

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0081-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.016



# 吸入气雾剂递送剂量均一性考察抽样方案对比分析\*

晏菊姣<sup>1</sup>, 耿颖<sup>2△</sup>, 魏宁漪<sup>2</sup>, 李苗<sup>1</sup>, 陈华<sup>2</sup>

(1. 湖北省武汉药品医疗器械检验所·国家药品监督管理局药物制剂质量研究与控制重点实验室, 湖北 武汉 430075; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要:**目的 比较吸入气雾剂递送剂量均一性考察中不同抽样方案的差异。方法 汇总2020年版《中国药典(四部)》(简称ChP)、《European Pharmacopoeia 11.0 (Volume I)》(简称EP)/《British Pharmacopoeia 2023 (Volume III)》(简称BP)、《USP-NF online 2024》(简称USP)及我国进口药品注册标准(简称JX)中吸入气雾剂递送剂量均一性考察的抽样方案和判定标准。以硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂为例,按ChP及USP抽样方案分别测定4家企业(企业A,B,C,D)6批样品的递送剂量均一性。采用蒙特卡洛模拟法进行数据模拟,并绘制工作特性曲线。结果 按ChP抽样方案,样品的递送剂量均一性均符合规定;按USP抽样方案,仅企业C有1批样品的平均递送剂量不符合规定(低于70 μg),且与企业D样品比较差异显著( $P < 0.05$ )。ChP的工作特性曲线较其他3种判定标准更宽,接受区域更广;EP/BP与JX抽样方案第一阶段接受概率和总接受概率均较接近;USP与JX抽样方案在标准差较小( $\leq 6$ )时几乎相同,随着标准差的增大,前者的第一阶段接受概率和总接受概率下降程度更显著,在标准差 $\geq 10$ 的情况下,其总接受概率 $< 90\%$ 。结论 不同抽样方案对吸入气雾剂递送剂量均一性的接受概率存在一定差异,USP较ChP,EP/BP,JX对变异较大的产品容忍度更低。

**关键词:**吸入气雾剂;药典;递送剂量均一性;抽样方案;工作特性曲线;蒙特卡洛模拟法

## Comparative Analysis of Sampling Plans for Delivered Dose Uniformity Investigation of Inhalation Aerosol

YAN Jujiao<sup>1</sup>, GENG Ying<sup>2</sup>, WEI Ningyi<sup>2</sup>, LI Miao<sup>1</sup>, CHEN Hua<sup>2</sup>

(1. Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control · NMPA Key Laboratory for Quality Research and Control of Drug Products, Wuhan, Hubei, China 430075; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 102629)

**Abstract: Objective** To compare the differences of different sampling plans in the delivered dose uniformity investigation of inhalation aerosol. **Methods** The sampling plans and criteria of investigating the delivered dose uniformity of inhalation aerosol in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV, referred to as the ChP), the *European Pharmacopoeia 11.0* (Volume I, referred to as the EP) / the *British Pharmacopoeia 2023* (Volume III, referred to as the BP), the *USP-NF online 2024* (referred to as the USP) and the China's import drug registration standards (referred to as the JX) were summarized. Taking Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol as an example, the delivered dose uniformity of six batches of samples from four manufacturers (manufacturers A, B, C, D) was determined based on the sampling plans of the ChP and the USP. The Monte Carlo simulation method was used for data simulation, and the operating characteristic curves were drawn. **Results** Based on the ChP sampling plan, the delivered dose uniformity of samples all met the regulations. Based on the USP sampling plan, the average delivered dose of only one batch of sample from manufacturer C did not meet the regulations (less than 70 μg), and the difference was significant compared to the samples from manufacturer D ( $P < 0.05$ ). The operating characteristic curves of ChP were wider and the acceptance areas were larger than those of other three criteria. The acceptance probability in the first stage and total acceptance probability of EP / BP sampling plan were similar to those of JX sampling plan. The acceptance probability in the first stage and total acceptance probability of USP and JX sampling plans were almost identical when the standard deviation was small ( $\leq 6$ ), while as the standard deviation increased, the above two probabilities of the former decreased more significantly, and its total acceptance probability was  $< 90\%$  when the standard deviation was  $\geq 10$ . **Conclusion** There is a certain difference in the acceptance probability of delivered dose uniformity of inhalation aerosol among different sampling plans, and the USP has a lower tolerance for products with greater variability compared to the ChP, EP / BP and JX.

**Key words:** inhalation aerosol; pharmacopoeia; delivered dose uniformity; sampling plan; operating characteristic curve; Monte Carlo simulation method

\*基金项目:湖北省药品监督管理局科研项目[20200114]。

第一作者:晏菊姣,女,硕士,主任药师,研究方向为药品质量标准,(电子信箱)15507964@qq.com。

△通信作者:耿颖,女,博士,副研究员,研究方向为药品检验检定和质量控制的统计学分析,(电子信箱)gengying@nifdc.org.cn。

吸入气雾剂是指原料药或原料药和附加剂与适宜抛射剂共同封装于具有定量阀门系统和一定压力的耐压容器中,形成溶液、混悬液或乳液,使用时借助抛射剂的压力,将内容物呈雾状物喷出而用于肺部吸入的制剂<sup>[1]</sup>。大多为多剂量贮库型定量阀门气雾剂,为“药械合一”的复杂制剂,每次仅释放1个剂量。递送剂量是指1个单位剂量的药物从吸入制剂的口含器中释放出的药物量,是评估患者可能吸入药物剂量的重要指标。递送剂量均一性反映同一批次产品罐内、罐间递送剂量的差异,通过检测多个揀次点的释药剂量,以确认吸入制剂在整个使用过程中不同给药揀次间的递送剂量是否具有均一性。通过递送剂量及递送剂量均一性检查,可保证制剂在使用过程中递送药物剂量的准确性,从而避免单次给药剂量过高或过低引起安全性或有效性问题。2020年版《中国药典(四部)》(简称ChP)通则0111吸入制剂<sup>[1]</sup>、《European Pharmacopoeia 11.0(Volume I)》<sup>[2]</sup>(简称EP)及《British Pharmacopoeia 2023(Volume III)》<sup>[3]</sup>(简称BP)均要求控制罐内及罐间递送剂量的均一性,《USP-NF online 2024》<sup>[4]</sup>(简称USP)吸入气雾剂项下要求控制递送剂量的均一性。目前,对于递送剂量均一性的抽样原则和判定标准,均采用两阶段计数型判定法(其中EP和BP的抽样方案和判定标准均相同)。ChP和EP/BP通常为10-30法;USP在不同的各论项下曾见20-60法<sup>[5]</sup>,在我国进口药品注册标准(简称JX)中偶见20-40法<sup>[6-8]</sup>。上述方法规定的限度不同,造成判定标准不统一,给检验及审评工作带来了困惑和挑战。鉴于此,本研究中以硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂为例,采用ChP通则0111项下单位剂量取样装置(DUSA),按ChP(EP及BP抽样方案与之类似)及USP抽样方案(JX抽样方案与之类似)分别测定不同企业硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的递送剂量均一性;汇总了ChP,EP/BP,USP,JX中吸入气雾剂递送剂量均一性的抽样方案和判定标准;采用蒙特卡洛数据模拟方法<sup>[9-10]</sup>进行数据模拟,并绘制工作特性曲线,以期为吸入气雾剂质量标准的制订、药品复核检验及药物评审提供参考。现报道如下。

## 1 递送剂量均一性测定

### 1.1 仪器与试剂

仪器:Ultimate 3000型高效液相色谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司,配有四元泵、在线脱气机、自动进样器、紫外检测器和Chromleon 7色谱工作站);XS205DU型电子天平(精度为0.01mg),SevenEasy型pH计,均购自瑞士Mettler Toledo公司。

试剂:硫酸沙丁胺醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100328-201804,含量99.4%);硫酸沙丁

胺醇吸入气雾剂[企业A,B,C各1批,企业D(原研)3批,编号分别为a,b,c,d<sub>1</sub>,d<sub>2</sub>,d<sub>3</sub>];甲醇为色谱纯,磷酸二氢钠、磷酸为分析纯,水为纯化水(实验室自制)。

### 1.2 方法与结果

#### 1.2.1 色谱条件<sup>[11-13]</sup>

色谱柱:Hypersil BDS C<sub>18</sub>柱(200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.08 mol/L磷酸二氢钠溶液(用磷酸调pH至3.10±0.05)-甲醇(85:15,V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:276 nm;柱温:25℃;进样量:100 μL。

#### 1.2.2 溶液制备

对照品溶液:取硫酸沙丁胺醇对照品适量,精密称定,加流动相溶解并稀释成质量浓度为1 μg/mL的溶液,即得。

供试品溶液:(1)ChP方案。(1)罐内供试品溶液。取样品1罐,充分振摇,弃去3揀,收集1揀,用流动相清洗回收橡胶接头、滤纸及DUSA内部,合并洗液,置100 mL容量瓶中,用流动相定容,摇匀,过滤,即得第1揀的供试品溶液。按上述步骤同法制备第2,3揀的供试品溶液。弃去94揀(第4~97揀),取下药罐,用甲醇冲洗阀门及驱动器,充分干燥,弃去2揀(第98,99揀),同法制备第100~103揀的供试品溶液。再弃去92揀(第104~195揀),取下药罐,用甲醇冲洗阀门及驱动器,充分干燥,弃去2揀(第196~197揀),同法制成第198,199,200揀的供试品溶液。(2)罐间供试品溶液。取同一批样品10罐,按“罐内”供试品溶液制备方法操作,按表1(其中USP与JX抽样方案同时适用于罐内与罐间)方法取样。(2)USP方案。取同一批样品10罐,充分振摇,按表1方法操作,弃去3揀,每罐均制备首揀和末(第200)揀的供试品溶液(共20个)。

#### 1.2.3 方法学考察

系统适用性试验:精密吸取1.2.2项下对照品溶液和供试品溶液各适量,按1.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置有吸收峰。理论板数按硫酸沙丁胺醇峰计不低于3000,分离度大于1.5,基线分离良好。详见图1。

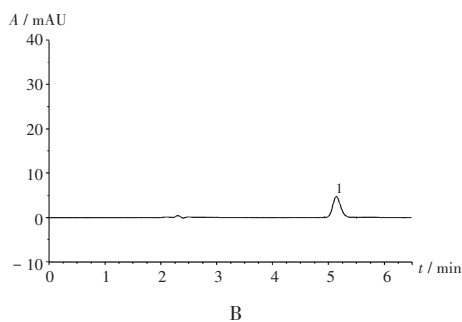
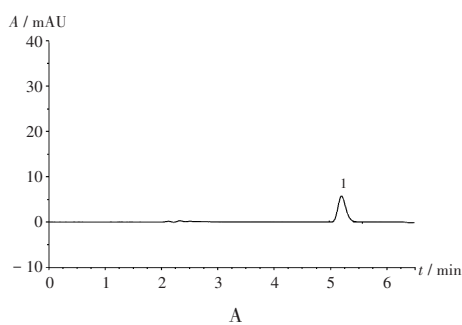
线性关系考察:取硫酸沙丁胺醇对照品适量,加入流动相溶解,稀释成质量浓度分别为0.2,0.5,1.0,2.0,5.0,10.0 μg/mL的系列对照品溶液。取适量,按1.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度(X,μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.7584X + 0.0256$ ( $r = 1.0000, n = 6$ )。结果硫酸沙丁胺醇质量浓度在0.212~10.6 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察:取1.2.2项下对照品溶液

表1 不同递送剂量均一性考察抽样方案及判定标准

Tab. 1 Different sampling plans and criteria of delivered dose uniformity investigation

项目	ChP(10-30法)	EP/BP(10-30法)	USP(20-60法)	JX(20-40法)
罐内递送剂 量均一性	采用DUSA收集装置,抽气流速为28.3 L/min, 同ChP 取样品1罐,收集前3撤+中4撤+后3撤 (共10撤)	同ChP	采用DUSA收集装置或专用分液漏斗取样装置,抽气流速为28.3 L/min或30 L/min, 取10罐样品,均收集首撤和末撤(共20撤)	采用专用分液漏斗取样装置,抽气流速为20 L/min,取10罐样品,均收集首撤和末撤(共20撤)
罐间递送剂 量均一性	采用DUSA收集装置,抽气流速为28.3 L/min, 同ChP 取样品10罐,3罐收集首撤,4罐收集中撤, 3罐收集末撤(共10撤)	同ChP	同ChP	同ChP
判定标准	罐内(间)应符合:1)10个测定结果中,不少于9个在平均值的75%~125%,且全部在平均值的65%~135%;2)10个测定结果中,若2~3个超出平均值的75%~125%,另取2罐(罐内)或20罐(罐间)供试品测定,30个测定结果中,不多于3个超出平均值的75%~125%,且均在平均值的65%~135%。除另有规定外,平均值应为递送剂量标示量的80%~120%	罐内(间)应符合:1)10个测定结果中,不少于9个在平均值的75%~125%,且全部测定值在平均值的65%~135%;2)10个测定结果中,若2~3个超出平均值的75%~125%,另取2罐(罐内)供试品测定,30个测定结果中,不多于3个超出平均值的75%~125%,且全部在平均值的65%~135%。平均值应为递送剂量标示量的85%~115%	具体见各品种项下,以丙酸氟替卡松吸入雾剂(规格为每撤110 μg)为例。10个首撤,10个末撤,平均值均应为递送剂量标示量的85%~115%;不多于2个超出平均值的80%~120%,且均为标示量的75%~125%,可判为符合规定,否则应另取20罐复试。初试、复试的30个首撤,30个末撤的平均值均应为递送剂量标示量的85%~125%;60个测定结果中不多于6个超出平均值的80%~120%,且均为标示量的75%~125%,可判为符合规定	具体见各品种项下,以硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂为例。10个首撤,10个末撤,平均值均为递送剂量标示量的85%~115%;不多于2个超出平均值±25%,且无超出平均值±35%的,可判为符合规定。若20个测定结果中有3~4个超出平均值±25%,但无1个超出平均值±35%,应另取10罐复试。初试、复试的40个测定结果超出平均值±25%的不多于4个,且无超出平均值±35%的,可判为符合规定



1. 硫酸沙丁胺醇

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Salbutamol sulfate

A. Reference solution B. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

适量,逐级稀释,按1.2.1项下色谱条件进样测定,以信噪比( $S/N$ )为3和10时待测成分的质量浓度分别为检测限和定量限。结果硫酸沙丁胺醇的检测限、定量限分别为0.01, 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

精密度试验:取1.2.2项下对照品溶液适量,按

1.2.1项下色谱条件进样测定6次,记录峰面积。结果硫酸沙丁胺醇峰面积的RSD小于2% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取样品( $d_1$ )适量,按1.2.2项下方法制备供试品溶液,分别于室温下放置0, 2, 4, 8, 24, 48 h时按1.2.1项下色谱条件进样测定。结果硫酸沙丁胺醇峰面积的RSD小于2% ( $n=6$ ),表明供试品溶液在室温下放置48 h内基本稳定。

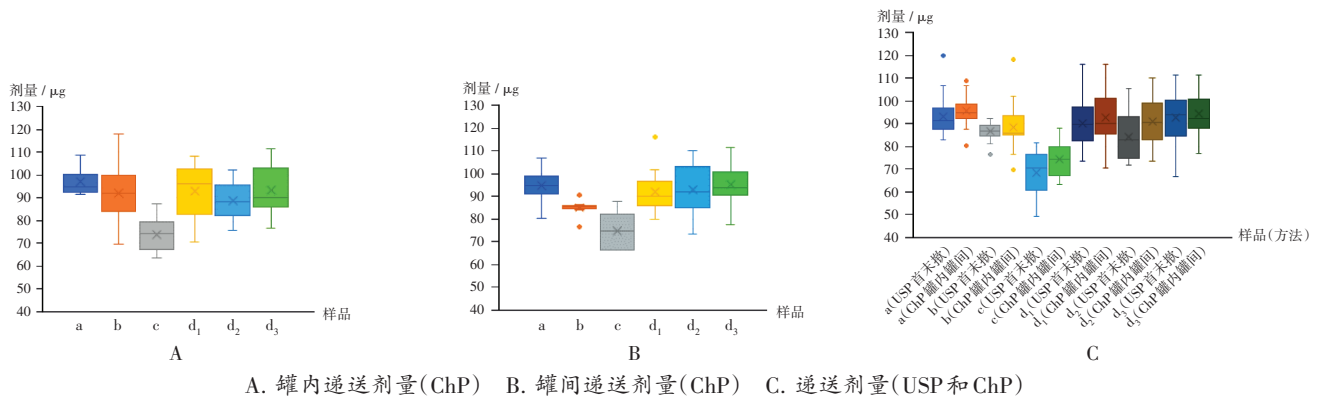
#### 1.2.4 递送剂量测定

取样品各适量,按1.2.2项下方法制备供试品溶液,按1.2.1项下方法进样测定。结果显示,根据表1判定标准,按ChP抽样方案6批样品的递送剂量均一性均符合规定;按USP抽样方案仅样品c的平均递送剂量不符合规定(低于70  $\mu\text{g}^{[13]}$ ),且与企业D样品比较差异显著( $P < 0.05$ )。详见图2。

#### 2 递送剂量均一性判定标准数据模拟

EP/BP和ChP第一阶段通常规定样本量为10撤,USP和JX均为20撤;第一阶段通常规定平均值在标示量的一定范围内,且结果超出平均值一定范围的数量不得超过规定数目,否则进入第二阶段。EP/BP和ChP第二阶段通常规定样本量为20撤,USP为40撤,JX为20撤;第二阶段通常根据2个阶段的结果共同判定,平均值在标示量的一定范围内,且结果超出平均值一定范围的数量不得超过规定数目,否则判为不符合规定。

参考文献[14-19],采用R语言4.0.0版、通过程序编写,模拟了真实批次标示递送剂量为100.0%,真



A. 罐内递送剂量(ChP) B. 罐间递送剂量(ChP) C. 递送剂量(USP和ChP)

图2 不同企业样品按不同抽样方案递送剂量测定结果

A. Within - tank delivered dose (ChP) B. Between - tank delivered dose (ChP) C. Delivered dose (USP and ChP)

Fig. 2 Results of delivered dose determination of samples from different manufacturers based on different sampling plans

实生产平均值的75.0%~125.0%,标准差( $\sigma$ )为1~12的正态分布数据。分别采用表1中4种判定标准,估算第一阶段的接受概率及总接受概率,生成工作特性曲线。步骤:采用计算机从具有规定平均值和标准差的正态分布中随机生成10 000次10或20个第一阶段数据集;计算通过第一阶段判定标准数据的比例,估算第一阶段的接受概率。对于未通过第一阶段测试的数据集,从同一正态分布数据中随机生成20或40个第二阶段数据。合并通过第一阶段和第二阶段的数据集,分别采用上述4种判定标准,计算通过第二阶段数据集的比例来估算第二阶段的接受概率。总接受概率=第一阶段接受概率+第二阶段接受概率。2个阶段的工作特性曲线详见图3[其中,黑色、红色、紫色、蓝色线分别为ChP, EP/ BP, JX, USP曲线;横坐标均代表递送剂量占平均递送剂量的百分比]。

由图3可知,对于具有较小变异性的批次( $\sigma$ 较小),若未能通过第一阶段,该批次通过第二阶段的概率仅有微小的增加;当批次的变异性增大时,第一阶段接受概率与总接受概率的差异随着 $\sigma$ 的增大而更显著。ChP的工作特性曲线较其他3种判定标准更宽,接受区域更广,故总体平均值的要求(平均值应为递送剂量标示量的80%~120%)较其他3种判定标准(平均值应为递送剂量标示量的85%~115%)较低;ChP与EP/ BP的判定标准第一阶段接受概率与总接受概率的差异较JX和USP略大,即如果某批样品未能通过第一阶段而进入第二阶段的测试,则30个样本量总体的通过概率比第一阶段的通过概率增加的程度而言,ChP和EP/ BP比JX和USP增加的程度略大。

总体而言,EP/ BP与JX第一阶段接受概率和总接受概率均较接近。USP与JX在 $\sigma$ 较小( $\leq 6$ )时几乎相同;随着 $\sigma$ 的增大,前者第一阶段接受概率和总接受概率的下降程度更显著;在 $\sigma \geq 10$ 的情况下,其总接受概率 $< 90\%$ ,

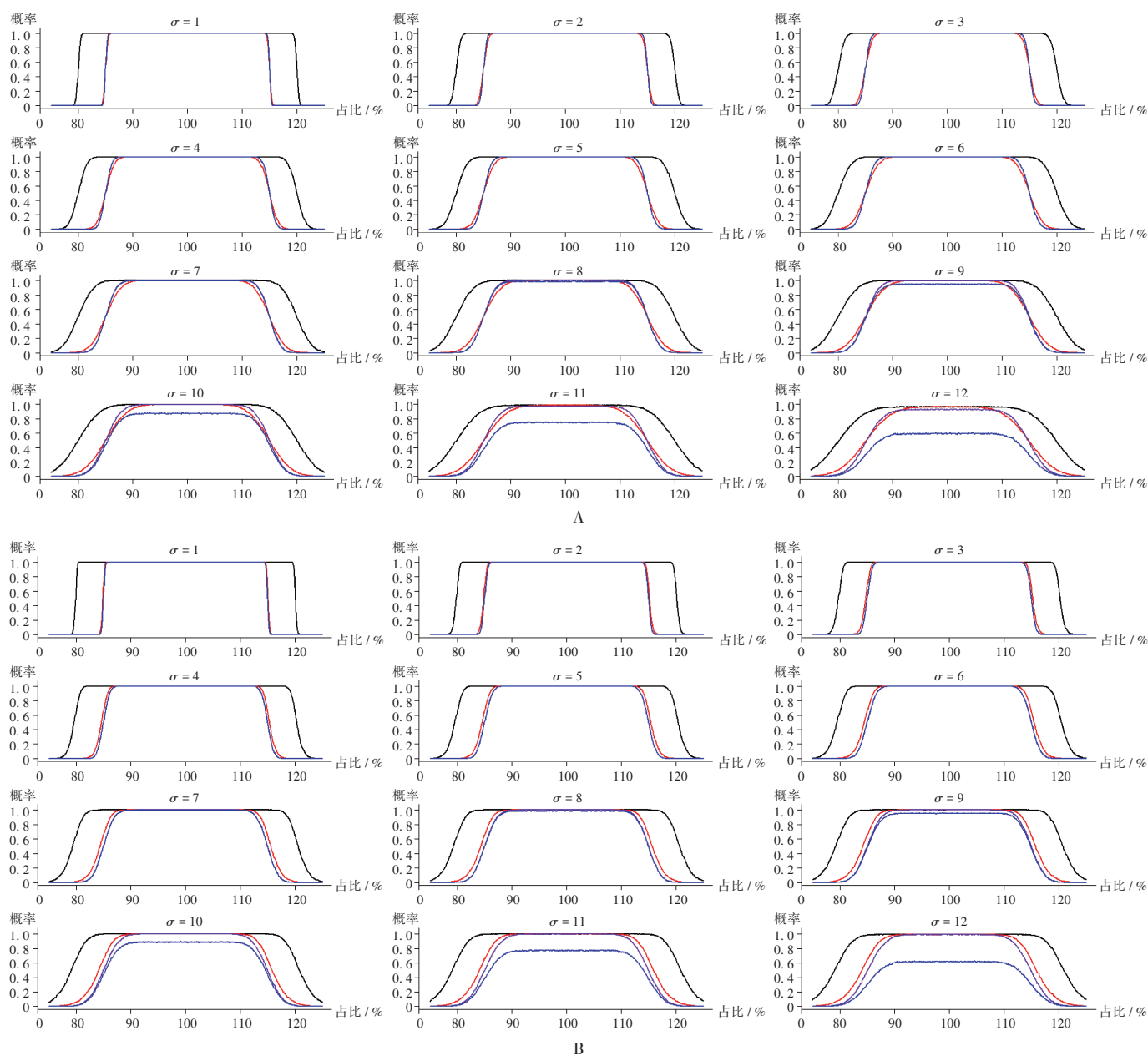
提示该方法对变异较大的产品容忍度较其他3种标准更低。

### 3 讨论

ChP通则0111吸入制剂中规定应评价吸入剂罐内和罐间的递送剂量均一性,采取10-30法抽样判定;USP采用20-60法,同时考虑了罐内和罐间的递送剂量均一性。工作特性曲线显示USP(20-60法)对变异较大的产品容忍度较其他3种标准更低。混悬型吸入气雾剂较复杂,递送剂量变异性较大,未掀的覆盖样本更多,有利于递送剂量均一性考察。故对于混悬型吸入气雾剂,建议按USP(20-60法)抽样方案及判定标准,以保证用药剂量的准确性。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 137.
- [2] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 11.0 (Volume I) [M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2023: 993 - 999.
- [3] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2023 (Volume III) [M]. London: The Stationery Office, 2023: 54 - 60.
- [4] The United States Pharmacopoeial Convention. USP - NF online 2024 [A / OL]. (2023 - 12 - 27) [2024 - 04 - 16]. [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M6156\\_08\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M6156_08_01).
- [5] The United States Pharmacopoeial Convention. USP - NF online 2024 [A / OL]. (2023 - 12 - 27) [2024 - 04 - 16]. [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M1113\\_04\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M1113_04_01).
- [6] JX20170230, 进口注册标准 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂[S].
- [7] JX20180159, 进口注册标准 沙美特罗替卡松吸入气雾剂[S].
- [8] JX20190073, 进口注册标准 丙酸氟替卡松吸入气雾剂[S].
- [9] 张 胜, 李田田, 瞿海斌, 等. 基于蒙特卡洛的中美药典含量均匀度检查法的比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(19): 2405 - 2410.
- [10] 耿 颖, 宁保明, 陈 华, 等. 中国药典通则与ICH Q4B有关



A. 第一阶段接受概率 B. 总接受概率

图3 2个阶段工作特性曲线

A. Acceptance probability in the first stage B. Total acceptance probability

Fig. 3 Operating characteristic curves of two stages

含量均匀度检查判定法比较[J]. 中国药师, 2022, 25(5): 878 - 883.

[11] 向云洁, 邓震, 沈清. HPLC测定吸入用硫酸沙丁胺醇溶液的含药量[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(S1): 1351 - 1353.

[12] 魏宁漪, 周颖, 陈翠翠, 等. 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂递送剂量测定方法比较[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(4): 405 - 408.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1585 - 1586.

[14] NOVICK S, CHRISTOPHER D, DEY M, et al. A two one-sided parametric tolerance interval test for control of delivered dose uniformity. Part 1 - characterization of FDA proposed

test[J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(3): 820 - 828.

[15] NOVICK S, CHRISTOPHER D, DEY M, et al. A two one-sided parametric tolerance interval test for control of delivered dose uniformity - part 2 - effect of Changing parameters[J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(3): 841 - 849.

[16] NOVICK S, CHRISTOPHER D, DEY M, et al. A two one-sided parametric tolerance interval test for control of delivered dose uniformity - part 3 - investigation of robustness to deviations from normality [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(3): 829 - 840.

[17] LARNER G, COOPER A, LYAPUSTINA S, et al. Challenges and opportunities in implementing the FDA default parametric