

中图分类号: R927.2; R971<sup>+</sup>.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0020-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.005



# 电感耦合等离子体发射光谱法测定富马酸奥赛利定注射液中 24种元素含量及其胶塞迁移量\*

陈菲<sup>1,2</sup>, 任学毅<sup>1</sup>, 胡幸<sup>1</sup>, 陈竹<sup>1</sup>, 詹宇杰<sup>1</sup>, 王琳<sup>3</sup>, 武静文<sup>1△</sup>

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121;  
2. 西南大学药学院, 重庆 400716; 3. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

**专家简介:** 武静文, 男, 在职博士研究生, 研究方向为生物与医药、食品药品包装材料、医疗器械材料、医用金属植入体安全性评价。主持和参与国家级、省部级项目15项, 授权发明专利5项; 发表论文14篇。



**摘要:** **目的** 建立测定富马酸奥赛利定注射液中24种元素含量及其胶塞迁移量的电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法。**方法** 泵速为50 r/min, 辅助气流量为0.5 L/min, 射频功率为1 150 W, 检测波长分别为394.4 nm(铝)、189.0 nm(砷)、249.7 nm(硼)、233.5 nm(钡)、393.3 nm(钙)、214.4 nm(镉)、404.0 nm(铈)、228.6 nm(钴)、267.7 nm(铬)、224.7 nm(铜)、238.2 nm(铁)、184.9 nm(汞)、670.7 nm(锂)、279.5 nm(镁)、259.3 nm(锰)、202.0 nm(钼)、231.6 nm(镍)、220.3 nm(铅)、206.8 nm(铋)、212.4 nm(硅)、323.4 nm(钛)、292.4 nm(钒)、224.8 nm(钨)、213.8 nm(锌)。进行模拟试验, 测定富马酸奥赛利定注射液所用胶塞在药品、酸性、碱性、乙醇溶液中的迁移量。**结果** 24种元素的质量浓度在0~1 000 ng/mL范围内与峰面积响应值线性关系良好( $r > 0.995, n = 8$ ); 方法检测限为0.002~0.68 μg/支, 方法定量限为0.01~2.28 μg/支; 精密性试验结果的RSD为0.20%~1.36% ( $n = 6$ ); 稳定性试验结果的变化率为0.10%~10.56%; 平均回收率为92.44%~103.32%, RSD为0.24%~2.93% ( $n = 6$ )。样品中仅检出硼、钙、镁、硅、锌, 含量分别为1.20, 0.81, 0.08, 0.70, 0.09 μg, 其余元素均未检出。胶塞迁移量最多的元素为钙、镁、锌, 最大迁移量分别为每支2.16, 7.75, 26.25 μg, 均低于其分析评价阈值。**结论** ICP-OES法可快速、准确地测定富马酸奥赛利定注射液中24种元素的含量。迁移的钙、镁、锌不影响药品的安全性, 但应重点关注胶塞中锌元素的迁移。

**关键词:** 富马酸奥赛利定注射液; 电感耦合等离子体发射光谱法; 金属及有害元素; 迁移量; 胶塞

## Content Determination of 24 Elements in Oliceridine Fumarate Injection and Rubber Stopper Migration by ICP - OES

CHEN Fei<sup>1,2</sup>, REN Xueyi<sup>1</sup>, HU Xing<sup>1</sup>, CHEN Zhu<sup>1</sup>, ZHAN Yujie<sup>1</sup>, WANG Lin<sup>3</sup>, WU Jingwen<sup>1</sup>

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing, China 400716; 3. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

**Abstract: Objective** To establish an inductively coupled plasma - optical emission spectroscopy (ICP - OES) method for the

\* **基金项目:** 国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室开放课题项目[NPKF-2021-03]; 重庆市科学技术局科研机构绩效激励引导专项项目[estc2022jxjl120003]。

**第一作者:** 陈菲, 女, 硕士, 研究方向为药学, (电子信箱)752602872@qq.com。

**△通信作者:** 武静文, 男, 硕士, 工程师, 研究方向为药学, (电子信箱)wujingwena@163.com。

[12] 张文君, 马蕊, 李沐谣, 等. 基于渗透压原理实现尼莫地平可控释药系统的研究[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(9): 718-728.

[13] 上海卡乐康包衣技术有限公司. 推拉式渗透泵使用欧巴代®CA包衣的关键工艺参数的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(10): 1155-1157.

[14] 张可蕊, 符海娟, 王宇驰, 等. 扎西他宾微孔渗透泵和单室渗透泵控释片的研究[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(5): 435-446.

[15] 上海卡乐康包衣技术有限公司. 致孔剂对乙基纤维素包衣微丸药物释放的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(1): 139-141.

[16] 南京工业大学. 一种莫沙必利的微孔渗透泵控释片及其制备方法: CN201910322984.8[P]. 2019-07-12.

[17] 吴君华, 柳晨, 张瑜, 等. 致孔剂调节布地奈德肠溶缓释微丸释放速率的研究[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(17): 1325-1329.

(收稿日期: 2024-02-19; 修回日期: 2024-04-23)

content determination of 24 elements in Oliceridine Fumarate Injection and rubber stopper migration. **Methods** The pump speed was 50 r / min, the flow rate of auxiliary air was 0.5 L / min, the RF power was 1 150 W, and the detection wavelengths were 394.4 nm (aluminum), 189.0 nm (arsenic), 249.7 nm (boron), 233.5 nm (barium), 393.3 nm (calcium), 214.4 nm (cadmium), 404.0 nm (cerium), 228.6 nm (cobalt), 267.7 nm (chromium), 224.7 nm (copper), 238.2 nm (iron), 184.9 nm (mercury), 670.7 nm (lithium), 279.5 nm (magnesium), 259.3 nm (manganese), 202.0 nm (molybdenum), 231.6 nm (nickel), 220.3 nm (lead), 206.8 nm (antimony), 212.4 nm (silicon), 323.4 nm (titanium), 292.4 nm (vanadium), 224.8 nm (tungsten), and 213.8 nm (zinc), respectively. The simulation experiment was conducted to determine the migration of 24 elements in the rubber stopper for Oliceridine Fumarate Injection in drug, acidic, alkaline, and ethanol solutions. **Results** The linear ranges of 24 elements were 0 - 1 000 ng / mL ( $r > 0.995, n = 8$ ), the limit of detection of the method was in the range of 0.002 - 0.68  $\mu\text{g} / \text{vial}$ , the limit of quantification of the method was in the range of 0.01 - 2.28  $\mu\text{g} / \text{vial}$ . The RSD of the precision test result was in the range of 0.20% - 1.36% ( $n = 6$ ). The change rate of stability test result was in the range of 0.10% - 10.56%. The average recoveries of 24 elements were in the range of 92.44% - 103.32%, with the RSDs of 0.24% - 2.93% ( $n = 6$ ). Only boron, calcium, magnesium, silicon, and zinc were detected in samples, with contents of 1.20, 0.81, 0.08, 0.70, and 0.09  $\mu\text{g}$ , respectively, and no other elements were detected. The elements with the highest migration in the rubber stopper were calcium, magnesium, and zinc, with maximum migration of 2.16, 7.75, and 26.25  $\mu\text{g} / \text{vial}$ , respectively, all of which were lower than the analytical evaluation threshold (AET). **Conclusion** ICP - OES can quickly and accurately determine the content of 24 elements in Oliceridine Fumarate Injection. The migration of calcium, magnesium, and zinc does not affect the safety of the drug, but special attention should be paid to the migration of zinc elements in the rubber stopper.

**Key words:** Oliceridine Fumarate Injection; ICP - OES; metals and harmful elements; migration; rubber stopper

富马酸奥赛利定注射液是全球唯一上市的G蛋白偏向性 $\mu$ 阿片受体激动剂,用于需静脉注射阿片类药物的急性疼痛成人患者,以及替代疗法效果不佳时。药品包装中的一些元素可对药品的安全性和有效性产生影响,如有害元素铅(Pb)、汞(Hg)、镉(Cd)、砷(As)等,或引起蛋白质变性的金属元素铜(Cu)、镍(Ni)、钴(Co)<sup>[1-2]</sup>。卤化丁基胶塞是药品包装中应用最广泛的弹性体密封件,具有阻氧、阻湿、化学性能稳定、生物惰性等优点<sup>[3-4]</sup>。已有因胶塞相容性较差导致元素离子迁移而引发药物安全事故的报道,如引起蛋白类药物变性<sup>[5-8]</sup>、维C注射液氧化速度加快等<sup>[9]</sup>。2015年版《国家药包材标准》仅对药用胶塞水迁移溶液中的Pb和As进行控制。国家药品监督管理局发布的《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》(2018年第14号)指出,密封件无机填料引入的元素或离子如镁(Mg)、锌(Zn)、铝(Al)、硅(Si),以及有害元素Pb、As、Cd、Co、锑(Sb)等会迁移到药品中,导致某些药物产生沉淀,或产生潜在的安全风险等;密封件中某些具有生物毒性的有机物会导致潜在生物学反应,影响密封件的溶血性能,或导致细胞毒性超标等。本研究中建立了测定富马酸奥赛利定注射液中24种元素含量的电感耦合等离子体发射光谱(ICP - OES)法<sup>[10]</sup>,并结合每日允许暴露量(PDE)评估胶塞在不同溶剂(酸、碱、醇、药液)中的迁移量,以为该制剂的质量标准提高和风险监测提供数据支撑。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

iCAP7400型ICP - OES仪(美国Thermo Fisher公

司);MARS6型微波消解仪(美国CEM公司);VX - 95型高压灭菌器(德国Systemec公司);FED115型烘箱(德国Binder公司);XSE204型电子天平(美国Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg)。

### 1.2 试药

多元素混合对照品溶液[含Al, As, Cd, Co, Cu, Mg, Ni, Pb, Sb, Zn, Hg及硼(B)、钡(Ba)、铬(Cr)、铁(Fe)、锰(Mn)、钒(V)、钼(Mo)、钨(W)、钙(Ca)、锂(Li),质量浓度为100  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ,批号为22DB1108], Si对照品溶液(质量浓度为1 000  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ,批号为228011), 钛(Ti)对照品溶液(质量浓度为100  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ,批号为22D70133), 铈(Ce)对照品溶液(质量浓度为1 000  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ,批号为227040),均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;硝酸( $\text{HNO}_3$ )为优级纯,水为一级超纯水;富马酸奥赛利定注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批号为TA020E01,规格为每支2 mL:2 mg);注射用局部覆聚四氟乙烯膜氯化丁基橡胶塞(湖北华强科技股份有限公司,批号为B20190008688,规格为G13 - Ab)。

## 2 方法与结果

### 2.1 试验条件

泵速:50 r / min;辅助气流量:0.5 L / min;射频信号(RF)功率:1 150 W;检测波长:Al, As, B, Ba, Ca, Cd, Ce, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Si, Ti, V, W, Zn分别为394.4, 189.0, 249.7, 233.5, 393.3, 214.4, 404.0, 228.6, 267.7, 224.7, 238.2, 184.9, 670.7, 279.5, 259.3, 202.0, 231.6, 220.3, 206.8, 212.4, 323.4, 292.4, 224.8, 213.8 nm。

## 2.2 溶液制备

**混合对照品溶液:**取0.5 mL多元素混合对照品溶液、50  $\mu\text{L}$  Si对照品溶液、50  $\mu\text{L}$  Ce对照品溶液、0.5 mL Ti对照品溶液,置同一50 mL容量瓶中,用5%硝酸定容,得质量浓度为10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品贮备液。分别取混合对照品贮备液0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0 mL,置50 mL容量瓶中,用5%硝酸定容,得质量浓度为0, 100, 200, 400, 800, 1 000  $\text{ng}/\text{mL}$ 的系列混合对照品溶液;另外,分别取质量浓度为1 000  $\text{ng}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液0.5, 2.5 mL,置50 mL容量瓶中,用5%硝酸定容,得质量浓度为10, 50  $\text{ng}/\text{mL}$ 的系列混合对照品溶液。

**供试品溶液:**精密量取2 mL样品,置聚四氟乙烯消解罐中,加7 mL  $\text{HNO}_3$ ,加盖密封,放入微波消解仪,5 min内将温度升至120  $^\circ\text{C}$ ,维持10 min,再于5 min内将温度升至185  $^\circ\text{C}$ ,维持20 min,在赶酸仪上80  $^\circ\text{C}$ 低温赶酸3 h,经多次冲洗至50 mL容量瓶中,定容,即得。

**加标供试品溶液:**精密量取2 mL样品,置聚四氟乙烯消解罐中,加混合对照品贮备液1 mL,按供试品溶液制备方法制备,即得。

**空白溶液:**按供试品溶液制备方法制备不加样品的空白溶液。

**酸性模拟溶液:**取1.33 mL磷酸和2.33 mL三乙胺,置250 mL容量瓶,用超纯水定容,混匀,经酸度计验证校准得pH 3.5缓冲液。胶塞和缓冲液按0.2  $\text{g}/\text{mL}$ 比例加至聚四氟乙烯消解罐中,121  $^\circ\text{C}$ 高压灭菌1 h,即得。

**碱性模拟溶液:**取1.397 5 g磷酸氢二钾和0.102 5 g磷酸二氢钾,精密称定,置250 mL容量瓶中,用超纯水定容,混匀,经酸度计验证校准得pH 8.0缓冲液。胶塞和缓冲液按0.2  $\text{g}/\text{mL}$ 比例加至聚四氟乙烯消解罐中,121  $^\circ\text{C}$ 高压灭菌1 h,即得。

**乙醇模拟溶液:**胶塞和15%乙醇溶液按0.2  $\text{g}/\text{mL}$ 比例加至聚四氟乙烯消解罐中,121  $^\circ\text{C}$ 高压灭菌1 h,70  $^\circ\text{C}$ 赶醇2 h,加水至原体积,即得。

**药品模拟溶液:**胶塞和样品按0.2  $\text{g}/\text{mL}$ 比例加至聚四氟乙烯消解罐中,121  $^\circ\text{C}$ 高压灭菌1 h,冷却至室温,取2 mL,按供试品溶液制备方法制备,即得。

## 2.3 方法学考察

**线性关系考察:**取2.2项下系列混合对照品溶液,按2.1项下试验条件进样测定,以待测元素的质量浓度( $X, \text{ng}/\text{mL}$ )为横坐标、峰面积响应值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程。结果见表1,表明各元素质量浓度在0~1 000  $\text{ng}/\text{mL}$ 范围内与峰面积响应值线性关系良好。

**检测限与定量限确定:**取空白溶液适量,按2.1项下试验条件重复测定11次,计算仪器检测限(IDL)、仪器定量限(IQL)、方法检测限(MDL)、方法定量限(MQL,  $\mu\text{g}/\text{支}$ ),  $IDL = 3 \times SD$ ,  $IQL = 10 \times SD$ ,  $MDL = [(IDL \times N) / 1 000] \times R$ ,  $MQL = [(IQL \times N) / 1 000] \times R$ 。式中,SD为11次计数值的标准偏差; $N$ 为样品的稀释倍数, $N = 50 / 2$ ;  $R$ 为样品规格,每支2 mL。富马酸奥赛利定注射液最大日剂量为27 mg,换算最大使用量为14支,以PDE计算分析评价阈值(AET),  $AET = PDE / 14$ 。结果各元素的MQL均低于30% AET,能满足相容性试验对检测灵敏度的要求。详见表1。

**精密度试验:**取2.2项下加标供试品溶液6份,按2.1项下试验条件进样测定。结果各元素含量的RSD为0.20%~1.36% ( $n = 6$ ),符合2020年版《中国药典(四部)》通则9101<sup>[11]</sup>要求,表明仪器精密度良好。

**稳定性试验:**取2.2项下加标供试品溶液适量,分别于室温下放置0, 2 h时按2.1项下试验条件进样测定,根据各元素2次质量浓度值计算变化率。变化率(%) =  $(B - A) / A \times 100\%$ 。式中, $A, B$ 分别为0, 2 h时的测定值。结果各元素变化率为0.10%~10.56%,均低于20%<sup>[12]</sup>,表明各元素在室温下放置2 h内稳定性良好。

**加样回收试验:**取2.2项下加标供试品溶液6份,按2.1项下试验条件进样测定,计算回收率。结果见表2。可见,平均回收率为92.44%~103.32%,RSD为0.24%~2.93% ( $n = 6$ ),符合2020年版《中国药典(四部)》通则9101<sup>[11]</sup>要求,表明方法准确性良好。

## 2.4 样品中24种元素含量及其胶塞迁移量测定

取2.2项下供试品溶液及4种模拟溶液各适量,按2.1项下试验条件进样测定。结果样品中检出B, Ca, Mg, Si, Zn,其余元素均未检出;胶塞迁移量最多的元素为Ca, Mg, Zn,最大迁移量分别为每支2.16, 7.75, 26.25  $\mu\text{g}$ ,均未超过其AET。结果见表3。

## 3 讨论

ICP-OES法主要用于测定各种样品中的痕量和超痕量元素浓度,具有检出范围广、耐受性强、准确度高、可同时分析多种元素等优点,广泛用于环境监测、药品分析和医疗诊断<sup>[13-14]</sup>。本研究建立了测定富马酸奥赛利定注射液中24种元素含量的ICP-OES法,并进行了方法学考察,结果均符合2020年版《中国药典(四部)》通则9101<sup>[11]</sup>和《美国药典》通则233<sup>[12]</sup>的要求,表明该方法准确、可靠。由表1可知,24种元素的IDL和MDL均远低于该产品的AET,表明方法灵敏度较好。由表3可知,样品中检出元素为B, Ca, Mg, Si, Zn,均为低

表1 线性关系考察及检测限与定量限确定结果

Tab. 1 Results of the linear relation test, LOD and LOQ

元素	回归方程	r	线性范围(ng/mL)	IDL(ng/mL)	IQL(ng/mL)	MDL(μg/支)	MQL(μg/支)	PDE(μg/d)	AET(μg/支)	MQL占AET比例(%)
Al	$Y = 8.4050X + 160.9500$	1.0000	0~1000	4.96	16.53	0.25	0.83	250	17.86	4.65
As	$Y = 0.4626X - 0.0637$	1.0000	0~1000	1.01	3.37	0.05	0.17	15	1.07	15.89
B	$Y = 6.7109X + 3.4396$	0.9999	0~1000	1.95	6.49	0.10	0.32	960	68.57	0.47
Ba	$Y = 3.3310X + 0.3489$	1.0000	0~1000	0.81	2.69	0.04	0.13	700	50.00	0.26
Ca	$Y = 1.1525883X + 65.0727174$	0.9995	0~1000	0.68	2.26	0.03	0.11	1300	92.86	0.12
Cd	$Y = 25.7918X - 2.7850$	1.0000	0~1000	0.19	0.63	0.01	0.03	2	0.14	21.43
Ce	$Y = 4.5012X + 62.2459$	0.9999	0~1000	13.69	45.64	0.68	2.28	15200	1085.71	0.21
Co	$Y = 9.0692X - 3.6423$	1.0000	0~1000	0.57	1.89	0.03	0.09	5	0.36	25.00
Cr	$Y = 13.7121X + 34.5442$	1.0000	0~1000	1.43	4.77	0.07	0.24	1100	78.57	0.31
Cu	$Y = 2.7242X + 3.0220$	1.0000	0~1000	1.43	4.75	0.07	0.24	300	21.43	1.12
Fe	$Y = 16.5249X + 6.4025$	1.0000	0~1000	0.80	2.68	0.04	0.13	1300	92.86	0.14
Hg	$Y = 1.4256X + 2.8206$	0.9999	0~1000	0.29	0.97	0.01	0.05	3	0.21	23.81
Li	$Y = 2.0163049X - 507.8958$	0.9987	0~1000	0.04	0.13	0.002	0.01	250	17.86	0.06
Mg	$Y = 655.6094X + 1557.1315$	0.9999	0~1000	0.06	0.20	0.003	0.01	1300	92.86	0.01
Mn	$Y = 78.0679X + 17.4110$	1.0000	0~1000	0.20	0.68	0.01	0.03	250	17.86	0.17
Mo	$Y = 3.8556X + 1.1399$	1.0000	0~1000	0.67	2.23	0.03	0.11	1500	107.14	0.10
Ni	$Y = 6.5318X - 13.7391$	1.0000	0~1000	1.08	3.59	0.05	0.18	20	1.43	12.59
Pb	$Y = 0.9348X - 2.5387$	1.0000	0~1000	0.39	1.30	0.02	0.07	5	0.36	19.44
Sb	$Y = 0.4893X + 2.4821$	1.0000	0~1000	6.05	20.15	0.30	1.01	90	6.43	15.71
Si	$Y = 0.5930X + 9.3188$	1.0000	0~1000	5.62	18.75	0.28	0.94	25000	1785.71	0.05
Ti	$Y = 82.2828X + 595.4846$	1.0000	0~1000	0.52	1.75	0.03	0.09	5250	375.00	0.02
V	$Y = 27.9997X + 61.4726$	1.0000	0~1000	1.17	3.89	0.06	0.19	10	0.71	26.76
W	$Y = 1.0920X + 11.2526$	1.0000	0~1000	4.40	14.67	0.22	0.73	2400	171.43	0.43
Zn	$Y = 7.2029X + 2.0999$	1.0000	0~1000	0.49	1.63	0.02	0.08	1300	92.86	0.09

注:IDL为仪器检测限,IQL为仪器定量限,MDL为方法检测限,MQL为方法定量限,PDE为每日允许暴露量,AET为分析评价阈值。

Note:IDL refers to the instrument detection limit,IQL refers to the instrument quantification limit,MDL refers to the method detection limit,MQL refers to the method quantification limit,PDE refers to the permitted daily exposure,and AET refers to the analytical evaluation threshold.

表2 加样回收试验结果(n=6)

Tab. 2 Results of the recovery test (n=6)

元素	样品含量 (ng/mL)	加入量 (ng/mL)	测得量(ng/mL)						$\bar{X}$ (%)	RSD (%)	元素	样品含量 (ng/mL)	加入量 (ng/mL)	测得量(ng/mL)						$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
			1	2	3	4	5	6						1	2	3	4	5	6		
Al	7.28	200	214.79	212.63	215.19	212.97	215.14	212.73	103.32	0.60	Li	0.03	200	184.51	187.82	189.33	189.59	192.24	191.92	94.60	1.51
As	0.19	200	184.77	186.89	183.08	187.44	184.18	184.09	92.44	0.93	Mg	9.82	200	211.80	212.19	212.69	213.80	215.00	214.33	101.74	0.62
B	24.40	200	224.33	223.34	220.79	219.77	220.37	218.93	98.43	1.07	Mn	0.17	200	201.25	201.48	201.73	202.90	203.66	202.60	101.05	0.47
Ba	0.49	200	200.63	203.45	205.49	208.26	207.54	210.94	102.78	1.79	Mo	0	200	198.71	201.46	202.87	204.60	204.68	206.31	101.56	1.34
Ca	132.23	200	330.50	335.13	326.82	322.61	322.03	320.51	97.02	2.93	Ni	0.50	200	198.50	203.08	204.90	208.30	208.54	209.87	102.52	2.09
Cd	0	200	192.23	192.71	192.15	191.71	191.47	192.51	96.07	0.24	Pb	0	200	192.04	190.76	187.85	187.79	187.52	190.42	94.70	1.01
Ce	0	200	200.85	200.65	200.36	197.44	201.35	200.73	100.12	0.70	Sb	1.87	200	192.58	191.88	190.25	189.17	188.94	191.22	94.40	0.78
Co	0	200	196.65	197.09	196.12	196.02	195.82	196.90	98.22	0.27	Si	32.24	200	229.79	230.47	226.92	224.42	225.59	227.11	97.58	1.21
Cr	0	200	198.37	201.29	200.56	202.08	202.06	202.25	100.55	0.74	Ti	0.45	200	202.83	204.07	204.68	205.95	206.56	206.22	102.30	0.71
Cu	1.16	200	197.74	201.98	204.23	206.05	206.17	207.60	101.40	1.78	V	0.54	200	198.90	200.43	198.72	197.56	198.20	197.57	99.01	0.54
Fe	4.77	200	202.22	204.05	205.25	204.71	205.29	205.54	99.87	0.62	W	5.54	200	203.42	205.57	209.13	209.78	209.01	212.73	101.37	1.63
Hg	0	200	189.18	188.33	186.38	184.41	184.73	185.81	93.24	1.03	Zn	2.31	200	191.77	189.87	188.10	186.66	185.65	186.93	92.93	1.23

表3 样品中24种元素含量及其胶塞迁移量测定结果( $\mu\text{g}/\text{支}$ )

Tab. 3 Results of the content determination of each element in samples and rubber stopper ( $\mu\text{g}/\text{vial}$ )

元素	胶塞迁移量				含量
	药品模拟溶液	酸性模拟溶液	碱性模拟溶液	乙醇模拟溶液	
Al	ND	0.67	0.65	ND	ND
As	ND	ND	0.01	ND	ND
B	1.36	0.01	0.02	ND	1.20
Ba	ND	0.04	0.01	ND	ND
Ca	1.12	1.23	2.16	ND	0.81
Cd	ND	ND	ND	ND	ND
Ce	ND	ND	ND	ND	ND
Co	ND	ND	ND	ND	ND
Cr	ND	0.004	0.16	ND	ND
Cu	ND	0.01	0.004	ND	ND
Fe	ND	0.12	0.13	ND	ND
Hg	ND	ND	ND	ND	ND
Li	0.01	0.02	0.05	0.07	ND
Mg	0.54	7.75	0.53	1.51	0.08
Mn	ND	0.004	0.01	ND	ND
Mo	ND	ND	0.00	ND	ND
Ni	ND	0.01	0.01	ND	ND
Pb	ND	ND	ND	ND	ND
Sb	ND	ND	ND	ND	ND
Si	0.96	1.23	3.86	0.69	0.70
Ti	ND	0.003	0.01	ND	ND
V	ND	0.03	0.01	ND	ND
W	ND	ND	ND	ND	ND
Zn	23.99	7.85	0.99	26.25	0.09

注:ND为未检出。

Note:ND refers to not detected.

风险元素且含量较低,最大含量为每支1.20  $\mu\text{g}$ ,其余元素均未检出。可见,富马酸奥赛利定注射液的生产工艺安全性较好。

相容性研究是证明药品在生产、存放及使用过程中,密封件与药品间未发生严重的相互作用,并未导致药品有效性和稳定性发生改变,或产生安全性风险的过程。富马酸奥赛利定注射液给药途径为注射给药,风险等级较高,须全面考察所用药品包装材料的安全性。由表3可知,24种元素的迁移量均未超过其AET,表明所用胶塞安全性较好。考虑到富马酸奥赛利定注射液保存条件为 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,低于本研究中的试验条件( $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,1 h),表明胶塞的稳定性能保证富马酸奥赛利定注射液在有效期内安全存放。此外,药品模拟溶液和乙醇模拟溶液中Zn的迁移量较高,进行长期试验时应重点关注此元素<sup>[15-16]</sup>。

## 参考文献

- [1] 马冬阳,陈蓉. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与胶塞相容性研究[J]. 中国药业,2024,33(2):63-67.
- [2] TANG J, LI Y, LIU X, et al. Cobalt induces neurodegenerative damages through impairing autophagic flux by activating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  triggered ROS overproduction [J]. Sci Total Environ, 2023, 857(Pt 2): 159432.
- [3] 贾菲菲,赵霞,杨会英,等. 药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及其相容性研究进展[J]. 中国药事,2022,36(8):913-920.
- [4] 何小玲,马艳. 药用卤化丁基橡胶塞研究进展[J]. 广东化工,2022,49(3):102-104.
- [5] 贾菲菲,程佳美,韩小旭,等. HPLC同时测定药用卤化丁基橡胶塞中8种抗氧化剂的可提取量及其在冻干人用狂犬病疫苗中的迁移量[J]. 中国药理学杂志,2023,58(23):2127-2132.
- [6] 刘向东,邢明薇,徐威,等. 卤化丁基胶塞对单抗产品稳定性影响研究及选用策略[J]. 中国医药生物技术,2023,18(S1):42-45.
- [7] 周亚菊,蔡荣,张芳芳. 注射用重组人生长激素中卤化丁基胶塞镁、钛元素的迁移研究[J]. 药物分析杂志,2016,36(5):929-932.
- [8] 孟伟娟,邱迎昕,俞培富,等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志,2021,41(11):1860-1867.
- [9] 覃丽娟,陈智林. 金属元素检测技术在药包材常规检测与相容性研究中的应用[J]. 化工管理,2023(23):30-32.
- [10] 冷崇姣,刘清士,揭定华,等. 超级微波消解电感耦合等离子体发射光谱法同时测定禹余粮药材中9种元素含量[J]. 中国药业,2023,32(8):65-69.
- [11] 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,2020:480-483.
- [12] The United States Pharmacopieial Convention. USP - NF42 [M / OL]. Rockville: The United States Pharmacopieial Convention, 2024 [2024 - 01 - 05]. [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M5193\\_02\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M5193_02_01).
- [13] 王董云,赵慧,段希英,等. 微波消解电感耦合-等离子体发射光谱法同时测定复方氢氧化铝片中铝和镁含量[J]. 中国药业,2021,30(21):76-78.
- [14] 马杰,丁野,方磊,等. 电感耦合等离子体发射光谱法测定土牛膝中13种微量元素及相关性分析[J]. 中国药业,2020,29(17):71-73.
- [15] 李雪霞. Zn<sup>2+</sup>对阿尔茨海默症的损伤机制及干预药物的研究[D]. 合肥:中国科学技术大学,2020.
- [16] CHEN T, ZHANG Y, SHANG Y, et al. NBD - BPEA regulates Zn<sup>2+</sup> - or Cu<sup>2+</sup> - induced A $\beta$ 40 aggregation and cytotoxicity [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 119: 260 - 267.

(收稿日期:2024-01-25;修回日期:2024-04-28)