

氯化丁基胶塞中11种无机元素含量的电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定

李海燕, 潘超, 岳洪水*, 鞠爱春*

天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

摘要: 目的 测定氯化丁基胶塞在5种不同提取条件下可提取无机元素成分, 评估其迁移量对药品安全的影响, 以降低干粉针的包材风险。方法 氯化丁基胶塞分别在5种溶剂(水、15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液)中提取后, 采用电感耦合等离子体发射光谱-质谱法(ICP-MS)分别测定5种提取溶液中镁(Mg)、铝(Al)、硅(Si)、硫(S)、钙(Ca)、钛(Ti)、铁(Fe)、锌(Zn)、砷(As)、镉(Cd)、锑(Sb) 11种元素的量。结果 建立了11种元素的标准曲线, 各元素的线性关系均良好($R>0.99$), 检测了5种提取溶液的各元素检出限和定量限, 均满足检测要求, 5种提取溶液中11种元素测定结果均低于限度值。结论 用于天津天士力之骄药业有限公司冻干产品包装用的氯化丁基胶塞, Fe、Zn、As、Cd、Sb 5种元素迁移量均低于每日允许暴露量(PDE), 另外6种无PDE报道的元素, 评估结果显示迁移量不会给药品带来安全风险。

关键词: 氯化丁基胶塞; 电感耦合等离子体发射光谱-质谱; 无机元素; 每日允许暴露量

中图分类号: R286.2, TQ460.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1559-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.015

Determination assay of 11 inorganic elements in chloridized butyl rubber stopper by ICP-MS

LI Haiyan, PAN Chao, YUE Hongshui, JU Aichun

Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: **Objective** To determine the extractable inorganic elements of chloridized butyl rubber stopper under five different extraction conditions and to evaluate the risk of drug safety by the amount of migration. **Methods** The extraction solution of chloridized butyl rubber stopper in water, 15% ethanol, 0.9% sodium chloride, pH 3.5 phosphate buffer solution, pH 8.0 phosphate buffer solution, respectively, inductively coupled plasma emission spectrometry-mass spectrometry (ICP-MS) was used to detect the assay of Mg, Al, Si, S, Ca, Ti, Fe, Zn, As, Cd, Sb. **Results** Establish the standard curves of 11 elements, the linear of each element was good ($R>0.99$), the detection limit and quantitative limit of each element in five extraction solutions met the detected requirement, the result of 11 elements in five extraction solutions was less than limited value. **Conclusion** Chloridized butyl rubber stopper for packing freeze-dried product of Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., the amount of migration of Mg, Fe, Zn, As, Cd and Sb was lower than permitted daily exposure (PDE), the other six elements without PDE report, through evaluation, the amount of migration does not pose a risk to drugs.

Key words: chloridized butyl rubber stopper; ICP-MS; inorganic elements; permitted daily exposure (PDE)

注射剂是一种用途广、起效快、高风险的剂型, 其与包装容器发生相互作用的可能性较高, 因此而引发的药品召回事件被广泛关注^[1-2]。根据注射剂

安全性再评价及国家对药品注册管理等对药包材的技术要求, 需要对药品与包材的相容性进行研究^[3]。注射剂生产企业不仅严格控制原料和辅料的

收稿日期: 2020-06-10

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZZC00430); 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室

第一作者: 李海燕(1976—), 女, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂、化学药质量研究等。Tel: (022)86342030 E-mail: lhy76_lhy76@126.com

*通信作者: 岳洪水, 高级工程师, 研究方向为药物制剂工艺研究和质量控制。Tel: (022)86342036 E-mail: yuehs@tasly.com

鞠爱春, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

质量及生产工艺,还应重视包装容器的相容性。

药用胶塞作为冻干注射制剂包装的组成部分,其组成成分及制备工艺复杂^[4-5],在进行相容性研究时,可提取研究作为相容性研究的重要组成部分,采用模拟溶剂考察包装容器中的成分是否有浸出,评估浸出的物质是否对药品质量、安全产生影响,并确定相容性研究的潜在目标物。胶塞中无机填料引入的无机元素会迁移到药品中,导致某些药物产生沉淀,或产生潜在的安全性风险等^[6-7]。

本课题组前期对天津天士力之骄药业有限公司用于包装冻干产品的氯化丁基胶塞中抗氧化剂和硫化剂的相容性进行了研究^[3],本次实验对氯化丁基胶塞可提取物中的无机元素进行研究。参考《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》^[8],结合国家标准《注射用无菌粉末氯化丁基胶塞》^[9]化学性能方法以及被包装产品的性质及制备工艺,选择水、15%乙醇提取溶液、0.9%氯化钠提取溶液、pH 3.5磷酸缓冲液提取液、pH 8.0磷酸缓冲液5种提取溶剂进行提取,根据《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》^[10]需要关注的二氧化硅、三氧化二铝、三氧化二铁、氧化钙、氧化镁、氧化锌、以及有害元素As、Cd、Sb无机元素及胶塞的配方组成,采用电感耦合等离子体发射光谱-质谱(ICP-MS)法进行镁(Mg)、铝(Al)、硅(Si)、硫(S)、钙(Ca)、钛(Ti)、铁(Fe)、锌(Zn)、砷(As)、镉(Cd)、锑(Sb)测定,初步评估其对产品安全性的影响,以期后续产品与包材的相容性安全性评价奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

7500 CX型电感耦合等离子体质谱仪(美国Agilent公司);MJ-78XE型高压蒸汽灭菌器(山东新华),Milli-Q Advantage A10-超纯水仪(Millipore公司产品)。

1.2 试药与试剂

内标溶液[铋(Bi)、锗(Ge)、铟(In)、镱(Lu)、铈(Rh)、钪(Sc)、铽(Tb)、钇(Y),批号GSB04-2828-2011]、As、Cd、Sb、Al、Ti、Fe、Si、Mg、Zn、Ca、S单标溶液[批号GSB04-1714-2004、GSB04-1721-2004、GSB04-1748-2004、GSB04-1713-2004、GSB04-1757-2004、GSB04-1726-2004、GSB04-1752-2004(a)、GSB04-1735-2004、GSB04-1761-2004、GSB04-1720-2004、GSB04-1773-2004(b)]均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;调谐溶液[锂(Li)、Mg、

Y、钴(Co)、铈(Ce)、铊(Tl),批号5188-6564,美国Agilent公司];硝酸(色谱纯,批号Z0306341343,Merck公司),超纯水、纯化水(Millipore纯水机制备),乙醇(批号150807,天津康科德科技有限公司)、氯化钠(批号20170919,天津市致远化学试剂有限公司)、磷酸(批号20161023,天津市光复精细化工研究所)、三乙胺(批号20170710,天津市津科精细化工研究所)、磷酸氢二钾(批号2017062089,天津市致远化学试剂有限公司),均为色谱纯;分别配成15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液。

1.3 样品

注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞,由天津天士力之骄药业有限公司提供(HL公司产品,批号1705001;LL公司产品,批号1703001)。

2 方法

2.1 质谱条件

全自动调谐优化ICP-MS仪器的工作参数,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。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,雾化室温度2℃,喷雾泵6 r/min、吸收速率18 r/min,蠕动泵吸收时间30 s、持续时间30 s,射频功率1 550 W。

2.2 供试品溶液的制备

2.2.1 胶塞水提取溶液制备 取注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基橡胶塞,2个胶塞剪碎(每个剪成6块),加12 mL超纯水置顶空瓶中,压盖密封,在高压灭菌121℃条件下加热,分别提取0.5、1、2、3 h,提取液进行ICP-MS测定。

2.2.2 空白溶液制备 按照“2.1.1”项下方法制备胶塞水提取液空白溶液。

2.2.3 胶塞4种提取溶液(15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液)制备 取注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基橡胶塞,2个胶塞剪碎(每个剪成6块),分别加12 mL提取溶液(15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液)置顶空瓶中,压盖密封,在高压灭菌121℃条件下加热,分别在0.5、1、2、3 h提取,分别吸取2 mL至离心管,加纯化水定容至10 mL,备用。

2.2.4 胶塞4种提取溶液(15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液)空白溶液的制备 按照“2.1.3”项下方法分别制备4种提取溶液(15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH

8.0 磷酸缓冲液)的空白溶液。

2.3 对照品溶液的制备

2.3.1 As、Cd、Sb、Al、Ti、Fe 对照品混合溶液 取 As、Cd、Sb、Al、Ti、Fe 对照品适量,以供试品稀释溶剂作为稀释剂,制成分别含 As 1.2、3、6、12、30 ng/mL,含 Cd 0.2、0.5、1、2、5 ng/mL,含 Sb、Al、Ti、Fe 6.4、16、32、64、160 ng/mL 的系列浓度混合溶液。

2.3.2 Mg、Zn、Si、S、Ca 对照品混合溶液 取 Mg、Zn、Si、S、Ca 对照品适量,以纯化水作为稀释剂,制成每毫升分别含 Mg、Zn、Si、S、Ca 为 1、2、4、8、15、25 μg 的系列浓度混合溶液。

2.4 测定方法

测定时选取 ^{72}Ge 作为 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{28}Si 、 ^{34}S 、 ^{43}Ca 、 ^{48}Ti 、 ^{56}Fe 、 ^{64}Zn 、 ^{75}As 的内标物, ^{115}In 作为 ^{111}Cd 、 ^{121}Sb 的内标物,依次对“2.3”项下制备的系列对照品溶液,“2.2”项下制备的供试品溶液进行测定,仪器根据标准曲线自动计算各元素的含量。

3 结果

3.1 线性关系和线性范围

取“2.3”项下制备的系列对照品溶液,以相应元素的质量浓度为横坐标(X),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(Y),绘制标准曲线。各元素在 5 种提取溶液中的回归方程及相关系数见表 1~5。由此可知氯化丁基胶塞中上述 11 种元素标准曲线的相关系数(r)均 ≥ 0.99 ,Mg、Si、S、Ca、Zn 线性范围 1~25 μg/mL,Al、Ti、Fe、Sb 线性范围 6.4~160 ng/mL,As 线性范围 1.2~30 ng/mL,Cd 线性范围 0.2~5 ng/mL。

3.2 检出限和定量限

重复测定空白溶液 11 次,分别计算出 5 种提取

表 1 水提取溶液线性范围

元素名称	线性方程	r	线性范围
Mg	$Y=22.36X+4.51$	1.00	1~25 μg/mL
Al	$Y=0.04X+0.01$	1.00	6.4~160 ng/mL
Si	$Y=18.19X+3.03$	1.00	1~25 μg/mL
S	$Y=0.18X+0.30$	1.00	1~25 μg/mL
Ca	$Y=0.07X+0.01$	1.00	1~25 μg/mL
Ti	$Y=0.004X-0.000\ 01$	1.00	6.4~160 ng/mL
Fe	$Y=0.001X+0.02$	1.00	6.4~160 ng/mL
Zn	$Y=11.43X+5.31$	1.00	1~25 μg/mL
As	$Y=0.01X+0.001$	1.00	1.2~30 ng/mL
Cd	$Y=0.002X+0.000\ 1$	1.00	0.2~5 ng/mL
Sb	$Y=0.002X+0.001$	1.00	6.4~160 ng/mL

表 2 15% 乙醇提取溶液线性范围

Table 2 Linear ranges of extraction solution in 15% ethanol

元素名称	线性方程	r	线性范围
Mg	$Y=15.51X+3.21$	1.00	1~25 μg/mL
Al	$Y=0.02X+0.03$	1.00	6.4~160 ng/mL
Si	$Y=11.57X+64.34$	1.00	1~25 μg/mL
S	$Y=0.08X+0.20$	1.00	1~25 μg/mL
Ca	$Y=0.05X+0.01$	1.00	1~25 μg/mL
Ti	$Y=0.002X-0.001$	1.00	6.4~160 ng/mL
Fe	$Y=0.05X+3.61$	1.00	6.4~160 ng/mL
Zn	$Y=10.64X+5.09$	1.00	1~25 μg/mL
As	$Y=0.02X-0.000\ 03$	1.00	1.2~30 ng/mL
Cd	$Y=0.002X+0.000\ 1$	1.00	0.2~5 ng/mL
Sb	$Y=0.003X-0.01$	1.00	6.4~160 ng/mL

表 3 0.9% 氯化钠提取溶液线性范围

Table 3 Linear ranges of extraction solution in 0.9% sodium chloride

元素名称	线性方程	r	线性范围
Mg	$Y=750\ 730X+17\ 588$	1.00	1~25 μg/mL
Al	$Y=231X+430$	1.00	6.4~160 ng/mL
Si	$Y=108\ 908X+9\ 199$	1.00	1~25 μg/mL
S	$Y=1\ 357X+3\ 018$	1.00	1~25 μg/mL
Ca	$Y=1\ 980X+138$	1.00	1~25 μg/mL
Ti	$Y=3\ 616X+514$	1.00	6.4~160 ng/mL
Fe	$Y=16\ 003X+160\ 777$	1.00	6.4~160 ng/mL
Zn	$Y=5\ 228\ 960X+17\ 672$	1.00	1~25 μg/mL
As	$Y=1\ 548X+20$	1.00	1.2~30 ng/mL
Cd	$Y=6\ 720X+237$	1.00	0.2~5 ng/mL
Sb	$Y=13\ 798X+197$	1.00	6.4~160 ng/mL

表 4 pH 8.0 磷酸缓冲液提取溶液线性范围

Table 4 Linear ranges of extraction solution in pH 8.0 phosphate buffer solution

元素名称	线性方程	r	线性范围
Mg	$Y=914\ 519X+16\ 145$	1.00	1~25 μg/mL
Al	$Y=276X+475$	1.00	6.4~160 ng/mL
Si	$Y=128\ 026X+39\ 586$	1.00	1~25 μg/mL
S	$Y=2\ 057X+3\ 844$	1.00	1~25 μg/mL
Ca	$Y=2\ 804X+167$	1.00	1~25 μg/mL
Ti	$Y=4\ 351X+1\ 023$	1.00	6.4~160 ng/mL
Fe	$Y=19\ 301X+195\ 951$	1.00	6.4~160 ng/mL
Zn	$Y=6\ 121\ 392X+21\ 537$	1.00	1~25 μg/mL
As	$Y=1\ 999X+23$	1.00	1.2~30 ng/mL
Cd	$Y=8\ 572X+229$	1.00	0.2~5 ng/mL
Sb	$Y=14\ 561X+3\ 574$	1.00	6.4~160 ng/mL

表5 pH 3.5磷酸缓冲液提取溶液线性范围
Table 5 Linear ranges of extraction solution in pH 3.5 phosphate buffer solution

元素名称	线性方程	<i>r</i>	线性范围
Mg	$Y=470\ 694X+2\ 248$	1.00	1~25 μg/mL
Al	$Y=162X+993$	1.00	6.4~160 ng/mL
Si	$Y=60\ 736X+34\ 728$	1.00	1~25 μg/mL
S	$Y=864X+1\ 417$	1.00	1~25 μg/mL
Ca	$Y=1\ 605X+67$	1.00	1~25 μg/mL
Ti	$Y=190X+5\ 102$	1.00	6.4~160 ng/mL
Fe	$Y=342X+319\ 0$	1.00	6.4~160 ng/mL
Zn	$Y=4\ 561\ 734X+996\ 9$	1.00	1~25 μg/mL
As	$Y=14\ 54X+163$	1.00	1.2~30 ng/mL
Cd	$Y=16\ 783X+96$	1.00	0.2~5 ng/mL
Sb	$Y=10\ 042X+40\ 241$	1.00	6.4~160 ng/mL

溶液中11种元素的最低检出限(LOD)和定量限(LOQ),结果见表6。

3.3 样品测试及结果

取两个厂家(HL、LL)的注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞,按照“2.1”项下的方法制备供试品溶液,用ICP-MS在“2.3”项下的条件进行检测,结果见表7、8,Al、Ti、Fe、As、Cd、Sb元素单位为ng/支,其余元素单位为μg/支。

两个厂家的胶塞在水溶液、15%乙醇、0.9%氯化钠、pH 3.5磷酸缓冲液、pH 8.0磷酸缓冲液提取溶液提取,各元素迁移量不同,如Al在pH 8.0磷酸缓冲液提取溶液中迁移量最大,As、Cd、Sb在水提取溶液中迁移量最大,根据包装的注射用益气复脉(冻干)、注射用丹参多酚酸的日服用量,参考人

用药品注册技术规范国际协调会(ICH)Q3D的标准^[11]初步评估各元素对产品安全性风险,其中Fe、Zn、As、Cd、Sb 5种元素的迁移量均远低于PDE值,另6种元素每日允许暴露(PDE)值无报道,参考ICH Q3D^[11]元素杂质指南中附录1建立暴露量方法评估或文献报道。例如,Al限制的制订,参考美国联邦法21CFR201 323^[12],大容量肠外营养输液中的铝盐安全限度为250 μg/d,根据产品的日最大服用量,注射用益气复脉(冻干)日最大服用量8支,计算胶塞浸出量的评估限制,250 μg/8支=31 μg/支,经评估Al不会造成安全风险。依次类推评估其他PDE值无报道的元素,经初步评估,认为11种浸出物的量本身不会对产品的安全性造成不良影响,但在开展相容性研究时要考虑是否对产品其他质量指标造成不良的影响。

4 讨论

注射用益气复脉(冻干)是源于生脉散、天士力之骄药业有限公司生产的冻干粉针制剂,具有益气生津、敛阴止汗的功效,在临床主要用于冠心病、心绞痛等疾病的治疗^[13]。随着近年来注射粉针剂在临床上的应用不断增加,其生产过程中的内控标准不断提高,以期进一步保障患者的用药安全。本课题采用ICP-MS法对注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞中的Mg、Al、Si、S、Ca、Ti、Fe、Zn、As、Cd、Sb共11种元素进行了测定。

在方法学验证过程中发现,不同基质对待测元素的测定影响不同,因此标准曲线分别使用相对应的提取溶剂配制,扣除基质对待测元素的影响,方法学验证顺利通过。ICP-MS方法具有灵敏度高、

表6 5种提取溶液中11种元素的检出限和定量限

Table 6 Detection limits and quantitation limits of 11 inorganic elements in five different extraction

待测元素	水提液		15%乙醇		0.9%氯化钠		pH 8.0磷酸缓冲液		pH 3.5磷酸缓冲液	
	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
Mg/(μg·mL ⁻¹)	0.000 4	0.001	0.002	0.006	0.01	0.02	0.005	0.02	0.002	0.01
Al/(ng·mL ⁻¹)	0.09	0.30	0.10	0.50	2.00	6.50	—	—	6.90	23.00
Si/(μg·mL ⁻¹)	0.001	0.005	1.00	3.50	0.02	0.07	—	—	0.10	0.40
S/(μg·mL ⁻¹)	0.20	0.60	0.20	0.80	0.50	1.70	0.80	2.80	0.60	2.10
Ca/(μg·mL ⁻¹)	0.002	0.007	0.01	0.04	0.10	0.40	0.08	0.27	0.06	0.20
Ti/(ng·mL ⁻¹)	0.01	0.04	0.40	1.50	0.07	0.20	0.30	1.00	2.70	8.90
Fe/(ng·mL ⁻¹)	2.60	8.60	5.90	19.60	1.40	4.70	2.40	7.90	18.00	59.90
Zn/(μg·mL ⁻¹)	0.000 4	0.001	0.004	0.01	0.002	0.01	0.001	0.003	0.000 2	0.001
As/(ng·mL ⁻¹)	0.01	0.02	0.02	0.05	0.05	0.20	0.05	0.20	0.09	0.30
Cd/(ng·mL ⁻¹)	0.02	0.07	0.01	0.04	0.02	0.07	0.02	0.05	0.01	0.03
Sb/(ng·mL ⁻¹)	0.01	0.03	0.02	0.06	0.01	0.03	0.04	0.10	0.50	1.50

表7 注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞(HL公司)可提取物测定结果

Table 7 Determination results of chloridized butyl rubber stopper for injectable sterile power (HL company)

提取溶剂	提取时间	Mg	Al	Si	S	Ca	Ti	Fe	Zn	As	Cd	Sb
纯化水	0.5 h	3.4	<LOD	22.7	<LOD	2.0	1.6	<LOD	14.1	0.7	<LOD	<LOQ
	1 h	3.5	245.1	84.3	<LOD	2.0	6.9	<LOD	3.8	1.0	<LOD	<LOD
	2 h	4.9	52.4	41.1	<LOD	4.7	3.2	<LOD	31.3	1.1	0.5	<LOQ
	3 h	6.4	110.2	106.7	<LOD	8.4	7.9	<LOQ	34.4	1.1	0.5	0.2
15%乙醇提取液	0.5h	5.9	24.3	<LOQ	<LOD	2.1	<LOD	<LOD	18.8	2.2	<LOD	<LOD
	1 h	6.8	<LOD	<LOQ	<LOD	2.4	<LOD	<LOD	22.5	2.4	<LOQ	<LOD
	2 h	8.8	31.4	<LOQ	<LOD	4.1	<LOD	<LOD	39.2	3.2	<LOD	<LOD
	3 h	12.2	71.5	<LOQ	<LOD	5.3	<LOD	<LOD	69.8	3.8	<LOQ	<LOD
0.9%氯化钠提取液	0.5 h	3.4	372.8	36.6	61.7	<LOD	<LOQ	<LOD	21.5	<LOD	4.5	<LOQ
	1 h	3.9	<LOQ	37.9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	25.2	<LOD	<LOD	<LOQ
	2 h	4.1	212.7	34.1	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	28.3	<LOQ	<LOQ	<LOD
	3 h	4.5	<LOQ	50.6	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	35.8	<LOD	<LOD	<LOD
pH 8.0磷酸缓冲液提取液	0.5 h	14.0	1 325.8	36.8	<LOD	11	<LOQ	<LOQ	70.3	18.1	<LOQ	<LOD
	1 h	12.3	1 395.6	59.2	<LOD	8.0	<LOQ	<LOQ	56.2	13.6	<LOQ	<LOQ
	2 h	15.5	1 450.5	66.5	<LOD	13.9	<LOQ	<LOQ	70.9	28.3	<LOQ	<LOD
	3 h	17.0	1 227.5	83.6	<LOD	16.7	<LOQ	<LOQ	83.2	26.4	<LOQ	<LOD
pH 3.5磷酸缓冲液提取液	0.5 h	4.1	—	—	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.8	<LOD	<LOD	<LOD
	1 h	4.7	—	—	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	3.2	<LOQ	<LOD	<LOD
	2 h	5.4	—	—	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.6	<LOQ	<LOD	<LOD
	3 h	5.3	—	—	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	3.5	<LOQ	<LOD	<LOD

表8 注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞(LL公司)可提取物测定结果

Table 8 Determination results of chloridized butyl rubber stopper for injectable sterile power (LL company)

提取溶剂	提取时间	Mg	Al	Si	S	Ca	Ti	Fe	Zn	As	Cd	Sb
纯化水	0.5 h	4.8	<LOD	21.1	<LOD	3.1	2.0	<LOD	30.9	0.4	<LOQ	0.5
	1 h	5.6	139.0	77.4	<LOD	3.0	6.4	<LOD	14.9	0.3	<LOQ	<LOD
	2 h	13.9	318.0	40.9	<LOD	10.2	4.5	<LOQ	97.7	0.4	0.7	0.5
	3 h	14.6	236.3	46.3	<LOD	10.0	4.7	<LOQ	98.0	0.5	0.7	<LOQ
15%乙醇	0.5 h	8.8	19.7	<LOQ	<LOD	3.5	<LOD	<LOD	42.0	<LOQ	<LOD	<LOD
	1 h	11.5	<LOD	<LOQ	<LOD	5.6	<LOD	<LOD	51.6	<LOQ	<LOQ	<LOD
	2 h	15.7	38.9	<LOQ	<LOD	7.5	<LOD	<LOD	88.0	<LOQ	<LOQ	<LOD
	3 h	23.8	68.9	<LOQ	<LOD	11.6	<LOD	<LOD	128.9	<LOQ	<LOQ	<LOD
0.9%氯化钠	0.5h	3.0	197.7	36.1	62.9	<LOD	<LOQ	<LOD	18.3	<LOD	<LOD	<LOQ
	1 h	4.0	<LOQ	35.9	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	26.1	<LOD	<LOD	<LOD
	2 h	4.9	<LOQ	26.8	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	30.1	<LOD	2.5	<LOQ
	3 h	7.2	<LOD	49.9	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	51.2	<LOD	<LOD	<LOD
pH 8.0磷酸缓冲液	0.5 h	17.1	1 068.9	30.8	<LOD	7.4	<LOD	<LOQ	56.5	<LOD	<LOQ	<LOD
	1 h	15.8	987.5	31.7	<LOD	7.7	<LOD	<LOQ	47.4	<LOD	<LOQ	<LOD
	2 h	25.7	1 212.1	56.1	<LOD	11.4	<LOQ	<LOQ	78.5	<LOQ	<LOQ	<LOD
	3 h	25.9	1 047.0	69.0	<LOD	9.4	<LOD	<LOQ	76.6	<LOQ	<LOQ	<LOD
pH 3.5磷酸缓冲液	0.5 h	5.2	—	—	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	5.0	<LOD	<LOD	<LOD
	1 h	6.4	—	—	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	4.1	<LOD	<LOD	<LOD
	2 h	9.3	—	—	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	4.6	<LOD	<LOD	<LOD
	3 h	11.1	—	—	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	3.5	<LOD	<LOD	<LOD

线性范围宽、易于同时进行多元素分析等优点,但在进行方法建立时要注意基质对测定的影响。实验中,pH 8.0磷酸缓冲液提取溶液组中未测定Si、Al,因提取容器在pH 8.0缓冲液提取条件下,Si、Al大量迁出,影响胶塞提取溶液中Si、Al准确定量。因此,pH 8.0磷酸缓冲液提取溶液中Si、Al元素未进行分析,Si、Al迁移量,通过其他4种提取溶液进行评估,本实验也提醒研究者:在实验设计中要考虑提取容器对测定过程中干扰。

在ICH Q3D的标准^[11]中共列出24种元素杂质的PDE值,对于包材中包含PDE值未被确定的其他元素杂质,应遵从适用于特定元素的其他指导原则和(或)地方法规和规范,或者毒理数据,参考ICH Q3D标准^[11]中附录1建立暴露限度方法进行评估,建立安全阈值,评估迁移物质本身带来的安全风险。另外,还要评估迁移物质是否与产品发生反应从而对产品有效指标、安全指标产生不良影响。通过综合分析,可以初步筛选不同厂家的包材,并确定胶塞与产品相容性研究的潜在迁移物质。本课题组在后续研究中继续对注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基胶塞中的其他元素以及其与药用成分间的相容性进行分析,为生产部门不断提高指控标准提供支持。

参考文献

- [1] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: Container closure system for packaging human drug and biologics [EB/OL]. (999-05) [2019-09-24]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [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) [2019-10-22]. <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ArchiveRecalls/2010/ucm227202.htm>.
- [3] 张艳惠,李海燕,岳洪水,等.注射用益气复脉(冻干)与氯化丁基胶塞相容性研究中抗氧化剂和硫化剂的含量测定[J].药物评价研究,2018,41(3): 496-500.
- [4] 李立根,张毅兰.药用胶塞及其与药品的相容性简述[J].中国医药工业杂志,2015,46(12): 1366-1371.
- [5] 付蒙,袁怡,夏汉桥,等.气质联用法分析卤化丁基胶塞中的挥发性成分[J].药物分析杂志,2018,38(5): 818-826.
- [6] Christensen S, Moeller EH, Bonde C, et al. Preliminary studies of the physical stability of a glucagon-like peptide-1 derivative in the presence of metal ions [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 66(3): 366-371.
- [7] Markovic I. Challenges associated with extractable and/or leachable substances in therapeutic biologic protein products [J]. Am Pharm Rev, 2006, 9(5): 20-27.
- [8] 国家食品药品监督管理局.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]. 2012-09-07.
- [9] 国家药品监督管理局.注射用无菌粉末氯化丁基胶塞(YBB00052005-2015) [S]. 2015.
- [10] 国家食品药品监督管理局.化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行) [S]. 2016-12-28.
- [11] ICH Q3(D). Guideline For Elemental Impurities [S]. 2019-03-22.
- [12] 21CFR 201.323. Aluminum in large volume parenteral (LVP) drug products used in total parenteral nutrition [S]. 2015-04-01.
- [13] 褚延斌,苏小琴,李德坤,等.基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究[J].中草药,2017,48(17): 3537-3544.