

痰热清吸入溶液中黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸3种代表性成分的雾化特性分析

刘梦娇¹, 臧琛¹, 刘绍勇², 张小利², 张木升², 王国华^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 上海凯宝药业股份有限公司, 上海 201000)

[摘要] 目的: 考察雾化器不同角度对痰热清吸入溶液递送速率及递送总量的影响, 为该制剂的临床用药提供参考。方法: 选择黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸为指标成分, 采用PARI Boy SX型压缩雾化吸入器(配备红芯雾化杯), 配合BRS2000型呼吸模拟器, 考察雾化器不同角度(上15度, 下15度, 上30度, 下30度, 偏15度, 偏30度, 垂直)对痰热清吸入溶液递送速率、递送总量的影响; 选取成人、儿童、幼童及婴儿4种呼吸模式, 测定痰热清吸入溶液中3种代表性成分的递送速率及递送总量。结果: 在相同雾化时间内, 雾化器不同角度对痰热清吸入溶液中咖啡酸和熊去氧胆酸的递送速率、递送总量影响不大, 而对黄芩苷影响较大, 且在垂直角度下, 黄芩苷的递送速率、递送总量高于其他角度。在不同呼吸模式下, 药液中3种成分递送速率及递送总量有较大差异, 与其他呼吸模式相比, 成人呼吸模式下, 黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸递送速率和递送总量均最高, 递送速率分别为(555.5±16.61), (226.3±6.54), (26.1±0.32) μg·min⁻¹; 递送总量分别为(4 001.1±82.97), (1 754.9±63.73), (167.6±1.42) μg。结论: 雾化器的使用角度对痰热清吸入溶液的递送速率及递送总量有一定影响, 建议临床使用时应尽量保持垂直角度; 在4种呼吸模式下, 痰热清吸入溶液递送速率及递送总量不同, 提示临床应根据患者呼吸特点来调整雾化剂用量或雾化时间, 以保证临床用药的安全有效。

[关键词] 痰热清吸入溶液; 递送速率; 递送总量; 呼吸模式; 呼吸角度; 咖啡酸; 黄芩苷; 熊去氧胆酸

[中图分类号] R22; R24; R28; Q412; O657.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0137-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200846

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191230.1817.003.html>

[网络出版日期] 2019-12-31 13:48

Atomization Characteristics of Baicalin, Ursodeoxycholic Acid and Caffeic Acid in Tanreqing Inhalation Solution

LIU Meng-jiao¹, ZANG Chen¹, LIU Shao-yong², ZHANG Xiao-li², ZHANG Mu-sheng², WANG Guo-hua^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Shanghai Kaibao Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of different angles of atomizer on the delivery rates and total delivery quantities of Tanreqing inhalation solution, so as to provide reference for the clinical use of this preparation. **Method:** Taking baicalin, ursodeoxycholic acid, caffeic acid as indexes, PARI Boy SX compression atomization inhaler (equipped with red core atomizing cup) and BRS2000 respiratory simulator were used, the effects of different angles of the atomizer (upper 15 degree, lower 15 degree, upper 30 degree, lower 30 degree, partial 15 degree, partial 30 degree, vertical) on the delivery rates and total delivery quantities of Tanreqing inhalation solution were investigated. The respiratory patterns of adults, children, infants and young children were selected to determine the delivery rates and total delivery quantities of three components in Tanreqing inhalation solution. **Result:** In the same atomization time, the delivery rates and the total delivery

[收稿日期] 20191028 (020)

[第一作者] 刘梦娇, 在读博士, 从事中药新剂型与新药研究, Tel: 010-64087445, E-mail: 15811480877@163.com

[通信作者] * 王国华, 博士, 副研究员, 从事中药新剂型与新药研究, Tel: 010-64087445, E-mail: ghwang@icmm.ac.cn

quantities of caffeic acid and ursodeoxycholic acid in Tanreqing inhalation solution were not significantly affected by the atomizer from different angles, but significantly affected baicalin. At the vertical angle, the delivery rate and total delivery quantity of baicalin were higher than the other angles. Under different respiratory modes, there were significant differences in the delivery rates and total delivery quantities of these three components in the inhalation solution. Compared with other respiratory modes, the delivery rates and total delivery quantities of baicalin, ursodeoxycholic acid and caffeic acid were the highest in the adult respiratory mode, with delivery rates of (555.5 ± 16.61) , (226.3 ± 6.54) , (26.1 ± 0.32) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ and total delivery quantities of $(4\ 001.1 \pm 82.97)$, $(1\ 754.9 \pm 63.73)$, (167.6 ± 1.42) μg , respectively. **Conclusion:** The use angle of atomizer has a certain effect on the delivery rate and total delivery quantity of Tanreqing inhalation solution, so it is suggested that the vertical angle should be kept as far as possible in clinical use. Under the four respiratory patterns, the delivery rate and total delivery quantity of Tanreqing inhalation solution are different, suggesting that the atomization dose or atomization time should be adjusted according to the respiratory characteristics of the patients to ensure the safety and effectiveness of clinical medication.

[Key words] Tanreqing inhalation solution; delivery rate; total delivery quantity; respiratory pattern; respiratory angle; caffeic acid; baicalin; ursodeoxycholic acid

雾化吸入治疗被世界卫生组织推荐为呼吸道疾病的首选疗法^[1],痰热清吸入溶液以痰热清注射液改变给药途径而命名,主要由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘组成,具有清热、化痰、解毒的疗效,临床上用于风温肺热病属痰热阻肺证、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作以及上呼吸道感染等^[2-3]。与静脉注射相比,雾化吸入给药可使其有效成分直达呼吸道部位,增加呼吸道药物浓度、提高疗效,并降低全身血药浓度、降低全身不良反应风险^[4]。

影响雾化吸入给药疗效的因素有很多,如雾化器种类(压缩或射流式、振动筛网式和超声式雾化器)不同、雾化机制不同、药物的体外沉积存在差异^[5-7];在临床儿童雾化治疗中,雾化杯、气流流速对递送剂量有一定影响^[8];患者体位也可影响药物的疗效,左右卧位交替,可显著改善根尖沉积,而不会对整体沉积造成实质性损害^[9];气雾颗粒大小、气道孔径、吸入时间等多种因素对药物的吸收也有不同影响^[10-11];此外,中药复方成分复杂,适用人群不同,临床上用法用量差异较大,不良反应的发生率也呈上升趋势^[12-13]。因此,在雾化给药中应充分考察各种因素对药雾的沉积影响,尤其雾化器使用方法及不同人群呼吸模式,以保证临床用药的安全有效。

本实验采用BRS2000型呼吸模拟器,考察雾化器不同角度对痰热清吸入溶液递送速率及递送总量的影响,测定成人、儿童、幼童及婴儿不同呼吸模式下痰热清吸入溶液中3种代表成分黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸的递送速率和递送总量,以期为该

制剂的临床合理用药提供参考。

1 材料

Boy SX型压缩雾化吸入器(德国百瑞公司,配备红芯雾化杯),1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司),2695型高效液相色谱仪(美国Waters公司),6000型蒸发光检测器[美国奥泰科技(中国)有限公司],BRS2000型呼吸模拟器(英国Copley Scientific公司),Vortex-Genie2型涡旋振荡器(美国Scientific Industries公司),XP05型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

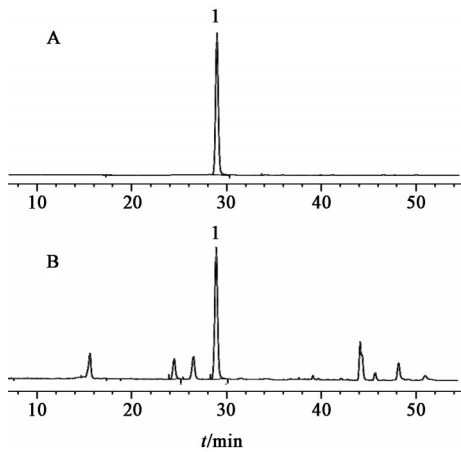
痰热清吸入溶液(上海凯宝药业股份有限公司,批号1804801),黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110885-200102,110715-201318,110755-9003,纯度均>98%),水为屈臣氏去离子水,乙腈、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 咖啡酸的含量测定

2.1.1 色谱条件 Agilent SB-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),采用流动相乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~20 min,5%~10%A,洗脱流速选择0.8 mL·min⁻¹;20~30 min,10%A,洗脱流速选择0.8 mL·min⁻¹;30~35 min,10%~18%A,洗脱流速0.8~1 mL·min⁻¹;35~60 min,18%A,洗脱流速1 mL·min⁻¹),柱温30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长325 nm,进样量10 μL 。按外标法以峰面积计算样品中咖啡酸含量,理论板数按咖啡酸峰计算>3 000,见图1。

2.1.2 对照品的制备 称取咖啡酸对照品适量,



A. 对照品; B. 供试品; 1. 咖啡酸

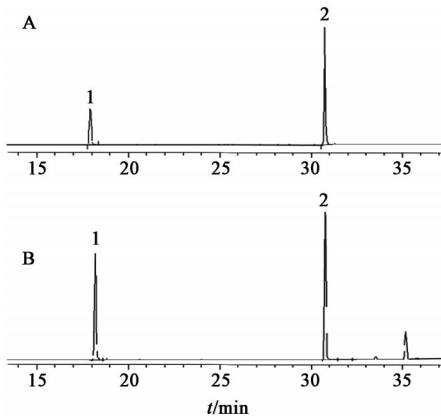
图1 痰热清吸入溶液中咖啡酸的HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of caffeic acid in Tanreqing inhalation solution

加50%甲醇制成 $39.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 摇匀, 即得。

2.2 黄芩苷、熊去氧胆酸的含量测定

2.2.1 色谱条件 Welch XB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相乙腈(A)-0.05% 三氟乙酸水溶液(B)梯度洗脱(0~24 min, 10%~42%A; 24~30 min, 42%~74%A; 30~40 min, 74%~90%A), 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 蒸发光检测器(ELSD)检测参数为漂移管温度 $95 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 流速 $2.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 增益值2, 进样量 $20 \text{ } \mu\text{L}$ 。按外标法以峰面积计算样品中黄芩苷、熊去氧胆酸含量, 理论板数按黄芩苷峰计算 >1000 , 见图2。



A. 对照品; B. 供试品; 1. 黄芩苷; 2. 熊去氧胆酸

图2 痰热清吸入溶液中黄芩苷、熊去氧胆酸的HPLC

Fig. 2 HPLC chromatograms of baicalin and ursodeoxycholic acid in Tanreqing inhalation solution

2.2.2 对照品溶液的制备 取黄芩苷、熊去氧胆酸对照品适量, 精密称定, 加入丙二醇及甲醇适量, 超声(功率250 W, 频率40 kHz)使其完全溶解, 放冷, 加甲醇稀释成质量浓度分别为 $0.5, 0.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的

混合对照品溶液, 摇匀, 即得。

2.3 雾化吸入递送速率和递送总量的测定^[14] 精密量取痰热清吸入溶液2 mL, 置于雾化杯中, 见图3。分别在雾化杯不同角度(上15度, 下15度, 上30度, 下30度, 偏15度, 偏30度, 垂直)下进行测试。将呼吸模拟器设定为成人呼吸模式, 见表1。开启呼吸模拟器, 将雾化器的工作时间设定为2 min, 在呼吸循环的起始时启动雾化器, 雾化结束后, 关闭雾化器。取出滤膜①置于50 mL离心管中, 加入适量50%乙醇, 涡旋60 s。更换新滤膜, 标记为滤膜②, 启动设备继续雾化药液至完全(约9 min), 关闭雾化器。取出滤膜②和③分别置于50 mL离心管中, 加入适量50%乙醇, 涡旋60 s。样品溶液用 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 按2.1.1及2.2.1项下色谱条件进行HPLC测定。按外标法以峰面积计算药液中黄芩苷、熊去氧胆酸、咖啡酸的含量, 每个角度平行测定3次, 结果发现咖啡酸及熊去氧胆酸的递送速率及递送总量差异较小, 而在垂直角度下, 黄芩苷的递送速率及递送总量的含量较高, 见图4, 5。

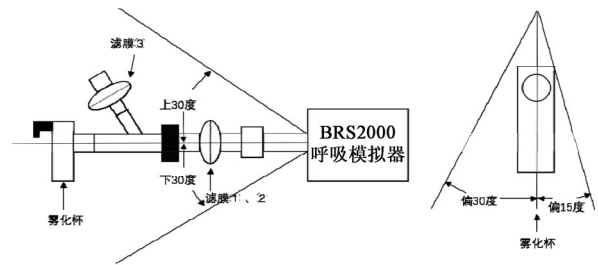


图3 递送速率和递送总量的检测装置

Fig. 3 Device for measuring delivery rate and total delivery quantity

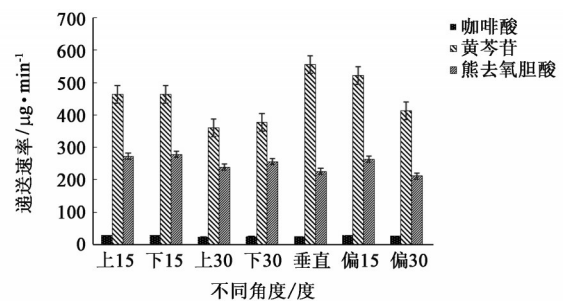


图4 不同装置角度下痰热清吸入溶液中3个指标成分的递送速率($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Delivery rates of three ingredients in Tanreqing inhalation solution under different respiratory angles($\bar{x} \pm s, n=3$)

递送速率为滤膜①收集的活性物质的量与收集时间(2 min)相比; 递送总量为滤膜①和滤膜②收集的活性物质的质量; 滤膜③所收集的活性物质为

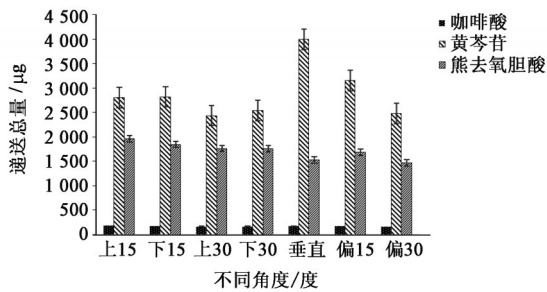


图5 不同装置角度下痰热清吸入溶液中3个指标成分的递送总量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 5 Total delivery quantities of three ingredients in Tanreqing inhalation solution under different respiratory angles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

呼出总量;药杯残留为雾化后残留在雾化杯中活性物质的质量。按上述方法分别设定成人、儿童、幼童及婴儿4种呼吸模式,见表1;平行测定3次,见表2。结果表明在不同模式下,痰热清吸入溶液中各指标成分的递送速率及递送总量存在一定差异。

表1 不同呼吸模式的参数设定

Table 1 Parameters of different respiratory patterns

呼吸模式	潮气量/mL	呼吸频率/次	吸呼比
成人	500	15	1:1
儿童	155	25	1:2
幼童	50	30	1:3
婴儿	25	40	1:3

注:吸呼比表示1个呼吸循环吸入与呼吸的时间比;呼吸频率表示1 min内呼吸循环的次数。

表2 不同呼吸模式下痰热清吸入溶液中咖啡酸的递送数据($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Delivery data of caffeic acid in Tanreqing inhalation solution under different respiratory patterns ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	呼吸模式	递送速率/ $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	递送总量/ μg	呼出总量/ μg	药杯残留/ μg
咖啡酸	成人	26.1±0.32	167.6±1.42	84.9±1.12	104.9±6.67
	儿童	9.5±0.03	73.1±0.31	98.3±0.31	98.1±0.26
	幼童	3.6±0.01	31.1±0.14	103.6±0.27	110.5±0.17
	婴儿	6.1±0.01	44.2±0.51	123.5±2.22	106.6±0.22
黄芩苷	成人	555.5±16.61	4 001.1±82.97	1 724.3±18.71	2 166.7±63.03
	儿童	270.9±14.89	2 021.2±83.12	2 656.7±64.57	2 157.2±112.60
	幼童	111.7±2.92	949.7±10.98	3 402.6±395.93	2 295.5±221.97
	婴儿	81.0±5.14	1 030.0±87.46	3 301.4±357.67	2 306.4±135.01
熊去氧胆酸	成人	226.3±6.54	1 754.9±63.73	149.8±5.19	237.2±4.35
	儿童	36.8±1.22	543.3±25.44	449.4±12.09	330.0±7.66
	幼童	3.1±0.05	57.4±0.51	339.9±25.28	166.2±4.09
	婴儿	3.9±0.03	178.7±13.93	686.3±76.93	349.2±26.32

胶因互相撞击沉积于大气道,导致肺内沉积量明显下降;当吸气容量恒定时,随潮气量的增加、吸气时

3 讨论

近年来,雾化吸入疗法在临床上用于呼吸道疾病治疗的报道逐年增多,但在使用过程中尚存在不规范之处,雾化器种类、使用方法、给药剂量等因素均会影响雾化吸入疗法的疗效,甚至导致疗效产生差异,说明对这些因素进行考察具有一定的临床意义。已有文献报道不同压缩式雾化器对痰热清吸入溶液体外沉积性能的影响^[5],本文重点考察了雾化器不同角度对痰热清吸入溶液递送速率、递送总量的影响,结果显示咖啡酸及熊去氧胆酸的递送总量差异不大,而在垂直角度下,黄芩苷的递送总量明显高于其他角度,说明雾化器的使用角度也是影响痰热清吸入溶液雾化特性的重要因素,在一定程度上可能会影响药物的治疗效果及起效速度,因此在临床使用时,建议医护人员应指导患者正确有效地使用雾化器,以保证临床疗效。

呼吸模式,包括吸气流量、气流形式、呼吸频率、吸气容积、吸呼时间比和吸气保持,也是影响雾化吸入疗法的一个重要因素,会直接影响气溶胶在呼吸道及肺中的沉积^[1]。本文研究结果显示,在成人模式下,痰热清吸入溶液中3种化学成分的递送总量明显高于其他人群,这可能与成人呼吸模式有关。慢而深的呼吸有利于气溶胶微粒在下呼吸道和肺泡沉积;呼吸频率快且吸气容积小时,肺内沉积较少;吸气流量过快,局部易产生湍流,促使气溶

间延长,深而慢的呼吸更有利于气溶胶的沉积。因此,临床使用痰热清吸入溶液时,应根据患者人群

呼吸特点,考虑雾化剂量、雾化时间长短等因素来调整用药,以保证临床用药的安全性和有效性。

本文考察了雾化器不同角度对痰热清吸入溶液递送速率及递送总量的影响,同时测定痰热清吸入溶液在不同呼吸模式下的递送速率及递送总量,可为该制剂的临床前研究提供实验依据。在临床中,患者气管黏膜的炎症、肿胀、痉挛,分泌物的滞留等,均有可能导致局部气道阻力增加,从而影响吸入的气溶胶在呼吸系统的递送、沉积和分布。因此,在后续研究中,本课题组将重点考察这些因素对痰热清吸入溶液雾化特性的影响,以期进一步为该吸入溶液临床合理用药提供参考。

[参考文献]

[1] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.

[2] 雷婷婷, 赵荣生. 雾化吸入给药的临床应用现状及研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(3): 1-5.

[3] 周雅阳, 张广平, 宋玲, 等. 痰热清吸入溶液的药效学评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 71-76.

[4] 韩丽华. 雾化吸入给药的应用现状及临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(8): 19-20.

[5] 李翠, 聂其霞, 杜学航, 等. 不同压缩式雾化器对痰热清吸入溶液体外沉积性能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 12-16.

[6] ZACCAGNINI M, ESQUINAS A M, KARIM H M R. In response to Galindo-Filho et al. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer during noninvasive

ventilation of COPD subjects: a few practical points [J]. *Resp Med*, 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.07.013.

[7] LONGEST W, SPENCE B, HINDLE M. Devices for improved delivery of nebulized pharmaceutical aerosols to the lungs [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, 32(5): 317-339.

[8] ARI A. Effect of nebulizer type, delivery interface, and flow rate on aerosol drug delivery to spontaneously breathing pediatric and infant lung models [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(11): 1735-1741.

[9] DENTICE R L, ELKINS M R, VERSCHUER J, et al. Side lying during nebulisation can significantly improve apical deposition in healthy adults and adults with mild cystic fibrosis lung disease: a randomised crossover trial [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 128.

[10] ALCOFORADO L, ARI A, BARCELAR J M, et al. Impact of gas flow and humidity on trans-nasal aerosol deposition via nasal cannula in adults: a randomized cross-over study [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): E320.

[11] 陈卉, 陈燕忠, 吕竹芬, 等. 吸入制剂中影响肺部沉积性能的因素 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(2): 220-222.

[12] 张敏, 金剑. 痰热清注射液不良反应文献分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(10): 13-15.

[13] 王双艳, 黄德红, 王春国. 痰热清注射液致不良反应38例系统分析 [J]. 河南中医, 2019, 39(2): 263-266.

[14] 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, 2015: 13-16.

[责任编辑 刘德文]