

### 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

目前临床上使用的输液包装主要有玻璃瓶、塑料瓶(PP 或 PE)、软袋(PVC 和非 PVC)3 种形式。其中非 PVC 软袋输液具有制造简便、重量轻、运输方便、气密性好、化学惰性好、柔韧性好、可自主排液等特点,已被公认为最安全环保的输液包装形式<sup>[1]</sup>。非 PVC 五层共挤输液用膜由外向内的组成分别为多酯共聚物、乙烯甲基丙烯酸酯聚合物、聚乙烯、改性乙烯与丙烯聚合物。

国内生产非 PVC 软袋输液的多层共挤膜大多为进口的,进口膜质量稳定、价格较高,国产膜价格低廉但使用厂家不多。本文采用国产非 PVC 五层共挤膜生产乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液,并对其可行性进行研究,为国产膜的商业化使用提供参考。

### 1 仪器与试剂

SRD7000 制袋灌封机(长沙楚天科技有限公司); SHH-1000SD 药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂); CEM MARS5 微波消解仪(美国 CEM 公司); Agilent 1260 液相色谱仪、Agilent 7700X 电感耦合等离子体质谱仪、Agilent 7890A 气相色谱仪、Agilent 7697A 顶空进样器、Agilent 5975C 质谱仪均购自美国 Agilent。

五层共挤输液用膜(安徽双津实业有限公司,批号: M13032001、M13022101、M13041101); 聚丙烯接口(常州大冢怡康科技有限公司,批号: 201304022); 聚丙烯组合盖(常州大冢怡康科技有限公司,批号: 201303022)。抗氧剂 1010(东京化成工业株式会社,批号: IE4NMIN); 抗氧剂 330(批号: MKBF6188V)、抗氧剂 1076(批号: MKBH7224V)、抗氧剂 168(批号: MKBL6586V)、苯乙烯(批号: STBD1081V)均购自 SIGMA-ALDRICH; 元素标准溶液 A(安捷伦公司 Multi-element Calibration Standard 2A, 部件号 8500-6940); 元素标准溶液 B(安捷伦公司 Multi-element Calibration Standard-3, 部件号 8500-6948); 元素标准溶液 C(安捷伦公司 Multi-element Calibration Standard 2A-HG, 部件号 8500-6940-HG); 氘代苯乙烯(ACROS ORGANICS, 批号: A0328492); 液相和气相所用试剂均为色谱纯。

### 2 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液的制备

乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液规格为 100 mL, 左氧氟沙星 0.3 g, 氯化钠 0.9 g。将乳酸左氧氟沙星和氯化钠加入适量注射用水中, 搅拌

使其溶解, 加注射用水至处方量, 调节 pH 值至 4.5~5.5 制得溶液。采用 SRD7000 制袋灌封机, 上膜后经印字、袋焊接成型、接口焊接、灌装、组合盖焊接制得输液半成品。经灭菌、灯检、检漏和包装制得成品。

采用以上方法制得 3 批样品, 药品与膜包材相对应的批号分别为 LF3501-M13032001、LF3502-M13022101、LF3503-M13041101。

### 3 药品与包装材料相容性研究

根据国家食品药品监督管理局 2012 年印发的《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(试行)》(国食药监注[2012]267 号)进行相容性研究, 主要包括提取试验、迁移试验和吸附试验等。

#### 3.1 提取试验

五层共挤输液用膜添加剂成分主要为抗氧化剂、水滑石等, 提取试验考察的项目主要为抗氧化剂、金属离子和苯乙烯。

**3.1.1 五层共挤输液用膜中抗氧化剂 色谱条件:** 液相色谱仪为 Agilent 1260, 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub>(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 以乙腈-四氢呋喃-水(61:29:10)为流动相; 检测波长为 280 nm; 流速为 1.5 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量为 20 μL。

精密称取抗氧化剂 1010、330、1076、168 对照品各 12 mg 到 50 mL 量瓶中, 用二氯甲烷-乙腈(1:1)溶解稀释到刻度(相对应于样品中 0.3%)。精密称取抗氧化剂对照品适量, 用稀释剂溶解, 并定量稀释到抗氧化剂峰 S/N≥10 时为定量限。结果见表 1。

表 1 定量限

Tab. 1 Limit of quantitation

抗氧化剂	浓度/ μg·mL <sup>-1</sup>	对应于样 品中量/%	峰面积	峰高	信噪比
抗氧化剂 1010	0.902	0.001 1	4.319 76	0.221 550	12.3
抗氧化剂 330	0.608	0.000 8	4.327 84	0.239 615	13.3
抗氧化剂 1076	2.502	0.003 1	6.551 06	0.223 489	12.4
抗氧化剂 168	3.111	0.003 9	8.120 00	0.223 491	12.4

取五层共挤输液用膜, 用甲苯回流 1.5 h, 提取液处理后进行 HPLC 分析, 测定并折算出包材中抗氧化剂的含量, 结果见表 2。抗氧化剂的含量符合欧洲药典“3.1.6 聚丙烯用于注射剂和眼科制剂的容器和密封件”要求, 抗氧化剂 1010、抗氧化剂 330、抗氧化剂 1076、抗氧化剂 168 的限度均为≤0.3%<sup>[2]</sup>。

表 2 五层共挤输液用膜中抗氧化剂检测结果

Tab. 2 Results of antioxidant in the 5-layers co-extruded film

项目	指标要求/%	检测结果/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		
		M13022101	M13032001	M13041101
抗氧化剂 1010	$\leq 0.3$	4	6	5
抗氧化剂 330	$\leq 0.3$	未检出	未检出	未检出
抗氧化剂 1076	$\leq 0.3$	12	14	13
抗氧化剂 168	$\leq 0.3$	未检出	未检出	未检出

### 3.1.2 五层共挤输液用膜中镁、铝、二氧化硅

ICP-MS 参数设置：积分时间为 0.1~0.3 sec per point；峰模式为 Full Quant(3)；重复次数为 3；检测模式为 He mode；蠕动泵转速为  $6\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ；内标元素为  $^{45}\text{Sc}$ 、 $^{72}\text{Ge}$ 、 $^{209}\text{Bi}$ ；定量元素为  $^{27}\text{Al}$ 、 $^{28}\text{Si}$ 、 $^{24}\text{Mg}$ 。

稀释剂配制：移取 30 mL  $\text{HNO}_3$ ，加水稀释至 1 000 mL，混匀。

内标溶液配制：移取内标标准溶液(含 Bi、Ge、Sc 各  $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )25  $\mu\text{L}$ ，用稀释剂稀释至 25 mL，混匀。

空白溶液配制：取 500  $\mu\text{L}$  内标溶液，用稀释剂稀释至 50 mL，混匀。

重复测定空白溶液 10 次，测得元素浓度的 10 倍标准偏差所对应的浓度为定量限。具体数据见表 3。

表 3 定量限

Tab. 3 Limit of quantitation

测定次数	空白溶液中各元素浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	$^{24}\text{Mg}$	$^{27}\text{Al}$	$^{28}\text{Si}$
1	-0.029	0.096	0.753
2	-0.049	-0.014	0.857
3	-0.075	0.071	0.448
4	-0.026	0.027	0.281
5	-0.041	-0.028	-0.524
6	-0.038	-0.002	0.527
7	-0.042	0.061	-0.922
8	-0.043	0.019	-0.702
9	-0.022	0.069	-0.407
10	-0.075	0.002	0.634
平均	-0.044	0.030	0.095
标准偏差	0.018	0.042	0.663
定量限	0.18	0.42	6.63

取五层共挤输液用膜，在微波消解和硝酸的共同作用下使有机物变为二氧化碳和水，无机物和金属离子保留在消解液里，消解液经过处理后

进行 ICP-MS 分析，测定并折算出包材中镁、铝及二氧化硅的含量，结果见表 4。二氧化硅的限度为  $\leq 0.5\%$ ，水滑石的限度为  $\leq 0.5\%$ <sup>[2]</sup>，根据水滑石分子式折算后镁的限度为  $\leq 0.12\%$ ，铝的限度为  $\leq 0.04\%$ 。

表 4 五层共挤输液用膜中镁、铝、二氧化硅检测结果

Tab. 4 Results of magnesium, aluminum and silicon dioxide in the 5-layers co-extruded film

项目	指标要求/%	检测结果/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		
		M13022101	M13032001	M13041101
镁	$\leq 0.12$	5	5	5
铝	$\leq 0.04$	11	11	9
二氧化硅	$\leq 0.5$	82	88	76

### 3.1.3 五层共挤输液用膜中苯乙烯 色谱条件：

Agilent 7890 气相色谱质谱联用仪；Agilent DB-624 色谱柱(60 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 1.8  $\mu\text{m}$ )；起始柱温 45  $^{\circ}\text{C}$  保持 3 min，以  $8\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  升温到 90  $^{\circ}\text{C}$ ，保持 4 min，再以  $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  升温到 160  $^{\circ}\text{C}$ ，再以  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  升温到 220  $^{\circ}\text{C}$ ，保持 5 min；载气为氦气；流速为  $1.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ；进样口温度为 220  $^{\circ}\text{C}$ ；分流比为 1 : 5；顶空参数中，瓶温 150  $^{\circ}\text{C}$ ，定量环 160  $^{\circ}\text{C}$ ，传输线 170  $^{\circ}\text{C}$ ，平衡时间 40 min，进样 1 mL。质谱参数：离子源温度 230  $^{\circ}\text{C}$ ，四级杆温度 150  $^{\circ}\text{C}$ ；采集方式为 SIM， $m/z$  112, 104, 84, 78。

通过线性方程  $Y=0.008\ 99X+0.022\ 68$  计算苯乙烯的定量限为  $7\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

取五层共挤输液用膜，剪碎后置于顶空瓶中，加入氘代苯乙烯内标溶液后，在 150  $^{\circ}\text{C}$  下平衡 40 min 后顶空进样进行 GC-MS 分析，测定并折算出包材中苯乙烯的含量，3 批结果分别为 6, 7,  $7\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。符合多层共挤输液容器用口管 JBB-0005-2006 标准，苯乙烯限度为  $\leq 0.01\%$ 。

提取试验中，五层共挤输液用膜中抗氧化剂、金属离子及苯乙烯各项的检测值均符合规定，表明该种包材可以用于输液包装。

### 3.2 迁移试验

取批号为 LF3501-M13032001、LF3502-M13022101 及 LF3503-M13041101 的 3 批乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液进行加速试验，将样品在温度(40  $\pm$  2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度(75  $\pm$  5)%的条件下放置 6 个月，在第 1, 2, 3, 6 个月末分别取样检测。

#### 3.2.1 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中抗氧化剂

以乙腈-四氢呋喃-5%磷酸水溶液(63 : 30 : 7)为流

动相, 其他色谱条件同“3.1.1”项。

精密称取抗氧剂 1010、330、1076、168 对照品各 50 mg 到 50 mL 量瓶中, 用稀释剂(二氯甲烷-乙腈, 1:1)溶解稀释到刻度。精密称取抗氧剂对照品适量, 用稀释剂溶解, 并定量稀释到抗氧剂峰  $S/N \geq 10$  时为定量限。结果见表 5。

表 5 定量限

Tab. 5 Limit of quantitation

材料	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	注射液中浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	峰面积	峰高	信噪比
抗氧剂 1010	0.477 0	0.047 70	2.161 352	0.177 928	16.1
抗氧剂 330	0.331 2	0.033 12	2.120 478	0.183 279	16.6
抗氧剂 1076	1.236 9	0.123 69	3.094 655	0.179 511	16.2
抗氧剂 168	1.500 3	0.150 03	2.950 018	0.147 286	13.3

乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液经过处理后进行 HPLC 分析, 测定并折算出乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中抗氧剂的含量。根据美国环保局网站公布的抗氧剂 1010<sup>[3]</sup>、抗氧剂 330<sup>[4]</sup>、抗氧剂 1076<sup>[5]</sup>、抗氧剂 168<sup>[6]</sup>的毒理数据和 ICH Q3《残留溶剂》中人体每日允许最大暴露量计算得出抗氧剂 1010 和抗氧剂 1076 的限度为  $\leq 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 抗

表 6 定量限

Tab. 6 Limit of quantitation

序号	空白溶液中各元素浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$								
	<sup>24</sup> Mg	<sup>27</sup> Al	<sup>53</sup> Cr	<sup>63</sup> Cu	<sup>111</sup> Cd	<sup>118</sup> Sn	<sup>137</sup> Ba	<sup>208</sup> Pb	<sup>202</sup> Hg
1	-0.107	-0.299	-0.059	0.069	-0.001	0.013	0.000	-0.006	0.004
2	-0.127	-0.322	-0.040	0.073	0.001	0.006	0.015	-0.007	0.003
3	-0.122	-0.341	-0.055	0.082	0.000	0.010	0.007	-0.009	0.005
4	-0.116	-0.326	-0.061	0.059	0.000	0.004	0.012	-0.010	0.004
5	-0.105	-0.072	-0.065	0.071	0.000	0.007	0.011	-0.008	0.004
6	-0.100	-0.290	-0.043	0.072	0.000	0.009	0.013	-0.012	0.004
7	-0.089	-0.272	-0.016	0.087	0.000	0.006	0.012	-0.013	0.006
8	-0.097	-0.312	-0.045	0.076	-0.001	0.004	0.005	-0.008	0.005
9	0.128	-0.261	-0.043	0.067	-0.001	0.006	0.011	-0.011	0.005
10	-0.101	-0.299	-0.014	0.066	0.000	0.008	0.009	-0.012	0.006
平均	-0.084	-0.279	-0.044	0.072	0.000	0.007	0.010	-0.010	0.005
标准偏差	0.076	0.077	0.018	0.008	0.001	0.003	0.005	0.003	0.001
定量限	0.760	0.770	0.180	0.080	0.010	0.030	0.050	0.030	0.010

乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液经过处理后进行 ICP-MS 分析, 测定并折算出乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中金属离子(镁、铝、铬、铜、镉、锡、钡、铅、汞)的含量。镁、铝的限度根据世界卫生组织规定的每日摄入量和成人体质量折算得出为  $\leq 100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。铬、铜、镉、锡、钡、铅、汞的限度以《元素杂质指南》作为参考, 铬的限度为  $\leq 11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 铜的限度为  $1.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 镉的限度为  $0.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 锡的限度为  $\leq 6.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 1 d

氧剂 330 和抗氧剂 168 的限度为  $\leq 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

结果表明, 抗氧剂 1010、抗氧剂 330、抗氧剂 1076、抗氧剂 168 均未检出。

**3.2.2** 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中的金属离子(镁、铝、铬、铜、镉、锡、钡、铅、汞) ICP-MS 参数设置: 积分时间为 0.1~0.3 sec per point; 峰模式为 Full Quant(3); 重复次数为 3; 检测模式为 He mode; 蠕动泵转速为  $6 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 内标元素为 <sup>45</sup>Sc、<sup>72</sup>Ge、<sup>159</sup>Tb、<sup>175</sup>Lu、<sup>209</sup>Bi; 定量元素为 <sup>24</sup>Mg、<sup>27</sup>Al、<sup>53</sup>Cr、<sup>63</sup>Cu、<sup>111</sup>Cd、<sup>118</sup>Sn、<sup>137</sup>Ba、<sup>208</sup>Pb、<sup>202</sup>Hg。

稀释剂: 移取 30 mL HNO<sub>3</sub>, 加水稀释至 1 000 mL, 混匀。

内标溶液: 移取内标标准溶液(含 Bi、Ge、Lu、Sc、Tb 各  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )25  $\mu\text{L}$ , 用稀释剂稀释至 25 mL, 混匀。

空白溶液: 取 500  $\mu\text{L}$  内标溶液, 用稀释剂稀释至 50 mL, 混匀。

重复测定空白溶液 10 次, 测得元素浓度的 10 倍标准偏差所对应的浓度为定量限。具体数据见表 6。

给药量按照 10 mL 注射液计算而得<sup>[8]</sup>。

结果表明乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中金属离子(镁、铝、铬、铜、镉、锡、钡、铅、汞)的含量均  $\leq 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 均符合要求。

**3.2.3** 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中苯乙烯顶空参数: 瓶温 150  $^{\circ}\text{C}$ , 定量环 160  $^{\circ}\text{C}$ , 传输线 170  $^{\circ}\text{C}$ , 平衡时间 40 min, 进样 1 mL, 其他色谱和质谱条件同“3.1.3”项。

内标溶液: 取 1.0 mL 内标贮备液, 用甲醇稀

释 100.0 mL。

对照溶液: 取 1.0 mL 内标贮备液, 加入 1.0  $\mu\text{L}$  苯乙烯, 用甲醇稀释到 100.0 mL, 取 20  $\mu\text{L}$  该溶液到装有 5.0 mL 水的 20 mL 顶空瓶中, 封盖。

取对照溶液, 用内标溶液定量稀释后, 取 20  $\mu\text{L}$  到装有 5.0 mL 水的顶空瓶中, 进样, 苯乙烯  $S/N \geq 10$  为定量限。

当  $S/N$  为 14.6 时, 测得苯乙烯的定量限为 2 ng, 对应于样品中量  $0.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

取提取液置于顶空瓶中, 加入氘代苯乙烯内标溶液后, 在  $80^\circ\text{C}$  下平衡 40 min 后顶空进样进行 GC-MS 分析, 测定并折算出提取液中苯乙烯的含量。苯乙烯的限度根据欧盟药品评价管理局推荐的遗传毒理学关注阈值(threshold of toxicology concern, TTC)为计算限度, 遗传毒性致癌物的 TTC

为  $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ , 给药量按  $100 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$  注射液计算, 折合成限度为  $15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结果表明, 苯乙烯均未检出。

迁移试验中抗氧化剂、金属离子、苯乙烯各项目的检测值均符合要求, 表明国产五层共挤输液用膜在乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中的浸出物不会改变制剂产品质量, 两者具有良好的相容性。

### 3.3 吸附试验和药品稳定性研究

取批号为 LF3501-M13032001、LF3502-M13022101 及 LF3503-M13041101 的 3 批乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液进行加速试验, 放置条件温度( $40 \pm 2$ ) $^\circ\text{C}$ 、相对湿度( $25 \pm 5$ )%, 并于第 1, 2, 3, 6 个月取样参照国家食品药品监督管理局 YBH0481 2008《乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液》标准进行检测, 结果见表 7。

表 7 吸附试验和药品稳定性研究结果

Tab. 7 Results of adsorption test and stability test

项目	指标要求	批号	检测结果				
			0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
性状	淡黄绿色的澄明液体	LF35011	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
		LF3502	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
		LF3503	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
pH 值	3.5~5.5	LF3501	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0
		LF3502	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0
		LF3503	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0
有关物质	$\leq 0.5\%$	LF3501	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		LF3502	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		LF3503	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
氯化钠	90.0%~110.0%	LF3501	99.8%	100.5%	101.4%	103.2%	103.8%
		LF3502	100.2%	100.9%	102.3%	103.7%	104.2%
		LF3503	100.1%	100.7%	101.8%	102.5%	103.8%
左氧氟沙星	93.0%~107.0%	LF3501	100.6%	100.6%	101.8%	102.4%	102.9%
		LF3502	100.3%	100.7%	101.1%	101.5%	103.0%
		LF3503	100.1%	101.5%	100.9%	101.8%	102.8%

6 个月的加速试验检测项目均符合要求, 表明采用国产五层共挤输液用膜生产的乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液质量稳定, 药液中的主药成分没有被包材吸附, 两者具有良好的相容性。随着放置时间延长, 左氧氟沙星与氯化钠含量逐渐增高但符合质量要求。结合渗透失水率结果, 左氧氟沙星与氯化钠含量增高是由于渗透失水引起的, 数据波动属正常。

### 3.4 渗透失水率

将样品在温度( $40 \pm 2$ ) $^\circ\text{C}$ 、相对湿度( $25 \pm 5$ )% 的条件下放置 3 个月, 在第 1, 2, 3 个月末取出称重, 计算与 0 个月相比的重量减小百分率, 结

果见表 8。根据 ICH Q1A(R2)《新原料药和制剂的稳定性试验指导原则》规定, 包装在半渗透容器中的制剂, 在加速试验条件下放置 3 个月, 水蒸气透过量 <5% 可认为没有明显变化<sup>[9]</sup>。

表 8 渗透失水率研究结果

Tab. 8 Results of water loss on permeation

项目	指标要求	批号	检测结果/%		
			1 个月	2 个月	3 个月
失水率	<5.0%	LF3501	1.3	2.2	3.6
		LF3502	1.2	2.3	3.8
		LF3503	1.2	1.9	2.7

在加速试验条件下放置 3 个月, 渗透失水率没有明显变化, 表明该包材可用于输液包装。

#### 4 讨论

本实验表明, 国产非 PVC 五层共挤膜与乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液具有良好的相容性, 使用国产非 PVC 五层共挤膜能生产出符合质量要求的注射液, 具有可行性。而国产膜的价格比进口膜低 25%~30%, 这对于输液生产企业大幅度降低生产成本具有积极参考意义。

#### REFERENCES

- [1] 王庆芬, 田君鹏, 陈根光, 等. 非 PVC 多层共挤膜在输液生产工艺中若干问题探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3): 146.
- [2] EP 7.5 [S]. 2012: 4486-4489.
- [3] Ciba Specialty Chemicals Corporation. IRGANOX 1010 [EB/OL]. United States Environmental Protection Agency,

- February 2001 [2015-09-12]. <http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/cibaspec/c12667b1rs.pdf>.
- [4] Ciba Specialty Chemicals And Albemarle Corporation. Test plan for IRGANOX 1330/ETHANOX 330 [EB/OL]. United States Environmental Protection Agency, 2006-11-14 [2015-09-12]. <http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/cibaspec/12667b2.pdf>.
- [5] Ciba Specialty Chemicals Corporation. IRGANOX 1076 [EB/OL]. United States Environmental Protection Agency, May 2000 [2015-09-12]. <http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/irganeth/c15483.pdf>.
- [6] Ciba Specialty Chemicals Corporation. IRGAFOS 168 [EB/OL]. United States Environmental Protection Agency, February 2001 [2015-09-12]. <http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/cibaspec/c12667b3rs.pdf>.
- [7] ICH Q3D: Guideline for elemental impurities [S]. 2013: 23-23.
- [8] ICH Q3C (R5) on impurities: Guideline for residual solvents [S]. 2011: 17-19.
- [9] ICH Q1A (R2): Stability testing of new drug substances and products [S]. 2003: 8-9.

收稿日期: 2015-10-01

## 斜体的适用场合

- (1) 数学变量符号, 如  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$  等; 变动附标如  $\sum_{i=1}^n a_i$  中的  $i$  与  $n$ 。
- (2) 点  $A$ 、线段  $AB$  及弧  $CD$ 。
- (3) 坐标图中的原点  $O$  及  $x$ ,  $y$ ,  $z$  轴。
- (4) 函数符号  $f$ ,  $g$ ,  $D$ ,  $N$ ,  $F$ ,  $E$  等。
- (5) 物理量符号, 如  $p$ ,  $P$ ,  $V$ ,  $T$ ,  $\eta$ ,  $I$ ,  $R$ ,  $S$  等。

(6) 化合物英文名称、缩写符号或少数中文名称前表示位置、异构方式、结合方式等意义的词汇。如  $n$ - (正),  $i$ - (异),  $cis$ - (顺式),  $trans$ - (反式),  $o$ - (邻),  $m$ - (间),  $p$ - (对),  $sec$ - (仲),  $tert$ - 或  $t$ - (叔),  $sym$ - (对称, 均),  $unsym$ - (不对称, 偏),  $d$ - (右旋),  $dl$ - (外消旋),  $l$ - (左旋)、(E)-苯甲醛肟中的  $E$ 、(Z)-2-甲基-2-丁烯酸中的  $Z$ 、(R)-甘油醛中的  $R$ 、(S)-甘油-1-甲醚中的  $S$  等。

(7) 化合物名称中表示与特定原子相连的符号。如  $N$ - (与氮原子连接, 大斜),  $O$ - (与氧原子连接, 大斜),  $S$ - (与硫原子连接, 大斜) 等。

(8) 化学命名中表示基团位置的  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\omega$ -, 稠环化合物中母体各边编号用  $a$ ,  $b$ ,  $c$  等表示。

(9) 配合物配体中的  $\pi$  键以及配体名称前所冠的词头  $\eta$ -,  $\sigma$ - 均为斜体。

(10) 其他有关学科中的有关符号。如  $\beta$ -相,  $\gamma$ -结构等。晶体中平面与方向的符号, 如米勒指数  $h_1$ ,  $h_2$ ,  $h_3$  或  $h$ ,  $k$ ,  $l$ 。

(11) 生物分类学中表示属名和种名的拉丁字母。这在动物学、植物学、微生物学、中草药和病名中较为常见。