

要尽力统一，避免出现文献 [14] 列出的情况。上述检测内容的规范，直接决定《中国药典》的规范和检验标准的统一。

2.4 技术先进，提升质量控制水平 2020 年版《中国药典》一部在中药制剂鉴别、含量测定中仍应用了很多传统而粗糙的技术，如采用升华法、荧光法、UV-Vis 法鉴别者占 0.7%，化学法、UV-Vis 法、TLCS 法、重量法、挥发油和鞣质测定法进行含量测定者占 5.4%。因此，编制新版《中国药典》时，一方面要进一步提高 TLC 法、HPLC 法对所检测中药制剂的占比；另一方面要提高技术先进性，尽量促进全方简单、快速、准确鉴别和含量测定，如不断提高对照品、对照提取物、对照药材联合应用于 TLC 进行鉴别的比例，不断提高“一测多评” HPLC 法在含量测定中的应用，不断提高利用指纹图谱/特征图谱检测制剂的比例。对于经典方法，则需要在传承中不断创新，以期充分保障和适应中药制剂的质量检测。

参考文献：

[1] 兰 奋, 宋宗华, 洪小栩, 等. 2020 年版《中国药典》编制工作和主要内容概述[J]. 中国食品药品监管, 2020(10): 10-17.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[4] 韩 炜. 含矿物类中药制剂中砷的质量控制[J]. 云南中医

学院学报, 2017, 40(4): 98-102.
[5] 张立群. 2015 年版《中国药典》中成药标准概述[J]. 中国药杂志, 2015, 50(20): 1754-1756.
[6] 李春晓, 王盼盼, 李学林, 等. 2015 年版《中国药典》(一部) 中含毒性饮片成方制剂的归纳与分析[J]. 中国药房, 2018, 29(3): 337-343.
[7] 胡晓茹, 刘晶晶, 戴 忠, 等. 含牛黄中成药的质量控制现状[J]. 中国药杂志, 2019, 54(17): 1374-1379.
[8] 何报作. 对《中国药典》浸出物测定法中若干问题的商榷[J]. 中成药, 1998, 20(8): 43.
[9] 聂黎行, 石上梅, 翟为民, 等. 指纹图谱技术在中药注射剂标准提高中的应用[J]. 中成药, 2015, 37(3): 607-611.
[10] 姚令文, 刘 燕, 郑笑为, 等. 指纹图谱、特征图谱技术在中药材和中成药中的应用[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(8): 934-939.
[11] 曹雨晴, 楚尧娟, 刘克锋, 等. 我国中药指纹图谱研究的可视化分析[J]. 世界科学技术 (中医现代化), 2020, 22(9): 3073-3081.
[12] 姚令文, 刘 燕, 郑笑为, 等. 指纹图谱、特征图谱技术在中药材和中成药中的应用[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(8): 934-939.
[13] 兰 奋, 洪小栩, 宋宗华, 等. 2020 年版《中国药典》基本概况和主要特点[J]. 中国药品标准, 2020, 21(3): 185-188.
[14] 丁 平, 田友清. 对 2015 版《中国药典》一部系列制剂质量控制的探讨[J]. 中成药, 2017, 39(11): 2427-2430.

舒血宁注射液与中硼硅玻璃安瓿相容性评价

姜国志, 周永妍, 杨 琴, 李振江, 李 菲
(神威药业集团有限公司, 河北省中药注射液技术创新中心, 河北 石家庄 051430)

摘要：**目的** 评价舒血宁注射液与中硼硅玻璃安瓿瓶的相容性。**方法** 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定元素迁移试验中 Li、B、Al、Si、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Sr、Mo、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb 的含量变化趋势，进行安全性评价。通过扫描电子显微观察、亚甲蓝染色试验、pH 值、可见异物和不溶性微粒，考察药品对玻璃容器内表面的影响。**结果** 在加速试验 (温度 40 ℃, 相对湿度 25%)、长期试验 (温度 25 ℃, 相对湿度 25%) 条件下，迁移试验中 22 种元素均无明显变化趋势，远低于分析评价阈值，在安全限度内。在包装材料内表面侵蚀性试验中，无亚甲蓝染色现象；中硼硅玻璃安瓿无明显凹痕、腐蚀脱片，pH 值、可见异物、不溶性微粒也无明显变化。**结论** 舒血宁注射液与中硼硅玻璃安瓿瓶的相容性较好，在说明书贮藏条件下保存时，有效期内产品质量稳定，安全可靠。

关键词：舒血宁注射液；中硼硅玻璃安瓿瓶；相容性；元素迁移试验；包装材料内表面侵蚀性试验

中图分类号：R943 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2023)07-2332-07

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 07. 038

收稿日期：2023-01-12

作者简介：姜国志 (1981—)，男，正高级工程师，从事中成药生产工艺、标准等技术研究。E-mail: 15931199089@163.com

药用玻璃容器系指直接接触药物制剂的玻璃容器，玻璃作为硅酸盐无机类材料，因其具有光洁、易消毒、耐腐蚀、容积稳定等优点，常作为注射液的包装材料^[1]，其中中硼硅玻璃安瓿由于具有膨胀系数小、耐急冷急热性强、加工过程中不易炸裂、耐冲击性强、化学稳定性好、耐酸耐碱耐水级别高等优点，使其在盛装药液时不易产生脱片现象，故越来越多的制药企业优先选择其逐渐替代低硼硅安瓿，作为注射液的包装材料^[2-5]。

中药注射液与玻璃安瓿直接接触上会发生相互作用，极易引发安全性问题。因此，本实验按照《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》^[2]、《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）》^[3]要求，同时参考 2020 年版《中国药典》^[6]、ICH Q3D^[7]等标准及文献 [8-18] 等，考察玻璃容器对药品质量的影响，主要包括元素迁移试验，以及药品对玻璃容器内表面的影响：主要包括亚甲蓝染色试验、扫描电子显微镜检测、pH 值、可见异物、不溶性微粒等，在药品加速和长期稳定性试验的相应时间点检测，观察其变化趋势，对中硼硅玻璃安瓿进行安全性评价，考察舒血宁注射液与其相容性。

1 材料

1.1 仪器 MBS240-E 微型带锯床（普颂德科上海贸易有限公司）；E-1045 离子溅射仪、S-4800 扫描电镜（日本日立公司）；安捷伦 7800 电感耦合等离子体质谱仪（美国安捷伦科技公司）；JUPITER 微波消解仪（上海新仪微波化学科技有限公司）；Milli-Q Academic 纯水机（美国密理博公司）；FE28 酸度计（瑞士梅特勒-托利多公司）；GMJ-4A 微粒分析仪（天津市天大天发科技有限公司）。中硼硅玻璃安瓿（批号 1951003301，山东力诺特种玻璃股份有限公司）。

1.2 试剂 Mn、Cu、Zn、Fe、As、Cr、Ni、Sr、Li、Co、V、Mo、Hg、Cd、Al、Ba、Sn、Si、Ti、Sb、Bi、Ge、Sc、In 单元素标准溶液（标示值 1 000 μg/mL）、B 单元素标准溶液（标示值 1 00 μg/mL）（北京坛墨质检科技有限公司）；Pb 单元素标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，标示值 1 000 μg/mL）。亚甲基蓝（批号 20180813，天津光复精细化工研究所）。硝酸为 UP 级（批号 191015，北京化学试剂研究所）；氯化钾为分析纯（批号 20170518，天津永大化学试剂有限公司）；水为超纯水。

1.3 药物 舒血宁注射液（批号 210923D1、210924D1、210925D1，每支装 10 mL，神威药业集团有限公司），分别以温度、相对湿度 25 ℃、25% 为长期试验条件，0 ℃、25% 为加速试验条件，放置 0、1、2、3、6 个月后取样，进行相关研究。

2 方法与结果

2.1 元素迁移试验

2.1.1 ICP-MS 分析条件 射频功率 1 550 W；测定次数 3 次；等离子体工作气体积流量 15 L/min；He 碰撞，载气体积流量 0.9 L/min；雾化气类型 MicroMist，体积流量 1 L/min；雾化室温度 2 ℃；射频匹配 1.80 V；蠕动泵转速

0.10 r/s。

2.1.2 溶液制备

2.1.2.1 内标溶液 精密量取⁴⁵Sc、⁷⁴Ge、¹¹⁵In、²⁰⁹Bi 标准液适量，置于同一量瓶中，5%硝酸稀释，即得（各元素质量浓度均为 10 μg/L）。测定时，按照同位素丰度表推荐的质量数选择同位素，分别为⁷Li、¹¹B、²⁷Al、²⁸Si、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷⁵As、⁸⁸Sr、⁹⁵Mo、¹¹¹Cd、¹¹⁸Sn、¹²¹Sb、¹³⁷Ba、²⁰¹Hg、²⁰⁸Pb，其中⁷Li、¹¹B、²⁷Al、²⁸Si、⁴⁷Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁹Co 以⁴⁵Sc 为内标，⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷⁵As、⁸⁸S 以⁷⁴Ge 为内标，⁹⁵Mo、¹¹¹Cd、¹¹⁸Sn、¹²¹Sb、¹³⁷Ba 以¹¹⁵In 为内标，²⁰¹Hg、²⁰⁸Pb 以²⁰⁹Bi 为内标。

2.1.2.2 工作液 精密量取 Li、Al、Ti、Fe、Zn（1 000 μg/mL）标准溶液各 1 mL，置于 100 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成 10 μg/mL 贮备液 1；精密量取 Si（1 000 μg/mL）、B（100 μg/mL）标准溶液各 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成分别含两者 100、10 μg/mL 的贮备液 2；精密量取 V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、As、Mo、Sn、Sb、Ba、Pb（1 000 μg/mL）标准溶液各 1 mL，置于 100 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成 10 μg/mL 贮备液 3；精密量取 Hg（1 000 μg/mL）1 mL，置于 100 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成 10 μg/mL 贮备液 4；精密量取 Sr、Cd（1 000 μg/mL）标准溶液各 1 mL，置于 100 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成 10 μg/mL 贮备液 5。精密量取贮备液 3 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成质量浓度为 1 μg/mL 的工作液 1。精密量取贮备液 4~5 各 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，5%硝酸稀释至刻度，摇匀，制成质量浓度为 1 μg/mL 的工作液 2。

2.1.2.3 标准曲线溶液 分别精密量取“2.1.2.2”项下贮备液 1~2 及工作液 1 各 0.05、0.1、0.2、0.5、1.0 mL，工作液 2 各 0.02、0.05、0.1、0.2、0.5 mL，置于 10 mL 量瓶中，制成 Li、B、Al、Ti、Fe、Zn 质量浓度分别为 50、100、200、500、1 000 μg/L，Si 质量浓度分别为 500、1 000、2 000、5 000、10 000 μg/L，V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、As、Mo、Sn、Sb、Ba、Pb 质量浓度分别为 5、10、20、50、100 μg/L，Sr、Cd、Hg 质量浓度分别为 2、5、10、20、50 μg/L 的溶液，即得。

2.1.2.4 供试品溶液 精密量取本品 2 mL，置于耐压耐高温的微波消解罐中，加入 5 mL 硝酸，盖好内盖，按表 1 程序进行消解，冷却后取出消解罐，在电热板上加热赶酸至 1 mL 左右，消解罐放冷后将消解液转移至量瓶中，少量水洗涤消解罐 3 次，合并洗涤液至 50 mL 量瓶中，加水定容至刻度，摇匀，即得。

表 1 微波消解程序

步骤	爬升时间/min	保持时间/min	温度/℃	功率/W
1	10	2	120	1 600
2	5	5	150	1 600
3	5	8	180	1 600

2.1.2.5 空白溶液 取空白样品适量，按“2.1.2.3”项下方法制备，即得。

2.1.3 方法学考察

2.1.3.1 线性关系考察 取“2.1.2.2”项下标准曲线溶液适量，在“2.1.1”项条件下进样测定。以元素、内标响应值比值为纵坐标（ Y ），前者质量浓度为横坐标（ X ）进行回归，结果见表 2，可知各元素在各自范围内线性关系良好。

表 2 各元素线性关系

元素	回归方程	r	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
Li	$Y=5.500\times10^{-3}X+2.000\times10^{-3}$	1.000 0	50~1 000
B	$Y=9.100\times10^{-4}X+9.200\times10^{-3}$	1.000 0	50~1 000
Al	$Y=1.300\times10^{-3}X+5.000\times10^{-3}$	1.000 0	50~1 000
Si	$Y=7.130\times10^{-4}X+3.720\times10^{-2}$	1.000 0	500~10 000
Ti	$Y=1.400\times10^{-3}X+2.748\times10^{-5}$	1.000 0	50~1 000
V	$Y=7.110\times10^{-2}X+6.200\times10^{-3}$	1.000 0	5~100
Cr	$Y=9.780\times10^{-2}X+1.460\times10^{-2}$	1.000 0	5~100
Mn	$Y=3.460\times10^{-2}X+2.000\times10^{-3}$	1.000 0	5~100
Fe	$Y=7.400\times10^{-2}X+1.185\times10^{-1}$	1.000 0	50~1 000
Co	$Y=1.921\times10^{-1}X+3.363\times10^{-4}$	0.999 9	5~100
Ni	$Y=6.030\times10^{-2}X+3.000\times10^{-3}$	0.999 9	5~100
Cu	$Y=1.732\times10^{-1}X+1.100\times10^{-2}$	1.000 0	5~100
Zn	$Y=1.860\times10^{-2}X+9.700\times10^{-3}$	1.000 0	50~1 000
As	$Y=1.200\times10^{-2}X+1.820\times10^{-4}$	1.000 0	5~100
Sr	$Y=3.890\times10^{-2}X+1.320\times10^{-2}$	0.999 7	2~50
Mo	$Y=8.700\times10^{-3}X+1.683\times10^{-4}$	1.000 0	5~100
Cd	$Y=3.600\times10^{-3}X+1.008\times10^{-5}$	1.000 0	2~50
Sn	$Y=6.300\times10^{-3}X+2.186\times10^{-4}$	1.000 0	5~100
Sb	$Y=8.100\times10^{-3}X+4.676\times10^{-4}$	1.000 0	5~100
Ba	$Y=2.500\times10^{-3}X+6.228\times10^{-4}$	1.000 0	5~100
Hg	$Y=1.500\times10^{-3}X+2.012\times10^{-4}$	0.999 9	2~50
Pb	$Y=1.300\times10^{-2}X+1.200\times10^{-3}$	1.000 0	5~100

2.1.3.2 定量限、检测限 取“2.1.2.4”项下空白溶液适量，在“2.1.1”项条件下进样测定 11 次，以响应值 3 倍标准偏差（3SD）所对应元素的质量浓度为仪器检测限，10 倍标准偏差（10SD）所对应元素的质量浓度为仪器定量限，根据样品处理方式分别折算为方法检测限、方法定量限，再按照 2012 年版欧盟农药残留分析质量控制程序（NO. SANCO/12495/2011）^[19]定义，以满足准确性、精密度的最低浓度值为确定的定量限，结果见表 3。由此可知，各元素检测限、定量限均低于其分析评价阈值（AET），能满足相容性实验对检测灵敏度的要求。

2.1.3.3 精密度试验 取“2.1.2.3”项下标准曲线溶液的中间点质量浓度（Li、B、Al、Ti、Fe、Zn，200 $\mu\text{g}/\text{L}$ ；Si，2 000 $\mu\text{g}/\text{L}$ ；V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、As、Mo、Sn、Sb、Ba、Pb，20 $\mu\text{g}/\text{L}$ ；Sr、Cd、Hg，10 $\mu\text{g}/\text{L}$ ），在“2.1.1”项条件下进样测定 6 次，测得各元素峰面积 RSD 为 1.0%~3.8%，表明仪器精密度良好。

2.1.3.4 重复性试验 由于本品提取液中各元素含量极低或未检出，故采用提取回收率试验结果来考察重复性，平行制备 6 份加样回收率溶液（中质量浓度），在“2.1.1”项条件下进样测定，测得各元素峰面积 RSD 为 0.6%~5.0%，表明该方法重复性良好。

2.1.3.5 稳定性试验 取“2.1.3.3”项下供试品溶液适量，室温下于 0、4、8、12、24 h 在“2.1.1”项条件下进样测定，测得各元素峰面积 RSD 为 0.5%~5.8%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.3.6 加样回收率试验 取本品（批号 210923D1）9 份，分别加入低、中、高质量浓度对照品溶液各 3 份，按“2.1.2.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项条件下进样测定，计算回收率。结果，Li 平均加样回收率为

表 3 各元素定量限、检测限

元素	仪器检出限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	仪器定量限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	方法检出限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	方法定量限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	确定的定量限/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PDE/ ($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	AET/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
Li	0.12	0.36	2.40	7.28	1.00	250	12.50
B	3.06	9.28	61.26	185.63	1.00	960	48.00
Al	5.02	15.20	100.30	303.94	1.00	250	12.50
Si	131.74	399.22	2 634.82	7 984.31	10.00	37 333	1 866.65
Ti	2.55	7.71	50.91	154.27	1.00	1 300	65.00
V	0.02	0.06	0.38	1.17	0.10	10	0.50
Cr	0.08	0.23	1.53	4.64	0.10	1 100	55.00
Mn	0.09	0.27	1.78	5.39	0.10	250	12.50
Fe	2.52	7.63	50.34	152.53	1.00	1 300	65.00
Co	0.01	0.03	0.21	0.63	0.10	5	0.25
Ni	0.14	0.43	2.86	8.66	0.10	20	1.00
Cu	0.23	0.69	4.54	13.76	0.10	300	15.00
Zn	0.98	2.98	19.69	59.68	1.00	1 300	65.00
As	0.04	0.13	0.85	2.57	0.10	15	0.75
Sr	0.19	0.59	3.88	11.76	0.04	1.5	0.08
Mo	0.02	0.05	0.33	1.00	0.10	1 500	75.00
Cd	0.01	0.03	0.18	0.54	0.04	2	0.10
Sn	0.06	0.19	1.29	3.90	0.10	600	30.00
Sb	0.05	0.14	0.94	2.84	0.10	90	4.50
Ba	0.37	1.13	7.47	22.65	0.10	700	35.00
Hg	0.04	0.12	0.80	2.44	0.04	3	0.15
Pb	0.04	0.11	0.73	2.22	0.10	5	0.25

102.0%，RSD 为 4.0%；B 平均加样回收率为 99.7%，RSD 为 3.7%；Al 平均加样回收率为 94.2%，RSD 为 7.7%；Si 平均加样回收率为 96.2%，RSD 为 2.3%；Ti 平均加样回收率为 99.0%，RSD 为 2.8%；V 平均加样回收率为 98.7%，RSD 为 3.1%；Cr 平均加样回收率为 99.4%，RSD 为 3.8%；Mn 平均加样回收率为 98.3%，RSD 为 5.5%；Fe 平均加样回收率为 95.3%，RSD 为 5.9%；Co 平均加样回收率为 99.7%，RSD 为 2.9%；Ni 平均加样回收率为 102.1%，RSD 为 2.3%；Cu 平均加样回收率为 100.4%，RSD 为 4.7%；Zn 平均加样回收率为 99.1%，RSD 为 4.7%；As 平均加样回收率为 99.8%，RSD 为 6.0%；Sr 平均加样回收率为 101.9%，RSD 为 14.2%；Mo 平均加样回收率为 98.3%，RSD 为 4.4%；Cd 平均加样回收率为

95.3%，RSD 为 7.7%；Sn 平均加样回收率为 97.9%，RSD 为 4.6%；Sb 平均加样回收率为 98.4%，RSD 为 3.6%；Ba 平均加样回收率为 99.8%，RSD 为 3.9%；Hg 平均加样回收率为 91.7%，RSD 为 9.6%；Pb 平均加样回收率为 97.1%，RSD 为 5.3%。

2.1.4 元素迁移试验 取 3 批本品，分别于 0 个月，加速条件下第 1、2、3、6 个月，长期条件下第 3、6 个月取样，按“2.1.2.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项条件下进样测定，结果见表 4~6。由此可知，22 种元素含量均低于定量限，Si、B、Al 等可使玻璃被侵蚀或产生脱片的元素含量无明显变化趋势，均低于分析评价阈值（AET），即在安全限度内。

表 4 各元素迁移试验结果（ $\mu\text{g/mL}$ ，I）

元素	AET	批号 210923D1						
		0 个月	加速 1 个月	加速 2 个月	加速 3 个月	加速 6 个月	长期 3 个月	长期 6 个月
Li	12.50	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
B	48.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
Al	12.50	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
Si	1 866.65	<10.00	<10.00	<10.00	<10.00	<10.00	15.11	<10.00
Ti	65.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
V	0.50	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Cr	55.00	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Mn	12.50	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Fe	65.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
Co	0.25	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Ni	1.00	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Cu	15.00	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Zn	65.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00	<1.00
As	0.75	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Sr	0.08	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Mo	75.00	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Cd	0.10	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Sn	30.00	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Sb	4.50	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Ba	35.00	<0.10	<0.10	0.11	<0.10	0.12	<0.10	<0.10
Hg	0.15	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
Pb	0.25	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
Si/B		—	—	—	—	—	—	—
Si/Al		—	—	—	—	—	—	—

注：—表示未检测出。

2.2 包装材料内表面侵蚀性试验

2.2.1 可见异物及不溶性微粒 取本品适量，参照 2020 年版《中国药典》通则 0102^[6]，检查可见异物及不溶性微粒。

2.2.2 pH 值 取本品适量，参照 2020 年版《中国药典》通则 0631^[6]，检查 pH 值。

2.2.3 亚甲蓝染色试验 将药液倒出，样品瓶清洗干净，灌装 0.5% 亚甲蓝溶液，静置 15 min 后倒出，低体积流量水灌入瓶中后再倒出，反复清洗 10 次，晾干后观察瓶壁是否出现亚甲蓝挂壁现象，作为供试样品；同法处理空白中硼硅玻璃安瓿瓶，作为空白试验样品。

2.2.4 扫描电子显微镜

2.2.4.1 洗净玻璃瓶 取经 0.9% 氯化钾溶液（121 ℃，2 h）处理或稳定性样品的玻璃安瓿瓶，弃去 0.9% 氯化钾溶液或药液，纯水洗净玻璃瓶内表面，干燥备用。

2.2.4.2 玻璃瓶切割 取上述 2 种样品瓶，玻璃切割机切取直接接触药品的玻璃部位，超纯水洗净，干燥，分别作为阳性对照品、供试品。同法处理空白中硼硅玻璃安瓿样品，作为空白样品。

2.2.4.3 喷金处理 取切割后的阳性对照品、供试品适量，进行喷金处理（电流 10 mA，时间 100 s）。取各样品瓶身和瓶底部位，分别在 500、3 000 倍扫描电镜下观察，

表 5 各元素迁移试验结果（ $\mu\text{g/mL}$ ，Ⅱ）

元素	AET	批号 210924D1						
		0 个月	加速 1 个月	加速 2 个月	加速 3 个月	加速 6 个月	长期 3 个月	长期 6 个月
Li	12. 50	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
B	48. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Al	12. 50	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Si	1 866. 65	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00
Ti	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
V	0. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cr	55. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Mn	12. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Fe	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Co	0. 25	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Ni	1. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cu	15. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Zn	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
As	0. 75	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Sr	0. 08	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Mo	75. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cd	0. 10	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Sn	30. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Sb	4. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Ba	35. 00	<0. 10	0. 11	<0. 10	<0. 10	0. 16	<0. 10	<0. 10
Hg	0. 15	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Pb	0. 25	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Si/B		—	—	—	—	—	—	—
Si/Al		—	—	—	—	—	—	—

注：—表示未检测出。

表 6 各元素迁移试验结果（ $\mu\text{g/mL}$ ，Ⅲ）

元素	AET	批号 210925D1						
		0 个月	加速 1 个月	加速 2 个月	加速 3 个月	加速 6 个月	长期 3 个月	长期 6 个月
Li	12. 50	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
B	48. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Al	12. 50	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Si	1 866. 65	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00	<10. 00
Ti	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
V	0. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cr	55. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Mn	12. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Fe	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
Co	0. 25	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Ni	1. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cu	15. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Zn	65. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00	<1. 00
As	0. 75	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Sr	0. 08	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Mo	75. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Cd	0. 10	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Sn	30. 00	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Sb	4. 50	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Ba	35. 00	<0. 10	0. 12	0. 13	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Hg	0. 15	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04	<0. 04
Pb	0. 25	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10	<0. 10
Si/B		—	—	—	—	—	—	—
Si/Al		—	—	—	—	—	—	—

注：—表示未检测出。

其中 500 倍用于观察是否存在较严重的玻屑或脱片，3 000 倍用于观察玻璃内表面是否有玻璃脱片的倾向。同法处理空白中硼硅玻璃安瓿样品，作为空白样品。

2.2.5 结果分析 取本品 3 批，分别于 0 个月、加速条件下第 1、2、3、6 个月，长期条件下第 3、6 个月取样，结果均未发现可见异物，不溶性微粒、pH 值均无明显变化，具体见表 7。另外，将玻璃安瓿瓶亚甲蓝染色试验与空白试验样品比对后，均未发现明显染色现象；玻璃安瓿瓶身、瓶底在 500 倍扫描电子显微镜下表面均较清洁，视野中几乎没有脱片现象，而在 3 000 倍下视野十分清洁，未发现脱片形态，与阳性对照品有显著区别，与空白样品一致，表明未对中硼硅玻璃安瓿内表面造成破坏。

表 7 包装材料内表面侵蚀性试验结果

批号	稳定性考察条件	可见异物	不溶性微粒数/粒		pH 值
			≥10 μm	≥25 μm	
S1	0 个月	无	16.2	0.2	5.43
	加速 1 个月	无	22.5	0.4	5.43
	加速 2 个月	无	18.8	0.4	5.40
	加速 3 个月	无	12.2	0.5	5.45
	加速 6 个月	无	27.6	0.4	5.43
	长期 3 个月	无	12.7	0.3	5.39
	长期 6 个月	无	4.8	0.1	5.41
S2	0 个月	无	16.5	0.3	5.43
	加速 1 个月	无	21.5	0.3	5.43
	加速 2 个月	无	17.9	0.2	5.40
	加速 3 个月	无	7.5	0.2	5.40
	加速 6 个月	无	21.5	0.4	5.40
	长期 3 个月	无	10.7	0.1	5.37
	长期 6 个月	无	19.0	0.3	5.43
S3	0 个月	无	18.5	0.3	5.42
	加速 1 个月	无	14.7	0.3	5.41
	加速 2 个月	无	16.9	0.1	5.40
	加速 3 个月	无	6.9	0.2	5.44
	加速 6 个月	无	11.9	0.1	5.40
	长期 3 个月	无	4.8	0.2	5.40
	长期 6 个月	无	5.5	0.1	5.44

3 讨论

3.1 迁移试验测定元素选择 《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）》^[3]对可能由玻璃容器迁移至药品中的常用的 10 种金属元素进行了规定，包括 Cr、Fe、Zn、Pb、Cd、As、Co、Li、Sb、Ba。ICH Q3D^[7]指导原则要求规定，1 类元素 As、Cd、Hg、Pb 是人体毒素，在药品生产中禁用或限制使用；2A 类元素 C、Ni、V 出现在药品中的相对可能性较高；3 类元素在吸入、注射给药途径风险评估中需考虑，包括 Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb、Sn。结合安瓿材质中添加的 Si、B、Al、Fe、Ti、Ca 等元素，以及在测定、生产过程中有可能引入的 Ka、Mg 等元素，最终确定迁移试验中测定 22 种元素。

3.2 安全性评价 每日允许暴露量（PDE 值）表示每日最大给药剂量的药品中某种元素的最大允许量，本实验根据迁移试验中浸出物 PDE 值、每日最大用药剂量来计算每单

个包装容器中各浸出物的最大允许浓度，并在此基础上分析评价阈值（AET），并且应满足该 AET 值的测定要求。如果迁移试验显示浸出物含量低于 PDE，则认为浸出物量不会改变药品安全性，对患者安全性风险小；如果迁移试验显示浸出物含量高于 PDE，则认为包装容器与药品不具有相容性，建议更换包装材料。

4 结论

中硼硅玻璃安瓿与舒血宁注射液的相容性良好，不会影响后者质量，并且它作为包装材料不会带来安全性风险。本实验建立了全面、可行、有效的考察玻璃安瓿与中药注射液之间相容性的评价方法，可更好地为其他中药注射液选择适宜的包装材料，从而保证药品质量，并保障人民用药安全。

参考文献：

[1] 李 樾,贺瑞玲,赵 霞,等. 玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的相容性研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(1): 58-65.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 国家药包材标准[S]. 2015.

[3] 国家食品药品监督管理总局. 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）[S]. 2015.

[4] 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.

[5] 方 旻,曲亚南,许 慧,等. 浅析药用玻璃包装与注射液之间的相容性[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(9): 28-29.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[7] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q3 (D). Elemental Impurities Guidance for Industry[S]. 2015.

[8] 李 烨,张毅兰. 通过加速试验考察不同介质对药用玻璃容器形成脱片的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(3): 293-298.

[9] 李 烨,张毅兰. 药用玻璃容器内表面耐受性研究现状[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(12): 1186-1191.

[10] 胡军华,于桂芳,王永香,等. 热毒宁注射液与低硼硅玻璃安瓿瓶的相容性评价[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(3): 218-224.

[11] 刘 伟,王志嘉,赵海波,等. 门冬氨酸鸟氨酸注射液与中硼硅玻璃安瓿相容性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(8): 944-949.

[12] 聂 蕾,范 旭. 玻璃类注射剂用药包材内表面耐受性测试研究[J]. 分析测试技术与仪器, 2022, 28(2): 210-221.

[13] 谢 莉,张 亿,廉向金,等. ICP-MS 同时测定氢化可的松注射液中 21 种元素杂质的迁移量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2959-2966.

[14] 张 璞. 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[J]. 中国药业, 2021, 30(22): 91-94.

[15] 颜 敏, 刘园园, 贺瑞玲, 等. ICP-MS 法测定药用玻璃容器中 13 种金属元素的浸出量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36 (1): 133-137.

[16] 常 欣, 崔慧芳, 李 莉. 微波消解-ICP-MS 法同时测定川贝母中 27 种矿质元素[J]. 中成药, 2021, 43 (12): 3539-3542.

[17] 刘庄蔚, 王 娟. 微波消解-ICP-MS 法测定血栓通注射液中 20 种元素[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2188-2191.

[18] 黄 海, 张耀文, 宋佳璇, 等. 氨甲苯酸注射液中 20 种元素杂质的含量测定及相容性考察[J]. 中国药房, 2021, 32 (11): 1330-1336.

[19] European Commission. Document No. SANCO/12495/2011. Method Validation and Quality Control Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed[R]. http://ec.europa.eu/food/plant/plant_protection_products/guidance_documents/docs/qualcontrol_en.Pdf.

离子交换纤维对钩藤碱的吸附特性研究

郭占京, 秦睿也, 黄宏妙*, 聂钰湘, 宋亚星, 閻雪晴
(广西中医药大学药学院, 广西南宁 530001)

摘要: **目的** 研究钩藤碱在离子交换纤维上的吸附特性。**方法** 采用扫描电镜和傅里叶变换红外光谱表征钩藤碱在强酸性阳离子交换纤维上的吸附特性, 采用静态吸附实验考察吸附时间、吸附液 pH 值、吸附温度等因素对吸附效果的影响, 并对其吸附过程进行等温吸附曲线拟合, 研究其吸附热力学性质。**结果** 强酸性阳离子交换纤维能成功吸附钩藤碱, 其吸附行为更符合 Freundlich 模型, 热力学参数中 $3.75\text{ kJ/mol} < \Delta H < 5.54\text{ kJ/mol}$, $-5.52\text{ kJ/mol} < \Delta G < -4.63\text{ kJ/mol}$, $28.71\text{ J/(mol}\cdot\text{K)} < \Delta S < 35.94\text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$, 表明该吸附过程为吸热、自发、熵增的物理吸附过程。**结论** 强酸性阳离子交换纤维对钩藤碱具有良好的吸附性能。

关键词: 钩藤碱; 离子交换纤维; 吸附; 热力学

中图分类号: R282 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)07-2338-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.039

钩藤碱是钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. 中含量最高、药理活性最强的生物碱, 具有降压、改善中枢神经系统问题、抗癌等药理作用^[1-3]。目前, 钩藤碱经传统的有机溶剂提取后, 仍和大量其他水溶性、脂溶性成分存在于钩藤提取液中, 需要采用有机溶剂萃取法^[4]或树脂法^[5-6]进一步分离纯化, 前者存在毒性大、对环境污染严重的弊端; 后者虽能提高钩藤碱的分离效率, 但易堵塞、机械强度低的缺点使其不利于工业应用^[7]。因此, 寻求一种高效、环保、省时的分离方法将钩藤碱从钩藤中分离出来是急需解决的难题。

离子交换纤维是一种纤维状的新型分离材料, 具有机械强度大、稳定性好、选择性强、吸附快等优势^[8-10], 对生物碱具有良好的吸附效果^[11-13], 但目前还未见离子交换纤维吸附钩藤碱的相关报道。本实验对钩藤碱在强酸性阳

离子交换纤维上的吸附特性和热力学性质进行研究, 以期为其分离纯化提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器 S-3400 型扫描电子显微镜 (日本日立公司); Waters 2695 高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); iS50FT-IR 傅里叶变换红外光谱仪 (美国赛默飞世尔科技公司); SQP 电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; UPK-II-60 L 超纯水仪 (四川优普超纯科技有限公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.2 试剂与药物 ZB-1 型强酸性阳离子交换纤维 (桂林正翰科技开发有限责任公司)。钩藤碱对照品 (成都德思特生物技术有限公司, 纯度 $\geq 98\%$)。甲醇、乙腈为色谱纯 [阿拉丁试剂 (上海) 有限公司]; 磷酸二氢钾为分析纯

收稿日期: 2023-02-23

基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (2019GXNSFAA185053); 广西研究生联合培养基地项目 (桂学位 [2021] 6 号); 广西中医药大学科研课题面上项目 (2019MS004); 广西中医药大学一流学科建设开放课题 (2019XK130); 广西中医药大学博士科研启动基金项目 (2022BS009); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCSY2023009)

作者简介: 郭占京 (1979—), 男, 博士, 副教授, 从事中药药效物质基础、新型分离技术开发研究。Tel: 13878821741, E-mail: youjihuahewu@126.com

* 通信作者: 黄宏妙 (1980—), 女, 博士, 教授, 从事中药药效物质基础、中药制剂研究。Tel: (0771) 4953513, E-mail: hhmgoodluck@163.com