

本实验采用 5 mm 规格即光程为 1 cm 的探头规格。

REFERENCES

- [1] HUO J Y, LU T Q, AN L H. The research into the application of rapid drug testing technology in drug regulatory [J]. Cap Med(首都医药), 2012, 4(2):17-18.
- [2] LI X M. Rapid drug testing promotes grass-roots supervision efficiently [N]. Chinese Medicine News(中国医药报), 2012-11-16(1).
- [3] LI Y, LI L, ZHANG Q Z, et al. Rapid analysis of Galanthamine Hydrobromide injection by fiber-optic sensor [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(2): 332-335.
- [4] LI X X, WANG Y W, Wang Y, et al. A Fiber optic chemical sensor system for on-line monitoring the drug dissolution of rifampicin [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2002, 37(9): 721-723.
- [5] NIE K, LI L, LI X X, et al. In situ fiber-optic dissolution assisted by a mathematical separation model of dynamic three-wavelength K-ratio spectrophotometry [J]. Dissolution Technol, 2010, 17 (2):15-18.
- [6] JIA Z A, WANG J, QIAO X G, et al. Application of optic-fiber sensing technology for gas detection [J]. Opt Commun Technol, 2009, 11(4): 55-58.
- [7] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 424.

收稿日期: 2012-09-17

真空度测定法检测冻干粉针剂包装密闭系统的密封与泄露

王丹丹, 金宏(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立真空度测定法检测冻干粉针剂包装密闭系统密封与泄露。方法 采用测定冻干粉针剂包装密闭系统真空度的方法考察冻干粉针剂包装密闭系统是否完好, 且将该方法与着色液浸透法和水中减压法测定结果做比较。结果 真空度测定方法相比着色液浸透法和水中减压法更灵敏, 不仅能定性, 还能定量检测冻干粉针剂包装密闭系统的密封或泄漏。结论 该方法快速、灵敏、简便、有效, 为建立粉针剂包装密闭系统密封性检测方法提供了参考依据。

关键词: 真空度; 冻干粉针剂; 密封

中图分类号: TQ460.69

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)07-0770-03

Leak of Freeze-dry Powder Injector Container Closure System by Vacuum Degree Measurement

WANG Dandan, JIN Hong(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method to test leak of freeze-dry powder injector container closure system by vacuum degree measurement. **METHODS** To test the leak of freeze-dry powder injector container closure system by vacuum degree measurement, and compare this method with dye penetrating and decompressing methods. **RESULTS** It is more sensitive to test leak of freeze-dry powder injector container closure system by vacuum degree measurement both qualitatively and quantitatively, compared with dye penetrating and decompressing methods. **CONCLUSION** This method is quick, sensitive, simple and effective, and provides preference basis to test leak of freeze-dry powder injector container closure system. **KEY WORDS:** vacuum degree; freeze-dry powder injector; leak

冻干粉针剂是指将药物和辅料事先溶于某种溶剂中, 低温冷冻, 在一定的真空度下, 溶剂升华, 剩下干燥的粉末, 即为冻干粉针, 盛装冻干粉针的注射剂瓶在一定真空度下胶塞密封, 取出压盖, 即得到冻干粉针剂包装密闭系统。由于冷冻干燥在低温下进行, 对于许多热敏性的物质特别适用, 例如蛋白质等不会发生变性或失去生物活性, 因此冻干粉针剂在医药行业得到了广泛的应用。如果冻干粉针剂瓶与胶塞密封不严, 则外界微生物、水蒸气、空气等进入注射剂瓶, 药品质量将不能保证。因此, 在新版 GMP 指南中无菌

药品的内容中, 第七十八条规定: “在抽真空状态下密封的产品包装容器, 应当在预先确定的适当时间后, 检查其真空度”。

冻干粉针剂型做为输液的一种包装形式, 属于高风险产品, 药品注册审评时需对包装和药品的相容性进行评估。包装密闭系统的密封性考察方法一般有着色液浸透法、水中减压法(真空法)^[1-3]和微生物侵入试验等, 但着色液浸透法和水中减压法灵敏度不高, 微生物侵入试验主要用于输液瓶或输液袋终端灭菌输液产品密封性的考察, 不适合过滤灭菌的冻干粉针剂产品的密封性的考

作者简介: 王丹丹, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13588054293

E-mail: bailifenlan2009@126.com

察, 且比较耗时。真空度测定法最早应用于罐头等真空包装食品行业的测漏^[4], 文献中未见应用于测定冻干粉针剂包装密闭系统的密封或泄漏的报道。本实验通过测定冻干粉针剂包装密闭系统中的真空度, 考察胶塞与注射剂瓶是否密封或泄漏。

1 仪器与材料

MedLab E NSA4 生物信号采集处理系统(YP100 型压力转换器, 南京美易科技有限公司); MFY-01 密封试验仪(山东兰光); 注射用培美曲塞二钠(A 药厂提供, 批号: 20110713P, 20110719P, 20110721P, 规格: 100 mg); 注射用培美曲塞二钠(A 药厂提供, 批号: 20110628P, 20110630P, 20110705P, 规格: 500 mg)。

2 方法与结果

2.1 测定真空度法

将透皮静脉针连接压力转换器, 压力转换器接到生物信号采集处理系统。取每个批次注射用培美曲塞二钠 72 瓶, 去除铝塑组合盖塑料件, 待生物信号压强值显示为 0 mmHg 时, 将透皮静脉针通过胶塞插入注射剂瓶中, 记录注射剂瓶中压强平衡时的数值, 即为冻干粉针剂包装密闭系统

内的真空度。

2.2 真空减压法

取每个批次注射用培美曲塞二钠 72 瓶, 去除铝塑组合盖塑料件, 置于密封试验仪中, 密封试验仪中预先装入 3/4 的水, 调节真空度-91 KPa, 持续 120 s, 观察是否有气泡产生。

2.3 着色渗透法

取每个批次注射用培美曲塞二钠 72 瓶, 去除铝塑组合盖塑料件, 置于亚甲蓝试液中, 持续 120 s, 观察是否有气泡产生, 取出, 擦去外部亚甲蓝试液, 小心打开铝盖和胶塞, 观察胶塞冠部是否有染色。

2.4 数据分析

以每批次 72 瓶注射用培美曲塞二钠样品编号为横坐标, 注射用培美曲塞二钠密闭包装系统内的真空度为纵坐标, 绘折线图, 结果见图 1。图 1 显示, 每批次 72 瓶注射用培美曲塞二钠的真空度大部分均稳定在特定值附近, 但仍有一定比例样品的真空度存在不同程度的减少甚至完全丧失。假定真空度下降一半及一半以上的样品为密封性不合格, 统计真空度下降一半以上的样品瓶数, 结果见表 1。

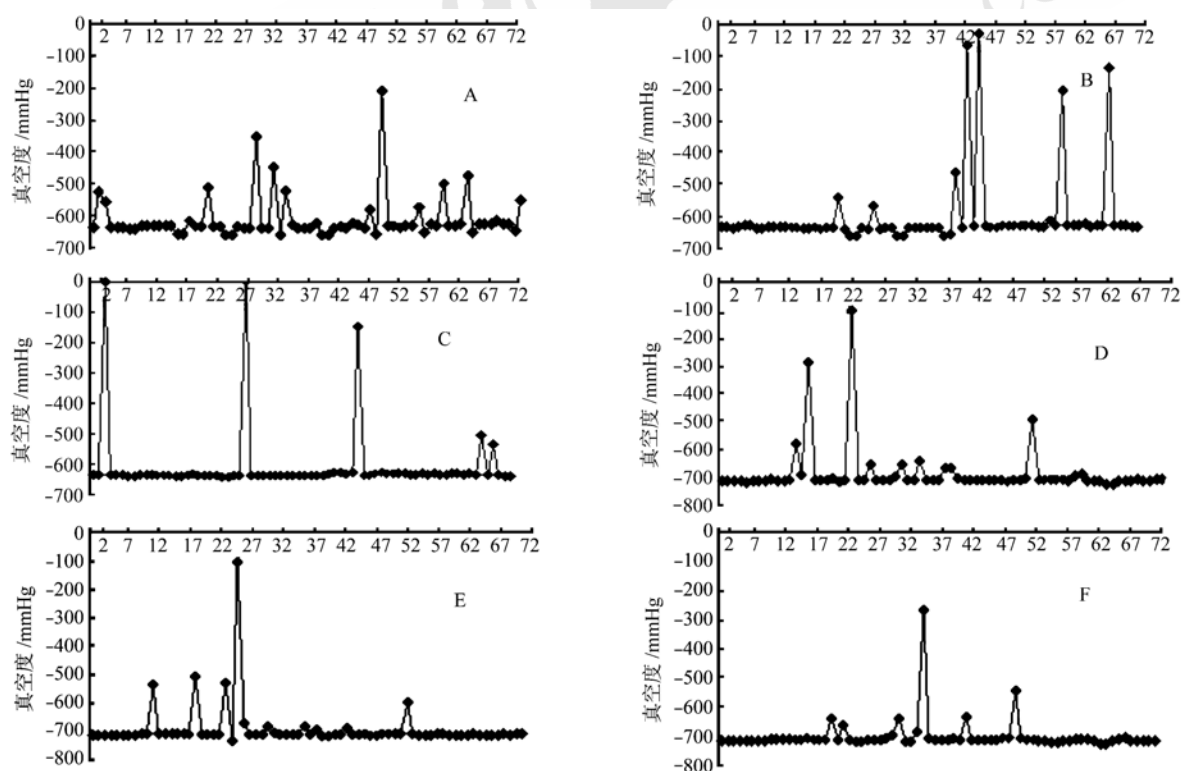


图 1 注射用培美曲塞二钠真空度测定折线图

A-批号 20110713P; B-批号 20110719P; C-批号 20110721P; D-批号 20110628P; E-批号 20110630P; F-批号 20110705P

Fig 1 Line chart of vacuum degree measurement for pemetrexed disodium for injection

A-Lot. 20110713P; B-Lot. 20110719P; C-Lot. 20110721P; D-Lot. 20110628P; E-Lot. 20110630P; F-Lot. 20110705P

表 1 冻干粉针剂包装密闭系统密封性不合格样品数表

Tab 1 Unqualified number of freeze-dry powder injector container closure system leak

批 号	20110713P/瓶	20110719P/瓶	20110721P/瓶	20110628P/瓶	20110630P/瓶	20110705P/瓶
测真空度法	2	4	3	2	1	1
真空减压法	0	0	0	0	0	0
着色渗透法	0	0	0	0	0	0

3 讨论

本实验选用的 2 种规格、6 个批次注射用培美曲塞二钠均为距离生产日期一年后的样品，通常同批次样品在刚刚生产出来时真空度应一致，而真空度测定结果表明两种规格的注射用培美曲塞二钠密闭包装系统均存在一定程度密封性不好的现象。

真空减压法和着色渗透法测定结果均显示注射用培美曲塞二钠密闭包装系统良好。由于本实验中选用的冻干粉针剂密闭包装系统内真空度将近一个大气压，真空度很大，所以真空减压法测定冻干粉针剂密闭包装系统是无效的，或意义不大。着色渗透法由于用肉眼观察有无气泡，以及胶塞冠部是否有染色液渗透，如果密闭包装系统密封性或泄漏是非常慢的一个过程，用着色渗透法是很难发现的。测真空度法在此时显示了非常大的优势，不但可以用数据定量，还很灵敏、迅速。

注射用培美曲塞二钠密闭包装系统存在一定比例密封性不好的现象原因可能为胶塞、注射剂瓶和铝塑组合盖之间匹配不好。

注射用培美曲塞二钠由于密闭包装系统密封性不好对密闭包装系统无菌或对药品质量等的影响还有待进一步研究。

REFERENCES

[1] GB/T15171-1994, Test method for leaks in sealed flexible packages (GB/T15171-1994, 《软包装件的密封性能试验方法》)[S]. 1994: 1-5.

[2] ASTM D3078-1994, Test method for leaks in sealed flexible packages (ASTM D3078-1994, 《热封韧性包装箱的泄露的试验方法》)[S]. 1994.

[3] YBB00112002, PP bottles for oral solid preparation (YBB00112002, 口服固体药用聚丙烯瓶)[S]. 2002: 58-61.

[4] GAN S Y, ZHU W, CHEN C Q, et al. Non destructive detection of low vacume inside canned food and itssensors [J]. Vaccume Sic and Tech(真空科学与技术), 2002, 2(5): 326-328.

收稿日期: 2012-10-22

HPLC 测定注射用甘草酸二铵 18 位异构体及其比值考察

谢升谷, 陈爽, 郑国钢(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定注射用甘草酸二铵 18 位异构体的方法并考察评价 55 批样品的异构体比值情况。方法 采用 C₁₈ 色谱柱进行分离测定, 以磷酸盐缓冲盐(pH 7.0)-乙腈(80:20)为流动相, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 测定波长 252 nm。结果 18-α 与 18-β 甘草酸二铵(18-α GL 和 18-β GL)分离度良好, 不同厂家产品的异构体比值差异较大。结论 本方法可方便、准确、可靠的测定注射用甘草酸二铵或其他甘草酸类制剂中异构体比值, 其比值可能与甘草酸单铵转换为二铵盐时的工艺条件有关。

关键词: 注射用甘草酸二铵; 异构体; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)07-0772-04

HPLC Determination of 18-isomer of Diammonium Glycyrrhetate for Injection and Its Ratio Evaluation

XIE Shenggu, CHEN Shuang, ZHEN Guogang(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

作者简介: 谢升谷, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)86459417 E-mail: xiesgu@163.com