

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.22.023

电感耦合等离子体质谱法测定药用玻璃中易浸出元素及安全性评估*

张 璞

(重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121)

摘要:目的 建立测定药用玻璃中易浸出元素的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法,并进行安全性评估。方法 等离子体射频功率为1 550 W,采样深度为10.0 mm,碰撞气流速为0.03 mL/min,冷却气、辅助气和载气流速分别为15.0,0.80,0.80 L/min,在线加入内标元素校正基体效应和干扰。结果 各待测元素在一定质量浓度范围内与各待测元素/内标元素仪器信号强度线性关系良好($r>0.999$),检测限为0.02~5.56 ng/mL,定量限为0.10~18.55 ng/mL,各元素的平均回收率为80.33%~112.17%,RSD为1.89%~4.34%,精密度试验结果的RSD<1.0%($n=6$),重复性试验结果的RSD<1.6%($n=6$),稳定性试验结果的RSD<3.2%($n=3$)。参照ICH Q3D指导原则和查阅毒理学数据,制订药用玻璃中易浸出元素的安全阈值。结论 该方法简便、灵敏、准确,可用于药用玻璃中易浸出元素的检测,各元素的安全阈值合理可行。

关键词:药用玻璃;易浸出元素;电感耦合等离子体质谱法;安全性评估

中图分类号:R955

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)22-0091-04

Determination and Safety Assessment of Leachable Elements in Pharmaceutical Glass By Inductively - Coupled Plasma Mass Spectrometry

ZHANG Pu

(Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To establish an inductively - coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS) method for the determination of leachable elements in pharmaceutical glass, and to assess its safety. **Methods** The plasma radio frequency(RF) power was 1 550 W, the sampling depth was 10.0 mm, the velocity of collision gas was 0.03 mL/min, and the flow rates of cooling gas, auxiliary gas and carrier gas were 15.0, 0.80 and 0.80 L/min, respectively. Internal standard elements were added online to correct the matrix effect and

*基金项目:重庆市科研机构绩效激励引导专项[cstc2019jxjl130040]。

第一作者:张璞,女,硕士,主管药师,研究方向为药物分析及药理毒理学,(电子信箱)278783995@qq.com。

结果准确、可靠,检测效率高,可用于同时测定吴茱萸-桂皮药对中茱萸碱、吴茱萸次碱、桂皮醛、桂皮酸等多组分含量,所建立方法可为吴茱萸-桂皮药对的质量评价提供参考。中药成分复杂,不同药物配伍后特征成分含量可能会发生变化,个别成分消失或有新成分生成,因此,后续可对吴茱萸-桂皮药对进行指纹图谱研究,从而可为合理评价吴茱萸-桂皮药对的质量提供更多参考。

参考文献

- [1] 毛常峰,王慧霞. 门成福应用《金匱要略》妇科三方经验概要[J]. 中医学报,2018,33(4):577-580.
- [2] 王 岩,和会静,郭 峰. 吴茱萸常用的中药方及其配伍增效减毒研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(19):151-154.
- [3] 李海剑,张婷婷. 混合模式色谱测定四神丸中的呋喃类生物碱与木脂素类化合物[J]. 中国药师,2019,22(5):136-140.
- [4] 敖华蓉,龚春燕. 高效液相色谱-切换波长法同时测定左金丸中盐酸小檗碱及吴茱萸碱含量[J]. 中国药业,2019,28(2):33-36.
- [5] LI YL, ZHANG NY, HU X, et al. Evodiamine induces apoptosis and promotes hepatocellular carcinoma cell death induced by vorinostat via downregulating HIF-1 α under hypoxia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3):481-486.
- [6] SHEN P, ZHANG Z, ZHU K, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium - induced murine experimental colitis via the regulation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome[J]. Biomed Pharma-

cother, 2019, 110(28):786-795.

- [7] 郭星娟,李晓朋,吕晓婷,等. 吴茱萸碱抑制 NOD1 通路诱导肝癌 HepG2 和 SMMC-7721 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11):1588-1593.
- [8] 张婧怡,林淑娴,李利生,等. 吴茱萸次碱对腹主动脉缩窄大鼠左室肥厚的抑制作用[J]. 医药导报, 2018, 37(2):152-156.
- [9] 李文佳,郭 迪,王 迪. 桂枝调气和血药对配伍浅析[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6):126-127.
- [10] CHAE HK, KIM W, KIM SK. Phytochemicals of Cinnamomi Cortex: Cinnamic Acid, but not Cinnamaldehyde, Attenuates Oxaliplatin - Induced Cold and Mechanical Hypersensitivity in Rats[J]. Nutrients, 2019, 11(2):432-438.
- [11] LU S, OBIANOM ON, AI Y. Novel cinnamaldehyde - based aspirin derivatives for the treatment of colorectal cancer[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(17):2869-2874.
- [12] 黄链莎,刘铜华,孙 文,等. 桂皮醛对糖尿病小鼠血糖水平的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):95-100.
- [13] 冯 苏. 肉桂醛诱导食管癌鳞状细胞癌 Eca109 细胞凋亡作用及机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(16):3840-3845.
- [14] SONG F, LI H, SUN J, et al. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol - induced acute myocardial ischemia in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(1):125-130.

(收稿日期:2020-07-20;修回日期:2021-05-11)

interference. **Results** Each leachable element showed a good linear relationship with the instrument signal strength of the leachable element/the instrument signal strength of the internal standard element in their respective mass concentration range ($r > 0.999$), the limit of detection (LOD) was in the range of 0.02–5.56 ng/mL, the limit of quantitation (LOQ) was in the range of 0.10–18.55 ng/mL, and the average recovery of each leachable element was in the range of 80.33%–112.17% with the RSD of 1.89%–4.34%, the RSD of precision test was less than 1.0% ($n=6$), the RSD of repeatability test was less than 1.6% ($n=6$), and the RSD of stability test was less than 3.2% ($n=3$). According to ICH Q3D guidelines and toxicological data, the safety threshold of leachable elements in pharmaceutical glass was formulated. **Conclusion** The method is simple, sensitive and accurate, which can be used for the determination of leachable elements in pharmaceutical glass. The safety threshold of each element is reasonable and feasible.

Key words: pharmaceutical glass; leachable elements; ICP-MS; safety assessment

药用玻璃包装容器具有良好的稳定性、阻隔性、耐热、耐压等优点,广泛用于各种生物制剂、冻干粉针、疫苗、血液制剂等药品的包装^[1-2]。药用玻璃多直接接触药品,其质量直接关系药品质量,涉及大众的健康和安全^[3]。为了改善药用玻璃的性能,常在玻璃中添加不同的氧化物,故玻璃中的金属离子或阳离子团均有可能从中迁移出来^[4]。现行《国家药包材标准》中分别通过紫外分光光度法和原子吸收分光光度法对药用玻璃中砷(As)、锑(Sb)、铅(Pb)、镉(Cd)的浸出量进行控制^[5]。随着检测仪器的发展,电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法凭借更低的检测限、更高的准确度、样品制备简单、干扰少、分析速度快等优点,越来越多地被应用于元素含量的检测,2020年版《中国药典(四部)》通则也收录了该方法^[6]。参考《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)》^[4],硼(B)、镁(Mg)、铝(Al)、硅(Si)、钾(K)、钙(Ca)、钛(Ti)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、As、Cd、Sb、钡(Ba)、铈(Ce)、Pb为药用玻璃中易浸出元素,本研究中建立了检测上述元素的ICP-MS法,并对其安全性进行评估。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

7700x型电感耦合等离子体质谱仪(美国Agilent公司); Milli-Q型超纯水机(美国Millipore公司); IB 20 pro型恒温水浴槽(德国IKA公司)。

1.2 样品

中硼硅玻璃管制注射剂瓶(A公司,批号分别为20191211, 20191212, 20191213, 规格为5 mL); 低硼硅玻璃管制注射剂瓶(B公司,批号分别为20191016, 20201015, 20201016, 规格为2 mL); 中硼硅玻璃安瓿(C公司,批号分别为20191120, 20191121, 20191122, 规格为10 mL)。

1.3 试剂

多元素混合标准液(B, Mg, Al, Ti, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Sb, Ba, Pb, 质量浓度为100 μg/mL, 批号为196046-3), Si单元素标准溶液(质量浓度为1 000 μg/mL, 批号为18B044), 均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心; K单元素标准溶液(质量浓度

为1 000 μg/mL, 批号为18701), Ca单元素标准溶液(质量浓度为1000 μg/mL, 批号为19092)钇, Ce单元素标准溶液(质量浓度为1 000 μg/mL, 批号为20011), 均购自中国计量科学研究院; 混合内标溶液[安捷伦科技有限公司, 含锂(⁶Li)、钪(⁴⁵Sc)、锗(⁷³Ge)、铈(¹⁰³Rh)、铟(¹¹⁵In)、铽(¹⁵⁹Tb)、镧(¹⁷⁵Lu)、铋(²⁰⁹Bi)元素], 质量浓度为100 μg/mL, 批号为3-62MKBY2; 硝酸为优级纯, 冰醋酸为分析纯, 水为超纯水(电阻率为18.2 MΩ·cm)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

等离子体射频功率:1550 W; 碰撞气流速:0.03 mL/min; 冷却气流速:15.0 L/min; 载气流速:0.80 L/min; 辅助气流速:0.80 L/min; 补偿/稀释气流速:0.80 L/min; 采样锥和截取锥:镍; 采样深度:10.0 mm; 重复次数:3次; 采用碰撞模式; 蠕动泵转速:0.1 r/s。

分析元素质量数:¹¹B, ²⁴Mg, ²⁷Al, ²⁸Si, ³⁹K, ⁴⁴Ca, ⁴⁷Ti, ⁶⁰Cr, ⁵⁵Mn, ⁵⁶Fe, ⁵⁹Co, ⁵⁹Ni, ⁶⁴Cu, ⁶⁶Zn, ⁷⁵As, ¹¹¹Cd, ¹²¹Sb, ¹³⁷Ba, ¹⁴⁰Ce, ²⁰⁴Pb。

2.2 溶液制备

精密量取多元素混合标准液和各单元素标准溶液适量, 用4%醋酸溶液稀释成10 μg/mL的标准贮备溶液。精密量取适量, 用4%醋酸溶液稀释成质量浓度分别为1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0, 100.0 ng/mL的系列标准工作液。精密量取混合内标溶液适量, 用水稀释成质量浓度为20 ng/mL的内标工作液。测定标准工作溶液及供试品溶液时, 内标溶液由蠕动泵管在线加入。将供试品洗净, 用4%醋酸溶液灌装, 安瓿灌装至缩肩部, 其余灌装至满口容量的90%, 再用经老化处理的烧杯倒扣盖住口部。(98±1)℃蒸煮2 h, 冷却至室温, 即得供试品溶液。以4%醋酸溶液作空白对照溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察: 分别精密量取2.2项下系列标准工作液适量, 按2.1项下试验条件进样测定, 记录仪器信号强度。以待测元素质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、待测元素与内标元素仪器信号强度(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程和线性范围。结果见表1。

检测限和定量限确定: 取2.2项下空白对照溶液适量, 依法重复进样测定11次, 记录仪器响应值, 计算标

表 1 线性关系考察结果与检测限和定量限
Tab. 1 Results of linear relation test, LOD and LOQ

元素	内标元素	回归方程	r	线性范围 (ng/mL)	检测限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)
¹¹ B	⁶ Li	$Y = 70.7873X + 165.4143$	0.9999	0~100	5.56	18.55
²⁴ Mg	⁶ Li	$Y = 2105.0954X + 6749.7630$	1.0000	0~100	0.29	0.96
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	$Y = 1027.3317X + 14051.3818$	0.9999	0~100	1.12	3.72
²⁸ Si	⁴⁵ Sc	$Y = 719.3460X + 4817.7550$	1.0000	0~100	4.93	16.45
³⁹ K	⁴⁵ Sc	$Y = 2622.6845X - 711.6281$	0.9999	0~100	1.96	6.53
⁴⁴ Ca	⁴⁵ Sc	$Y = 551.4647X + 2900.4613$	0.9999	0~100	0.98	3.27
⁴⁷ Ti	⁴⁵ Sc	$Y = 802.4719X + 559.5040$	1.0000	0~100	0.36	1.20
⁶⁰ Cr	⁷³ Ge	$Y = 26832.8013X + 23198.6322$	1.0000	0~100	0.06	0.20
⁵⁵ Mn	⁷³ Ge	$Y = 17528.7477X + 36433.6928$	0.9999	0~100	0.04	0.13
⁵⁶ Fe	⁷³ Ge	$Y = 24610.9187X + 115042.7162$	0.9999	0~100	0.36	1.19
⁵⁹ Co	⁷³ Ge	$Y = 41658.4914X + 60143.6381$	0.9999	0~100	0.02	0.08
⁵⁹ Ni	⁷³ Ge	$Y = 10988.7447X + 23476.1278$	0.9999	0~100	0.03	0.11
⁶⁴ Cu	⁷³ Ge	$Y = 28256.0798X + 51986.0420$	1.0000	0~100	0.05	0.18
⁶⁶ Zn	⁷³ Ge	$Y = 5167.0487X + 1659.7445$	1.0000	0~100	0.51	1.69
⁷⁵ As	⁷³ Ge	$Y = 4043.2412X + 1385.6433$	1.0000	0~100	0.17	0.56
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	$Y = 7888.6861X + 9348.8724$	0.9999	0~100	0.03	0.10
¹²¹ Sb	¹¹⁵ In	$Y = 23927.8221X + 40295.3836$	0.9999	0~100	0.07	0.23
¹³⁷ Ba	¹⁵⁹ Tb	$Y = 8859.0538X + 53251.7458$	0.9999	0~100	0.14	0.47
¹⁴⁰ Ce	¹⁵⁹ Tb	$Y = 114151.5702X + 105448.5072$	1.0000	0~100	0.09	0.31
²⁰⁴ Pb	²⁰⁹ Bi	$Y = 48019.9895X + 93275.3854$	0.9999	0~100	0.07	0.22

准偏差,以 3 倍、10 倍标准偏差对应的各待测元素质量浓度作为检测限和定量限。结果见表 1。

精密度试验:取 2.2 项下质量浓度为 10.0 ng/mL 的标准工作液适量,依法连续进样测定 6 次,记录仪器响应值。结果的 RSD 见表 2,表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取 2.2 项下质量浓度为 10.0 ng/mL 的标准工作液适量,分别于室温下放置 0,2,4 h 时依法进样测定,记录仪器响应值。结果的 RSD 见表 2,表明各元素溶液在室温放置 4 h 内基本稳定。

表 2 精密度、稳定性、重复性和回收率试验结果 (%)

Tab. 2 Results of the precision, stability, repeatability and recovery tests (%)

精密度 重复性 稳定性						精密度 重复性 稳定性									
元素	精密度		重复性	稳定性		回收率		元素	精密度		重复性	稳定性		回收率	
	试验	试验	试验	$\bar{X}$	RSD	试验	试验		试验	$\bar{X}$	RSD				
	RSD	RSD	RSD			RSD	RSD		RSD			RSD			
¹¹ B	0.95	1.50	1.51	88.49	3.12	⁵⁹ Co	0.48	0.27	2.07	82.79	1.89				
²⁴ Mg	0.74	0.25	1.62	87.62	2.08	⁵⁹ Ni	0.97	0.31	2.29	80.43	2.01				
²⁷ Al	0.43	0.90	1.24	96.23	2.11	⁶⁴ Cu	0.74	0.64	1.93	91.47	3.60				
²⁸ Si	0.71	0.77	3.16	112.17	4.34	⁶⁶ Zn	0.52	0.41	1.72	80.33	3.42				
³⁹ K	0.92	0.45	1.13	90.53	2.77	⁷⁵ As	0.83	0.30	1.35	88.20	3.01				
⁴⁴ Ca	0.72	0.18	1.50	92.66	2.40	¹¹¹ Cd	0.61	0.53	2.07	88.62	2.53				
⁴⁷ Ti	0.71	0.56	1.54	95.06	3.44	¹²¹ Sb	0.46	0.41	1.58	92.00	2.69				
⁶⁰ Cr	0.67	0.46	2.07	85.21	2.48	¹³⁷ Ba	0.68	0.75	1.63	96.91	2.41				
⁵⁵ Mn	0.84	0.34	1.23	90.64	2.88	¹⁴⁰ Ce	0.48	0.47	1.52	90.46	3.12				
⁵⁶ Fe	0.68	0.55	2.02	87.78	1.91	²⁰⁴ Pb	0.53	0.37	1.62	85.30	2.11				

重复性试验:因供试品溶液中各元素含量极微量或低于检测限,故采用加标的方法进行重复性试验。称取样品(批号为 20191211)适量,精密称定,各 6 份,加入质量浓度为 10.0 ng/mL 的标准工作液至满口容量的 90%,按 2.1.2 项下方法制得供试品溶液,平行 6 份,再依法进样测定,记录仪器响应值。结果的 RSD 见表 2,表明方法重复性良好。

回收率试验:精密量取标准贮备液适量,用 4% 醋酸溶液作溶剂稀释成 5,20,50 ng/mL 的混合标准工作液(同一质量浓度平行制备 3 份),再依法进样测定,记录仪器响应值,并计算回收率,结果见表 2。

2.4 样品测定

取药用玻璃样品,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,再依法测定,记录仪器信号强度,由内标校正的标准曲线法计算各批样品中各元素的浸出量。结果见表 3。

表 3 不同批次样品中各元素浸出量测定结果 (ng/mL)

Tab. 3 Determination results of each leachable element in different batches of samples (ng/mL)

元素	20191211	20191212	20191213	20191016	20201015	20201016	20191120	20191121	20191122
¹¹ B	438.17	463.51	439.20	1193.88	1141.71	1263.47	545.86	524.17	576.78
²⁴ Mg	1.38	2.02	1.23	18.96	15.62	19.17	ND	ND	ND
²⁷ Al	173.57	166.87	120.62	923.70	886.24	963.17	243.33	250.68	272.14
²⁸ Si	1482.08	1242.91	1278.57	4023.24	4302.19	4512.73	1689.52	1429.28	1513.01
³⁹ K	18.12	19.58	14.98	921.42	896.38	900.46	14.69	19.01	17.25
⁴⁴ Ca	20.74	24.42	28.52	238.06	247.03	229.57	18.63	17.16	16.77
⁴⁷ Ti	ND	ND	ND	1.55	1.83	1.71	ND	ND	ND
⁶⁰ Cr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
⁵⁵ Mn	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
⁵⁶ Fe	ND	ND	ND	1.78	1.64	1.59	ND	ND	ND
⁵⁹ Co	ND	ND	ND	1.53	1.27	1.43	ND	ND	ND
⁵⁹ Ni	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
⁶⁴ Cu	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
⁶⁶ Zn	ND	ND	ND	0.78	0.84	0.71	ND	ND	ND
⁷⁵ As	ND	ND	ND	0.82	0.79	0.88	ND	ND	ND
¹¹¹ Cd	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
¹²¹ Sb	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
¹³⁷ Ba	1.56	2.09	1.75	128.27	140.43	135.71	2.81	2.61	2.96
¹⁴⁰ Ce	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
²⁰⁴ Pb	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

注:ND 表示未检出。

Note: ND refers not detected.

2.5 安全性评估

Cr, Co, Ni, Cu, As, Cd, Sb, Ba, Pb 元素的注射允许日最大暴露量(PDE)值采用 ICH Q3D^[7]规定值,分别为 1 100,5,20,300,15,2,90,700,5 μg/d。

根据 ICH Q3D 的指导原则,B, Mg, K, Ca, Mn, Fe, Zn 为四类物质,由于低毒等原因尚未建立 PDE 标准。参考

VCMEA/CHMP颁布的金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件^[8], Fe和Zn元素是EMEA/CHMP规定的三类元素,其注射PDE值均为1 300 $\mu\text{g}/\text{d}$; Mn元素是二类元素,其注射PDE值为250 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。Mg, K, Ca是人体必需的常量元素^[9]; Ce元素的毒理学数据未见报道,因此将Mg, K, Ca, Ce的安全性视为与三类金属元素相似,其注射PDE值参考三类金属元素的注射PDE值,即1 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

B元素的最低可见有害作用水平(LOAEI)值为3 200 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[10], 则经口PDE为160 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。人对B的生物利用度非常高,可将B的生物利用度视为100%^[11], 故注射PDE等于经口PDE, 均为160 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

原国家食品药品监督管理总局药品评审中心发布的《日本药典中心静脉营养输液中微量铝元素的检出方法介绍》指出,美国食品和药物管理局(FDA)确定摄入Al 5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 安全,故注射PDE值为250 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

大鼠口服Si元素NOEL值为500 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[12], 则经口PDE值250 000 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。食品中SiO₂的生物利用度为40%^[13], 则经口PDE和注射PDE折合系数为10, 即注射PDE = 经口PDE/10 = 25 000 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

TiO₂的NOEL值为87.5 ~ 2 500 $\text{mg}/(\text{L} \cdot \text{d})$ ^[14], 取最低值计算得Ti的NOEL值为52.5 $\text{mg}/(\text{L} \cdot \text{d})$, 则TiO₂的经口PDE值为5 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。其生物利用度为100%^[15], 故注射PDE = 经口PDE = 3 147 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

3 讨论

受现行国家标准方法本身灵敏度的限制,其控制水平处于“ppm”级。根据ICH Q3D的指导原则, As, Pb, Cd属于一类元素,注射PDE分别为15, 5, 2 $\mu\text{g}/\text{d}$; Sb属三类元素,注射PDE值为90 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。对于每日使用量大、最小剂量包装多的药物如注射用抗生素类,按现行标准的方法进行检验,结果即使未检出,按检测限计算常超出PDE值。因此,本研究中建立了灵敏度更高的ICP-MS法对药用玻璃中包括As, Sb, Pn, Cd等20种易浸出元素进行控制,既能同时测定这20种元素的浸出量,又能避免试验中使用甲苯等有毒试剂,很好地克服了现行国家标准中检测方法工作量大、操作复杂、灵敏度不高、试剂毒性大等实际问题,能更好地对药用玻璃的浸出元素进行监控,为药用玻璃的安全使用提供技术支持。

除去指导原则上PDE值的元素,其他元素PDE值的制订采用查阅毒理学数据库,查找相关的毒理学数据,如NOEL值、LOEL值、半数致死浓度(LD₅₀)等,再根据公式计算相应元素的注射PDE值,可供参考。

综上所述,本试验中建立了同时测定药用玻璃中易浸出20种元素浸出量的ICP-MS法,操作简便快捷,结果准确可靠,制订的各元素注射PDE值合理可行。

参考文献

- [1] 梁叶,袁春梅. 药用玻璃包装材料是保证药品质量的重要因素[J]. 轻工标准与质量, 2007(5): 23-27.
- [2] 李道国. 药用玻璃包装现状及发展趋势[J]. 现代包装, 2007(6): 20.
- [3] 李新刚,李铮然,赵志刚,等. 对加强药用玻璃包装注射剂药品监管的思考[J]. 药品评价, 2013, 10(6): 6-8.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2015-07-28) [2021-01-15]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=7ea3bdcf2f20c664>.
- [5] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 304-305.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 43-47.
- [7] EMA: ICH Q3D (R1) Guideline for Elemental Impurities[EB/OL]. (2019-03-28) [2021-01-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf.
- [8] EMEA. Implementing the Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents[EB/OL]. (2009-06-14) [2021-01-15]. https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_reichert_u.pdf.
- [9] 王建枝,钱睿哲. 病理生理学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 31-44.
- [10] EPA. Determination of the no observable - adverse - effect level (NOAEL) for developmental toxicity in Sprague Dawley (CD) rats exposed to boric acid in feed on gestational days 0 to 20, and evaluation of postnatal recovery through postnatal day 21[EB/OL]. [2021-01-15]. https://hero.epa.gov/index.cfm/reference/details/reference_id/2325002.
- [11] NAGHII MR, SAMMAN S. The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats[J]. Nutrition Research, 1997, 17(3): 523-531.
- [12] Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety Assessment of Silica and Related Cosmetic Ingredients[EB/OL]. (2009-09-25) [2021-01-15]. <http://www.beauty-review.nl/wp-content/uploads/2014/05/Safety-Assessment-of-Silica-and-Related-Cosmetic-Ingredients.pdf>.
- [13] MARTIN KR. Silicon: the health benefits of a metalloid[J]. Metal Ions in Life Sciences, 2013, 13: 451-473.
- [14] SAYES CM, RAJEEV W, KURIAN PA, et al. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells[J]. Toxicological Sciences, 2006, 92(1): 174-185.
- [15] LANDSIEDEL R, FABIAN E, MA-HOCK L, et al. Biokinetics and effects of titania nano-material after inhalation and i. v. injection[J]. Journal of Physics: Conference Series, 2009, 170: 012017.

(收稿日期: 2021-01-26; 修回日期: 2021-05-18)