

SEM-EDS 解析药物对玻璃注射剂瓶内表面的侵蚀程度

陈超¹, 史沛², 程磊¹, 訾晓伟¹, 王国勤², 俞辉^{1*} (1.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重点实验室, 杭州 310051; 2.安徽省食品药品检验研究院, 合肥 230051)

摘要: 目的 研究碱性药物对直接接触的低硼硅玻璃注射剂瓶内表面的侵蚀情况, 考察药品包装材料与药物的相容性。方法 采用扫描电镜观察灌装注射用帕瑞昔布钠的低硼硅玻璃注射剂瓶内表面, 并结合 X 射线能谱仪确证侵蚀部位。结果 通过对低硼硅玻璃注射剂瓶内表面的扫描电镜图的研究, 显示阳性对照样品能较好区分不同的侵蚀程度, 加速试验的各时期样品均未发生明显侵蚀现象。结论 扫描电镜结合 X 射线能谱仪能直观显示低硼硅玻璃注射剂瓶内表面结构被接触药物侵蚀的程度, 可作为药包材和药物相容性的评价依据。

关键词: SEM-EDS; 扫描电镜; X 射线能谱仪; 低硼硅玻璃注射剂瓶; 注射用帕瑞昔布钠; 侵蚀; 药包材

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)12-1792-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.008

引用本文: 陈超, 史沛, 程磊, 等. SEM-EDS 解析药物对玻璃注射剂瓶内表面的侵蚀程度[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1792-1796.

Analysis of the Corrosion Degree of Drugs on the Inner Surface of Glass Injection Bottle by SEM-EDS

CHEN Chao¹, SHI Pei², CHENG Lei¹, ZI Xiaowei¹, WANG Guoqin², YU Hui^{1*} (1.Zhejiang Insititute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Provincial, Hangzhou 310051, China; 2.Anhui Insititute for Food and Drug Control, Hefei 230051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of alkaline drugs on the inner surface of direct contact borosilicate glass bottles, and investigate the compatibility of pharmaceutical packaging and drugs. **METHODS** The inner surface of low borosilicate glass injection bottle filling Parecoxib Sodium for Injection was observed by scanning electron microscopy, and combined with X-ray spectrometer confirmed erosion position. **RESULTS** Based on the scanning electron microscope (SEM) study of the inner surface of low borosilicate glass injection bottle, showed that the positive control sample was able to distinguish different erosion degrees, and no obvious erosion occurred in the samples in each period of the accelerated test. **CONCLUSION** Scanning electron microscope combined with X-ray spectrometer can visually show the extent of the erosion of the inner surface structure of low borosilicate glass injection by contact drug, and can be used as the basis for evaluating the compatibility of pharmaceutical packaging and drugs.

KEYWORDS: SEM-EDS; scanning electron microscope; X-ray spectrometer; low borosilicate glass injection bottle; Parecoxib sodium for injection; corrosion; pharmaceutical packaging

玻璃具有优良的化学稳定性, 高阻隔性, 易高温消毒, 价格低廉, 对环境友好等优点^[1-2], 是药品包装的主要材料之一, 广泛应用于注射剂、粉针剂、生化药、血液制品、口服液等剂型^[3]。但是在玻璃与药物接触的过程中, 也会产生一系列问题, 诸如碱性物质析出、玻璃分层、微粒脱片等^[4-6]。

在注射剂包装上, 国际主要以中性硼硅玻璃为主, 而中国主要还是以低硼硅玻璃为主, 这是我国在特定的技术和市场条件下成长起来的, 其原料成本和化学稳定性均低于中性硼硅玻璃, 尤其在耐碱性方面, 存在着一定的安全风险^[7-8]。玻

璃注射剂瓶表面被侵蚀的过程, 一般理解为玻璃非均一性表面中可溶性物质(碱、硼等)与药物接触时被溶出。微粒或脱片会引起患者血栓栓塞、组织坏死、中风、肾衰竭、心肌缺血甚至死亡^[9]。注射剂中存在玻屑的问题日益增多, 已引发了全球范围内诸多召回事件, 如 2010 年美国 Amgen 公司由于可能存在的玻璃脱片, 召回了约 3 000 万支玻璃小瓶。

碱性溶液中, OH⁻吸附住玻璃表面的各种阳离子。同时 OH⁻也能直接破坏硅氧骨架, 使 Si-O 键断裂, 网络解体产生-Si-O-, 变成硅酸离子, 或与

基金项目: 国家药典委员会药品医疗器械审评审批制度改革专项课题(ZG2017-6-03)

作者简介: 陈超, 男, 高级工程师 Tel: (0571)87180328 E-mail: chenchao@zjyj.org.cn *通信作者: 俞辉, 男, 主任药师 Tel: (0571)86456586 E-mail: ybc@zjyj.org.cn

吸附在玻璃表面上的阳离子形成硅酸盐,并逐渐溶解于碱液中。若溶液非缓冲体系,pH值将会下降。当超过了溶解限度,就会生成肉眼看不见的微粒。碱对玻璃的侵蚀过程不会生成硅胶保护膜,所以侵蚀会不断进行下去。水侵蚀的一种方式溶液中的水分子直接作用于玻璃中的硅氧骨架,富含硅的“表皮”层由于水合作用不断增厚,发生溶蚀,生成硅酸,增厚的片层不断脱落而形成脱片。反应机制: $-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-+\text{H}_2\text{O}\rightarrow 2(-\text{Si}-\text{OH})$; $-\text{Si}-\text{OH}+3\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{Si}(\text{OH})_4+3\text{H}^+$ 。另一种方式是水对玻璃骨架结构中某些碱金属离子(如 Na^+)的浸出,即离子交换反应,由于碱金属离子的不断浸出,玻璃网络骨架结构变得疏松,溶蚀过程也就不断进行。反应机制: $-\text{Si}-\text{O}-\text{Na}^++\text{H}_3\text{O}^+\rightarrow-\text{Si}-\text{OH}+\text{Na}^++\text{H}_2\text{O}$; $-\text{Si}-\text{O}-\text{Na}^++\text{H}_2\text{O}\rightarrow-\text{Si}-\text{OH}+\text{Na}^++\text{OH}^-$ 。

注射用帕瑞昔布钠为注射用无菌粉末,主要成分帕瑞昔布钠的化学名称为*N*-{[4-(5-甲基-3-苯基-4-异恶唑基)苯基]磺酰基}丙酰胺钠盐,分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$,分子量为392.41。辅料主要为磷酸氢二钠七水合物、磷酸和(或)氢氧化钠。帕瑞昔布钠为选择性环氧酶-2(COX-2)抑制剂,用于手术后疼痛的短期治疗,一般通过静脉注射(IV)或肌肉注射(IM)给药^[10]。帕瑞昔布钠和辅料磷酸氢二钠七水合物、氢氧化钠等碱性化合物,长期接触过程中会对低硼硅玻璃注射剂瓶内表面产生侵蚀。帕瑞昔布钠粉末与玻璃内表面的接触面积有限,但是配制成溶液时,会形成较大风险。考察其内表面的侵蚀程度可以评估注射剂瓶与注射用帕瑞昔布钠的相容性状况^[11-12]。

扫描电子显微镜和X射线能谱仪是现代材料分析领域比较常见的2种分析设备,组合在一起使用功能非常强大,既能观察注射剂瓶内表面的形貌,又能同时对微区进行成分分析^[13-14]。

本研究采用扫描电镜观察灌装注射用帕瑞昔布钠的低硼硅玻璃注射剂瓶内表面,并结合X射线能谱仪确定侵蚀部位,考察药品包材与药物的相容性。

1 仪器与试剂

S-3700N 扫描电子显微镜(日本 HITACHI 公司); XFlash 6130 能谱仪(德国 Bruker 公司); SevenExcellence S400 pH 计(METTLER TOLEDO 公司); MLS-3750 高压蒸气灭菌器(日本 SANYO

公司); UF55plus 电热干燥箱(德国 MEMMERT 公司); KMF240 恒温恒湿箱(德国 Binder 公司); ISOMET1000 切割机(美国 BUEHLER 公司); 低硼硅玻璃管制注射剂瓶(成都平原尼普洛药业包装有限公司,批号:15041701/150315); 注射用帕瑞昔布钠(杭州澳亚生物技术有限公司,批号:17022125;规格:40 mg)。

2 方法

2.1 注射剂瓶阳性对照样品的制备

侵蚀液参考依据:《国家药包材标准》低硼硅玻璃安瓿(YBB00332002-2015)附件三安瓿耐碱性试验方法^[15]。

取低硼硅玻璃注射剂瓶数个,用纯化水冲洗3次,置电热干燥箱中330℃干燥5 min,烘干后自然冷却至室温。分别灌装标示容量(7 mL)的 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液和 $0.0075\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液作为侵蚀液,将同批覆膜丁基橡胶塞和抗菌药物瓶用铝塑组合盖密封。将上述样品置高压蒸汽灭菌器中,121℃分别处理0,1,2,4,6,8 h。制备2组不同浓度侵蚀液($0.1, 0.0075\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液)的无脱片到脱片逐渐严重的系列对照样品瓶。

2.2 扫描电镜观察注射剂瓶阳性对照样品

取阳性对照样品瓶,用切割机制成直径约1 cm 样品小块,超声清洗1 min,置称量瓶中(防止样品表面落灰),于电热干燥箱中105℃干燥60 min,取切割好的样品块,用导电胶固定于样品台上,表面喷铂金涂层后,在扫描电子显微镜-X射线能谱仪样品台上进行观察,记录不同放大倍数图像。

2组不同浓度侵蚀液($0.1, 0.0075\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液)于121℃分别处理0,1,2,4,6,8 h,结果显示,用 $0.0075\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液作为侵蚀液的系列阳性对照品脱片现象不明显,只有处理8 h 的样品有部分侵蚀的情况,无法形成有效的梯度侵蚀程度系列样品。从 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液处理1,2 h 的阳性样品来看,侵蚀尚未形成;而处理4,6 h 的阳性样品瓶,侵蚀已非常明显,玻璃表面整体形成了较为规则的坑洞;而 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液处理8 h 的阳性样品瓶则已经有大面积的脱片脱落的现象,形成了良好的预期效果,说明用 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液作为侵蚀液能很好区

分不同处理时长的样品, 形成从无脱片到脱片逐渐严重的系列对照样品瓶。结果见图 1。

2.3 X 射线能谱仪分析侵蚀部位表面的元素组成
取 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液处理 8 h 的样品块, 选取扫描电镜观察下侵蚀程度严重区(编号 377)和

周边无明显侵蚀区(编号 378)分别录制 X 射线能谱图。图谱显示, 2 个区域主要元素成分比例接近, 基本判定 2 个区域的物质均为玻璃, 排除了 377 区域为 NaOH 或其他物质附着的可能。结果见图 2 和表 1。

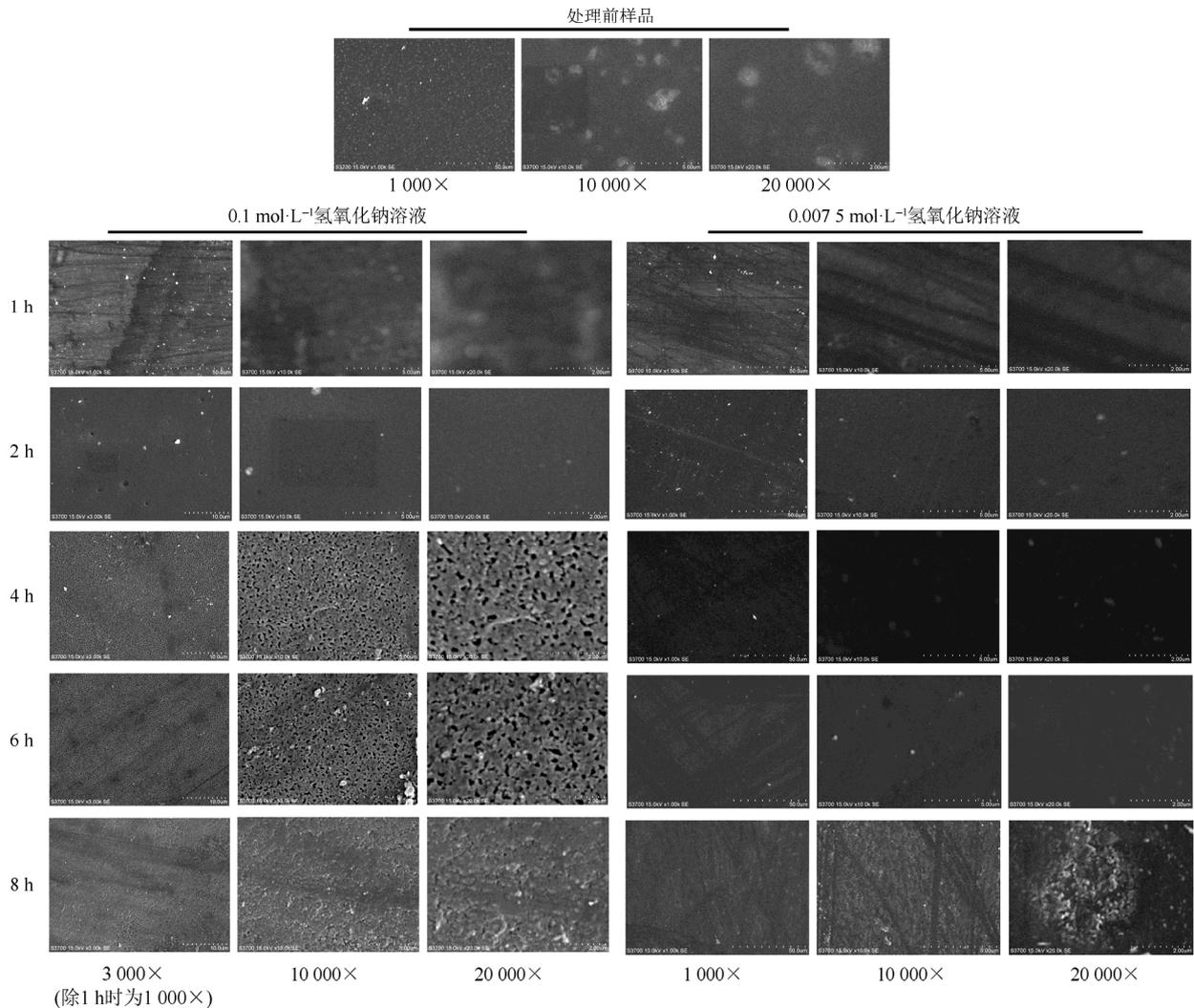


图 1 扫描电子显微镜-X 射线能谱仪检测的图像结果

Fig. 1 Image result of SEM-EDS

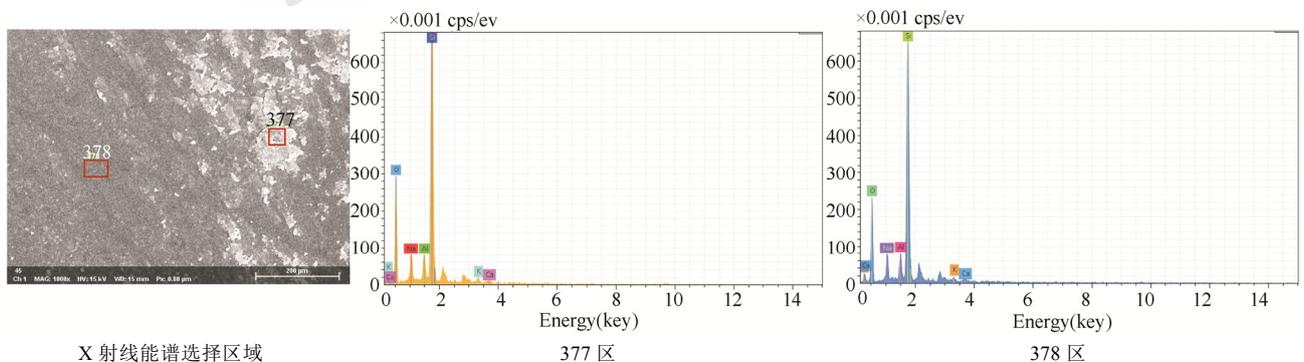


图 2 X 射线能谱选择区域及其相应的 X 射线能谱图

Fig. 2 X-ray energy spectrum selection region and its corresponding X-ray energy spectrum

表 1 元素归一化质量比较表

Tab. 1 Table of normalized mass of elements

元素	原子数	377 区		元素	原子数	378 区	
		原子/归一化质量/%	归一化质量/%			原子/归一化质量/%	归一化质量/%
O	8	56.95	43.12	O	8	54.06	40.42
Na	11	4.07	4.43	Na	11	4.92	5.28
Al	13	2.83	3.61	Al	13	3.76	4.74
Si	14	34.70	46.12	Si	14	36.05	47.32
K	19	0.96	1.78	K	19	0.84	1.53
Ca	20	0.49	0.94	Ca	20	0.38	0.71
合计		100.00	100.00	合计		100.00	100.00

2.4 扫描电镜观察注射剂瓶加速试验的样品

依照药品说明书要求：40 mg 注射用帕瑞昔布钠用 2 mL 溶剂溶解，比较 0.9%氯化钠溶液、5%葡萄糖注射液和 0.45%氯化钠-5%葡萄糖注射液 3 种溶剂。选取离子强度最大的 0.9%氯化钠溶液作为试验溶剂。

取药品(批号：17022125)进行加速试验(试验条件：正置，温度 40 °C，相对湿度 90%)，0，1，2，3，6 月正置样品，加入 0.9%氯化钠溶液 2 mL 溶解，25 °C 放置 24 h，倒空后用纯化水冲洗 3 次。用切割机制成直径约 1 cm 的样品小块，用无水乙醇冲洗表面，晾干后表面喷金，并用导电胶黏贴在扫描电子显微镜-X 射线能谱仪样品台上进行观察，记录不同放大倍数图像，结果见图 3。

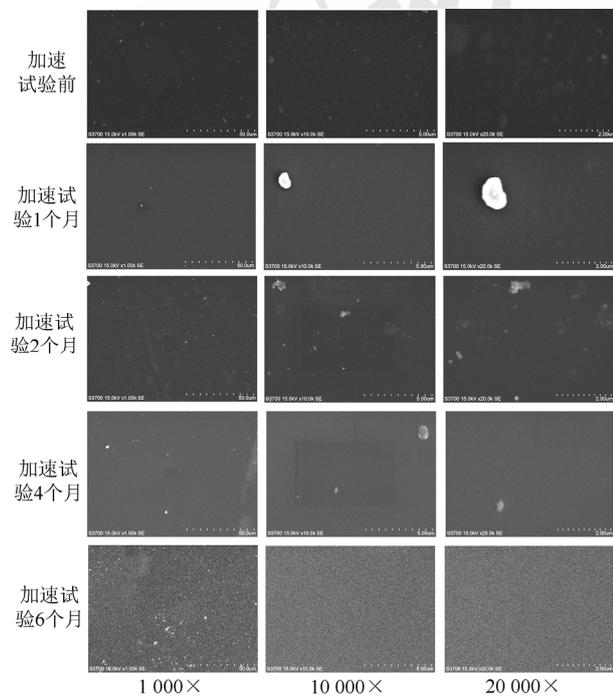


图 3 加速试验前后的扫描电镜图

Fig. 3 Scanning electron micrograph before and after accelerated test

结果显示，实际样品在经过药物加速试验后，各个时期的低硼硅玻璃注射剂瓶基体内表面在全局光照射下均未见凹陷腐蚀坑形貌，其中某些图中部分斑块为玻璃制作过程中原始表面的缺陷，因为碱液侵蚀一般不会呈现局部的情况，因此推断低硼硅注射剂瓶内表面和注射用帕瑞昔布钠长期接触下难以发生明显侵蚀现象。

3 讨论

研究低硼硅玻璃注射剂瓶被药品侵蚀的程度，不能主观来判定，必须采用与已知侵蚀程度的阳性对照样品瓶进行比较。因此本研究采用一定浓度的碱液、不同条件制备侵蚀程度不同的阳性对照样品瓶，采用比照的方法，直观判断实际样品经过加速试验后的侵蚀程度。低硼硅玻璃注射剂瓶包装注射用帕瑞昔布钠，作为目前市场上使用量较大的玻璃注射剂瓶灌装注射用无菌粉末的包装形式，具有很好的代表性。

药用玻璃容器产生脱片的倾向与很多条件有关，包括药物种类、药物剂型、药物处方、药品生产工艺、贮存条件，以及盛装药品的时间长短。特别是碱性药物、液体制剂、高温灭菌生产工艺、贮存温度高、药物有效期长的情况，将加速玻璃脱片的产生。

在实际扫描电镜观察中，会发现假阳性的现象。这一部分是玻璃瓶在烧制过程中，热熔玻璃液滴溅到玻璃管壁，冷却凝结而成的烧结物；另一部分是在玻璃内壁附着的异物，包括灰尘、未洗净的侵蚀液结晶等。采用 X 射线能谱仪对侵蚀部位和周边基体部位的元素构成进行分析，是最理想便捷的检测手段。当两者的元素构成比例基本一致时，表明为同一种物质，则可以认为是由侵蚀造成的玻璃表面异象；当两者的元素比例构成不一致时，表明不是同一种物质，则可认为只是附着在玻璃表面的异物造成的假阳性。

研究药用玻璃容器脱片产生，是评估药物和药包材相容性的一部分，对药物的稳定性研究起指导作用。可以采用染色法、不溶性微粒检测，ICP-MS 测定药液硼硅元素比例等方法^[16-17]，这些方法均是间接判定，而扫描电镜结合 X 射线能谱仪能直观判定脱片的产生，是一种高效精准的分析手段。

本研究结果显示，扫描电镜结合 X 射线能谱仪能直观显示低硼硅玻璃注射剂瓶内表面结构被

接触药物侵蚀的程度, 可作为药包材和药物相容性的评价依据。

REFERENCES

- [1] KE X W, ZHAO H. Discussion on the packaging of medicines [J]. Pack Eng(包装工程), 2002, 23(5): 125-127.
- [2] HUANG W Z, DENG M, ZHANG Q M, et al. Compatibility between Compound Fengshining injection and low borosilicate glass ampoule [J]. Pharm Tody(今日药学), 2016, 26(2): 95-99, 104.
- [3] CHEN C, ZI X W, JIN L, et al. Discussion on the rationality of sampling rules for pharmaceutical packaging based on national standards [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(10): 1482-1484.
- [4] YE Y B, XU H, XIE X Y, et al. Resech progress on compatibility between chemical injection and pharmaceutical glass [J]. Guangzhou Chem Indust(广州化工), 2016, 44(12): 50-52.
- [5] FANG M, QU Y N, XU H, et al. Analysis on the compatibility between pharmaceutical glass container and injection [J]. China Med Device Inf(中国医疗器械信息), 2017, 23(9): 28-29.
- [6] LI Y, ZHANG Y L. Delamination propensity of pharmaceutical glass containers treated with different extraction media by accelerated testing [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2015, 46(3): 293-298.
- [7] LI X G, LI Z R, ZHAO Z G, et al. Understanding drug supervision and management of the injection of pharmaceutical glass packaging [J]. Drug Eval(药品评价), 2013, 10(6): 6-8.
- [8] 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, 18(5): 23-27.
- [9] 张芳艳, 赵欣欣, 余萍. 药品包装材料存在的问题及其对用药安全的影响[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 10-12.
- [10] HUANG F J, WU S, WANG P H, et al. Safety evaluation of parecoxib sodium for injection [J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2017, 40(8): 1090-1093.
- [11] SONG Y J, PU X F, ZHU P, et al. Study on the compatibility of generic drug-parecoxib sodium for injection with its packing materials [J]. J Pharm Res(药学研究), 2016, 35(4): 226-229.
- [12] 国家食品药品监督管理总局关于发布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)的公告[OL]. Beijing, SFDA, 2015, <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/126004.html>. 2015-07-28/2016-01-22.
- [13] CHEN S. Application of the SEM-EDS technology in the field of surface component analysis [D]. Hangzhou: Hangzhou Dianzi University, 2015.
- [14] DONG J X. Analytical Methods for Material [M]. Beijing: Higher Education Press, 2014.
- [15] 国家药典委员会. 国家药包材标准[S]. 2015.
- [16] LI Y, ZHANG Y L. Research status of the inner surface durability of glass containers for pharmaceutical use [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2014, 45(12): 1186-1191.
- [17] LIU X L, ZHANG X C, LAN J. Determination of silicon and boron migration in compatibility experiment of pharmaceutical glass container for packaging [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(11): 2024-2027.

收稿日期: 2018-05-14
(本文责编: 曹粤锋)