

吸入气雾剂包装系统提取研究指南
(征求意见稿)

引言

吸入气雾剂兼具吸入制剂和气雾剂的用药特点,其药物与包装系统发生相互作用的风险等级最高。吸入气雾剂药物处方以有机溶剂相为主,包装系统结构复杂,涉及塑料、橡胶、金属等多种材料,这些因素都决定了吸入气雾剂包装系统与药品的相容性研究一直都成为国内外制药行业研究的重点和难点。

药品与包装材料相容性研究的内容主要包括三个方面:提取试验、相互作用研究(包括迁移试验和吸附试验)和安全性研究。吸入气雾剂包装材料的提取研究,不仅可用于筛选浸出物研究所用的分析方法、建立极端情况下的潜在浸出物谱,为浸出物研究及后续风险评估奠定必要的基础,还可以用于表征包装系统关键组件的构成材料、建立可提取物常规质量监测以及包装系统可能的变更研究等。

吸入气雾剂各关键组件的提取主要考虑了与药物长期接触的组件的提取研究。提取过程中按组件分类分别进行提取,其主要目的是为了有利于对研究中发现的提取物的材料或组件来源进行解释,同时,经过后续的风险评估,尤其是毒理学风险评估表明某些潜在浸出物存在较大风险时,也便于识别及考虑更换组件。在关键组件提取研究的基础上,也可对吸入气雾剂包装系统进行进一步的提取研究,但该类研究一般用于进一步的验证和确认,而非法规性要求。

目前,我国还没有专门针对吸入气雾剂的包装系统与药物相容性研究的技术指导原则。吸入气雾剂的相容性研究的整体思路和策略可参考国内外相关技术指导原则和法文献等,如CFDA发布的《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》、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》、《USP1663

ASSESSMENT OF EXTRACTABLES ASSOCIATED WITH PHARMACEUTICAL PACKAGING DELIVERY SYSTEMS》、《药品与包装材料的相容性》、《浸出物和可提取物手册》等。

本指南的编写主要基于国内市场现有包装材料、生产技术及分析技术。随着新材料新技术的开发应用以及现代分析技术的进步,使用者可以根据实际情况论述采用其它有效的相容性研究手段开展研究,必要时根据实际情况采用其他有效的方法和手段进行研究。

吸入气雾剂包装系统提取研究指南

1 范围

本标准适用于吸入气雾剂的包装系统的提取研究,包括包装组件和包装材料。

本标准给出了吸入气雾剂包装系统提取研究相关的术语和定义、总则、提取研究的信息收集和提取参数的选择与确定、分析用提取液的制备、提取物表征以及吸入气雾剂包装系统各组件常用添加剂清单。

2 术语和定义

2.1 定量吸入气雾剂 (MDIs): “在抛射剂或混合抛射剂中含有活性成分溶液或混悬液,或者是混合溶液,以及其他辅料,通过压力形成雾粒状给药的制剂。”

2.2 包装系统: 也称为容器密封系统,是指容纳和保护药品的所有包装组件和包装材料的总和。包括初级包装组件(直接接触)和次级包装组件,后者可对药物提供额外的保护。

2.3 包装组件: 指容器密闭系统中的任何一个组成部件。包装组件分为直接接触

药品的包装组件和次级包装组件 ,次级包装组件指的是不与药物直接接触的包装组件。

2.4 可提取物 (Extractable) : 通过提取试验获得的从包装材料中溶出的物质。

2.5 浸出物(Leachable) :通过迁移试验获得的从包装系统中迁移或因此而产生的并进入至药品中的物质。

2.6 渐近线水平浸提 (或极限浸提) : 系指浸提液中提取物的量小于首次浸提液中量的 10% , 或浸提到测得的累积提取物量无显著增加的浸提。

2.7 人每日允许最大暴露量 (permitted daily exposure, PDE) : 指某一物质被允许摄入而不产生毒性的日平均最大剂量 , 某一具体物质的 PDE 值是由不产生反应量、体重调整系数、种属之间差异的系数、个体差异、短期接触急性毒性研究的可变系数等推算出的。

2.8 安全性阈值 (Safety Concern Threshold , SCT) : 当浸出物的水平低于这个值时 , 其致癌和非致癌的毒性作用及安全性影响可忽略不计。

2.9 分析评价阈值 (Analytical Evaluation Threshold AET) : 根据人每日允许最大暴露量或安全性阈值/限定阈值、用药剂量以及制剂包装特点等计算每单个包装容器中特定的可提取物和/或浸出物含量 , 当一个特定的可提取物和/或浸出物水平达到或超过这个量值时 , 需要开始对这个可提取物/浸出物进行分析 , 并需要报告给相关部门以便开始进行安全性评估。

3.总则

3.1 包装系统提取研究是吸入气雾剂药物与包装系统相容性研究的组成部分。本

指南为吸入气雾剂的包装系统提取研究提供指导。参照本指导原则获得的研究结果可用于建立极端情况下的潜在浸出物谱,为浸出物研究及后续风险评估奠定必要的基础。

3.2 吸入气雾剂包装系统一般包括压力容器罐、定量阀、驱动器等组件。定量阀的主要部件包括阀杆、阀体、定量腔、密封垫圈、金属弹簧和金属顶盖等,某些定量阀还配有集液环。压力容器罐按照制作材料类别主要分为金属罐和玻璃罐。其中最常用的金属罐是铝合金罐,分有涂层和无涂层二种,提取研究时宜区别对待。阀杆、阀体、定量腔和集液环一般为塑料材质,密封垫圈为橡胶材质,弹簧和顶盖为金属材质(个别阀门的阀杆和阀体也为金属材质)。

3.3 与药物长期接触的吸入气雾剂包装系统组件主要为压力容器罐、定量阀的阀杆、阀体、定量腔、集液环、密封垫圈和金属弹簧等,应作为关键组件进行提取研究。驱动器只在病人使用时与药物有极其短暂的接触,如无特殊原因,可以不进行提取研究。

3.4 吸入气雾剂包装系统的提取研究主要内容包括:提取原则、分析用提取液的制备和提取物表征。

3.5 关键组件的提取原则需考虑包装系统及其关键组件、吸入气雾剂药品信息收集、提取参数的选择(包括提取溶剂、提取方式、提取比例及提取时间)等。应对所选择的提取参数进行研究及论述。

4.提取研究的信息收集和提取参数的选择与确定

4.1 提取研究的信息收集

可提取物的来源一般包括组件所用材料的添加剂及其杂质或降解产物、高分子材料中单体及寡聚物、加工助剂，以及某些情况下可能来自于二级或三级包装的迁移物（如油墨、标签粘合剂、挥发性组分等）。由于吸入气雾剂包装系统装药容器罐主要为金属罐或玻璃罐，来自二级或三级包装迁移的风险较小。

用于吸入气雾剂药品与包装系统提取研究的基本信息分为两类，包括：（1）提取研究关键组件的材料名称、成分组成或牌号（不锈钢、铝）、添加剂信息、加工助剂信息、是否清洗及清洗剂信息、涂层材料（若有）及涂层工艺信息等；（2）药物处方、关键工艺（包括灌装后气雾剂包装系统的组合工艺）、规格、每日最大使用剂量、给药频率和疗程等信息。上述信息用于提取参数的选择和论证、分析评估阈值（AET）的计算和应用、可提取物鉴别结果的来源解释、初步的毒理学风险评估及潜在风险浸出物的确定。

4.2 提取参数的选择与确定

提取实验所需考虑的主要提取参数包括提取溶剂、提取方式、提取比例和提取时间。

4.2.1 提取溶剂是进行提取实验时所考虑的参数当中最为重要的一项。提取研究可有多种应用，由于本指导原则中的提取研究主要用于药物与包装系统相容性评价，故溶剂的选择应充分考虑药物的特点，如溶剂的极性宜选择与药物处方相似或稍严的提取溶剂，以尽可能获得与浸出物谱相似的提取物定性定量信息。根据材料功能及成分组成，结合药物处方组分信息，论述并选择提取溶剂。对于吸入气雾剂包装组件，一般需论述并选择多种溶剂进行模拟提取，如通常选择二氯甲烷代表吸入气雾剂处方中氢氟烷烃类抛射剂（如四氟乙烷、七氟丙烷等）；异丙

醇模拟处方中的乙醇，或直接采用乙醇进行提取；某些情况下正己烷模拟药物处方中其它非极性组分等等。

4.2.2 常用的提取方式可包括回流提取、索氏提取、超声提取及样品置密闭容器中的加速提取。每种提取方式各具优缺点，如回流提取具有较高的提取效率，但由于其提取温度取决于提取溶剂的沸点，对某些较高沸点的溶剂，可能易引起热分解；同样，超声提取时产生的热量易引起类似问题，因而，一般采用冰水浴进行超声提取。

4.2.3 提取比例是指吸入气雾剂组件质量或表面积与提取溶剂的比例。提取比例的一般确定原则是：与药物实际可能的浸出物比，选择的提取比例下获得的提取物浓度一般大于浸出物浓度。提取比例的选择另一重要考虑因素是拟采用分析技术的灵敏度和分析评估阈值 (AET) 的水平。分析评估阈值系指在这个阈值以上的可提取物和 (或) 浸出物均应定性及定量，同时进行毒理学评估。分析评估阈值一般由安全性阈值转化得到。对于吸入气雾剂而言，安全性阈值一般采用 0.15 μ g/天。典型的推导公式如下：

$$\text{AET (ug/容器)} = ((0.15\text{ug/天}) / (\text{给药剂量/天})) \times (\text{标示剂量/容器})$$

因此基于分析灵敏度，为获得有实际可操作意义的 AET 值，提取比例的选择在这种情况下是一个重要的考虑手段。提取研究用组件样品一般不进行切割。

4.2.4 提取时间的确定需在上述参数确定的前提下进行，一般采用使提取物浓度达到渐近线水平或达到极限浸提。渐近线水平或极限浸提系指随后的浸提至浸提液中提取物的量小于首次浸提液中量的 10%，或浸提到测得的累积提取物量无显著增加。

5. 分析用提取液的制备

为减少提取液制备过程可能带来的提取物的损失,所获得的提取液一般应首先考虑直接进样的可能性。如当采用二氯甲烷、正己烷提取吸入气雾剂组件所得的提取液进行 GC 和 GC/MS 分析时,首选直接进样方式。而醇类溶剂提取液进行 HPLC 和 LC/MS 分析时则同样考虑直接进样方式。然而,某些情况下,提取液可能需要进行制备后才用于后续分析。根据目的不同,吸入气雾剂分析用提取液的制备一般包括:提取液的浓缩、溶剂转换和衍生化等。

当分析系统不具备足够的灵敏度,如灵敏度无法达到 AET 要求时,亦可对提取液进行浓缩。常用的浓缩技术包括氮吹、旋转蒸发等方式。

对于不能直接进样的提取液,如二氯甲烷或正己烷提取液用于反向 HPLC 和 LC/MS 分析时,由于提取溶剂与流动相的不互溶性,通常需要进行溶剂转换、复溶后进样。一般通过适宜方式除去溶剂,再用流动相或与流动相具有较好相容性的其它溶剂复溶后进样。如需要,复溶过程还可进行提取物的浓缩。

某些化合物在分析系统中的响应可能不理想,如脂肪酸类,通常采用醇类或其它衍生化试剂将其衍生为酯类以获得良好响应。由于吸入气雾剂配方中通常含有乙醇作为助溶剂,因而通常会选择醇类(如异丙醇)作为提取溶剂之一,该类提取溶剂在分析过程中同时发挥了衍生化试剂的作用。

6. 提取物表征

提取物表征是指对高于 AET 的提取物所进行的定性定量研究。提取物的表征需要采用多种分析技术实现对可提取物谱的完整评估。提取物表征过程一般包括非特异性分析、提取物探查、可提取物的鉴别、可提取物的定量。

6.1 提取液的非特异性分析包括总有机碳测定(TOC)、紫外吸收分析、提取液蒸发残渣重量分析及红外光谱分析等。这些信息有利于对后续提取物表征提供一定程度的指导和相互印证的解释。

6.2 提取液中提取物探查是通过对提取液进行测定进而得到单个提取物信息的过程，即寻找代表可提取物仪器响应物质的过程。通常采用可进行痕量有机或无机物分析的分析技术，包括气相色谱/氢火焰(GC/FID)、气相色谱/质谱(GC/MS)、高效液相色谱/紫外/二极管阵列 (HPLC/UV/DAD)、液相色谱/质谱 (LC/MS)、原子吸收分光光度法 (AAS)、电感耦合等离子体光谱 (ICP)、电感耦合等离子体质谱 (ICP/MS) 等，这些分析技术一般可实现挥发/半挥发有机物、非挥发性有机物及无机物的测定。

6.3 可提取物的鉴别需同时考虑 AET 的使用。鉴别可以是可提取物的结构分析，也可是定性分析。结构分析是对未知物分子结构进行解释和确认的过程。定性分析是采用可靠对照品，通过一种或多种分析技术对未知物进行匹配识别的过程。提取物的鉴别常用质谱联用技术，如采用 GC/MS、LC/MS 进行有机物鉴别，采用 ICP/MS 进行无机物鉴别等。鉴别结果根据其可靠性分为不同级别 a) 暂定的，即鉴别的结果仅得到分子类别信息，如来自于质谱碎片信息的解释或与文献匹配的结果；b) 确信的，即在暂定的鉴别结果基础上通过其它确定性信息，如分子量、元素组成、结合其他分析技术（如核磁共振 NMR）等获得最接近的化学结构的鉴别；c) 确定的，即通过保留时间及与可靠对照品质谱图，或结合其他相互印证的分析技术获得鉴别结果。

6.4 可提取物定量过程是为已鉴别的化合物和未能实现鉴别的化合物进行浓度测

定的过程。通常可采用可靠对照品外标法或采用一个或多个内标进行定量的方法。可靠对照品无法获得的情况下,可采用提取物与内标相对响应值或相似结构替代对照品进行定量。所采用的定量技术或方法应具有足够的准确性、精密度和灵敏度。

6.5 由于吸入气雾剂包装系统密封垫圈多采用橡胶材料,提取研究过程需关注某些特殊致癌物质,如多环芳烃类(PAHs 或 PNAs)、N-亚硝胺类、巯基苯并噻唑(MBT)等,宜开发高灵敏度的检测方法对上述特殊物质的残留量进行测定。

附录

吸入气雾剂包装系统常用添加剂

化学名称	常用名	CAS 号	化学式	相对分子质量
	煅烧粘土	308063-94-7		
硫酸钡	重晶石粉	7727-43-7	BaSO ₄	233.39
	FEF 炭黑 (低 PNA)	1333-86-4	C	12.01
	苯并咪喃-茛树脂	164325-24-0、 140413-58-7、 140413-55-4、 68956-53-6、 68955-30-6		
石蜡		8002-74-2、 308069-08-1		
硫磺		7704-34-9	S	32.07
酚醛树脂		9003-35-4	C ₇ H ₆ O ₂	122.12
1,1,3,3-四甲基硫脲	四甲基硫脲	2782-91-4	C ₅ H ₁₂ N ₂ S	132.22
四甲基秋兰姆单硫化物	TMTMS	97-74-5	C ₆ H ₁₂ N ₂ S ₃	208.01
二硫化四苄基秋兰姆		10591-85-2	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ S ₄	544.11
2-巯基苯并噻唑	2-MBT	149-30-4	C ₇ H ₅ NS ₂	166.99
2-巯基苯并噻唑锌		155-04-4	C ₁₄ H ₈ N ₂ S ₄ Zn	397.90
四甲基秋兰姆二硫化物		137-26-8	C ₆ H ₁₂ N ₂ S ₄	239.99
氧化锌		1314-13-2	ZnO	81.38
氧化镁		1309-48-4	MgO	40.30

十八烷酸	硬脂酸	57-11-4	$C_{18}H_{36}O_2$	284.27
聚乙二醇 PEG4000		25322-68-3	$HO(CH_2CH_2O)_nH$	697.61
十六烷酸	棕榈酸	57-10-3	$C_{16}H_{32}O_2$	256.24
十四烷酸	肉豆蔻酸	544-63-8	$C_{14}H_{28}O_2$	228.21
二十烷酸	花生酸	506-30-9	$C_{20}H_{40}O_2$	312.53
十八烯酸		112-80-1	$C_{18}H_{34}O_2$	282.25
煅烧高岭土		1340-68-7	$Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot nH_2O$	
滑石粉		14807-96-6	$3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$	379.27
沉淀法白炭 黑		10279-57-9	$SiO_2 \cdot nH_2O$	
轻质碳酸钙		471-34-1	$CaCO_3$	100.09
环氧大豆油		8013-07-8		
硬脂酸钙		1592-23-0	$C_{36}H_{70}CaO_4$	607.02
二丁基羟基 甲苯 ; 2,6-二 叔丁基-4-甲 基苯酚	抗氧化剂 BHT	128-37-0	$C_{15}H_{24}O$	220.18
季戊四醇 3- (3,5-二叔 丁基-4-羟苯 基) 丙酸酯	抗氧化剂 1010	6683-19-8	$C_{73}H_{108}O_{12}$	1176.78
3,5-二 (1,1- 二甲基乙基) -4-羟基苯基 丙酸十八烷 醇酯	抗氧化剂 1076	2082-79-3	$C_{35}H_{62}O_3$	530.86
三 (2,4-二叔 丁苯基) 亚磷 酸酯	抗氧化剂 168 ; Irgafos168	31570-04-4	$C_{42}H_{63}O_3P$	646.93
三乙二醇醚- 二(3-叔丁基	抗氧化剂 245	36443-68-2	$C_{34}H_{50}O_8$	586.35

-4-羟基-5-甲基苯基)丙酸酯				
2,4-二(1,1-二甲基乙基)-苯酚-1,1',1'-亚磷酸盐	Irgafos168 亚磷酸盐	95906-11-9	C ₄₂ H ₆₃ O ₄ P	662.92
3,3'硫代二丙酸双十二烷酯	IrganoxPS800	123-28-4	C ₃₀ H ₅₈ O ₄ S	514.84
4,4'-1,1-联苯基-亚基二膦酸-四(2,4-二叔丁苯基)酯	PEPQ	38613-77-3	C ₆₈ H ₉₂ O ₄ P ₂	1035.41
1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-叔丁基-4-羟基苯基)苯	Irganox1330	1709-70-2	C ₅₄ H ₇₈ O ₃	775.20
己二醇双[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸酯]	抗氧化剂 259	35074-77-2	C ₄₀ H ₆₂ O ₆	638.92
2,2-亚甲基双(6-叔丁基-4-甲酚)	抗氧化剂 2246	119-47-1	C ₂₃ H ₃₂ O ₂	340.24
2,2-亚甲基-双(6-叔丁基-4-乙基苯酚)		88-24-4	C ₂₅ H ₃₆ O ₂	368.27

双(2,4-二叔丁基苯基)季戊四醇二亚磷酸酯	抗氧化剂 THP-24, 抗氧化剂 Ultranox626	26741-53-7	$C_{33}H_{50}O_6P_2$	604.69
2(3)-叔丁基-4-甲氧基苯酚	BHA	25013-16-5	$C_{11}H_{16}O_2$	180.25
2,4-二叔丁基苯酚		96-76-4	$C_{14}H_{22}O$	206.17
顺式-9-十八烷胺	油酸酰胺	301-02-0	$C_{18}H_{35}NO$	281.27
13-二十二碳烯酰胺	芥酸酰胺	112-84-5	$C_{22}H_{43}NO$	337.33
	单硬脂酸甘油脂	31566-31-1	$C_{21}H_{42}O_4$	358.56
1,3:2,4-二(3,4-二甲基亚苄基)-D-山梨醇	成核透明剂 TH-3988	135861-56-2	$C_{24}H_{30}O_6$	414.49
松香酸		514-10-3	$C_{20}H_{30}O_2$	302.45