

电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定硼硅玻璃管制注射剂瓶中的金属元素

鞠爱春*, 潘超, 李海燕, 岳洪水

天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300400

摘要: **目的** 测定中/低硼硅玻璃管制注射剂瓶在 5 种不同提取条件下可提取物成分, 评估其迁移量对药品安全性的风险。**方法** 采用电感耦合等离子体发射光谱-质谱 (ICP-MS) 法分析测定萃取液中 24 种元素含量。**结果** 建立 24 种元素标准曲线, 确定检出限及定量限, 完成 5 种提取溶液中元素测定并评价其安全性。**结论** 用于天津天士力之骄药业有限公司冻干产品包装的中/低硼硅玻璃管制注射剂瓶, Li、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb 14 种元素每天的迁移摄入量均低于人每日允许暴露量 (PDE), 迁移量不会给药品带来风险, 因而不影响注射剂质量。

关键词: 中/低硼硅玻璃管制注射剂瓶; 电感耦合等离子体发射光谱-质谱; 金属元素; 注射剂安全性

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)11-1569-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.008

Evaluation of the safety of metallic elements in borosilicate glass controlled injection bottle by ICP-MS

JU Ai-chun, PAN Chao, LI Hai-yan, YUE Hong-shui

Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300400, China

Abstract: Objective Determination of extractable components in medium/low borosilicate glass controlled injection bottles under 5 different extraction conditions, assess the risk of drug safety by the amount of migration. **Methods** Determination of 24 elements in extraction solution by ICP-MS. **Result** Establish the standard curves of 24 elements, and the detection limit and quantitative limit were determined. The determination of the elements in the 5 extraction solutions was completed and their safety was evaluated. **Conclusion** Medium/low borosilicate glass injection bottle for packing freeze-dried products of Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., the daily intake of Li、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb was lower than permitted daily exposure, the amount of migration does not pose a risk to drugs, therefore, the injection quality is not affected.

Key words: medium/low borosilicate glass controlled injection bottle; ICP-MS; metal element; injection safety

药用玻璃容器系指直接接触药物制剂的玻璃容器, 根据三氧化二硼含量和平均线热膨胀系数的不同将玻璃分为两类: 硼硅玻璃和钠钙玻璃^[1]。作为药品包装常用材料之一的玻璃虽具有性能稳定、光洁透明、价格低廉等优点, 但也存在一个主要缺点: 在特定条件下会有玻璃薄片从玻璃容器的内表面脱落, 直接进入溶液, 有时肉眼难以察觉。在过去的几年中, 注射药物中存在玻璃屑的问题日益增多, 如 2010 年, 由于可能存在的玻璃薄片, 美国 Amgen 公司召回了约 300 批产品, 规模较大, 给企业带来

了巨大损失^[2-3]。药品与包装容器的相容性涉及产品使用安全, 与口服制剂相比, 注射液或注射用混悬液等制剂, 由于给药后将直接接触人体组织或进入血液系统, 被认为是风险程度最高的品种之一^[4], 其包装容器的相容性一直为药品监管部门高度关注。2009 年发布的“关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知”(国食药监办[2009]359 号)中, 要求“注射剂用直接接触药品的包装材料应符合相应质量标准的要求, 必要时应进行相容性研究”。

电感耦合等离子体发射光谱-质谱 (ICP-MS)

收稿日期: 2017-06-02

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项 (2013ZX09402202)

*通信作者: 鞠爱春 Tel: (022)86342096 Email: juach@tasly.com

法作为一种新的重金属检测方法,具有灵敏度高、准确性好、精密度高、检出限低、线性范围宽、易于同时进行多元素分析等优点,备受分析工作者的关注^[5]。天津天士力之骄药业有限公司用于包装冻干产品的容器为中/低硼硅玻璃管制注射剂瓶,本文对其进行了可提取物研究,为了尽可能多获取可提取物信息,筛选出 5 种提取条件,采用 ICP-MS 方法对提取溶液中 Si、Na、Li、Al、Ba、Ca、Mg、B、Fe、Zn、Mn、Cd、Ti、Co、Cr、Pb、As、Sb、Hg、Ni、V、Cu、Ce、Sr 共 24 个元素同时进行测定,为后续相关浸出物研究与注射剂安全性评价奠定基础。

1 材料

1.1 药品及主要试剂

中硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 13080304, NBZL 公司);低硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 20150930, CQZC 公司;批号 15100501, NBZL 公司);内标溶液(Bi、Ge、In、Lu、Rh、Sc、Tb、Y 批号 GSB04-2828-2011)、多元素标准溶液(Al、As、B、Ba、Be、Bi、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、Li、Mg、Mn、Ni、Pb、Sb、Sn、Sr、Ti、Tl、V、Zn 批号 GSB04-1767-2004)、Na、Ca、Si、Ce、Hg 单元素标准溶液(批号 GSB04-1738-2004、GSB04-1720-2004、GSB04-1752-2004、GSB04-1775-2004、GSB04-1729-2004)均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;调谐溶液(Li、Mg、Y、Co、Ce、Tl 批号 5188-6564, 美国安捷伦公司);65%硝酸 Suprapur[®](批号 20306341343, 德国默克公司)。

1.2 仪器

7500CX 型电感耦合等离子体质谱仪(美国安捷伦公司);DK-S28 型电热恒温水浴锅(上海森信实验仪器有限公司);DGG-101-2BS 型电热鼓风干燥箱(天津市天宇实验仪器有限公司);XG1.BWZ-1.5 型脉动真空灭菌器(山东新华医疗器械股份有限公司);SevenEasy (S20) 型 pH 计(瑞士梅特勒公司)。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备

取中硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 13080304, NBZL 公司)、低硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 20150930, CQZC 公司;批号 15100501, NBZL 公司),每批 10 支,用 40℃纯化水清洗 3 次,晾干,备用。按照表 1 中 5 种条件进行提取,每种提取介

表 1 提取条件

Table 1 Extraction conditions

提取介质	提取条件
0.9%氯化钾溶液 pH8.0	121℃, 烘箱加热 2 h
3%枸橼酸钠溶液 pH8.0	80℃, 水浴提取 24 h
20 mmol/L 甘氨酸溶液 pH 10.0	50℃, 水浴提取 24 h
4%醋酸溶液	98℃, 水浴提取 2 h
纯化水	121℃, 高压灭菌条件下提取 1 h

质加入体积 9 mL, 铝箔密封, 称质量, 即为 W_1 。提取结束后, 放置室温, 分别用相应的溶剂补充质量至 W_1 。每种提取方式制备相应的空白对照。

2.2 仪器工作参数

ICP-MS 仪器的工作参数为仪器全自动调谐优化给出, 满足仪器安装标准要求的灵敏度、背景、氧化物、双电荷、稳定性等各项指标, 经调谐后的仪器参数设置见表 2。

表 2 操作条件及参数

Table 2 Operation conditions and parameters

参数	设定值
等离子体气流量	15 L/min
辅助气流量	1 L/min
载气流量	1 L/min
补偿气流量	1 L/min
温度	2℃
喷雾泵	0.1 r/s
吸收速率	0.3 r/s
蠕动泵参数	吸收时间 30 s
	持续时间 0 s

2.3 测定方法

于每天测定前配制系列标准溶液进样测定, 仪器自动生成标准曲线。按当日实验内容配制供试品溶液, 进样检测, 仪器根据标准曲线自动计算各元素的含量。

3 结果

3.1 线性和范围

精密量取多元素混合标准溶液、Na、Ca、Si、Ce 单元素标准溶液适量, 用 4%硝酸溶液稀释制成每 1 mL 分别含各元素均为 10 μ g 的标准储备液。精密量取该储备液适量, 用 4%硝酸溶液稀释成分别含各元素为 10、25、50、100、250 ng/mL 的系列

标准溶液。

精密量取 Hg 元素标准溶液适量,用 4%硝酸溶液稀释制成含 Hg 为 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液。精密量取该储备液适量,用 4%硝酸溶液稀释制成含 Hg 为 0.08、0.2、0.4、0.8、2 ng/mL 的系列标准溶液。

以相应元素的质量浓度为横坐标,以相应元素与所选内标元素响应值比—相应离子每秒计数值(CPS)比为纵坐标,绘制标准曲线。各元素的回归方程及相关系数见表 3。上述 24 种元素标准曲线相关系数 $r \geq 0.99$ 。Hg 线性范围为 0.08~2 ng/mL ,其余 23 种元素线性范围为 10~250 ng/mL 。

3.2 检测限和定量限

取空白溶液连续测定 11 次,以测定结果的 3 倍标准偏差所对应的浓度值作为各元素的检出限,以测定结果的 10 倍标准偏差所对应的浓度值作为各元素的定量限,结果见表 4。

3.3 样品测试

取中硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 13080304, NBZL 公司)、低硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 20150930, CQZC 公司;批号 15100501, NBZL 公司),按照“2.1”项下的方法制备供试品溶液,用 ICP-MS 在“2.2”项下的条件进行检测,结果见表 5~7。

检测结果表明,中硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 13080304, NBZL 公司)、低硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号 20150930, CQZC 公司;批号 15100501, NBZL 公司)经过 0.9%氯化钾溶液、3%枸橼酸钠溶液、20 mmol/L 甘氨酸溶液、4%醋酸溶液和纯化水的提取实验,其中 Li、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb 14 种元素的迁移量,均低于人每日允许暴露量(PDE)值(其余元素 PDE 值未见相关规定),认为浸出物的量不会改变药品的有效性及安全性,对患者的安全性风险小。

表 3 线性范围

Table 3 Linear ranges

待测元素	质量数	内标元素	线性方程	r
Li	7	Sc45	$Y=0.001\ 5\ X+0.001\ 6$	0.999 6
B	11		$Y=0.000\ 4\ X+0.001\ 1$	0.999 6
Na	23		$Y=0.011\ 5\ X+0.265\ 1$	0.995 7
Mg	24		$Y=0.003\ 4\ X+0.068\ 0$	0.989 9
Al	27		$Y=0.001\ 5\ X+0.013\ 6$	0.999 2
Si	28		$Y=0.000\ 8\ X+0.050\ 2$	0.999 1
Ca	43		$Y=0.000\ 1\ X+0.001\ 0$	0.997 1
Ti	47		$Y=0.001\ 1\ X+0.001\ 2$	0.999 8
V	51		$Y=0.031\ 6\ X-0.037\ 4$	0.999 8
Cr	53		$Y=0.004\ 1\ X+0.007\ 3$	0.999 6
Mn	55		$Y=0.025\ 7\ X-0.032\ 3$	0.999 8
Fe	56		$Y=0.033\ 6\ X+0.179\ 6$	0.999 8
Co	59	Ge72	$Y=0.110\ 8\ X+0.033\ 4$	0.999 6
Ni	60		$Y=0.026\ 0\ X+0.046\ 0$	0.999 8
Cu	63		$Y=0.071\ 2\ X-0.068\ 9$	0.999 8
Zn	66		$Y=0.009\ 6\ X+0.176\ 2$	0.996 5
As	75	Y89	$Y=0.000\ 7\ X+0.001\ 1$	0.999 7
Sr	88		$Y=0.007\ 0\ X-0.012\ 8$	0.999 6
Cd	111	In115	$Y=0.001\ 4\ X+0.001\ 7$	0.999 7
Sb	121		$Y=0.004\ 4\ X-0.013\ 9$	0.999 2
Ba	137	Tb159	$Y=0.000\ 7\ X+0.001\ 6$	0.999 7
Ce	140		$Y=0.010\ 1\ X+0.009\ 1$	0.999 2
Hg	202	Bi209	$Y=0.000\ 4\ X+0.000\ 01$	0.998 0
Pb	208	Tb159	$Y=0.005\ 1\ X-0.004\ 5$	0.999 6

表4 检出限和定量限 ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)Table 4 Limit of detection and quantitation ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)

元素	0.9%氯化钾溶液		3%枸橼酸钠溶液		20 mmol/L 甘氨酸溶液		4%醋酸溶液		纯化水	
	检出限	定量限	检出限	定量限	检出限	定量限	检出限	定量限	检出限	定量限
Li	0.55	1.84	4.82	16.06	0.33	1.11	0.03	0.09	0.01	0.05
B	15.85	52.83	109.30	364.33	10.70	35.67	1.06	3.53	0.46	1.53
Na	5 145.83	17 152.75	0.001	0.002	4 653.03	15 510.11	60.04	200.12	16.27	54.22
Mg	25.26	84.19	37.32	124.41	9.15	30.51	31.07	103.56	9.08	30.27
Al	0.32	1.07	40.78	135.92	2.62	8.74	13.75	45.84	0.33	1.11
Si	192.45	641.50	2 039.22	6 797.39	118.86	396.20	107.03	356.76	16.35	54.50
Ca	11.96	39.88	28.66	95.55	2.22	7.41	24.17	80.57	7.25	24.17
Ti	0.12	0.41	1.40	4.67	0.26	0.86	1.03	3.43	0.06	0.19
V	0.02	0.07	0.03	0.09	0.02	0.06	0.04	0.12	0.00	0.01
Cr	0.14	0.46	0.62	2.06	0.10	0.32	0.07	0.23	0.02	0.06
Mn	0.22	0.72	0.21	0.71	0.19	0.64	0.59	1.95	0.14	0.48
Fe	0.82	2.72	7.81	26.04	0.72	2.38	4.61	15.36	0.25	0.85
Co	0.02	0.05	0.02	0.07	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.02
Ni	0.06	0.19	0.98	3.25	0.08	0.28	0.21	0.71	0.06	0.20
Cu	0.02	0.07	3.75	12.51	0.89	2.96	1.33	4.42	0.18	0.61
Zn	0.58	1.95	15.02	50.05	13.76	45.86	36.75	122.50	5.38	17.92
As	0.05	0.17	0.25	0.84	0.06	0.20	0.39	1.29	0.01	0.02
Sr	0.41	1.38	0.51	1.71	0.10	0.35	0.65	2.16	0.14	0.48
Cd	0.02	0.07	0.56	1.86	0.59	1.97	1.18	3.95	0.10	0.35
Sb	0.02	0.05	0.03	0.09	0.15	0.49	0.01	0.02	0.00	0.01
Ba	7.40	24.67	12.59	41.98	0.17	0.55	0.90	2.99	0.14	0.46
Ce	0.13	0.44	3.72	12.39	0.80	2.66	0.11	0.37	0.02	0.06
Hg	0.05	0.17	0.16	0.54	0.11	0.35	0.01	0.02	0.02	0.06
Pb	0.28	0.93	8.23	27.43	2.29	7.64	34.34	114.47	0.39	1.31

表5 中硼硅玻璃管制注射剂瓶各元素测定结果

Table 5 The result of the elements in medium borosilicate glass controlled injection bottle

元素	测定结果/($\text{ng}\cdot\text{支}^{-1}$)					PDE
	0.9%氯化钾溶液	3%枸橼酸钠溶液	20 mmol/L 甘氨酸溶液	4%醋酸溶液	纯化水	
Li	2.3	10.4	N.D	2.99	2.73	250 000
B	2 396.7	8 105.4	1 671	4 802.4	3 496.95	—
Na	65 164.5	N.D	N.D	4 988.7	5 005.35	—
Mg	86.7	5 998.5	43	N.D	N.D	—
Al	3 075.8	18 418.5	1 881	200 160	218.7	—
Si	23 431.5	144 585	13 559	32 01.3	24 151.5	—
Ca	297.8	4 249.31	220	232.11	120.12	—
Ti	3.0	86.4	7	46.85	2.94	—
V	0.8	1.17	1	15.95	0.14	10 000
Cr	1.3	3.57	3	1.67	0.19	1 100 000
Mn	N.D	2.4	1	7.83	N.D	-
Fe	9.7	85.64	20	855.63	6.05	1 300 000

(续表 5)

元素	测定结果/(ng·支 ⁻¹)					PDE
	0.9%氯化钾溶液	3%枸橼酸钠溶液	20 mmol/L 甘氨酸溶液	4%醋酸溶液	纯化水	
Co	N.D	N.D	N.D	0.45	0.02	5 000
Ni	N.D	N.D	N.D	8.89	N.D	20 000
Cu	2.6	8.52	2	12.95	0.9	300 000
Zn	92.4	158.27	18	213.3	N.D	1 300 000
As	94.3	451.53	90	255.96	17.71	15 000
Sr	5.1	145.57	6	1.81	0.15	—
Cd	0.3	N.D	N.D	N.D	N.D	2 000
Sb	N.D	0.85	N.D	0.04	0.04	90 000
Ba	101.5	55.89	126	8.34	0.24	700 000
Ce	N.D	N.D	N.D	1.06	N.D	—
Hg	0.4	N.D	N.D	N.D	N.D	3 000
Pb	0.5	N.D	36	N.D	N.D	5 000

N.D: 未检出

N.D: no detection

表 6 低硼硅玻璃管制注射剂瓶各元素测定结果

Table 6 The result of the elements in low borosilicate glass controlled injection bottle

元素	测定结果/(ng·支 ⁻¹)					PDE
	0.9%氯化钾溶液	3%枸橼酸钠溶液	20 mmol/L 甘氨酸溶液	4%醋酸溶液	纯化水	
Li	34.28	132.71	30.92	53.34	50.75	250 000
B	2 180.7	7 675.65	2 636.55	5715	4 660.2	—
Na	40 914	N.D	N.D	7 314.3	8 910.9	—
Mg	98.06	1 792.35	82.04	88.6	115.74	—
Al	11 988.9	29 641.5	3 921.3	68 310	960.35	—
Si	25 411.5	194 490	21 181.5	6 644.7	54 760.5	—
Ca	313.34	2 857.05	189.32	432.41	526.82	—
Ti	2.17	65.09	8.59	11.81	0.86	—
V	1.15	1.07	0.32	5.18	0.15	10 000
Cr	2.51	7.01	1.68	2.58	1.27	1 100 000
Mn	2.77	36.98	4.15	10.06	0.67	—
Fe	10.48	219.96	25	256.23	N.D	1 300 000
Co	N.D	0.12	1.5	0.27	0.04	5 000
Ni	N.D	N.D	N.D	0.61	N.D	20 000
Cu	0.77	7.52	N.D	N.D	0.19	300 000
Zn	38.21	N.D	17.75	N.D	57.38	1 300 000
As	4.35	16.1	4.4	N.D	3.39	15 000
Sr	28.57	167	17.5	28.26	44.74	—
Cd	0.44	0.58	N.D	N.D	N.D	2 000
Sb	0.26	0.62	0.19	0.03	0.42	90 000
Ba	3 181.50	14 296.5	1 728.45	3 805.2	3 346.65	700 000
Ce	18.92	962.82	86.41	132.8	0.17	—
Hg	0.09	N.D	0.15	0.02	N.D	3 000
Pb	1.67	14.15	40.45	N.D	N.D	5 000

N.D: 未检出

N.D: no detection

表7 低硼硅玻璃管制注射剂瓶各元素测定结果

Table 7 Result of the elements in low borosilicate glass controlled injection bottle

元素	测定结果/(ng·支 ⁻¹)					PDE
	0.9%氯化钾溶液	3%枸橼酸钠溶液	20 mmol/L 甘氨酸溶液	4%醋酸溶液	纯化水	
Li	18.71	101	24.73	42.78	33.5	250 000
B	2 047.5	8 866.8	2 677.95	4 716.45	4 742.6	—
Na	27 810	N.D	N.D	5127.75	8096	—
Mg	91.76	669	46.51	60	87	—
Al	3 991.95	67 099.5	3 400.2	228 987	796.3	—
Si	26 415	227 970	24 912	3 348.9	60 102	—
Ca	662.85	3 368.7	306.86	1 120.01	681.3	—
Ti	2.82	133	9.95	35.26	0.3	—
V	0.97	3.7	0.24	15.28	0.3	10 000
Cr	2.98	8.4	2.52	3.2	2.3	1 100 000
Mn	4.71	40.4	3.93	13.16	1.0	—
Fe	26.76	554.7	36.31	705.87	4.8	1 300 000
Co	N.D	N.D	0.03	0.31	0.04	5 000
Ni	N.D	N.D	N.D	5.94	N.D	20 000
Cu	6.91	12.1	6.15	9.92	1.1	300 000
Zn	73.14	49.9	N.D	257.81	33.1	1 300 000
As	118.98	716.1	160.25	350.01	122	15 000
Sr	84.57	476.5	65.16	83.38	106.7	—
Cd	0.52	N.D	N.D	N.D	N.D	2 000
Sb	0.39	1.1	0.43	0.27	0.6	90 000
Ba	3 214.8	17 172	2 124	3 441.15	3 591.9	700 000
Ce	13.47	707.4	47.83	78.36	0.3	—
Hg	0.15	N.D	N.D	N.D	N.D	3 000
Pb	1.56	10.8	49.55	N.D	N.D	5 000

N.D—未检出

N.D—no detection

4 讨论

4.1 待测元素的选择

一般来说,药用玻璃通常包含二氧化硅、三氧化二硼、三氧化二铝、氧化钠、氧化钾、氧化钙、氧化镁等成分。每种成分比例并不恒定,在一定范围内波动。不同玻璃生产企业的玻璃化学组成会有所不同,为了改善药用玻璃的性能,通常会在玻璃中添加不同的氧化物,如加入氧化钠、氧化钾、氧化钙、氧化钡、氧化锌、三氧化二硼和氟化物可降低玻璃的熔化温度和改善玻璃内表面耐受性;加入三氧化二铝可以改进玻璃的力学性能;加入铁、锰、钛等过渡金属氧化物形成着色玻璃以产生遮光效果;加入氧化砷、氧化锑等物质以除去玻璃中气泡,增加玻璃的澄清度。因此,玻璃中的金属离子或阳离子团均有可能从玻璃中迁移出来,进入药品,进

而进入人体。根据国家食品药品监督管理局起草的《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》(试行)^[1]中迁移试验章节介绍的常见元素 Si、Na、K、Li、Al、Ba、Ca、Mg、B、Fe、Zn、Mn、Cd、Ti、Co、Cr、Pb、As、Sb; ICHQ3D^[6]中要求测试注射剂非有意添加 10 种元素 As、Cd、Hg、Pb、Co、Ni、V、Cu、Li、Sb,以及注射剂瓶生产厂家提供的研究资料中 Ce、Sr 均需要进行风险评估,因此本研究最终选择 Si、Na、Li、Al、Ba、Ca、Mg、B、Fe、Zn、Mn、Cd、Ti、Co、Cr、Pb、As、Sb、Hg、Ni、V、Cu、Ce、Sr 共 24 个元素进行分析。

4.2 提取条件的选择

在提取溶剂和条件的选择上,参考美国药典<1660>玻璃内表面耐受性评估指南中加速脱片试

验方法^[7], 确定 2.1 中前 3 种提取条件, 对玻璃包装进行试验研究; 并根据药品性质及加工工艺, 结合 YBB00292005-2 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶^[8]、YBB00372004-2015 硼、锑、铅、镉浸出量测定法^[9], 确定了 2.1 中后两种提取条件。5 种提取溶剂囊括模拟偏酸、偏碱及中性条件, 可较全面评估不同 pH 对玻璃容器影响。

美国 FDA 于 1999 年发布了人用药品与生物制品包装用容器密封系统指导原则^[10], 欧盟 EMA 于 2005 年发布了直接接触塑料包装材料的指导原则^[11], 我国食品药品监督管理局根据国内药物和包装材料相容性研究的现状, 于 2012 年发布了《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(试行)》^[4]。我国在这方面起步较晚, 开展此项研究的时间较短, 研究基础相对薄弱, 多数企业尚处于起步阶段。药品与包装材料的相容性研究过程由药品生产企业主导, 药包材生产企业及其原辅料供应商在处方和工艺方面积极配合, 共同协作, 优化实验方法, 逐步形成科学有效的技术规范, 是药包材相容性研究未来的发展方向。该方面的快速发展会为注射剂的品质均一、使用安全提供更好的保障。

参考文献

- [1] 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(试行) [S]. 2015-07-28.
- [2] US Food and Drug Administration. Amgen initiates voluntary nationwide recall of certain lots of Epogen? And Procrit? (Epoetin Alfa) [EB/OL]. (2010-09-24) [2017-05-30]. <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/Archive/Recalls/2010/ucm227202.htm>
- [3] An international pharmaceutical supply chain consortium. Highlights from June 2011 Glass Container Delamination Scientific Symposium [EB/OL]. (2011-07-09) [2017-05-30]. <http://www.rx-360.org/LinkClick.aspx?fileticket=0XvULtp2yrk%3D&tabid=234>
- [4] 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(试行) [S]. 2012.
- [5] 李金英, 郭冬发, 姚继军, 等. 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)新进展 [J]. 质谱学报, 2002, 23(3): 164-179.
- [6] ICH.Q3(D). Guideline For Elemental Impurities [S]. 2014.
- [7] U.S. Pharmacopeial Convention. <1660>Evaluation of the inner surface durability of glass containers [S]. 2016.
- [8] YBB00292005-2 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶 [S]. 2015.
- [9] YBB00372004 硼、锑、铅、镉浸出量测定法 [S]. 2015.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics [S]. 1999.
- [11] EMEA. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials [EB/OL]. CPMP/QWWP/4359/03.EMA/CVMP/205/04.5/19/05.(2003) [2017-05-30]. http://www.ema.europa.eu/docs/en-GB/document-library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf