

2.8 报告与表示

当测定注射用帕米膦酸二钠的含量为标示量的 99.29% 时, 其扩展不确定度 $U(Y)=1.98\%(k=2)$ 。故可表示为: $Y=(99.29\pm 1.98)\%(k=2)$ 。

3 讨论

本实验建立了离子色谱法测定注射用帕米膦酸二钠含量的测量不确定度的评估方法, 分析影响不确定度的因素, 为客观评价注射用帕米膦酸二钠的含量测定结果提供科学依据。

根据本实验所作的分析, 采用离子色谱法测定注射用帕米膦酸二钠含量时, 离子色谱仪器引入的不确定度影响最大, 受仪器的变动性、操作的差异、体积读数的随机性、样品不均匀和环境条件的变动等各种随机影响引入的重复性不确定度分量 f_{rep} 和对照品溶液校正因子引入的不确定度次之, 定容引入的不确定度贡献微小, 可忽略不计。因此采用离子色谱法测定帕米膦酸二钠含量时, 必须确保仪器和对照品的稳定性。

分析评估结果, 扩展不确定度数值较大, 除仪器稳定性较差外, 还与样品的制备方法有关。中国药典 2010 年版二部规定: 取本品 3 瓶, 分别

加水 10 mL 并定量转移置于 100 mL 量瓶中, 加水分次洗涤容器, 洗液并入量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。因此测得的含量受样品瓶间差异的影响较大。建议改为“取本品 5 瓶, 精密称定, 混匀研细, 精密称取适量(约相当于帕米膦酸二钠 30 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 同时制备相同浓度的对照品溶液。”以此消除瓶间差异, 减小不确定度, 提高分析结果的可信度。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2010: 458-459, 附录 38-39.
- [2] 测量不确定度评定与表示 JJF 1059.1-2012[S]. 2012: 8-23.
- [3] LUO S Q, ZHOU Z. Evaluation of measurement uncertainty for the determination of alcohol residue in glycididazole sodium by GC internal standard method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 173-177.
- [4] QIN L, WANG Y, ZHANG L, et al. Evaluation of uncertainty for the determination of clozapine tablets by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 189-194.
- [5] 王中宇, 刘智敏, 夏新涛, 等. 测量误差与不确定度评定 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 121-183.
- [6] 化学分析中不确定度的评价指南 CNAS-GL06[S]. 2006: 32.
- [7] 常用玻璃量器检定规程 JJG196-2006 [S]. 2006: 7-8.

收稿日期: 2015-09-04

HPLC 测定利格列汀的有关物质

孙著叶(日照市中医医院, 山东 日照 276800)

摘要: 目的 建立梯度洗脱高效液相色谱法测定利格列汀原料杂质的方法。方法 色谱柱为 Agilent C₁₈ 柱, 流动相 A 为磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠 2.0 g, 加水 1 000 mL 溶解, 并用磷酸调节 pH 值至 2.5±0.1), 流动相 B 为甲醇-乙腈(55:45), 以 1.0 mL·min⁻¹ 流速; 检测波长为 226 nm; 柱温为 30 °C, 进样量为 10 μL。结果 8-[(3R)-哌啶-3-氨基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮(杂质 A)、8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(3-溴-2-丁烯基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮(杂质 B)、8-[(3R)-3-甲酰胺基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮(杂质 C)和利格列汀及其他未知杂质均能达到很好的分离, 且杂质 A、杂质 B、杂质 C 与利格列汀分别在 0.59~5.91 μg·mL⁻¹($r=0.999\ 9$), 0.59~5.86 μg·mL⁻¹($r=0.999\ 8$), 0.58~5.79 μg·mL⁻¹($r=0.999\ 5$) 和 1.32~13.22 μg·mL⁻¹($r=0.999\ 7$) 内具有良好的线性关系。杂质 A、杂质 B、杂质 C 平均回收率($n=9$)分别为 99.12% (RSD=2.9%)、99.35%(RSD=2.4%)和 98.52%(RSD=1.1%)。结论 本方法灵敏快速、准确、可靠, 专属性强, 可作为利格列汀的杂质检查。

关键词: 利格列汀; 高效液相色谱; 梯度洗脱; 有关物质

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0451-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.017

作者简介: 孙著叶, 女, 主管药师 Tel: (0633)8290907 E-mail: pharm_2012@126.com

Determination of the Related Substances of Linagliptin by HPLC

SUN Zhuoye(Chinese Medicine Hospital In Rizhao, Rizhao 276800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of related substances linagliptin. **METHODS** The analysis was performed on C₁₈ column by using a gradient method starting with mobile phase composed of phosphate buffer(sodium dihydrogen phosphate 2.0 g dissolved with 1 000 mL waters, adjusted by phosphate to the pH of 2.5±0.1): methanol and acetonitrile(55 : 45) at the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹ and the detection wavelength was set at 226 nm. **RESULTS** The related substances were completely separated from the main peak. The calibration curve were linear, the impurity A in range from 0.59 μg·mL⁻¹ to 5.91 μg·mL⁻¹(*r*=0.999 9), the impurity B in range from 0.59 μg·mL⁻¹ to 5.86 μg·mL⁻¹(*r*=0.999 8), the purity C in range from 0.58 μg·mL⁻¹ to 5.79 μg·mL⁻¹(*r*=0.999 5) and linagliptin from 1.32 μg·mL⁻¹ to 13.22 μg·mL⁻¹(*r*=0.999 7). The average recoveries of the impurity A, the impurity B and the impurity C mentioned above were 99.12%(RSD=2.9%), 99.35%(RSD=2.4%) and 98.52%(RSD=1.1%), respectively. **CONCLUSIONS** The HPLC method has been developed for quality control, and detection of related substances of linagliptin with high sensitivity and specificity. **KEY WORDS:** linagliptin; HPLC; gradient elution; related substances

利格列汀, 化学名 8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮^[1], 由勃林格殷格翰-礼来制药研制开发的一种新型 DPP-4 抑制剂^[2-6]。该药于 2011 年 5 月由美国批准作为胰岛素的联合治疗药物应用于 II 型糖尿病成年患者^[6]。

本研究根据利格列汀合成工艺路线^[7-8], 确定利格列汀终产品中可能存在反应副产物 8-[(3*R*)-哌啶-3-氨基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲

基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 A)、8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(3-溴-2-丁烯基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 B)和 8-[(3*R*)-3-甲酰胺基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 C), 结构式见图 1。为更好地控制利格列汀原料药的有关物质, 本实验采用 HPLC 梯度洗脱, 重点对利格列汀产品的合成工艺杂质进行相关研究。

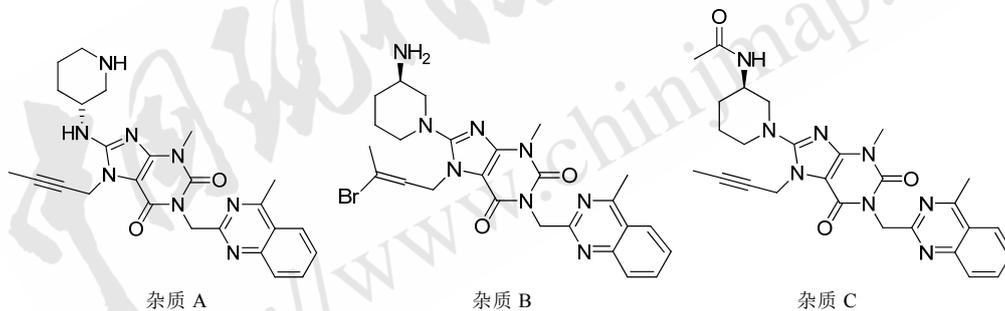


图 1 杂质 A~C 的结构式

Fig. 1 Structure of the related substances

1 仪器与试剂

Agilent 1260 型高效液相色谱仪; XS105、MS105DU 型电子天平(Mettler Toledo); 8-溴-7-(2-丁炔)-3-甲基-1-[(4-甲基噻唑啉-2-基)甲基]-黄嘌呤(起始原料 SM1, 批号: 20141008, 纯度: 98.1%)、(R)-3-(BOC-氨基)哌啶(起始原料 SM2, 批号: 20141014, 纯度: 98.6%)、8-[(3*R*)-3-Boc 氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(中间体 LG01, 批号: LG01-1105, 纯度: 98.8%)、8-[(3*R*)-哌啶-3-氨基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-

甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 A, 批号: 01-0801, 纯度: 98.8%)、8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(3-溴-2-丁烯基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 B, 批号: 01-0802, 纯度: 97.8%)、8-[(3*R*)-3-甲酰胺基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(杂质 C, 批号: 01-0803, 纯度: 99.0%)和利格列汀原料药(LG, 批号: 150301, 150302, 150303, 纯度: 99.85%, 99.76%, 99.81%)均由临沂莱博医药技术有限公司提供; 甲醇、乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析

纯；水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 系统适用性溶液的配制 取合成工艺路线中的各起始原料、杂质 A、杂质 B、杂质 C 以及利格列汀适量，用 30% 甲醇溶液配制成一定浓度的混合溶液，作为系统适用性溶液。

2.1.2 供试品溶液的配制 精密称取利格列汀原料适量，用 30% 甲醇溶液溶解并稀释制成利格列汀浓度为 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液，作为供试品溶液。

2.1.3 对照品溶液的配制 精密量取适量杂质，用 30% 甲醇溶液稀释制成 $3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液，作为对照品溶液。

2.2 色谱条件^[9]与系统适用性试验

色谱柱为 Agilent C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相 A 为磷酸盐缓冲液(2.0 g 磷酸二氢钠加水 1 000 mL 溶解，用磷酸调节 pH 值至 2.5 ± 0.1)，流动相 B 为甲醇-乙腈(55:45)，梯度洗脱程序如下：0 min 70%A，9 min 70%A，13 min 30%A，20 min 30%A，20.1 min 70%A，30 min 70%A；流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ；紫外检测器；检测波长为 226 nm；柱温为 30 °C；进样量为 10 μL。

取系统适用性溶液进样，记录色谱图，结果表明，各起始原料、杂质 A、杂质 B、杂质 C 与主成分利格列汀峰均有较好分离，结果见图 2。

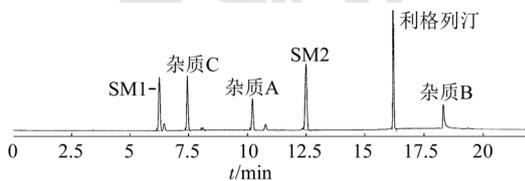


图 2 混合溶液色谱图

Fig. 2 The chromatogram of the mixed solution

2.3 专属性试验

取样品 5 份，每份约 15 mg，分别置于 50 mL 量瓶中，振摇溶解，进行不同条件下的降解试验，试验条件分别如下：①酸破坏：加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 1 mL，密封，60 °C 下加热 24 h 后，加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 1 mL 调节 pH 值至中性；②碱破坏：加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 1 mL，密封，60 °C 下加热 2 h，取出，加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 1 mL 调节 pH 值至中性；③氧化破坏：加 1 mL 的 30% 双氧水溶液 2 mL，室温放置 4 h；④光照破坏：置于光照强度为 $(4\ 500 \pm 500) \text{ lx}$ 的条件下放置 24 h 后，取

出；⑤高温破坏：80 °C 下加热 6 h，取出。5 个条件下样品均用 30% 甲醇溶液稀释至刻度，摇匀，分别取各个条件下的溶液 10 μL，注入液相色谱仪，记录色谱图，由结果可知，该色谱条件专属性强，各杂质与主成分均可达到基线分离，经 DAD 检测器检测，主峰纯度良好(主峰纯度均大于峰纯度阈值 990.0)，物料平衡因子均在 0.9~1.1 之间，物料守恒，结果见图 3。

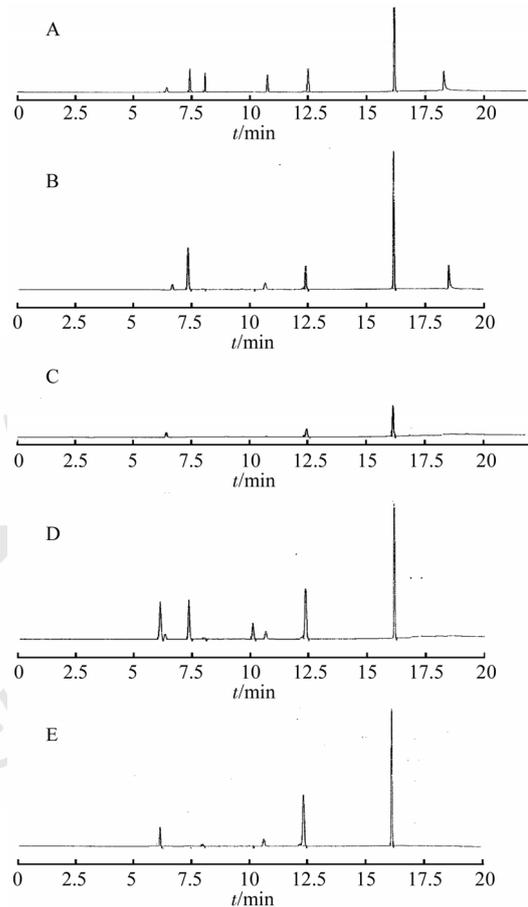


图 3 强降解实验色谱图

A-酸破坏；B-碱破坏；C-氧化破坏；D-光照破坏；E-高温破坏。

Fig. 3 Chromatograms of stress testing

A-sample destroyed by acid; B-sample destroyed by base; C-sample destroyed by oxidation; D-sample destroyed by light; E-sample destroyed by high temperature.

2.4 线性试验及校正因子的测定

分别精密称取杂质 A 对照品 7.39 mg，杂质 B 对照品 7.33 mg，杂质 C 对照品 7.24 mg，分别置 10 mL 量瓶中，分别用 30% 甲醇溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，分别精密量取上述溶液各 1 mL 于同一 50 mL 量瓶中，用 30% 甲醇溶剂稀释至刻度，摇匀，作为杂质对照品贮备液；精密称取利格列汀对照品 16.53 mg 至 25 mL 量瓶中，用 30% 甲醇

溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL 置 100 mL 量瓶中, 加溶剂稀释至刻度, 作为利格列汀贮备液; 分别精密量取杂质对照品贮备液 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0 mL 和利格列汀供试品贮备液 1.0, 2.0, 5.0, 7.0, 10.0 mL 置同一 25 mL 量瓶中, 用 30% 甲醇溶液稀释至刻度, 摇匀, 精密量取溶液各 10 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 以浓度(C , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标, 峰面积(A)为纵坐标绘制线性曲线。结果见表 1。

表 1 线性关系结果

Tab. 1 The results of linear

名称	浓度范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	线性方程	相关系数 r	校正因子
杂质 A	0.59~5.91	$A=70\ 086C+788.7$	0.999 9	1.08
杂质 B	0.59~5.86	$A=50\ 826C+200.4$	0.999 8	1.48
杂质 C	0.58~5.79	$A=43\ 151C+641.0$	0.999 5	1.75
利格列汀	1.32~13.22	$A=75\ 423C+1\ 859.54$	0.999 7	1.00

由以上结果可知, 杂质 B、C 的校正因子均不在 0.9~1.1 内, 对其按照加校正因子自身对照法定量, 杂质 A 按照不加校正因子自身对照法进行定量。

2.5 回收率试验

分别精密称取利格列汀 15 mg, 置 3 个 50 mL 量瓶中, 分别量取“2.4”项下杂质对照品贮备液 0.5, 1.0, 2 mL 分别置上述 3 个量瓶中, 即得 0.05%, 0.1%, 0.2% 杂质限度的混合液, 平行配制 3 份, 按“2.1”项下色谱条件进样, 按外标法计算回收率, 杂质 A、杂质 B 和杂质 C 的平均回收率依次为 99.12%, 99.35% 和 98.52%; RSD 依次为 2.9%, 2.4% 和 1.1% ($n=9$), 结果表明, 本方法回收率良好。

2.6 稳定性试验

取利格列汀适量, 加 30% 甲醇溶液超声溶解并定量稀释制成 0.3 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液, 作为供试品溶液, 分别于配制后 0, 3, 6, 8, 10, 12 和 24 h 各进样 10 μL , 记录色谱图及峰面积, 杂质 A、杂质 B、杂质 C 及利格列汀峰面积 RSD 分别为 0.64%, 0.54%, 0.61% 及 0.59%, 说明供试品溶液放置 24 h 内基本稳定。

2.7 检测限试验

取利格列汀和各杂质储备液适量逐级稀释, 配成一系列浓度的混合溶液, 分别取 10 μL 进样分析, 当 $S/N\approx 3$ 时, 杂质 A、B、C 及利格列汀检测限分别为 0.045, 0.027, 0.055, 0.045 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.8 精密度试验

精密称取杂质 A、杂质 B、杂质 C 适量, 置同一量瓶中, 配制成浓度约为 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合溶液; 取本品约 15 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 平行称定 6 份, 精密量取混合溶液 5.0 mL 置以上各 50 mL 量瓶中, 加溶剂适量溶解并定容至刻度, 摇匀, 作为重复性供试液, 取 10 μL 进样分析, 测得杂质 A、杂质 B、杂质 C 峰含量的 RSD 分别为 1.21%, 3.61%, 4.36%。

2.9 样品测定

分别称取 3 批利格列汀原料适量, 用流动相 A-流动相 B(70:30) 溶解并稀释制成每 1 mL 中含 0.3 mg 的溶液, 作为供试品溶液; 精密量取适量, 用流动相 A-流动相 B(70:30) 稀释制成每 1 mL 中含 3 μg 的溶液, 作为对照溶液。按“2.1”项下色谱条件进样, 记录色谱图, 计算各有关物质的含量。结果见表 2。

表 2 样品有关物质测定结果

Tab. 2 The determination results of related substances

批次	杂质 A/%	杂质 B/%	杂质 C/%	最大未知杂质/%	总杂/%
150301	0.03	0.04	0.05	0.04	0.18
150302	0.02	0.02	0.03	0.05	0.16
150303	0.05	0.03	0.01	0.02	0.13

3 讨论

3.1 检测波长的选择

根据合成工艺中起始原料、中间体、杂质 A、杂质 B、杂质 C、利格列汀原料的紫外扫描图及利格列汀原料强降解试验(酸破坏、碱破坏、氧化破坏、光破坏、高温破坏)中的降解产物的 PDA 光谱图, 选择 226 nm 进行检测, 可将工艺杂质及降解杂质有效检出。

3.2 流动相的选择

采用磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠 2.0 g, 加水 1 000 mL 溶解, 并用磷酸调节 pH 值至 2.5 ± 0.1) 为流动相 A, 甲醇-乙腈(55:45) 为流动相 B。对流动相比例进行筛选, 条件分别为 60:40、50:50、70:30。结果表明, 在 60:40 条件下本品主峰出峰较早, 与相邻杂质分离度不理想, 个别杂质出峰较晚; 在 50:50 下本品主峰出峰较早, 且与相邻杂质分离度较差; 在 70:30 下利格列汀主峰出峰时间合适, 主峰与相邻峰之间的最小分离度为 4.1, 各杂质与主成分均能良好的分离, 适合有关物质的测定。

3.3 杂质的确定

利格列汀工艺杂质主要包括反应起始物料、中间体及反应副产物等,但其反应副产物较难获得,笔者通过对副产物的制备及结构确证,分别对杂质 A、杂质 B 及杂质 C 进行研究,确定选用加校正因子的主成分自身对照法检测杂质 B 与 C,其他杂质按不加校正因子自身对照定量,该方法准确、可靠,为该药提供了切实可行的质控方法。

REFERENCES

- [1] DEACON C F, HOLST J J. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2010, 19(1): 133-140.
- [2] SCOTT L J. Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2011, 71(5): 611-624.
- [3] TAN F L, LIU X. New antidiabetes drug linagliptin: research advances [J]. *J Int Pharm Res(国际药学研究)*, 2013, 40(3): 286-294.
- [4] JOHANSEN O E, NEUBACHER D, EYNATTEN M V, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012(11): 3. Doi: 10.1186/1475-2840-11-3.
- [5] HUANG Z Y, HUANG J H, ZHAO Y H. Clinical pharmacology of a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-linagliptin [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2013, 32(8): 619-623.
- [6] OUYANG L H, PENG L B, ZENG X H, et al. New choice for type 2 diabetes mellitus linagliptin [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2013, 32(2): 92-97.
- [7] ECKHARDT M, LANGKOPF E, MARK M, et al. 8-(3-R-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methylquinazolin-2-ylmethyl)-3, 7-dihydropurine-2, 6-dione (BI1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(26): 6450-6453.
- [8] WAN Y, GUO H, CEN J D. Graphical synthetic routes of linagliptin [J]. *Chin J Pharm(中国药理学杂志)*, 2014, 45(11): 1093-1096.
- [9] JX20120110, 利格列汀片进口药品注册标准[S]. 2012: 1-3.

收稿日期: 2015-07-06

国产非 PVC 五层共挤输液用膜生产输液的可行性研究

孟玉芳(浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江 新昌 312500)

摘要: 目的 采用国产非 PVC 五层共挤输液用膜生产输液, 并对其可行性进行研究。方法 采用国产五层共挤输液用膜生产乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液, 通过提取试验、迁移试验和吸附试验等考察药品和包装材料的相容性。结果 国产五层共挤输液用膜中抗氧化剂、金属离子和苯乙烯量符合要求; 加速试验条件下乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中抗氧化剂、金属离子和苯乙烯量符合要求; 吸附试验、稳定性研究和渗透失水率均符合要求。结论 使用国产非 PVC 五层共挤输液用膜能生产出符合质量要求的输液, 具有可行性。

关键词: 国产非 PVC 五层共挤输液用膜; 相容性; 提取试验; 迁移试验; 吸附试验

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)04-0455-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.018

Feasibility Study on the Infusion Packaged with Domestic Non-PVC 5-layers Co-extruded Film

MENG Yufang(Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical, Xinchang 312500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the infusion packaged with domestic non-PVC 5-layers co-extruded film and perform feasibility study. **METHODS** The levofloxacin lactate and sodium chloride infusion packaged with domestic 5-layers co-extruded film was prepared, the compatibility between the drug products and packaging materials was performed by extraction test, migration test and adsorption test etc. **RESULTS** The content of antioxidant, metal ions and styrene in domestic 5-layers co-extruded film conformed to the requirements. The content of antioxidant, metal ions and styrene in levofloxacin lactate and sodium chloride infusion met the requirements under the accelerated testing condition. The results of adsorption test, stability test and water loss on permeation met the requirements. **CONCLUSION** It is feasible that the infusion packaged with domestic non-PVC 5-layers co-extruded film can be produced and meet the requirements.

KEY WORDS: domestic non-PVC 5-layers co-extruded film; compatibility; extraction test; migration test; adsorption test

作者简介: 孟玉芳, 女, 硕士, 高级工程师

Tel: (0575)86021680

E-mail: myf@xcpharma.com