密封组件与配方的相互作用及其对定量吸入器的影响

王刘国，邵　奇*，孙宁云，毛毅斌
（上海上药信谊药厂有限公司，上海 201206）

摘要：定量吸入器（MDI）阀门中的颈垫圈是该容器包装系统的核心组件。当MDI中的液态有机辅料与颈垫圈长期接触后，垫圈的溶胀程度会直接影响环境水分侵入密封系统的速率，并间接影响药物的杂质水平。该研究采用工业计算机断层扫描（CT）技术，检测长期稳定性试验中正置和倒置状态的丙酸倍氯米松吸入气雾剂样品的垫圈溶胀情况，并检测各稳定性试验样品的每揿主药含量、微细粒子剂量、有关物质含量等关键质量属性。结果表明，倒置样品中水解杂质H的含量均明显低于正置样品，颈垫圈与配方的相互作用对泄漏率、每揿主药含量、微细粒子剂量、每瓶总揿数等其他关键质量属性没有明显影响，均符合《中华人民共和国药典》2020年版标准。

关键词：定量吸入器；垫圈；溶胀；水分侵入；丙酸倍氯米松；水解杂质
中图分类号：R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)12-1738-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.008

Interaction between Elastomeric Component and Formulation and Its Influence on Metered Dose Inhalers

WANG Liuguo, SHAO Qi*, SUN Ningyun, MAO Yibin
(*Shanghai Sine Pharmaceutical Laboratories Co., Ltd., Shanghai 201206*)

ABSTRACT: The neck gasket is the core component of the container and closure system for metered dose inhaler (MDI). When the neck gasket has been exposed to the liquid organic excipients for a long time, gasket swelling will directly affect the rate of environmental moisture ingress into the sealing system and indirectly affect the impurity level of the drug. In this study, industrial computerized tomography (CT) technology was used to detect gasket swelling behavior of the marketed beclometasone dipropionate inhalation aerosol samples in the upright and inverted orientations in the long-term stability test, and critical quality attributes such as delivered dose per actuation, fine particles dose (FPD), and related substances were also evaluated. The results showed that the hydrolysis impurity H levels in the inverted stability samples were significantly lower than those of the upright samples in the long-term stability test, and the interaction between neck gaskets and formulations had no obvious effect on other critical quality attributes such as leak rate, delivered dose per actuation, FPD, and medication actuations per container, which were consistent with the standard of the 2020 edition of Chinese pharmacopoeia.

Key Words: metered dose inhaler; gasket; swelling; moisture ingress; beclometasone dipropionate; hydrolysis impurity

定量吸入器（metered dose inhaler，MDI）是吸入气雾剂的给药装置。定量吸入气雾剂系指原料药物或原料药物和附加剂与适宜抛射剂共同装封于具有定量阀门系统和一定压力的耐压容器中，形成溶液、混悬液或乳液，使用时借助抛射剂的压力，将内容物呈雾状物喷出而用于肺部吸入的制剂；曾被形容成药品中最复杂的剂型[1]。该剂型由4部分构成：药物配方、耐压罐体、定量阀门、驱动器，每一组成部分对该药械组合产品的起效都是非常关

收稿日期：2023-03-10
作者简介：王刘国(1993—)，男，中级工程师，从事吸入制剂新产品开发。
通信作者：邵　奇(1986—)，男，高级工程师，从事吸入制剂新产品开发。
E-mail：shaoqi@sphsine.com

键的[2]。

定量阀门是MDI的关键组成部分，它必须有合适的机械性和密封性，确保阀门在产品效期内都能将配方以气溶胶形式释放，保证喷射剂量具有重现性。此外，阀门的密封性能是保证泄漏率满足要求、减少系统内外部物质交换、减少水分侵入的关键参数[3]。

定量阀门包含多个组件，这些组件主要由金属、塑料、橡胶等制成。一个经典的阀门通常有3个密封圈：颈垫圈（neck gasket）、内垫圈（inner gasket）、外垫圈（outer gasket）。颈垫圈用于保持阀门和罐体间的密封性，以防止溶剂和抛射剂的逸出；而位于阀杆上下的内、外垫圈一般用于保持定量腔内外的密封性[3]。

颈垫圈作为与药物配方接触面积最大的密封组件，虽在给药过程中不直接参与递送动作，但在长期贮存期间，却起到了防止内部药液泄露和外部气体或水分侵入的关键作用[3]；其常用的材质有氯丁橡胶（chloroprene rubber，CR）、三元乙丙橡胶（ethylene-propylene-diene monomer，EPDM）等[3]。当阀门通过机械密封后，颈垫圈就会随着放置状态的变化，与药液或蒸汽长时间接触。由于配方中的有机溶剂和抛射剂对橡胶有着较强的溶胀作用，橡胶垫圈的厚度会发生明显改变。溶胀前后的MDI质量是否存在差异，必须进行关键质量属性的比较。目前，药物配方与垫圈相容性方面的研究有很多，但研究药物配方与橡胶垫圈相互作用后对MDI质量的影响却相对较少。本研究结合实际生产，选用已上市的丙酸倍氯米松（beclometasone dipropionate，**1**）吸入气雾剂为模型药物，考察了吸入气雾剂药物配方与阀门密封垫圈的相互作用，以及密封垫圈发生物理性质变化后对药品关键检查项目产生的影响，为吸入气雾剂的安全和质量提供保证。

1 仪器与试药

WYGC型药液灌装机（上海胜华气雾机械有限公司）；F1220型封口机、C1225A型灌气机（上海华瑞气雾剂有限公司）；YXLON FF35CT型工业用X射线计算机断层扫描成像（CT）检测系统［康姆艾德机械设备（上海）有限公司］；1260 Infinity型高效液相色谱仪［安捷伦科技（中国）有限公司，包括G7115A型二极管阵列检测器、G7111B型四元泵］。

1原料药（上海新华联制药有限公司，含量100.4%，批号C005-180902）；**1**吸入气雾剂（上海上药信谊药厂有限公司，规格 每瓶200揿、每揿含**1** 50 μg，批号152210301、152210401、152210402）；无水乙醇（太仓新太酒精有限公司，批号21072213）；1,1,1,2-四氟乙烷（英国Mexichem公司，HFA134a，批号RB20609-5）；药用气雾剂铝罐（英国Presspart公司，批号PPB0023227，规格19 mL）；药用气雾剂阀门（上海华瑞气雾剂有限公司，批号201007）；磷酸二氢钾（国药集团化学试剂有限公司）；甲醇、乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 **1**吸入气雾剂的制备及稳定性考察

取一定量无水乙醇作为共溶剂，加入**1**原料药（50 g），搅拌20 min使溶解，得到药液①。调节好药液灌装机装量，将药液①灌入铝罐内，使用封口机封口；调节抛射剂灌装设备的灌装量，对封口后的铝罐进行HFA134a的灌装，即得**1**吸入气雾剂。共制备3批（批号152210301、152210401、152210402），规格均为每瓶200揿，每揿含**1** 50 μg。

按正置、倒置2种放置方位将3批**1**吸入气雾剂于长期稳定性试验条件［25 ℃、相对湿度（RH）60%］下放置12个月，于6和12个月时分别从稳定性试验箱取出样品，待测。

2.2 颈垫圈的最大溶胀率

在长期稳定性试验条件下倒置的吸入气雾剂，其MDI中颈垫圈接触的是液态的药物配方，可充分吸收有机溶剂，使自身体积膨胀，造成垫圈厚度增加[4]；而正置状态下，考察的MDI阀门方向朝上，颈垫圈接触的仅仅是罐内上方少量的气态乙醇和少量气态HFA134a。因此，与倒置状态相比，正置状态下的MDI接触到的溶剂分子数量级差距较大，将导致2种放置状态下的MDI阀门颈垫圈在长期稳定性考察过程中，垫圈厚度变化可能会存在一定的差异。

取 3 批正置、倒置状态放置 12 个月的 **1** 吸入气雾剂稳定性样品，分别固定在工业用 X 射线 CT 检测系统的样品台上，进行扫描（相关参数设置为：控制电压 210 kV，电流 110 A，分辨率 11.8 μm，扫描时长 22 min，重建时长 7 min，分析时长 30 min）并测量颈垫圈的厚度（即图 1 中所示位置处的厚度）[5—6]。另取同批未灌装药液、已封口的 MDI 作为空白对照，进行 CT 扫描并测量未接触过药物配方的颈垫圈厚度，照式① [7] 计算溶胀率。每种状态取 1 瓶进行测定，阀门颈垫圈状态及溶胀率结果如图 1 和表 1 所示。

$$溶胀率=\frac{D_2-D_1}{D_1}\times 100\% \qquad 式①$$

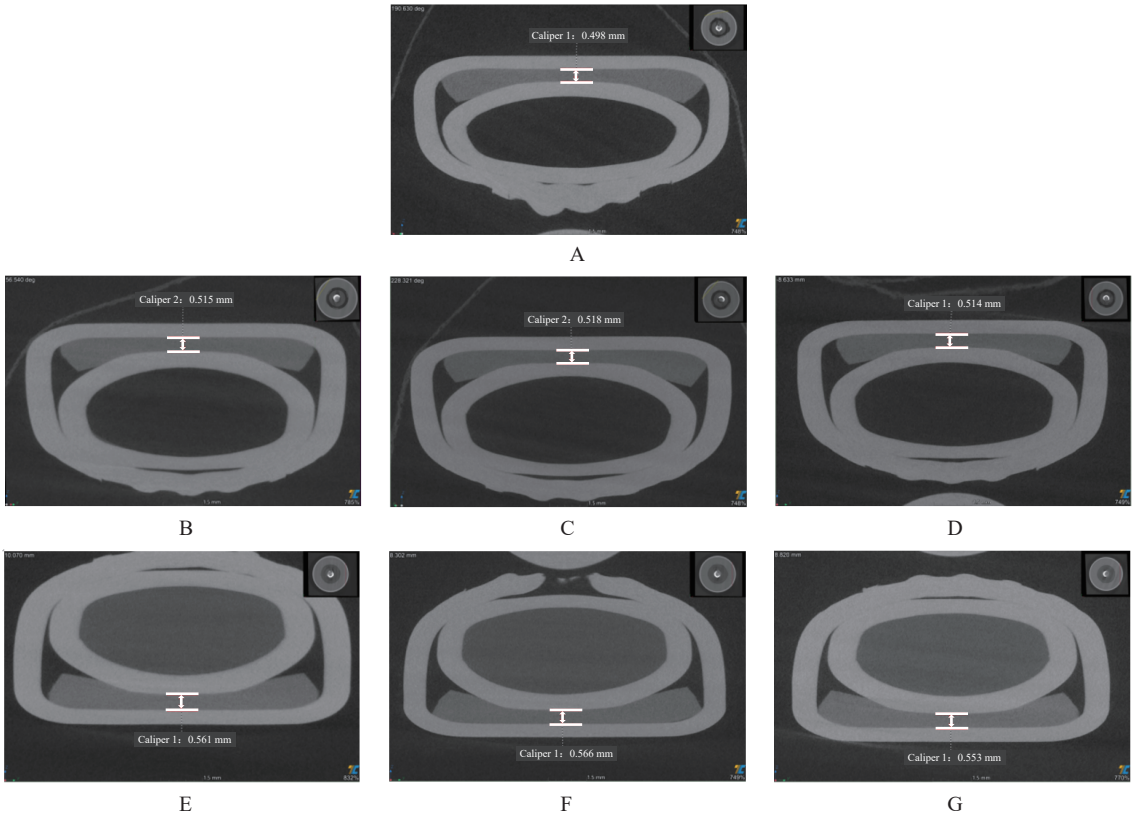
式中：D_1—空白对照的垫圈厚度；D_2—试验后的垫圈厚度。

由表 1 可见，3 批次正置样品的 MDI 颈垫圈厚度相较于空白对照，溶胀率为 3.21%～4.02%；整体数据表明，阀门垫圈与药物配方不接触时，颈垫圈厚度变化并不大。3 批次倒置样品的颈垫圈厚度则均有较明显增加，溶胀率分别为 12.65%、13.65%、11.04%。

表 1　2 种放置状态的 MDI 颈垫圈的溶胀率

Tab.1　Swelling Ratios of Neck Gaskets of the MDI under Two Storage Orientations

批号	稳定性考察点	厚度/mm	溶胀率/%
空白对照	—	0.498	—
152210301	长期试验 12 个月（正置）	0.515	3.41
	长期试验 12 个月（倒置）	0.561	12.65
152210401	长期试验 12 个月（正置）	0.518	4.02
	长期试验 12 个月（倒置）	0.566	13.65
152210402	长期试验 12 个月（正置）	0.514	3.21
	长期试验 12 个月（倒置）	0.553	11.04



A—空白对照颈垫圈状态；B～D—3 批（152210301、152210401、152210402）正置样品的颈垫圈状态；E～G—3 批（152210301、152210401、152210402）倒置样品的颈垫圈状态。

图 1　受试 MDI 颈垫圈的 CT 图像

Fig.1　CT Images of Neck Gaskets of the Tested MDI

2.3 溶胀对水分侵入和杂质水平的影响

水分含量是美国 FDA 对吸入气雾剂产品进行质量监管的重要参数之一[8]。对于 **1** 吸入气雾剂，贮存过程中主要增长的杂质是水解杂质［即杂质 H（17- 单丙酸倍氯米松）］，MDI 罐内的水分含量会直接影响制剂产品中的杂质 H 水平。本研究采用卡尔费休法测定 **1** 吸入气雾剂的水分含量，使用高效液相色谱法检测杂质 H 含量，从而比较正置和倒置放置 12 个月的长期试验样品中水分含量和杂质 H 结果。

水分含量的测定：取 0 d、长期试验 12 个月的样品各 1 瓶，充分振摇，试喷 5 次，用甲醇洗净套口，充分干燥后，精密称定。连续喷射 10 次至滴定容器中，每次间隔 5 s，再精密称定，2 次质量之差即为加入的内容物质量。照水分测定法［《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0832 第一法 1］测定，平行测定 3 次。测定结果如表 2 所示。

表 2 稳定性试验样品的水分含量测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Determination Results of Moisture Content of the Samples in Stability Test ($\bar{x}\pm s$, n=3)

批号	稳定性考察点	平均水分含量/%
152210301	0 d	0.11±0.01
	长期试验 12 个月（正置）	0.10±0.01
	长期试验 12 个月（倒置）	0.11±0.01
152210401	0 d	0.13±0.01
	长期试验 12 个月（正置）	0.11±0.01
	长期试验 12 个月（倒置）	0.13±0.02
152210402	0 d	0.12±0.02
	长期试验 12 个月（正置）	0.12±0.01
	长期试验 12 个月（倒置）	0.12±0.01

由表 2 可见，正置组和倒置组 3 批次产品的水分含量无显著性差异（P>0.05）。推测是侵入到罐内的水分已经与 **1** 发生水解反应生成了杂质 H。因此下一步测定长期稳定性试验样品中杂质 H 的含量。

取长期试验中放置 6 和 12 个月的 **1** 吸入气雾剂样品各 1 瓶，用 HPLC 法测定杂质 H 含量。色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 2.72 g/L 的磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 2.35），B 为四氢呋喃、乙腈和甲醇（体积比 5 ∶ 23 ∶ 25）混合液，线性梯度洗脱，程序如表 3 所示；检测波长 254 nm；流速 1.4 mL/min；柱温 50 ℃；进样量 20 μL。该法的专属性及耐用性良好，杂质 H 与主峰的分离度 >1.5，线性范围为 0.4 ～ 3.1 μg/mL，r=0.999 9，样品溶液至少在 24 h 内稳定（RSD<1.0%）；进样精密度良好（RSD<0.1%）。

表 3 HPLC 法的洗脱梯度程序

Tab.3 Elution Gradient Program of HPLC

时间/min	A/%	B/%
0	40	60
4	40	60
12	45	55
55	45	55
60	40	60

供试品溶液：取本品 1 瓶，除去帽盖，在铝盖上钻一小孔（注：仅钻开铝盖，切勿钻开橡胶垫），取一注射针头从供试品上的铝盖小孔插入（注：扎穿橡胶垫，但针头切勿与药液面接触），待抛射剂挥尽后除去铝盖。用稀释液［$v_{(流动相\ A)}$ ∶ $v_{(流动相\ B)}$=45 ∶ 55］将内容物转移至 50 mL 量瓶中，并用稀释液定容，摇匀，作为供试品溶液。

对照溶液：精密量取供试品溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，作为对照溶液。

测定方法：精密量取对照溶液、供试品溶液与稀释液各 20 μL，分别注入液相色谱仪，进样测定，记录色谱图。杂质 H 采用“主成分自身对照法”进行定量，所得结果如图 2 所示。

长期稳定性试验 6 个月时，正置状态的 3 批样品中杂质 H 含量比倒置时分别高出 0.18%、0.26%、0.15%；12 个月时则分别高出 0.55%、0.36%、0.52%。由图 2 可见，长期试验从 6 个月进展到 12 个月期间，正置与倒置样品中杂质 H 均明显增加；但倒置状态样品中的杂质 H 增长速率较慢，该现象对于提升 MDI 贮存期间的稳定性具有重要指导价值。

综合上述颈垫圈溶胀、水分和杂质 H 含量试验的结果可见，倒置贮存的 **1** 吸入气雾剂中杂质 H 以较缓慢的速率增长，可能得益于倒置状态的颈垫圈与配方接触后，阀门垫圈充分溶胀，厚度增加，从

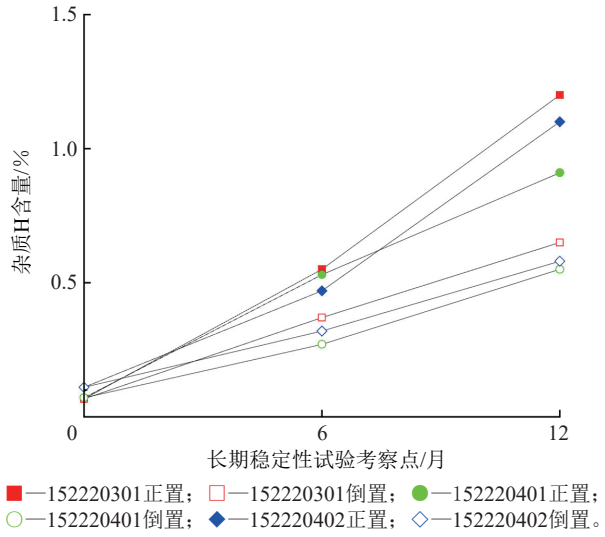


图 2　2 种放置状态的不同样品中杂质 H 含量的增长趋势

Fig.2　Growth Trends of Impurity H Contents in Different Samples under Two Storage Orientations

而增大了颈垫圈对水分渗透的阻力，降低了外界环境水分的侵入速率。

2.4　溶胀对 MDI 泄漏率的影响

泄漏率是体现 MDI 密封性的重要指标，它对每揿主药含量、含量均匀性、喷出药物或雾滴的粒径密切相关。泄漏率是稳定性试验中的重要检查项目之一。在相同的试验条件以及容器和阀门系统一定的情况下，药品在有效期内的泄漏率与装量直接相关[9]。因而，在稳定性试验中检查药品的泄漏率非常必要。具体测定方法以及评判标准参考 ChP 2020 二部“丙酸倍氯米松吸入气雾剂”，对 0 d、长期试验 12 个月的正置和倒置样品进行检测，所得平均年泄漏率和年泄漏率超过 5%的瓶数如表 4 所示。

由表 4 中的年泄漏率数据可见，正置和倒置的 3 批样品的平均年泄漏率均符合 ChP 2020 的要求。因此，颈垫圈的溶胀对 **1** 吸入气雾剂的泄漏率影响较小。

2.5　溶胀对 MDI 其他关键质量属性的影响

本品中另 1 个水解杂质［即杂质 A（21- 单丙酸倍氯米松）］和其他各单杂在稳定性试验过程中未发生显著变化（未超出有效期标准规定的限度），杂质 A 和其他各单杂在长期稳定性试验 12 个月时的增长幅度≤ 0.1%。因此，颈垫圈的溶胀对杂质 A 和其他各单杂的影响较小。

表 4　稳定性试验中 1 吸入气雾剂样品的平均年泄漏率测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.4　Determination Results of Average Annual Leak Rate of **1** Inhalation Aerosol Samples in Stability Test ($\bar{x}\pm s$, n=12)

批号	稳定性考察点	平均年泄漏率/%	平均年泄漏率超过 5%的瓶数
152210301	0 d	0.51±0.58	0
	长期试验 12 个月（正置）	0.97±0.61	0
	长期试验 12 个月（倒置）	1.30±0.35	0
152210401	0 d	0.41±0.64	0
	长期试验 12 个月（正置）	1.90±0.71	0
	长期试验 12 个月（倒置）	1.60±0.35	0
152210402	0 d	0.24±0.61	0
	长期试验 12 个月（正置）	0.37±0.37	0
	长期试验 12 个月（倒置）	0.30±0.68	0

每揿主药含量是容器和阀门系统质量的体现，因而该项是气雾剂重要的过程控制和终点控制项目之一。通过对批间和批内每揿主药含量的测定，可以有效控制产品的质量，保证临床给药剂量的一致性，确保临床疗效[9]。具体测定方法及标准按照 ChP 2020 四部通则 0113“气雾剂”项下【每揿主药含量】，对长期试验 12 个月的 3 批正置和倒置样品进行检测。

微细粒子剂量（fine particles dose，FPD）是评价定量吸入气雾剂质量的重要参数之一，可准确评价小颗粒（一般为粒径小于 5 μm 的颗粒）通过呼吸道进入且沉降在肺部深处的理论数量；该项目也指示了最终能到达肺部并起效的有效药量。本品按照 ChP 2020 四部通则 0951“吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法”项，通过装置 1（双级撞击器）和 HPLC 法对长期试验 12 个月的 3 批正置和倒置样品进行测定。

每瓶总揿数同样也是气雾剂重要的检查和控制项目。影响每瓶总揿数的主要因素有：生产过程中的装量差异以及泄漏率[9]。照 ChP 2020 四部通则 0111“吸入制剂”相关项下方法对长期试验 12 个月的 3 批正置和倒置样品进行检查（总揿数均不得

少于标示总揿数 200 揿）。

每批次各检测 1 次，上述各项试验结果汇总在表 5 中。

表 5 1 吸入气雾剂的每揿主药含量、FPD、每瓶总揿数的测定结果

Tab.5 Determination Results of Single Actuation Content, FPD and Number of Medication Actuations per Container for **1** Inhalation Aerosol Samples

批号	稳定性考察点	每揿主药含量/%	FPD/μg	每瓶总揿数[1)]
152210301	长期试验 12 个月正置）	101.80	22.5	222.00±4.32
	长期试验 12 个月（倒置）	102.10	23.5	218.25±1.89
152210401	长期试验 12 个月（正置）	100.10	23.0	223.50±4.04
	长期试验 12 个月（倒置）	101.20	23.0	220.25±2.22
152210402	长期试验 12 个月（正置）	100.10	24.5	245.50±1.91
	长期试验 12 个月（倒置）	101.20	23.5	244.00±2.58

注：[1)] 标示总揿数为每瓶 200 揿。

对 3 批次正置组和倒置组样品的每揿主药含量、FPD 和每瓶总揿数的结果进行统计分析，结果显示两组间无统计学差异（P>0.05），且均符合 ChP 2020 的标准。

3 讨论

综上所述，长期试验 12 个月的 **1** 吸入气雾剂倒置样品颈垫圈厚度的增加幅度大于正置样品，溶胀率为 11.04%～13.65%。在正置和倒置 6 个月、12 个月的稳定性试验样品中，杂质 H 的含量差异逐渐增大，且正置样品中杂质 H 含量的增幅和最终结果均明显高于倒置样品。倒置样品中杂质 H 增长缓慢的原因可能是充分溶胀的颈垫圈降低了外界环境水分的侵入速率。稳定性试验中，这 2 组样品的其他关键质量属性，如水分含量、泄漏率、每揿主药含量、FPD、每瓶总揿数等，均无明显差异。

本研究从 3 方面考虑选择 **1** 吸入气雾剂作为模型药物。①颈垫圈是阻止水分侵入的关键密封件，由 Fick 定律[10] 可知，影响 MDI 中水分含量的因素包括：配方组成、渗透系数和贮存环境；其中，渗透系数受阀门密封垫圈的材料种类、厚度、阀门结构的设计以及阀门与容器的密封配置的影响。当研究颈垫圈与配方的相互作用对吸入气雾剂质量的影响时，颈垫圈的厚度为核心变量，排除了其他因素的干扰。② **1** 吸入气雾剂的颈垫圈采用常用的 CR 材料，CR 的耐水性、不透气性比一般的合成橡胶好，对醇类也有较高的稳定性[11]。并且，药物配方中包含的 2 种辅料乙醇、HFA134a，在已上市的吸入气雾剂产品中较为常见[12]，具有一定的代表性，满足研究需要。③《欧洲药典》10.0 版中收载了 **1** 的水解产物杂质 H。稳定性试验期间，吸入气雾剂中的水分含量可直接反映水分侵入速率，而杂质 H 的增长趋势可间接反映水分侵入速率。

吸入气雾剂的容器系统较为特殊，既作为药物配方的载体，又可控制药物定量释药，因此 MDI 对吸入气雾剂的质量以及产品的安全性和有效性起决定性作用。本研究结果表明，阀门颈垫圈与药物配方之间会发生相互作用，而颈垫圈的溶胀减缓了外部水分的侵入速率，有效减慢了 **1** 吸入气雾剂产品中水解杂质的增长速率，明显提升了产品的稳定性。此外，后续的稳定性研究结果表明，倒置组样品中浸出物的水平符合安全性要求。

综上所述，虽然本研究仅选用了糖皮质激素制剂 **1** 吸入气雾剂作为模型药物进行研究，在该类研究中存在一定的局限性；但对于以氢氟烷烃为抛射剂的吸入气雾剂，具有一定的参考意义。

参考文献：

[1] STEIN S W, FORSYTH B R, STEFELY J S, *et al*. Expanding the dosing range of metered dose inhalers through formulation and hardware optimization [J]. *Respir Drug Deliv*, 2004, **1**: 125-133.

[2] GAVTASH B, VERSTEEG H, HARGRAVE G, *et al*. A model of transient internal flow and atomization of propellant/ethanol mixtures in pressurized metered dose inhalers (pMDI) [J]. *Aerosol Sci Technol*, 2018, **52**(5): 494-504.

[3] NEWMAN S, ANDERSON P. Respiratory drug delivery: essential theory and practice [M]. Richmond: RDD Online/ Virginia Commonwealth University, 2009: 1-388.

[4] 郑俊民. 药用高分子材料学（第三版）[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 57-59.

[5] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化管理委员会. 无损检测 复合材料工业计算机层析成像（CT）检测方法: GB/

T 37166—2018 [S]. 北京: 中国标准出版社，2018

[6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局，中国国家标准化管理委员会. GB/T 29067—2012: 无损检测 工业计算机层析成像(CT)图像测量方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.

[7] 习早红, 杨高产, 张国杰, 等. 关于气雾剂产品抛射剂与内垫圈搭配的探讨[J]. 气雾剂通讯, 2010, (4): 1-5.

[8] US FDA. Draft guidance: metered dose inhaler(MDI) and dry powder inhaler(DPI) products - quality consideration [EB/OL]. [2023-02-07]. https://www.fda.gov/media/70851/download.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 吸入制剂质量控制研究技术指导原则[EB/OL]. (2007-10-23)[2023-02-07]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=ed73d62bf2ab063ce7645166fec6d77a.

[10] JUNG J K, KIM K T, BAEK U B, *et al*. Volume dependence of hydrogen diffusion for sorption and desorption processes in cylindrical-shaped polymers [J]. *Polymers* (Basel), 2022, **14**(4): 756.

[11] 张玉龙, 孙 敏. 橡胶品种与性能手册(第二版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 73-74.

[12] MYRDAL P B, SHETH P, STEIN S W. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(2): 434-455.

(上接第1737页)

[9] BHANSALI S H, MALIK A S, JARVIS J M, *et al*. The stability of L_3 sponge phase in acidic solutions [J]. *Langmuir*, 2006, **22**(9): 4060-4064.

[10] ZHAI J, TRAN N, SARKAR S, *et al*. Self-assembled lyotropic liquid crystalline phase behavior of monoolein-capric acid-phospholipid nanoparticulate systems [J]. *Langmuir*, 2017, **33**(10): 2571-2580.

[11] KERWIN B A. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways [J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(8): 2924-2935.