

0951 吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法

雾滴（粒）分布和微细粒子剂量是评价吸入制剂质量的重要参数。吸入制剂的雾滴（粒）大小，在生产过程中可以采用合适的显微镜法或光阻、光散射及光衍射法进行测定；但产品的雾滴（粒）分布，则应采用雾滴（粒）的空气动力学直径分布来表示。

~~品种项下未指明方法，采用装置1进行微细粒子空气动力学特性测定。~~

装置1（双级撞击器）

仪器装置 装置各部分如图1所示。

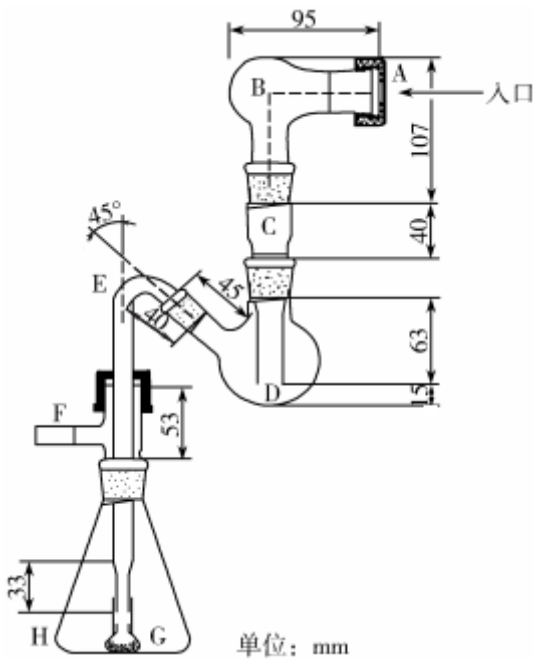


图1 双级撞击器

- A: 吸嘴适配器，连接吸入装置。
- B: 模拟喉部，由改进的50ml圆底烧瓶制成，入口为29/32磨口管，出口为24/29磨口塞。
- C: 模拟颈部。
- D: 一级分布瓶，由24/29磨口100ml圆底烧瓶制成，出口为14/23磨口管。
- E: 连接管，由14口磨口塞与D连接。
- F: 出口三通管，侧面出口为14口磨口塞，上端连接塑料螺帽（内含垫圈）使E与F密封，下端出口为24/29磨口塞。
- G: 喷头，由聚丙烯材料制成，底部有4个直径为1.85mm±0.125mm的喷孔，喷孔中心有一直径为2mm，高度为2mm的凸出物。
- H: 二级分布瓶，24/29磨口250ml锥形瓶。

玻璃仪器允许误差 ±1mm。

仪器照图1安装，~~于20~25℃下，除另有规定外，于室温下在通风橱内~~进行操作。在第一级分布瓶D中，加入各品种项下规定的溶剂7ml作为吸收液，在第二级分布瓶H中加入各品种项下规定的溶剂30ml作为接受液，连接仪器各部件，使二级分布瓶的喷头G的凸出物与瓶底恰好相接触。用铁夹固定二级分布瓶，并保持各部位紧密连接，整个装置应处在一个竖直的平面上，使C与E平行，保持装置稳定。出口F与真空泵相接，打开泵电源，调节装置入口处的气体流量为60L/min±5L/min。

测定法

1. 吸入气雾剂

将吸嘴适配器连接至喉部末端，驱动器插入后（深度约10mm），驱动器吸嘴端应在喉部B的水平轴线上，驱动器另一端应朝上，且需与装置处于同一垂直面上。

~~取供试品1罐，在22℃±2℃至少放置1小时，充分振摇后，弃去数喷，将驱动器插入适配器内，开启真空泵，振摇铝罐5秒，将铝罐插入驱动器内，立即喷射1次；取下铝罐后，振摇铝罐5秒，重新插入驱动器内，喷射第2次；除另有规定外，重复此过程，直至完成10次喷射。在最后一次喷射后，取下驱动器和铝罐，计时，等待5秒钟，关闭真空泵，拆除装置。~~

除另有规定外，按照药品说明书操作。

开启真空泵，振摇吸入装置5秒后立即喷射1次；取下吸入装置振摇5秒，重新插入吸嘴适配器内，喷射第2次；除另有规定外，重复此过程，直至完成规定次数。

在最后一次喷射后，取下吸入装置，计时，等待5秒，关闭真空泵。喷射次数应尽可能少，通常不超过10次。喷射的次数应能保证测定结果的准确性和精密度。

2. 吸入粉雾剂

~~（1）胶囊型粉雾剂 取供试品胶囊1粒，置吸入装置内，除药品说明书另有规定外，用手指按压装置两侧按钮，将胶囊两端刺破，除另有规定外，按照药品说明书操作。开启真空泵，吸入装置经适宜吸嘴适配器与模拟喉部B呈水平紧密相接，10秒后取下吸入器装置。除另有规定外，重复上述操作，共测定10粒胶囊，关闭真空泵，拆除装置。直至完成规定吸次。最后一吸后，等待10秒，关闭真空泵。抽吸次数应尽可能少，通常不超过10次。抽吸的次数应能保证测定结果的准确性和精密度。~~

~~（2）多剂量粉雾剂 除药品说明书另有规定外，旋转或按压装置，开启真空泵，吸入装置经适宜吸嘴适配器与装置模拟喉部B呈水平紧密相接，10秒钟后取下吸入器。除另有规定外，重复上述操作，共测定10剂量，关闭泵，拆除装置。~~

3. 吸入喷雾剂液体制剂

~~(1) 供雾化器用的吸入喷雾剂~~ 除药品说明书另有规定外, 取供试品1剂量, 置雾化装置内, 经适宜吸嘴适配器与装置模拟喉部B呈水平紧密相接。开启真空泵(装有合适孔径的滤纸) 10秒后, 启动雾化装置使雾化, ~~除另有规定外~~60秒后关闭雾化装置, 等待5秒后关闭泵, 拆除装置。

~~(2) 多剂量定量吸入喷雾剂~~ 取供试品1瓶, 吸入装置经适宜吸嘴适配器与装置模拟喉部B呈水平紧密相接。~~除另有规定外, 按药品说明书中要求准备供试品, 启动雾化装置喷射1个剂量, 等待5秒后, 再启动雾化装置, 除另有规定外, 重复上述操作, 共测定10剂量。~~

判定与结果判断

用空白接受液清洗上述操作后的F接口及导入下部锥形瓶的导管内、外壁及喷头, 洗液与第二级分布瓶H中的接受液合并, 定量稀释至一定体积后, 按品种项下的方法测定, 所得结果除以取样次数, 即为微细粒子剂量。

~~对供雾化器用的吸入喷雾剂, 对于吸入液体制剂,~~ 用空白接受液清洗上述操作后的一级分布瓶D的内壁, 洗液与第一级分布瓶D中的接受液合并, 定量稀释至一定体积; 用空白接受液清洗上述操作后泵前滤纸及与二级分布瓶H的连接部分、二级分布瓶H的内壁, 洗液与第二级分布瓶H中的接受液合并, 定量稀释至一定体积。按照品种项下的方法分别测定上述两部分溶液中活性物质的量, 所得结果与两部分所收集活性物质总量相比。

装置2

仪器装置 装置各部分如图2~图5所示。

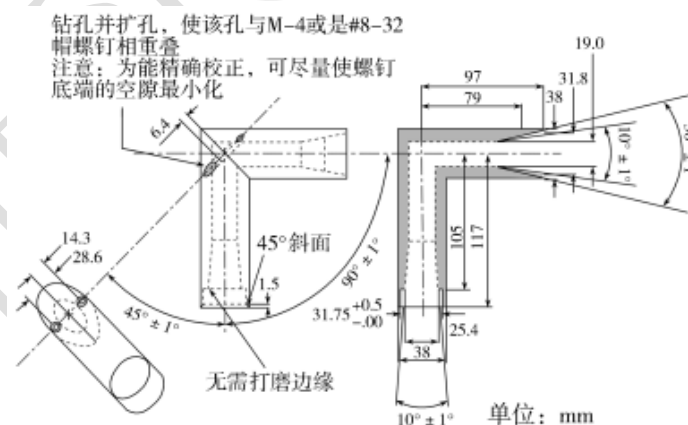


图2 L型连接管的尺寸

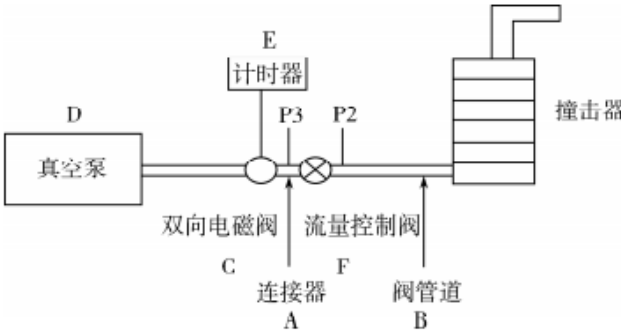


图 3 吸入粉雾剂测试装置

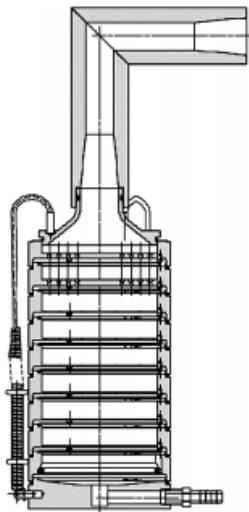


图 4 用手吸入气雾剂的装置 2

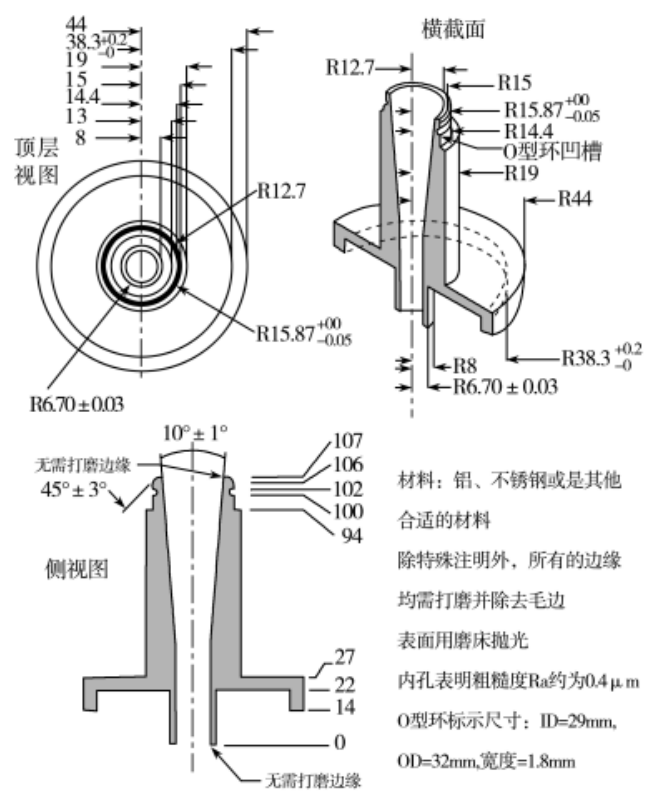


图5 装置2 L 型连接管进口与预分离器的连接
(除另有说明尺寸以微米计)

装置2 (andersen cascade impactor, ACI) 包含 8 级及最后一层滤纸, 其材质可以是铝、不锈钢或者其他适宜的材料, 每一级叠加在一起并用 O 型圈加以密封 (表 1)。测定吸入气雾剂和吸入喷雾剂时, 锥形入口层与 L 型连接管相连, 选择合适的吸嘴适配器, 以保证吸入剂与 L 型连接管间的气密性。测定粉雾剂时, 应在最顶层加装预分离器, 用于收集大量不可吸入的粉末; 为满足大流量气流, 连接撞击器与真空泵的软管内径应不小于 8mm。为保证有效的收集, 可以将甘油、硅油或其他合适的液体溶于挥发性溶液后对收集板表面进行涂层。

表 1 装置 2 喷嘴规格

层级	喷嘴数量	喷嘴尺寸(mm)
0 级	96	2.55±0.025
1 级	96	1.89±0.025
2 级	400	0.914±0.0127
3 级	400	0.711±0.0127
4 级	400	0.533±0.0127
5 级	400	0.343±0.0127
6 级	400	0.254±0.0127
7 级	201	0.254±0.0127

测定法

1. 吸入气雾剂和吸入喷雾剂

在最后一层放入合适的滤纸后，逐级安装装置 2 撞击器，应保证系统的气密性。在 L 型连接管末端安装合适的喷嘴适配器，~~气雾剂驱动器~~吸入装置插入后，喷嘴的端口应与 L 型连接管口平齐，~~气雾剂~~吸入装置的放置方向应与实际使用方向一致。将撞击器的出口与真空泵相连，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 28.3L/min (±5%)，关闭真空泵。

~~除另有规定外，按照药品说明书操作。将驱动器插入喷嘴适配器内，开启真空泵，振摇铝罐5秒，将铝罐插入驱动器上，立即喷射1次；取下铝罐后，振摇铝罐5秒，重新插入驱动器上，喷射第2次；重复此过程，直至完成规定次数。在最后一次喷射后，取下驱动器和铝罐，计时，等待5秒，关闭真空泵。喷射次数应尽可能少，通常不超过10次，喷射的次数应能保证测定结果的准确度和精密度。~~

除另有规定外，按照药品说明书操作。

开启真空泵，振摇吸入装置5秒后立即揿（喷）射1次；取下吸入装置振摇5秒，重新插入喷嘴适配器内，揿（喷）射第2次；除另有规定外，重复此过程，直至完成规定揿（喷）数。

在最后一次揿（喷）射后，取下吸入装置，计时，等待5秒，关闭真空泵。揿（喷）射次数应尽可能少，通常不超过10次。揿（喷）射的次数应能保证测定结果的准确性和精密度。

拆除撞击器，小心取出滤纸。除另有规定外，用各品种项下规定的溶剂清洗喷嘴适配器和 L 型连接管，并定量稀释至适当体积；用溶剂定量提取每一层级的内壁及相应的收集板或滤纸上的药物并定量稀释至一定体积。

采用各品种项下规定的分析方法，测定各溶液中的药量。

2. 吸入粉雾剂

本装置在 28.3L/min 的流速下每一级的空气动力学截止直径见表 2。

表 2 流速为 28.3L/min 时装置 2 的计算

截止直径 (μm)	每层级中沉积的活性成分的量	每层级中活性成分的累积量	活性成分的累积因子 (百分比)
$d_7=0.4$	层级 8 中的量, m_8	$C_7=m_8$	$f_7=(C_7/C) \times 100$
$d_6=0.7$	层级 7 中的量, m_7	$C_6=C_7+m_7$	$f_6=(C_6/C) \times 100$
$d_5=1.1$	层级 6 中的量, m_6	$C_5=C_6+m_6$	$f_5=(C_5/C) \times 100$
$d_4=2.1$	层级 5 中的量, m_5	$C_4=C_5+m_5$	$f_4=(C_4/C) \times 100$
$d_3=3.3$	层级 4 中的量, m_4	$C_3=C_4+m_4$	$f_3=(C_3/C) \times 100$
$d_2=4.7$	层级 3 中的量, m_3	$C_2=C_3+m_3$	$f_2=(C_2/C) \times 100$
$d_1=5.8$	层级 2 中的量, m_2	$C_1=C_2+m_2$	$f_1=(C_1/C) \times 100$
$d_0=9.0$	层级 1 中的量, m_1	$C_0=C_1+m_1$	$f_0=(C_0/C) \times 100$
	层级 0 中的量, m_0	$C=C_0+m_0$	100

在最后一层放入合适的滤纸,再逐级安装装置 2 撞击器与预分离器,应保证系统的气密性。根据产品特性,经验证和允许后,可以省略预分离器;经验证后,在高流速下,第 6、7 级也可省略。预分离器可以采用与收集板同样的方法涂层,也可以加适当的溶剂 10ml。除另有规定外,在 L 型连接管进口气体流速为 Q_{out} (出口流量) 的条件下测试, Q_{out} 为递送剂量均一性项下 4L 气体通过粉雾剂喷嘴和装置时的气体流速。除另有规定外,按照药品说明书操作。开启真空泵,关闭双向电磁阀,将粉雾剂的喷嘴与喷嘴适配器相连,保持水平。开启双向电磁阀至所需时间 $T (\pm 5\%)$ (递送剂量均一性项下的测试时间),抽吸粉末至装置中。重复抽吸过程直至完成规定吸次。最后一吸后,等待 T 秒钟,关闭真空泵。抽吸次数应尽可能少,通常不超过 10 次,抽吸的次数应能保证微细粒子剂量测定结果的准确度和精密度。

拆除撞击器,小心取出滤纸。除另有规定外,用各品种项下规定的溶剂清洗喷嘴适配器、L 型连接管与预分离器,并定量稀释至适当体积;用溶剂定量提取每一层级的内壁及相应的收集板或滤纸上的药物并定量稀释至一定体积。

采用各品种项下规定的分析方法,测定各溶液中的药量。

判定与结果判断

根据溶液的分析结果，计算每撤（~~喷、吸~~）在~~各层的沉积量与每撤（吸）在 L 型连接管，吸嘴适配器与预分离器吸嘴适配器、L 型连接管、预分离器（如使用）及各层级的沉积量。~~

从最后的收集部位（滤纸）开始，计算每一层的累积质量，即微细粒子剂量。

装置3

仪器装置 装置各部分如图6~10所示。

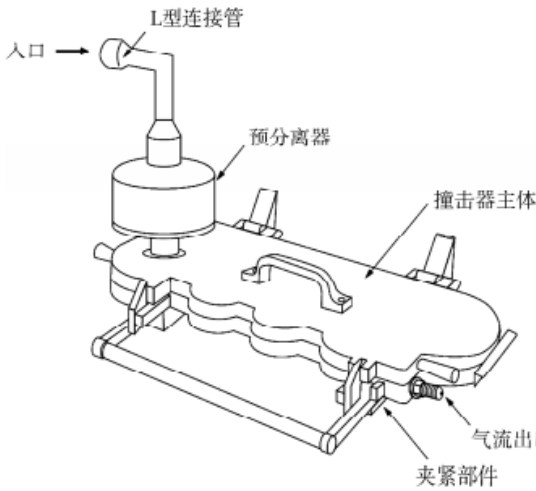


图 6 装置 3（安装了预分离器）

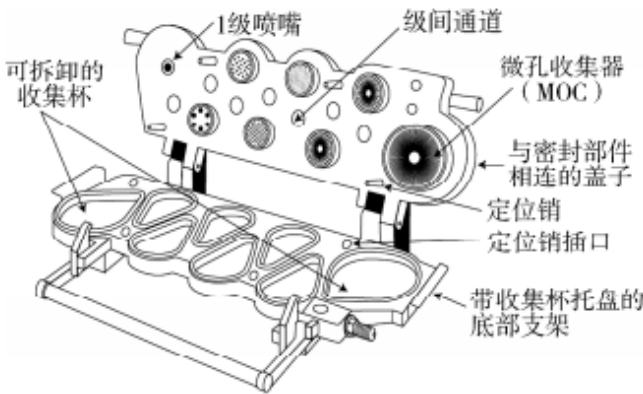


图 7 装置 3 组件

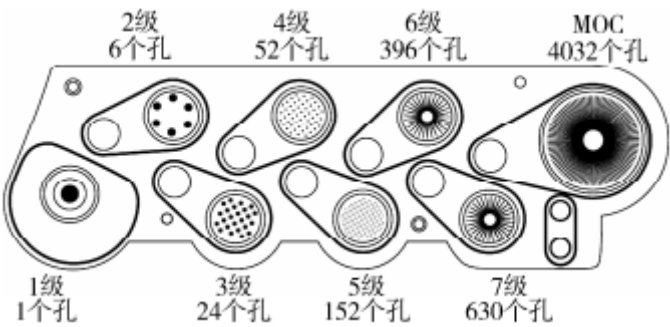


图 8 装置 3 的喷嘴配置

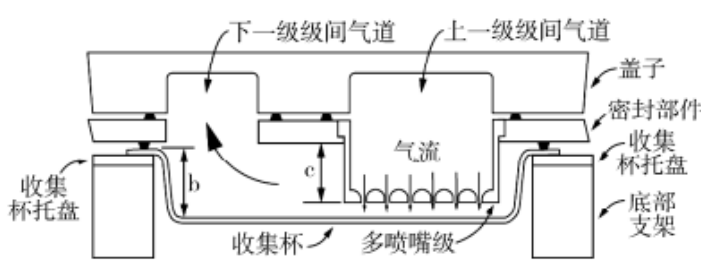


图 9 级间气道配置

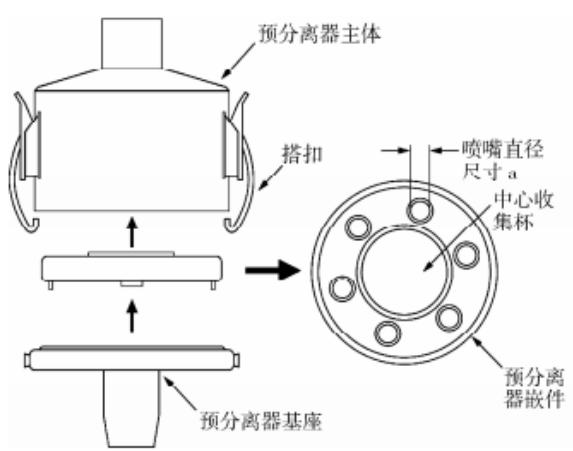


图 10 预分离器配置

装置 3（next generation Impactor, NGI）为具有 7 级和 1 个微孔收集器（MOC）的级联撞击器。在 30~100L/min 的流速范围内，装置收集颗粒的 50%有效截止直径(D_{50})为 0.24 μm 到 11.7 μm 。在该流量范围内，至少有 5 级的 D_{50} 在 0.5 μm 到 6.5 μm 之间。

撞击器的材质可以为铝、不锈钢或其他适宜的材料。

装置中包含可拆卸的收集杯，所有收集杯在一个水平面上。装置主要由三部分组成：用于放置 8 个收集杯的底部支架；带喷嘴的密封部件；内嵌级间气道的盖子（图 6，图 7）。除第一级外，其他级都采用多孔设计（图 8）。气流以锯齿状通过撞击器（关键尺寸见表 3）。

表 3 装置 3 的关键尺寸

类型	尺寸(mm)
预分离器(尺寸 a, 见图 10)	12.80±0.05
1 级* 喷嘴直径	14.30±0.05
2 级* 喷嘴直径	4.88±0.04
3 级* 喷嘴直径	2.185±0.02
4 级* 喷嘴直径	1.207±0.01
5 级* 喷嘴直径	0.608±0.01
6 级* 喷嘴直径	0.323±0.01
7 级* 喷嘴直径	0.206±0.01
MOC*	约 0.070
收集杯深度(尺寸 b, 见图 9)	14.625±0.10
收集杯表面粗糙度(Ra)	0.5~2 μ m
1 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	0±1.18
2 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	5.236±0.736
3 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	8.445±0.410
4 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	11.379±0.237
5 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	13.176±0.341
6 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	13.999±0.071
7 级喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	14.000±0.071
MOC 喷嘴与密封部件间距** 尺寸 c	14.429~14.571

* 见图 8

** 见图 9

通常,密封部件和盖子组合在一起成为一个整体。测试结束后,翻起盖子,即可取出收集杯。收集杯置于托盘上,所以取出托盘的同时亦可将收集杯从撞击器中取出。

将 L 型连接管与装置入口相连,对于粉雾剂,一般应在 L 型连接管和撞击器间加预分离器。选用合适的吸嘴适配器以保证吸入剂和 L 型连接管之间的气密性。

装置中包含末端微孔收集器(MOC),经验证,大多数情况下不必再加最末端的滤纸。MOC 是一块有 4032 个孔的撞击板,孔径为 70 μ m。大部分第 7 级未收集完全的颗粒将收集在 MOC 下面的收集杯中。气体流速为 60L/min 时,MOC 能收集 80%的 0.14 μ m 颗粒。若样品含有大量不能被 MOC 收集的颗粒,可以用滤纸装置替代 MOC 或置于 MOC 下端(可使用玻璃纤维滤纸)。为确保能够有效地收集颗粒,可将甘油、硅油或其他合适液体溶于挥发性溶剂中,在每级收集杯表面进行涂层(除非实验证明不需要)。

测定法

1. 吸入气雾剂和吸入喷雾剂

将收集杯置于托盘内,将托盘安装于底部支架上,保证各收集杯对应底部支架相应位置。合上盖子,扳下手柄,将仪器密封。在撞击器入口端插入 L 型连接管,在 L 型连接管的另一端安装合适的吸嘴适配器。~~气雾剂驱动器吸入装置~~插入后,~~驱动器的~~吸嘴端应在 L 型连接管的水平轴线上,吸嘴的端口应与 L 型连接管口平齐。~~气雾剂吸入装置~~的放置方向应与实际使用方向一致。将撞击器的出口与真空泵相连,调节气体流量使 L 型连接管进口的气体流速为 30L/min ($\pm 5\%$),关闭真空泵。

~~除另有规定外,按照药品说明书操作。将驱动器插入吸嘴适配器内,开启真空泵,振摇铝罐5秒,将铝罐插入驱动器上,立即喷射1次;取下铝罐后,振摇铝罐5秒,重新插入驱动器上,喷射第2次;除另有规定外,重复此过程,直至完成规定次数。在最后一次喷射后,取下驱动器和铝罐,计时,等待5秒,关闭真空泵。喷射次数应尽可能少,通常不超过10次,喷射的次数应能保证测定结果的准确度和精密度。~~

除另有规定外,按照药品说明书操作。

开启真空泵,振摇吸入装置5秒后立即揿(喷)射1次;取下吸入装置振摇5秒,重新插入吸嘴适配器内,揿(喷)射第2次;除另有规定外,重复此过程,直至完成规定揿(喷)数。

在最后一次揿(喷)射后,取下吸入装置,计时,等待5秒,关闭真空泵。揿(喷)射次数应尽可能少,通常不超过10次。揿(喷)射的次数应能保证测定结果的准确性和精密度。

拆除撞击器,取下 L 型连接管和吸嘴适配器,除另有规定外,用各品种项下规定的溶剂清洗,并定量稀释至适当体积。松开手柄,打开撞击器,将托盘与收集杯一同取下,分别定量收集每一收集杯内的药物并定量稀释至适当体积。

采用各品种项下规定的分析方法,测定各溶液中的药量。

2. 吸入粉雾剂

在测定装置中加装预分离器。若经实验验证不引起级间药物损失增加($>5\%$)或颗粒二次夹带,则可省略预分离器。

将收集杯置于托盘内,将托盘安装于底部支架上,保证各收集杯对应底部支架相应位置。合上盖子,扳下手柄,将仪器密封。将预分离器嵌件组装至预分离器基座内,将预分离器基座安装到撞击器入口,在预分离器嵌件中心收集杯内加入各品种项下规定的溶剂 15ml,安装预分离器主体,扣紧。

在撞击器入口端或预分离器入口端插入 L 型连接管,在 L 型连接管的另一端安装合适

的吸嘴适配器。粉雾剂吸嘴插入后，驱动器的吸嘴端应在 L 型连接管的水平轴线上，吸嘴的端口应与 L 型连接管口平齐。与吸嘴适配器相连后，粉雾剂的放置方向应与实际使用方向一致。将装置与流量系统相连。

除另有规定外，在 L 型连接管进口气体流速为 Q_{out} 的条件下测试， Q_{out} 为剂量均一性项下的气体流速。开启真空泵，将流量计连接到 L 型连接管处，调节流量控制阀使通过系统的稳定流量达到 Q_{out} ($\pm 5\%$)。在测试流量下，控制阀前后的压力比 (P_3/P_2) 应小于或等于 0.5，即控制阀内形成临界气流。如未形成临界气流，可更换更大功率的真空泵或重新测定流量。关闭真空泵。

除另有规定外，按照药品说明书操作。开启真空泵，关闭双向电磁阀，将粉雾剂的吸嘴与适配器相连，保持水平，开启双向电磁阀至所需时间， T ($\pm 5\%$) (剂量均一性项下的测试时间)，抽吸粉末至装置中。重复此过程直至完成规定吸数。抽吸次数应尽可能少，一般不超过 10 次，抽吸的次数应能保证微细粒子剂量测定结果的准确度和精密度。

拆除撞击器，取下 L 型连接管和吸嘴适配器，除另有规定外，用各品种项下规定的溶剂清洗，并定量稀释至适当体积。小心取下预分离器，将预分离器内的溶液转移至适当体积的量瓶内，用适当体积的溶剂清洗预分离器，合并洗液，并用溶剂稀释至刻度。松开手柄，打开撞击器，将托盘与收集杯一同取下，分别定量收集每一收集杯内的药物并定量稀释至适当体积。

采用各品种项下规定的分析方法，测定各溶液中的药量。

3. 供雾化用的液体制剂吸入液体制剂

为保证 15L/min 流速下雾化气溶胶中的活性物质能被定量回收，除 MOC 外还用使用滤纸，滤纸置于 MOC 下（撞击器内部）或置于撞击器外部的滤纸装置中，用于捕获最后粒径筛分层级未能收集的微细粒子，装置中无需加装预分离器。

将组装好的撞击器与 L 型连接管在冷却装置 (5℃) 中预冷至少 90 分钟，从冷却装置中取出后 5 分钟内开始测定。其他经过验证的方法也可适用，如在可稳定控温的冷却柜中进行测定。

按规定的压力及流速，组装带有驱动气流（通常为空气或氧气）或压缩机的雾化装置。需确保在压力条件下供气管路不会脱离雾化装置。按药品说明书，将一定体积的药品放入雾化装置中。

从冷却装置中取出撞击器，连上 L 型连接管，并将撞击器或外部滤纸装置的出口与真空泵连接。开启真空泵，将流量计与 L 型连接管相连，调节流量控制阀使 L 型连接管进口

的气体流速为 15L/min ($\pm 5\%$)，取下流量计。

按实际使用方向放置雾化装置，将吸嘴连接至 L 型连接管，必要时使用吸嘴适配器保证连接气密性。开启驱动气流或压缩机，雾化预设时间 T_0 。关闭驱动气流或压缩机，将雾化装置从 L 型连接管上取下，关闭真空泵。拆除撞击器，除另有规定外，用各品种项下规定的方法测定 L 型连接管、各层级和附加滤纸或外部滤纸装置收集的活性物质质量。

判定与结果判断

根据溶液的分析结果，计算~~每喷/嗽在各层的沉积量与每嗽在导管，吸嘴适配器与预分离器~~在吸嘴适配器、L 型连接管预分离器（如使用）及各层级的沉积量。

从最后的收集部位（滤纸或 MOC）开始，计算每一层的累积质量，根据每一层的截止直径，用插值法计算小于一定空气动力学直径的雾滴（粒）中药物的质量的药量，即微细粒子剂量。