

注射用卤化丁基橡胶塞中 19 种元素分析及研究

刘珊, 訾晓伟, 程磊, 陈瑜, 李彩霞, 谢升谷* (浙江省食品药品检验研究院, 全省生物医药接触材料重点实验室, 国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 建立电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)测定注射用卤化丁基橡胶塞化学性能试验溶液中 19 种金属元素, 并根据各元素分布情况对胶塞质量进行评价。方法 采用 ICP-MS 法建立注射用卤化丁基橡胶塞化学性能试验溶液中锂(^7Li)、硼(^{11}B)、镁(^{24}Mg)、铝(^{27}Al)、钒(^{51}V)、铬(^{52}Cr)、钴(^{59}Co)、镍(^{60}Ni)、铜(^{63}Cu)、锌(^{66}Zn)、砷(^{75}As)、钼(^{95}Mo)、镉(^{111}Cd)、锡(^{118}Sn)、锑(^{121}Sb)、钡(^{137}Ba)、钨(^{183}W)、汞(^{201}Hg)、铅(^{208}Pb)共 19 种元素同时测定的方法, 并考察元素分布情况。结果 测定方法中所有元素的线性相关系数(r)均 $>0.999\ 0$, 检出限在 $0.000\ 1\sim 5.000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 重复性和稳定性的相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)均 $<10\%$, 加样回收率在 $90\%\sim 120\%$ 。结论 ICP-MS 法可准确同时测定注射用卤化丁基橡胶塞化学性能试验溶液中 19 种元素含量, 为卤化丁基橡胶塞国家标准提高提供参考, 为卤化丁基橡胶塞的风险监测提供科学实验基础。

关键词: 卤化丁基橡胶塞; 电感耦合等离子体质谱法; 元素分析

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)05-0760-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232639

引用本文: 刘珊, 訾晓伟, 程磊, 等. 注射用卤化丁基橡胶塞中 19 种元素分析及研究[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(5): 760-765.

Analysis and Research of 19 Elements in Halogenated Butyl Rubber Stopper for Injection

LIU Shan, ZI Xiaowei, CHENG Lei, CHEN Yu, LI Caixia, XIE Shenggu* (Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Zhejiang Key Laboratory of Biopharmaceutical Contact Materials, National Medical Products Administration Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS) method for the determination of 19 elements in dissolution test of halogenated butyl rubber stopper and the halogenated butyl rubber stopper was evaluated based on the distribution of each element. **METHODS** Simultaneous determination of lithium(^7Li), Boron(^{11}B), Magnesium(^{24}Mg), Aluminum(^{27}Al), Vanadium(^{51}V), Chromium(^{52}Cr), Cobalt(^{59}Co), Nickel(^{60}Ni), Copper(^{63}Cu), Zinc(^{66}Zn), Arsenic(^{75}As), Molybdenum(^{95}Mo), Cadmium(^{111}Cd), Tin(^{118}Sn), Antimony(^{121}Sb), Barium(^{137}Ba), Tungsten(^{183}W), Mercury(^{201}Hg), Lead(^{208}Pb) in dissolution test of halogenated butyl rubber stopper was analyzed by ICP-MS. The distribution of elements was investigated. **RESULTS** The linear correlation coefficients(r) of all elements in the method were greater than $0.999\ 0$, the detection limits were between $0.000\ 1\sim 5.000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, the relative standard deviations(RSD) of repeatability and stability were all less than 10% , and the spiked recoveries were $90\%\sim 120\%$. **CONCLUSION** The method can accurately and simultaneously determine the content of 19 elements in the dissolution test of halogenated butyl rubber stopper by ICP-MS, providing reference for improving the national standard of halogenated butyl rubber stopper and scientific experimental basis for risk monitoring of halogenated butyl rubber stopper.

KEYWORDS: halogenated butyl rubber stopper; inductively coupled plasma mass spectrometry; elemental analysis

卤化丁基橡胶塞是一种广泛应用于注射剂的密封件, 可长期用于高风险产品直接接触的医药包装材料。2006 年, 国家药品监督管理局要求全面淘汰天然橡胶塞, 改用丁基橡胶塞。丁基橡胶塞在气密性、耐热性、耐酸碱性和洁净度方面有很多优点, 是天然胶塞的理想替代品。2016 年国

家实行药包材药用辅料与药品关联审评制度, 有助于全面把控各因素对药品安全性、有效性和质量可控性的影响, 极大地提升了药用包装材料的重要性。卤化丁基橡胶塞在生产加工过程中, 常加入氧化镁作硫化促进剂, 金属脂肪酸盐作加工助剂^[1-2], 才能生产出不同特性的药用胶塞。卤化

基金项目: 浙江省基础公益分析测试项目 (LGC22H300004)

作者简介: 刘珊, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 570724709@qq.com *通信作者: 谢升谷, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: xiesgu@163.com

丁基橡胶塞成分多样^[3-4], 生产工艺复杂, 产品质量参差不齐, 是药品包装材料质量分析研究的难点。胶塞在高温灭菌或轧盖后与药液的接触过程中, 金属离子很可能会浸出、迁移到药液中, 影响药物稳定性^[5-9]。国家药包材标准 2015 年版中已对注射用卤化丁基橡胶塞化学性能试验溶液的重金属 (采用化学鉴别法) 和锌 (Zn) 离子 (采用化学鉴别法) 进行了限量要求^[10]。美国药典 (United States Pharmacopoeia, USP)^[11]、欧洲药典 (European Pharmacopoeia, EP)^[12] 中对胶塞浸出液金属 Zn (采用原子吸收法), 日本药典第 18 版 (Japanese Pharmacopoeia, Eighteenth Edition, JP18)^[13] 中对胶塞浸出液中金属铅 (Pb)、Zn、镉 (Cd) (采用原子吸收法) 进行了限量要求。研究者们^[14-16] 采用了电感耦合等离子体发射光谱 (inductively coupled plasma optical emission spectrometry, ICP-OES) 法、电感耦合等离子体-质谱 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 法仅对卤化丁基橡胶塞中的少部分元素进行了测定, 仅未对标准中锌离子进行分析研究。为更好地控制胶塞产品质量, 本研究参考 USP、EP、国际人用药物注册技术协调会议 (International Conference of Harmonization, ICH) 及高岭土化学成分研究^[17] 等相关资料, 采用 ICP-MS 对胶塞化学性能试验溶液中锂 (⁷Li)、硼 (¹¹B)、镁 (²⁴Mg)、铝 (²⁷Al)、钒 (⁵¹V)、铬 (⁵²Cr)、钴 (⁵⁹Co)、镍 (⁶⁰Ni)、铜 (⁶³Cu)、锌 (⁶⁶Zn)、砷 (⁷⁵As)、钼 (⁹⁵Mo)、镉 (¹¹¹Cd)、锡 (¹¹⁸Sn)、锑 (¹²¹Sb)、钡 (¹³⁷Ba)、钨 (¹⁸³W)、汞 (²⁰¹Hg)、铅 (²⁰⁸Pb) 共 19 种元素杂质进行定量分析考察, 并对来自不同生产厂家的 10 批胶塞进行了元素监测分析和质量评价。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

8800 ICP-MS Triple Quad 电感耦合等离子质谱仪 (美国 Agilent 公司); XPE205 电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); Advantage A10 超纯水系统 (德国 Millipore 公司); IKA C-MAG HP 10 电热板 (德国 IKA 公司)。

1.2 试剂

硝酸 (Merk 公司, 批号: K53194256110; 纯度: 65%); 盐酸 (国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20200107; 纯度: 36%~38.0%); ICH/USP 232 Class1&2 Parenteral Elements (批号: 0010325187,

As: 15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Cd: 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Co: 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Hg: 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Ni: 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Pb: 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; V: 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Li: 250 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Sb: 90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、ICH/USP 232 Parenteral Combined (批号: 0103425613, Cu: 300 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Mo: 1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Cr: 1 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、W 元素标准溶液 (批号: 0102673931, W: 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、Multi-element Calibration standard 2A (批号: 5-98MKBY2, Ag、Al、As、Ba、Be、Ca、Cd、Co、Cr、Cs、Cu、Fe、Ga、K、Li、Mg、Mn、Na、Ni、Pb、Rb、Se、Sr、Tl、U、V、Zn 均为 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、ICP-MS Internal Std Mix (批号: 56-071CRY2, Bi、Ge、In、⁶Li、Lu、Rh、Sc、Tb 均为 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、Tuning Solution for ICP-MS (批号: 37-22GSX2; 浓度: 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 均购自 Agilent 公司; Al 元素标准溶液 GBW(E)080219 (批号: 20021; 浓度: 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、B 单元元素溶液标准物质 GBW(E)080217 (批号: 20012; 浓度: 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、Sn 单元元素溶液标准物质 GBW08054 (批号: 20072; 浓度: 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、Mg 单元元素标准溶液 GBW(E)0126 (批号: B1910093; 浓度: 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 均购自中国计量科学研究院。

1.3 样品

注射用卤化丁基橡胶塞来源于 10 个生产企业, 见表 1。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作条件

以 Agilent 调谐液进行仪器条件最佳化选择, 选择仪器主要工作参数: ICP 射频功率: 1 500 W; 载气: 高纯氩气; Q2 峰型: 3; 重复次数: 3; 扫描/重复次数: 100; 检测模式: No Gas、He、H₂; 雾化室温度: 2.0 $^{\circ}\text{C}$; 辅助气流量: 0.94 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 雾化器流量: 0.96 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 冷却气流量: 13.1 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.2 溶液的配制

2.2.1 稀释剂的制备 精密量取硝酸 1 mL 至 100 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 即得稀释剂。

2.2.2 标准溶液的制备 精密量取 ICH/USP 232 Parenteral Combined 溶液 1 mL, 至 50 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得储备液 a。

精密量取钨单元元素标准溶液 1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得储备液 b。

表 1 样品信息
Tab. 1 Sample information

序号	名称	批号	生产厂家
1	注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞(氯化)	210903159-60	江苏华兰药用新材料股份有限公司
2	注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞	3212005506	West Pharmaceutical Services Singapore Pte.Ltd
3	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	B5008A21002	应城市恒天药业包装有限公司
4	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	S210900301	山东省药用玻璃股份有限公司
5	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	21101403	盛州橡塑胶(苏州)有限公司
6	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	210706	江阴市海华橡塑有限公司
7	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	P029-01a-211102	湖北华强科技股份有限公司
8	注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	190351179	重庆市涪陵三海兰陵有限责任公司
9	注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞(氯化)胶塞	21904025	宁波兴亚橡塑有限公司
10	注射液用卤化丁基橡胶塞(氯化)	20112305	盛州医药包装材料科技(中国)有限公司

再分别精密量取储备液 a 2 mL, ICH/USP 232 Class1&2 Parenteral Elements 溶液 2 mL, 水中 Al、Sn 单元素标准溶液、B 单元素标准溶液 1 mL、储备液 b 1 mL 至 100 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得标准储备液。

分别精密量取标准储备液 1、2、3、4、5 mL 至 50 mL 量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得系列线性 1、2、3、4、5 标准溶液。

2.2.3 内标溶液的制备 精密量取 ICP-MS Internal Std Mix 1 mL 至 1 000 mL 量瓶, 用稀释剂定容, 摇匀, 即得内标溶液 ($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

2.2.4 供试品溶液的制备 参照《化学性能》^[1] 中供试品制备: 取相当于表面积 200 cm^2 的完整胶塞若干个, 按样品表面积 (cm^2) 与水 (mL) 的比例 1 : 2, 加水浸没, 煮沸 5 min, 放冷, 再用同体积水冲洗 5 次。移至锥形瓶中, 加同体积稀释剂, 置高压蒸汽灭菌器中, (121 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 保持 30 min, 冷却至室温, 移出, 即得化学性能试验溶液, 同法制备空白溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性方程和检测限 精密吸取“2.2.2”项下标准溶液, 按“2.1”项下 ICP-MS 条件测定峰面积, 以质量浓度 ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 为横坐标 X , 响应值为纵坐标 Y 进行线性回归, 得到回归方程、线性范围及相关系数。根据国际纯粹与应用化学会 (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) 规定, 重复测定空白对照溶液 11 次, 取 3 倍标准偏差值为检测限, 结果见表 2。

2.3.2 仪器精密度试验 取线性 3 标准溶液连续进样 6 次, 测定结果见表 3, 19 种元素 RSD 为

1.0%~2.8%, 表明仪器精密度良好。

2.3.3 溶液稳定性考察 取线性 3 标准溶液连续进样 6 次, 取胶塞 (批号: 210903159-60) 按“2.2.4”项下操作, 分别于 0、2、4、8、12 h 测定, 19 种元素 RSD 为 0.9%~3.1%, 表明该样品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.3.4 重复性试验 因化学性能溶液中各元素含量极微或未检出, 故采用回收率试验项下方法进行重复性试验。精密量标准储备液 1.0 mL 置于 50 mL 量瓶中, 用化学性能溶液 [取胶塞 (批号: 210903159-60) 按“2.2.4”项下操作] 定容, 平行操作 6 份, 计算结果见表 3, 19 种元素 RSD 为 1.1%~2.9%, 表明该方法重现性良好。

2.3.5 回收率试验 分别精密量标准储备液 1、2、3 mL 置于至 50 mL 量瓶中, 每个浓度平行 3 份, 分别用化学性能溶液 [取胶塞 (批号: 210903159-60) 按“2.2.4”项下平行操作 9 份] 定容, 依法测定, 计算回收率结果见表 3, 19 种元素平均回收率结果为 95.1%~102.2%, RSD 为 1.2%~3.6%。

2.3.6 样品测定结果 10 批次样品溶液按“2.2.4”项下进行配制, 以“2.1”项下 ICP-MS 工作条件检测 19 种元素, 其中 13 种元素 (V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Mo、Cd、Sn、Sb、W、Hg、Pb) 小于检出限浓度, 6 种元素 (Li、B、Mg、Al、Zn、Ba) 测定结果见表 4。

3 讨论

3.1 前处理条件的确定

参照国家药包材标准中注射用卤化丁基胶塞化学性能的制备方法, 用水煮沸冲洗去除生

表 2 19 种元素标准曲线、线性范围和检测限

Tab. 2 Calibration curves, linear range and limit of detection of 19 elements

序号	元素	内标	浓度范围/ng·mL ⁻¹	回归方程	相关系数 r	检出限/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
1	Li	⁶ Li	0~10	$Y=0.011\ 81X+0.059\ 11$	0.999 9	0.337 7
2	B	⁶ Li	0~100	$Y=0.000\ 277\ 26X-0.000\ 006\ 142\ 8$	1.000 0	0.075 7
3	Mg	Sc	0~500	$Y=0.006\ 931\ 7X+0.000\ 059\ 048$	1.000 0	0.483 2
4	Al	Sc	0~100	$Y=0.000\ 477\ 34X-0.000\ 112\ 64$	1.000 0	0.956 6
5	V	Sc	0~20	$Y=0.008\ 8X+0.000\ 154\ 59$	1.000 0	0.039 3
6	Cr	Sc	0~44	$Y=0.073\ 20X-0.010\ 99$	0.999 7	0.130 9
7	Co	Sc	0~10	$Y=0.027\ 2X+0.000\ 004\ 028$	0.999 9	0.000 4
8	Ni	Sc	0~40	$Y=0.006\ 6X+0.000\ 046\ 366$	0.999 9	0.040 7
9	Cu	Sc	0~12	$Y=0.021\ 8X+0.000\ 240\ 51$	0.999 9	0.065 0
10	Zn	Sc	0~1 000	$Y=0.021\ 32X-0.283\ 3$	0.999 9	0.178 6
11	AS	Sc	0~30	$Y=0.004\ 2X+0.000\ 006\ 468\ 6$	0.999 9	0.030 1
12	Mo	In	0~60	$Y=0.003\ 173X-0.000\ 164$	0.999 5	0.044 0
13	Cd	In	0~4	$Y=0.000\ 397\ 9X+0.000\ 000\ 238\ 51$	0.999 7	0.009 2
14	Sn	In	0~120	$Y=0.000\ 782\ 72X+0.000\ 008\ 253\ 5$	0.999 9	0.057 8
15	Sb	In	0~3.6	$Y=0.005\ 876X-0.000\ 094\ 65$	0.999 4	0.070 3
16	Ba	In	0~100	$Y=0.000\ 416\ 7X-0.000\ 006\ 952$	0.999 0	0.215 7
17	W	L	0~100	$Y=0.002\ 805X-0.000\ 335\ 3$	0.999 5	0.075 0
18	Hg	Bi	0~6	$Y=0.005\ 8X+0.000\ 026\ 753$	0.999 7	0.009 7
19	Pb	Bi	0~10	$Y=0.002\ 3X+0.000\ 001\ 797\ 6$	1.000 0	0.005 7

表 3 精密度、重复性、回收率试验结果

Tab. 3 Results of precision, repeatability and recovery test

序号	元素	精密度 RSD/%	重复性 RSD/%	平均回 收率/%	回收率 RSD/%
1	Li	1.2	2.0	95.1	2.5
2	B	0.7	1.8	99.8	3.6
3	Mg	0.9	1.3	97.9	1.2
4	Al	1.0	1.2	95.0	1.8
5	V	0.9	1.2	100.7	2.0
6	Cr	1.0	1.5	99.2	1.9
7	Co	1.5	2.0	99.4	2.1
8	Ni	2.5	2.2	102.1	2.5
9	Cu	2.0	1.8	99.5	2.2
10	Zn	1.4	2.1	100.1	2.3
11	AS	0.9	2.0	100.3	2.1
12	Mo	1.4	2.3	102.2	2.8
13	Cd	1.4	1.9	99.6	3.5
14	Sn	1.3	2.0	100.1	3.6
15	Sb	1.6	2.1	99.5	3.0
16	Ba	1.6	2.4	98.3	2.5
17	W	2.5	2.8	98.4	2.5
18	Hg	1.9	2.0	99.2	3.4
19	Pb	0.9	1.0	100.4	3.1

产工艺中的硅油。同时对提取溶剂(水、0.5% 硝酸、1.0% 硝酸、2.0% 硝酸)、灭菌时间(15、30、45 min)通过正交试验进行了考察,确认采用1.0% 硝酸作为稀释剂高压灭菌 30 min 是金属元素浸提的最佳条件。

3.2 元素的选择

注射用卤化丁基胶塞是玻璃瓶装注射剂常用的密封件,ICH 为保障原料药和制剂的质量,制定了 Q3D 元素杂质指南中,As、Cd、Hg、Pb 对人体有毒,药品生产中不得使用或限制使用,属于第 1 类元素;Co、Ni、V 在药品中出现相对可能性高,属于给药途径依赖型的人体毒素,属于第 2 类元素;Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb、Sn 在吸入和注射给药途径的风险评估中需要考虑,属于第 3 类元素。同时在玻璃瓶中,常需考虑 B、Al、W 等元素迁移的影响。并参考 USP40、EP11 和 JP18 及国家药包材标准 2015 年版选择了⁷Li、¹¹B、²⁴Mg、²⁷Al、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷⁵As、⁹⁵Mo、¹¹¹Cd、¹¹⁸Sn、¹²¹Sb、¹³⁷Ba、¹⁸³W、²⁰¹Hg、²⁰⁸Pb 19 种元素。

3.3 元素分析及研究

10 批次样品的测定结果显示,Zn 元素在 7 批

表 4 10 批样品各元素的测定结果

Tab. 4 Determination results of each elements in 10 batches of samples

批号	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$					
	Li	B	Mg	Al	Zn	Ba
210903159-60	1.272 1	39.641 2	—	—	461.839 7	0.058 5
3212005506	0.415 4	51.028 3	92.985 5	—	1.560 3	—
B5008A21002	1.960 0	32.232 8	53.354 8	—	246.922 7	—
S210900301	1.489 8	29.177 6	5.047 8	12.249 3	632.594 8	0.128 9
21101403	0.511 3	94.967 5	13.566 2	—	—	0.037 4
210706	1.250 6	46.573 7	118.439 7	—	133.754 2	—
P029-01a-211102	0.889 6	39.078 5	9.958 9	—	223.206 6	—
190351179	0.947 8	12.134 5	54.494 1	—	120.345 8	—
21904025	1.804 3	22.346 7	142.667 1	—	—	—
20112305	—	28.916 3	0.754 6	—	—	—

注：“—”为小于检出限浓度。

Note: “—” meant below detection limit.

样品中有检出， $>0.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的有 6 批，但均 $\leq 1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，国家药包材标准 2015 年版中 Zn 的限度为 0.000 3%，USP41、EP 中限度为 $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。10 批次样品中均有硼元素检出，9 批次样品中有镁元素、锂元素检出，1 批次样品中有铝元素检出。3 批次样品有钡元素检出。锌、镁、硼、铝、钨元素毒性较小，无明显细胞毒性，对人体健康有双向影响。钒、铬、钴、镍、铜、砷、钼、镉、锡、锑、汞、铅等常来自密封件配方中使用的填充剂、添加剂、补强剂具有较强细胞毒性及致癌风险，检测结果均低于检出限。参考 ICH 注射剂元素 Li、V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Mo、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb 每日的允许暴露量 250、10、1 100、5、20、300、15、1 500、2、600、90、700、3、 $5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，表明各个元素都有一定的限度控制。制定完善的药用卤化丁基橡胶塞元素杂质监测方法进一步提升药品包装材料质量迫在眉睫。

4 结论

本研究建立了药用卤化丁基橡胶塞中化学性能溶液 ^6Li 、 ^{11}B 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{75}As 、 ^{95}Mo 、 ^{111}Cd 、 ^{118}Sn 、 ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 、 ^{183}W 、 ^{201}Hg 、 ^{208}Pb 共 19 种元素同时测定的方法。由于各国标准均未完整收载药用卤化丁基橡胶塞中金属元素的控制项目。橡胶塞作为直接接触药品 I 类的包装制品，其生产配方体系也十分复杂，关系到用药安全与生命健康。故胶塞金属元素浸出液的含量控制是非常有必要的，以确

保橡胶在接触药品时不影响药品的安全性。本研究建立了简单快速的金属元素浸出量测定方法，为国家标准提升提供参考，为评价卤化丁基的安全性提供科学指导。

REFERENCES

[1] XIAO B M, GOZO S K, HERZ L. Development and validation of HPLC methods for the determination of potential extractables from elastomeric stoppers in the presence of a complex surfactant vehicle used in the preparation of parenteral drug products[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(2): 558-565.

[2] CORREDOR C C, HABY T A, YOUNG J D, et al. Comprehensive determination of extractables from five different brands of stoppers used for injectable products[J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2009, 63(6): 527-536.

[3] CORREDOR C, TOMASELLA F P, YOUNG J. Drug interactions with potential rubber closure extractables. Identification of thiol-disulfide exchange reaction products of captopril and thiurams[J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(1): 43-48.

[4] GUO Z X, JIANG D C, HUANG Z L, et al. Surveillance and quality analysis of pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2011, 31(2): 191-193.

[5] LIU Y Y, YAN M, HUANG H P, et al. Simultaneous determination of 11 metal elements released from pharmaceutical glass packing materials with ICP-AES[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2017, 37(4): 712-717.

[6] YAN M, LIU Y Y, HE R L, et al. Determination of leaching amount of 13 metal elements in pharmaceutical glass containers by ICP-MS[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2016, 36(1): 133-137.

[7] WANG D D, WANG Y Y, XU J M, et al. Equivalence study of application of different zinc oxides in pharmaceutical CIIR stoppers[J]. *Rubber Sci Technol(橡胶科技)*, 2022, 20(12): 595-598.

- [8] MENG W J, QIU Y X, YU P F, et al. Regulations relevant to drug packing materials and research progress of analytical method of drug compatibility of pharmaceutical halobutyl stopper stoppers in our country[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2021, 41(11): 1860-1867.
- [9] MA J W, GUO D L, LIU J, et al. Discussion on the container closure integrity of rubber stopper/glass container[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(5): 394-398.
- [10] National standard for pharmaceutical packaging materials 2015(国家药包材标准 2015 年版)[S]. 2015: 227-232
- [11] United States Pharmacopeia 40[S]. 2017: 326-331
- [12] EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and freeze-dried powders[S]. France; European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. 2023: 4529-4531
- [13] JP18. General Test[S]. 2021: 201-203
- [14] WANG Y W, YAO D, CHEN L, et al. Determination of leaching amount of 7 metal elements in pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper by ICP-OES[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2020, 40(5): 879-883.
- [15] LIU R J, ZHEN X L, WANG Z M, et al. Determination of leaching amount of 10 metal elements in halogenated butyl rubber by ICP-MS[J]. Plast Addit(塑料助剂), 2022(3): 1-6, 11.
- [16] LI H Y, PAN C, YUE H, et al. Determination assay of 11 inorganic elements in chloridized butyl rubber stopper by ICP-MS[J]. Drug Evaluation Research(药物评价研究), 2020, 43(8): 1559-1564.
- [17] LI H Y, PAN C, YUE H S, et al. Determination assay of 11 inorganic elements in chloridized butyl stopper stopper by ICP-MS[J]. Drug Evaluat Res(药物评价研究), 2020, 43(8): 1559-1564.
- 收稿日期: 2023-09-07
(本文责编: 陈怡心)