

# 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中新杂质的定性定量分析



戴 聪, 田 珩, 吴纯敏, 杨仪雪, 贝琦华, 严全鸿

广东省药品检验所 (广州 510663)

**【摘要】目的** 建立丙酸倍氯米松吸入气雾剂中一种新杂质的定性鉴别与定量测定的方法。**方法** 基于超高效液相色谱仪-四极杆静电场轨道阱质谱 (UPLC-QE-MS) 技术结合 Discovery Studio 软件对丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质进行鉴别与毒性预测, 同时采用 UPLC 法对该物质进行含量测定。**结果** 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质为环对苯二甲酸丁二醇酯 (PBT) 二聚体, Discovery Studio 软件预测 PBT 二聚体有潜在发育毒性、无致突变性、无眼部和皮肤刺激性、无啮齿动物致癌性。9 批市售丙酸倍氯米松吸入气雾剂中 PBT 二聚体的含量范围为每瓶 20.5~116.6  $\mu\text{g}$ 。**结论** 本研究可实现对制剂中新杂质的快速鉴别与毒性预测, 同时通过对其进行含量测定, 为制剂的质量控制提供一定的理论基础。

**【关键词】** 丙酸倍氯米松吸入气雾剂; 超高效液相色谱仪-四极杆静电场轨道阱质谱; Discovery Studio 软件; 新杂质; 鉴别; 毒性预测; 含量测定

**【中图分类号】** R917 **【文献标识码】** A

## Qualitative and quantitative determination of a new impurity from beclomethasone propionate inhalation aerosol

DAI Cong, TIAN Heng, WU Chunmin, YANG Yixue, BEI Qihua, YAN Quanhong

Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China

Corresponding author: YAN Quanhong, Email: yanquanhong@gdidc.org.cn

**【Abstract】Objective** To establish a method to qualitatively identify and quantitatively determine a new impurity from beclomethasone propionate inhalation aerosol. **Methods** Ultra-performance liquid chromatography-Q-exactive orbitrap-mass spectrometry (UPLC-QE-MS) technology and Discovery Studio software were used to identify and predict the toxicity of a new impurity in beclomethasone propionate inhalation aerosol, and the content of this new impurity was determined by UPLC. **Results** The new impurity in beclomethasone propionate inhalation aerosol was polybutylene terephthalate (PBT) cyclic dimer. Discovery Studio software predicted that PBT dimer had potential developmental toxicity, with no mutagenicity, no ocular and skin irritancy and no rodent carcinogenicity. The content range of PBT dimer in 9 batches of beclomethasone propionate inhalation aerosol was 20.5-116.6  $\mu\text{g}$  per bottle. **Conclusion** This study can realize the rapid identification and toxicity prediction of the new impurity in the preparation, and provide a theoretical basis for the quality control of the preparation by determining their content.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202403196

基金项目: 广东省药品检验所科研项目 (SN2022028)

通信作者: 严全鸿, 博士, 主任药师, Email: yanquanhong@gdidc.org.cn

**【Keywords】** Beclomethasone propionate inhalation aerosol; Ultra-performance liquid chromatography-Q-exactive orbitrap-mass spectrometry; Discovery Studio software; New impurity; Identification; Toxicity prediction; Content determination

丙酸倍氯米松吸入气雾剂可单独或联合其他药物用于治疗慢性持续性支气管哮喘<sup>[1-4]</sup>。在前期研究中发现,市售的丙酸倍氯米松吸入气雾剂中有一含量约为 1.0% (面积归一化法计算) 的新杂质,参照人用药品技术要求国际协调理事会 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 新原料药中的杂质 (Q3A) 指导原则和新制剂中的杂质 (Q3B) 指导原则,当制剂的最大日剂量小于 1 mg 时,药品杂质的鉴定阈值为 1.0%;当制剂的最大日剂量在 1~10 mg 之间时,其药品杂质的鉴定阈值为 0.5%。同时,丙酸倍氯米松吸入气雾剂作为支气管哮喘的长期治疗用药,与口服制剂相比,其用药安全性要求更高,因此有必要对该新杂质进一步研究。

超高效液相色谱仪-四极杆静电场轨道阱质谱 (ultra-performance liquid chromatography-Q-exactive orbitrap-mass spectrometry, UPLC-QE-MS) 技术因其分辨率高、质量精度良好等特点已被广泛应用于化学物质的定性定量、各种生物代谢物分析等方面<sup>[5-8]</sup>。此外,UPLC-QE-MS 技术在配置切换阀的同时,借助 Compound Discoverer 3.3 软件和 Mass Frontier 8.0 软件更有利于低含量未知化合物的定性鉴别。

Discovery Studio 软件目前已被应用于以下几个模块:新药开发的分子模拟对接模块、ADME (吸收、分布、代谢和排泄) 预测模块、TOPKAT (Toxicity Prediction of Chemicals) 预测毒理性平台及用于稳定性预测的 MD (Modal Demand) 模拟平台<sup>[9-10]</sup>。有研究报道此软件对物质是否有毒性的预测准确率可达 85% 左右<sup>[11]</sup>。不少研究者借助 TOPKAT 平台实现了很多化合物的毒性预测<sup>[12-15]</sup>。

基于此,本研究拟采用 UPLC-QE-MS 技术对该新杂质进行鉴别分析,后续通过 Discovery Studio 软件中的 TOPKAT 预测毒理性平台对该化合物进行毒性预测,最后借助 UPLC 法对该物质进行含量测定。目的是为了进一步完善丙酸倍氯米松吸入气雾剂的质量研究和为该制剂的用药安全性提供一定的理论基础。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Agilent 超高效液相色谱仪,包括 DAD 检测器 (安捷伦科技有限公司); Thermo Scientific Q Exactive 质谱仪 (包括切换阀、Xcaliber 软件、Compound Discoverer 3.3 软件、Mass Frontier 8.0 分析软件) 和 Thermo Scientific UPLC vanquish 双三元泵超高效液相色谱仪 (包括 DAD 检测器) 均购自赛默飞世尔科技有限公司; Discovery Studio 软件 (美国 Cambridge soft 公司); XS205DU 型十万分之一分析天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; Milli-Q 超纯水净化系统 (美国 Millipore 公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

丙酸倍氯米松峰识别对照品 1 (批号: 3.0, 标识为丙酸倍氯米松和杂质 A、B、C、L、M 的混合物) 和丙酸倍氯米松峰识别对照品 3 (批号: 1.0, 标识为丙酸倍氯米松杂质 F 和杂质 N 混合对照品) 购自欧洲药品质量管理局; 杂质 H (British Pharmacopoeia Commission Laboratory, 批号: 4010); 苯二甲酸丁二醇酯 (polybutylene terephthalate, PBT) 二聚体对照品 (加拿大 TRC 公司, 批号: P294550, 纯度 98%); 乙腈、甲醇和四氢呋喃为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为娃哈哈纯净水; 市售丙酸倍氯米松吸入气雾剂来自 1 家企业、2 个规格的 9 批产品, 具体见表 1。

表 1 丙酸倍氯米松吸入气雾剂样品信息

Table 1. The samples information of beclomethasone propionate inhalation aerosol

批号	规格 (μg/揆)	保存时间 (个月)
1806013	250	67
1807002	250	68
1807003	250	68
1807001	50	68
1806011	50	67
1708015	50	79
2301014	50	14
2304008	250	11
2210018	250	17

注: 每瓶规格均为 200 揆。

## 2 方法与结果

### 2.1 分析条件

#### 2.1.1 HPLC条件

采用 Agela Venuszil XBP C<sub>18</sub> (L) 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 磷酸二氢钾溶液 (取磷酸二氢钾 2.72 g, 加水 1 000 mL 使溶解, 用磷酸调节 pH 至 2.35) (A) - 四氢呋喃 - 乙腈 - 甲醇 (5 : 23 : 25) (B), 梯度洗脱 (0~4 min, 40% A; 4~12 min, 40%~45% A; 12~59 min, 45% A); 柱温为 50 °C; 流速为 1.3 mL/min; 检测波长为 254 nm; 进样体积为 20 μL<sup>[16]</sup>。

#### 2.1.2 UPLC-QE-MS条件

UPLC 条件: 采用 Thermo Hypersil C<sub>18</sub> 色谱柱 (100 mm × 4.6 mm, 3 μm); 流动相为乙腈 - 0.1% 甲酸溶液 (53 : 47); 柱温为 30 °C; 流速为 0.5 mL/min; 进样量为 30 μL。

MS 条件: 采用加热电喷雾离子源, 正离子模式进行全质量扫描和二级质谱扫描; 鞘气流速为 8 L/min; 辅助气流速为 0 L/min; 尾吹气流速为 0 L/min; 电喷雾电压为 3 kV; 毛细管温度为 320 °C; 高压环形离子导入装置 (S-lens) 电压为 50 V; 辅助气加热温度为 0 °C; 全质量扫描模式: 质量扫描范围为 50~750 *m/z*, 分辨率为 70 000, 最大进样时间为 100 ms; 二级质谱扫描模式: 归一化碰撞能量为 30, 分辨率为 17 500, 最大进样时间为 50 ms; 启用切换阀。

#### 2.1.3 含量测定UPLC条件

采用 Thermo Hypersil C<sub>18</sub> 色谱柱 (100 mm × 4.6 mm, 3 μm); 流动相为乙腈 - 水 (75 : 25); 流速为 0.5 mL/min; 检测波长为 242 nm; 柱温为 30 °C, 进样量为 20 μL。

### 2.2 溶液的制备

#### 2.2.1 丙酸倍氯米松杂质定位溶液

取丙酸倍氯米松峰识别对照品 1 约 5 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加四氢呋喃-乙腈-甲醇 (5 : 23 : 25) 3 mL 溶解, 用磷酸二氢钾溶液稀释至刻度, 摇匀, 得丙酸倍氯米松峰识别对照品 1 溶液; 同法配制得杂质 H 溶液。取丙酸倍氯米松峰识别对照品 1 及杂质 H 溶液各 1 mL 加至 1 瓶丙酸倍氯米松峰识别对照品 3 中, 摇匀, 即得丙酸倍氯米松杂质定位溶液。

#### 2.2.2 定性用PBT二聚体对照品溶液

取 PBT 二聚体对照品约 1 mg, 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 加入乙腈适量, 超声 (功率: 280 W, 频率: 40 kHz) 使溶解, 取出, 用乙腈稀释至刻度, 摇匀即得 PBT 二聚体对照品贮备液。另精密量取 PBT 二聚体对照品贮备液 2.5 mL 至 100 mL 量瓶中, 用乙腈-水 (1 : 1) 稀释至刻度, 摇匀, 即得。

#### 2.2.3 供试品溶液

取 1 瓶丙酸倍氯米松吸入气雾剂, 除去抛射剂后, 将其内容物全部转移至 10 mL 量瓶中, 用乙腈 5 mL 分次清洗瓶内壁, 将洗液合并至上述量瓶中, 再用水稀释至刻度, 摇匀, 即得。供试品溶液最终浓度为约含丙酸倍氯米松 1 mg/mL。

#### 2.2.4 含量测定项用对照品溶液

精密称定 PBT 二聚体对照品 9.91 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 加入乙腈适量, 超声 (功率: 280 W, 频率: 40 kHz) 使溶解, 并用乙腈稀释至刻度, 即得 PBT 二聚体对照品储备液。分别取 PBT 二聚体对照品储备液适量, 用乙腈-水 (1 : 1) 稀释液稀释成质量浓度为 0.10、0.24、0.49、0.97、2.43、4.86、7.28、9.71 μg/mL 的系列对照品溶液。

### 2.3 数据分析与处理

UPLC-QE-MS 原始数据首先采用 Compound Discoverer 3.3 软件对峰检测、保留时间对齐等进行预处理, 采用 ChemSpider、mzCloud 等数据库从精确质量数、一级质谱 / 二级质谱碎片、同位素组成与分布等方面预测分子式的吻合度和数据库匹配等; 同时结合 Mass Frontier 8.0 分析软件对获得的二级碎片图谱预测母体化合物的裂解方式, 实现快速筛选, 两个步骤结合进行新杂质的初步鉴定分析。

Discovery Studio 软件进行毒性预测的具体操作如下: 首先利用 Discovery Studio 软件内置的二维结构图编辑绘制 PBT 二聚体的二维化学结构式; 其次通用 TOPKAT 平台选择毒理学评价指标, 此次研究选择的毒理学评价指标包括潜在发育毒性、致突变性、眼部和皮肤刺激性、啮齿动物致癌性、长期口服最低毒副反应水平及大鼠吸入半数致死浓度 (lethal concentration 50%, LC<sub>50</sub>); 最后待 Discovery Studio 软件运行结束即可获得毒理学评价报告。

## 2.4 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中新杂质的定性鉴定

丙酸倍氯米松吸入气雾剂在“2.1.1”项测定条件下的色谱图中，保留时间约为 11.472 min 处有一未知色谱峰，与丙酸倍氯米松杂质定位溶液中的 8 个杂质（杂质 A、B、C、F、H、L、M、N）保留时间进行比对，排除是这 8 个已知杂质的可能（图 1）。同时，通过面积归一化法计算得此新杂质的含量约为 1.0%，拟进一步用 UPLC-QE-MS 进行定性分析。

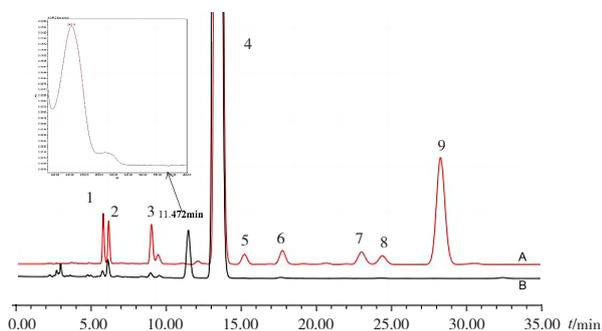


图1 丙酸倍氯米松杂质定位溶液和供试品溶液的 HPLC 色谱叠加图

Figure 1. HPLC chromatogram overlay of impurity localization solution and test sample solution of beclomethasone dipropionate

注：A. 丙酸倍氯米松杂质定位溶液；B. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂供试品溶液；1. 杂质H；2. 杂质A；3. 杂质B；4. 丙酸倍氯米松；5. 杂质M；6. 杂质L；7. 杂质C；8. 杂质N；9. 杂质F。

在“2.1.2”项测定条件下对丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质进行定性分析，通过与“2.1.1”项测定条件下 11.472 min 处峰的 DAD 图谱及含

量进行比对，初步确定此色谱条件下保留时间为 16.630 min 处的色谱峰即为待鉴别化合物。液相色谱分析结束，供试品溶液中丙酸倍氯米松主成分经切换阀切进废液，剩余组分进行质谱分析。结合 Compound Discoverer 3.3 软件与 Mass Frontier 8.0 分析软件、保留时间、二级图谱碎片及紫外可见光谱图，初步鉴别出新杂质为 PBT 二聚体。后采用 PBT 二聚体的对照品进行二级质谱图比对，再次确认丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质即为 PBT 二聚体，结果见图 2 和图 3。在“2.1.1”

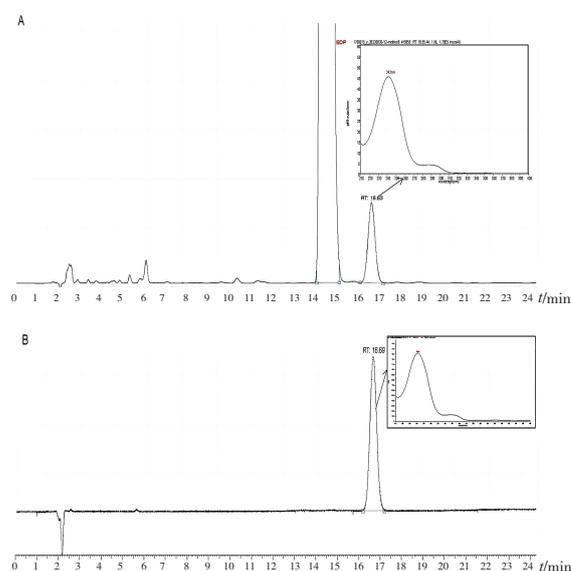


图2 UPLC-QE-MS 色谱图

Figure 2. UPLC-QE-MS chromatogram

注：A. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂供试品溶液；B. PBT 二聚体对照品溶液。

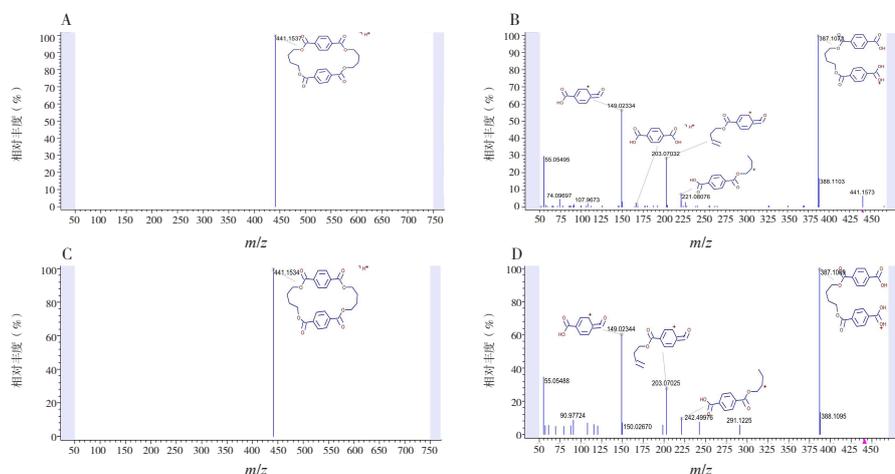


图3 UPLC-QE-MS 质谱图

Figure 3. UPLC-QE-MS mass spectrum

注：A. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中未知杂质的一级质谱图；B. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中未知杂质的二级质谱图；C. PBT 二聚体对照品的一级质谱图；D. PBT 二聚体对照品的二级质谱图。

项测定条件下重新测定供试品溶液与PBT二聚体对照品溶液，供试品溶液中待鉴别的目标未知色谱峰与PBT二聚体对照品溶液中的主峰保留时间一致，进一步确认“2.1.2”项测定条件下16.630 min处的色谱峰与“2.1.1”项测定条件下的色谱图中11.472 min处的色谱峰为同一色谱峰，即为待鉴别未知化合物峰，结果见图4。

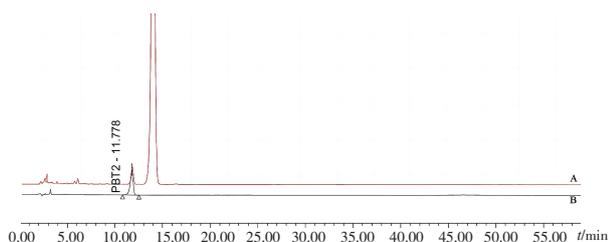


图4 丙酸倍氯米松供试品溶液和的PBT二聚体对照品溶液HPLC色谱叠加图

Figure 4. HPLC chromatogram overlay of test sample solution of beclomethasone dipropionate and reference solution of PBT dimer

注：A. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂供试品溶液；B. PBT二聚体对照品溶液。

## 2.5 丙酸倍氯米松气雾剂中新杂质的毒性预测

本实验采用 Discovery Studio 软件对PBT二聚体进行相关毒理学性质预测，由预测结果可知，PBT二聚体具有潜在发育毒性、无致突变性、无眼部和皮肤刺激性、无啮齿动物致癌性。预测的长期口服最低毒副反应水平为0.0692 g/kg，大鼠吸入 $LC_{50}$ 预测值为1.23 g/( $m^3 \cdot h$ )。具体见表2。

表2 PBT二聚体毒理性质预测结果

Table 2. Toxicity prediction results of PBT dimer

毒理性质	预测结果
潜在发育毒性	有
致突变性	无
眼部和皮肤刺激性	无
啮齿动物致癌性	无
长期口服最低毒副反应水平	0.0692 g/kg
大鼠吸入 $LC_{50}$	1.23 g/( $m^3 \cdot h$ )

## 2.6 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中PBT二聚体的含量测定

### 2.6.1 专属性试验

取空白溶剂[乙腈-水(1:1)]、含量测定用对照品溶液和供试品溶液(批号:1806013)，

按“2.1.3”项下色谱条件进样分析。在该条件下，空白溶剂无干扰，PBT二聚体的理论塔板数均大于5000，PBT二聚体峰与相邻峰之间的分离度均大于3，方法的专属性良好。具体见图5。

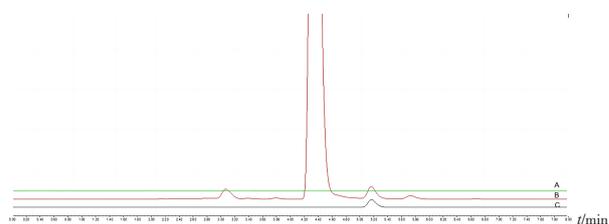


图5 专属性试验图谱

Figure 5. HPLC chromatogram of the specificity test

注：A. 空白溶剂；B. 丙酸倍氯米松吸入气雾剂供试品溶液；C. PBT二聚体对照品溶液。

### 2.6.2 线性关系考察

以PBT二聚体对照品溶液各质量浓度( $X$ ,  $\mu\text{g/mL}$ )为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性拟合，得到回归方程为： $Y=162579.4X-122.2$ ， $r=1.0000$ 。结果表明，PBT二聚体在0.10~9.71  $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好。

### 2.6.3 检测限与定量限考察

取对照品溶液逐级稀释，分别按信噪比3:1和信噪比10:1计算检测限和定量限，结果表明检测限为0.0015  $\mu\text{g/mL}$ ，定量限为0.0049  $\mu\text{g/mL}$ 。

### 2.6.4 精密度试验

取质量浓度为2.43  $\mu\text{g/mL}$ 的PBT二聚体对照品溶液连续进样6次，记录峰面积，计算得PBT二聚体峰面积的 $RSD$ 为0.1% ( $n=6$ )，结果表明仪器精密度良好。

### 2.6.5 重复性试验

取批号为1806011的丙酸倍氯米松吸入气雾剂6瓶，除去抛射剂后，将其内容物全部分别转移至6个10 mL量瓶中，用乙腈5 mL分次清洗瓶内壁，将洗液合并至上述量瓶中，再用水稀释至刻度，摇匀，即得供试品溶液，最终浓度为约含丙酸倍氯米松1  $\text{mg/mL}$ 。按“2.1.3”项下的色谱条件测定，PBT二聚体的平均含量为83.4  $\mu\text{g/瓶}$ ， $RSD$ 为0.8% ( $n=6$ )，表明该法重复性良好。

### 2.6.6 稳定性试验

取供试品溶液(批号:1806011)分别于室温放置0、4、8、12、20、28、36 h后进样测定，

分别记录保留时间和峰面积。结果 PBT 二聚体的保留时间基本一致，峰面积的 *RSD* 为 0.4% ( $n=7$ )，表明供试品溶液在室温下 36 h 内稳定性良好。

### 2.6.7 加样回收率试验

取批号为 1806013 和 1806011 的丙酸倍氯米松吸入气雾剂各 6 瓶，除去抛射剂，用适量空白溶剂分次清洗内壁，将洗液分别转移至 50 mL 量瓶中，再分别在 50 mL 量瓶中精密加入 10 mL 质量浓度为 9.71  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 PBT 二聚体对照品溶液，用空白溶剂定容，摇匀，作为供试品溶液。按“2.1.3”项下的色谱条件测定，批号为 180613 的 PBT 二聚体的平均回收率为 101.7%，*RSD* 为 6.2% ( $n=6$ )；批号为 180611 的 PBT 二聚体的平均回收率为 101.8%，*RSD* 为 7.7% ( $n=6$ )，结果表明该法的回收率良好。

### 2.6.8 样品含量测定

取两个规格、共 9 批市售丙酸倍氯米松吸入气雾剂进行 PBT 二聚体的含量测定，记录峰面积并代入回归方程计算样品含量，结果见表 3。

表3 丙酸倍氯米松吸入气雾剂中每瓶PBT二聚体含量 ( $\mu\text{g}$ ,  $n=4$ )

Table 3. The content of PBT dimer per bottle in beclomethasone propionate inhalation aerosol ( $\mu\text{g}$ ,  $n=4$ )

批号	含量
1806013	116.6
1807002	115.1
1807003	110.0
1807001	84.2
1806011	83.7
1708015	93.6
2301014	20.5
2304008	21.6
2210018	29.5

## 3 讨论

### 3.1 新杂质鉴别的色谱和质谱条件

原 HPLC 色谱条件中含磷酸二氢钾缓冲盐，较难挥发，不适合直接进行质谱分析，同时梯度洗脱程序在分析过程中较难平衡，且重复性较差。基于本试验的目的为鉴别丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质，在参考文献<sup>[17]</sup>的基础上，将 UPLC 流动相定为乙腈-0.1% 甲酸溶液 (53 : 47)，采用等度洗脱。液相色谱分析结束

后，丙酸倍氯米松主成分经切换阀切进废液（不进质谱），可提高未知物的鉴别效率，同时降低质谱受污染风险。

### 3.2 Discovery Studio 软件预测PBT二聚体相关毒理学性质

PBT 是一种聚酯塑料，目前被广泛应用于定量吸入气雾剂的阀门中，有研究表明 PBT 低聚物可能从阀门组件迁移至药液中，进而影响药物质量<sup>[18-19]</sup>。PBT 二聚体已在硫酸沙丁胺醇气雾剂和布地奈德吸入气雾剂中被发现，溶液型吸入气雾剂中更易产生 PBT 低聚物的迁移<sup>[20]</sup>。本研究在丙酸倍氯米松吸入气雾剂中发现 PBT 二聚体，同时对其进行初步毒性预测。预测结果表明 PBT 二聚体整体毒性不强，但吸入气雾剂吸收迅速，需注意其在肺部的代谢与蓄积情况。同时，难以代谢组分若在肺部或支气管沉积过多将引起肺部免疫反应<sup>[21]</sup>，对溶液型吸入气雾剂的用药安全产生重大影响。定量吸入气雾剂是被公认的因给药途径与包装材料相互作用而导致浸出物风险等级最高的一类制剂<sup>[20]</sup>。此市售丙酸倍氯米松吸入气雾剂的处方中含有潜溶剂乙醇，更易导致 PBT 二聚体的迁移，有必要对丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的 PBT 二聚体进行定量检测。

### 3.3 含量测定结果分析

对市售的同一厂家两个规格、不同批次丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的 PBT 二聚体进行含量测定，结果表明随着贮藏时间的增加，PBT 二聚体的含量明显增加。但据文献报道，PBT 低聚物最大吸入安全剂量为 29.4  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ <sup>[22]</sup>，按照 1 个成人的体质量为 50 kg 计算，每日允许最大暴露量为 1 470  $\mu\text{g}$ ，常见的 PBT 低聚物有 4 种<sup>[22]</sup>，本研究按平均量计算 PBT 二聚体的每日最大暴露量为 367.5  $\mu\text{g}$ 。采用此限度对该企业的丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的 PBT 二聚物进行初步的限度折算，规格为 50  $\mu\text{g}/$  揿、200 揿的每日最大使用剂量为 16 揿，规格为 250  $\mu\text{g}/$  揿、200 揿的每日最大使用剂量为 8 揿，相应的每瓶限度分别为 4.59 mg 和 9.19 mg。由结果可知，每瓶中 PBT 二聚体的迁移量远低于限度值，市售企业两个规格的丙酸倍氯米松吸入气雾剂中 PBT 二聚体的迁移量均在安全范围内，但因 PBT 二聚体的水溶性较差，后续应进一步考虑其在肺部的蓄积与代谢情况，降低该类药物制剂的安全风险。

综上所述,本研究能成功鉴定出在丙酸倍氯米松吸入气雾剂中的新杂质,并实现对其的含量测定。此研究为了解市售丙酸倍氯米松吸入气雾剂中PBT二聚体的含量提供了数据支持,建议企业持续关注定量吸入气雾剂中PBT低聚物的迁移情况。此外,此研究能为制剂中未知化合物的鉴别与毒性预测提供一定的参考依据。

## 参考文献

- 张洁,李伟花.丙酸倍氯米松气雾剂应用于慢性持续性支气管哮喘患儿的效果观察[J].实用中西医结合临床,2021,21(1):39-40.[Zhang J, Li WH. Observation on the effect of using beclomethasone propionate aerosol in children with chronic persistent bronchial asthma[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2021, 21(1): 39-40.] DOI: [10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.016](https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.016).
- 丁玉华,赵晓晴,吴修辉.白三烯受体拮抗剂联合丙酸倍氯米松气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床研究[J].中国现代医学杂志,2020,30(2):114-118.[Ding YH, Zhao XQ, Wu XH. Clinical study of leukotriene receptor antagonist combined with beclomethasone propionate aerosol in the treatment of children with cough variant asthma[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2020, 30(2): 114-118.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.022).
- 原全利,高桂梅,闫娇娇,等.利肺片联合丙酸倍氯米松治疗慢性支气管炎急性发作的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(11):2304-2308.[Yuan QL, Gao GM, Yan JJ, et al. Clinical study on the combination of lifei tablets and beclomethasone propionate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. Drugs & Clinic, 2021, 36(11): 2304-2308.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.016](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.016).
- 王战辉,张素霞,吴聪明,等. Discovery Studio 软件在兽医药物化学中的应用实践[J].动物医学进展,2022,43(5):102-105.[Wang ZH, Zhang SJ, W CM, et al. Application of discovery studio in the medicinal chemistry of veterinary medicine[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2022, 43(5): 102-105.] DOI: [10.16437/j.cnki.1007-5038.2022.05.020](https://doi.org/10.16437/j.cnki.1007-5038.2022.05.020).
- 翁一玲,李煌,卓辰茜,等.基于UPLC-QE-MS技术的畅脉乐胶囊化学成分分析及其抗脑血栓的网络药理学研究[J].中国现代药物应用,2022,16(21):173-178.[Weng YL, Li H, Zhuo CQ, et al. Analysis of chemical constituents of changmaile capsule based on UPLC-QE-MS technology and its network pharmacology study on anti-cerebral thrombosis[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2022, 16(21): 173-178.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.21.051](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.21.051).
- Cao Z, Wang J, Weng Z, et al. Metabolomic analysis of serum from pure coronary artery ectasia patients based on UPLC-QE/MS technique[J]. Clin Chim Acta, 2022, 534: 93-105. DOI: [10.1016/j.cca.2022.06.026](https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.06.026).
- Cheng W, Wang X, Wu Y, et al. Huanglian-Houpo extract attenuates DSS-induced UC mice by protecting intestinal mucosal barrier and regulating macrophage polarization[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116181. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116181](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116181).
- Jabran M, Chen D, Muhae-Ud-Din G, et al. Metabolomic analysis of wheat grains after *tilletia laevis* Kühn infection by using ultrahigh-performance liquid chromatography-Q-exactive mass spectrometry[J]. Metabolites, 2022, 12(9): 805. DOI: [10.3390/metabo12090805](https://doi.org/10.3390/metabo12090805).
- 肖家鹏.低毒理效应与功能性增强的二苯甲酮类紫外吸收剂分子修饰与机理研究[D].北京:华北电力大学,2023. DOI: [10.27140/d.cnki.ghbbu.2022.001423](https://doi.org/10.27140/d.cnki.ghbbu.2022.001423).
- 张皓,张谦,李君.基于HPLC-Q-Exactive-MS技术的蒙药壮西六味散化学成分解析[J].中国药师,2024,27(2):181-191.[Zhang H, Zhang Q, Li J. Chemical constituent identification of Zhuangxi-6 powders based on HPLC-Q-Exactive-MS[J]. China Pharmacist, 2024, 27(2): 181-191.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202401128](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202401128).
- 王思悻,范宾.TOPKAT和TEST软件在化学物毒性预测中的应用[J].职业卫生与应急救援,2017,35(1):1-5,72.[Wang SD, Fan B. Application of TOPKAT and TEST software in prediction of chemical toxicity[J]. Occupational Health and Emergency Rescue, 2017, 35(1): 1-5, 72.] DOI: [10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2017.01.001](https://doi.org/10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2017.01.001).
- 韩中惠,王晓敏,张燕,等.应用Discovery Studio(TOPKAT)软件预测糖抑制PhIP过程中新产物的毒理学性质[J].中国食品学报,2020,20(10):247-253.[Han ZH, Wang XM, Zhang Y, et al. Prediction of Toxicological properties of new products in sugar inhibition of PhIP by discovery studio (TOPKAT)[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology,

- 2020, 20(10): 247–253.] DOI: [10.16429/j.1009-7848.2020.10.030](https://doi.org/10.16429/j.1009-7848.2020.10.030).
- 13 Wu B, Zhang Z, Dou G, et al. Novel natural inhibitors targeting B-RAF(V600E) by computational study[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2970–2983. DOI: [10.1080/21655979.2021.1943113](https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1943113).
- 14 Zhong S, Zhang Z, Guo Z, et al. Identification of novel natural inhibitors targeting AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1) by computational study[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12003–12020. DOI: [10.1080/21655979.2021.2011631](https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2011631).
- 15 Ren J, Huangfu Y, Ge J, et al. Computational study on natural compounds inhibitor of c-Myc[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(50): e23342. DOI: [10.1097/MD.00000000000023342](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023342).
- 16 EP 11. 5th.[S]. 2024: 2045–2047.
- 17 Sambandan E, Kathavarayan T, Sellappan S, et al. Identification and characterization of unknown degradation impurities in beclomethasone dipropionate cream formulation using HPLC, ESI-MS and NMR[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 167: 123–131. DOI: [10.1016/j.jpba.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.02.013).
- 18 陈亮, 奚廷斐, 王连才, 等. 新型可降解聚合物聚乙二醇对二甲酸酯/聚对苯二甲酸丁二醇酯的细胞相容性研究 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2005, 24(2): 140–144. [Chen L, Xi TF, Wang LC, et al. Study on the cellular compatibility of a novel biodegradable polymer polyethylene glycol with dicarboxylic acid ester/polybutylene terephthalate[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2005, 24(2): 140–144.] DOI: [10.3969/j.issn.0258-8021.2005.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.0258-8021.2005.02.003).
- 19 叶晓霞, 马娟, 杨永健. GC-MS /MS 检测气雾剂中邻苯二甲酸酯塑化剂浸出物 [C]. 北京: 2013 中国药学会暨第十三届中国药师周, 2013.
- 20 Food and Drug Administration. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products—Quality Considerations[EB/OL]. (2018–04) [2024–08–13]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/metered-dose-inhaler-mdi-and-dry-powder-inhaler-dpi-drug-products-quality-considerations>.
- 21 Cohen MD, Zelikoff JT, Schlesinger RB, et al. *Pulmonary Immunotoxicology*[M]. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000: 107–122.
- 22 张叶, 宋冬梅, 江文明, 等. UPLC 法测定布地奈德吸入气雾剂中 PBT 低聚物的迁移量 [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(5): 809–813. [Zhang Y, Song DM, Jiang WM, et al. Determination of migration of PBT oligomers in budesonide inhaled aerosols using UPLC method[J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2022, 42(5): 809–813.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2022.05.09](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2022.05.09).

收稿日期: 2024 年 03 月 27 日 修回日期: 2024 年 08 月 16 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳