

中图分类号: R927; TQ460.69 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0098-06
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.022



聚丙烯输液瓶和组合盖与左氧氟沙星氯化钠注射液的相容性评价

熊燕红¹, 陈宗祥², 李光满², 黄倩¹, 肖敏¹, 肖国生^{1△}

(1. 重庆三峡学院生物与食品工程学院, 重庆 404130; 2. 重庆海关技术中心, 重庆 401147)

摘要:目的 建立聚丙烯输液瓶和组合盖包装材料的安全性, 以及其与左氧氟沙星氯化钠注射液相容性研究的实验方法。方法 以注射液、50%乙醇、pH 3的0.2 mol/L氯化钾溶液、pH 10的0.1 mol/L磷酸氢二钠溶液, 分别对聚丙烯输液瓶和组合盖进行可浸出物提取, 采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法检测39种元素的含量, 采用液相色谱-质谱联用法、高效液相色谱法、气相色谱-质谱联用法、气相色谱法、ICP-MS法分别检测104种有机物的含量。以迁移试验评价注射液与聚丙烯输液瓶和组合盖的相容性, 并对从包装材料浸出到注射液中的元素和有机物进行风险评估。结果 从聚丙烯输液瓶和组合盖的4种提取液中共检出21种元素和9种有机物, 元素质量浓度范围为0.000 12~1.132 06 μg/mL, 有机物质量浓度范围为0.020 61~1.739 6 μg/mL。从瓶中提取出的无机元素和有机物分别有20种和8种, 多于组合盖中的15种和4种, pH 10的0.1 mol/L磷酸氢二钠溶液能提取出更多元素(16种), 50%乙醇能提取出更多有机物(8种)。在加速、中间和长期测试条件下从瓶装左氧氟沙星氯化钠注射液中检出锂(Li)、铬(Cr)、镍(Ni)和钡(Ba)元素, 其质量浓度为0.006 0~0.055 8 μg/mL, 3种条件下均可检出Cr和Ba, 未检出有机物。风险评估发现, 从包装材料浸出到注射液中的元素和有机物的注射允许日暴露量为最大日暴露量的8.2~404.4倍。结论 聚丙烯输液瓶和组合盖包装材料的安全性及其与左氧氟沙星氯化钠注射液的相容性较好。

关键词:左氧氟沙星氯化钠注射液; 聚丙烯; 包装材料; 相容性; 风险评估

Evaluation of Compatibility of Polypropylene Infusion Bottles and Combined Caps with Levofloxacin and Sodium Chloride Injection

XIONG Yanhong¹, CHEN Zongxiang², LI Guangman², HUANG Qian¹, XIAO Min¹, XIAO Guosheng¹

(1. College of Biology and Food Engineering, Chongqing Three Gorges University, Chongqing, China 404130; 2. Chongqing Customs Technology Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To establish a study method for the safety of polypropylene infusion bottles and combined caps and their compatibility with Levofloxacin and Sodium Chloride Injection. **Methods** The extractable substances in the polypropylene infusion bottles and combined caps were extracted by the Levofloxacin and Sodium Chloride Injection, 50% ethanol, 0.2 mol/L potassium chloride solution (pH 3), and 0.1 mol/L disodium hydrogen phosphate solution (pH 10) respectively. The content of 39 elements was detected by the inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method. The content of 104 organic matters was detected by the liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS), gas chromatography (GC) and ICP-MS methods. The compatibility of Levofloxacin and Sodium Chloride Injection with polypropylene infusion bottles and combined caps was evaluated by the migration test, and the risk of elements and organic matters in the injection extracted from packaging materials was assessed.

Results Twenty-one elements and nine organic matters were detected in the four extraction solution of polypropylene infusion bottles and combined caps. The mass concentration range of the elements was 0.000 12-1.132 06 μg/mL, and that of organic matters was 0.020 61-1.739 6 μg/mL. There were twenty elements and eight organic matters extracted from the bottles, which were more than fifteen and four extracted from the combined caps respectively. More elements (16 elements) could be extracted by 0.1 mol/L disodium hydrogen phosphate solution (pH 10), while more organic matters (eight organic matters) could be extracted by 50% ethanol. Lithium (Li), chromium (Cr), nickel (Ni) and barium (Ba) were detected from bottled Levofloxacin and Sodium Chloride Injection in the accelerated, intermediate and long-term tests, and their mass concentrations were in the range of 0.006 0 to 0.055 8 μg/mL. Cr and Ba were detected in the above three tests, but no organic matter was detected. The risk assessment showed that the permitted daily exposure of elements and organic matters in the injection extracted from packaging materials was 8.2 to 404.4 times the maximum daily exposure. **Conclusion** Polypropylene infusion bottles and combined caps are safe and compatible with Levofloxacin and Sodium Chloride Injection.

Key words: Levofloxacin and Sodium Chloride Injection; polypropylene; packaging material; compatibility; risk assessment

药品包装材料的组分、结构、性能会影响药物的稳定性和安全性^[1], 一些包装材料在加工过程中还会使用添加剂, 从而增加包装材料的浸出物, 造成药物理化性能的改变^[2]。聚丙烯具有无毒无味, 性能稳定, 成本低

第一作者: 熊燕红, 女, 硕士研究生, 研究方向为微生物风险评价, (电子信箱)2250827974@qq.com。

△通信作者: 肖国生, 男, 博士研究生, 教授, 研究方向为微生物风险评价, (电子信箱)xgs03@sanxiao.edu.cn。

廉,生产简单,成品储存、运输和使用方便等诸多优点,已成为药品常用包装材料^[3]。但有研究显示,聚丙烯包装材料也会与某些物质发生相互作用^[4],释放有机物和无机成分^[5],从而影响药品稳定性。聚丙烯等塑料包装材料对药品的影响主要表现为吸附药品,添加剂迁移,聚合物降解,透气阻湿耐热性能改变等^[6]。因此,加强药品包装材料相容性研究和安全性评价,对于确保药品质量和患者用药安全具有重要意义。聚丙烯输液瓶已广泛用于左氧氟沙星氯化钠注射液的包装,但目前尚缺乏两者的相容性研究和安全性评价。本研究中通过对39种元素和104种有机物进行含量检测,根据《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》等相关指南开展该制剂与聚丙烯输液瓶和盖包装材料的相容性研究,并对浸出和迁移到注射液中的元素和有机物进行风险评估。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ICAP-RQ型电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)仪、

Ultimate 3000型高效液相色谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific公司);4000Q TRAP型液相色谱串联质谱联仪(美国 AB Sciex公司);GCMS-QP-2010 Plus-HS-20型气相色谱-质谱联用仪(日本 Shimadzu公司);7890B型气相色谱仪(美国 Agilent公司);Milli-Q Reference 纯水机(德国 Millipore公司);VORTEX3型涡旋振荡仪(德国 IKA公司);N-EVAP111型氮吹仪(美国 Organomation公司);KQ-400DE型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);DK-S28型恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 试药

多元素标准液[39种元素(见表1),国家有色金属及电子材料分析测试中心,识别号 GSB04-1167-2004,批号 216028-4;其中 Hg, Si, K, Ca 质量浓度分别为 20, 550, 500, 500 $\mu\text{g/L}$, 其余元素质量浓度均为 50 $\mu\text{g/L}$]。聚丙烯输液瓶(公司 A, 批号为 FE220501-AS, 成分为聚丙烯纯品, 规格为 100 mL);聚丙烯组合盖[公司 B, 批号为 20220128, 成分有聚丙烯单体、抗氧化剂

表1 目标物质与检测方法

Tab. 1 Targeted substances and detection methods

成分类型	数量	元素与有机物	检测方法	检测限($\mu\text{g/mL}$)
硫及硫化促进剂	4	硫、苯并噻唑、2-巯基苯并噻唑、二硫化四甲基秋兰姆	LC-MS法	0.0005
亚硝胺	3	N-亚硝基二甲胺、N-亚硝基二乙胺、N-亚硝基吡咯烷	LC-MS法	0.00005
多环芳烃	16	苯、萘、蒽、芘、菲、葱、荧蒽、芘、苯并[a]蒽、苯并[a]芘、苯并[k]荧蒽、苯并[e]芘、苯并[a,h]蒽、苯并[g,h,i]芘	GC-MS法	0.001
挥发性物质	30	乙腈、二氯甲烷、正己烷、2-丁酮、乙酸乙酯、三氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、甲苯、乙酸丁酯、苯乙烯、环己酮、1,1,2,2-四氯乙烷、2-乙基乙醇、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、三氯甲烷、环己烷、四氯化碳、苯、1-己烯、甲酰胺、二甲苯、1,4-二噁烷、辛烯-1、甲醇、丙酮、1-丁烯、1,3-丁二烯	GC-MS法	0.05
		乙烯	GC-MS法	0.005
润滑剂	4	硬脂酸/棕榈酸(软脂酸)/油酸酰胺/芥酸酰胺	GC/GC/LC-MS/LC-MS法	0.5/0.5/0.01/0.1
抗氧化剂1	6	抗氧化剂1010、抗氧化剂1076、抗氧化剂1330、抗氧化剂168、抗氧化剂3114、抗氧化剂5057	HPLC法	0.01
抗氧化剂及降解产物	9	抗氧化剂1310/抗氧化剂BHT、2,4-二叔丁基苯酚、BHT-OH、BHT-COOH、BHT-CHO、BHT-Q、壬基酚/抗氧化剂TNPP	HPLC法	0.01/0.02/0.01
塑化剂	20	己二酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、对苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、磷酸三丁酯、邻苯二甲酸二烯丙酯、己二酸二丁酯、邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲氧乙酯、邻苯二甲酸二异戊酯、邻苯二甲酸二戊酯、癸二酸二丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸丁苄酯、己二酸二(2-乙基)己酯、磷酸三辛酯、邻苯二甲酸二环己酯、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯、邻苯二甲酸二壬酯	GC-MS法	0.02
硅氧烷	8	六甲基二硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷、十四甲基环七硅氧烷、十六甲基环八硅氧烷	GC-MS法	0.1
其他有机物	4	对特辛基苯酚、二苯胺、三苯基氧膦、苯胺	GC-MS法	0.025
元素	39	锂(Li)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、钴(Co)、镍(Ni)、砷(As)、镉(Cd)、锡(Sn)、锑(S)、钡(B)、铊(Tl)、铅(P)、钼(Mo)、铑(Rh)、钌(Ru)、钯(Pd)、铈(Ce)、镨(Pr)、铈(Os)、铱(Ir)、铂(Pt)、金(Au)、汞(Hg)、钇(Y)、锆(Zr)	ICP-MS法	0.00010~0.00082
		硼(B)、镁(Mg)、铝(Al)、钛(Ti)、铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)、银(Ag)、钨(W)、钾(K)	ICP-MS法	0.00111~0.00836
		硅(Si)、钙(Ca)	ICP-MS法	0.01477~0.14207

1010、水合铝酸碳酸镁、SEBS单体(苯乙烯-乙烯/丁烯-苯乙烯嵌段共聚物)、抗氧化剂168、抗氧化剂330、抗氧化剂1076];左氧氟沙星氯化钠注射液,处方含左氧氟沙星、氯化钠、氢氧化钠、盐酸,pH 4.3~5.3[公司C,批号分别为22030013,22030014,22030015,规格为每瓶100 mL;公司D,批号分别为X220525F01,X220525F02,X220526F01,规格为每瓶50 mL。每100 mL含左氧氟沙星0.5 g(按C₁₈H₂₀FN₃O₄计)和氯化钠0.9 g]。乙醇、乙酸、甲酸、乙酸铵、氯化钾、氯化钠、盐酸、磷酸氢二钠、氢氧化钠等试剂均为色谱纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 目标物质确定

收集左氧氟沙星氯化钠注射液及其包装材料信息,参考原国家食品药品监督管理局、欧盟药品评价管理局、美国食品和药物管理局相关指南和标准,结合聚丙烯输液瓶和组合盖的成分,确定检测39种元素和104种有机物,详见表1(其中LC-MS为液相色谱-质谱联用;GC-MS为气相色谱-质谱联用;HPLC为高效液相色谱;ICP-MS为电感耦合等离子体质谱;BTH为苯并噻二唑;TNPP为亚磷酸三壬基苯酯)。

2.2 试验条件

元素检测:采用ICP-MS法。仪器工作参数,射频功率1550 W,辅助气流速0.8 L/min,碰撞气流速4.830 mL/min,

分析泵流速40 r/min,雾化器气流速1.034 L/min,雾化室温度2.7 °C,检测模式为动能歧视模式(KED)。

有机物检测前处理方法和检测参数见表2。其中^a为50%乙醇提取液除外;^b为第1,2次萃取用5.0 mL饱和硫酸钠溶液+0.25 mL浓硫酸+5.0 mL正己烷;末次萃取用2.0 mL正己烷+2.0 mL 14%三氟化硼甲醇溶液+5.0 mL饱和硫酸钠溶液。①为Boston Green ODS柱(100 mm×2.1 mm,3 μm);②③分别为Agilent Eclipse Plus C₈柱、Agilent Eclipse XDB C₈柱,规格均为150 mm×4.6 mm,5 μm;④⑤分别为Agilent ZORBAX SB-C₈柱、Agilent ZORBAX SB-C₁₈柱,规格均为250 mm×4.6 mm,5 μm;⑥为Agilent DB-5ms柱(30 m×0.25 mm,0.25 μm);⑦为Agilent DB-624柱(30 m×250 μm,1.4 μm);⑧为Agilent HP-5柱(30 m×320 μm,0.25 μm)。

2.3 溶液制备

以左氧氟沙星氯化钠注射液(提取液1)、50%乙醇(提取液2)、pH 3的0.2 mol/L氯化钾溶液(提取液3)、pH 10的0.1 mol/L磷酸氢二钠溶液(提取液4),分别对聚丙烯输液瓶和组合盖包装样品进行可浸出物提取,121 °C提取2 h,80 °C提取48 h,即得提取液。以水为空白液。

2.4 元素检测

取多元标准液适量,分别建立检测方法和标准

表2 有机物前处理和检测参数

Tab. 2 Pretreatment of organic matters and detection parameters

前处理/检测参数	硫化促进剂	亚硝酸胺	油酸酰胺及芥酸酰胺	硫及抗氧化剂1	抗氧化剂及降解物	抗氧化剂 TNPP	多环芳烃	塑化剂	其他物质	硅氧烷	挥发性物质	硬脂酸软脂酸
样品前处理												
取样量(mL)	20	20	10	10	10 ^a	10	10	5	2	1	1	5
萃取剂	二氯甲烷	二氯甲烷	氯化钠+乙腈	正己烷	氯化钠+乙腈	氯化钠+乙腈	正己烷	正己烷	二氯甲烷	水	水	正己烷等 ^b
萃取剂体积	10 mL	10 mL	5 g+10 mL	10 mL	5 g+10 mL	5 g+5 mL	10 mL	10 mL	4 mL	2 mL	2 mL	10.25 mL;9 mL
萃取方法	涡旋+超声	涡旋+超声	涡旋+静置	涡旋+超声	涡旋+超声	振荡	超声	超声	振荡			涡旋+静置
萃取时间(min)	0.5+10	0.5+10	1+3	2+10	1+10	10	10	10	10			0.5+5
萃取次数	2	2	1	2	2	2	2	2	2			3
干燥方式	氮吹	氮吹		氮吹	氮吹	旋蒸	氮吹	氮吹	氮吹			氮吹
溶解剂	甲醇	甲醇		甲醇	甲醇	乙腈+水	正己烷	正己烷	二氯甲烷			正己烷
溶解量(mL)	1	1		1	1	0.5+0.5	1	1	1			5
检测参数												
色谱柱	①	②	③	④	③	⑤	⑥	⑥	⑥	⑦	⑦	⑧
流动相	2 mmol/L 乙酸铵-0.1%甲酸水溶液-甲醇	超纯水-甲醇	5 mmol/L 乙酸铵-甲醇(10:90, V/V)	超纯水-甲醇	0.1% 乙酸-乙腈	超纯水-乙腈	氮气	氮气	氮气	氮气	氮气	空气-氮气
流速(mL/min)	0.35	0.75	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	300,30
进样量(μL)	20	40	10	20	20	10	1	1	1	1	1	1
柱温或进样口/离子源温度(°C)	40	35	40	35	35	35	280/230	230/230	250/230	150/230	150/230	285

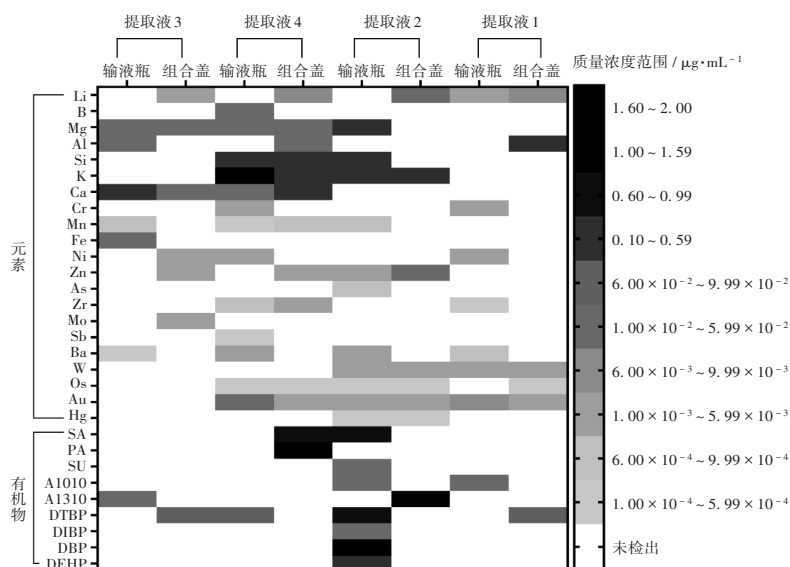


图1 不同聚丙烯输液瓶和组合盖的提取液中检出的元素和有机物

Fig. 1 Elements and organic matters detected in extraction solution of different polypropylene infusion bottles and combined caps

曲线,精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD为0.08%~7.20%。取空白液和提取液各1 mL,置10 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,按2.2项下试验条件进样测定,记录响应值并计算含量。结果共检出21种元素,占检测元素的53.85%,其质量浓度均较低(0.000 12~1.132 06 μg/mL),详见图1。

分析发现,从瓶、组合盖的提取液中分别检出20种(其中仅Ba为4种提取液共有)和15种(其中仅Li为4种提取液共有)元素,其中提取液1-4分别检出9种(瓶7种、组合盖5种)、12种(瓶11种、组合盖7种)、10种(瓶、组合盖各6种)、16种(瓶13种、组合盖11种)。从瓶和组合盖的提取液中同时检出Li, Mg, Si, K, Ca, Mn, Zn, Zr, W, Os, Au, Hg 12种元素。结果表明,输液瓶更易浸出元素,提取液4更易提取出元素(16种),提取液1提取出的元素最少。

2.5 有机物检测

取各有机物对照品适量,建立检测方法和标准曲线,精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD为0.08%~7.20%。取空白液和提取液各适量,按2.2项下方法进行样品前处理,并按2.2项下试验条件进样测定,计算各有机物的含量。共检出9种有机物,占检测有机物的8.65%,其质量浓度为0.020 61~1.739 6 μg/mL,其中抗氧化剂1310、软脂酸和邻苯二甲酸二丁酯的质量浓度均超过1 μg/mL,详见图1[其中SA为硬脂酸;PA为软脂酸;SU为硫化物;A1010为抗氧化剂1010;A1310为抗氧化剂1310;DTBP为2,4-二叔丁基苯酚;DIBP为邻苯二甲酸二异丁酯;DBP为邻苯二甲酸二丁酯;DEHP为邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯]。

从瓶的提取液中检出硫化物、抗氧化剂1010、抗氧化剂1310、2,4-二叔丁基苯酚、硬脂酸、邻苯二甲酸二

异丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯8种有机物,从组合盖的提取液中检出抗氧化剂1310、2,4-二叔丁基苯酚、硬脂酸、软脂酸4种有机物。从4种提取液中分别检出2,8,2,3种有机物,采用SPSS 25.0统计学软件分析。结果表明,提取液2更易从瓶中提取出有机物(8种, $P < 0.05$)。2,4-二叔丁基苯酚的检出频率最高。结果表明,聚丙烯输液瓶和组合盖能释放出部分有机物,输液瓶在提取液2中会释放出更多的有机物(主要为抗氧化剂及其降解产物)。

2.6 迁移试验

取6批次样品,分别置温度(40 ± 2)℃、相对湿度(75 ± 5)%的加速条件下存放1,2,3,6个月;温度(30 ± 2)℃、相对湿度(65 ± 5)%的中间条件下存放3,6个月;温度(25 ± 2)℃、相对湿度(60 ± 5)%的长期条件下存放3,6个月,取注射液适量,进行提取液制备,按2.2项下试验条件进样测定。结果6批样品在3种条件下共检出Li, Cr, Ni, Ba 4种元素,质量浓度为0.006 0~0.055 8 μg/mL,未检出有机物,详见表3(结果已扣除空白含量)。表明带组合盖聚丙烯输液瓶中各种杂质均未发生向左氧氟沙星氯化钠注射液明显迁移现象,所选带盖聚丙烯输液瓶与左氧氟沙星氯化钠注射液具有很好的相容性和稳定性。

2.7 风险评估

根据提取和迁移试验结果,计算从样品中检出的各元素和有机物的分析评价阈值(AET)和最大每日暴露量(MDE)。左氧氟沙星氯化钠注射液每日最大使用量为750 mg(150 mL), $AET = PDE / M$, M为每日最大用量(mL), PDE为注射允许日暴露量(μg),元素的PDE值参考新版人用药品技术要求国际协调理事会(ICH) Q3D元素杂质指导原则和EMA/CHMP关于金属催化

表3 样品聚丙烯输液瓶及组合盖包装杂质迁移试验结果 (n = 6)

Tab. 3 Results of impurity migration test for polypropylene infusion bottles and combined caps of samples (n = 6)

存放 条件 时间 (月)	检出数(批)				检出质量浓度($\bar{X} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)				
	Li	Cr	Ni	Ba	Li	Cr	Ni	Ba	
加速	0	0	2	0	5	0.0116 ± 0.0011		0.0411 ± 0.0088	
	1	0	3	0	6	0.0125 ± 0.0010		0.0393 ± 0.0068	
	2	0	3	0	6	0.0123 ± 0.0011		0.0309 ± 0.0029'	
	3	0	3	1	6	0.0123 ± 0.0013	0.0106	0.0319 ± 0.0026	
中间	6	2	4	1	6	0.0090 ± 0.0014	0.0165 ± 0.0019	0.0121 ± 0.0007	0.0440 ± 0.0073
	3	0	4	0	6	0.0150 ± 0.0021		0.0339 ± 0.0024	
长期	6	0	4	1	6	0.0156 ± 0.0022	0.0106	0.0368 ± 0.0015	
	3	0	3	1	6	0.0128 ± 0.0012	0.0102	0.0331 ± 0.0029	
	6	2	4	2	6	0.0060 ± 0.0001	0.0161 ± 0.0021	0.0137 ± 0.0035	0.0440 ± 0.0077

注:与存放0个月比较,*P < 0.05。

Note: Compared with those storage for zero month, *P < 0.05.

剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件;有机物的PDE值参考文献[5, 7-8]及各自相关标准中的允许最大摄入量。MDE = 最大检出质量浓度 × M。

从样品的提取和迁移试验中共检出9种元素和2种有机物,各元素和有机物最大检出浓度均远低于各自的AET值,详见表4。用最大浓度计算的MDE也均远低于PDE,其中Ni的MDE为2.43 μg/mL,其PDE是MDE的8.2倍,其他检出杂质的PDE为MDE的15.4~404.4倍,详见表4。结果表明,样品的稳定性和安全性好。

表4 样品安全评估结果

Tab. 4 Results of safety assessment of samples

元素/有机物	PDE (μg)	AET (μg/mL)	最大提取质量 浓度(μg/mL)	最大迁移质量 浓度(μg/mL)	MDE (μg/mL)	PDE/MDE
Li	250	1.667	0.00605	0.010	1.50	166.7
Al	250	1.667	0.10790		16.19	15.4
Cr	1100	7.333	0.00112	0.0181	2.72	404.4
Ni	20	0.133	0.00100	0.0162	2.43	8.2
Zr	1.5	0.010	0.00028		0.04	35.7
Ba	700	4.677	0.00094	0.0558	8.37	83.6
W	37.5	0.250	0.00134		0.20	187.5
Os	10	0.067	0.00027		0.04	250.0
Au	100	0.667	0.00644		0.97	103.1
抗氧化剂1010	1000	6.667	0.02061		3.09	323.6
2,4-二叔丁基苯酚	200	1.333	0.07544		11.32	17.7

3 讨论

左氧氟沙星氯化钠注射液为临床应用广泛的抗生素药物之一,其安全性关系到广大患者的健康,包装材料的相容性是影响其质量和安全性的重要因素。本研究中发现,从聚丙烯输液瓶和组合盖的4种不同提取液中

多,提取液2提取出的有机物最多,提取液1中检出元素和有机物均最少,说明聚丙烯输液瓶和组合盖在外部环境的影响下会向溶液中释放出不同的元素和有机物,释放的种类多少与溶液性质有关。在迁移试验中聚丙烯输液瓶和组合盖向左氧氟沙星氯化钠注射液释放了4种元素,但其质量浓度极低,其MDE远低于PDE,未检出有机物,表明其安全性和相容性好。这与其他报道中丙烯输液瓶与更昔洛韦氯化钠注射液^[9]、黄芪氯化钠注射液^[10]、0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液^[11-13]具有很好的相容性等结论一致。有研究显示,聚丙烯输液瓶的稳定性和安全性很好,但本研究中从聚丙烯输液瓶和组合盖的提取液中检出的元素和有机物比其他报道中更多,说明在药品生产时对其包装材料进行相容性分析和安全性评价,对保障药品安全非常重要。

在提取试验中从聚丙烯输液瓶和盖的4种不同提取液共检出21种元素,提取液4提取出的元素最多,说明不同溶液提取出的元素存在差异。用左氧氟沙星注射液作为提取液从瓶和盖中提取了9种元素,但在迁移试验中从左氧氟沙星注射液仅检出其中4种,这些元素的含量均远低于各自的AET值,PDE为MDE的8.2~404.4倍。从输液瓶和组合盖的提取液中检出8种有机物,涉及硫化物、润滑剂、抗氧化剂及降解产物、塑化剂4类物质,抗氧化剂及降解产物检出频率最高,但在迁移试验中并未从左氧氟沙星氯化钠注射液内检出有机物,其他文献也有类似报道^[11,13]。结果显示,聚丙烯输液瓶与左氧氟沙星氯化钠注射液具有很好的相容性和安全性,但环境储存条件对药品的安全非常重要,主要防止抗氧化剂及其降解产物的释放。

本研究中,在加速、中间和长期条件下,从各时间段的左氧氟沙星氯化钠注射液中均检出了Cr和Ba,与既往报告一致^[12,14],说明这2种元素是聚丙烯输液瓶的常见污染。随着储存时间的延长,在加速和长期条件的3、6个月,中间条件的6个月检出的元素增加了Li和Ni,检出批次也有增加,但含量差异均无统计学意义。在迁移试验中所检出元素的质量浓度变化小,说明聚丙烯输液瓶及组合盖作为左氧氟沙星氯化钠注射液的包装材料具有较好的稳定性和安全性。

参考文献

- [1] 邢玉秀,尹文华,王瑞萍,等. 药包材料的组分及结构对药物稳定性的影响[J]. 合成材料老化与应用,2020,49(2):12-16.
- [2] CUADROS - RODRIGUEZ L, LAZUEN - MUROS M, RUIZ - SAMBLAS C, et al. Leachables from plastic materials in contact with drugs. State of the art and review of current analytical approaches[J]. Int J Pharm, 2020, 583: 119332.
- [3] 张凯,许淑文. 塑料包装材料对药品质量和安全性的影响[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 465-467.
- [4] FALK YZ, RUNNSJO A, PETTIGREW A, et al. Interactions of Perfluorohexyloctane With Polyethylene and Polypropylene

中图分类号:R917;R927 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2023)20-0103-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.023



市售香砂养胃丸质量评价*

仝立卿,毛颐晴,曹玉[△]

(南京市食品药品监督检验院,江苏南京 211198)

摘要:目的 评价香砂养胃丸(水丸、浓缩丸、大蜜丸)的整体质量。方法 采用超高效液相色谱(UPLC)法,色谱柱为Acquity UPLC[®] HSS T3柱(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm),流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液(梯度洗脱),流速为0.3 mL/min,检测波长为275 nm(0~13 min)、284 nm(13~25 min)、254 nm(25~35 min)、225 nm(35~60 min),柱温为30℃,进样量为2 μL。建立46家生产企业香砂养胃丸(水丸、浓缩丸、大蜜丸)样品的UPLC指纹图谱,采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)软件进行相似度评价,并对市售55批样品进行木香掺伪检查。结果 46家生产企业样品UPLC指纹图谱,水丸和大蜜丸分别确定23个共有峰,浓缩丸确定21个共有峰。共指认11个成分,分别为紫丁香苷、维采宁II、甘草苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、甘草酸铵、川陈皮素、和厚朴酚、木香炔内酯、去氢木香内酯、厚朴酚。浓缩丸的相似度与水丸和大蜜丸相比更低,相似度低于0.90的水丸样品占8.57%,浓缩丸占55.56%,大蜜丸样品占50.00%。55批样品均未混用藏木香或土木香;4批水丸和2批浓缩丸(涉及6个厂家)的木香炔内酯与去氢木香内酯峰面积比值低于0.6,可能混有川木香。结论 所建立的UPLC指纹图谱,能同时鉴别木香及其易混品,可用于香砂养胃丸的质量控制。

关键词:香砂养胃丸;超高效液相色谱指纹图谱;相似度;木香;质量评价

Quality Evaluation of Commercial Xiangsha Yangwei Pills

TONG Liqing, MAO Yiqing, CAO Yu

(Nanjing Institute for Food and Drug Control, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To evaluate the overall quality of Xiangsha Yangwei Pills (water pills, concentrated pills and big honeyed pills). **Methods** The ultra-high-performance liquid chromatography (UPLC) method was adopted, the chromatographic column was Acquity UPLC[®] HSS T3 column (150 mm×2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was acetonitrile-0.1% phosphoric acid aqueous solution (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the detection wavelengths were 275 nm (0-13 min), 284 nm (13-25 min), 254 nm (25-35 min), 225 nm (35-60 min), the column temperature was 30℃, and the injection volume was 2 μL. The UPLC fingerprint of Xiangsha Yangwei Pills (water pills, concentrated pills and big honeyed pills) from 46 manufacturing enterprises was established, the Similarity Evaluation System of Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine (2012 Version) software was used for similarity evaluation, and the adulteration inspection of Aucklandiae Radix was conducted in 55 batches of commercial samples. **Results** In the UPLC fingerprint of samples from 46 manufacturing enterprises, 23 common peaks were marked for water pills and big honeyed pills respectively, while 21 common peaks were marked for concentrated pills. A total of 11

*基金项目:江苏省市场监督管理局科技计划项目[KJ21125102]。

第一作者:仝立卿,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药物分析与质量标准,(电子信箱)408851149@qq.com。

[△]通信作者:曹玉,男,硕士,副主任中药师,研究方向为药物分析与质量标准,(电子信箱)23580305@qq.com。

Pharmaceutical Packaging Materials [J]. J Pharm Sci, 2020, 109(7):2180-2188.

[5] JENKE D. Extractables Screening of Polypropylene Resins Used in Pharmaceutical Packaging for Safety Hazards [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2017, 71(5):346-367.

[6] 于志彬,孙兰芳. 塑料包装对药品质量和安全性能的影响及解决措施[J]. 包装学报, 2013, 5(3):74-77.

[7] JOHNSON W, BERGFELD WF, BELSITO DV, et al. Safety assessment of pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate as used in cosmetics [J]. Int J Toxicol, 2018, 37: 80S-89S.

[8] LI K, ROGERS G, NASHED-SAMUEL Y, et al. Creating a holistic extractables and leachables (E&L) program for biotechnology products [J]. PDA J Pharm Sci and Tech, 2015, 69(5):590-619.

[9] 熊微,丁冠军,汪秋兰,等. 更昔洛韦氯化钠注射液与聚丙烯输液瓶的相容性评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8):1166-1172.

[10] 荆国元. 黄芪氯化钠注射液和聚丙烯输液瓶相容性研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学, 2020.

[11] 张芦燕,王曼泽,王翔宇,等. 聚丙烯瓶装氯化钠注射液中抗氧化剂迁移量的测定[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(6):583-587.

[12] 刘柏龙,马尚贤,贺军权,等. 塑料输液瓶中金属元素的测定及向药物迁移的考查[J]. 甘肃医药, 2019, 38(8):732-734.

[13] 喻亮宇,邓勇亮,黄海萍. 聚丙烯输液瓶中抗氧化剂含量及迁移量的测定研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(1):68-71.

[14] 郑景峰,徐燕慧,陈芳,等. ICP-MS测定聚丙烯输液瓶中6种金属元素的含量[J]. 海峡药学, 2014, 26(11):92-94.

(收稿日期:2023-03-09;修回日期:2023-04-21)