

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.021

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂稳定性研究

黄洁瑕^{1,2,3}, 肖海文^{1,2,3}, 雷春华¹, 王明巧^{1,2,3}, 廖晓凤⁴, 林文辉^{1,2,Δ}

(1. 广东同德药业有限公司, 广东 湛江 524018; 2. 国家中药现代化工程技术研究中心·药用植物油研究
< 湛江 > 分中心, 广东 湛江 524018; 3. 湛江市明德医药科技有限公司, 广东 湛江 524018; 4. 国家中药现
代化工程技术研究中心·艾草分中心, 广东 广州 510632)

摘要:目的 考察硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的稳定性。方法 根据《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》及硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂质量标准,以硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的性状、沙丁胺酮、有关物质、递送剂量均一性、微细粒子剂量、含量测定、微生物限度为指标进行考察,分别进行影响因素试验、加速试验和长期试验,通过观察各指标的变化评价制剂的稳定性,同时通过试验建立药品的有效期。结果 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂3批模拟上市包装,经影响因素试验、加速试验和长期试验,各项指标未见显著变化,符合质量标准要求。3批硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂样品的预测有效期均大于60个月。结论 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂各项指标在观测时间内符合要求,有效期暂定为24个月。

关键词:硫酸沙丁胺醇;吸入气雾剂;稳定性;高效液相色谱法

中图分类号:R917;R974⁺.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)05-0085-04

Study on the Stability of Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol

HUANG Jie Xia^{1,2,3}, XIAO Hai Wen^{1,2,3}, LEI Chun Hua¹, WANG Ming Qiao^{1,2,3}, LIAO Xiao Feng⁴, LIN Wen Hui^{1,2}

(1. Guangdong Tonde Pharmaceutical Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 2. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine Medicinal Plant Oil Research < Zhanjiang > Branch, Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 3. Zhanjiang Mingde Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 4. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine Artemisia argyi Research Branch, Guangzhou, Guangdong, China 510632)

Abstract: Objective To investigate the stability of salbutamol sulfate inhalation aerosol. **Methods** According to the Guidelines for the Stability Test of Raw Drugs and Preparations and the quality standard of salbutamol sulfate inhalation aerosol, the characteristics, albuterone, related substances, uniformity of delivered dose, fine particle dose, content measurement and microbial limits of salbutamol sulfate inhalation aerosol were used as indicators to conduct evaluations, and influencing factor test, accelerated test, and long-term test were performed. The stability of the preparation was evaluated by observing the changes in each indicator, and the validity period of the drug was established through the test. **Results** The three batches of salbutamol sulfate inhalation aerosol were simulated and packaged. After the influencing factors test, accelerated test and long-term test, the indicators did not change significantly and met with the quality standards. The three batches of salbutamol sulfate inhalation aerosol samples were all predicted to have a validity period of more than 60 months. **Conclusion** The indicators of salbutamol sulfate inhalation aerosol meet the requirements within the observation time, and the validity period is tentatively set at 24 months.

Key words: salbutamol sulfate; inhalation aerosol; stability; high performance liquid chromatography

第一作者:黄洁瑕,女,大学本科,中药学中级工程师,研究方向为药物开发,(电子信箱)573025628@qq.com。

Δ通信作者:林文辉,男,中药学中级工程师,研究方向为药物开发及质量控制,(电子信箱)492580075@qq.com。

患者临床观察[J]. 内科杂志,2017,12(4):558-559.

[6] FENG C, SU X, ZHOU X, et al. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis[J]. Exp Ther Med, 2015,9(4):1171-1177.

[7] 林淑瑜,甘惠贞,李玉堂,等. 注射用乌司他丁与2种常用溶剂在输液泵中的配伍稳定性考察[J]. 中国药房,2017,28(8):1041-1044.

[8] 贺明芳,罗怡君,彭七华,等. 不同剂量乌司他丁联合右美托咪定改善老年体外循环下瓣膜置换围术期心肺功能的价值[J]. 广东医学,2017,38(16):2548-2551.

[9] 曾菲,张成,杨雅莉,等. 不同溶媒配制鹿瓜多肽注射液的稳定性研究[J]. 西南国防医药,2018,28(3):225-227.

[10] 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,2015:113-115.

[11] 甘惠贞,林淑瑜,潘丹婷,等. 高效液相凝胶过滤色谱法测定注射用乌司他丁中乌司他丁的含量[J]. 医药导报,2017,28(8):1041-1044.

[12] 穆殿平,金文敏,任晓文. 配置环境及药物配伍对输液不溶性微粒的影响[J]. 天津药学,2015,37(6):13-16.

[13] 李耀荣,徐青青,莫玉芳,等. 静脉输液不溶性微粒监测体系的建立研究[J]. 中国药业,2011,20(19):40-42.

[14] 唐祺,吴妍,邓晓媚,等. 细辛脑注射液与6种常见输液配伍质量及稳定性考察[J]. 中国药业,2015,24(21):96-99.

[15] 曲毓平,许倍铭,张震华,等. 本院住院患者乌司他丁超说明书用药情况分析[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(8):639-642.

(收稿日期:2019-04-23)

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂是葛兰素史克公司产品万托林(Ventolin)的仿制品,临床主要用于缓解哮喘或慢性阻塞性肺部疾患(可逆性气道阻塞疾病)患者的支气管痉挛,及预防急性运动诱发的哮喘或其他过敏原诱发的支气管痉挛。制剂的稳定性不仅是评价制剂质量的重要指标,还是临床用药安全的重要保证,故制剂稳定性的考察尤为重要。本研究中根据2015年版《中国药典(四部)》(通则9001)的《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》及硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂质量标准^[1],以硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的性状、沙丁胺酮、有关物质、递送剂量均一性、微细粒子剂量、含量测定、微生物限度为指标进行考察,分别进行影响因素试验、加速试验和长期试验,通过观察各指标的变化评价制剂的稳定性^[2],以期为该制剂的生产、质量控制、储藏条件等后续研究提供参考^[3]。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UltiMate 3000 型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技<中国>有限公司);DHG-9070 型鼓风干燥箱,LHH-150GSP 型药品综合稳定性试验箱,均购自上海一恒科学仪器有限公司;AUW220D 型电子天平(上海右一仪器有限公司,十万分之一);安德森多级撞击器(ACI, Copley Controls 公司);BCD-215KS 型冰箱(青岛海尔股份有限公司)。

1.2 试药

沙丁胺酮对照品(批号为1437-069A2, Tlcpharm-chem 公司);硫酸沙丁胺醇对照品(批号为100328-200703)、硫酸特布他林对照品(批号为100273-2001202),均购自中国食品药品检定研究院;硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(批号分别为20160201, 20160202, 20160301, 广东同德药业有限公司);无水乙醇为分析纯;异丙醇、醋酸铵、磷酸、乙腈、甲醇、庚烷磺酸钠、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠均为色谱纯;屈臣氏蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 考察项目

2.1.1 性状

本品药液为白色或类白色混悬液。

2.1.2 有关物质

色谱条件:固定相为用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相为庚烷磺酸钠溶液[取庚烷磺酸钠2.87 g与磷酸二氢钾2.5 g,加水溶解并稀释至1 000 mL,用磷酸溶液(1→2)调节pH至3.65]-乙腈(78:22, V/V);流速为1.0 mL/min;检测波长为220 nm;进样量为20 μ L。

溶液制备:取本品1瓶,用乙醇将表面淋洗干净,冷冻10 min,取出,在铝盖上钻1个小孔,插入注射针头(勿与液面接触),放至室温,待抛射剂气化挥尽后,除去

铝盖,加流动相分次洗涤,合并洗液至50 mL容量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密量取1 mL,置100 mL容量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。取硫酸特布他林与硫酸沙丁胺醇适量,加流动相溶解并稀释制成每1 mL中各约含0.2 mg的溶液,作为系统适用性溶液。

2.1.3 沙丁胺酮

色谱条件:固定相为以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相为以异丙醇-0.1 mol/L醋酸铵缓冲液(pH=4.5, 1.5:98.5, V/V)为流动相A,异丙醇为流动相B,进行线性梯度洗脱(见表1);流速为1.0 mL/min;检测波长为276 nm;进样量为20 μ L。

表1 流动相梯度洗脱程序

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	100	0
5	100	0
20	86	14
30	86	14

溶液制备:取有关物质项下的供试品溶液作为供试品溶液。取沙丁胺酮对照品适量,精密称定,加水溶解并定量稀释成每1 mL中约含2.0 μ g的溶液,作为对照品溶液。

2.1.4 递送剂量均一性

取本品,按2015年版《中国药典(四部)》(通则0111)操作,照含量测定项下的方法测定。

2.1.5 微细粒子剂量

照2015年版《中国药典(四部)》(通则0951)中吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法操作,照含量测定项下的方法测定。

2.1.6 含量测定

色谱条件:固定相为用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相为磷酸盐缓冲液(取0.08 mol/L磷酸二氢钠溶液,用磷酸调节pH至3.10±0.05)-甲醇(85:15, V/V);流速为1.0 mL/min;检测波长为276 nm;进样量为20 μ L。

溶液制备:取本品,充分振摇,除去帽盖,试撒5次,用流动相淋洗套口,充分干燥后,倒置于已加入一定量流动相作为吸收液的适宜烧杯中,将套口浸入吸收液液面下(至少25 mm),撒射10次(注意每次撒射间隔5 s并缓缓振摇),取出,用流动相淋洗套口内外,合并吸收液与洗液,定量转移至100 mL容量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。取硫酸沙丁胺醇对照品适量,精密称定,加流动相溶解并定量稀释制成每1 mL中约含12 μ g的溶液,作为对照品溶液。

2.1.7 微生物限度

应符合非无菌产品微生物限度检查。按2015年版《中国药典(四部)》(通则1105、通则1106、通则1107)

微生物计数法和控制菌检查法项下有关的各项规定、非无菌药品微生物限度标准。1 mL 供试品中需氧菌总数不得超过 10^2 cfu, 霉菌和酵母菌数不得超过 10 cfu, 耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌不得检出。

2.2 影响因素试验^[4-7]

高温试验:取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(批号为20160201), 60℃温度下放置 10 d, 于第 5 天和第 10 天取样检验。结果见表 2。

高湿试验:取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(批号为20160201), 置恒湿密闭容器中, 在 25℃, 相对湿度(90±5)%条件下放置 10 d, 分别于第 5 天和第 10 天取样检验。结果见表 2。

光照试验:取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(批号为20160201), 放在装有日光灯的光照箱内, 于照度为

(4 500±500)lx 的条件下放置 10 d, 于第 5 天和第 10 天取样检验。结果见表 2。

冻融试验(热循环试验):对易发生相分离、黏度减小、沉淀或聚集的制剂,按《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)》还应考虑进行低温试验。低温试验包括 3 次循环,每次循环是先于 2~8℃放置 2 d, 再在 40℃放置 2 d, 取样检测。取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(批号为20160201), 在 4℃下放置 2 d 和 40℃下放置 2 d 为 1 个循环, 共循环 3 次。每完成 1 个循环, 取样检测。结果见表 3。

2.3 加速试验^[4-7]

取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂 3 批(批号分别为20160201, 20160202, 20160301), 在温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%的条件下放置 6 个月。在试验期间第 1, 2, 3, 6 个月末分别取样 1 次。结果见表 4。

表 2 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂影响因素试验结果

项目	0 d	5 d			10 d		
		高湿	高湿	光照	高湿	高湿	光照
性状	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液
沙丁胺酮	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质 最大单杂	0.31	0.31	0.35	0.32	0.32	0.36	0.31
(%) 总杂质	0.76	0.75	0.77	0.78	0.77	0.76	0.74
递送剂量均一性(μg)	76.1	77.0	77.3	78.2	78.7	76.0	79.3
微细粒子剂量(%)	48.2	50.5	50.1	51.8	52.0	50.3	51.5
含量测定(%)	110.9	112.0	111.9	108.3	107.9	110.4	108.2

表 3 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂冻融试验结果

项目	循环次数			
	0	1	2	3
性状	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液
沙丁胺酮	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质 最大单杂	0.31	0.31	0.35	0.32
(%) 总杂质	0.76	0.75	0.77	0.78
递送剂量均一性(μg)	76.1	78.2	79.3	78.8
微细粒子剂量(%)	48.2	49.7	49.2	48.8
含量测定(%)	110.9	111.2	111.5	109.3

表 4 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂加速试验结果(批号 20160201/20160202/20160301)

项目	0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
性状*	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液
沙丁胺酮*	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质 最大单杂	0.31/0.36/0.35	0.29/0.38/0.36	0.28/0.32/0.38	0.30/0.37/0.33	0.30/0.35/0.34
(%) 总杂质	0.76/0.72/0.70	0.71/0.70/0.72	0.71/0.73/0.38	0.70/0.70/0.70	0.72/0.73/0.72
递送剂量均一性(μg)	76.1/82.0/82.8	80.1/82.2/81.5	81.8/81.4/81.6	82.2/83.2/82.2	82.7/81.7/81.6
微细粒子剂量(%)	48.2/50.5/50.3	50.9/50.9/50.8	48.9/49.9/50.9	47.7/48.7/49.7	48.6/48.6/48.7
微生物限度*	符合规定				符合规定
含量测定(%)	110.9/108.1/109.2	108.6/108.6/109.5	111.3/112.3/111.4	110.8/110.8/111.8	112.7/111.7/110.9

注: * 为 3 个批号试验结果均相同。下表同。

表5 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂长期稳定性试验结果(批号为20160201/20160202/20160301)

项目	0个月	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
性状*	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液	类白色混悬液
沙丁胺醇*	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质 最大单杂 (%)	0.31/0.36/0.35	0.25/0.29/0.32	0.31/0.32/0.34	0.32/0.31/0.30	0.32/0.33/0.32	0.31/0.30/0.33	0.32/0.33/0.34
总杂质 (%)	0.76/0.72/0.70	0.72/0.76/0.74	0.74/0.70/0.74	0.71/0.78/0.73	0.72/0.76/0.70	0.71/0.71/0.75	0.73/0.73/0.75
递送剂量均一性(μg)	76.1/82.0/82.8	82.5/81.7/83.6	81.6/81.4/80.4	79.7/83.0/80.0	81.5/79.8/80.4	82.9/80.3/83.8	81.7/81.7/82.7
微细粒子剂量(%)	48.2/50.5/50.3	50.5/51.5/52.9	50.9/52.2/48.6	50.4/52.9/53.4	49.9/49.6/49.8	50.2/49.5/49.8	49.6/49.6/51.6
微生物限度*	符合规定				符合规定		符合规定
含量测定(%)	110.9/108.1/109.2	109.1/109.1/111.5	109.6/112.8/112.8	110.9/109.7/111.0	109.3/110.2/109.4	108.5/108.1/108.4	110.7/109.5/111.2

2.4 长期稳定性试验^[4-7]

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂3批(批号分别为20160201,20160202,20160301),在温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%的条件下放置24个月,分别于3,6,9,12,18,24个月取样。结果见表5。

2.5 有效期确定

在确定有效期的统计分析过程中,一般选择可以定量指标进行处理,通常根据药物含量变化计算,按照长期试验测定数值,以标示量(%)对时间进行直线回归,获得回归方程,求出各时间点标示量的计算值(y'),然后计算标示量(y')95%单侧可信限的置信区间为y'±z。

$$z = t_{N-2} \cdot S \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(X_0 - \bar{X})^2}{\sum (X_i - \bar{X})^2}} \quad (\text{公式1})$$

式中, t_{N-2} 为概率0.05,自由度 $N-2$ 的 t 单侧分布值, N 为数组; X_0 为给定自变量; $\bar{X}$ 为自变量 X 的平均值。

$$S = \sqrt{\frac{Q}{N-2}} \quad (\text{公式2})$$

式中, $Q = L_{yy} - bL_{xy}$; L_{yy} 为 y 的离差平方和, $L_{yy} = \sum y^2 - (\sum y)^2 / N$; L_{xy} 为 xy 的离差乘积之和 $L_{xy} = \sum xy - (\sum x)(\sum y) / N$; b 为直线斜率^[8-9]。

按照长期试验测定数值,分别对各组估计数据(X, y'),下限($X, y' - z$),上限($X, y' + z$)作趋势线。以二次曲线进行回归,根据需要的限值代入计算。结果见表6。

表6 有效期计算结果

批号	回归曲线	限值(%)	有效期(个月)
20160201	$Y = -0.0049X_2 + 0.0911X + 108.61$	85	79.3
20160202	$Y = -0.0081X_2 + 0.1550X + 107.54$	85	63.2
20160301	$Y = -0.0077X_2 + 0.1331X + 108.64$	85	64.7

3 讨论

本研究结果显示,经过影响因素试验、6个月加速试验及24个月长期试验等稳定性考察,性状、沙丁胺醇、有关物质、递送剂量均一性、微细粒子剂量、含量测定、微生物限度,各项指标测定结果均未发生明显变化,表明本品制备工艺、包装与贮存条件能保证产品的稳定性,能为药理研究提供稳定、可靠的样品。本产品加入了微粉化工序,使药粉粒径控制在5 μm以下,采用环保型抛射剂(药物推动剂)四氟乙烷替代非环保型抛射剂,符合我国吸入药用气雾剂抛射剂更新升级要求,且提高了药物的稳定性。同时,通过控制粒子表面电荷或利用空间结构达到粒子间相互隔阂,实现了混悬液的稳定。根据长期试验测定数值,3批硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂样品的预测有效期均大于60个月,有效期暂定为24个月。

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,2015:1332-1333.
- [2] 刘泽干,黄良永,朱海清,等. 金茵清热口服液稳定性考察[J]. 医药导报,2014,33(11):1502-1505.
- [3] 杨静,冯莉,张娟,等. 清热抗毒口服液稳定性研究[J]. 河北中医药学报,2017,32(2):40-43.
- [4] 于士龙,罗胜男,徐菁阳,等. 匹多莫德水溶液稳定性研究[J]. 中国药业,2018,27(21):12-14.
- [5] 梁平,侯娟,李芮琳,等. 盐酸吗啡注射液输液稳定性研究[J]. 中国药业,2019,28(6):17-19.
- [6] 谭本仁,郑锦坤,徐晓梅,等. 复方丹七郁胶囊质量标准及其稳定性研究[J]. 中国药业,2019,28(11):30-32.
- [7] 师桂英,任志银,孙冰,等. 紫草软膏稳定性研究[J]. 中国医药导刊,2018,20(5):279-284.
- [8] ICH, Q1E. Evaluation for Stability Data. February, 2003.
- [9] 平其能,屠锡德,张钧寿,等. 药剂学(第四版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:280.

(收稿日期:2019-07-25)

稿件查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257(传真)