鼻喷雾剂雾滴粒径的一致性分析

赵荣军[1]，陈红叶[2,3]，陈祝霞[1]，苏朝芬[3,4]，梁超峰[2,3]*

（1. 江苏省泰兴市人民医院药学科，江苏泰兴 225400；2. 广东岭南职业技术学院，广东广州 510663；
3. 广州市药物一致性评价技术联盟，广东广州 510663；4. 广州科琅医疗科技有限公司，广东广州 510530）

摘要：以盐酸氮斯汀鼻喷雾剂为模型药，建立了一种采用激光粒度仪测定溶液型鼻喷雾剂含药气溶胶粒度分布的方法，并考察了触发力和喷雾距离对雾滴粒度分布的影响。结果显示，触发力对雾粒粒度分布的影响显著。继而对不同厂家（A厂和B厂）、不同批次产品中气溶胶粒径及分布的批内、批间一致性进行分析。结果显示，A厂产品粒度分布的批内、批间变异性均优于B厂产品，A厂和B厂产品的粒度分布结果具有一定的差异，可能与处方、工艺等因素相关。因此，鼻喷雾剂产品开发过程中应加强喷雾粒径及分布的检测方法探究和产品对比研究。

关键词：盐酸氮斯汀；鼻喷雾剂；气溶胶；粒度分布；一致性；触发力；喷雾距离

中图分类号：R944.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0539-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.016

Consistency Evaluation of Particle Size Distribution of Nasal Spray

ZHAO Rongjun[1], CHEN Hongye[2,3], CHEN Zhuxia[1], SU Chaofen[3,4], LIANG Chaofeng[2,3]*

(*1. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Taixing People's Hospital, Taixing 225400; 2. Guangdong Lingnan Institute of Technology, Guangzhou 510663;
3. Guangzhou Technical Consortium of Generics Consistency Evaluation, Guangzhou 510663;
4. Guangzhou Kelang Medical Technology Co., Ltd., Guangzhou 510530*)

ABSTRACT: A method for determination of particle size distribution (PSD) of sprayed aerosols by laser diffractometer was established with azelastine hydrochloride nasal sprays as the models. And the influences of actuation force and spray distance on the PSD of aerosols were investigated. The results showed that actuation force had a significant impact on the PSD of aerosols. Then, the consistency of aerosol PSD between different batches of samples from two companies (A and B) was analyzed by this method. The results showed that the intra- and inter-batch variability of the aerosol PSD of nasal spray from company A was less than that of the product from company B. The aerosol PSD results of the products from companies A and B were different, which might be attributed to the differences in formulation and preparation process. Therefore, it was necessary to strengthen the investigation on detection methods of aerosol PSD and comparison study of different products in the development of nasal spray product.

Key Words: azelastine hydrochloride; nasal spray; aerosol; particle size distribution; consistency; actuation force; spray distance

鼻用制剂是一类直接用于鼻腔、发挥局部或全身治疗作用的制剂，具有吸收迅速、起效快、能避免肝脏首过效应、生物利用度高，以及绕过血脑屏障实现脑靶向等优点。鼻喷雾剂是鼻用制剂的一种，使用喷雾器将溶液和溶胶、混悬液、乳状液雾化成小液滴，经鼻吸入沉积于鼻腔。鼻喷雾剂是目前鼻腔给药制剂中使用最广泛的剂型之一[1]。多种

收稿日期：2022-01-14

基金项目：广州市民生科技攻关项目——仿制药质量与疗效一致性评价平台建设研究(201803010036)、2020年度广东省科技创新战略专项资金立项项目(pdjh2020b1378)、2021年广东省普通高校认定类科研项目(2021KQNCX247)

作者简介：赵荣军(1976—)，男，副主任药师，从事医院药学及新型递药系统的临床评价。

通信作者：梁超峰(1968—)，男，主任药师、高级工程师，从事缓控释制剂及递药技术的研发及产业化研究。

E-mail：13392455159@163.com

因素会影响药物在鼻黏膜的吸收程度，如鼻腔的血液循环、pH 环境、药物的溶解性，以及含药气溶胶颗粒的粒径大小等[2]。其中，含药气溶胶颗粒的粒径和分布与药物在鼻腔内的分布和吸收相关。粒径太小的粒子（<5 μm）会随着气流进入肺部；大于 200 μm 的粒子易被鼻黏膜表面的纤毛清除，而难以黏附在鼻黏膜上[3—4]。因此，对于鼻腔吸入剂而言，最佳的药物粒径为 30 ～ 150 μm。鼻喷雾剂的含药气溶胶粒径及分布是其关键质量属性，与药物的有效性和安全性息息相关，在鼻喷雾剂产品开发过程中需严格控制药物气溶胶的粒径及分布。

目前国内上市的鼻喷雾剂种类不多，其中原研药的价格普遍高于仿制药。开展鼻喷雾剂原研药和仿制药的质量对比研究对于提升仿制药产品的质量、保障用药安全、降低药品费用具有重要意义。但关于鼻喷雾剂的研发及仿制药与原研药关键质量属性的对比研究，国内尚没有法规和指南作详细规定[5]。因此，本研究以盐酸氮斯汀（azelastine hydrochloride，**1**）鼻喷雾剂作为试验药品，进行不同厂家不同批次间以及同一批次内产品中含药气溶胶粒径及分布的一致性分析，以期为鼻喷雾剂关键质量属性的质量控制和对比研究提供参考。

1　仪器与试药

Hi224 型 HELOS 激光粒度仪（德国新帕泰克公司）；SPRAYER/FORCE 分散系统（德国 Sympatec 公司）。

1 鼻喷雾剂（参比制剂，A 厂，规格 10 ml ∶ 10 mg；每喷含药 0.14 mg，60 喷；批号为 3827321、3837241、3837311；仿制药，B 厂，规格 10 ml ∶ 10 mg；每喷含药 0.07 mg，140 喷，批号为 201013、201102、201204）。

2　方法与结果

2.1　激光粒度仪的光路验证

采用已知粒径范围的标准粒子，即碳硅粉末（SiC-P600'17）验证激光粒度仪光路的可靠性。验证过程采用湿法测试模式。湿法分散装置为 Quixel，分散介质为焦磷酸钠水溶液，加入碳硅粉末后在测试前超声 60 s。参数设置如下：使用 6 mm 的流通池，激光束 R5，泵速度设为 40%（800 r/min），测试期间光学浓度 15%～ 25%，测试时间 10 s；数据交换频率 100 ms。测试完成后，采用数据处理软件 PAQXOS 5.0 给出基于体积权重的粒度分布结果[6]，即 $d(0.1)$、$d(0.16)$、$d(0.5)$、$d(0.84)$ 和 $d(0.9)$。重复测试 3 次，结果与可接受标准的最大值和最小值进行比较，以确定激光粒度仪的光路是否正常。

结果如表 1 所示，可见产品的测试结果都在可接受区间内，表明激光粒度仪的光路可靠性通过验证。

表 1　激光粒度仪的验证结果

Tab.1　Validation Results of Laser Diffractometer

参数	参考值			测定结果
	最大值	平均值	最小值	（$\bar{x}\pm s$，n=3）
$d(0.1)$/μm	17.31	16.70	16.09	17.07±0.07
$d(0.16)$/μm	19.02	19.02	19.00	19.01±0.06
$d(0.5)$/μm	27.51	27.53	27.49	27.51±0.07
$d(0.84)$/μm	38.66	38.70	38.68	38.6±0.05
$d(0.9)$/μm	42.81	42.84	42.84	42.8±0.04

2.2　触发参数对鼻喷雾剂粒度分布的影响

在使用鼻喷雾剂时，操作上的差异可能会使喷雾粒径发生变化，因此有必要考察操作方式（触发力和喷雾距离）对鼻喷雾雾滴粒径及分布的影响[7]。此外，FDA 发布的指南中规定，在进行鼻喷雾剂药物气溶胶粒度分布测试时，在距离喷嘴 20 ～ 70 mm 内，需要定点测 2 个位置的结果，且 2 个位置间的间距为 30 mm[8]。因此，本研究分别选取 A 厂的同一批次（批号为 3827321）鼻喷雾剂 3 瓶，标记为 A1、A2、A3，预喷几揿至相同揿次，分别在触发力为 40、60 和 80 N，以及喷雾距离（药瓶喷嘴到激光束中心的距离）为 30 和 60 mm 处测定粒径。测试参数为：测试时间 0.06 ～ 0.08 s，光学浓度 21.15%～ 23.85%，数据交换频率 0.50 ms，镜头参数为 4.5 ～ 875 μm。测试在 0.08 s 内完成，截取稳定期的数据进行计算。每个样品重复测试 7 次，结果用 7 次均值表示。所得数据采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行分析，以单因素方差分析（one way ANOVA）进行多组间比较，使用 t-test 进行两组间比较，P<0.05 表示差异具有统计学意义。

结果如表 2 所示。在喷雾距离相同的情况下，随着触发力的增加，鼻喷雾剂粒径均具有逐渐减小

的趋势，且具有显著差异（P<0.05）。在喷雾距离30 mm的情况下，触发力对雾粒的粒度分布（以跨距表征）有显著影响（P<0.05），但在喷雾距离60 mm情形下触发力对雾粒粒度分布无显著影响。在相同触发力下，喷雾距离较大处测得的雾粒粒径较大，但基本影响不显著（P>0.05）；只有在触发力为60 N时，喷雾距离对雾粒的d(0.1)结果存在显著影响（P<0.05）。

2.3 不同厂家及同一厂家批间和批内产品的对比

分别取A和B厂相同批号产品各3瓶（A厂：3837241；B厂：201013），预喷几揿至相同揿次，在触发力为60 N、触发距离为30 mm下进行粒度分布测试，其他参数同“**2.1.2**”项。

另外，分别选取A和B厂的3个批号产品，同上进行批间样品的粒度分布测试。每个样品重复测试7次，结果用7次均值表示。通过Kruskal-Wallis检验进行批内和批间样品粒度分布一致性的统计学分析[5]。结果如表3所示。

由表3可见，A厂批内产品粒度分布特征值的变异系数明显小于B厂产品；并且，A厂不同批次产品的粒度分布特征值的变异系数也明显小于B厂产品。通过Kruskal-Wallis检验的进一步统计分析表明，A厂同一批次产品的d(0.5)值具有一致性，不同批次产品的d(0.1)、d(0.5)和跨距值均具有一致性，说明A厂批内和批间产品的粒度分布一致性较好。

3 讨论

鼻喷雾剂是一种由药物与辅料（表面活性剂、高分子聚合物等）组成的混合制剂。这些辅料的作用通常是增加药物在鼻内的滞留时间，控制药物在鼻内的吸收速率以提高生物利用度[7]。此外，这些辅料的种类和含量会影响鼻喷雾气溶胶颗粒的粒径，从而影响药物在鼻腔内的分布[9]。

激光粒度仪是基于激光衍射的原理快速测定颗粒粒径及分布的仪器，已被广泛用于测定经口吸入剂和鼻喷雾剂[10—13]。鼻喷雾喷出气溶胶过程中存在形成期、稳定期和消散期等3个阶段。形成期的液滴粒径较大且不均匀，这一时期的雾滴刚刚被抛射出来。稳定期的液滴较均匀稳定，雾滴大量形成。消散期的雾滴粒径急剧增大，主要原因是抛射力减弱、雾滴行进方向不规则、速度相差较大而导致的液滴碰撞聚集[14]。因此，测定鼻喷雾粒径时应选取稳定期的数据，再进行计算。

另外，由于不同年龄不同性别人群在使用鼻喷雾剂时操作上的差异，会造成喷雾气溶胶的粒径发生变化，因此需考察不同触发力和喷雾距离对鼻喷

表2 触发力和喷雾距离对鼻喷雾剂粒度分布的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Influences of Actuation Force and Spray Distance on Particle Size Distribution of Nasal Sprays（$\bar{x}\pm s$, n=3）

触发力/N	喷雾距离							
	30 mm				60 mm			
	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	跨距	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	跨距
40	29.72±0.46	79.07±5.28	145.06±7.82	1.53±0.06	30.93±0.81	81.03±4.46	150.94±9.24	1.44±0.03
60	18.92±0.68[1)]	44.55±0.25[1)]	93.14±3.58[1)]	1.71±0.05[1)]	20.91±0.85[1)3)]	44.07±0.40[1)]	93.78±1.14[1)]	1.54±0.13
80	18.43±0.55[1)]	38.21±0.04[1)2)]	81.38±1.85[1)2)]	1.75±0.11[1)]	19.40±1.08[1)]	38.97±0.58[1)2)]	81.88±1.35[1)2)]	1.50±0.12

注：[1)] 与触发力40 N组所得结果相比，有统计学差异（P<0.05）；[2)] 与触发力60 N组所得结果相比，有统计学差异（P<0.05）；[3)] 与喷雾距离30 mm组所得结果相比，有统计学差异（P<0.05）

表3 不同批次鼻喷雾剂粒径测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3 Particle Size Determination Results of Different Batches of Nasal Sprays（$\bar{x}\pm s$, n=3）

粒度分布一致性	厂家	d(0.1)		d(0.5)		d(0.9)		跨距	
		实测值/μm	RSD/%	实测值/μm	RSD/%	实测值/μm	RSD/%	实测值	RSD/%
批内	A厂	18.92±0.65	3.58	44.55±0.25	0.57	93.14±3.58	3.84	1.71±0.05	2.88
	B厂	17.70±1.02	5.77	41.98±5.63	13.41	94.84±23.23	24.49	1.81±0.30	16.44
批间	A厂	19.03±0.21	1.09	44.66±0.55	1.22	92.16±2.29	2.49	1.68±0.01	0.73
	B厂	17.30±0.85	4.93	39.18±4.11	10.48	83.59±15.21	18.2	1.68±0.19	11.43

雾剂液滴粒径的影响。美国 FDA 发布的鼻用制剂生物利用度与生物等效性的研究指南中明确规定：需考察不同喷雾距离对粒度分布的影响，推荐在 2 至 7 cm 范围内选取 2 个距离点，至少间隔 3 cm 以上（包含 3 cm）[8]。本研究结果表明，喷雾距离对雾滴粒径及分布的影响不如触发力的影响大。推测原因可能是触发力会显著影响鼻喷雾气溶胶的初始粒径，随着喷射力的增加，鼻喷雾气溶胶的初始粒径会显著减小。

确定触发力和喷雾距离后，又对不同厂家批内和批间产品的粒度分布一致性进行分析。结果表明，A 厂产品的粒度分布的批内和批间一致性均优于 B 厂产品。这 2 个厂家产品的粒度分布也具有一定差异，这可能与制备工艺、辅料、雾化泵等不相同有关。

综上所述，在鼻喷雾剂产品开发过程中应加强喷雾粒径及分布的检测方法探究和产品对比研究。本研究所建立的方法适用于鼻喷雾剂粒度分布测试及粒度分布一致性分析。

致谢：德国新帕泰克（中国）公司耿建芳、冯霞、陈卫给予帮助。

参考文献：

[1] 樊慧敏, 谷福根. 鼻腔给药新剂型研究及临床应用的进展[J]. 华西药学杂志, 2018, **33**(5): 548-554.

[2] 盛迎娟, 狄 媛, 李 镐, 等. 鼻喷雾剂质量控制的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2015, **42**(1): 96-100.

[3] 金 方, 孔徐生, 刘海卫, 等. 鲑降钙素经鼻干粉吸入剂的制备及评价[J]. 中国医药工业杂志, 2007, **38**(3): 200-203.

[4] 吕 莹, 张 栋, 张 超, 等. 鼻腔给药研究进展[J]. 天津中医药, 2014, **31**(12): 766-768.

[5] 钟潇骁, 曹 雯, 杨必勇. 布地奈德鼻喷雾剂粒度分布的测定及一致性分析[J]. 中国药房, 2017, **28**(18): 2560-2563.

[6] 胡军华, 陈 茜, 秦浩龙, 等. 呼吸模式对雾化吸入剂粒径分布影响的体外研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, **36**(2): 184-190.

[7] 石 远, 仝新勇, 陈 亮, 等. 黏度和触发参数对混悬型鼻喷雾剂雾滴粒度分布的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, **29**(12): 899-903.

[8] U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. [2021-12-20]. https://www. fda. gov/media/70867/download.

[9] GUO C, DOUB W H. The influence of actuation parameters on *in vitro* testing of nasal spray products [J]. *J Pharm Sci*, 2006, **95**(9): 2029-2040.

[10] HU J, ZHANG R, BENG H, *et al*. Effects of flow pattern, device and formulation on particle size distribution of nebulized aerosol [J]. *Int J Pharm*, 2019, **560**: 35-46.

[11] MITCHELL J P. Particle size measurements from orally inhaled and nasal drug products [J]. *J Aerosol Med Pulm Deliv*, 2021, **34**(6): 325-345.

[12] U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products – chemistry, manufacturing, and control documentation [EB/OL]. [2021-12-21]. https://www. fda. gov/media/70857/download.

[13] LE GUELLEC S, EHRMANN S, VECELLIO L. *In vitro - in vivo* correlation of intranasal drug deposition [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **170**: 340-352.

[14] GUO C, STINE K J, KAUFFMAN J F, *et al*. Assessment of the influence factors on *in vitro* testing of nasal sprays using Box-Behnken experimental design [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, **35**(5): 417-426.