依达拉奉和利培酮的电加热气化吸入给药研究

唐艺菲，高　洁，张　琪，郭俊彦，孔红莉，吴闻哲*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：与传统干粉吸入剂直接吸入含药粉体不同，电加热气化吸入给药是将药物快速升温气化，随后在吸气气流中冷却形成气溶胶而吸入。因此，在受热气化过程中控制药物的降解程度，同时保证形成的气溶胶具有较好的递送效率是重要的研究内容。本研究选取依达拉奉（低熔点和沸点）和利培酮（高熔点和沸点）为模型药，采用自制的快速升温、可调式电加热吸入装置，对不锈钢薄片材质、药物涂层厚度、加热气化温度进行优化，探索药物气化吸入过程中控制热降解和提升递送效果的方法。结果表明，不锈钢薄片经 500 ℃、30 min 加热处理后可显著提高利培酮气溶胶纯度，从 39.31% 提高到 95.77%。1.9 mg 依达拉奉在 311 和 357 ℃的加热气化温度下，递送药量较高，气溶胶纯度大于 99.8%；而利培酮 0.5 mg 在 357 ℃的加热气化温度下，递送药量和气溶胶纯度均较高。2 种药物经电加热气化后微细粒子分数均大于 95%，具有较好的肺部递送特性。

关键词：依达拉奉；利培酮；电加热；气化；吸入；气溶胶；纯度；肺部递送
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1002-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.003

Study on Inhalation of Edaravone and Risperidone by Electrical Heating Vaporization

TANG Yifei, GAO Jie, ZHANG Qi, GUO Junyan, KONG Hongli, WU Wenzhe*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Unlike traditional dry powder inhalers that provide directly inhalable drug-containing powders, the electrical heating vaporization inhalation device vaporizes the drug through rapid heating, then makes the drug cool in the inspiratory airflow to form aerosol to be inhaled. Therefore, it is critical to control the degree of drug degradation in the process of vaporization and ensure that the formed aerosol has good delivery efficiency. This study was conducted by the self-made rapid heating and adjustable electrical heating vaporization device with edaravone (with low melting point and boiling point) and risperidone (with high melting point and boiling point) as the model drugs. The stainless steel sheet material, drug-coating layer thickness and heating vaporization temperature were optimized to control thermal degradation and improve delivery efficiency. The results showed that the purity of risperidone aerosol could be significantly increased from 39.31% to 95.77% after the stainless steel sheet was treated at 500 ℃ for 30 min. Edaravone with drug loading of 1.9 mg had high emitted doses and aerosol purity (above 99.8%) at the vaporization temperatures of 311 and 357 ℃. At the vaporization temperature of 357 ℃, risperidone with a drug loading of 0.5 mg also showed high emitted doses and aerosol purity. And the fine particle fraction (FPF) of both model drugs through electrical heating vaporization inhalation were over 95%, indicating good lung delivery characteristics.

Key Words: edaravone; risperidone; electrical heating; vaporization; inhalation; aerosol; purity; lung delivery

吸入制剂是一种特殊的通过呼吸道、肺部给药的剂型，其以气溶胶或蒸气形式将药物递送至肺部，起效迅速、可避免肝脏首过效应、局部生物利用度高、可发挥局部或全身作用。与传统干粉吸入剂直

收稿日期：2023-02-10
作者简介：唐艺菲(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：肺部吸入给药。
通信作者：吴闻哲(1973—)，女，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药研究。
E-mail：wuwenzhe@sina.com

接吸入含药粉体不同，电加热气化吸入给药将药物快速升温气化，随后在吸气气流中冷却形成气溶胶吸入。电加热气化吸入给药是吸入粉雾剂的一种特殊形式，如美国 Alexza 公司的 Staccato® 吸入装置，由加热模块、载药不锈钢箔、吸入通道和含有气流传感器的电控模块构成[1]。药物在受热气化的同时，被患者吸气气流迅速冷凝，生成质量中值空气动力学粒径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）在 2 μm 范围的药物气溶胶，进入呼吸道。基于 Staccato® 吸入装置的芬太尼吸入粉雾剂的临床研究表明，单剂量吸入芬太尼 25 μg 的药代动力学参数（c_{max}、t_{max}、AUC）可与静脉注射芬太尼 25 μg 相当[2]。

在受热气化过程中控制药物的降解程度，同时保证形成的气溶胶具有较好的递送效率是重要的研究内容。依达拉奉（edaravone，**1**，相对分子质量 174.2，熔点 127 ℃，沸点 287 ℃）、利培酮（risperidone，**2**，相对分子质量 410.5，熔点 170 ℃，沸点 572 ℃）临床上分别用于治疗脑梗死引起的神经病变（临床单次给药剂量 30 mg）、急性期和慢性期精神分裂症（临床给药起始剂量 0.5 mg），都需要快速起效。本研究以 **1**、**2** 为模型药物，采用自制电加热吸入装置考察电加热气化给药的可行性，探索提高药物递送效率、减少受热气化过程降解产物的方法。

1 仪器与试药

LC-20AT 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；XS205 型电子分析天平（瑞士 Mettler-Toledo 公司）；Q-500 型热重分析（TGA）仪（美国 TA 仪器公司）；PB-10 型 pH 计（德国 Sartorius 公司）；新一代药用撞击器和剂量均一性测试设备（北京慧荣和科技有限公司）；电加热吸入给药装置（自制）；UTi260B 型红外热成像仪［优利德科技（中国）股份有限公司］；不锈钢薄片（东莞市友硕金属材料有限公司，不锈钢规格 304，直径 12 mm、长 37 mm、厚 0.2 mm）。

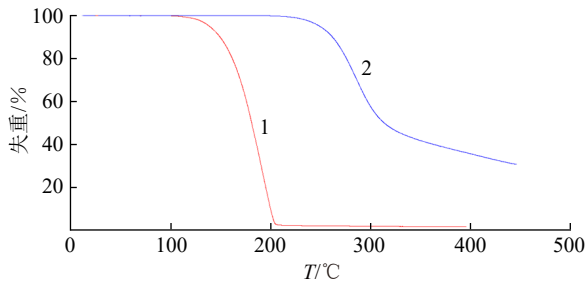
1 原料药（济南汇丰达化工有限公司，批号 20190413）；**2** 原料药（齐鲁制药有限公司，批号 307002YB）；磷酸二氢铵、乙酸铵、氨水（国药集团化学试剂有限公司，分析纯）。

2 方法与结果

2.1 原料药降解情况的分析

采用 TGA 仪对选取的低熔点和沸点药物 **1** 及高熔点和沸点药物 **2** 进行降解温度测定。称取 2 种原料药 5 ～ 10 mg，各置铂金装样盘中，升温速率为 10 ℃ /min，升温范围分别为 25 ～ 400 和 25 ～ 450 ℃。记录 TGA 谱图，数据分析采用 TRIOS 软件（版本 5.0.0）。结果如图 1 所示。

1 在约 200 ℃时已完全降解，降解温度低于沸点；而 **2** 在约 300 ℃时降解量达 55%，降解温度远低于沸点。



1—**1**；2—**2**。

图 1 2 种原料药的 TGA 曲线

Fig.1 TGA Curves of Two Bulk Drugs

2.2 药膜涂层的制备及药量检测

2.2.1 药膜涂层不锈钢薄片的制备

分别称取适量 **1**、**2** 原料药，用甲醇溶解并制备成约 50 mg/mL 的药液；用注射器抽取适量药液，固定在注射泵的固定槽中，注射泵连接喷嘴。将洗净、干燥后的不锈钢薄片置转动装置中，距喷嘴中心约 15.5 cm 处，喷涂装置示意图如图 2 所示。设置注射泵流速为 2.0 mL/min，载气压力为 34.47 kPa（即 5 psi）。按照设定的载药量进行喷涂，完毕后置通风橱内自然干燥 30 min，分别得到 **1**、**2** 药膜涂层不锈钢薄片。

2.2.2 药物含量的 HPLC 法测定

1 色谱条件：色谱柱 月旭 C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.05 mol/L 磷酸二氢铵溶液（用 20%磷酸溶液调至 pH 3.5）（体积比 50 ∶ 50）；检测波长 245 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；

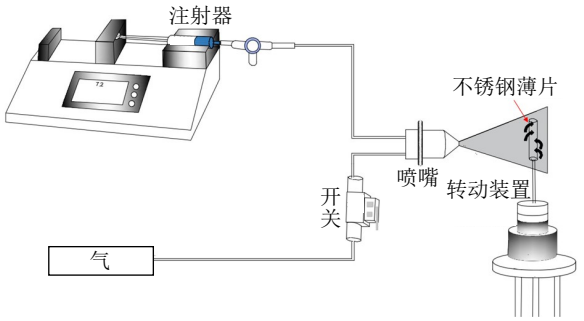


图 2　喷涂装置示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Spraying Device

进样量 20 μL。**1** 质量浓度 c 为 0.5 ～ 100 μg/mL 时与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=80 175c+31 503，r=0.999 9。低、中、高质量浓度（40、50、60 μg/mL）溶液的平均回收率为 100.78%、99.84%、99.35%；日内 RSD（n=6）为 0.04%。方法学验证结果表明本法的线性、精密度和回收率均符合要求。

2 色谱条件：色谱柱 Diamonsal C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　甲醇和 0.05 mol/L 乙酸铵溶液（用氨试液调至 pH 7.0）（体积比 60 ∶ 40）；检测波长 234 nm；柱温 40 ℃；流速 1.5 mL/min；进样量 20 μL。**2** 质量浓度 c 为 0.5 ～ 50 μg/mL 时与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=21 902c－2 277.1，r=1.000 0。低、中、高质量浓度（16、20、24 μg/mL）溶液的平均回收率为 99.11%、98.88%、99.47%；日内 RSD（n=6）为 0.11%。方法学验证结果表明本法的线性、精密度和回收率均符合要求。

分别用各自的流动相洗脱 **1**、**2** 药膜涂层于 25 mL 量瓶内，定容，进行 HPLC 检测，用外标法计算药量，平行试验 5 次。按下式 [3] 计算得到涂层厚度。

涂层厚度 = 涂层药量 /（药物密度 × 涂层表面积）

2.3　加热气化后药物气溶胶的相关测定及优化

2.3.1　电加热气化装置的升温曲线测试

测试方法：将空白不锈钢薄片置电加热气化装置中，设置加热气化参数（通过调节电流大小和通电时长可使不锈钢薄片迅速升温）后启动装置，在无气流下使用红外热成像仪测定不锈钢薄片的表面温度。

受试不锈钢薄片表面的升温曲线结果如图 3 所示，不同参数设置条件下均可在 200 ms 内迅速升温至最高峰值温度（T_{max}，即加热气化温度），最高可调整至 404 ℃。

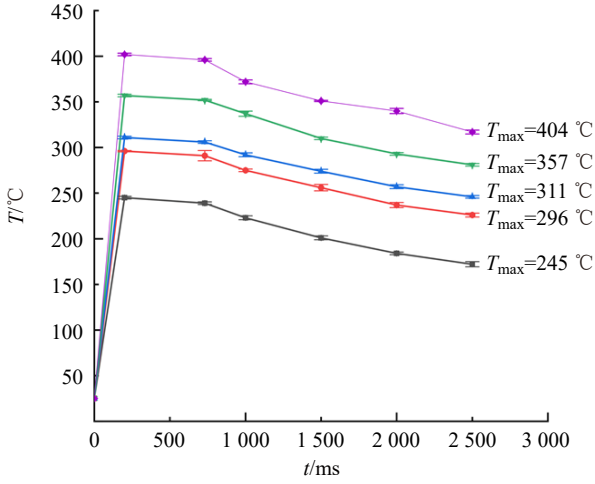


图 3　电加热气化装置不同参数设置下的升温曲线（n=2）

Fig.3　Temperature Rise Curves of Electrical Heating Vaporization Device under Different Parameter Settings (n=2)

2.3.2　药物加热气化后吸入给药递送特性的测定

2.3.2.1　递送药量的测定方法

将药膜涂层不锈钢薄片（**1** 和 **2** 的载药量分别 1.5 和 0.7 mg）置电加热吸入装置中（如图 4 所示），装置出口处通过适配器与递送剂量测试设备（DUSA）相连，选择图 3 中 T_{max} 为 357 ℃的加热参数进行递送药量测试，真空泵吸气流速为 30 L/min，测试时间 8 s。用各自的流动相对 DUSA 管中、不锈钢薄片上、装置玻璃外壳内的药物进行洗脱，分别置 20、10 和 10 mL 量瓶内并定容，摇匀，进行 HPLC 检测，用外标法计算各部分药量。

洗脱药物总量 = DUSA 管中药量 + 不锈钢薄片残留药量 + 装置外壳残留药量

DUSA 管中递送药物占比 =DUSA 管中药量 / 洗脱药物总量 ×100%

药物收率 = 洗脱药物总量 / 涂层药量 ×100%

2.3.2.2　药物气溶胶纯度测定方法

分别取 **1**、**2** 药膜涂层不锈钢薄片，同上连接

并测试后，将 DUSA 管内的药物洗至 10 mL 量瓶内，用各自的流动相定容得杂质供试品溶液。分别用各自流动相稀释 1 000 和 100 倍，得到 0.1%和 1%自身对照溶液，进行 HPLC 检测，计算杂质含量。

2.3.2.3 递送特性结果分析

试验结果如表 1 所示。加热气化 **1** 时 DUSA 管中递送药物占比可高达 97.07%，且受热降解少，药物气溶胶纯度为 97.94%；而 **2** 被加热气化后药物气溶胶纯度仅为 39.31%，提示在加热气化过程中发生了严重降解，且 **2** 仅小部分被气化，大量药物未能检测到，不锈钢变色严重，推测 **2** 与载体不锈钢发生反应。

2.3.3 热处理不锈钢薄片提高 **2** 气溶胶纯度测试

对于上述 **2** 气溶胶纯度显著下降的情况，考虑对不锈钢薄片进行加热处理，以期提高 **2** 气溶胶纯度。将空白不锈钢薄片置马弗炉内，按表 2 中的热处理条件进行氧化处理，然后洗净、干燥，备用。取 **2** 按“**2.2.1**”项下方法对上述不同热处理不锈钢薄片进行载药（涂层中含 **2** 0.7 mg，涂层厚度 0.5 μm），在 T_{max} 为 357 ℃的加热参数条件下，同“**2.3.2**”项下方法测定递送药量和药物气溶胶纯度。

结果如表 2 所示。采用经 500 ℃热处理的氧化不锈钢薄片可使 **2** 气溶胶纯度大幅提高至 95%以上；不锈钢薄片在 500 ℃下热处理 30 min 已足够使空白不锈钢薄片表面产生致密的惰性氧化物，因此热处理条件优选为 500 ℃、30 min。

表 2 不锈钢薄片经热处理后对药物气溶胶递送药量及纯度的影响

Tab.2 Effect of Stainless Steel Sheet after Heating Treatment on Emitted Dose and Purity of Drug Aerosols

热处理温度/℃	热处理时长/h	DUSA 管中药量/mg	**2** 收率 /%	**2** 气溶胶纯度 /%
—	—	0.053	8.14	39.31
210	6	0.192	33.76	68.47
350	6	0.409	65.47	91.65
500	6	0.576	87.16	95.07
500	0.5	0.575	86.96	95.77

2.3.4 药物涂层厚度对气溶胶纯度的影响

将空白不锈钢薄片先经 500 ℃、30 min 热处理氧化，然后照“**2.2.1**”项下方法进行载药，制备不同厚度的 **1** 和 **2** 涂层。在 T_{max} 为 357 ℃的加热参数条件下，同“**2.3.2.2**”项下方法测定气溶胶药物纯度。

结果如图 5 所示。**1** 涂层厚度为 2 ～ 6 μm（载药量 2.8 ～ 8.5 mg）时，气溶胶纯度 >99.8%，受涂层厚度影响较小。**2** 涂层厚度为 0.1 ～ 1.6 μm（载

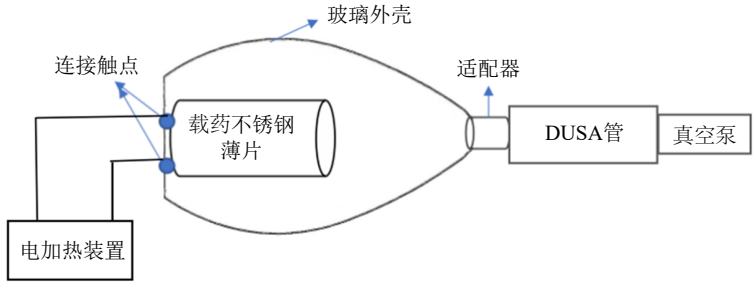


图 4 电加热吸入装置的递送药量检测装置示意图

Fig.4 Schematic Diagram of Detection Device for Emitted Dose of Electrical Heating Inhalation Device

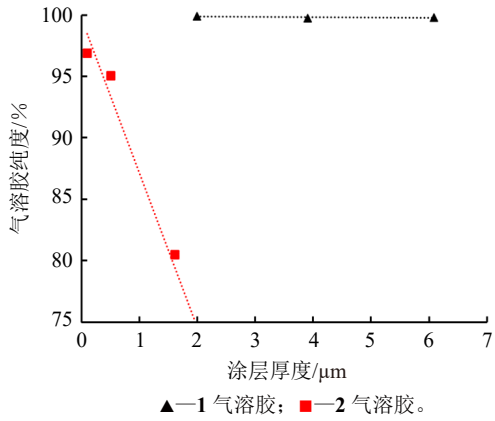
表 1 2 种药物气溶胶递送药量和纯度（*n*=2）

Tab.1 Emitted Doses and Purities of Two Drug Aerosols（*n*=2）

药物	涂层药量/mg	涂层厚度/μm	DUSA管中递送药量/mg	不锈钢薄片残留药量/mg	装置残留药量/mg	药物收率[1)]/%	药物气溶胶纯度/%
1	1.5	1.1	1.392	0.004	0.038	95.55	97.94
2	0.7	0.5	0.053	0.004	未检出	8.14	39.31

注：[1)] 收率为纯药物测定结果，降解产物不计算在内；下表同。

药量 0.1 ～ 2.2 mg）时，气溶胶纯度随涂层厚度增加表现出明显下降的趋势，受载药量影响较大。原因可能是 **2** 沸点高于 T_{max} 近 200 ℃，且药物量越大、涂层越厚，导致药物滞留在不锈钢薄片上的时间越长，受热降解的比例越高。



▲—**1** 气溶胶；■—**2** 气溶胶。

图 5　1 和 2 气溶胶纯度随涂层厚度的变化

Fig.5　Purification Changes of **1** and **2** Aerosols with the Coating Layer Thickness

2.3.5　筛选电加热气化温度，优化药物递送特性

用经加热处理（500 ℃、30 min）的不锈钢薄片进行载药，使 **1** 涂层中药量为 1.9 mg，涂层厚度为 1.4 μm；**2** 涂层中药量为 0.5 mg，涂层厚度为 0.4 μm。同“**2.3.1**”项下方法测定不同加热参数下的升温曲线，同“**2.3.2**”项下方法测定递送药量和药物气溶胶纯度。

结果如表 3 和 4 所示。**1** 在 245 ℃的加热气化温度下，药物较多残留在不锈钢薄片上，提示该温度还不足以完全气化药物；在 311 和 357 ℃的加热气化温度下，气溶胶通过 DUSA 管递送的药量显著增大；**1** 在各温度气化后气溶胶纯度始终保持 99.8%以上，与 TGA 图谱提示 **1** 在接近 200 ℃发生 100%降解不同，这是由于电加热装置能快速（200 ms 内）达到 **1** 的沸点，药物被迅速气化后降温，从而避免了降解。

随着温度升高，**2** 在不锈钢薄片上的残留量快速减少，DUSA 管中递送药量迅速增高，气溶胶纯度逐步升高，但加热气化温度为 404 ℃时气溶胶纯度较 357 ℃条件下明显降低，提示药物与氧化不锈钢又可能发生了反应，推测可能较高的温度加快了药物降解[4—5]。后续还需继续考察加热气化温度在 311 ～ 404 ℃区间内的药物递送情况，进一步剖析电加热气化过程中 **2** 的降解机制。

2.4　优化后含药气溶胶空气动力学粒度分布的测定

对经热处理（500 ℃、30 min）的不锈钢薄片进行载药喷涂（涂层药量及厚度如表 5 所示），然后置电加热气化装置中，设置加热气化温度为 357 ℃，采用新一代药用撞击器进行空气动力学性质测定，测试流速为 30 L/min、测试时间为 8 s。分别洗脱不锈钢薄片、装置外壳、各层级中的药物于适宜量瓶内，用流动相定容，得供试品溶液，进行 HPLC 检测，记录色谱图，按外标法计算各层级药物含量。用吸

表 3　在不同加热气化温度下 1 的递送药量和气溶胶纯度

Tab.3　Emitted Dose and Aerosol Purity of **1** under Different Heating Vaporization Temperatures

加热气化温度/℃	DUSA管中递送药量/mg	不锈钢薄片残留药量/mg	装置残留药量/mg	药物收率/%	气溶胶纯度/%
245	0.934	0.820	0.036	94.21	99.93
311	1.687	0.008	0.031	90.85	99.81
357	1.737	0.022	0.024	93.82	99.87

表 4　在不同加热气化温度下 2 的递送药量和气溶胶纯度

Tab.4　Emitted Dose and Aerosol Purity of **2** under Different Heating Vaporization Temperatures

加热气化温度/℃	DUSA管中递送药量/mg	不锈钢薄片残留药量/mg	装置残留药量/mg	药物收率/%	气溶胶纯度/%
296	0.038	0.441	0.001	96.06	90.78
311	0.114	0.348	0.001	92.53	91.47
357	0.427	0.019	0.004	90.18	96.27
404	0.228	0.004	0.001	46.61	79.39

入制剂评测数据分析软件（版本 1.0）计算 MMAD 和微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）。

试验结果如表 5 所示，2 种模型药物气溶胶的 FPF 均大于 95%，说明电加热吸入给药递送效果好、口咽残留少，适合药物深肺部递送。

表 5 加热气化后 1 和 2 气溶胶的 MMAD 和 FPF（*n*=2）

Tab.5 MMAD and FPF of **1** and **2** Aerosols after Heating Vaporization（*n*=2）

药物	涂层药量/mg	涂层厚度/μm	MMAD/μm	FPF/%
1	1.9	1.4	1.32	95.09
2	0.5	0.4	0.76	98.31

3 讨论

本研究使用自制的快速升温、可调式电加热吸入装置，对影响 **1** 和 **2** 电加热吸入给药关键质量参数（递送药量、纯度）的因素进行探索研究。BENNETT 等[6] 报道 304 不锈钢薄片表面含有较多活泼金属，极易在高温下与药物发生化学反应。本试验将不锈钢薄片经 500 ℃、30 min 热处理之后，大幅提高了 **2** 气溶胶的纯度。

涂层厚度也在一定程度上影响气溶胶纯度。MYERS 等[3] 报道药物加热气化时遵循降解动力学原理，由于蒸发是零阶过程，薄涂层每单位表面积的净气化速率［v_{net}/(mg·s^{-1}·cm^{-2})］不变，由涂层完全气化所需时间（*t*）的计算公式［*t*= 密度（ρ）× 涂层厚度（λ）/v_{net}］可知，涂层厚度不同，理论上涂层完全气化所需要的时间也不相同，且药物降解量随时间的延长而增高。试验表明，高沸点药物 **2** 的气溶胶纯度更易受涂层厚度影响，因此必须在涂层厚度较薄的条件下才可以得到较高纯度的气溶胶，该情况更适用于小剂量药物，剂量较高的情况下可通过增大涂层表面积来确保薄涂层的实现。

研究表明，**1** 在近沸点处降解，加热气化温度高于沸点时立即迅速气化释放，避免了降解的情况，其气溶胶纯度高于 99%；而 **2** 的降解点与沸点相差较大，在药物气化之前就开始降解，提示降解点与沸点差值较小的药物可能更适于电加热吸入给药。

在本试验优化条件下，**1** 和 **2** 的电加热气化均得到了较高的气溶胶递送率、纯度，FPF 高达 95%以上，远高于常规干粉吸入粉雾剂（FPF 约 50%），说明电加热吸入给药递送效果好、口咽残留少，大部分药物气溶胶均可被递送至肺深部[7—8]，快速起效。

参考文献：

［1］ RABINOWITZ J D, WENSLEY M, LLOYD P, *et al*. Fast onset medications through thermally generated aerosols［J］. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **309**(2): 769-775.

［2］ MACLEOD D B, HABIB A S, IKEDA K, *et al*. Inhaled fentanyl aerosol in healthy volunteers: pharmacokinetics and pharmacodynamics［J］. *Anesth Analg*, 2012, **115**(5): 1071-1077.

［3］ MYERS D J, TIMMONS R D, LU A T, *et al*. The effect of film thickness on thermal aerosol generation［J］. *Pharm Res*, 2007, **24**(2): 336-3342.

［4］ CROSS D, HERBETTE M, KELLY A J G, *et al*. Multiple dose condensation aerosol devices and methods of forming condensation aerosols: US, 20050268911A1［P］. 2005-12-08.

［5］ SIMIS K, LEI M, LU A T, *et al*. Nicotine aerosol generation from thermally reversible zinc halide complexes using the Staccato system［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, **34**(9): 936-942.

［6］ BENNETT B, HALE R L, LU A, *et al*. Substrates for drug delivery device and methods of preparing and use: US, 20140072605A1［P］. 2014-03-13.

［7］ MYERS D J, SPYKER D A, DINH K, *et al*. Consistency of dosing with a thermal aerosol generation system: *in vitro* and *in vivo* correlation［J］. *Future Med Chem*, 2011, **3**(13): 1719-1733.

［8］ DINH K V, MYERS D J, NOYMER P D, *et al*. *In vitro* aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato loxapine［J］. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, **23**(4): 253-260.