

异丙托溴铵气雾剂药包材和药物相容性研究

岳志华, 沈甸甸, 胡昌勤*

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要: 采用高效液相色谱 (HPLC) 及液质联用 (HPLC-MS) 等分析方法对国产异丙托溴铵气雾剂有关物质及含量进行了考察, 同时对检出的未知杂质进行了定性, 确定了其中 2 个未知杂质为抗氧化剂 BHT 和 2246, 结果表明超标的杂质是由于药包材中添加剂迁移到药液中造成, 主药含量的偏低可能由于药包材对药液的吸附或者药液的泄漏造成, 而现行的国家药品标准含量测定方法专属性差, 不能有效控制含量; 表明药包材的质量对于确保药品质量有着举足轻重的作用。不恰当的包装材料会引发药物活性成分的迁移和吸附, 甚至对人体造成危害。

关键词: 异丙托溴铵气雾剂; 高效液相色谱; 液质联用; 有关物质; 药包材; 相容性

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 08-1035-04

The compatibility between packing material and ipratropium bromide aerosol

YUE Zhi-hua, SHEN Dian-dian, HU Chang-qin*

(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Abstract: With the establishment of HPLC and LC-MS methods to determine the related substances and the content of active pharmaceutical ingredient (API) in ipratropium bromide aerosol products, several packing material-related impurities were identified, including antioxidant BHT and antioxidant 2246. Results showed that these leachable additives from the packing materials may present at a relative high level in the drug solution, and the low content of API in the drug products is usually due to the adsorption of the packing material as well as the leaking of contents. The current available assay methods for the control of ipratropium bromide aerosol products are often lack of specificity and unable to assure the drug quality effectively. To meet the increasing attention on the regulations of drug packing materials, our research would be a pilot study, indicating that the inappropriate packing materials could cause the migration and adsorption of the active ingredients, and the importance to have compatibility studies between packing materials and drugs.

Key words: ipratropium bromide aerosol; HPLC; HPLC-MS; related substance; packing material; compatibility

药品直接接触包装材料和容器 (即药包材), 尤其是在药物制剂中, 一些剂型本身就是依附包装而存在的, 如气雾剂。《中华人民共和国药品管理法》第 52 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”。

药包材的选择对于确保药品质量有着举足轻重的作用。不恰当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, 有的还会导致药物对人体产生严重的不良反应。本文通过对异丙托溴铵气雾剂药包材的相关考察, 以期说明气雾剂药包材选择的重要性。

异丙托溴铵为抗胆碱药, 可对抗迷走神经释放的乙酰胆碱起舒张支气管的作用。异丙托溴铵气雾剂

收稿日期: 2010-01-09.

*通讯作者 Tel: 86-10-67095308, E-mail: hucq@nicpbp.org.cn

为定量吸入制剂, 是治疗哮喘、肺气肿及慢性阻塞性肺病等疾病较为简单有效的给药途径^[1]。本品由药物(异丙托溴铵)、辅料(95%乙醇)、抛射剂(氟利昂)、耐压容器、定量阀门系统和喷射装置组成, 使用时借助抛射剂的压力将内容物成雾状喷出, 吸入后发挥治疗作用。本文通过 HPLC 及液质联用等分析手段对异丙托溴铵气雾剂的有关物质和含量进行考察, 从而对药物和药包材的相容性做一探索研究。

材料与方法

仪器 Mettler AE240 电子天平; 岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪; 岛津高效液相-离子阱-飞行时间质谱仪 LCMS-IT-TOF。

试样 异丙托溴铵气雾剂(国内某制药公司生产, 市场抽样批号分别为: 080118, 080910, 081207, 081208), 规格(以异丙托溴铵计)为 14 g : 8.4 mg/瓶, 40 μg/揆, 200 揆/瓶; 异丙托溴铵气雾剂(德国 Boehringer Ingelheim Pharma KG 生产, 上海勃林格殷格翰药业有限公司分包装), 产品批号: 803716, 分装批号: 884174, 规格: 13 g : 4.86 mg (以一水合异丙托溴铵计)/瓶, 20 μg (以异丙托溴铵计)/揆, 200 揆/瓶。

HPLC 有关物质检查色谱条件 异丙托溴铵气雾剂现行国家标准^[2]并未收载有关物质检查项。本文参考文献^[3]建立了 HPLC 方法: 色谱柱为 Agela Venusil MP C₁₈ 柱 (150 mm × 4.6 mm ID, 5 μm); 流动相为 A (0.4% 三乙胺, 用磷酸调至 pH 3.0) 与 B (乙腈) 梯度洗脱, 梯度洗脱程序为: 0~4 min, 流动相 B 22%~40%; 4~8 min, 流动相 B 40%~90%; 8~15 min, 流动相 B 90%~90%; 15~16 min, 流动相 B 90%~22%; 16~26 min, 流动相 B 22%~22%; 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 柱温为 30 °C; 进样量为 10 μL; 检测波长为 210 nm; DAD 波长采集范围 200~400 nm。

HPLC-高分辨质谱条件

色谱条件 色谱柱采用 Agela Venusil MP C₁₈ 柱 (150 mm × 4.6 mm ID, 5 μm); 流动相 A: 水相 (10 mmol·L⁻¹ 甲酸铵, 用甲酸调至 pH 3.0), B 相: 甲醇, 梯度洗脱, 梯度洗脱程序同 HPLC 有关物质检查色谱条件; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 °C; 进样量: 5 μL; 检测波长: 210 nm。

质谱条件 离子化模式: ESI 源; 分析模式: 正、负离子模式; 雾化气流速: 1.50 L·min⁻¹; CDL 温度: 200 °C; 加热模块温度: 200 °C; 检测器电压: 1.70 kV; 碰撞能量: 40%~50%; 采集范围: *m/z* 100~1 000; 自动调谐优化质谱条件, 外标法校正质量数。

含量测定方法

比色法 参照国家药品标准^[2]方法操作。取本品一瓶, 在铝盖上钻一小孔, 插入连有干燥橡皮管的注射针头, 橡皮管的另一端通入装有 80 mL 水的 200 mL 量瓶的液面下, 待抛射剂挥尽后, 小心除去铝盖, 内容物转移至量瓶中, 加水稀释至刻度, 作为供试品溶液; 精密量取供试品溶液 2 mL, 置 50 mL 分液漏斗中, 加溴甲酚绿溶液 2 mL, 摇匀, 精密加氯仿 10 mL, 振摇 5 min, 静置使分层, 过滤氯仿液, 取续滤液在 420 nm 波长处测定吸收度, 对照品同法操作, 按外标法计算每瓶含异丙托溴铵的量。

HPLC 法 对照品溶液和供试品溶液的制备同比色法, 测定法为 HPLC 法, 色谱条件同 HPLC 有关物质检查。

结果

1 HPLC 有关物质考察结果

以异丙托溴铵气雾剂的色谱峰计算色谱柱理论塔板数为 3 000。国产样品和进口产品色谱图见图 1。从国产样品和进口样品图谱比较来看, 国产样品比

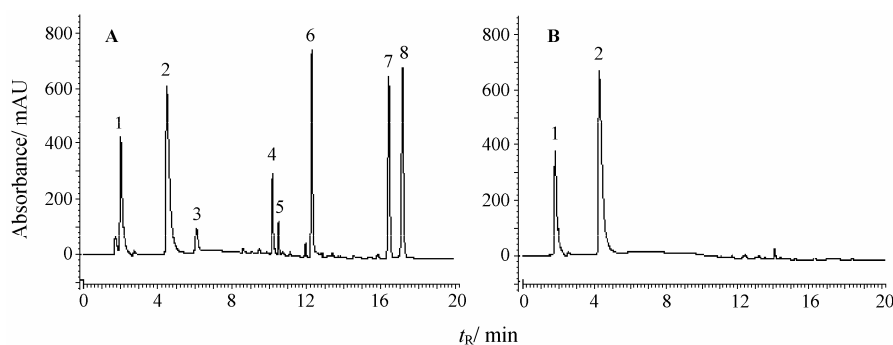


Figure 1 HPLC chromatograms of domestic (A) and import (B) ipratropium bromide aerosol. 1: Bromide; 2: Ipratropium bromide; 3-8: Unknown related substances

进口产品多检出 6 个杂质。首先考虑是否为异丙托溴铵的降解产物, 考察了异丙托溴铵在各种条件破坏下的实验, 发现异丙托溴铵除在强碱条件下主峰破坏为 2 个峰外, 其他条件破坏 (强酸、光照、热、氧化) 均较稳定, 均未产生明显降解产物杂质, 故推断气雾剂药液中的主要杂质不是由原料降解产生。由于气雾剂由药液和特定装置组成, 检出的杂质可能由于药液和其所接触的包材反应产生, 作者进一步考察了空白药包材 (包括铝罐和气雾阀), 用 95% 乙醇超声提取气雾剂所用辅料, 把提取液进行 HPLC 分析, 色谱图中产生了 4 个明显的色谱峰, 其保留时间和气雾剂样品图谱中杂质峰 5、6、7、8 的保留时间对应。提取 4 个峰的光谱图, 进一步验证了这 4 个杂质峰的对号关系。用乙醇对铝罐和气雾阀分别进行提取, 进一步确定了这 4 个杂质由药液和气雾阀反应产生。典型色谱图见图 2。

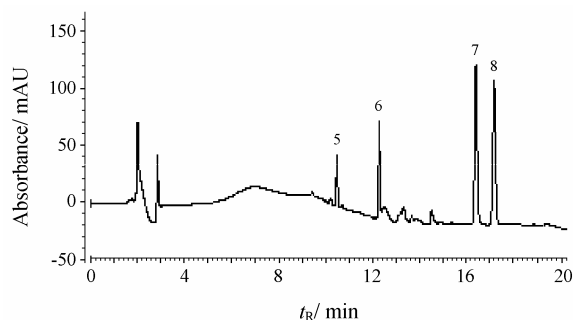


Figure 2 HPLC chromatograms of valve extracted from alcohol 5–8 unknown related substances

2 高分辨质谱考察结果

利用高分辨质谱高准确性、高分辨率的优点, 可以给出未知物精确的分子量, 然后据此预测分子式, 再查阅相关文献, 然后从检索出的一系列结构式中筛选出可能的化合物, 然后再购买相应的试剂进行验证, 结果证明了杂质 7 和杂质 8 的结构, 分别为塑料或橡胶中常用抗氧化剂 BHT (二丁基羟基甲苯, 简称抗氧化剂 BHT; $C_{15}H_{24}O$, M_r 220.36) 和抗氧化剂 2246 (2, 2'-亚甲基双 (4-甲基-6-叔丁基苯酚), 又称防老化剂 MBP; $C_{23}H_{32}O_2$, M_r 340.50) 二者质谱图和结构式见图 3。

3 含量测定结果

分别用国家标准的比色法和本文新建的液相法对国产样品的主药含量进行了考察, 发现用液相法考察的含量远远低于比色法所测的含量。其中有 3

批都是低于标准下限的 (含量限度: 85.0%~115.0%), 结果见表 1。

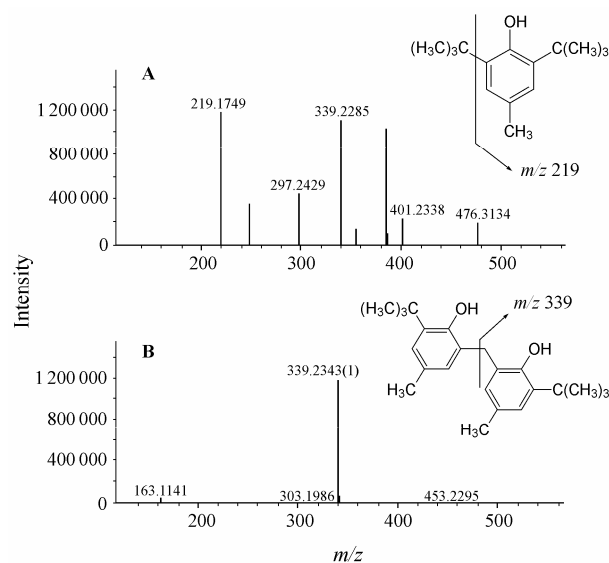


Figure 3 Primary ion mass chromatogram of impurity 7 (A) and impurity 8 (B)

Table 1 Assay results of ipratropium bromide aerosol

| Lot number | UV method/% | HPLC method/% |
|------------|-------------|---------------|
| 080118 | 88.8 | 73.8 |
| 080910 | 89.8 | 70.2 |
| 081207 | 98.3 | 84.2 |
| 081208 | 95.2 | 88.2 |

由于比色法专属性较差, 所测吸收值中也包含了杂质的紫外吸收, 所以造成含量结果的偏高, 而实际含量达不到限度。造成主药含量低的结果也可能和药包材吸附药液及药包材装置密封性不好而造成药液的泄漏有关。

讨论

本文结果表明, 直接接触药品的包装材料和容器对于药品质量有着举足轻重的作用, 尤其对于依附包装而存在的气雾剂。气雾剂定量阀的阀芯是某种塑料材料, 垫圈为丁腈橡胶材料, 其他为铝制材料。由文献^[4]可知, 塑料或橡胶制品中会加入抗氧化剂来增加其稳定性。本实验检出的抗氧化剂 BHT 和 2246 即为抑制或延缓塑料或橡胶的氧化降解而添加的抗氧化剂。国产异丙托溴铵气雾剂所用溶剂为乙醇, 而抗氧化剂 BHT 和 2246 均可在乙醇中溶出, 因而可在 HPLC 条件下检出。Witschi^[5]报道 BHT 能引起

小鼠可逆性肺泡损伤, Würtzen 等^[6]实验表明大鼠在出生前和哺乳期接触 BHT 会提高肿瘤发生率。FDA 癌症评估委员会也正在考虑 BHT 致癌性, 现在认为 BHT 及其代谢产物 BHT-OOH、BHT-OH、DBQ 和 BHT-SCH₃ 可能引起危害。抗氧化剂 2246 的危害暂无明确研究。其他杂质暂未得到验证, 推测为塑料橡胶中其他添加剂或其本身裂解的单体。本文研究表明, 塑料或橡胶中的添加剂可能包括抗氧化剂、光稳定剂、PVC 稳定剂、加工助剂、填料、增塑剂等, 大部分具有亲脂性, 在与药液接触过程中可能发生迁移而污染药液, 从而对人体健康产生潜在的危害。

另外美国 FDA 关于药包材管理的法规表明, FDA 对吸入制剂的安全性重视度最高, 甚至超过了注射制剂。选择合适的药包材, 就要进行药包材与药物的相容性试验——这是一种评价药包材性能优劣的有效方法。

药包材与药物相容性试验的评价工作, 对我国医药工业还是一个新课题, 国内药包材的质量亟待提高, 药包材与药物的相容性试验也势在必行, 这样才能进一步保证国产药品质量以及用药的安全有

效。

致谢: 岛津国际贸易(上海)有限公司北京办事处董静工程师对本文给予帮助。

References

- [1] Tang C, Yin CH. Development of pulmonary delivery systems [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2001, 32: 560-564.
- [2] WS-10001-(HD-1459)-2003. National Standard of Drugs (国家药品标准) [M]. Vol 15. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 177-178.
- [3] Tan SJ, Zhang QM, Liu G, et al. HPLC determination of ipratropine and clenbuterol hydrochloride in compound Yiweiheke Aerosol [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2005, 25: 1070-1072.
- [4] Gächter R, Müller H. Plastics Additives Handbook [M]. 4th Ed. Munich: Hanser Publishers, 1993: 1-87.
- [5] Witschi HP. Separation of early diffuse alveolar cell proliferation from enhanced tumor development in mouse lung [J]. Cancer Res, 1986, 46: 2676.
- [6] Würtzen G, Olsen P. Chronic study on BHT in rats [J]. Food Chem Toxic, 1986, 24: 1121.