

# 沙丁胺醇/异丁烷气雾剂研究: 配方筛选和豚鼠呼吸道吸收

丁立<sup>1\*</sup>, 张钧寿<sup>2</sup>

(1. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 本文研究了以异丁烷 (A-31) 为抛射剂的硫酸沙丁胺醇 (SS) 定量吸入气雾剂 (MDI) 的配方组成和豚鼠吸入后呼吸道的吸收状况。通过溶解度测定和正交实验设计筛选气雾剂配方; 采用豚鼠鼻腔插管吸入法进行吸入气雾剂给药; 以荧光 HPLC 检测血药浓度, 并对实验数据进行药动学分析。最终筛选出非氟里昂 MDI 配方, 建立了 SS MDI 的体内分析法。结果显示: 豚鼠吸入 SS/A-31 MDI 后, 与对照品和氟里昂 (CFC) 配方零阶矩比值分别为 143.26% 和 147.01%, 一阶矩亦最高。初步认定 A-31 可作为 CFC MDI 的替代抛射剂, 豚鼠吸入吸收效果优于 CFC 配方, 与国外市售 HFA-134a 产品相当。

**关键词:** 异丁烷; 吸入气雾剂; 氟里昂; 沙丁胺醇; 配方; 药动学

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 09-1040-06

## Isobutane driven salbutamol sulfate metered dose inhaler: formulation selection and respiratory tract absorption in guinea pigs

DING Li<sup>1\*</sup>, ZHANG Jun-shou<sup>2</sup>

(1. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China;

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** This paper is to study the iso-butane (A-31)-driven salbutamol sulfate (SS) metered dose inhaler (MDI) formulations and inhaling status in guinea pigs. Solubility determination and orthogonal design were used to screen non-chlorofluorocarbon (CFC) SS MDI formulations. Intubation inhalation of MDI in guinea pigs was used as a main administration method. Fluorescence HPLC detection method was testified as a potential method in assaying the concentration of SS in plasma of guinea pigs after inhaling various SS MDI formulations. Analysis of the data was executed with statistical moment calculation from which pharmacokinetic parameters were obtained. The results show that A-31 based on SS MDI formulations were screened and the guinea pigs *in vivo* determination method after inhaling SS MDI was established. The zero-moment ratios of SS/A-31 MDI formulation to contrast sample and CFC SS MDI was 143.26% and 147.01%, respectively. The first moment value of SS/A-31 MDI formulation was the highest. It is a preliminary conclusion that the absorption result of SS/A-31 MDI formulation inhaled by guinea pigs is equivalent to HFA-134a formulation in sale and better than CFC formulation. A-31 could be used as a potential substitute candidate for CFC MDI propellant.

**Key words:** iso-butane; metered dose inhaler; freon; salbutamol sulfate; formulation; pharmacokinetics

硫酸沙丁胺醇 (salbutamol sulfate, SS) 是哮喘治疗的一线药物, 具有各种剂型, 其中以气雾剂吸入给药疗效确切、生物利用度高、起效最快。气雾剂是

一种独特而复杂的剂型, 突出表现在内部呈正压, 整体密封, 释放时压力大, 释药面大而迅速等。气雾剂对容器、阀门、配方组成均有特殊要求, 构成气雾剂的组、部件有 10~15 种之多, 其中又以对抛射剂的要求最高<sup>[1]</sup>, 药用气雾剂抛射剂应与气雾剂的活性成分、辅料相容, 应不与阀门系统、容器发生化学反应

收稿日期: 2009-03-09.

\*通讯作者 Tel: 86-20-28854950, Fax: 86-20-37216565,

E-mail: dingli@gdyzy.edu.cn

或物理吸附, 是配方研究的重点和难点内容。50 多年来, 氟里昂 (CFC) 作为一种技术上近乎完美的抛射剂在药用气雾剂中得到广泛应用, 但其对大气臭氧层的破坏而逐步被弃用。由于技术的复杂性, 替代物的选择面很窄, 目前欧美公司的主流替代抛射剂是四氟乙烷 (HFA-134a)<sup>[2-4]</sup>, 也有国家试用异丁烷 (A-31) 和二甲醚 (DME)。

本文拟以异丁烷为抛射剂, 探讨 SS 定量吸入气雾剂 (MDI) 的配方规律和动物吸入后的吸收状况。异丁烷属短链烷烃, 在国外广泛用作外用气雾剂的抛射剂, 已载入美国药典。但 A-31 吸入气雾剂的研究极少, 只有德国的 IGS 公司处于研制过程中, 尚未见公开报道。研制混悬型 A-31 MDI 配方的难点主要在于 A-31 的密度只有水的一半左右, 与大多数药物粉末的密度差异较大, 不象 CFC 抛射剂的密度  $1.3 \sim 1.4 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$  (室温), 能轻松地将药物粒子混悬。另外, 由于溶解性能的差异, 通常应用于 CFC 气雾剂表面活性剂未必能溶于 A-31, 这对配方而言, 是另一大挑战<sup>[5]</sup>。

评价混悬型药用吸入气雾剂配方成败的标准除了外观、沉降体积比、释药参数等指标外, 还应检测动物吸入后的血药浓度和分布规律, 并与对照品比较, 本文通过实验筛选出符合标准的混悬型 SS/异丁烷气雾剂配方, 与 CFC 产品、HFA-134a 产品 (Proventil HFA)、IGS 试制品进行了豚鼠呼吸道吸收动力学对比, 并进行了统计矩分析。

## 材料与方 法

**药品与试剂** IGS A-31 (100  $\mu\text{g}$ /喷, 德国 IGS 制药有限公司试制); Proventil HFA (90  $\mu\text{g}$ /喷, 先灵葆雅公司); 喘乐宁 (CFC 混悬型)、SS (微粉化, 140  $\mu\text{g}$ /喷, 重庆葛兰素维康制药有限公司); A-31 上海西西艾尔气雾剂灌装与制造有限公司 (SCCL); Span 20、Span 40、Span 60、Span 65、Span 80、Span 85、Tween 20 和 Tween 80 (化学纯), 磷酸二(乙基-己基)酯 (DEHP, 分析纯) (中国医药集团上海化学试剂有限公司); Brij35 (SERVA 公司); PVP K15、PVP K30、PEG 4000、PEG 6000、PEG 20000 (分析纯, 上海化学试剂站分装厂); 内标物: 阿替洛尔 (中国药科大学药物化学教研室提供)。

**仪器与色谱条件** 定量阀门 (苏州万通阀门有限公司); SP-20 型轧盖机 (上海华纬仪表仪器公司); 高效液相色谱仪 (LC-10ATvp, R-6A 积分仪, 荧光检测器, 日本岛津制作所)。色谱柱: Hypersil ODS C<sub>18</sub>

(2.5  $\mu\text{m}$ , 200 mm  $\times$  4.6 mm, 大连化学物理研究所); 流动相: 乙腈-0.01 mol·L<sup>-1</sup> KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (8 : 92) (用磷酸调节 pH 至 3.2), 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ , 流动相流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>; 荧光检测的激发波长为 280 nm, 发射波长为 301 nm。

**动物** 豚鼠, 雌雄各半, 体重 (300  $\pm$  50) g, 南京江宁青龙山实验动物繁殖场, 动物合格证编号: SCXK (苏)-2007-0008。

**不同组分在 A-31 中溶解度的测定**<sup>[6,7]</sup> 称取微粉化的 SS 约 0.2 mg, 加入气雾罐中, 加入电磁搅拌子一枚, 轧盖, 冷藏, 灌充 A-31。制备 7 只样品, 分别置于 4、10、15、20、25、30、37  $^{\circ}\text{C}$  恒温条件下电磁搅拌 24 h, 使溶解; 若不溶, 继续灌充 A-31, 直至全部溶解, 分别求出充入 A-31 的量, 并折算出不同温度下的平衡溶解度。

根据预试结果, 分别称取 Span 80、Tween 80、Span 60、Span 20、Tween 20、Brij 35 和 Span 65 置于气雾罐中, 轧盖, 灌充 A-31。涡旋使充分分散, 室温 (10~20  $^{\circ}\text{C}$ ) 放置 12 h, 观察溶解状况。如不溶, 按上法继续灌充 A-31 至溶为止。求算加入 A-31 的量, 折算其在室温下的溶解度。

取定量 PVP K15、PVP K30、PEG 4000、PEG 6000、PEG 20000、无水乙醇和 1,2-丙二醇于气雾罐中, 轧盖, 冷藏, 灌充 A-31, 使分散均匀。若不溶, 则继续灌充 A-31, 至溶, 计算溶解度。

**SS/A-31 气雾剂配方分析** 混悬型气雾剂配方一般由主药、抛射剂、助悬剂、表面活性剂等组成。与 CFC 相比, A-31 抛射剂有如下特点: ① 液体相对密度低; ② 多数药物和添加剂在其中溶解度小; ③ 易燃易爆。与此对应, A-31 MDI 配方中须用表面活性剂复配并加入潜溶剂。潜溶剂可提高表面活性剂和其他添加剂在抛射剂中的溶解度, 增大内容物的相对密度, 同时调节气雾剂蒸气压<sup>[8]</sup>。溶解度数据可作为筛选表面活性剂、助悬剂、潜溶剂以及配方优化的依据。

**正交设计优选配方** 本文对 A-31 MDI 配方的研究采用层层剥离的方式。对配方组分先进行单因素的考察和筛选, 然后综合优化, 以获得最优配方。配方筛选实验的顺序是: 药物+A-31 $\rightarrow$ 药物+潜溶剂+A-31 $\rightarrow$ 药物+表面活性剂+A-31 $\rightarrow$ 药物+助悬剂+A-31 $\rightarrow$ 药物+表面活性剂+潜溶剂+A-31。

利用正交设计对初步筛选的影响配方的因素进行优选。由于考察三因素三水平, 故选用 L<sub>9</sub> (3<sup>4</sup>) 正交表 (表 1), 试验指标是混悬时间和再分散时间, 二者以权重比 2 : 1 构成综合评分, 以判断配方优劣。

**Table 1** Factors and levels

Factor level	Surfactant (A)/%	Suspending aid (B)/%	Co-solvent (C)/%
1	0.2	0	0.5
2	0.4	0.2	2
3	0.6	0.4	3

豚鼠血浆样品提取分离方法<sup>[9]</sup> 豚鼠血浆 0.15 mL, 加入内标, 涡旋振摇 2 min, 加入 0.1 mol·L<sup>-1</sup> DEHP/氯仿 0.3 mL, 涡旋振摇 5 min, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取下清液 0.2 mL 移入 1 mL 塑料离心管中, 加入 0.5 mol·L<sup>-1</sup> H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 溶液 0.2 mL, 涡旋 10 min, 之后 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液 50 μL 进样。

血浆加样标准曲线的制备 分别取豚鼠的空白血浆各 6 份, 0.15 mL/份, 除空白外, 各加 0.05 mol·L<sup>-1</sup> 阿替洛尔水溶液 2 μL, 混匀, 分别依次加入 0.1 μg·mL<sup>-1</sup> SS 标准液 0.6、1、2、4 和 10 mL, 使其血浆药物浓度达 40.00、66.67、133.33、266.67 和 666.67 ng·mL<sup>-1</sup>。按药物在血浆中的提取分离方法进行提取分离, 按上述色谱条件进行测定。

回收率和精密度测定 分别取蒸馏水、豚鼠空白血浆加入 SS 和内标物阿替洛尔, 使药物浓度分别为 40.00、133.33 和 666.67 ng·mL<sup>-1</sup>, 按“血浆样品提取分离方法”项下操作, 以蒸馏水中的药物测得值为 100%, 求算加样相对回收率。同法测定精密度, 日内变异 1 天内间隔 2 h 测定 1 次, 共测 5 次; 日间变异隔天测 3 次, 持续测至第 8 天, 测后取平均值。

方法专属性试验 按前述方法筛选流动相系统, 检验分离结果和最小检测浓度。

分组、给药和测定方法 豚鼠随机分为 5 组, 每组 5 只动物。分别是对照 Proventil 组, IGS A-31 组, 自制 HFA-134a 和 A-31 MDI 组及喘乐宁 (CFC 混悬型) 组。

采用豚鼠鼻腔插管吸入法给药。插管 (长 120 mm, 外径 1 mm, 内径 0.8 mm) 一端设法通过延伸管连接 MDI, 另一端顺豚鼠鼻孔插入主支气管, 掀动阀门喷射给药, 开始计时。每只动物分别于 0、0.5、1、2、3、5、7、10、15、20、30、60、90 和 120 min 从颈总动脉取血约 0.25 mL。

全血 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取血浆 0.1 mL, 加 0.05 mol·L<sup>-1</sup> DEHP 氯仿液 0.3 mL, 涡旋 5 min, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 后取下清液 0.2 mL<sup>-1</sup>, 加入 0.5 mol·L<sup>-1</sup> H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.3 mL, 涡旋 5 min, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心, 取上清液, 在荧光 HPLC 上测定其浓度。随行做对照药加样标准曲线。

**数据分析** 正交试验结果以各因素方差对对照列进行 *F* 检验。豚鼠血药数据应用 PKBP-n1 程序软件计算药动力学参数<sup>[10]</sup>。

## 结果

### 1 不同组分在 A-31 中的溶解度

SS、表面活性剂、添加剂的溶解度测定结果分别见表 2、表 3 和表 4。

**Table 2** Solubility of salbutamol sulfate (SS) in A-31 at different temperatures

Temperature/°C	4	10	15	20	25	30	37
Solubility/μg·g <sup>-1</sup>	51	55	69	75	83	94	108

**Table 3** Solubility of surfactants in A-31 at ambient temperature

Surfactant	HLB value	Solubility (w/w, %)
Span 80	4.3	>34
Tween 80	15	>10
Span 60	4.7	<5.6
Span 20	8.6	>35
Tween 20	16.7	>6.0
Brij 35	16.9	>10
Span 65	2.1	<0.2

**Table 4** Ambient solubility of excipients in A-31

Excipient	Solubility (w/w, %)
PVP K15	>1.5
PVP K30	>1.0
PEG 4000	>3.2
PEG 6000	>2.0
PEG 20000	<0.6
Absolute ethanol	>25.0
Propylene glycol	>11.7

### 2 正交试验

运用 L<sub>9</sub> (3<sup>4</sup>) 正交表设计的试验方案, 以混悬时间、再分散时间和综合评分值为指标进行试验, 结果见表 5。从正交试验的极值 *R* 看, *R*<sub>A</sub>>*R*<sub>B</sub>>*R*<sub>C</sub>, 表明影响配方的 3 因素中 A 因素——表面活性剂的用量对配方物理稳定性影响最大, 是最关键的配方因素。综合评分以配方 A<sub>3</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub> 最优, 再参照混悬状态等辅助指标, 助悬剂更有助于 MDI 稳定, 故选定最佳配方为 A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>。方差分析: 第 4 列为对照列, 用于计算离差平方和。因素间交互影响可略。A 因素离散程度较大, 方差统计有显著差异, 是最重要的配方影响因素; B 因素 (助悬剂用量) 和 C 因素 (潜溶剂用量) 是次要影响因素。与直观分析结果相符。

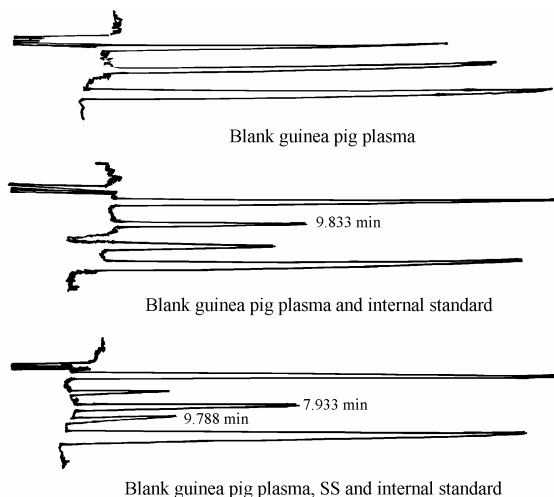
**Table 5** The experimental design and results of the orthogonal test

	1	2	3	4	Suspending time/s <sup>-1</sup>	Re-dispersing time/s <sup>-1</sup>	Integrated score
	A	B	C	Control			
1	1	1	1	1	350	22	678
2	1	2	2	2	310	25	595
3	1	3	3	3	320	22	618
4	2	1	2	1	410	10	810
5	2	2	3	3	370	16	724
6	2	3	1	2	340	30	630
7	3	1	3	2	640	3	1 277
8	3	2	1	3	380	14	746
9	3	3	2	1	400	8	798
$K_1$	1 891	2 765	2 054	2 286			
$K_2$	2 164	2 065	2 611	2 502			
$K_3$	2 821	2 046	2 203	2 088			
$\bar{K}_1$	630	922	815	762			
$\bar{K}_2$	721	688	870	834			
$\bar{K}_3$	940	682	734	696			
$R$	310	240	136	138			
SS	152 342	40 542	43 218	28 584			
$F$	15.99*	4.25	4.53	-			

\* $P < 0.05$  vs control line

### 3 豚鼠血浆样品的方法学确认

**3.1 方法专属性** 筛选豚鼠血浆样品的流动相系统, 分离效果见图 1。由上至下依次为: 空白血浆, 空白血浆+内标, 空白血浆+内标+药物。药物与内标分离较好, 杂质不干扰药物与内标的测定, 其基线噪声小, 说明该方法具有较强专属性。实验求得 SS 在豚鼠血浆中的最小检测浓度为  $0.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。



**Figure 1** HPLC plots for salbutamol sulfate (SS) in guinea pig plasma. SS: 7.9 min; Internal standard: 9.8 min

**3.2 加样标准曲线** 豚鼠血浆加样标准曲线及回归方程:  $A = 121.76C + 8.5494$ ,  $r^2 = 0.9964$ , 其中  $A$  为荧光吸收峰面积,  $C$  为血浆药物浓度。

**3.3 回收率和精密度** 采用内标法, 以蒸馏水为对照, 不同药物浓度的空白豚鼠血浆提取回收率均值为  $93.09\% \sim 96.14\%$ , 符合要求。日内 RSD 为  $3.14\% \sim 4.91\%$ ; 日间 RSD 为  $3.77\% \sim 4.78\%$ , 符合要求。

**3.4 豚鼠吸入 MDI 后血药浓度测定** 以市售国内外 MDI 为对照, 测定自制非氟利昂 MDI 样品给药后的药时曲线, 结果见图 2。

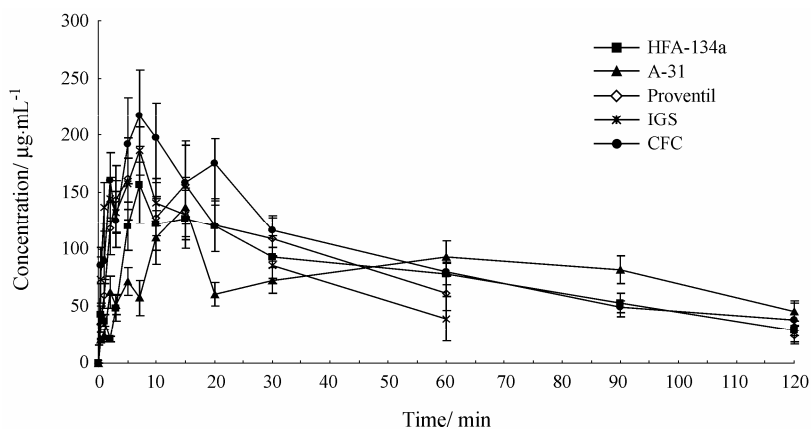
### 4 药动力学分析

由豚鼠血药浓度数据, 利用 PKBP-n1 程序求取呼吸道吸收动力学参数, 见表 6 和表 7。

从表 6 豚鼠的药动参数来看, 除 HFA-134a MDI 组, 其余各组均在 7 min 血药浓度达峰值, 其血药浓度峰值以剂量折算无显著性差异。HFA-134a MDI 组达峰时延长与配方有关系, 复合潜溶剂的加入影响了药物在呼吸道的快速吸收。自制 A-31 组与 IGS 组比较, 峰浓度接近。

**Table 6**  $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  parameters for guinea pigs

MDI Formulation	HFA-134a	A-31	Proventil	IGS	CFC suspension
$T_{\max}/\text{min}^{-1}$	15.00	7.00	7.00	7.00	7.00
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	136.92	156.83	161.85	186.16	217.43
$AUC_{0-5 \text{ min}}$	263.35	240.19	557.83	639.24	650.49
$AUC_{0-10 \text{ min}}$	958.88	621.01	1 282.29	1 473.58	1 682.91
$AUC_{0-20 \text{ min}}$	2 184.45	1 733.18	2 688.04	2 407.61	3 406.63
$AUC_{0-30 \text{ min}}$	3 251.51	2 400.76	3 840.05	3 777.80	4 863.60
$AUC_{0-60 \text{ min}}$	5 744.20	4 886.26	6 400.76	5 660.68	7 514.05
$AUC_{0-120 \text{ min}}$	1 135.17	9 418.68	8 969.47	7 896.44	10 779.17



**Figure 2** SS concentration-time curves in guinea pigs plasma after inhalation of different metered dose inhalers (MDIs). HFA: Hydrofluoroalkane, A-31: Isobutane; IGS: Germany pharmaceutical company product; CFC: Chlorofluorocarbon

**Table 7** Statistic moment parameters for guinea pigs

MDI Formulation	HFA-134a	A-31	Proventil	IGS	CFC suspension
$K_n / \text{min}^{-1}$	0.012 8	0.008 9	0.017 6	0.013 2	0.011 8
$AUC (s_0) / \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$	11 541.71	14 644.30	10 786.92	10 222.36	13 946.89
$MRT (s_1) / \text{min}$	7 214.00	118.63	57.00	74.96	71.15
$AUMC / \mu\text{g} \cdot \text{min}^2 \cdot \text{mL}^{-1}$	832 645.20	1 737 188.00	614 903.30	766 315.30	1 113 275.00
$VRT (s_2) / \text{min}^2$	5 913.80	12 271.20	3 293.82	6 374.91	7 035.89

分时段 AUC 的数值中, 0~5 min 自制样品明显低于各对照组; 20~30 min AUC 接近; 60~120 min AUC 高于对照组。此结果显示了各样品配方的差异。0~120 min 自制样品与对照品 AUC 比值: A-31/IGS 为 119.28%, A-31/CFC 为 122.33%, A-31 均高于对照组。

由表 7 的统计矩参数看, 自制 A-31 MDI 组零阶矩  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  高于其余各组, 与最后一点的血药浓度值有关。零阶矩的比值: A-31/IGS 为 143.26%, A-31/CFC 为 147.01%。一阶矩 MRT HFA-134a 组与 IGS 组, CFC 组接近, A-31 组最高, Proventil 组最低。从豚鼠吸收程度看自制样品高于国内外对照样品。各样品零阶矩由大到小的顺序: A-31 > HFA-134a > Proventil > IGS > CFC。

### 讨论

本文将 A-31 用于 MDI, 对配方进行了筛选。通过实验优选出表面活性剂、助悬剂、潜溶剂及其适当组合的非 CFC MDI 配方。配方研究采用层层剥离的思路, 将涉及 MDI 配方的各组分分解, 进行单因素考察, 直至获得相对合理的组合, 再用正交试验设计优选出最佳配方。此研究尚未见文献及专利报道。

吸入气雾剂的动物给药方式, 常用气管插管法<sup>[11]</sup>, 该法对于粉雾剂及滴入剂或许有效, 但 MDI 由于喷

力较大, 易对动物的支气管甚至对肺造成损害性冲击; 这种方法须对动物施以麻醉, 有手术创伤, 且动物吸入和吸收处于非正常生理状态, 很难令人信服地揭示 MDI 给药的真实状态, 即使配备了呼吸机也难以模拟气雾剂给药瞬间的呼吸道变化。本文采用豚鼠鼻腔插管喷入法, 一定程度上克服了气管插管法的弱点, 插管口径也类似于 MDI 缓冲腔相对于人口咽部的比例, 能直接将药物输送至咽部及气管, 给药时可以不麻醉, 取血时再进行颈总动脉插管手术。

建立了 MDI 动物体内评价方法, 测定豚鼠的血药浓度, 以揭示不同 MDI 的吸收速度和程度。实验结果显示: 自制 A31 样品的  $C_{max}$  与对照品相近,  $T_{max}$  与国内外市售品相当, AUC 高于相应的对照样品。就起效快的要求而言,  $T_{max}$  越小越好。但由于 SS 首先是起局部的治疗作用, 肺部的药量更有实际意义。血液则可视作药物的贮库, 对于维持疗效至关重要。

对于以 A31 为抛射剂的 SS 定量吸入气雾剂, 本文曾将豚鼠的血药浓度数据代入方程以期求取吸入 MDI 后的经时曲线方程, 但拟合度不理想, 可能与动物种属有关。要精确描述 MDI 的体内动态尚需对拟合方法或方程本身进一步优化和完善。需深入探讨动物呼吸道吸收与体外模拟释放之间的相关性, 以及动物吸收与人吸收<sup>[9]</sup>的相关性。

致谢: IGS A-31、A-31、HFA-134a 等样品由常州市气雾剂研究所游一中教授提供, 并在实验过程中给予了指导和帮助。

## References

- [1] Noakes TJ. Medical aerosol propellants [J]. *J Fluor Chem*, 2002, 118: 35-40.
- [2] Stein SW, Stefely JS. Reinventing metered dose inhalers: from poorly efficient CFC MDIs to highly efficient HFA MDIs [J]. *Drug Deliv Tech*, 2003, 3: 46-51.
- [3] Liao YH, Zeng XM. Advances in studies of pressurized metered dose formulations containing hydrofluoroalkane propellants [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 197-202.
- [4] Wang P, Chen GL. Current situation and progress of the phase out of CFCs in medical aerosols in China [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2008, 39: 860-865.
- [5] Steckel H, Wehle S. A novel formulation technique for metered dose inhalers (MDI) suspensions [J]. *Int J Pharm*, 2004, 284: 75-82.
- [6] Guputa A, Myrdal PB. Novel method for the determination of solubility in aerosol propellant [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 2411-2419.
- [7] Dickinson PA, Seville PC, McHale H, et al. An investigation of the solubility of various compounds in the hydrofluoroalkane propellants and possible model liquid propellants [J]. *J Aerosol Med*, 2000, 13: 179-186.
- [8] Guputa A, Stein SW, Myrdal PB. Balancing ethanol cosolvent concentration with product performance in 134a-based pressurized metered dose inhalers [J]. *J Aerosol Med*, 2003, 16: 167-174.
- [9] Du XL, Zhu Z, Fu Q, et al. Studies on the pharmacokinetics and relative availability of salbutamol aerosols in healthy volunteers [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2001, 36: 616-620.
- [10] Shen ZC, Zhang Q, Cui CY, et al. Bioavailabilities of insulin aerosol by pulmonary delivery to rats [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2000, 35: 465-468.
- [11] Lipworth BJ, Clark DJ. Effects of airway calibre on lung delivery of nebulized salbutamol [J]. *Thorax*, 1997, 52: 1036-1041.

---

## 《中国海洋药物》杂志 2010 年征订启事

《中国海洋药物》杂志是由中国科协主管、中国药学会主办、国内外公开发行的全国性科技核心期刊。

《中国海洋药物》杂志自 1982 年创刊以来, 一直被国家科技部列入“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”, 并被国外主要检索期刊“美国化学文摘(CA)、联合国水科学和渔业文摘(ASFA)”等收录。2001 年《中国海洋药物》杂志影响因子为 0.685, 在全国 1372 种科技期刊中居药学类第 1 名, 并由国内学术成果权威评价检索机构“中国科学文献计量评价中心”向杂志颁发了 3 种国家级火炬计划项目收录认定证书。同时还因认真、严格、准确执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》而获 2001 年执行优秀奖。近几年来, 杂志影响因子在全国药学类期刊中一直名列前茅。杂志以其专业性、权威性、信息性、资料性、导向性、准确性等特点深受国内外读者好评。

本刊设有研究报告、研究简报、综述、海药临床、海药鉴定、资源开发、海药养殖、水产品综合利用、海洋功能食品、新技术介绍、海药人物、科技园地等栏目, 可为从事医药卫生、海洋、水产、营养、化学等方面的专业人员提供帮助和参考。

本刊为双月刊, A4 开本, 60 页, 每期定价 10 元, 全年 60.00 元, 国内邮发代号: 24-57; 国外代号: BM1277; 欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者通过当地邮局订阅。欢迎与中外制药企业合作, 宣传推广产品、刊登广告(包括处方药品广告)等。

编辑部地址: 青岛市延安三路 101 号

电话: (0532) 88083130

电子信箱: qdhaiyao@public.qd.sd.cn

邮 编: 266071

传 真: (0532)88083130

网 址: <http://www.chinainfo.gov.cn>