分散工艺对吸入用布地奈德混悬液体外物理稳定性的影响

朱宏伟[1]，李　颖[1,2,3]，陈晶晶[1]，张继稳[2,3]，王晓飞[1,3]*
（1. 上海欧米尼医药科技有限公司，上海 201203；2. 中国科学院大学，北京 100049；3. 中国科学院上海药物研究所，上海 201203）

摘要：分散工艺会对吸入用布地奈德混悬液的稳定性能产生影响。本研究制备了分散时间不同（30、60、90、120 min）的布地奈德混悬液，通过多重光散射法考察分散时间对沉降稳定性的影响。结果显示，分散 60 min 的混悬液的整体、顶部和中部稳定性指数均较小，提示该样品稳定性良好。将各组混悬液样品于高温［(60±2)℃］放置 0、5、10 d，加速条件［(40±2)℃、相对湿度 (75±5)％］放置 0、10、15、30 d。再分别采用激光粒度仪检测混悬液粒径及分布，采用新一代撞击器检测混悬液的空气动力学粒度分布。结果表明，初始时，不同分散时间所得的混悬液的粒度分布、空气动力学粒度分布均无明显差异；各组混悬液在高温试验期间均出现随放置时间增加而粒径增大的趋势，但分散 60 min 的混悬液组相对于 30、90 和 120 min 组体积中值直径（VMD）增长小，且均有显著性差异（P<0.05），显示出较高的热力学稳定性。

关键词：吸入用布地奈德混悬液；粒度分布；空气动力学粒度分布；多重光散射；稳定性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-0992-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.010

Influence of Dispersion Process on Stability of Budesonide Suspension for Inhalation

ZHU Hongwei[1], LI Ying[1,2,3], CHEN Jingjing[1], ZHANG Jiwen[2,3], WANG Xiaofei[1,3]*
(*1. Shanghai Omni Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049; 3. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Dispersion process may affect the stability of budesonide (BUD) suspension for inhalation. In this study, the effects of dispersion parameters on stability of BUD suspension were evaluated by multiple light scattering method among formulations with different dispersion time (lengths 30, 60, 90, 120 min). For dispersion 60 min group, that values of stability index from top & middle suspension system, average level of total system were smaller comparing with other groups. This suggested that the 60 min dispersion group with better stability attribute. To further evaluate stability in storage, samples from different dispersion time lengths group were placed in different conditions, such as high temperature [(60±2)℃] for 0, 5 and 10 days and accelerated condition [(40±2)℃ and relative humidity of (75±5)％] for 0, 10, 15 and 30 days. In the end of storage period, the particle size distribution (PSD) of the BUD particle in suspension was detected by laser particle sizer, and the aerodynamic particle size distribution of the suspension was detected by a new generation impactor. The results showed that there were no significant differences in the PSD and aerodynamic particle size distribution of the suspension obtained at different dispersion time lengths. For accelerated condition groups, the BUD PSD in all different dispersion groups increased with the increase of storage period. Among this, for 60 min dispersion group, the testing value of volume median diameter (VMD) increased, comparing with those of groups with significant differences (P<0.05). These results showed characterization of high thermodynamic stability in 60 min dispersion suspension formulation.

Key Words: budesonide suspension for inhalation; particle size distribution; aerodynamic particle size distribution; multiple light scattering; stability

布地奈德（budesonide，**1**）是一种难溶性的皮质类固醇药物，用于治疗中度至重度哮喘。由于其在水中的溶解度小于 0.01 mg/ml，通常选择混悬液剂型[1]。吸入用 **1** 混悬液是目前治疗慢性气道炎症的首选药，通过雾化吸入进入呼吸道，经惯性碰撞形成局部沉积，在气道表面分泌物中被稀释后溶出[2]。吸入用 **1** 混悬液生物等效性的体外研究主要有原料药晶型 / 晶习、单位剂量含量、递送速率 / 递送总量、粒度分布（particle size distribution，PSD）及空气动力学粒度分布（aerodynamic particle size distribution，APSD）。其中药物的 PSD 及空气动力学粒径会影响药物在呼吸道及肺部的沉积，进而影响药物的疗效。混悬液作为微粒分散体系，具有较高的表面自由能，因此处于不稳定体状态。为了保证药物在生产、贮存、使用过程中的物理稳定性，本研究考察了吸入用 **1** 混悬液的分散工艺。

通过向混悬液中添加润湿剂，可以降低细颗粒的表面自由能和团聚，在水中形成稳定的混悬状态[3]。为保证药物颗粒均匀稳定地悬浮在液体介质中，还需要给予剪切力对颗粒进行分散，以打破不能被液体介质润湿的细小颗粒团聚体，此工艺步骤常被称为分散工艺。分散引入的能量不同可能会影响表面活性剂在颗粒表面的分布状态、药物颗粒的 PSD，进而影响混悬液的热力学和动力学稳定性，因此当分散设备确定后，需要优选分散工艺参数，如分散速度和分散时间等。分散时间作为关键工艺参数，考察其对关键质量属性的影响，对加深理解与控制分散工艺是必要的[4]。

在混悬液的质量特性评价中，稳定性主要体现在保存期间样品再混悬后的沉降速度、放置一段时间后的再分散性。再分散性常通过目检振荡后底部是否有板状结块来评价；对于沉降稳定性，常用紫外分光光度计测得的吸光度随时间的变化来表征，但该法只能反映样品池局部位置的吸光度变化，无法辨别混悬液的顶部、中部、底部乃至整体稳定性的差异。多重光散射法通过对混悬液样品底部至顶部的整体近红外光扫描，可以检测样品整体的稳定性[5—6]，具有对样品无破坏、样品池容量大、可避免取样误差等优点。此外，该法还可从多个不同角度［如多重光散射仪稳定性指数（Turbiscan stability index，TSI）、分层、迁移］分析样品沉降的机制，分析沉降过程的时间可调（最短 10 s，没有最长时间限制）。基于上述特点，本研究使用多重光散射法研究混悬液的沉降特性，以评价分散工艺的效果。

不同于口服或外用混悬液，吸入用混悬液不仅要关注保存期间样品振摇混悬后的沉降速度、放置后的分散性能，更要关注混悬液的 PSD 与 APSD 的变化。APSD 的检测方法有级联撞击器法（cascade impactor，CI）、飞行时间光谱法和激光衍射法[7]。本研究选择激光衍射法测定吸入用 **1** 混悬液的 PSD，选择 CI 中的新一代药用撞击器（next generation impactor，NGI）测定吸入用混悬液的 APSD。

1 仪器与试药

Jet Mill 6 型气流粉碎机［诺泽流体科技（上海）有限公司］；HELOS/OASIS 型全自动干湿二合一激光粒度仪（德国新帕泰克有限公司）；T25 型高速分散机［艾卡（广州）仪器设备有限公司］；XS64 型分析天平（瑞士梅特勒 - 托利多仪器有限公司）；Boy Sx（3005）型雾化器（德国百瑞有限公司）；0809 型 NGI（英国科普利公司）；LC-2010C HT 型高效液相色谱仪［岛津国际贸易（上海）有限公司］；Turbiscan Tower 型多重光散射仪（法国 Formulaction 公司）。

1 原料药（湖北葛店人福药业有限责任公司，含量 > 99.0%，批号 BD190601）；依地酸二钠（南京化学试剂股份有限公司）；氯化钠、枸橼酸钠、无水枸橼酸（天津海光药业股份有限公司）；注射用聚山梨酯 80（南京威尔化工有限公司）；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制备不同分散时间的吸入用 1 混悬液

2.1.1 1 原料药的粉碎

通过气流粉碎机粉碎 **1** 原料药，工作参数为：进料压力 140 kPa，粉碎压力 90 kPa，进料速度 5.40 g/min；再用激光粒度仪检测，用体积平均直

收稿日期：2021-07-15

作者简介：朱宏伟（1992—），男，制剂研究员，从事吸入制剂研究。

通信作者：王晓飞（1982—），男，博士，高级工程师，从事吸入制剂等复杂制剂的研究与开发。

E-mail：xfwang@omni-pharma.com

径（volume mean diameter，VMD）代表颗粒粒径的平均水平，用跨距（span）代表颗粒粒径的离散度。结果表明，**1** 原料药粉碎后 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 和 VMD 分别为（0.58±0.01）、（2.28±0.05）、（5.54±0.10）和（2.80±0.08）μm（n=3）。

2.1.2 **1** 混悬液的配制

采用聚山梨酯 80（0.80 g）为润湿剂，用一定量纯化水溶解后加入上述微粉化 **1** 原料药（1.00 g），再用分散机以 10 000 r/min 转速分散 3 min，制备混悬液①。以依地酸二钠（0.40 g）作为络合剂，无水枸橼酸（1.12 g）和枸橼酸钠（2.00 g）为 pH 调节剂、氯化钠（34.0 g）为等渗调节剂，用一定量纯化水溶解后得溶液②。将上述混悬液①和溶液②混合，称定至 4 016 g，搅拌 0.5 h 后再于 10 000 r/min 的转速下分别分散 30、60、90、120 min，得吸入用 **1** 混悬液Ⅰ～Ⅳ，规格均为 2 ml ∶ 0.5 mg，pH 均处于 4.40 ～ 4.50，渗透压均处于 275 ～ 285 mOsmol/kg。

2.2 分散时间对混悬液沉降稳定性的影响

2.2.1 多重光散射法的检测原理

进入样品中的近红外光会被多个颗粒散射，形成多重光散射。经过多个粒子散射后仍能通过样品池的光，被称为透射光（T）；而经过多个粒子散射后无法通过样品池的光，被称为背散射光（BS）。由于混悬液的不稳定性，透射光和背散射光会随着样品粒径大小和浓度而变化，可参照文献公式（式①）进行表征[8]。

$$TSI_n=\frac{\sum_{h=0}^{H}|scan_n(h)-scan_{n-1}(h)|}{H}\qquad 式①$$

式中，n 为测量次数；h 为仪器扫描高度；scan 为背散射光或透射光的强度；H 为测量最大高度；TSI_n 为测量时间内，每次测量较前一次测量的背散射光或透射光强度变化值的累加，代表放置时间内 PSD 和颗粒浓度变化的综合，数值越大，体系越不稳定。

2.2.2 多重光散射原始谱图

样品液预先用磁力搅拌器以 500 r/min 的转速搅拌 5 min，转移 20 ml 于样品池内。用探头从样品池底部到顶部每隔 40 μm 测量 1 次，完成从底部到顶部的测量为 1 次扫描，每 20 min 扫描 1 次，共用时 2 h，扫描 6 次，同时测量背散射光和透射光的强度，生成多重散射光原始图谱。如图 1（以检测开始时光强度为 0）所示，X 轴表示样品池高度，Y 轴表示光强度。当透射光强度高于 0.2％时，用透射光强度来分析样品；当透射光强度低于 0.2％时，以背散射光强度来分析样品。由于 0 ～ 30 000 μm（底部）部位的透射光强度都小于 0.2％，因此样品顶部取透射光强度（图 1E ～ 1H）来进行分析，底部以背散射光强度（图 1A ～ 1D）来进行分析。

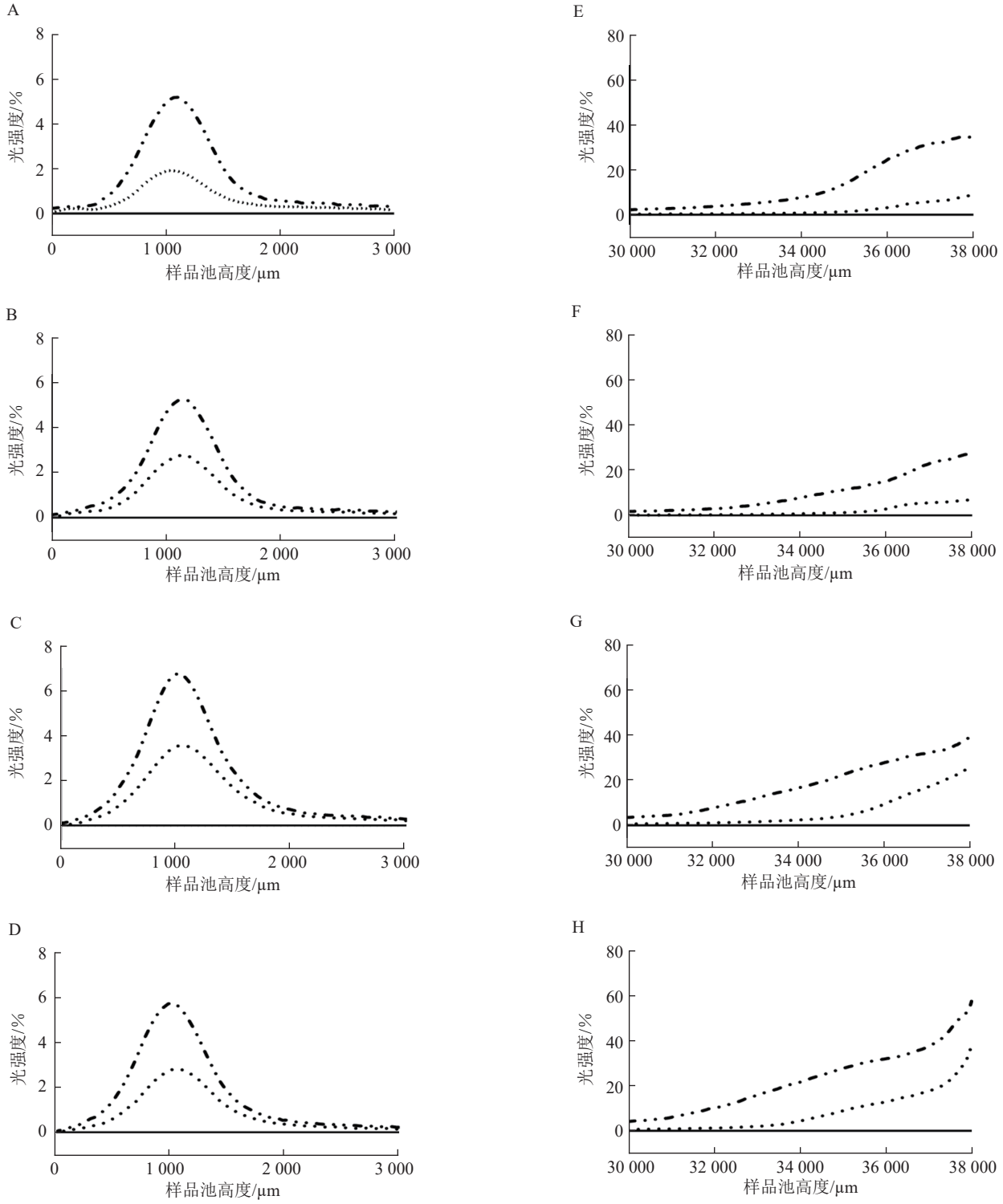
从图 1A ～ 1D 显示的不同沉降时间（0、1、2 h）的光强度曲线（背散射光图）可见，在样品池高度 1 000 μm 处，吸入用 **1** 混悬液Ⅰ～Ⅳ（分别为分散 30、60、90 和 120 min 的处方）沉降 2 h 的光强变化分别为 5.2％、5.2％、6.7％和 5.7％。相较于混悬液Ⅰ和Ⅱ，混悬液Ⅲ和Ⅳ的光强变化明显增大，代表底部颗粒沉淀的速率更快，沉降稳定性较差。从图 1E ～ 1H 的光强度曲线可见，在样品池高度 38 000 μm 处，沉降 2 h 的吸入用 **1** 混悬液Ⅰ～Ⅳ的光强度变化分别为 35.1％、27.5％、39.7％和 61.6％；光强变化越大，代表顶部颗粒沉淀的速度越快、越不稳定。综上所述，吸入用 **1** 混悬液Ⅱ的沉降速度最慢，物理稳定性最好。

2.2.3 分散时间对混悬液沉降速率的影响

根据式①计算 TSI，结果如表 1 所示。通过方差不齐时的非配对 t 检验（unpaired t test with Welch's correction）分析可知，对于整体和顶部 TSI 值，混悬液Ⅰ与混悬液Ⅱ组间、混悬液Ⅲ与混悬液Ⅳ组间均无显著差异（P>0.05）。但相较于混悬液Ⅱ组，混悬液Ⅲ组的顶部、中间、整体 TSI 值均显著增大（P<0.05）。总体来看，混悬液Ⅰ组与混悬液Ⅱ组较稳定。

2.3 混悬液 PSD 的测定

取“**2.1.2**”项下制备的混悬液Ⅰ～Ⅳ，分装于棕色试剂瓶中，密封后置高温［（60±2）℃］条件下，分别于 5、10 d 取样检测 PSD；另同法分装后置加



A ～ D：分别为吸入用 **1** 混悬液Ⅰ～Ⅳ的背散射光谱图，E ～ H：分别为吸入用 **1** 混悬液Ⅰ～Ⅳ的透射光谱图

沉降时间：—— 0； ···· 1 h； - · - 2 h

图 1　通过多重光散射法检测不同分散时间混悬液的沉降稳定性

Fig.1　Settling Stabilities of Sample Suspensions with Different Dispersion Time Lengths Measured by Multiple Light Scattering

表 1　样品池不同位置的 TSI 值（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　TSI Values at Different Locations of the Sample Pool ($\bar{x}\pm s$, n=3)

处方编号	分散时间/min	整体TSI	顶部TSI	中间TSI
混悬液Ⅰ	30	4.20±0.56	17.83±2.37	0.51±0.02
混悬液Ⅱ	60	4.43±0.15	19.37±0.81	0.68±0.02
混悬液Ⅲ	90	5.00±0.10	21.50±0.36	0.77±0.03
混悬液Ⅳ	120	4.83±0.38	21.07±1.38	0.67±0.05

速条件［(40±2)℃、相对湿度（RH）(75±5)％］，分别于 10、15、30 d 取样检测 PSD。具体操作为：量取去离子水 40 ml，置 50 ml 测量杯中，扫描背景；吸取已搅匀的样品液 2 ml，置测量杯中，1 200 r/min 转速下搅拌 4 min 后开始测试。所得结果用“**2.2.3**”项下方法进行显著性分析。

由表 2 可见，高温（60 ℃）条件下，各组混悬液的 d(0.1) 相较于 0 d 时均无显著性差异（P>0.05），即亚微米范围内的颗粒质量百分比无明显变化；各组 d(0.5)、d(0.9)、VMD、跨距值均有逐渐增大的趋势，说明大颗粒生成较多。其中，混悬液Ⅰ～Ⅳ放置 10 d 时 VMD 的增大值分别为 0.66、0.46、0.79 和 0.92 μm，可见在 60 ℃加速条件下，混悬液Ⅱ在放置过程中粒径变化最小，物理稳定性最好。

由表 3 可见，在加速条件下，各组混悬液的 d(0.1) 相较于 0 d 时也均无显著性差异（P>0.05），提示小颗粒的累积质量百分比无明显变化；各组 d(0.5)、d(0.9)、VMD、跨距值也均有逐渐增高的趋势。其中，混悬液Ⅰ～Ⅳ放置 30 d 时 VMD 的增大值分别为 0.29、0.19、0.18 和 0.38 μm，可以看出在 40 ℃下放置时，混悬液Ⅱ和Ⅲ在放置过程中粒径变化较小，物理稳定性良好。

2.4　APSD 的测定

取“**2.3**”项下于高温和加速加速条件下放置的混悬液Ⅰ和Ⅳ样品，进行体外沉积试验，检测药物颗粒的 APSD。

2.4.1　色谱条件

色谱柱 Zorbax SB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈∶去离子水（55 ∶ 45），等度洗脱；检测波长 240 nm；流速 1.5 ml/min；柱温 30 ℃；进样量 50 μl。

以 **1** 质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标绘制标准曲线，得线性回归方程为 A=65 644.60c+574.95，R^2=0.999 9。本试验中，**1** 在 0.79 ～ 7.90 μg/ml 内线性关系良好，且本法专属性良好，准确度、重复性及稳定性均满足要求。

2.4.2　APSD 检测方法

根据《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0951 检测。数据用软件 CITDAS V3.10 处理，以空气动力学直径为横坐标，小于某空气动力学直径的粒子质量百分比为纵坐标，绘制累积分布曲线。照式②和式③计算空气动力学直径（d_{aer}）和 NGI 各层级的截止粒径。相关的评价参数有微细粒子剂量（fine particle dose，FPD）、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）、质量中位空气动力学直径

表 2　60 ℃高温条件下不同混悬液粒径的变化（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2　Changes in Particle Size of Different Suspensions Stored under High Temperature Condition of 60 ℃ ($\bar{x}\pm s$, n=3)

处方编号	放置时间/d	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	VMD/μm	跨距
混悬液Ⅰ	0	0.96±0.01	2.48±0.02	5.57±0.18	3.05±0.12	1.86±0.05
	5	0.97±0.01	2.67±0.02	6.32±0.14	3.55±0.05	2.00±0.04
	10	0.99±0.00	2.89±0.02	7.10±0.09	3.71±0.07	2.12±0.01
混悬液Ⅱ	0	0.96±0.00	2.48±0.01	5.64±0.04	3.07±0.04	1.89±0.01
	5	0.99±0.01	2.75±0.02	6.74±0.15	3.60±0.07	2.09±0.04
	10	0.98±0.01	2.79±0.01	6.57±0.08	3.53±0.06	2.00±0.02
混悬液Ⅲ	0	0.96±0.01	2.48±0.00	5.64±0.02	3.08±0.03	1.88±0.01
	5	0.98±0.00	2.66±0.01	6.25±0.05	3.39±0.03	1.98±0.02
	10	1.00±0.01	2.93±0.02	7.47±0.05	3.87±0.03	2.21±0.00
混悬液Ⅳ	0	0.97±0.01	2.48±0.01	5.60±0.04	3.05±0.03	1.87±0.00
	5	0.99±0.01	2.72±0.02	6.88±0.09	3.79±0.06	2.17±0.02
	10	1.00±0.01	2.89±0.02	7.53±0.16	3.97±0.11	2.26±0.04

表 3 加速条件下不同混悬液粒径的变化（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3 Changes in Particle Size of Different Suspensions Stored under Accelerated Condition ($\bar{x}\pm s$, n=3)

处方编号	放置时间/d	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	VMD/μm	跨距
混悬液Ⅰ	0	0.96±0.01	2.48±0.02	5.57±0.18	3.05±0.12	1.86±0.05
	10	0.96±0.01	2.54±0.02	5.85±0.06	3.21±0.05	1.92±0.01
	15	0.96±0.01	2.56±0.02	5.98±0.09	3.37±0.12	1.96±0.02
	30	0.97±0.01	2.59±0.00	6.04±0.01	3.34±0.01	1.96±0.01
混悬液Ⅱ	0	0.96±0.00	2.48±0.01	5.64±0.04	3.07±0.04	1.89±0.01
	10	0.97±0.00	2.53±0.01	5.79±0.06	3.17±0.06	1.90±0.02
	15	0.97±0.00	2.54±0.01	5.86±0.02	3.27±0.01	1.92±0.01
	30	0.97±0.01	2.59±0.02	5.94±0.07	3.26±0.06	1.92±0.02
混悬液Ⅲ	0	0.96±0.01	2.48±0.00	5.64±0.02	3.08±0.03	1.88±0.01
	10	0.97±0.00	2.52±0.01	5.76±0.04	3.17±0.01	1.90±0.01
	15	0.96±0.01	2.53±0.01	5.83±0.10	3.24±0.10	1.92±0.03
	30	0.97±0.00	2.57±0.01	5.92±0.06	3.26±0.06	1.92±0.02
混悬液Ⅳ	0	0.97±0.01	2.48±0.01	5.60±0.04	3.05±0.03	1.87±0.00
	10	0.97±0.01	2.53±0.02	5.84±0.17	3.27±0.27	1.93±0.05
	15	0.97±0.01	2.53±0.01	5.82±0.08	3.22±0.07	1.92±0.02
	30	0.97±0.00	2.57±0.01	6.09±0.09	3.43±0.10	1.99±0.02

（mass median aerodynamic diameter，MMAD）、几何标准偏差（geometric standard deviation，GSD）。FPD 表示粒径小于等于 5 μm 的药物质量，FPF 表示粒径小于等于 5 μm 的药物质量百分比。FPD 或 FPF 越高，表示递送到气道内的药物沉积量越高，其中 FPF 值为 FPD/ 药物递送总量，可避免雾化杯内加药量引入的误差。MMAD 为累积药物量为 50%时的空气动力学直径，代表可吸入药物粒径的平均水平，即大于和小于此粒径的药物质量各占总质量的一半。GSD 为累积药物量百分比为 84.13% 和 15.87%时的空气动力学直径之比的平方根，表征药物颗粒 PSD 曲线的形状，越接近于 1，曲线越窄，GSD 越小，雾化颗粒大小越均一。

$$d_{aer}=d_g\sqrt{\frac{\rho}{\chi\cdot\rho_0}} \qquad 式②$$

式中，d_g 为几何直径，ρ 为颗粒密度，χ 为形状因子，ρ_0 为单位密度（通常为水的密度）。

$$D_{50,\chi}=A\left(\frac{Q_{ref}}{Q_\chi}\right)^B \qquad 式③$$

式中，$D_{50,\chi}$ 为测试流速下的截止粒径，A 和 B 是常数，Q_{ref} 是参比流速 60 L/min，Q_χ 是测试流速[9]。测试流速越大，截止粒径越小。

2.4.3 分散时间对 APSD 的影响

由表 4 可见，0 d 时混悬液Ⅰ和Ⅳ组的 FPF、FPD、MMAD 和 GSD 均无显著性差异（P>0.05）。高温条件下放置 10 d 时，2 组混悬液的 MMAD 均增高，FPF、FPD 均降低，与 0 d 存在显著性差异（P<0.05），提示有大颗粒生成。其中，混悬液Ⅰ、Ⅳ放置 10 d 时 MMAD 的增大值分别为 0.52 和 0.92 μm，与 VMD 的变化趋势相一致。

由表 5 可见，2 组混悬液在加速条件下放置的过程中均存在 MMAD 增高、FPD 和 FPF 降低的趋势，放置 30 d 与初始的数据存在显著性差异（P<0.05）。其中，混悬液Ⅰ、Ⅳ放置 30 d 时 MMAD 的变化值分别为 0.39 和 0.27 μm。加速条件下放置 30 d 后，2 组间混悬液的 FPF、FPD、MMAD 和 GSD 均无显著性差异（P>0.05），对稳定性结果的区分力不强。

2.4.4 混悬液 PSD 与 FPF 的关系

由于 APSD 的相关参数 MMAD 与混悬液的 d(0.5) 和 VMD 有相近的意义，因此绘制 FPF 与 d(0.5) 和 VMD 的关系曲线（见图 2）。经线性回归分析得到 FPF 与 d(0.5) 和 VMD 拟合方程的相关系数 R^2 为 0.78 和 0.71，拟合度显著性均为 P<0.05，提示吸入用 **1** 混悬液 PSD 的参数 VMD 和 d(0.5) 均与 APSD 的参数 FPF 有相关性。

2.5 温度对 **1** 混悬液溶解度的影响

将混悬液于各温度（23、40 和 60 ℃）下平

表 4　60 ℃加速条件下不同混悬液粒径和体外沉积性能的变化（$\bar{x}\pm s$，n=3）

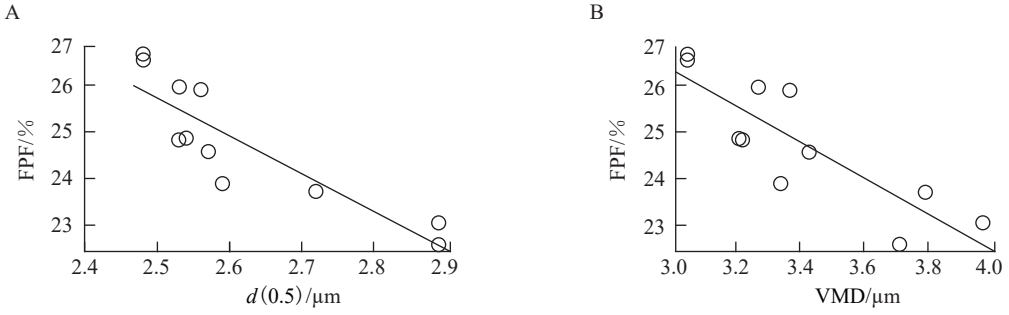
Tab.4　Changes in Particle Size and Deposition *in vitro* of Different Suspensions under Accelerated Storage Condition of 60 ℃ ($\bar{x}\pm s$, n=3)

处方编号	放置时间/d	药物递送总量/μg	FPD/μg	FPF/%	MMAD/μm	GSD
混悬液Ⅰ	0	504.34±6.02	52.15±2.62	26.66±0.18	7.14±0.01	1.78±0.01
	5	494.24±19.90	50.71±2.51	28.01±0.04	6.99±0.06	1.84±0.01
	10	495.30±4.68	44.75±4.58	22.59±1.72	7.66±0.13	1.77±0.03
混悬液Ⅳ	0	504.90±2.48	52.65±1.24	26.54±0.08	7.15±0.04	1.77±0.00
	5	480.37±8.50	49.28±3.59	23.72±0.82	7.46±0.10	1.82±0.01
	10	513.77±8.06	47.81±4.74	23.06±2.26	8.07±0.84	1.68±0.16

表 5　加速条件下不同混悬液粒径和体外沉积性能的变化（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.5　Changes in Particle Size and Deposition *in vitro* of Different Suspensions Stored under Accelerated Condition ($\bar{x}\pm s$, n=3)

处方编号	放置时间/d	药物递送总量/μg	FPD/μg	FPF/%	MMAD/μm	GSD
混悬液Ⅰ	0	504.34±6.02	52.15±2.62	26.66±0.18	7.14±0.01	1.78±0.01
	10	490.84±5.74	49.26±2.09	24.86±0.87	7.40±0.14	1.81±0.02
	15	464.66±4.07	48.79±1.23	25.90±1.36	7.26±0.07	1.81±0.01
	30	477.75±6.96	47.52±1.83	23.90±1.08	7.53±0.14	1.78±0.02
混悬液Ⅳ	0	504.90±2.48	52.65±1.24	26.54±0.08	7.15±0.04	1.77±0.00
	10	476.41±1.62	49.63±4.33	25.96±2.00	7.18±0.14	1.81±0.02
	15	464.18±7.61	47.39±2.22	24.83±1.59	7.45±0.10	1.81±0.02
	30	481.19±2.60	50.94±2.46	24.57±0.33	7.42±0.07	1.80±0.01



A：FPF 与 d(0.5) 的相关性，B：FPF 与 VMD 的相关性

图 2　混悬液粒径与 FPF 的线性相关性

Fig.2　Linear Correlations between Particle Size of Suspensions and FPF

衡 4 h 后，用 0.22 μm 滤膜过滤，取一定量续滤液加入甲醇稀释［续滤液：甲醇（1 ∶ 9）］，采用上述 HPLC 法检测其中的药量。结果显示，上述温度下甲醇溶液中 **1** 的溶解度分别为（20.45±0.95）、（26.12±0.58）和（37.48±2.63）μg/ml（n=3）。可见，随温度增高，混悬液中 **1** 溶解度增高。随着药物浓度和温度的增高，晶体的生长速率可能加快。

2.6　静置时间对 **1** 混悬液溶解度的影响

取混悬液Ⅰ于 60 ℃保存，放置 5 和 10 d 时取样，保温下用 0.22 μm 滤膜过滤，后续同“**2.5**”项下方法操作。结果表明，60 ℃下放置 0、5 和 10 d 时 **1** 的溶解度分别为（37.48±2.63）、（32.43±0.93）和（27.77±0.50）μg/ml（n=3）。可见，随着放置时间延长，**1** 的溶解度显著降低，可能发生了 Ostwald 熟化[10]，该效应对于药品贮存期间的稳定性具有重要影响。

3　讨论

本试验中，吸入用 **1** 混悬液是微米级药物颗粒通过表面活性剂的空间位阻作用而稳定的分散体

系。对于吸入制剂，聚集和团聚会影响药物的沉积量和沉积部位，进而影响药效。因此，研究其物理稳定性尤为重要。**1** 是疏水性药物，在水溶液中微粒的水化作用较弱，存在物理稳定性较差的问题。动力学不稳定主要表现为混悬颗粒在重力作用下容易发生沉降，在容器底部结块。热力学不稳定性表现为粒径微小的药物颗粒间存在相互絮凝以降低体系表面自由能的趋势；以及在饱和的混悬溶液中，小微粒因表面积大而不断溶解[11]，大颗粒因过度饱和而不断析晶变大。在增加混悬液物理稳定性的方法中，除了加入助悬剂、润湿剂、絮凝剂与反絮凝剂作为稳定剂以外，通常还能通过分散工艺（剪切作用）来增加混悬微粒间的分散度、增加液体介质与固体表面的接触面积、形成水化膜以阻止微粒间的絮凝[12]。剪切的速度和时间对于混悬液达到热力学和动力学稳定有重要影响。

通过对不同分散时间的混悬液进行多重光散射法分析及数据处理，表明分散 30 和 60 min 的混悬液体系中固体颗粒的分散度较高，疏水性 **1** 原料药表面形成水化膜，静置时沉降速率下降，动力学稳定性变好。由图 1 可见，4 种混悬液中，混悬液Ⅱ在静置 2 h 时顶端透射光和底部散射光光强度变化最小，证明其沉降速率最小，动力学稳定性最高；延长分散时间至 90 min 时，处方的 TSI 值变大、不稳定性增强。PSD 及 APSD 的结果表明，混悬液Ⅱ在高温及加速条件下放置时 VMD 的变化最小且 $d(0.9)$ 均小于 7 μm，证明在该条件下混悬液的热力学稳定性较好，易于重新分散，也没有出现结块现象。

温度升高时混悬液中药物浓度增大，药物分子的运动速率增加，碰撞概率增大，晶体的成核和生长速率也加快，因而 60 ℃贮存的混悬液中 **1** 的溶解度比 40 ℃时更高。高温（40 和 60 ℃）贮存条件下，各组混悬液的粒径均有变大的趋势，可能是 Ostwald 熟化导致粒子平均粒径增大。随贮存时间延长，溶解度降低，提示有大颗粒生成。分散时间超过 60 min 后，过长的分散时间导致混悬液中的 **1** 处于过饱和状态，使得 Ostwald 熟化加剧，颗粒越大则沉降速度越大，动力学稳定性越差。

致谢：王琴、张新、胡世蓉等在试验过程中给予帮助。

参考文献：

[1] JACOBS C, MÜLLER R H. Production and characterization of a budesonide nanosuspension for pulmonary administration [J]. *Pharm Res*, 2002, **19**(2): 189-194.

[2] HE Y, LIANG Y, MAK J C W, *et al*. Size effect of curcumin nanocrystals on dissolution, airway mucosa penetration, lung tiss ue distribution and absorption by pulmonary delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, **186**: 110703.

[3] 斯沃布里克 J, 博伊兰 J C. 制剂技术百科全书[M]. 王浩, 侯惠民, 主译. 北京: 科学出版社, 2009: 583.

[4] POLITIS S N, COLOMBO P, COLOMBO G, *et al*. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, **43**(6): 889-901.

[5] MENGUAL O, MEUNIER G R, CAYRE I, *et al*. Characterisation of instability of concentrated dispersions by a new optical analyser: the TURBISCAN MA 1000 [J]. *Colloids Surf A*: *Physicochem Eng Aspects*, 1999, **152**: 111-123.

[6] BORDES C, SNABRE P, FRANCES C, *et al*. Optical investigation of shear- and time-dependent microstructural changes to stabilized and depletion-flocculated concentrated latex sphere suspensions [J]. *Powder Technol*, 2003, **130**(1-3): 331-337.

[7] 高 蕾, 魏宁漪, 周 颖, 等. 吸入制剂空气动力学粒径分布测定法浅析[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(12): 1433-1438.

[8] YANG H, KANG W, YU Y, *et al*. A new approach to evaluate the particle growth and sedimentation of dispersed polymer microsphere profile control system based on multiple light scattering [J]. *Powder Technol*, 2017, **315**: 477-485.

[9] TAKI M, MARRIOTT C, ZENG X M, *et al*. Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations *in vitro*: a comparison of three impactors [J]. *Int J Pharm*, 2010, **388**(1/2): 40-51.

[10] RATKE L, VOORHEES P W. Growth and coarsening: Ostwald ripening in material processing [M]. Berlin; New York: Springer, 2002: 122.

[11] VAN EERDENBRUGH B, VERMANT J, MARTENS J A, *et al*. Solubility increases associated with crystalline drug [J]. *Mol Pharm*, 2010, **7**(5): 1858-1870.

[12] 潘卫三, 刘 伟, 赵会英, 等. 药剂学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2017: 65-70.