinal Inhalers: Their Uses and Limitations. *Journal of Aerosol Medicine*, Volume 16, Number 4, pp. 341-377.

[16] M. Copley. "Cascade impactors enter a new decade", *Manufacturing Chemist*, May 2007, pp. 45-47