

预灌封注射器橡胶活塞表面硅油提取及向甲氨蝶呤注射液迁移的研究

陈超, 王丹丹, 程磊(浙江省食品药品检验研究院, 浙江省药品接触材料质量控制研究重点实验室, 国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310051)

摘要: 目的 研究预灌封注射器的橡胶活塞表面硅油的使用量, 以及硅油在甲氨蝶呤注射液中的迁移量。方法 采用傅里叶变换红外光谱法测定预灌封注射器中溴化丁基橡胶活塞表面的硅油含量, 并采用电感耦合等离子体质谱法测定甲氨蝶呤注射液中的硅油迁移量。结果 活塞表面的硅油含量为每个 0.191 mg, 0.5, 0.2, 0.15 mL 规格甲氨蝶呤注射液的最大迁移量分别为 2.65, 1.26, 1.04 μg 。结论 傅里叶变换红外光谱法和电感耦合等离子体质谱法能分别快速测定橡胶活塞表面的硅油量和硅油在制剂中的迁移量。

关键词: 预灌封注射器; 橡胶活塞; 硅油; 傅里叶变换红外光谱法; 电感耦合等离子体质谱法; 甲氨蝶呤注射液

中图分类号: R927.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)09-1187-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.009

引用本文: 陈超, 王丹丹, 程磊. 预灌封注射器橡胶活塞表面硅油提取及向甲氨蝶呤注射液迁移的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1187-1191.

Study on Extraction of Silicone Oil from Rubber Plunger Surface of Prefilled Syringe and Its Migration into Methotrexate Injection

CHEN Chao, WANG Dandan, CHENG Lei(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Provincial, National Medical Products Administration Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Hangzhou 310051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the amount of silicone oil used on the surface of rubber plunger of prefilled syringe and the migration of silicone oil into methotrexate injection. **METHODS** The content of silicone oil on the surface of brominated butyl rubber plunger in pre potted syringe was determined by Fourier transform infrared spectroscopy, the migration amount of silicone oil in methotrexate injection was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. **RESULTS** The content of silicone oil on the surface of plunger was each 0.191 mg, the maximum migration amounts of 0.5, 0.2, 0.15 mL methotrexate injection were 2.65, 1.26, 1.04 μg , respectively. **CONCLUSION** Fourier transform infrared spectroscopy and inductively coupled plasma mass spectrometry can be used to determine the amount of silicone oil on the surface of rubber plunger and the migration of silicone oil into the preparation.

KEYWORDS: prefilled syringe; rubber plunger; silicone oil; Fourier transform infrared spectroscopy; inductively coupled plasma mass spectrometry; methotrexate injection

硅油是一种使用广泛、性能优良的润滑剂, 最常用的是二甲基硅油, 目前普遍被用于卤化丁基橡胶胶塞生产工艺中最后的硅化处理。二甲基硅油化学结构见图 1。二甲基硅油也叫聚硅氧烷, 是一种无色、无毒且不易挥发的油状液体。胶塞硅化的目的是在胶塞表面涂上一层硅膜, 形成保护膜, 同时增加胶塞的润滑性, 使其在装药及运输过程中减少因摩擦产生的微粒。常规瓶塞均需进行硅化处理, 以防止在储存过程中发黏, 并在使用过程中能很好上机压塞^[1]。

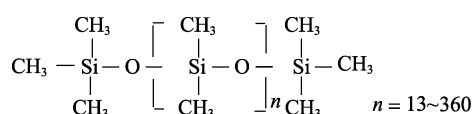


图 1 二甲基硅油化学结构

Fig. 1 Chemical structure of dimethyl silicone oil

二甲基硅油虽然是一种惰性材料, 但因为胶塞在与药粉接触后很容易被硅油吸附, 形成胶体或者药粉团, 与胶塞接触面积越大, 所形成的胶体或者药粉团也就越多。药品稀释后因硅油本身不溶于水, 所以容易出现遇水产生浑浊和药粉难溶的现象, 影响溶液的澄清度^[2-3]。此外, 输液产

基金项目: 浙江省药品监管系统科技计划项目(2022017)

作者简介: 陈超, 男, 高级工程师 E-mail: chenchaoy@zjy.org.cn

品在经过 121 °C 高温灭菌, 冷却到常温后, 在瓶子上会产生“挂珠”现象, 经研究证明, 原因之一是由于胶塞表面在高温时分子运动加剧, 导致硅油从胶塞表面脱落后附着于瓶壁。目前, 有报道称某些抗菌药物注射用粉针剂, 例如注射用头孢曲松钠、注射用头孢唑啉钠等, 在贮存过程中存在溶液澄清度超标的突出现象, 经过研究发现, 胶塞表面的硅油是影响药物溶液澄清度的原因之一^[4]。

硅油常用的定量分析方法有重量法、红外光谱法、原子吸收光谱法和核磁共振法等^[5-6]。红外光谱法不但是定性鉴别的有效方法, 而且在定量分析上也有独特之处, 具有操作简单、分析时间快等优点。此外, 电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)分析测试技术, 是以独特的接口技术将 ICP 的高温电离特性与四极杆质谱的灵敏快速扫描优点相结合而形成的一种新型元素分析技术。ICP-MS 技术可提供最低的检出限, 最宽的动态新型范围, 分析精密度好、准确度高、速度快, 浓度线性范围可达 9 个数量级^[7]。综合以上分析技术的特点, 本研究采用傅里叶变换红外光谱法测定预灌封注射器中溴化丁基橡胶活塞表面的硅油提取量, 并采用 ICP-MS 测定药液中的硅迁移量。

1 预灌封注射器中丁基橡胶活塞表面硅油提取研究

1.1 仪器与试剂

Nicolet iN10/iZ10 红外分光光谱仪(Thermo Fisher 公司), 配 Perkin Elmer KBr 液体吸收池(5 mm); OMNIC 9 操作软件; AE240 电子天平(Mettler 公司); 对照品二甲基硅油 PMX-200(Aladdin 公司, 批号: J1318035); 三氯甲烷、乙醚均为分析纯; 预灌封注射器丁基橡胶活塞(碧迪医疗器械有限公司, 批号: 9342609; 规格: 4023/50GR)。

1.2 仪器试验参数

样品扫描次数: 32; 分辨率: 4 cm⁻¹; 波数扫描范围: 4 000~400 cm⁻¹; 检测器: DTGS KBr; 以三氯甲烷溶液进行空白背景校正。

1.3 方法与结果

1.3.1 定量峰的选择 由文献[8]和测定结果可知, 甲基硅油的特征吸收峰主要有(800±10)cm⁻¹, (1 020±10)cm⁻¹ 和(1 260±10)cm⁻¹, 3 个峰类似 W 型, 所以称之为 W 峰, 在(1 260±10)cm⁻¹ 的吸收

峰尖且强, 同时三氯甲烷在该吸收波数处无红外吸收, 所以一般选择该波数处的红外吸收峰进行定量测定^[9]。用二甲基硅油对照品, 在 1 200~1 400 cm⁻¹ 处扫描红外图谱, 测定结果发现 1 262 cm⁻¹ 处吸收峰强且无干扰, 所以选择 1 262 cm⁻¹ 为定量峰。二甲基硅油对照品红外光谱图见图 2。

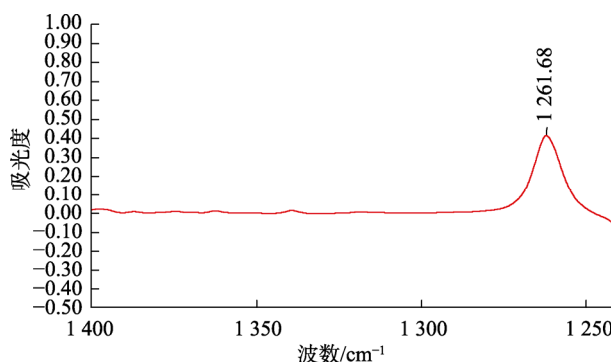


图2 二甲基硅油对照品红外光谱图

Fig. 2 IRS of dimethyl silicone oil reference substance

1.3.2 供试品溶液制备 取样品 75 只, 置于 250 mL 圆底烧瓶中, 加入乙醚 150 mL, 连接冷凝水, 水浴加热回流 1 h。取出, 将乙醚提取液倾入蒸发皿中, 水浴蒸干, 硅油残渣用三氯甲烷溶解, 转移入 10 mL 量瓶中, 稀释并定容, 摇匀, 即得。在 1 200~1 400 cm⁻¹ 处扫描红外图谱, 供试品溶液红外光谱图见图 3。

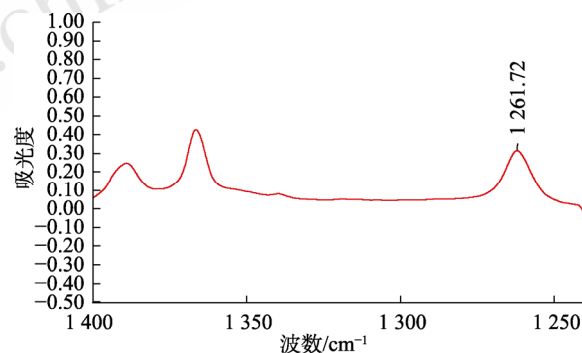


图3 供试品溶液红外光谱图

Fig. 3 IRS of test solution

1.3.3 线性和范围 取 50 mL 量瓶 1 只, 精密称重(m_0), 取二甲基硅油对照品适量, 滴加入量瓶中, 精密称重(m_1), 2 次质量之差($m_1 - m_0$), 即为对照品加入量, 计算得到对照品溶液浓度(4.660 mg·mL⁻¹)。精密量取上述对照品溶液适量, 置于适量体积量瓶中, 加三氯甲烷稀释并定容, 即得含二甲基硅油 0, 0.372 8, 0.745 6, 1.165,

2.330, 3.495, 4.660 mg·mL⁻¹ 的系列对照品溶液。将上述对照品溶液分别置于红外光谱仪中, 扫描 1 200~1 500 cm⁻¹ 内的红外吸收光谱, 记录 1 262 cm⁻¹ 红外吸收峰的吸光度(*A*), 以 *A* 为纵坐标, 二甲基硅油含量(*C*, mg·mL⁻¹)为横坐标, 线性方程 $A=0.198\ 9\ C-0.015\ 5$, 相关系数 $r=0.998\ 6$, 绘制标准曲线。上述表明, 二甲基硅油浓度在 0~4.660 mg·mL⁻¹ 内, 呈良好线性关系。

1.3.4 仪器精密度试验 取样品供试品溶液, 重复测定 6 次, 计算吸光度(*A*)RSD 为 0.3%, 表明仪器精密度良好。

1.3.5 重复性试验 取样品 75 个, 按“1.3.2”项下方法制备供试品 6 份, 分别测定硅油含量, 计算含量的 RSD 为 1.3%, 表明重复性良好。活塞硅油含量平均为每个 0.191 mg。

1.3.6 检出限及定量限考察 逐步稀释二甲基硅油对照品溶液, 测定 1 262 cm⁻¹ 处红外吸收光谱图。当对照品溶液浓度为 0.092 3 mg·mL⁻¹, 信号与噪音比(*S/N*)约为 3 倍, 按照 75 个活塞表面的二甲基硅油洗脱至 10 mL 三氯甲烷中, 计算检出限为每个 12 μg; 以 *S/N*=10 计算定量限, 定量限为每个 41 μg。

1.3.7 加样回收率考察 取样品 9 份, 每份 40 只, 分别置于 250 mL 圆底烧瓶中, 分成 3 组, 每组中分别精密加入二甲基硅油(3.495 mg·mL⁻¹)1.5, 2.0, 2.5 mL, 加入乙醚 150 mL, 连接冷凝水, 水浴加热回流 1 h。取出, 将乙醚提取液倾入蒸发皿中, 水浴蒸干, 硅油残渣用三氯甲烷溶解, 转移入 10 mL 量瓶中, 稀释并定容, 摇匀, 即得。记测定 1 262 cm⁻¹ 处红外吸收光谱图, 计算加样回收率。结果见表 1。试验结果表明回收率良好。

1.3.8 样品含量结果 由重复性试验结果可知, 橡胶活塞表面二甲基硅油含量为每个 0.191 mg。

2 预灌封注射器中橡胶活塞表面硅油向甲氨蝶呤注射液迁移研究

2.1 仪器与试药

Agilent 7700 电感耦合等离子体质谱仪(Agilent 公司); Milli-Q advantage A10 超纯水仪(Millipore 公司); 硅标准溶液(国家钢铁材料测试中心, 编号: GBS G 62007-90; 批号: 14021812; 浓度: 500 μg·mL⁻¹); 硝酸(Merck 公司, 批号: K44094999-249); 预灌封注射器包装甲氨蝶呤注射液(规格: 每支 0.15 mL; 批号为 130607, 130608,

表 1 回收率结果

Tab. 1 Results of recovery

编号	样品/个	含硅油量/mg	加入量/mg	吸光度	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	40	7.64	5.242 5	0.235	12.59	96.23		
2	40	7.64	5.242 5	0.238	12.75	98.20		
3	40	7.64	5.242 5	0.237	12.69	97.54		
4	40	7.64	6.990 0	0.281	14.91	103.63		
5	40	7.64	6.990 0	0.283	15.01	104.94	101.0	3.4
6	40	7.64	6.990 0	0.284	15.06	105.60		
7	40	7.64	8.737 5	0.314	16.57	102.47		
8	40	7.64	8.737 5	0.313	16.52	101.81		
9	40	7.64	8.737 5	0.308	16.26	98.52		

130609; 规格: 每支 0.20 mL; 批号为 130604, 130605, 130606; 规格: 每支 0.50 mL; 批号为 130601, 130602, 130603)均购自宁波立华制药有限公司。

取以上 9 批样品, 储存于温度 40 ℃、湿度 20% 加速试验条件下, 分别在 0, 1, 2, 3, 6 个月取样。

2.2 方法与结果

2.2.1 实验参数 载气: Ar(原子化气流速 15 mL·min⁻¹; 辅助气 1 mL·min⁻¹); 蠕动泵进样: 0.1 r·min⁻¹; He 模式; 检测器检测硅质量数为 28, 检测时间 0.33 s; 扫描方式: 全定量扫描, 样品检测 3 次后取平均值。

2.2.2 供试品溶液制备 取加速 0, 1, 2, 3, 6 个月样品, 分别将预灌封注射器中药液收集至约 2 mL, 精密吸取 2.0 mL, 精密加入 2.0 mL 注射用水, 混匀, 即得。

2.2.3 线性、范围和仪器检出限 精密吸取硅标准溶液 20.0 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用 0.5%硝酸稀释至刻度, 再分别精密吸取上述溶液 0.0, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 10.0 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用 0.5%硝酸稀释至刻度, 即得每 1 mL 分别含硅 0, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 10.0 μg 的系列对照品溶液。以丰度(CPS)为纵坐标(*y*), 硅浓度(μg·g⁻¹)为横坐标(*x*), 标准曲线为 $y=81\ 605.763\ 1x+33\ 162.960\ 9$, 相关系数 $r=1.000\ 0$; 测定 11 次空白溶液吸光度 RSD, 按 3 倍 RSD 除以标准曲线的斜率(*k*), 计算检出限为 0.025 03 μg·mL⁻¹。通过稀释倍数计算, 迁移量检测方法检出限和定量限分别为 0.050 06 μg·mL⁻¹ 和 0.166 9 μg·mL⁻¹。上述结果表明, 元素硅在浓度在 0~10.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好线性关系。

2.2.4 仪器精密度考察 取硅对照品溶液

(5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 10.0 mL, 上机重复测定 6 次, 计算测得浓度的 RSD 为 0.4%, 表明仪器精密度良好。

2.2.5 重复性考察 分别精密量取甲氨蝶呤注射液空白基质 2.0 mL, 共 6 份, 每份中精密加入硅对照品溶液(10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)2.0 mL, 混匀, 上机测定, 计算测得浓度的 RSD 为 1.4%, 表明重复性良好。

2.2.6 加样回收率考察 分别精密量取甲氨蝶呤注射液空白基质 2.0 mL, 共 6 份, 每份中精密加入硅对照品溶液(10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)2.0 mL, 混匀, 上机测定, 计算加样回收率为 93.3%, RSD 为 1.0%, 表明回收率较好。加样回收率测定结果见表 2。

表 2 加样回收率结果

Tab. 2 Results of sample recovery

编号	样品/ mL	硅含量/ μg	硅加入 量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回收 率/%	RSD/ %
1	2.0	0.0	20.0	18.48	92.4	93.3	1.0
2	2.0	0.0	20.0	18.88	94.4		
3	2.0	0.0	20.0	18.52	92.6		
4	2.0	0.0	20.0	18.48	92.4		
5	2.0	0.0	20.0	18.80	94.0		
6	2.0	0.0	20.0	18.76	93.8		

2.2.7 硅迁移量测定结果 取 3 个规格 9 批次的加速 0, 1, 2, 3, 6 个月样品, 分别将预灌封注射器中甲氨蝶呤注射液收集至约 2 mL, 精密吸取 2.0 mL, 精密加入 2.0 mL 去离子水, 混匀, 上机测定。结果见表 3。

甲氨蝶呤注射液中硅的含量, 在加速 0, 1, 2, 3, 6 月后, 呈逐渐上升的趋势。规格容量从大到小的甲氨蝶呤注射液的硅迁移浓度逐渐增大, 由于溶液洗脱量饱和的原因, 迁移总量逐渐降低, 0.5, 0.2, 0.15 mL 规格的产品加速 6 月的最大迁移浓度分别为 5.3, 6.3, 6.9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 由装量计算得到最大迁移量分别为 2.65, 1.26, 1.04 μg 。上述符合认知和预判结果。

3 讨论

ICH Q3D 元素杂质指导原则^[10], USP43 版<232>元素杂质限度^[11], 欧洲药品管理局(EMA)在 2008 年 9 月 1 日正式颁布实施了金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件^[12], 对不同给药途径的制剂中的元素杂质残留, 制订了相应的每日允许暴露量标准(PDE)。上述法规文件中均没有收载硅元素, 因此认为硅相对比较安全。

表 3 硅迁移量结果

Tab. 3 Silicon migration results

时间	规格/mL	批号	硅迁移浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
0 月	0.50	130601	0.3
		130602	0.5
		130603	0.4
	0.20	130604	<0.1
		130605	<0.1
		130606	<0.1
	0.15	130607	1.3
		130608	1.4
		130609	1.3
加速 1 月	0.50	130601	2.6
		130602	2.4
		130603	2.6
	0.20	130604	1.9
		130605	2.1
		130606	1.9
	0.15	130607	4.1
		130608	3.9
		130609	3.9
加速 2 月	0.50	130601	3.0
		130602	3.0
		130603	2.9
	0.20	130604	3.3
		130605	3.3
		130606	3.1
	0.15	130607	4.8
		130608	4.7
		130609	4.6
加速 3 月	0.50	130601	4.1
		130602	4.1
		130603	4.1
	0.20	130604	3.9
		130605	4.1
		130606	3.8
	0.15	130607	6.1
		130608	6.1
		130609	6.4
加速 6 月	0.50	130601	5.2
		130602	5.3
		130603	5.3
	0.20	130604	5.9
		130605	6.1
		130606	6.3
	0.15	130607	6.9
		130608	6.8
		130609	6.8

根据人体每日允许最大暴露量或安全性阈值/限定阈值、用药剂量以及制剂包装特点等计算每个包装容器中特定的可提取物和/或浸出物含量, 当一个特定的可提取物和/或浸出物水平达到或超过这个量值时, 需要开始对这个可提取物/浸出物进行分析和报告, 并进行安全性评估。《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)》中要求最严的铅(Pb)的 PDE 为 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 样品按照一周给药 1 次, 最大规格 0.50 mL 计算单个制剂单位分析评价阈值(AET)限度为 10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

实际测得甲氨蝶呤注射液中硅的最大浓度为 $6.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 远低于参考 AET 限度。

傅里叶变换红外光谱法定量分析与其他方法相比存在局限性, 要求所选择的定量分析峰应有足够的强度, 即峰的摩尔吸光系数大, 且与其他峰不重叠。而二甲硅油的吸收峰刚好满足定量测定的要求, 因此能用于快速测定预灌封注射器橡胶活塞表面的二甲硅油含量。ICP-MS 具有极低的检出限, 基体效应小, 谱线简单, 能同时测定多个元素, 动态线性范围宽的优点, 能准确测定橡胶活塞表面硅油向注射剂中的迁移量。

4 小结

本研究通过傅里叶变换红外光谱法快速测定胶塞表面的硅油量, 方法简单成本低, 可用于硅油量的日常监控, 保证胶塞质量的批间一致性。而采用电感耦合等离子体质谱法能快速测定硅油在制剂中的迁移量, 可掌握制剂中硅油的实际迁移量, 评估硅油对制剂质量的影响。

REFERENCES

- [1] WU Y, ZHANG D X. Cleaning and sterilization technology of rubber plug for injection[J]. Mod Manuf Technol Equip(现代制造技术与装备), 2019(6): 197-198.
- [2] 刘彬, 钱夕霞, 全红, 等. 丁基胶塞清洗工艺对药品(粉针剂)澄清度的影响[J]. 河北化工, 2007, 30(5): 52-53.
- [3] YAO Y, WANG W Y, GUO J W, et al. Effect of migration of polydimethylsiloxane on clarity in ampicillin sodium for injection[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(3): 508-510, 516.
- [4] HU C Q. Rethought on quality consistency evaluation/re-evaluation for domestic antibiotic injections[J]. Chin J Antib(中国抗生素杂志), 2019, 44(3): 281-288.
- [5] LI G Y, CUI Y R, HE H, et al. Rapid determination of dimethicone in simethicone by ATR-FT-IR spectrophotometry[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2020, 40(4): 750-758.
- [6] ZHAO X, GUAN H Y, SUN H M. FTIR-ATR determination of residual polydimethylsiloxane on the surface of butyl rubber stoppers[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(3): 519-522.
- [7] CHEN Y. Determination of Si and Si migration into infusion of 5-layer co-extrusion bags by ICP-MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 175-177.
- [8] XUN H L, LI Z Q, ZHOU R, et al. Infrared spectroscopy study of silicone oil C-si stretching vibration[J]. Mater Rep(材料导报), 2016, 30(4): 81-84, 89.
- [9] LIN H J, ZHU H C, ZHANG Y L. Determination of residual dimethicone on the surface of halogenated butyl rubber stoppers by infrared spectrophotometry[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(11): 1650-1653.
- [10] Guideline for elemental impurities[EB/OL]. Geneva, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2014. [2014-12-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3DRIEWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf
- [11] USP40-NF35. Vol I <232> [S]. 2016: 295
- [12] Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents[EB/OL]. London, european medicines agency, 2008. [2008-09-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.Pdf.

收稿日期: 2021-05-30

(本文责编: 沈倩)