

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.010

# 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂与药用气雾剂铝瓶相容性研究

肖海文<sup>1,2,3</sup>, 黄洁瑕<sup>1,2,3</sup>, 雷春华<sup>1</sup>, 王明巧<sup>1,2,3</sup>, 林文辉<sup>1,2,3</sup>

(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岭南药用芳香油分中心, 广东 湛江 524018; 3. 湛江市明德医药科技有限公司, 广东 湛江 524018)

**摘要:**目的 探讨硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂与药用气雾剂铝瓶的相容性。方法 采用高效液相色谱法测定提取液与迁移液中抗氧化剂和金属元素的含量, 色谱柱为 Symmetry C<sub>18</sub> 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为水-四氢呋喃-乙腈(1:3:6, V/V/V), 流速为 1.5 mL/min, 检测波长为 280 nm[抗氧化剂 1010、1076、168、330、2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)], 266 nm(抗氧化剂 168 氧化物), 进样量为 20 μL。结果 阀体、罩杯和内垫圈提取液中抗氧化剂 1010、1076、168、168 氧化物、330、BHT, 以及阀体、罩杯、弹簧、阀芯、内垫圈、铝瓶提取液中铅、钡、铬、铜、镉、锡、镍元素的检出量均低于相应的分析评价阈值(AET); 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂浸出物抗氧化剂 1010、1076、168、168 氧化物、330、BHT, 以及铅、钡、铬、铜、镉、锡、镍元素的检出量均低于相应的 AET。结论 药用气雾剂铝瓶可作为硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的包装材料。

**关键词:** 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂; 药用气雾剂铝瓶; 包装材料; 相容性; 分析评价阈值; 抗氧化剂; 金属元素

中图分类号: R974<sup>+</sup>.3; R943

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)09-0035-04

## Compatibility Between Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol and Pharmaceutical Aerosols Aluminum Bottle

XIAO Haiwen<sup>1,2,3</sup>, HUANG Jiexia<sup>1,2,3</sup>, LEI Chunhua<sup>1</sup>, WANG Mingqiao<sup>1,2,3</sup>, LIN Wenhui<sup>1,2</sup>

(1. Guangdong Tongde Pharmaceutical Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 2. Lingnan Medicinal Plant Oil Branch, National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 3. Zhanjiang Mingde Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018)

**Abstract: Objective** To investigate the compatibility between salbutamol sulfate inhalation aerosol and pharmaceutical aerosol aluminum bottle. **Methods** The content of antioxidant and metal elements in the extracted and migrating solution was determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC). The chromatographic column was Symmetry C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was water-tetrahydrofuran-acetonitrile (1:3:6, V/V/V), the flow rate was 1.5 mL/min, the detection wavelength was set at 280 nm for antioxidants 1010, 1076, 168, 330 and 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT), 266 nm for antioxidant 168 oxide, and the injection volume was 20 μL. **Results** The contents of antioxidants 1010, 1076, 168, 168 oxide, 330 and BHT in the extracts of the valve body, cup and inner gasket, and the contents of lead (Pb), antimony (Ba), chromium (Cr), copper (Cu), cadmium (Cd), tin (Sn) and nickel (Ni) in the extracts of the valve body, cup, spring, valve core, inner gasket and aluminum bottle were lower than the corresponding analytical evaluation threshold (AET). The contents of the antioxidants 1010, 1076, 168, 168 oxide, 330 and BHT, the Pb, Ba, Cr, Cu, Cd, Sn and Ni of the extracts of the salbutamol sulfate inhalation aerosol were lower than the corresponding AET. **Conclusion** The pharmaceutical aerosol aluminum bottle can be used as a packaging material for salbutamol sulfate inhalation aerosol.

**Key words:** salbutamol sulfate inhalation aerosol; pharmaceutical aerosols aluminum bottle; packaging materials; compatibility; analytical evaluation threshold; antioxidant; metal elements

直接接触药品的包装材料、容器也是药品的一部分,尤其是在药物制剂中,一些剂型本身就依附包装而存在,如气雾剂<sup>[1]</sup>。《中华人民共和国药品管理法》<sup>[2]</sup>第四十六条规定:直接接触药品的包装材料和容器,必须符合药用要求,符合保障人体健康、安全标准。药品包装材料的选择对于确保药品质量有重要作用,不适宜的包装材料会引发药物活性成分的迁移、吸附,甚至使其发生化学反应,导致药物失效,有的还会导致严重不良反应。硫酸沙丁胺醇吸入

气雾剂临床主要用于缓解哮喘或慢性阻塞性肺疾病(可逆性气道阻塞疾病)支气管痉挛,以及急性预防运动诱发的哮喘,或其他过敏原诱发的支气管痉挛。其由硫酸沙丁胺醇、无水乙醇、四氟乙烷、铝瓶、定量阀门系统和喷射装置组成,使用时借助抛射剂的压力使内容物成雾状喷出,吸入后发挥治疗作用。本研究中通过提取和迁移规律研究<sup>[3-5]</sup>,考察了硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂与药用气雾剂铝瓶的相容性。现报道如下。

第一作者:肖海文,男,硕士研究生,中级工程师,研究方向为药物研发,(电话)0759-3516699(电子信箱)343169444@qq.com。

△通信作者:林文辉,男,中级工程师,研究方向为药物质量控制,(电话)0759-3516315(电子信箱)492580075@qq.com。

## 1 仪器、试剂与药品包装材料

### 1.1 仪器

LC-20A 型高效液相色谱仪,配有 AA-7000 型原子吸收分光光度计(日本岛津公司);JZ-401A 型精密烘箱(苏州德瑞普烘箱制造有限公司);F-1 型安全智能型反应高温蒸煮锅(杭州惠合机械设备有限公司);LHH-150GSP 型药品综合稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司);MDS-6G 型微波消解罐(上海新仪微波化学科技有限公司)。

### 1.2 试剂

异丙醇、磷酸、三乙胺、30% 双氧水、甲醇、二氯甲烷均为分析纯,四氢呋喃、乙腈均为色谱纯;超纯水由 Milli-Q 超纯水系统制备;浓硝酸(含量为 65%,MP 级);乙炔(含量为 99.9%);氩气(含量为 99.999%);抗氧剂 168 对照品(批号为 MKBV0020V,含量为 98%),抗氧剂 168 氧化物对照品(批号为 7-YKZ-65-2,含量为 100%),抗氧剂 330 对照品(批号为 C10028968,含量为 99%),抗氧剂 1010 对照品(批号为 MK-BV3769V,含量为 98%),抗氧剂 1076 对照品(批号为 MKBT6389V,含量为 99%),抗氧剂 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)对照品(批号为 BCBK4892V,含量为 99%),均购自 Sigma-Aldrich 公司;铝标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16070483),铅标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16071112),锌标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16062373),钡标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16060613),铬标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16072572),铜标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16070173),镉标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16071912),锰标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 15110672),锡标准液(质量浓度为 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 16053013),镍标准液(质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,批号为 201707003),均购自国家钢铁材料测试中心;硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(广东同德药业有限公司,批号分别为 20160201,20160202,20160301)。

### 1.3 药品包装材料

定量阀门(上海华瑞气雾剂有限公司,批号为 141107);铝瓶(Presspart Manufacturing Ltd.,批号为 PPB0009855)。

## 2 方法与结果

### 2.1 提取试验

#### 2.1.1 抗氧剂含量测定<sup>[6-9]</sup>

色谱条件:色谱柱为 Symmetry C<sub>18</sub> 柱(250 mm × 4.6 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相为水-四氢呋喃-乙腈(1:3:6, V/V/V);流速为 1.5 mL/min;检测波长为 280 nm(抗

氧剂 1010,1076,168,330,BHT),266 nm(抗氧剂 168 氧化物);进样量为 20  $\mu\text{L}$ 。

内垫圈、阀体、罩杯提取液制备:分别取内垫圈、阀体、罩杯各 40 个,洗净,用滤纸吸干,放入干燥锥形瓶中,分别加入 20 mL 异丙醇,密封,置 50  $^{\circ}\text{C}$  烘箱中 3 h,取出,放冷至室温,作为内垫圈、阀体、罩杯提取液。

含量测定:取内垫圈、阀体、罩杯提取液,经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,注入高效液相色谱仪,采用标准曲线法定量测定。结果见表 1。美国产品质量研究学会(PQRI)推荐吸入制剂的界定阈值(QT)为 5  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。本品标示量为 200 揅,每日最大使用剂量为 8 揅,1 个阀体的质量为 471.9 mg,1 个内垫圈的质量为 79.3 mg,1 个罩杯的质量为 448.7 mg。阀体的分析评价阈值(AET)估值为  $5(\mu\text{g}/\text{d}) \div 8(\text{揅}/\text{d}) \times 200(\text{揅}/\text{瓶}) \div 0.4719(\text{g}/\text{瓶}) = 264.89 \mu\text{g}/\text{g}$ ,提取试验中采用 20 mL 异丙醇提取 40 个阀体,最终换算出阀体提取液中的 AET 为 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,按上述方法换算,内垫圈和罩杯提取液中的 AET 均为 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。阀体、罩杯和内垫圈提取液中的抗氧剂 1010、1076、168、168 氧化物、330 和 BHT 的检出量均低于相应 AET,未产生安全性风险。

表 1 内垫圈、阀体、罩杯提取液中抗氧剂含量测定结果( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Tab.1 Content determination of antioxidant in the extracts of inner gasket, valve body and cup( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

| 抗氧剂名称       | 内垫圈   | 阀体    | 罩杯    |
|-------------|-------|-------|-------|
| 抗氧剂 168     | <4.90 | <4.90 | <4.90 |
| 抗氧剂 330     | <1.00 | <1.00 | <1.00 |
| 抗氧剂 1010    | <2.00 | <2.00 | <2.00 |
| 抗氧剂 1076    | <4.00 | <4.00 | <4.00 |
| 抗氧剂 168 氧化物 | <2.40 | <2.40 | <2.40 |
| 抗氧剂 BHT     | <0.40 | <0.40 | <0.40 |

#### 2.1.2 金属元素含量测定

##### 1) 金属元素测定溶液制备

阀体、罩杯材料金属元素含量测定供试品溶液:取阀体和罩杯各 0.2 g,置消解罐中,加入适量硝酸与过氧化氢(4:1, V/V)的混合溶液,预消解后盖紧消解罐上盖,置微波消解仪中,程序升温至 195  $^{\circ}\text{C}$  保持 60 min,降温冷却后,开盖赶酸至消解液剩 1 mL,冷却后转移定容至 50 mL 容量瓶中,用超纯水冲洗消解罐,一并转移入容量瓶中,用超纯水稀释至刻度,即得。

铝瓶提取液:取铝瓶,加入磷酸-三乙胺缓冲液(pH 3.5)13 mL,密封,置 50  $^{\circ}\text{C}$  烘箱中 3 h,取出,放冷至室温,即得。

阀芯、弹簧、内垫圈、阀体、罩杯提取液:分别取阀芯、弹簧、内垫圈、阀体、罩杯各 40 个,洗净,用滤纸吸干,放入干燥锥形瓶中,分别加入磷酸-三乙胺缓冲液

(pH 3.5)20 mL,密封,置 50 ℃烘箱中 3 h,取出,放冷至室温,即得。

## 2)含量测定

取上述提取液,照原子吸收分光光度法<sup>[10][41, [11]]</sup>测定铝、铅、锌、钡、铬、铜、镉、锰、锡、镍元素的含量。结果见表 2 至表 4。ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities<sup>[12]</sup>规定,吸入途径下,铅的人每日允许最大暴露量(PDE)为 5 μg/d,钡的 PDE 为 300 μg/d,铬的 PDE 为 3 μg/d,铜的 PDE 为 30 μg/d,镉的 PDE 为 2 μg/d,锡的 PDE 为 60 μg/d,镍的 PDE 为 5 μg/d。最终换算出的阀体提取液中铅的 AET 为 250 μg/mL,1 个阀芯的质量约为 137.2 mg,按 2.1.1 项下方法进行换算,最终换算结果见表 3。1 个铝瓶的质量为 5 058.6 mg,铝瓶提取液中铅的 AET 估值为  $5(\mu\text{g}/\text{d}) \div 8(\text{撤}/\text{d}) \times 200(\text{撤}/\text{瓶}) \div 5.0586(\text{g}/\text{瓶}) = 24.71 \mu\text{g}/\text{g}$ ,提取试验中采用 13 mL 酸性缓冲液提取 1 个铝瓶,最终换算出铝瓶提取液中铅的 AET 为 9.6 μg/mL。按上述方法进行换算,最终换算结果见表 4。可见,阀体、罩杯、弹簧、阀芯、内垫圈、铝瓶提取液中的铅、钡、铬、铜、镉、锡、镍元素的检出量均低于相应 AET,未产生安全性风险。

表 2 阀体、罩杯材料中金属元素含量测定结果(μg/g)

Tab. 2 Content determination of metal elements in materials of valve body and cup(μg/g)

| 样品 | 钡     | 铝     | 铅      | 镉      | 铬      | 铜      | 锰      | 锌      | 锡     | 镍     |
|----|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| 阀体 | <2.50 | 40.20 | <50.00 | <25.00 | <50.00 | <25.00 | <25.00 | <25.00 | <2.50 | <0.10 |
| 罩杯 | <2.50 | 45.50 | <50.00 | <25.00 | <50.00 | <25.00 | <25.00 | <25.00 | <2.50 | <0.10 |

表 3 提取液金属元素含量测定结果

Tab. 3 Content determination of metal elements in the extracts

| 金属元素     | 阀体     | 罩杯     | 弹簧     | 阀芯     | 内垫圈    | 铝瓶        |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| 铝(μg/L)  | 353.81 | 249.40 | 258.23 | 329.81 | 372.60 | 20 411.53 |
| 铅(μg/L)  | <8.00  | <8.00  | <8.00  | <8.00  | <8.00  | <8.00     |
| 锌(μg/mL) | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10     |
| 钡(μg/L)  | 22.01  | 25.70  | 27.22  | 26.03  | 24.71  | <10.00    |
| 铬(μg/mL) | <0.20  | <0.20  | <0.20  | <0.20  | <0.20  | <0.20     |
| 铜(μg/mL) | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10     |
| 镉(μg/mL) | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10     |
| 锰(μg/mL) | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10  | <0.10     |
| 锡(μg/L)  | <10.00 | <10.00 | <10.00 | <10.00 | <10.00 | <10.00    |
| 镍(mg/L)  | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01     |

## 2.2 迁移试验

### 2.2.1 抗氧化剂含量测定

色谱条件:同 2.1.1 项下。

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂供试液制备:取硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂样品,弃去抛射剂,将药液倒出,用超纯水将铝瓶内、铝盖和阀门等部件上残留药液洗出,合并

表 4 提取液试验 PDE 和 AET

Tab. 4 PDE and AET of the extraction tests

| 金属元素 | 阀体、罩杯、弹簧、阀芯、内垫圈 |            | 铝瓶        |            |
|------|-----------------|------------|-----------|------------|
|      | PDE(μg/d)       | AET(μg/mL) | PDE(μg/d) | AET(μg/mL) |
| 铝    | —               | —          | —         | —          |
| 铅    | 5               | 250        | 5         | 9.6        |
| 锌    | —               | —          | —         | —          |
| 钡    | 300             | 15 000     | 300       | 577        |
| 铬    | 3               | 150        | 3         | 5.8        |
| 铜    | 30              | 1 500      | 30        | 57.7       |
| 镉    | 2               | 100        | 2         | 3.8        |
| 锰    | —               | —          | —         | —          |
| 锡    | 60              | 3 000      | 60        | 115.4      |
| 镍    | 5               | 250        | 5         | 9.6        |

注:—为无法获得或计算的数据。表 6 同。

Note: — is the data that can't be obtained or calculated, as well as the Tab. 6.

药液,置 25 mL 容量瓶中,用超纯水定容至刻度,即得。

抗氧化剂固相萃取程序:固相萃取柱使用前分别用 3 mL 甲醇和 3 mL 水活化,取上述经前处理过的硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂供试液 25 mL,以 1.5~2.0 mL/min 的流速通过固相萃取柱,随后用 5 mL 超纯水淋洗,挥干,分别用 5 mL 甲醇、3 mL 二氯甲烷依次洗脱,收集洗液,用甲醇稀释至 10 mL。

含量测定:取 3 批(批号分别为 20160201,20160202,20160301)硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂样品,按不同试验条件(0 个月、加速试验<sup>[10][354-356]</sup>3 个月、加速试验 6 个月)进行测定,按供试品前处理方法处理样品,再按抗氧化剂固相萃取程序进行操作,将抗氧化剂 1010、330、1076、168、168 氧化物及 BHT 对照液及供试液进样测定。结果见表 5。抗氧化剂迁移物的 AET =  $5(\mu\text{g}/\text{d}) \div 8(\text{撤}/\text{d}) \times 200(\text{撤}/\text{瓶}) = 125 \mu\text{g}/\text{瓶}$ 。在迁移阶段,硫酸沙丁胺醇

表 5 抗氧化剂在硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂中迁移试验含量测定结果(μg/瓶)

Tab. 5 Content determination of antioxidant in salbutamol sulfate inhalation aerosol in the migration test(μg/bottle)

| 试验条件 | 批号       | 抗氧化剂 1010 | 抗氧化剂 330 | 抗氧化剂 1076 | 抗氧化剂 168 | 抗氧化剂 168 氧化物 | 抗氧化剂 BHT |
|------|----------|-----------|----------|-----------|----------|--------------|----------|
| 0 个月 | 20160201 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160202 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160301 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
| 加速试验 | 20160201 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160202 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160301 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
| 3 个月 | 20160201 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160202 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160301 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
| 加速试验 | 20160201 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160202 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |
|      | 20160301 | <19.72    | <9.92    | <39.76    | <49.00   | <24.80       | <4.00    |



表 6 金属元素在硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂不同试验条件下迁移试验含量测定结果(μg/瓶)

Tab. 6 Content determination of metal elements in salbutamol sulfate inhalation aerosol in the migration test with different test conditions(μg/bottle)

| 金属元素 | 0 个月     |          |          |       | 加速试验 3 个月 |          |          |       | 加速试验 6 个月 |          |          |       |
|------|----------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|-------|
|      | 20160201 | 20160202 | 20160301 | AET   | 20160201  | 20160202 | 20160301 | AET   | 20160201  | 20160202 | 20160301 | AET   |
| 铝    | 0.19     | 0.20     | 0.15     | -     | 0.22      | 0.26     | 0.18     | -     | 0.22      | 0.20     | 0.10     | -     |
| 铅    | <5.00    | <5.00    | <5.00    | 125   | <5.00     | <5.00    | <5.00    | 125   | <5.00     | <5.00    | <5.00    | 125   |
| 钡    | 28.21    | 26.18    | 30.41    | -     | 27.31     | 26.89    | 30.58    | -     | 28.01     | 26.48    | 28.02    | -     |
| 铬    | <0.25    | <0.25    | <0.25    | 7 500 | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 7 500 | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 7 500 |
| 铜    | <5.00    | <5.00    | <5.00    | 75    | <5.00     | <5.00    | <5.00    | 75    | <5.00     | <5.00    | <5.00    | 75    |
| 镉    | <2.50    | <2.50    | <2.50    | 750   | <2.500    | <2.50    | <2.50    | 750   | <2.50     | <2.50    | <2.50    | 750   |
| 锰    | <2.50    | <2.50    | <2.50    | 50    | <2.50     | <2.50    | <2.50    | 50    | <2.50     | <2.50    | <2.50    | 50    |
| 锡    | <2.50    | <2.50    | <2.50    | -     | <2.50     | <2.50    | <2.50    | -     | <2.50     | <2.50    | <2.50    | -     |
| 锌    | <0.25    | <0.25    | <0.25    | 1 500 | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 1 500 | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 1 500 |
| 镍    | <0.25    | <0.25    | <0.25    | 125   | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 125   | <0.25     | <0.25    | <0.25    | 125   |

吸入气雾剂 0 个月、加速试验 3 个月、加速试验 6 个月样品的浸出物抗氧化剂 1010、1076、168、168 氧化物、330、BHT 的浓度均低于相应 AET,未产生安全性风险。

### 2.2.2 金属元素在药液中的迁移试验

供试液制备:硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂弃去抛射剂,将药液倒出,用超纯水将铝瓶内、铝盖和阀门等部件上残留药液洗出,合并药液,用水定容至 25 mL 容量瓶中,即得。

含量测定:照原子吸收分光光度法<sup>[41, [10]41, [13-14]</sup>测定铝、铅、钡、铬、铜、镉、锰、锡、锌、镍元素的含量。结果见表 6。金属元素迁移物的 AET = PDE(μg/d) ÷ 8(揿/d) × 200(揿/瓶)。硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂 0 个月、加速试验 3 个月、加速试验 6 个月样品的浸出物中铅、钡、铬、铜、镉、锡、镍元素的含量均低于相应 AET,未产生安全性风险。

## 3 讨论

提取试验针对药用气雾剂铝瓶和阀门部件的实际包装、生产工艺条件和贮存条件等,以尽可能模拟生产、运输、贮存和使用最差条件,考察了抗氧化剂和金属元素在 3 批硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂中的迁移情况。药用气雾剂铝瓶由阀门部件和铝瓶组成,其中,阀门部件由阀芯(聚甲醛)、阀体(聚乙烯)、弹簧、内垫圈(氯化丁基橡胶)和罩杯(聚乙烯)组成。本研究仅针对直接接触药液的包装组件材料即铝罐、阀芯、阀体、弹簧、内垫圈和罩杯进行研究。抗氧化剂 168 结构为亚磷酸盐,易被氧化,在样品处理过程中会被氧化,故本试验中对磷酸盐和亚磷酸盐分别进行定量。

### 参考文献

- [1] 岳志华,沈甸甸,胡昌勤. 异丙托溴铵气雾剂药包材和药物相容性研究[J]. 药学学报,2010,45(8):1035-1038.
- [2] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27) [2020-05-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.

- [3] 黄洁瑕,肖海文,雷春华,等. 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂稳定性研究[J]. 中国药业,2020,29(5):85-88.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》的通告(2015 年第 40 号)[EB/OL]. (2015-07-28) [2020-05-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20150728/20001551.html>.
- [5] EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION. EP 9.0[M]. Strasbourg:European Directorate Health Care,2017:403-406.
- [6] 张艳惠,李海燕,岳洪水,等. 注射用益气复脉(冻干)与氯化丁基橡胶相容性研究中抗氧化剂和硫化剂的含量测定[J]. 药物评价研究,2018,41(3):496-500.
- [7] 应志洪,蒋红梅,姜小林,等. 注射用泮托拉唑钠与玻璃容器的相容性研究[J]. 药物分析杂志,2017,37(11):2094-2100.
- [8] 李 巍,贺瑞玲,赵 霞,等. 玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的相容性研究[J]. 中国药学杂志,2019,54(1):58-65.
- [9] 颜耀东,刘思川,邹瑰丽,等. 注射用乳糖酸阿奇霉素粉-液双室输液袋包材的相容性研究[J]. 中国药学杂志,2017,52(22):2007-2011.
- [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.
- [11] 帅放文,章家伟,王向峰,等. 羟丙基淀粉空心胶囊与氧氟沙星胶囊药物颗粒的相容性考察[J]. 中国药学杂志,2015,50(13):1130-1133.
- [12] ICH STEERING COMMITTEE. Guideline for Elemental Impurities Q3D[S/OL]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines#3-6>.
- [13] 徐 帆,杨伶俐,毛盼盼,等. 大输液包装材质与注射用药物相容性研究进展与思考[J]. 中国药业,2014,23(20):91-94.
- [14] 梁荣财,范本杰,孙考祥,等. 阿替洛尔与片剂辅料相容性的热分析考察[J]. 中国药业,2009,18(10):19-20.

(收稿日期:2020-08-07;修回日期:2020-11-20)