

中图分类号: R971⁺.1; R954

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)07-0069-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.015



布洛芬注射液微量元素与中性硼硅玻璃安瓿相容性研究^{*}

白晓换, 杨欣[△], 程怡凡, 郑中强, 王发

(陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 考察布洛芬注射液中微量元素与中性硼硅玻璃安瓿的相容性。方法 通过加速试验[温度(40±2)℃, 相对湿度(90±10)%, 时间3个月]模拟布洛芬注射液的存放条件, 制备样品, 采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定布洛芬注射液中微量元素的含量, 通过在线内标的方式消除基质效应和干扰, 测量模式为KED模式, 等离子体射频功率为1 550 W, 等离子气流速为15.0 L/min, 载气流速为1.02 L/min, 泵速为40 r/min, 进样延迟时间为30 s, 氧化物为CeO⁺/Ce⁺<2%, 双电荷为Ce⁺⁺/Ce⁺<2%。结果 钾(K)、镁(Mg)、铝(Al)、铁(Fe)、钠(Na)的质量浓度在50~2 000 ng/mL范围内, 硼(B)、铬(Cr)、锰(Mn)、锌(Zn)、砷(As)、镉(Cd)、锑(Sb)、钡(Ba)、铅(Pb)的质量浓度在1.0~100.0 ng/mL范围内与仪器信号强度线性关系良好($r \geq 0.999\ 0$, $n=6$); 检测限分别为1.00~3.00 ng/mL、0.009~0.251 ng/mL, 定量限分别为2.00~9.00 ng/mL、0.025~0.837 ng/mL; 精密度和重复性试验结果的RSD均低于2.5%($n=6$); 平均加样回收率为82.47%~115.07%, RSD为1.23%~3.71%($n=9$)。5批样品中均未检出Mg, Cd, Sb, Pb, 其余元素的浸出量均低于规定限值。结论 所建立的方法可用于考察布洛芬注射液中微量元素与中性硼硅玻璃安瓿的相容性。

关键词: 布洛芬注射液; 微量元素; 中性硼硅玻璃安瓿; 电感耦合等离子体质谱法; 相容性

Compatibility Between Trace Elements in Ibuprofen Injection and Neutral Borosilicate Glass Ampoules

BAI Xiaohuan, YANG Xin, CHENG Yifan, ZHENG Zhongqiang, WANG Fa

(Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To investigate the compatibility between trace elements in Ibuprofen Injection and neutral borosilicate glass ampoules. **Methods** The storage conditions of Ibuprofen Injection were simulated by the accelerated test [at the temperature of (40±2) °C, at the relative humidity of (90±10)%, for three months], the samples were prepared, and the contents of trace elements in Ibuprofen Injection were determined by the inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS), with the online internal standard to eliminate matrix effect and interference. The measurement mode was KED mode, the plasma radio frequency power was 1 550 W, the plasma gas flow rate was 15.0 L/min, the carrier gas flow rate was 1.02 L/min, the pump rate was 40 r/min, the injection delay time was 30 s, the oxide was CeO⁺/Ce⁺<2%, and the double charge was Ce⁺⁺/Ce⁺<2%. **Results** The linear range of potassium (K), magnesium (Mg), aluminum (Al), iron (Fe) and sodium (Na) was 50-2 000 ng/mL, while that of boron (B), chromium (Cr), manganese (Mn), zinc (Zn), arsenic (As), cadmium (Cd), antimony (Sb), barium (Ba) and lead (Pb) was 1.0-100.0 ng/mL ($r \geq 0.999\ 0$, $n=6$). The limit of detection (LOD) of K, Mg, Al, Fe and Na was in the range of 1.00-3.00 ng/mL, while that of B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba and Pb was in the range of 0.009-0.251 ng/mL. The limit of quantitation (LOQ) of K, Mg, Al, Fe and Na was in the range of 2.00-9.00 ng/mL, while that of B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba and Pb was in the range of 0.025-0.837 ng/mL. The RSDs of precision and repeatability tests were lower than 2.5% ($n=6$). The average recovery of the above trace elements was in the range of 82.47%-115.07%, and the RSD was in the range of 1.23%-3.71% ($n=9$). Mg, Cd, Sb or Pb was not detected in the five batches of samples, and the leaching amount of other elements was lower than the specified limit. **Conclusion** The established method can be used to investigate the compatibility between trace elements in Ibuprofen Injection and neutral borosilicate glass ampoules.

Key words: Ibuprofen Injection; trace element; neutral borosilicate glass ampoule; inductively coupled plasma-mass spectrometry; compatibility

布洛芬为临床常用苯丙酸类非甾体抗炎药(NSAIDs), 具有很强的解热、镇痛、抗炎作用, 且不良反应小^[1]。布洛芬注射液起效迅速, 是目前市场上止痛产品的有力

补充^[1-2]。中性硼硅玻璃有阻隔性好、机械强度高、化学稳定性好、耐热、耐压、耐酸、耐碱等优点, 成为注射剂的首选包装材料。药用玻璃产品多直接接触药品, 其质

^{*}基金项目: 陕西省2021年科技计划项目[2021SF-304]。

第一作者: 白晓换, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药包材及药用辅料分析, (电子信箱)15209214409@163.com。

[△]通信作者: 杨欣, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药物分析、药包材及药用辅料分析, (电子信箱)sxsyjbcfls@sina.com。

量直接关系药品的质量^[3]。为改善药用玻璃的性能,增加玻璃耐受性及澄清度,通常会在玻璃中添加氧化钠、氧化钾、氧化砷等氧化物;为产生遮光效果,通常会加入铁、锰、钛等过渡金属氧化物。布洛芬注射液pH 8.0~8.5,易与玻璃材料发生化学反应,在药品的生产、贮存、运输及使用过程中部分金属离子或阳离子团均可能从玻璃中迁移出来^[4-14],故建立有效、准确的金属含量测定方法对注射液包装材料的相容性研究十分必要。本研究通过加速试验[温度(40±2)℃,相对湿度(90±10)%,时间3个月]模拟布洛芬注射液的存放条件,采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定布洛芬注射液中微量元素的含量,为其生产、贮存和使用提供数据支持。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Thermo iCAP RQ型电感耦合等离子体质谱仪(美国热电公司);MILLI-Q型超纯水机(美国Millipore公司);KBF240型恒温恒湿箱(德国Binder公司)。

1.2 试剂

浓硝酸(美国Fisher公司,批号为1213110,优级纯);超纯水(电阻率18.2 mΩ/cm);多元素混合标准液1[含砷(As)、硼(B)、钡(Ba)、镉(Cd)、钴(Co)、铬(Cr)、锰(Mn)、镍(Ni)、钛(Ti)、锌(Zn)、锑(Sb)、铅(Pb),批号为GNM-M137298-2013,质量浓度为10.0 μg/mL],多元素混合标准液2[含铝(Al)、钙(Ca)、铁(Fe)、钾(K)、镁(Mg)、钠(Na),批号为GNM-M063514-2013,质量浓度为10.0 μg/mL],内标多元素混合溶液[含铋(Bi)、镓(Ga)、铟(In)、铑(Rh)、钪(Sc)、铽(Tb)、钇(Y),批号为GSB 04-2826-2011,质量浓度为10.0 μg/mL],均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;调谐液(赛默飞科技有限公司,iCAP Q TUNE,批号为1323770);布洛芬注射液(编号为1-5,陕西天宇制药有限公司,药液及安瓿批号见表1)。

表1 布洛芬注射液药液及安瓿批号

Tab. 1 Batch numbers of Ibuprofen Injection solution and ampoules

样品	编号				
	1	2	3	4	5
药液	20170105	20170301	20170302	20170302	20170302
安瓿	1651006300	1651006300	1651006300	1651010190	1651009190

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作参数

等离子体射频功率:1550 W;等离子气流速:15.0 L/min;载气流速:1.02 L/min;泵速:40 r/min;进样延迟时间:

30 s;氧化物: $\text{CeO}^+ / \text{Ce}^+ < 2\%$;双电荷: $\text{Ce}^{++} / \text{Ce}^+ < 2\%$;重复次数:3次;测量模式:KED模式。

2.2 溶液制备

取多元素混合标准液1和多元素混合标准液2,用2%硝酸溶液逐级稀释成K, Mg, Al, Fe, Na元素质量浓度分别为50, 100, 200, 500, 1 000, 2 000 ng/mL, B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba, Pb元素质量浓度分别为1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0, 100.0 ng/mL的系列混合标准工作溶液。取内标多元素混合溶液,用2%硝酸溶液稀释为Bi, Ga, In, Rh, Tb, Y, Sc质量浓度均为50 ng/mL的内标工作溶液。以2%硝酸溶液作为空白对照溶液。

2.3 样品处理

样品用2%硝酸溶液稀释10倍,摇匀,静置10 min,离心,溶液经0.22 μm滤膜滤过,直接进样测定。

2.4 方法学考察

线性关系考察:在仪器优化的条件下,按质量浓度由低至高测定系列混合标准工作溶液,以待测元素的质量浓度(X, ng/mL)为横坐标、响应值(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表2。

检测限和定量限确定:制备空白溶液11份,连续进样,以测定结果的3倍标准偏差对应的元素质量浓度为检测限,以测定结果的10倍标准偏差对应的元素质量浓度为定量限。结果见表2。

精密度试验:分别取Na, Mg, K, Al, Fe质量浓度均为500 ng/mL及B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba, Pb质量浓度均为5 ng/mL的混合标准工作溶液,按2.1项下工作参数连续进样测定6次,根据各元素质量浓度计算相对标准偏差(RSD)。结果见表2,表明仪器精密度良好。

重复性试验:精密吸取样品(编号1,药液批号为20170105)溶液1.0 mL,加Na, Mg, K, Al, Fe质量浓度均为10 μg/mL及B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba, Pb质量浓度均为100 ng/mL的混合标准工作溶液0.5 mL,用2%硝酸溶液定容至10 mL,依法平行制备供试品溶液6份,按2.1项下工作参数进样测定。结果见表2,表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密吸取样品(编号1,药液批号为20170105)溶液1.0 mL,取Na, Mg, K, Al, Fe质量浓度均为10 μg/mL和B, Cr, Mn, Zn, As, Cd, Sb, Ba, Pb质量浓度均为100 ng/mL的混合标准工作溶液,分别加入上述2种质量浓度的混合标准工作溶液各100, 200, 400 μL,各3份,用2%硝酸溶液定容至10 mL,混匀,按2.3项下方法处理样品,并进行加样回收试验。结果见表2,表明方法准确度良好。

表 2 方法学考察结果
Tab. 2 Results of the methodological investigation

元素	回归方程	r	线性范围 (ng / mL)	检测限 (ng / mL)	定量限 (ng / mL)	RSD(% , n = 6)		加样回收试验(% , n = 9)	
						精密度试验	重复性试验	$\bar{X}$	RSD
²³ Na	$Y = 2.974 \times 10^6 X + 5.798 \times 10^5$	0.999 4	50 ~ 2 000	3.00	9.00	0.87	1.74	106.13	1.23
²⁴ Mg	$Y = 1.334 \times 10^6 X + 5.488 \times 10^3$	0.999 6	50 ~ 2 000	2.30	7.60	1.12	2.11	94.43	2.81
²⁷ Al	$Y = 4.719 \times 10^5 X + 7.617 \times 10^3$	0.999 7	50 ~ 2 000	3.00	9.00	1.31	2.32	83.10	3.39
³⁹ K	$Y = 1.155 \times 10^6 X + 2.286 \times 10^4$	0.999 8	50 ~ 2 000	2.00	6.00	0.82	1.83	94.53	2.32
⁵⁶ Fe	$Y = 6.493 \times 10^5 X + 3.174 \times 10^3$	0.999 7	50 ~ 2 000	1.00	2.00	1.62	1.60	82.47	3.71
¹¹ B	$Y = 1.527 \times 10^2 X + 6.326 \times 10$	0.999 9	1.0 ~ 100.0	0.251	0.837	1.11	1.12	99.33	1.58
⁶⁰ Cr	$Y = 2.060 \times 10^4 X + 1.044 \times 10^3$	0.999 9	1.0 ~ 100.0	0.009	0.309	2.23	1.40	101.97	1.87
⁵⁵ Mn	$Y = 1.291 \times 10^4 X + 1.645 \times 10^3$	1.000 0	1.0 ~ 100.0	0.014	0.047	2.29	1.50	86.50	2.62
⁶⁶ Zn	$Y = 4.999 \times 10^3 X + 1.944 \times 10^3$	0.999 7	1.0 ~ 100.0	0.038	0.127	2.18	0.72	99.12	1.73
⁷⁵ As	$Y = 2.285 \times 10^3 X + 8.346 \times 10$	0.999 7	1.0 ~ 100.0	0.035	0.116	2.00	1.36	115.07	2.40
¹¹¹ Cd	$Y = 9.149 \times 10^3 X + 18.279 \times 10$	0.999 5	1.0 ~ 100.0	0.008	0.025	1.93	1.46	105.13	2.23
¹²¹ Sb	$Y = 1.879 \times 10^4 X + 1.519 \times 10^2$	0.999 6	1.0 ~ 100.0	0.008	0.025	2.37	1.31	106.47	1.91
¹³⁷ Ba	$Y = 7.961 \times 10^4 X + 1.784 \times 10^3$	0.999 8	1.0 ~ 100.0	0.062	0.206	2.24	1.94	92.83	3.13
²⁰⁴ Pb	$Y = 1.325 \times 10^5 X + 1.193 \times 10^4$	0.999 0	1.0 ~ 100.0	0.009	0.030	1.46	1.67	103.40	2.41

表 3 布洛芬注射液中 10 种微量元素浸出量测定结果 (ng / mL)
Tab. 3 Results of leaching amount determination of 10 trace elements in Ibuprofen Injection (ng / mL)

元素	编号				
	1	2	3	4	5
²³ Na	2 160	1 995	2 120	1 960	2 550
²⁷ Al	120	135	150	215	315
³⁹ K	720	420	450	450	660
¹¹ B	187.5	249.1	359.8	245.7	298.4
⁵⁵ Mn	7.8	7.1	2.5	2.3	0.9
⁵⁶ Fe	215	385	405	110	100
⁶⁰ Cr	1.6				
⁷⁵ As		6.4	1.1		
¹³⁷ Ba	4.1	2.9	2.9	2.7	1.2
⁶⁶ Zn	253.6	179.7	209.8	183.6	203.3

2.5 样品中微量元素浸出量测定

取 5 批 (编号分别为 1 - 5) 样品, 按 2.3 项下方法处理样品, 依法制备供试品溶液, 按 2.1 项下工作参数进样测定, 计算 5 批布洛芬注射液中 14 种微量元素的浸出量。结果 5 批样品中均未检出 Mg, Cd, Sb, Pb, 其余微量元素浸出量测定结果见表 3。

3 讨论

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 As, Sb, Pb, Cd 的浸出量进行控制^[4]。ICP - MS 法适用于各类药品从恒量到微量的元素分析^[14 - 15], 具有分析速度快、灵敏度高、样品制备简单、干扰少等优点, 几乎可同时分析目前发现的所有元素^[6 - 10]。故本研究中采用 ICP - MS 法

同时测定布洛芬注射液中 14 种微量元素。

相容性试验研究主要是考察包装材料与药物是否发生迁移或吸附等相互作用, 进而影响药品质量和药物稳定性的试验, 是评价药品包装材料性能优劣的重要依据, 可为药品选择合适的包装材料提供数据支撑。《化学药品注射剂与药品玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行)》^[3] 及 *Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1)*^[11] 中规定了注射制剂元素杂质每日允许暴露量 (PDE) 参考值, Pb, Co, Cd, As, Sb, Ba, Cr 元素的注射 PDE 值分别为 5, 5, 2, 15, 90, 700, 1 100 μg / d。根据各元素的 PDE 值除以布洛芬注射液的每日最大用药剂量, 可计算出各元素的最大允许浓度。Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts 规定^[12], Fe, Zn 元素为第三类元素, 其注射 PDE 值均为 1 300 μg / d; Mn 元素为第二类元素, 其注射 PDE 值为 250 μg / d。Mg 和 K 均是人体必需的常量元素^[13], 故将安全性视为与第三类元素相似, 参考第三类元素的注射 PDE 值, 其注射 PDE 值为 1 300 μg / d。

根据上述规定, 结合各元素在人体内的每日允许静脉暴露量, 对布洛芬注射液的安全性进行了评价。布洛芬注射液规格为每支 8 mL : 0.8 g, 每日最大剂量不应超过 3.2 g, 即每日注射最大用量为 32 mL, 参照以上 PDE 限制规定, 布洛芬注射液各元素的每日最大摄入量为各元素测定浓度与每日最大用量 (32 mL) 的乘积。经计算, 各元素人体每日最大摄入量均远低于各元素规定 PDE, 故可认为 5 批布洛芬注射液中 14 种微量元素的含量均未超过相关规定的限值, 同时认为中性硼硅玻璃安瓿与药液相容性良好。