

复方氯化钠注射液生产管道中 15 种元素迁移量测定

聂蕾¹, 白桦芳², 张欢², 刘颖玲¹, 陈水廷¹ (1.云南省医疗器械检验研究院, 昆明 650106; 2.昆明医科大学, 昆明 650504)

摘要: 目的 研究复方氯化钠注射液生产管道中 Pt, Fe, Mn, Cr, Mo, Cd, Pb, As, Hg, Co, Ni, V, Cu, Sb, P 共 15 种元素迁移量的测定方法并评价其安全性。方法 采用 ICP-MS 测定, 射频功率 1 550 W; 蠕动泵泵转速 40 r·min⁻¹; 雾化室温度 2.7 °C; 采样深度 5 mm; 冷却气流速 14 L·min⁻¹; 辅助气流速 0.800 0 L·min⁻¹。结果 各元素线性系数 r 为 0.998 8~0.999 9, 加样回收率为 75%~120%, 仪器精密度 RSD 为 1.3%~8.5%, 重复性 RSD 为 2.2%~15.0%。15 种元素实际每日摄入量均小于每日允许暴露量(permitted daily exposure, PDE)。结论 建立的方法操作简便、结果可靠, 可用于复方氯化钠注射液生产管道中 15 种元素迁移量测定。

关键词: 复方氯化钠注射液; 电感耦合等离子体质谱; 生产管道; 迁移量测定

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2109-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.011

引用本文: 聂蕾, 白桦芳, 张欢, 等. 复方氯化钠注射液生产管道中 15 种元素迁移量测定[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2109-2113.

Determination of Migration of 15 Elements in Production Pipeline of Compound Sodium Chloride Injection

NIE Lei¹, BAI Huafang², ZHANG Huan², LIU Yingling¹, CHEN Shuiting¹ (1.Yunnan Province Medical Instrument Testing Research Institute, Kunming 650106, China; 2.Kunming Medical University, Kunming 650504, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the migration of 15 elements(Pt, Fe, Mn, Cr, Mo, Cd, Pb, As, Hg, Co, Ni, V, Cu, Sb and P) in the Compound Sodium Chloride injection from its production pipeline and to evaluate its safety. **METHODS** ICP-MS was used to perform the analysis. The radio frequency power was 1 550 W; the speed of the peristaltic pump was 40 r·min⁻¹; the temperature of the atomization chamber was 2.7 °C; the sampling depth was 5 mm; the cooling airflow speed was 14 L·min⁻¹ and the auxiliary airflow velocity was 0.800 0 L·min⁻¹. **RESULTS** The r of 15 elements was 0.998 8~0.999 9; the recovery rate was 75%~120%; the RSD of the precision experiment of instrument was 1.3%~8.5%; the RSD of the repetitive experiment was 2.2%~15%; and the daily intake of 15 elements in the determination of 3 batches of sample migration was lower than their corresponding permitted daily exposure(PDE). **CONCLUSION** The method is simple and reliable. It can be used to determine the migration of 15 elements in the Compound Sodium Chloride injection from its production pipeline.

KEYWORDS: Compound Sodium Chloride injection; ICP-MS; production pipeline; migration measurement

2017 年 12 月 22 日, 药品审评中心发布《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》(下称征求意见稿)。在征求意见稿生产工艺技术要求里, 工艺研究的内容包括根据生产工艺进行过滤析出物研究、相容性研究、吸附研究, 根据溶液的特点进行硅胶管等直接接触药液容器的相容性研究^[1]。复方氯化钠注射液的生产管道 316L 不锈钢金属管道是药品生产过程中直接接触的容器, 其中的无机元素在药品中的迁移量对药品质量有着十分重要的影响, 不容忽视。例如无机砷已被证明具有遗传毒性, 但无致突变性, 是公认的人体致癌物(1 类)^[2]; 铅对人体神经系统、骨骼造血功能、消化系统等均有危害, 特别是大

脑处于神经系统敏感期的儿童, 对铅有特殊的敏感性; 镉最易在体内长期蓄积, 1992 年被国际癌症研究中心确认为 IA 级致癌物, 被美国毒物管委会列为第 6 位危害人体健康的有毒物质^[3]。此外, 在《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术的指导原则》中明确要求在相容性研究相互作用研究部分全面考虑包材中成分的迁移^[4]。目前国内有文献报道的基本都是药包材与药品相容性研究。陈瑜^[5]建立了五层共挤输液用袋硅含量及迁移量 ICP-MS 测定方法; 黄炜忠等^[6]进行了复方风湿宁注射液与低硼硅玻璃安瓿的相容性研究; 曾丽清^[7]开展了药用级硅胶管相容性研究, 仅仅对硅胶管的 3 种提取液的药典检测指标进行研究, 对

作者简介: 聂蕾, 女, 硕士, 高级工程师 Tel: 15198859198

E-mail: nielei531@126.com

于其迁移研究并未展开。因此,药物的生产设备管道的元素迁移量(即包材中金属或非金属迁移到药品中的量)测定研究成为药物一致性评价必须开展的一项重要工作。

现阶段可借鉴塑料与玻璃等包装材料的迁移量研究方法,在《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术的指导原则》^[8]中提到玻璃容器可提取物与浸出物的常见分析方法包括电感耦合等离子体发射光谱(inductively coupled plasma, ICP)、原子吸收光谱(atomic absorption spectrometry, AAS)、离子色谱(ion chromatography IC)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)、电感耦合等离子质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry ICP-MS)、高效液相质谱等。其中,ICP-MS 具有检测限低、动态线性范围宽、干扰少、分析速度快、多元素同时测定等优点^[9]。本研究以此建立复方氯化钠注射液生产管道迁移量的测定方法并评价其安全性,也为生产管道与注射液相容性的研究提供参考。

1 仪器与试剂

iCAP RQ 型 ICP-MS 仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Sartorius 纯水机(德国赛多利斯公司); 100, 50, 25 mL Vitlab 量瓶、100~1 000 μ L 移液器、1 000~5 000 μ L 移液器均购自德国赛多利斯。

Pt(批号: 186036)、Fe(批号: 187019-4)、Mn(批号: 187027-1)、Cr(批号: 187036-4)、Mo(批号: 187040-1)、Cd(批号: 187026-1)、Pb(批号: 187044-2)、As(批号: 187015-3)、Hg(批号: 18A010-1)、Co(批号: 189046-1)、Ni(批号: 187042-2)、V(批号: 189013-1)、Cu(批号: 187013-1)、Sb(批号: 187031-4)、P(批号: 185036-4)单元素标准溶液均来自国家有色金属及电子材料分析测试中心,标示值 1 000 μ g·mL⁻¹;混合内标(美国 Spex Certiprep 公司,规格: 10 μ g·mL⁻¹; Bi, Ge, In, Li, Sc, Tb, Y 批号: CL4111MKBY); 硝酸(分析纯,默克股份两合公司,批号: K48328756642; 含量: 65%); 超纯水由 Sartorius 纯水机制备; 调谐液(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,规格: 1.0 μ g·L⁻¹; 批号: 8372)。

复方氯化钠注射液 3 批(昆明南疆制药有限公司,规格: 500 mL; 批号: C180901 BS、C180901 CS、

C108901 DS)。

2 方法与结果

2.1 仪器条件

ICP-MS 工作参数: 射频功率 1 550 W; 蠕动泵转速 40 r·min⁻¹; 雾化室温度 2.7 $^{\circ}$ C; 采样深度 5 mm; 冷却气流速 14 L·min⁻¹; 辅助气流速 0.800 0 L·min⁻¹; 雾化器流速 0.881 4 L·min⁻¹。

2.2 标准溶液的配制

2.2.1 V, Cr, Co, Cu, As, Cd, Sb, Pt, Hg, Pb 混合标准溶液 精密量取 V, Cr, Co, Cu, As, Cd, Sb, Pt, Hg, Pb 单元素标准溶液各 1 mL、硝酸 2 mL, 加水稀释至刻度, 配制成标准储备液 1 (10 μ g·mL⁻¹)。由标准储备液 1 (10 μ g·mL⁻¹) 用 2% 的硝酸溶液稀释成标准储备液 2 (100 ng·mL⁻¹), 再用 2% 的硝酸溶液稀释制成 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ng·mL⁻¹ 的混合标准溶液。

2.2.2 P、Mn 混合标准溶液 精密量取 P、Mn 单元素标准溶液各 1 mL、硝酸 2 mL, 加水稀释至刻度, 配制成标准储备液 3 (10 μ g·mL⁻¹)。由标准储备液 3 (10 μ g·mL⁻¹) 用 2% 的硝酸溶液稀释成标准储备液 4 (1 000 ng·mL⁻¹), 再用 2% 的硝酸溶液稀释制成 1, 2, 4, 10, 20, 40, 60, 80, 100 ng·mL⁻¹ 的混合标准溶液。

2.2.3 Fe、Ni、Mo 混合标准溶液 精密量取 Fe、Ni、Mo 单元素标准溶液各 1 mL, 硝酸 2 mL, 加水稀释至刻度, 配制成标准储备液 5 (10 μ g·mL⁻¹)。由标准储备液 5 (10 μ g·mL⁻¹) 用 2% 的硝酸溶液稀释成标准储备液 6 (100 ng·mL⁻¹), 再用 2% 的硝酸溶液稀释制成 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ng·mL⁻¹ 的混合标准溶液。2% 硝酸溶液作为标准空白溶液。

2.3 复方氯化钠样品供试品溶液

精密量取复方氯化钠注射液(批号: C180901 BS、C180901 CS、C180901 DS) 3 批样品 10 mL 分别置于 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 配制成稀释 5 倍的供试溶液 1、2、3。另取复方氯化钠注射液(批号: C180901 BS、C180901 CS、C180901 DS) 3 批为供试溶液 1#、2#、3#。

2.4 测试方法

取标准空白溶液、混合标准溶液、供试品溶液依次进样测定, 仪器自动生成标准曲线, 根据标准曲线自动计算各元素含量。

2.5 专属性

在 ICP-MS 中 ICP 起到离子源的作用, 通过 ICP-MS 的接口将等离子体中的离子有效传输到

质谱仪。质谱是一个质量筛选和分析器,通过选择不同质核比(m/z)的离子来检测到某个离子的强度,进而分析计算出某种元素的强度。各元素质核比不同有其专属性,专属性好。

2.6 线性关系

取系列标准溶液由 ICP-MS 进样分析,连续测定 3 次,以相应元素质量浓度(X)为横坐标,以相应元素与所选内标元素响应值比—相应离子每秒计数值(Y)为纵坐标,自动扣除标准空白溶液,绘制标准曲线,结果见表 1。

表 1 线性关系

Tab. 1 Results of linear equations

元素	质量数	内标元素	线性方程	r
P	31	^{45}Sc	$Y=18.480\ 2X+150.897\ 5$	0.998 8
V	51	^{45}Sc	$Y=14\ 898.175\ 3X+314.211\ 7$	0.999 9
Cr	53	^{45}Sc	$Y=2\ 921.451\ 4X+589.630\ 4$	0.999 9
Mn	55	^{45}Sc	$Y=13\ 603.105\ 4X+2\ 544.429\ 6$	0.999 9
Fe	58	^{51}V	$Y=26\ 487.821\ 3X+3\ 514.026\ 4$	0.999 9
Ni	58	^{51}V	$Y=26\ 528.897\ 4X+3\ 475.676\ 9$	0.999 9
Co	59	^{70}Ge	$Y=43\ 033.795\ 5X+139.790\ 8$	0.999 9
Cu	65	^{70}Ge	$Y=15\ 759.333\ 2X+3\ 432.353\ 5$	0.999 7
As	75	^{76}Ge	$Y=2\ 189.824\ 5X+36.073\ 5$	0.999 9
Mo	98	^{51}V	$Y=28\ 866.450\ 2X+89.473\ 7$	0.999 9
Cd	114	^{115}In	$Y=26\ 120.603\ 3X+347.599\ 3$	0.999 7
Sb	123	^{115}In	$Y=16\ 973.980\ 5X+110.764\ 9$	0.999 7
Pt	195	^{209}Bi	$Y=61\ 342.470\ 9X+74.843\ 0$	0.999 1
Hg	196	^{209}Bi	$Y=46\ 254.888\ 8X+59.675\ 1$	0.999 4
Pb	208	^{209}Bi	$Y=148\ 863.001\ 0X+22\ 042.332\ 5$	0.999 7

2.7 检出限及定量限

取标准空白溶液,连续测定 11 次,以 3 倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算各元素的仪器检测限(limit of detection, LOD),以 10 倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算各元素的仪器定量限(limit of quantification, LOQ),结果见表 2。

2.8 仪器精密度试验

取 $3\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ V, Cr, Co, Cu, As, Cd, Sb, Pt, Hg, Pb 混合标准溶液连续测定 6 次,取 $40\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ P、Mn 混合标准溶液连续测定 6 次,取 $3\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ Fe、Ni、Mo 混合标准溶液连续测定 6 次,各元素 RSD 值见表 2。

2.9 重复性试验

取标准储备液 2($100\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)用 2%的硝酸溶液稀释配制成 $10\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 标准储备液,与供试溶液 1#,配制 6 份加样浓度为 $0.8\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的重复样。

取标准储备液 4($1\ 000\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)用 2%的硝酸溶液稀释配制成 $100\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 标准储备液,分别与供试溶液 1#、供试溶液 1,配制 6 份加样浓度为 $10\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的重复样。取标准储备液 6($100\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)用 2%的硝酸溶液稀释配制成 $10\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 标准储备液,与供试溶液 1#,配制 6 份加样浓度为 $0.8\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的重复样。用 ICP-MS 进行测定,结果见表 2。

表 2 检测限、定量限、仪器精密度及重复性

Tab. 2 Quantitative limits, quantification, limit precision and repeatability

元素	LOD/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	LOQ/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	仪器精密度 RSD/%	重复性 RSD/%
P	3.879 5	12.931 6	8.5	9.0
V	0.009 6	0.032 0	1.4	4.1
Cr	0.047 0	0.156 7	1.8	3.8
Mn	0.263 6	0.878 7	2.5	2.2
Fe	0.012 0	0.040 0	1.3	11.1
Ni	0.016 1	0.053 7	1.9	15.0
Co	0.001 5	0.005 0	1.7	3.5
Cu	0.066 1	0.220 3	2.3	5.7
As	0.016 3	0.054 3	2.6	4.2
Mo	0.001 8	0.006 0	2.2	4.7
Cd	0.002 9	0.009 7	2.4	3.1
Sb	0.003 8	0.012 7	2.5	5.1
Pt	0.001 1	0.003 7	3.5	2.5
Hg	0.001 4	0.004 7	3.8	2.6
Pb	0.019 1	0.063 7	2.1	5.3

2.10 加样回收率试验

按“2.9”项下方法配制成低、中、高 3 个浓度点,每个浓度 3 份的加样供试品溶液,用 ICP-MS 测定,试验结果见表 3。

2.11 样品测定

按“2.3”项下方法处理样品并测定复方氯化钠输液管道在复方氯化钠注射液中的元素的迁移量,迁移结果见表 4。以下式计算分析评价阈值(analytical evaluation threshold, AET)和每日摄入量。

$$\text{AET} = \frac{\text{PDE } \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}}{2\ 000\ \text{mL}} \times 1\ 000$$

[注:①2 000 mL:人每日复方氯化钠注射液最大摄入量;②1 000:单位换算(μg 换算为 ng);③PDE:每日允许暴露量(permitted daily exposure)]。

$$\text{每日摄入量} = \frac{\text{迁移量 } \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}}{1\ 000} \times 2\ 000\ \text{mL}$$

[注:①2 000 mL:人每日复方氯化钠注射液最大摄入量;②1 000:单位换算(ng 换算为 μg)]。

表 3 加样回收率试验结果

Tab. 3 Results of recovery test

元素	加样浓度/ ng·mL ⁻¹	平均回收 率/%	元素	加样浓度/ ng·mL ⁻¹	平均回收 率/%
P	8	104.8	As	0.4	95.0
	10	100.3		0.8	100.4
	12	104.7		1.2	97.2
V	0.4	83.7	Mo	0.4	83.3
	0.8	83.6		0.8	85.3
	1.2	79.4		1.2	90.5
Cr	0.4	84.4	Cd	0.4	88.5
	0.8	84.2		0.8	88.9
	1.2	79.4		1.2	87.0
Mn	8	97.7	Sb	0.4	98.2
	10	104.1		0.8	101.6
	12	102.5		1.2	96.5
Fe	0.4	98.3	Pt	0.4	119.8
	0.8	92.2		0.8	120.3
	1.2	93.3		1.2	118.5
Ni	0.4	85.9	Hg	0.4	119.0
	0.8	88.1		0.8	119.3
	1.2	89.7		1.2	119.9
Co	0.4	83.0	Pb	0.4	114.6
	0.8	83.0		0.8	114.7
	1.2	75.0		1.2	115.3
Cu	0.4	77.2			
	0.8	95.2			
	1.2	96.4			

本研究 PDE 值来源：欧洲药物管理局发布的《金属催化剂残留限度标准指导原则》^[10]、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的 ICH Q3D^[11]。

表 4 样品测定结果

Tab. 4 Results of determination of sample

元素	C180901 BS		C180901 CS		C180901 DS		PDE /μg·d ⁻¹	AET /ng·mL ⁻¹
	迁移量/ng·mL ⁻¹	每日摄入量/μg·d ⁻¹	迁移量/ng·mL ⁻¹	每日摄入量/μg·d ⁻¹	迁移量/ng·mL ⁻¹	每日摄入量/μg·d ⁻¹		
P	9.19	18.38	9.085	18.17	0.875	1.75	1 800	900
V	0.069	0.138	0.076	0.152	0.076	0.152	10	5
Cr	0.201	0.402	0.244	0.488	0.250	0.5	1100	550
Mn	21.558	43.116	21.997	43.994	22.195	44.39	250	125
Fe	0.818	1.636	0.764	1.528	0.943	1.886	1 300	650
Ni	0.816	1.632	0.763	1.526	0.926	1.852	20	10
Co	0.015	0.03	0.015	0.03	0.015	0.03	5	2.5
Cu	0.208	0.416	0.040	0.08	0.044	0.088	300	150
As	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	15	7.5
Mo	0.876	1.752	0.850	1.7	0.936	1.872	1 500	750
Cd	0.072	0.144	0.065	0.13	0.070	0.14	2	1
Sb	0.010	0.02	0.004	0.008	0.007	0.014	90	45
Pt	0.006	0.012	0.002	0.004	0.003	0.006	10	5
Hg	0.005	0.01	0.003	0.006	0.003	0.006	3	1.5
Pb	0.281	0.562	0.140	0.28	0.069	0.138	5	2.5

注: N.D 表示未检出。

Note: N.D means not detected.

3 讨论

根据复方氯化钠注射液的生产工艺，直接与复方氯化钠注射液接触的生产管道材料主要是 316L 不锈钢。根据 316L 不锈钢管道的材料配方中含有的金属-非金属元素及 ICH Q3D 推荐的对人体有害的元素筛选出 Pt, Fe, Mn, Cr, Mo, Cd, Pb, As, Hg, Co, Ni, V, Cu, Sb, P 15 种元素进行迁移量测定。由于生产管道与药液接触是一过性的，因此生产管道迁移的化学物质安全性评价可参考药液使用的药包材迁移物评估方法进行。在药物与包装容器系统的迁移试验的结果评估中，针对化学物质的安全性，根据浸出物的人 PDE 及每日最大用药剂量计算每个单包装容器中各浸出物的最大允许浓度，并在此基础上经计算得到 AET，分析测试方法应该满足该 AET 值的测定要求。如果迁移试验显示浸出物含量<PDE，可认为浸出物的量不会改变药物的安全性，对患者的安全性风险小；如果迁移试验显示浸出物含量>PDE 时，则认为包装容器与药品不具有相容性，建议更换包装材料^[8]。

本研究采用 ICP-MS 测定复方氯化钠注射液生产管道中上述 15 种元素在复方氯化钠注射液中迁移量。通过方法学验证发现，ICP-MS 有较好的

专属性;有良好的线性关系 $r=0.998\ 8\sim0.999\ 9$;根据中国药典 2015 年版^[12],本实验中各元素符合标准规定回收率限度 70%~125%;重复性试验的 RSD 为 2.2%~15.0%,有较好的重复性。该方法快速、准确、灵敏度高,适用于复方氯化钠注射液生产管道中 15 种元素迁移量的测定。

3 批样品测定结果显示,复方氯化钠注射液生产管道在生产过程中从管道迁移至药液中的上述 15 种元素每天的迁移摄入量均<PDE,迁移量不会给药品带来风险,其中 P、Mn 迁移量较其余 13 个元素偏高,鉴于 P、Mn 元素是 316L 不锈钢的元素组成成分,因此在对 316L 不锈钢生产管道与复方氯化钠注射液相容性研究中建议增加对 P、Mn 元素的监测。

REFERENCES

- [1] 国家药品安全“十二五”规划[国发 5 号][S]. 2012.
- [2] IARC. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts: A Review of Human Carcinogens [M]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks

Hum, Lyon. 2012:100C.

- [3] 王昌钊, 张遴. ICP-AES 法测定玻璃器皿中铅、镉、砷、锑溶出量的研究[J]. 化学分析计量, 2012, 21(4): 50-52.
- [4] 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[S]. 国家食品药品监督管理局第 267 号令. 2012.
- [5] CHEN Y. Determination of Si and Si migration into infusion of 5-layer co-extrusion bags by LCP-MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 175-177.
- [6] 黄炜忠, 邓敏, 张清民. 复方风湿宁注射液与低硼硅玻璃安瓿的相容性研究[J]. 今日药学, 2016, 26(2): 95-99, 104.
- [7] 曾丽清. 药用级硅胶管相容性试验研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(6): 68-70.
- [8] 化学药品注射剂与玻璃包装材料相容性研究技术指导原则[S]. 国家食品药品监督管理局. 2013.
- [9] 黄建权, 胡欣, 张君仁, 等. ICP-MS 技术在药物分析中的应用[J]. 中国药房, 2006, 17(8): 624-626.
- [10] EMAE . Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials [S]. 2003.
- [11] ICH. Q3(D). Guideline For Elemental Impurities [S]. 2014.
- [12] 中国药典. 四部[S]. 2015: 374-378.

收稿日期: 2019-05-14

(本文责编: 曹粤锋)