

喉宁雾化吸入溶液的雾化特性分析

田珩, 杨仪雪, 吴纯敏, 严全鸿* (广东省药品检验所, 国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室, 广州 510180)

摘要:目的 对喉宁雾化吸入溶液的雾化特性进行研究,为该类药物临床用药提供参考。方法 采用呼吸模拟器和新一代撞击器,以紫丁香苷为指标性组分,建立喉宁雾化吸入溶液递送速率、递送总量和体外空气动力学分布的测定方法,考察不同的压缩机、雾化器、雾化方式和呼吸模式对雾化效果的影响。结果 在相同的雾化条件下,采用成人呼吸模式,压缩型雾化器的递送速率为 $23.3 \sim 52.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 、递送总量为 $178.8 \sim 353.2 \mu\text{g}$ 、模拟喉部沉积比为 2.1% ,超声雾化器的递送速率为 $3.2 \sim 21.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 、递送总量为 $12.9 \sim 82.7 \mu\text{g}$ 、模拟喉部沉积比为 0.7% ,振动筛网式雾化器的递送速率为 $7.2 \sim 16.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 、递送总量为 $93.5 \sim 217.2 \mu\text{g}$ 、模拟喉部沉积比为 0.1% ,各类装置的质量中值动力学粒径在 $2.2 \sim 3.6 \mu\text{m}$ 之间;儿童呼吸模式下各类型装置的递送速率为 $1.5 \sim 24.3 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 、递送总量为 $26.3 \sim 215.4 \mu\text{g}$ 。结论 雾化器的类型和品牌对喉宁雾化吸入溶液的递送速率和递送总量有较大影响,建议临床使用时应尽量根据实际需要选择适宜的雾化装置;儿童呼吸模式下喉宁雾化吸入溶液递送速率及递送总量均有所降低,提示临床应根据患者年龄和肺部功能情况调整雾化剂用量和雾化时间。

关键词:喉宁雾化吸入溶液;雾化器;递送速率;递送总量;体外空气动力学分布;呼吸模式;紫丁香苷

doi:10.11669/cpj.2024.15.008 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)15-1416-08

Nebulization Characteristics Study of Houning Inhalation Solution

TIAN Heng, YANG Yixue, WU Chunmin, YAN Quanhong* (NMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510180, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the nebulization characteristics of Houning inhalation solution (HNIS) *in vitro* and to provide the reference for the clinical administration. **METHODS** The delivery rate (DR), delivered amount (DA) and aerodynamic particle size distribution (APSD) *in vitro* of HNIS were determined by means of respiratory simulator and the next generation impactor (NGI) with the syringin as the indication component and compared among the different types of nebulizers, compressors, atomization modes and breathing patterns. **RESULTS** In the same atomization condition and under the adult breathing pattern, the DR were between $23.3 \sim 52.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, the DA were between $178.8 \sim 353.2 \mu\text{g}$ and the deposition fraction in simulated throat (DFST) was about 2.1% for the jet nebulizers, the DR were between $3.2 \sim 21.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, the DA were between $12.9 \sim 82.7 \mu\text{g}$ and the DFST were about 0.7% for the ultrasonic nebulizers, the DR were between $7.2 \sim 16.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, the DA were between $93.5 \sim 217.2 \mu\text{g}$ and the DFST were about 0.1% for the mesh nebulizers, the mass median aerodynamic diameter (MMAD) were between $2.2 \sim 3.6 \mu\text{m}$. In the same atomization condition and under the child breathing simulation, the DR were between $1.5 \sim 24.3 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, the DA were between $26.3 \sim 215.4 \mu\text{g}$. **CONCLUSION** The nebulization characteristics of HNIS are significant affected by the patterns and brands of the atomization equipment, suggesting that the atomization system should be selected according to the requirement in the clinical. Under the child breathing pattern, with the DA and DR reduced, the dosage and atomization time should be adjusted according to the age and pulmonary function of the patients to ensure the safety and efficiency of clinical medication.

KEY WORDS: Houning inhalation solution; nebulizer; delivery rate; delivered amount; aerodynamic particle size distribution; breathing pattern; syringin

喉宁雾化吸入溶液(Houning inhalation solution, HNIS)是广东省中医院研发生产的医院制剂,具有活血祛瘀散结、化痰清热消肿的功效,临床用于急、慢性咽喉炎^[1-2]。本品属于中药雾化吸入溶液,为我

国特有的剂型。对于传统中医雾化治疗,古籍记载多为鼻腔直接给药或以中药蒸汽吸入用于急救或治疗鼻咽疾病。近年来,供雾化用液体制剂中药新药的研发受到广泛关注^[3-6],但我国目前尚无相应的

基金项目:2022年度广东省中医药局项目资助(20221057)

作者简介:田珩,女,硕士,主管药师 研究方向:药物分析 * 通讯作者:严全鸿,男,博士,主任药师 研究方向:药物分析
Tel: (020)32447921

中药吸入制剂指导原则或技术要求。截至目前,暂无正式批准的供雾化器使用的中药液体制剂,但在实际应用中,有多种医院制剂、中药注射剂、中药汤剂和中药口服液被用于临床雾化治疗^[7-10]。目前中药雾化吸入溶液在吸入制剂特性方法的质量控制及监管方面存在空白。

吸入制剂为药械组合使用,雾化吸入治疗的效果除了药物本身特性的影响,极大地依赖于雾化装置的选择和正确使用。目前常用的吸入溶液体外评价指标包括递送速率、递送总量和体外空气动力学分布等^[3,4,11]。雾化治疗中的制剂处方、雾化装置均会影响临床使用中的雾化效果,进而会导致临床效果的差异。有必要结合 HNIS 的作用部位,建立相应的体外评价指标测定方法,确定其在不同装置和呼吸模式下的递送及沉积情况。

本实验以紫丁香苷为指标性组分,建立了高效液相色谱(HPLC)法,分别采用呼吸模拟器和新一代撞击器,对 HNIS 的递送速率、递送总量、雾化率和空气动力学分布等指标进行测定,考察其在不同雾化装置和呼吸模式下的雾化情况,可为该品种的临床应用提供参考。

1 仪器与试药

呼吸模拟器、新一代撞击器(NGI)、流量控制阀、降温箱、DM2000 流量计及滤膜(英国 Copley Scientific 有限公司);PARI JuniorBOY SX 压缩机、LC SPRINT 雾化器(配有蓝色喷嘴附件)、LC SPRINT Junior 雾化器(配有黄色喷嘴附件)、LC SPRINT STAR 雾化器(配有红色喷嘴附件)和 LCD 简易雾化器(德国 PARI 有限公司);欧姆龙 NE-C28 型压缩式吸入器、C 型简易雾化器、欧姆龙 NE-U100J 型网式吸入器(欧姆龙公司);鱼跃 403E 型压缩空气式雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司);富林 W001 型超声雾化器(江苏富林医疗器械有限公司);粤华 WH-2000 型超声波雾化器(广东粤华医疗器械厂有限公司);来福士 Air Kids 便携式超声雾化器(深圳来福士雾化医学有限公司);IKA HS501 型往复振荡摇床(德国 IKA 公司);LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);电子天平(瑞士 Mettler TOLEDO 公司);ACE Excel 3 C₁₈-AR 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 3 μm, 英国 ACE 公司);吸入制剂测试数据分析软件 CITDAS(3.10 版,英国 Copley 有限公司)。

HNIS(广东省中医院,批号:191110、191211、191212);紫丁香苷(上海施丹德标准技术服务有限

公司,批号:10821,含量 99.9%);针头过滤器(聚醚砜材质,孔径 0.22 μm,直径 25 mm,津腾公司);水为超纯水,甲醇、醋酸铵和甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 指标组分测定方法的建立

HNIS 处方包括毛冬青、瓜蒌皮、姜僵蚕等多味药材,组分复杂、有效成分尚不明确。前期预实验结果表明,HNIS 中含有多种糖类、氨基酸、挥发油、黄酮、苷类等化学成分。通过处方分析,结合各组分含量、检测灵敏度和稳定性等因素综合评价,选择君药毛冬青中紫丁香苷^[12-14]作为指标性组分,用于 HNIS 评价。建立 HPLC 法,测定递送速率、递送总量与体外空气动力学分布等雾化指标。

2.1.1 色谱条件 采用 ACE Excel3 C₁₈-AR 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 3 μm);流动相 A 为含 0.01 mol · L⁻¹ 乙酸铵的 0.05 mol · L⁻¹ 甲酸水溶液,流动相 B 为甲醇,梯度洗脱;检测波长 266 nm;流速 0.6 mL · min⁻¹;柱温 40 °C;进样体积 20 μL。梯度洗脱程序见表 1。

表 1 紫丁香苷指标组分测定高效液相色谱(HPLC)法梯度洗脱程序

Tab. 1 The mobile phase gradient elution process of HPLC of syringin

t/min	Mobile phase A/%	Mobile phase B/%
0	95	5
10	5	95
15	5	95
15.1	95	5
20	95	5

2.1.2 溶液的制备 ①供试品溶液:精密量取 1 mL HNIS 至 10 mL 量瓶中,用体积分数 50% 乙醇稀释至刻度,以 0.22 μm 孔径的聚醚砜(polythtersulfone, PES)滤膜过滤,即得。②对照品储备溶液:精密称取紫丁香苷对照品 11.61 mg,置于 100 mL 量瓶中,加体积分数 50% 乙醇使溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。③标准曲线溶液:精密量取对照品储备溶液,用体积分数 50% 乙醇定量稀释成质量浓度分别为 57.99、23.20、11.60、5.80、2.32、1.16 和 0.12 μg · mL⁻¹ 的系列溶液,即得。

2.1.3 专属性考察 取“2.1.2”项下供试品溶液和空白溶剂,按“2.1.1”项下色谱条件进行测定,考察空白溶剂对紫丁香苷测定的干扰。结果表明,空白溶剂对紫丁香苷测定无干扰,见图 1。

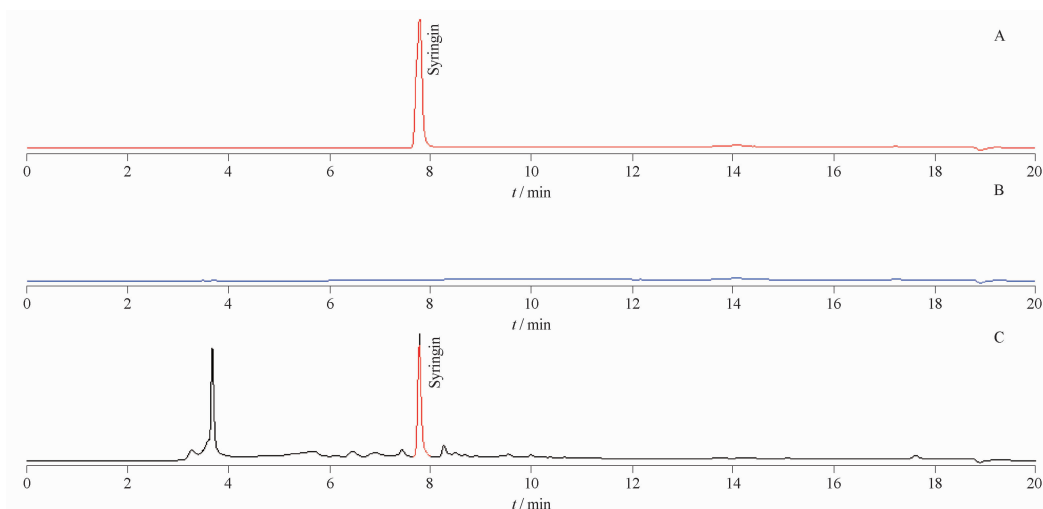


图1 紫丁香苷对照品溶液(A)、空白溶剂溶液(B)和喉宁雾化吸入溶液(HNIS)供试品溶液(C)的HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of reference substance solution of syringin(A), blank solution(B) and HNIS sample solution(C)

2.1.4 线性关系考察 取“2.1.2”项中的对照品储备液和标准曲线溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定,将紫丁香苷峰峰面积(Y)与质量浓度(ρ)进行线性回归,得回归方程 $Y = 79\,546.24\rho + 17\,745.16$, $r = 0.999\,9$,在 $0.12 \sim 115.98 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, $0.12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 质量浓度下紫丁香苷峰的信噪比(S/N)为11,满足定量要求。

2.1.5 进样重复性实验 精密吸取“2.1.2”项中配制的质量浓度为 $23.20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对照品溶液 $20 \mu\text{L}$,连续进样6次,紫丁香苷峰峰面积的相对标准偏差(RSD)为 0.8% ($n = 6$),进样重复性良好。

2.1.6 滤膜吸附考察 取“2.1.2”项中的供试品溶液,用PES滤膜过滤,分别测定弃去 $1 \sim 5 \text{ mL}$ 后的续滤液中的紫丁香苷含量,结果表明各续滤液中紫丁香苷峰的峰面积没有明显变化(RSD为 0.8% , $n = 6$),滤膜对紫丁香苷没有明显吸附。

2.1.7 重复性实验 按“2.1.2”项中方法制备6份供试品溶液,分别测定其中紫丁香苷的含量,结果6份供试品溶液中的平均含量为 $264.65 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,RSD为 0.8% ($n = 6$),重复性良好。

2.1.8 稳定性实验 取“2.1.2”项中配制的供试品溶液,室温放置 $0, 2, 4, 6, 8, 10, 12$ 和 14 h 后,分别进样测定, 14 h 内紫丁香苷峰峰面积的RSD为 0.2% ($n = 7$),结果表明,供试品溶液在室温条件下放置 14 h 内基本稳定。

2.1.9 回收率实验 精密量取 1 mL HNIS至 20 mL 量瓶中,分别加入“2.1.2”项中的对照品贮备液或标准曲线溶液,分别配制成扣除本底量外加样水平分别约为 $2.3, 115.98$ 和 $579.92 \mu\text{g}$ 的回收率

溶液,每个加样水平各配制3份。3种浓度水平加样的平均回收率结果分别为 98.7% 、 101.2% 和 100.6% ($\text{RSD} = 1.8\%$, $n = 9$),满足不同浓度水平定量准确性的要求。

2.1.10 样品中紫丁香苷的含量测定 按“2.1.1”项下方法测定3批HNIS(批号:191110、191211、191212)中紫丁香苷的含量,以标准曲线法计算,结果紫丁香苷的含量分别为 $243.7, 244.0, 246.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2 递送性能评价

2.2.1 测定方法 精密量取HNIS,置于已称重的雾化杯中(W_1),精密称定(W_2),按照各雾化器说明书和2020年版《中国药典》通则0111^[11]装配连接雾化器、呼吸模拟器与收集装置,吸入与呼出收集装置中分别放置滤膜,按表2设定呼吸模式,在呼吸循环的起始时启动雾化器,雾化 $1 \text{ min}(t_1)$,同时关闭雾化器和呼吸模拟器,取出吸入装置中的滤膜(滤膜A),置于烧杯中,精密加入体积分数 50% 乙醇 25 mL ,振荡 20 min ,滤过,作为供试品溶液①(C_1)。在吸入装置中重新放入新滤膜,启动雾化器和呼吸模拟器,继续雾化 $9 \text{ min}(t_2)$,关闭装置,取出吸入装置中的滤膜(滤膜B)和呼出装置中的滤膜(滤膜C),分别置于烧杯中,精密加入体积分数 50% 乙醇 25 mL ,振荡 20 min ,滤过,分别作为供试品溶液②(C_2)和③(C_3),雾化结束后再次对雾化杯精密称定(W_3),用体积分数 50% 乙醇将雾化杯清洗并转移至 20 mL 量瓶中,并稀释至刻度,作为供试品溶液④(C_4)。按“2.1.1”项下方法测定各供试品溶液中的紫丁香苷含量。

表2 不同呼吸模式所对应的呼吸模拟器参数

Tab.2 Respiratory simulator parameters corresponding to different breathing patterns

Breathing pattern	Tidal volume /mL	Frequency /cycles · min ⁻¹	Inhalation/exhalation ratio
Adult	500	15	1:1
Child	155	25	1:2

2.2.2 数据处理 递送速率、递送总量、呼出总量、剩余总量、有效雾化时间和雾化率分别按公式1~6计算,采用SPSS 25 统计分析软件进行数据处理,各组实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

$$\text{递送速率} = \frac{C_1 \times 25}{t_1} \quad \text{公式(1)}$$

$$\text{递送总量} = \text{递送速率} \times t_1 + C_2 \times 25 \quad \text{公式(2)}$$

$$\text{呼出总量} = C_3 \times 25 \quad \text{公式(3)}$$

$$\text{剩余总量} = C_4 \times 25 \quad \text{公式(4)}$$

$$\text{有效雾化时间}(t_0) = \frac{\text{递送总量}}{\text{递送速率}} \quad \text{公式(5)}$$

$$\text{雾化率}(\%) = \frac{(W_2 - W_1)}{(W_3 - W_2)} \times 100\% \quad \text{公式(6)}$$

2.2.3 雾化体积考察 雾化杯中分别精密加入HNIS 2、3和5 mL,按“2.2.1”项下方法操作,采用成人呼吸模式,考察不同加样体积下的雾化情况,结果表明,随加样量增加,递送速率没有显著性差异($P > 0.05$),递送总量、呼出总量和残留量与加样体积成正比,但雾化率在加样量较大时有所降低,残留量增加,加样5 mL时残留量较高,有效雾化时间与实际雾化时间相同,管路中可见残留液滴,提示滤膜已发生饱和,因此后续选择采用雾化体积为3 mL进行实验,结果见表3。

表3 不同体积的HNIS雾化后的递送数据。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Tab.3 Delivery data of different volumes of HNIS after atomization. $n = 3, \bar{x} \pm s$

V(Sample) /mL	Delivery rate / $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	m(Total delivered) / μg	m(Total exhaled) / μg	m(Residue) / μg	t(Effective atomization) /min	Atomization ratio/%
2	53.0 ± 4.7	222.0 ± 5.3	116.0 ± 3.4	96.0 ± 10.5	4.2 ± 0.5	85.1 ± 3.8
3	52.2 ± 2.8	335.8 ± 7.2	184.4 ± 8.0	145.0 ± 11.9	6.7 ± 0.3	86.0 ± 0.7
5	50.8 ± 2.0	506.1 ± 5.8	276.6 ± 32.2	279.7 ± 11.3	10.0 ± 0.5	80.5 ± 1.0

2.2.4 不同压缩机的雾化情况考察 分别采用帕瑞 Junior BOY SX、欧姆龙 NE-C28 和鱼跃 403E 压缩机,以同一雾化器(杯)(帕瑞 LC SPRINT),采用成人呼吸模

式,按“2.2.1”中方法测定,结果表明,在同样的呼吸模式和加样体积下,采用同一雾化器进行实验,各压缩机的雾化参数间存在不同程度的差异,结果见表4。

表4 HNIS采用不同压缩机雾化后的递送数据。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Tab.4 Delivery data of HNIS atomized by different compressors. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Compressor	Delivery rate / $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	m(Total delivered) / μg	m(Total exhaled) / μg	m(Residue) / μg	t(Effective atomization) /min	Atomization ratio/%
NE-C28	38.9 ± 2.1 ^a	353.2 ± 2.8 ^a	149.9 ± 3.7 ^a	169.7 ± 5.5 ^a	9.1 ± 0.6 ^a	85.1 ± 1.7 ^a
Junior BOY SX	52.2 ± 2.8 ^b	335.8 ± 7.2 ^b	184.4 ± 8.0 ^b	145.0 ± 11.9 ^b	6.7 ± 0.3 ^{b,c}	86.0 ± 0.7 ^a
403E	36.6 ± 2.9 ^c	322.0 ± 15.1 ^b	157.1 ± 7.0 ^a	183.5 ± 36.6 ^b	8.8 ± 1.0 ^{a,c}	79.7 ± 2.3 ^b

注:同一列数据比较,标注不同字母组间表示有显著性差异,即 $P < 0.05$ (表5同)。

Note: Comparison was made among the same columns, different letters indicate significant difference, $P < 0.05$ (identical for Fig. 5).

2.2.5 不同雾化器(杯)测定结果 分别采用帕瑞 LC SPRINT(蓝色喷嘴附件,适用于常规治疗成人和年龄大于4岁的儿童的呼吸道疾病)、帕瑞 LC SPRINT Star(红色喷嘴附件,适用于深呼吸道)、帕瑞 LCD 和欧姆龙 C 型雾化器,以同一压缩机(帕瑞 Junior BOY SX),采用成人呼吸模式,按“2.2.1”项下方法测定,每种雾化器(杯)平行操作3次,结果表明,在同样的呼吸模式和加样体积下,采用同一压

缩机进行实验, PARI LCD 和欧姆龙 C 型雾化器的递送速率和递送总量均明显低于 LC SPRINT 系列,因 PARI LCD 雾化器和欧姆龙 C 型雾化器上方开口无遮挡药雾外溢的组件,雾化过程中可见大量药物由上方逸出,呼出端滤纸仅收集到少量指标组分,有效递送时间也较短。对于同一 LC SPRINT 雾化器,与不同喷嘴配件搭配后的雾化速率有所不同,递送总量没有显著性差异,结果见表5。

表5 HNIS 采用不同雾化器雾化后的递送数据。n=3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 5 Delivery data of HNIS atomized by different nebulizers. n=3, $\bar{x} \pm s$

Nebulizer	Delivery rate	m(Total delivered)	m(Total exhaled)	m(Residue)	t(Effective atomization)	Atomization
	/μg · min ⁻¹	/μg	/μg	/μg	/min	ratio/%
Omron type C	23.3 ± 0.7 ^a	198.0 ± 1.0 ^a	—	109.3 ± 8.6 ^a	8.6 ± 0.2 ^a	89.6 ± 1.3 ^a
PARI LC SPRINT	52.2 ± 2.8 ^b	335.8 ± 7.2 ^b	184.4 ± 8.0 ^a	145.0 ± 11.9 ^b	6.7 ± 0.3 ^b	86.0 ± 0.7 ^a
PARI LC SPRINT Star	36.4 ± 0.9 ^c	327.2 ± 6.5 ^{b,c}	178.9 ± 13.2 ^a	165.9 ± 4.6 ^c	9.0 ± 0.1 ^c	81.9 ± 0.4 ^{a,b}
PARI LCD	32.0 ± 1.1 ^d	178.8 ± 1.4 ^d	2.8 ± 0.8 ^b	103.5 ± 10.3 ^a	5.6 ± 0.2 ^d	91.1 ± 0.2 ^{a,c}

注: — 因部分雾化器结构限制,无法连接呼出端滤膜托,因此未能测定呼出总量数据,表6~7同。

Note: — Means the exhalation data couldn't be acquired from some nebulizers because of the limitation of structure which the exhalation filter cannot be connect to (identical for Fig. 6-7).

2.2.6 不同类型雾化装置的测定 分别采用富林 W001 超声雾化器、粤华 WH-2000 超声雾化器、欧姆龙 NE-U100J 网式吸入器和来福士

Air Kids 便携式超声雾化器进行实验,结果表明不同装置之间的递送效果相差较大,结果见表6。

表6 HNIS 采用不同类型的雾化装置雾化后的递送数据。n=3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 6 Delivery data of HNIS atomized by different types of nebulization device. n=3, $\bar{x} \pm s$

Device	Delivery rate	m(Total delivered)	m(Total exhaled)	m(Residue)	t(Effective atomization)	Atomization
	/μg · min ⁻¹	/μg	/μg	/μg	/min	ratio/%
W001	3.2 ± 0.2	12.9 ± 0.9	0.5 ± 0.8	502.9 ± 54.0	4.0 ± 0.4	32.0 ± 5.4
WH-2000	21.2 ± 1.8	82.7 ± 17.6	0.8 ± 0.1	284.0 ± 32.8	3.9 ± 0.5	75.8 ± 2.8
NE-U100J	7.2 ± 0.3	93.5 ± 7.0	—	434.0 ± 4.0	13.1 ± 0.6	42.0 ± 0.7
Air kids	16.5 ± 0.6	217.2 ± 6.5	—	124.4 ± 7.1	13.1 ± 0.8	82.2 ± 0.5

2.2.7 儿童呼吸模式下雾化情况 分别采用帕瑞 Junior BOY SX 压缩型雾化器(分别配 LC SPRINT 和帕瑞 LC SPRINT Star 雾化器(黄色喷嘴附件,适用于婴儿和儿童的呼吸道疾病)、粤华 WH-2000 超声

波雾化器和来福士网式雾化器,设定呼吸模拟器为儿童模式,按“2.2.1”项下方法测定,每种雾化器平行操作3次,结果表明,儿童模式下各装置的递送速率和递送总量均较小,结果见表7。

表7 HNIS 雾化后儿童呼吸模式下的递送数据。n=3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 7 Delivery data of atomized HNIS in the breathing pattern of children. n=3, $\bar{x} \pm s$

Device	Delivery rate	m(Total delivered)	m(Total exhaled)	m(Residue)	t(Effective atomization)	Atomization
	/μg · min ⁻¹	/μg	/μg	/μg	/min	ratio/%
PARI LC SPRINT	24.3 ± 3.1	215.4 ± 10.7	273.0 ± 13.1	170.0 ± 8.3	9.0 ± 1.3	81.1 ± 1.9
PARI LC SPRINT Junior	17.4 ± 2.6	188.6 ± 9.7	256.1 ± 8.2	211.5 ± 4.8	11.0 ± 1.3	75.5 ± 1.2
WH-2000	1.5 ± 0.9	26.3 ± 2.6	10.6 ± 4.3	317.6 ± 29.6	—	64.5 ± 4.1
Air Kids	12.7 ± 1.3	171.9 ± 5.6	—	99.2 ± 18.3	13.5 ± 0.9	83.2 ± 1.5

2.3 体外空气动力学分布

2.3.1 测定方法 按2020年版《中国药典》四部通则0951进行^[11]。将收集杯置于托盘内,微孔收集器(micro-orifice collector, MOC)级放置滤膜,闭合仪器,在撞击器入口处插入L型连接管,撞击器出口与真空阀相连,以流量控制阀检漏,确认系统气密性,置4℃冷却箱中放置90min冷却。将撞击器入口与流量计相连,开启真空泵,调节气体流量使L型连接管进口处的气体流速

为15 L · min⁻¹ (±5%)。精密量取HNIS 3 mL至雾化装置,同时开启真空泵和雾化装置,雾化10 min后,关闭真空泵。用体积分数50%乙醇分次清洗适配器、L型管、1~7层级及MOC,收集洗液,采用“2.1.1”项下色谱条件测定各部位沉积的紫丁香苷含量。

2.3.2 数据处理 以Copley Inhaler Testing Data Analysis软件(CITDA)计算体外空气动力学分布的微细粒子剂量(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), 采用 SPSS 25 统计分析软件进行数据处理, 各组实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 8 HNIS 采用不同类型雾化装置雾化后的体外沉积情况。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Tab. 8 Deposition data of HNIS atomized by different types of atomization devices. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Position	Cut-off diametre / μm	Deposition/%			
		PARI LC SPRINT	PARI LC SPRINT Junior	Air Kids	W001
Device	-	17.4 \pm 2.7	18.7 \pm 5.3	22.7 \pm 6.1	68.0 \pm 7.3
Linduction port	> 14.1	2.1 \pm 0.4	1.4 \pm 0.4	0.7 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0
Stage 1	> 14.1	5.6 \pm 0.5	2.4 \pm 0.5	2.3 \pm 0.2	0.1 \pm 0.0
Stage 2	8.61 - 14.1	10.9 \pm 0.8	3.8 \pm 0.8	4.6 \pm 0.5	0.2 \pm 0.1
Stage 3	5.39 - 8.61	14.7 \pm 0.1	11.0 \pm 0.2	14.3 \pm 1.1	0.5 \pm 0.3
Stage 4	3.30 - 5.39	16.7 \pm 2.1	18.4 \pm 2.2	21.8 \pm 0.8	1.0 \pm 0.6
Stage 5	2.08 - 3.30	19.6 \pm 3.5	15.8 \pm 0.0	11.0 \pm 0.3	0.7 \pm 0.4
Stage 6	1.36 - 2.08	12.8 \pm 2.7	9.1 \pm 0.5	3.3 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0
Stage 7	0.98 - 1.36	2.9 \pm 0.51	3.9 \pm 0.3	0.9 \pm 0.0	-
Micro-orifice collector (MOC)	< 0.98	0.7 \pm 0.0	0.8 \pm 0.5	0.1 \pm 0.0	-

注: - - 未检出。

Note: - - Not detected

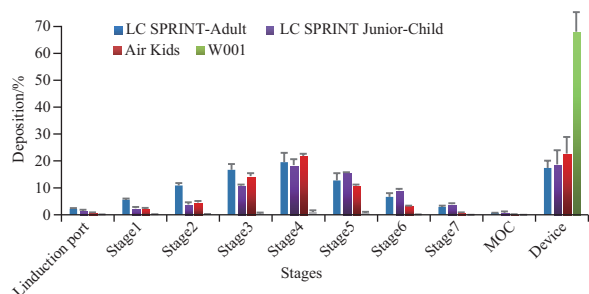


图 2 HNIS 采用不同雾化装置雾化后在新一代撞击器 (NGI) 各层级中的沉积情况。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 2 Deposition data of HNIS atomized by different types of atomization devices in the different stages of NGI. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.4 雾化性能分析

雾化吸入溶液的应用中包括递送和沉积两个过程, 综合上述体外递送和沉积结果, 对 HNIS 在不同装置上的雾化结果进行汇总分析 (图 3~4), 图 3 中气泡圆圈大小表示雾化率大小, 图 4 中气泡圆圈大小表示 MMAD 大小。结果表明不同装置的雾化效果相差较大。

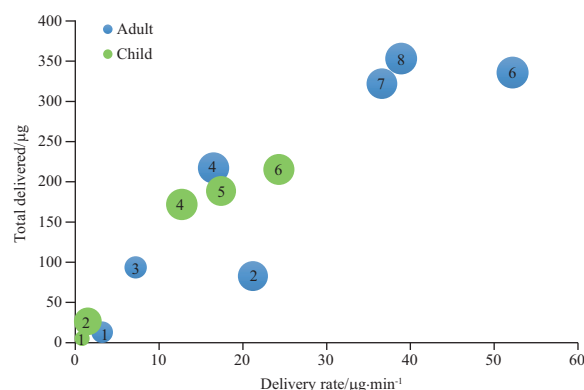
3 讨论

3.1 临床常用雾化装置分类及特点

目前临床常用的雾化吸入装置可分为射流雾化器 (jet nebulizers)、超声雾化器 (ultrasonic nebulizers) 和振动筛孔雾化器 (mesh nebulizers) 3 种^[15]。

2.3.3 不同雾化装置体外空气动力学分布情况

分别采用压缩式雾化器 (帕瑞 LC SPRINT)、超声雾化器 (富林 W001) 和振动筛网式雾化器 (来福士 Air Kids), 按“2.3.1”项下方法操作并计算各层级中指标组分丁香苷的含量, 每种雾化装置平行操作 3 次。结果表明, 结果见表 8, 图 2。



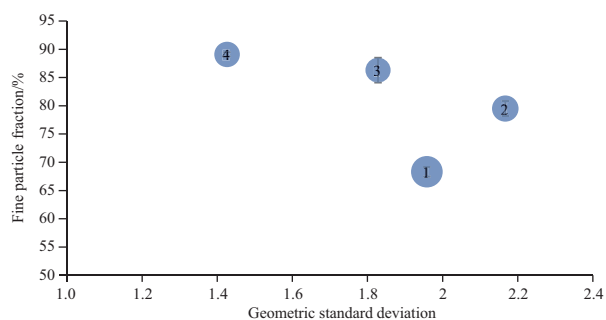
1 - 超声式-W001; 2 - 超声式-WH-2000; 3 - 网式-NE-U100J; 4 - 网式-Air Kids; 5 - 压缩式-帕瑞黄芯 (儿童用); 6 - 压缩式-帕瑞蓝芯; 7 - 压缩式-403E; 8 - 压缩式-NE-C28。

1 - Ultrasonic-W001; 2 - Ultrasonic-WH-2000a; 3 - Mesh-NE-U100J; 4 - Mesh-Air Kids; 5 - Jet-PARI LC SPRINT Junior; 6 - Jet-PARI LC SPRINT; 7 - Jet-403E; 8 - Jet-NE-C28。

图 3 HNIS 采用不同雾化装置雾化后在不同呼吸模式下的递送数据的气泡图

Fig. 3 Bubble chart of deliver data of HNIS atomized by different types of atomization devices in the different breathing patterns

HNIS 的说明书中规定其为喉部超声雾化吸入, 但随着雾化技术的发展, 目前超声雾化已非医疗机构和家庭的主流雾化装置, 临床报道该品种应用中多采用射流雾化装置^[1-2]。射流雾化器的雾化效果由压缩气流、雾化杯结构和吸入液体制剂的理化特性



1 - 压缩式-儿童用芯;2 - 压缩式-成人用芯;3 - 超声式;4 - 网式。
1 - Jet-PARI LC SPRINT Junior; 2 - Jet-PARI LC SPRINT; 3 - Ultrasonic; 4 - Mesh.

图4 HNIS采用不同类型雾化装置雾化后的微细粒子空气动力学特性气泡图

Fig. 4 Bubble chart of fine particle aerodynamic characteristics of HNIS atomized by different types of atomization devices

共同决定;医用超声雾化器通过超声波将药液雾化,再由送风装置产生的气流将药雾进行输送,雾化效果与超声振荡频率和气流流量有关;振动筛孔雾化器(网式雾化器)作为新一代的雾化设备,具有便携、静音等优势特点,已被越来越多的使用者选择^[15]。本文对HNIS在3种原理雾化装置上的雾化情况进行了分析研究,结果表明,不同类型、同一类型不同品牌的雾化装置的雾化效果均有较大差异。

3.2 不同压缩机的比较

比较不同的压缩机,PARI BOY SX、欧姆龙 NE-C28 和鱼跃 403E 均为压缩空气式雾化器,属于射流雾化装置,根据企业说明书,PARI BOY SX 和鱼跃 403E 的压缩机标识自由流量分别为 $10.9 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $\geq 10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,欧姆龙 NE-28 说明书未见该参数。实验过程中采用流量计对这3种压缩机进行了流速测定,结果显示三者的自由流量均在 $10.8 \sim 11.4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,无显著差异($n=3, P>0.05$)。与递送总量结果基本一致,说明在采用同一雾化杯的情况下,不同品牌的空气压缩机的递送效果差别相对较小。

3.3 不同雾化器(杯)的比较

比较不同的雾化器(杯),采用相同的压缩机,递送速率由快到慢依次为 PARI LC SPRINT、PARI LC SPRINT Star、PARI LCD 和欧姆龙 C 型雾化器,其中 PARI LC SPRINT 的递送速率是欧姆龙 C 型的2倍以上,说明雾化杯的结构是影响雾化效果的主要因素。从装置结构上来说,开放式的雾化杯会引起呼出端大量的药物浪费,造成环境污染和他人的

意外吸入,建议在本品的临床使用中重点关注雾化杯的选择。

3.4 不同类型雾化装置的比较

比较不同类型的雾化装置,在同一呼吸模式下,各装置递送速率和递送总量差别较大,但微细粒子剂量分数和平均粒径差异相对较小。根据各雾化装置所附说明书,来福士便携式雾化器(网式)标称雾化率为 $0.15 \sim 0.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,富林超声雾化器标称最大雾化率为 $\geq 3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,欧姆龙 NE-C28 的标称喷雾速率为 $0.25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,欧姆龙网式吸入器标示喷雾能力为 $0.25 \sim 0.90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,鱼跃 403E 最大雾化率为 $\geq 0.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,与本研究中的递送速率结果不完全一致,结合递送速率与有效递送时间结果,提示部分装置的喷雾稳定性有待验证。雾化过慢,则雾化时间较长、药物利用率较低;雾化过快或过猛,会导致出现急剧频繁咳嗽及喘息加重。在临床应用中,短时间的雾化可以湿化呼吸道,起到稀释黏液的作用,但长时间的雾化容易导致患者吸入过多水蒸气,呼吸道湿化过度,增大呼吸道阻力,且雾化时间长短会影响患者特别是儿童患者的依从性,应用中应平衡各雾化指标,以满足临床需要。

3.5 不同呼吸模式的比较

比较不同的呼吸模式,在儿童呼吸模式下,随着吸呼比的降低,同样装置的递送速率和递送总量均明显降低,如雾化装置喷雾速率没有随之降低,则可能会造成儿童呛咳等不良反应。应根据患者年龄和呼吸模式特点,综合考虑雾化剂量、时长来选择合适的雾化装置,与个性化的呼吸模式相适应。有报道,一些智能吸入装置,可以根据患者的呼吸模式调整雾化参数^[16-17],从而达到提高递送效率、降低不良反应、提高患者顺应性的目的。

3.6 体外沉积情况

本品的主要目标作用部位应为喉部,体外空气动力学实验提示,各类雾化装置的喉部沉积量仅在 $0.1\% \sim 2.1\%$ 之间,按 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 的微粒会沉积入肺部及下呼吸道的标准^[5]评估,约有 $79\% \sim 89\%$ 的HNIS会进入肺部和下呼吸道。由于本品为中药复方制剂,成分复杂,吸入非目标作用部位存在安全隐患。已有文献报道其他中药雾化吸入给药后会引致肺损伤^[18-20],临床应用中有必要关注HNIS的不良反应情况。

3.7 雾化装置临床应用中存在的问题

不同雾化装置的优缺点各异,因此临床适用范

围也有所不同。目前雾化器在我国按Ⅱ级医疗器械管理,除超声式雾化器执行2013年发布的行业标准外,射流雾化器和振动筛孔雾化器尚无相应的国标和行标,也没有校准规范^[15,21-24],产品的性能存在较大差异。雾化制剂生产企业一般仅从满足监管的角度控制产品质量,仅从目前的产品说明书无法判断雾化装置的适用情况,导致医生和患者在治疗过程中无法充分了解不同类型雾化装置的使用特性。国家药品监督管理局于2021年出台了雾化器相关注册审查指导原则^[25-27]。建议相关行业和监管部门,应尽快出台相应的标准和规范,对临床使用进行规范和指导,与国际最新研究进展接轨。对于,同时对于压缩型雾化装置,建议针对雾化杯制定统一的标准、评价方式。

综上所述,在HNIS的临床应用中,应根据患者特点和治疗目的选择合适的雾化装置,从而最终达到提高疗效、增加患者依从性和减少不良反应的目的。目前市场上存在的雾化装置种类繁多,建议应出台相应的评价方法,对雾化装置的雾化性能进行明确标示,从而指导吸入溶液的临床应用。此外,体外空气动力学实验提示吸入本品后会沉积到肺部,由于中药雾化吸入溶液成分复杂,临床使用中应同时关注气道高反应症状、肺纤维化损伤等问题,下一步将在本研究基础上对本品的体外沉降组分进一步研究。

REFERENCES

[1] SHAN H R, ZHOU G B. Effect of Hounding aerosol on relieving tracheal intubation under the guidance of fiberoptic bronchoscope Curative effect analysis of throat complications [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med* (四川中医), 2018, 36(8):162-164.

[2] WU L X, ZHANG Z ZH, ZENG M X, et al. Clinical study on the effect of inhalation of hounding aerosol on patients' pharyngalgia after tracheal intubation [J]. *Clin Med Eng* (临床医学工程), 2017, 24(3):397-398.

[3] LI C, NIE Q X, DU X H, et al. Effect of different jet nebulizers on *in vitro* deposition properties of tanreqing inhalation solution [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2018, 24(13):12-16.

[4] LIUM J, ZANG CH, LIU S Y, et al. Atomization characteristics of baicalin, ursodeoxycholic acid and caffeic acid in tanreqing inhalation solution [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2020, 26(15):137-141.

[5] WU Y Y, Y L, MIAO M S. Medication rule of traditional Chinese medicine atomization inhalation in the treatment of lower respiratory tract infection based on data mining analysis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2020, 36(4):47-51.

[6] SHI J M, LV J K, HAN L. Consideration on research and development of new traditional Chinese medicines for liquid preparations for nebulizer [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2021, 35(1):1-4.

[7] ZHANG Y, YANG Y H, LIU F, et al. Aerosol inhalation of tanreqing injection in the treatment of respiratory system diseases: a systematic review [J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China* (中国医院用药评价与分析), 2010, 10(6):483-487.

[8] LIU H M, LI P, ZHU X S, et al. Aerosol inhalation of Yanhuning for injection in the adjuvant treatment of Children respiratory system infections: a systematic review [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2016, 27(30):4245-4248.

[9] ZHANG Q, SHI Y. Therapeutic effect on chronic obstructive pulmonary disease of lung qi deficiency at the stable stage treated with ginger-separated moxibustion and Chinese herbal medicine atomization [J]. *Chin Acupunct Moxib* (中国针灸), 2020, 40(9):933-938.

[10] YU Y J, HUANG W, YE Q, et al. Observation on the therapeutic effect of traditional Chinese medicine atomization inhalation on chronic pharyngitis in children [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2018, 45(3):532-534.

[11] *Ch. P*(2020) Vol IV (中国药典2020年版四部) [S]. 2020:138-143.

[12] LIN P Y. Study on active components and pharmacokinetics of *Ilex pubescens* [D]. Beijing: Peking Union Medical College China Academy of Medical Sciences, 2013.

[13] US M R, ZIN T, ABDURRAZAK M, et al. Chemistry and pharmacology of syringin, a novel bioglycoside: a review [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2015, 8(3):20-25.

[14] YANG X, DING Y, SUN ZH H, et al. A study on the chemical constituents of *Ilex tomentosa* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(8):1146-1147.

[15] DU G, ZHAO J, BU S H, et al. Expert Consensus on Reasonable Use of Atomization Inhalation Therapy (2019) [J]. *Her Med* (医药导报), 2019, 38(2):135-146.

[16] NIKANDER K, PRINCE I, COUGHLIN S, et al. Mode of breathing-tidal or slow and deep-through the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system affects lung deposition of (99m)Tc-DTPA [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(suppl. 1):S37-S43.

[17] DEROM E, A. PAUWELS P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled beclometasone dipropionate delivered via hydrofluoroalkane-containing devices [J]. *Clin Pharmacokinetic*, 2005, 44(8):815-836.

[18] DONG B Y, LI P Y, LU Y, et al. Study on irritation of Reduning aerosol inhalation [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2016, 31(10):4202-4205.

[19] TAN N, LI P Y, DONG B Y, et al. Study on the rat pulmonary irritation of aerosol inhaled Tanreqing and Reduning [J]. *J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2016, 31(10):4202-4205.

[20] TANG R G, HAO Q, FU L, et al. Effects of long-term aerosol inhalation of 4 kinds of non-aerosol drugs to lung tissue of healthy SD rats [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2019, 30(9):1214-1219.

[21] WU B J, HU X J. Analysis of compressed atomizer [J]. *China Med Device Inf* (中国医疗器械信息), 2018:15-23.

[22] SFDA. YY 0109-2013 Medical ultrasonic nebulizer [S]. 2013.

[23] CHEN K, CHENG X, JIN X. Discussion on calibration method of compressed atomizer [J]. *China Standard* (中国标准化), 2019(8):167-169.

[24] ZHOU X J, HONG J G. Atomizer and atomization parameters [J]. *Chin J Respir Crit Care Med* (中国呼吸与危重监护杂志), 2019, 18(1):98-101.

[25] SFDA. Principles for Technical Review of Medical Nebulizer Registration (2016) [Z]. 2016.

[26] SFDA. Principles for registration and review of net atomizers [Z]. 2021.

[27] SFDA. YY/T 1743-2021 Anesthesia and respiratory equipment Nebulization systems and components [S]. 2021.

(收稿日期:2023-02-13)