

布地奈德吸入气雾剂中抛射剂氟利昂替代前后的质量对比

李 丁¹, 刘晓松², 孙 蓉¹

(1. 上海信谊百路达药业有限公司, 上海 202174; 2. 上海上药信谊药厂有限公司, 上海 201206)

摘要: 考察了布地奈德吸入气雾剂中的抛射剂由氟利昂替代为四氟乙烷后的特性。分别考察了抛射剂替换前后制剂的性状、有关物质、递送剂量均一性、微细粒子剂量、每揞主药含量、加速稳定性等指标。结果表明, 抛射剂替换后气雾剂的性状与替换前没有区别, 递送剂量均一性、每揞主药含量、微细粒子剂量及有关物质的测定结果均优于替代前制剂, 替换前后气雾剂的质量均非常稳定。

关键词: 布地奈德; 吸入气雾剂; 抛射剂替代; 质量研究

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)05-0672-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.05.021

布地奈德(budesonide, **1**)是一种非卤代糖皮质激素, 具有抗炎、抗过敏、止痒及抗渗出作用, 临床广泛用于治疗支气管哮喘和哮喘性支气管炎^[1]。**1**吸入气雾剂(MDIs, metered dose inhalers)最早由阿斯利康制药公司开发, 采用氯氟烃类物质(CFCs)作为抛射剂, 使用时通过借助抛射剂的压力, 将内容物呈雾状喷出, 经口吸入将药物输送至呼吸道和肺部。由于其疗效确切、剂型独特、使用方便, 局部给药安全性及药物经济水平高, 自上市以来一直受到哮喘病患者的欢迎。在联合国为保护大气臭氧层提出CFCs退出时间表的大背景下, 我国加入《关于消耗臭氧层物质的蒙特利尔议定书》, 并发布了《中华人民共和国大气污染防治法》, 采用氢氟烷类物质(主要为HFAs)替代CFCs作为抛射剂已成必然。

由于HFAs在性质上与CFCs有显著差别, **1**吸入气雾剂在抛射剂替换后, 其辅料组成、制剂工艺等均发生了本质变化。以HFA_{134a}为抛射剂的**1**吸入气雾剂已被批准上市, 新一代气雾剂与传统气雾剂在质量、疗效上是否存在差异, 必须进行质量特性评价。本研究对抛射剂替换前后的**1**吸入气雾剂进行体外质量对比, 为后续气雾剂产品的开发提供参考和借鉴。

1 仪器与试剂

1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司); 药用撞击器NGI(美国MSP公司); DUSA管、HCP5型真空泵和DMF2000流量计(英国Copley公司)。

1 CFC-MDI(批号140501、140502、140503)和**1** HFA-MDI(批号150301、150302、150303)均为上海上药信谊药厂有限公司产品; **1**对照品(中国食品药品检定研究院, 纯度99.8%, 批号100989-201502); **1**系统适用性对照品(欧洲药典委员会, 含**1**杂质A/D/G/K/L, 批号1.1); 乙腈、无水乙醇、甲醇均为色谱纯; 磷酸二氢钠二水合物、磷酸均为分析纯; 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 有关物质测定的色谱条件

参考EP 8.0版**1**原料药质量标准。

色谱柱 Elite Hypersil BDS C₁₈柱(4.6 mm×150 mm, 3 μm); 流动相 无水乙醇: 乙腈: 0.03 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 3.2±0.05, PBS)(2: 32: 68, A), 乙腈: PBS(50: 50, B), 线性梯度洗脱, 程序见表1; 流速 1.0 ml/min; 检测波长 240 nm; 柱温 50 °C; 进样量 20 μl。

表1 线性梯度洗脱程序

Tab.1 Linear Gradient Elution Procedure

t/min	A/%	B/%
0	100	0
38	100	0
50	0	100
60	0	100

收稿日期: 2018-03-11

作者简介: 李 丁(1981—), 男, 高级工程师, 从事仿创药物开发及产业化。

Tel: 021-39625501

E-mail: ld.michael@163.com

2.1.2 含量测定的色谱条件

色谱柱 Elite Hypersil BDS C₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3 μm); 流动相 乙腈: PBS: 无水乙醇 (29: 71: 2); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 240 nm; 柱温 40 °C; 进样量 20 μl。

2.1.3 其他项目测定的色谱条件

其他项目如微细粒子剂量和递送剂量均一性测定的色谱条件如下。

色谱柱 Agilent ZORBAX SB C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 水 (55: 45); 流速 1.5 ml/min; 检测波长 240 nm; 柱温 30 °C; 进样量 20 μl。

2.2 性状

采用氟利昂为抛射剂的 1 吸入气雾剂 (CFC-MDI) 性状为淡黄色至灰白色的混悬液体, 药液灌装在耐压铝瓶中, 揿压阀门推动钮, 药液呈现雾状喷出。抛射剂替换为四氟乙烷的制剂 (1 HFA-MDI), 在耐压容器中药液为白色至类白色混悬液, 揿压阀门, 药液呈雾粒喷出, 替换前后制剂的性状没有差别。

2.3 有关物质

系统适用性对照品溶液: 取 1 系统适用性对照品 10 mg, 用乙腈 14.5 ml 溶解并转移至 50 ml 量瓶中, 用 PBS 稀释定容, 摇匀, 作为系统适用性对照品溶液。

供试品溶液: 取本品 1 瓶, -20 °C 冷冻 10 min, 取出, 在铝盖上钻一小孔, 插入注射针头, 待抛射剂气化挥尽, 除去铝盖, 加稀释液 [乙腈: PBS (32: 68)] 分次洗涤至 100 ml 量瓶中, 用稀释液定容, 摇匀, 作为供试品溶液。

对照溶液: 精密量取供试品溶液 1 ml, 置 100 ml 量瓶中, 用稀释液定容, 摇匀, 作为对照溶液。

精密吸取系统适用性对照品溶液、供试品溶液与对照溶液, 分别进样, 记录色谱图。按主成分自身对照法计算最大单杂含量和杂质总量, 对照溶液主峰面积按 1 异构体 B 峰及异构体 A 峰峰面积之和计算。

表 2 结果显示, 6 批制剂的最大单杂含量均小于 0.5%, 杂质总量均小于 1.5%, 符合质量标准征

求意见稿要求^[2]。抛射剂替换后有关物质含量下降, 是由于在抛射剂替换的同时对原料药也进行了精制和替换, 因此制剂质量得到提升。

表 2 抛射剂替换前后 1 MDIs 中的有关物质测定结果
Tab.2 Related Substances in 1 MDIs before and after Propellant Replacement

制剂类型	批号	有关物质/%	
		最大单杂	总杂
CFC-MDI	140501	0.37	1.26
	140502	0.37	1.23
	140503	0.34	1.11
HFA-MDI	150301	0.13	0.34
	150302	0.13	0.34
	150303	0.18	0.40

2.4 递送剂量均一性

吸入气雾剂递送药物是一个复杂的过程, 需要对药液喷出装置进行深入分析。递送剂量均一性测试可以反映制剂处方、生产工艺、阀门和驱动器的综合评价结果。

供试品溶液: 取本品 1 瓶, 照中国药典 2015 年版 (ChP 2015) 通则 0111 法, 以甲醇为淋洗液, 合并洗液至 50 ml 量瓶中, 用甲醇稀释定容, 摇匀; 按此法制备第 2、3、4、50、51、52、53、98、99 与第 100 揿的供试品溶液, 共得 10 个揿次的供试品溶液。

对照品溶液: 精密称取 1 对照品 5 mg, 置 25 ml 量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 摇匀; 精密量取该溶液 1 ml, 置 50 ml 量瓶中, 用甲醇稀释并定容, 摇匀, 即得 4 μg/ml 的对照品溶液。

精密吸取供试品溶液与对照品溶液各 20 μl, 按“2.1.3”项下色谱条件分别进样, 记录色谱图, 按外标法以峰面积分别计算上述 10 揿供试品的含量, 即测得递送剂量均一性。

表 3 结果显示, 虽然抛射剂替换前后各制剂的递送剂量均一性结果在 75%~125% 范围内, 符合 ChP 2015 要求, 但是 1 HFA-MDI 的波动范围较 1 CFC-MDI 明显减小, 批间差异也明显小于替换前制剂的检测结果, 表明替换后制剂在综合性能上有所提升。

表3 抛射剂替换前后递送剂量均一性测定结果
Tab.3 Dose Content Uniformity of 1 MDIs before and after Propellant Replacement

制剂类型	批号	最大值/%	最小值/%
CFC-MDI	140501	112	87
	140502	124	76
	140503	120	76
HFA-MDI	150301	106	93
	150302	106	91
	150303	110	92

2.5 微细粒子剂量

微细粒子剂量是评价吸入制剂有效性的重要参数,与给药后制剂的人体生物利用度息息相关,其影响因素与制剂处方、阀门和喷嘴等都有关联。对大部分 MDIs 制剂而言,最佳空气动力学粒径分布应在 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 之间,药液喷出后雾粒分布在此范围内越多,测得的微细粒子药量就越高。

供试品溶液:照 ChP 2015 通则 0951 安装新一代药用撞击器(next generation pharmaceutical impactor, NGI),调节气体流速至 $(30.0 \pm 1.5) \text{L/min}$ 。取本品 1 瓶,充分振摇,试喷 3 次。更换驱动器,开启真空泵,将本品插入专用适配器,立即撤压喷射 1 次,取出本品,重新插入专用适配器,喷射第 2 次,重复此过程,直至完成 10 次喷射。拆除装置,照表 4 分别用甲醇洗涤各部件,作为供试品溶液。

表4 清洗部件与溶剂清洗量

Tab.4 Cleaning Parts and the Amount of Cleaning Solvent

部件	甲醇/ml
驱动器	50
适配器	50
吸入管	100
第一层	25
第二层	25
第三层	25
第四层	50
第五层	50
第六层	25
第七层	10
MOC层	25

对照品溶液:同“2.4”项下对照品溶液。

精密吸取供试品溶液与对照品溶液各 $20 \mu\text{l}$,分别进样,记录色谱图,按外标法以峰面积计算各分

布层的药物沉积量,将各级的药物沉积量输入专用软件(copley inhaler testing data analysis software),计算每嗽直径小于或等于 $5.0 \mu\text{m}$ 的药物沉积量,即得微细粒子药量。

表 5 结果显示,各样品微细粒子剂量测定结果均高于每嗽主药含量标示量的 30%,符合相关要求^[2]。对比 1 CFC-MDI, 1 HFA-MDI 的微细粒子剂量测定结果有所增加,预示着给药后可能会有更多的药物沉积在患者肺部。相关研究结果表明^[3-5],抛射剂替代后,1 HFA-MDI 和 CFC-MDI 的气体动力学特征和临床治疗效果均无显著差别,两者具有同等的疗效和安全性。

表5 抛射剂替换前后微细粒子剂量和每嗽主药含量测定结果

Tab.5 Fine Particle Dose and Content Per Actuation of 1 MDIs before and after Propellant Replacement

制剂类型	批号	微细粒子剂量/%	每嗽主药含量/%
CFC-MDI	140501	30	82
	140502	31	85
	140503	34	81
HFA-MDI	150301	46	102
	150302	50	106
	150303	48	105

2.6 每嗽主药含量

供试品溶液:取本品 1 瓶,以甲醇为吸收液,照气雾剂(ChP 2015 通则 0113)“每嗽主药含量”项下方法操作,喷射 10 次,将吸收液定量转移至 200 ml 量瓶中,用甲醇稀释定容,摇匀,即得。

对照品溶液:精密称取 1 对照品 10 mg,置 50 ml 量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀;精密量取该溶液 5 ml,置 100 ml 量瓶中,用甲醇稀释并定容,摇匀,即得 $10 \mu\text{g/ml}$ 的对照品溶液。

精密吸取供试品溶液和对照品溶液各 $20 \mu\text{l}$,分别进样,记录色谱图;按外标法以 1 差向异构体 B 峰及差向异构体 A 峰之和计算,结果除以喷射次数 10,即得平均每嗽主药含量。

每嗽主药含量是患者在用药过程中真实用药量的体现,表 5 结果显示,抛射剂替换前后各批制剂的测定结果均较稳定,1 CFC-MDI 的每嗽主药含量

值低于 90%，虽然符合 ChP 2015 要求，但不满足质量标准征求意见稿要求^[2]。1 HFA-MDI 的每揅主药含量值较替换前平均上升约 21%，满足意见稿要求^[2]，明显优于 1 CFC-MDI。

2.7 稳定性试验

气雾剂中的抛射剂对温度非常敏感，当温度上升到一定程度时，抛射剂的气态性质会明显增强，蒸汽压会显著升高，不利于气雾剂的保存。因此，综合考虑吸入制剂指导原则和气雾剂的特殊性，将加速稳定性考察条件设定为：温度 (30±2)℃，相对湿度 (65±5)%。表 6 结果显示，抛射剂替换前后制剂在加速稳定性条件下放置 6 个月，最大单杂变化均未超过 0.1%。相比 1 HFA-MDI，1 CFC-MDI 的杂质总量虽略有增加，但均未发生显著变化，表明抛射剂替换前后制剂质量均较为稳定。

表 6 抛射剂替换前后 1 MDIs 的加速稳定性测定结果
Tab.6 Accelerated Stability of 1 MDIs before and after Propellant Replacement

制剂类型	批号	时间	有关物质/%	
			最大单杂	总杂
CFC-MDI	140501	0天	0.37	1.26
		3月	0.35	1.37
		6月	0.41	1.44
	140502	0天	0.37	1.23
		3月	0.35	1.36
		6月	0.35	1.42
	140503	0天	0.34	1.11
		3月	0.34	1.25
		6月	0.32	1.30
HFA-MDI	150301	0天	0.13	0.34
		3月	0.14	0.35
		6月	0.14	0.35
	150302	0天	0.13	0.34
		3月	0.14	0.34
		6月	0.14	0.35
	150303	0天	0.18	0.40
		3月	0.19	0.40
		6月	0.19	0.40

3 讨论

上述质量对比结果表明，1 HFA-MDI 在性状上与 1 CFC-MDI 没有显著区别，在递送剂量均一性、

每揅主药含量、微细粒子剂量及有关物质评价中均优于 1 CFC-MDI，替换前后制剂的质量均较稳定。在制剂开发过程中，为了给产品的安全性、有效性提供更加充足的数据支持，在质量标准内容外，还需附加研究每揅重量、罐内残留量、显微评价、喷雾模式和气雾形状等项目，同时建立中间体控制标准，通过全面的质量控制才能严格保证产品质量。

虽然对于患者来说吸入气雾剂使用方便，但对于制剂研究者和生产者而言，吸入气雾剂装置复杂，对处方工艺、生产条件要求苛刻，容错率低，技术门槛高。因此，国内生产 1 CFC-MDI 的企业只有 2 家，现阶段完成抛射剂替换的企业仅 1 家。在国家政策的支持下，研究者和生产企业正积极进行抛射剂替换后产品及计划替换产品的研究，核心之一就是替换前后产品的质量评价。本研究基于 MDIs 的特性，从体外质量研究的角度系统评价了抛射剂替换前后 1 MDI 的质量差异，结果显示 1 HFA-MDI 的质量较优，可为后续 MDIs 产品的开发提供参考和借鉴。

参考文献:

- [1] 邓伟吾. 糖皮质激素治疗支气管哮喘[J]. 世界临床药物, 2009, 30(1): 6-11.
- [2] 国家药典委员会. 布地奈德吸入气雾剂[EB/OL]. <http://www.chp.org.cn/view/402887ab4d273651014d2737987a0737?a=BZHXYP>
- [3] Ganderton D, Lewis D, Davies R, *et al.* The formulation and evaluation of a CFC-free budesonide pressurised metered dose inhaler [J]. *Respir Med*, 2003, 97(Suppl D): S4-S9.
- [4] Clearie KL, Williamson PA, Meldrum K, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon formulations of budesonide [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4): 504-513.
- [5] Grzelewska-Rzymowska I, Malolepszy J, de Molina M, *et al.* Equivalent asthma control and systemic safety of inhaled budesonide delivered via HFA-134a or CFC propellant in a broad range of doses [J]. *Respir Med*, 2003, 7(Suppl D): S10-S19.

A Comparative Study on the Performance of Budesonide Metered Dose Inhalers before and after Chlorofluorocarbon Propellant Replacement

LI Ding¹, LIU Xiaosong², SUN Rong¹

(1. Shanghai Sine Promod Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 202174; 2. Shanghai Sine Pharmaceutical Lab. Co., Ltd., Shanghai 201206)

ABSTRACT: The different performances between chlorofluorocarbon (CFC) propellant budesonide metered dose inhalers (MDIs) and that of hydrofluoroalkane (HFA) MDIs were investigated. The indexes such as preparation properties, related impurities, dose content uniformity, fine particle dose, content per actuation and accelerated stability were determined. The results showed that there was no obvious difference in the property of budesonide inhalation aerosols between CFC-MDI and HFA-MDI products. The performances such as related impurities, dose content uniformity, fine particle dose and content per actuation of budesonide inhalation aerosol using HFA as propellant were better than that of using CFC as propellant. In particular, the results of fine particle dose determination of the HFA-MDI products were higher than that before replacement, indicating that more drugs could be deposited in the patient's lungs after inhalation. The quality of budesonide MDIs before and after propellant replacement were both stable. The comparative study on the performance of different inhalation aerosols could be used to provide reference and enlightenment for the development of budesonide aerosol products.

Key Words: budesonide; metered dose inhaler; propellant replacement; quality research

