0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器的相容性考察

王点点，李喜龙，朱银华*，华一敏
（江苏华兰药用新材料股份有限公司，江苏江阴 214443）

摘要：建立了0.9%氯化钠注射液预充式导管冲洗器中C_{12}～C_{28}烷烃、抗氧剂、硫磺以及金属元素的测定方法，并通过提取、迁移及吸附试验全面考察了0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器的相容性。C_{12}～C_{28}烷烃采用气相色谱-质谱/氢火焰离子检测法测定，检测限为0.023～0.029 μg/ml；抗氧剂和硫磺采用高效液相色谱法测定，检测限为0.019～0.133 μg/ml；金属元素采用电感耦合等离子体质谱法测定，检测限为0.000 28～0.015 9 μg/ml；均能满足检测灵敏度要求。模拟提取试验中的考察物质含量均低于分析评价阈值（AET），浸出物含量均低于每日允许最大暴露量（PDE），且未见氯化钠被吸附，说明0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器具有良好的相容性，为该类药品包装材料的相容性研究提供了参考。

关键词：0.9%氯化钠注射液；预充式导管冲洗器；相容性；每日允许最大暴露量；分析评价阈值
中图分类号：R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)05-0720-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.019

Investigation on Compatibility of 0.9% Sodium Chloride Injection and Pre-filled Flush Syringe

WANG Diandian, LI Xilong, ZHU Yinhua*, HUA Yimin
(*Jiangsu Hualan New Pharmaceutical Material Co., Ltd., Jiangyin 214443*)

ABSTRACT: The methods for the determination of C_{12} – C_{28} alkanes, antioxidants, sulfur and metal elements in 0.9% sodium chloride injection pre-filled flush syringes were established, and the compatibility of 0.9% sodium chloride injection and pre-filled flush syringe was investigated by the extraction, migration and adsorption tests. The C_{12} – C_{28} alkanes were determined by gas chromatography-mass spectrometry/hydrogen flame ionization detection with detection limits of 0.023 – 0.029 μg/ml. The antioxidants and sulfur were determined by high performance liquid chromatography with detection limits of 0.019 – 0.133 μg/ml. The metal elements were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry with detection limits of 0.000 28 – 0.015 9 μg/ml. All the above detection methods met the sensitivity requirements. The contents of all the extractables in the simulated extraction test were lower than the analytical evaluation threshold (AET) values. The contents of the leachables were all lower than the permitted daily exposure (PDE) values, and no adsorption of sodium chloride was observed. The results showed that the 0.9% sodium chloride injection had good compatibility with the pre-filled flush syringe, which provided a reference for the compatibility study of this type of drug packaging materials.

Key Words: 0.9% sodium chloride injection; pre-filled flush syringe; compatibility; permitted daily exposure; analytical evaluation threshold

氯化钠注射液能够调节体内水、电解质平衡以及补充电解质，维持正常血浆和细胞外液的渗透压。此外，许多药物需要溶解在氯化钠注射液中进行肌内注射或静脉滴注治疗。由于传统的生理盐水封管不仅会增加微生物感染的机会，而且使用封管存在

收稿日期：2021-05-24
作者简介：王点点(1988—)，女，硕士，从事医药用弹性体密封件研究。
通信作者：朱银华(1984—)，男，博士，从事医药用弹性体密封件的研究与开发。
E-mail：zhuyh@hlnpm.com

降低医护人员工作效率、常会发生针刺伤等问题。为此，目前常采用预充式导管冲洗器进行封管，其由套筒、芯杆、活塞、护帽和氯化钠溶液组成，使用时只需拆开外包装，排气后即可用作封管液。与传统的生理盐水封管相比，预充式导管冲洗器具有适用范围广、操作简单、局限性小且对患者病情和生理指标的影响小等优点；同时贮存方便、感染风险低、安全性高，可避免医护人员发生针刺伤，也可减少操作时间。

预充式导管冲洗器一方面需要为氯化钠注射液提供保护，以满足预期的安全有效性；另一方面还应与氯化钠具有良好的相容性，即不能引入可引发安全性风险的浸出物，或浸出物水平应符合安全性要求。药品包装材料与药品间的相容性会直接影响产品质量，其相关风险研究也受到越来越多的关注[1—3]。目前，国内对预充式导管冲洗器的相容性研究较少，大多数是检测方法研究[4—8]。因此，非常有必要对0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器的包装材料进行相容性考察，分析包装材料是否会影响药品质量，以确保该药品的安全性，同时对该类药品包装材料的相容性研究也具有一定的指导意义。

预充式导管冲洗器与0.9%氯化钠注射液接触的组合包装材料包括溴化丁基橡胶活塞（以下简称活塞）、溴化丁基橡胶鲁尔锥头组合护帽（以下简称护帽）和聚丙烯套筒（以下简称套筒）。根据生产厂家提供的配方资料，以上包装材料配方成分中主要有抗氧剂［如2,6-二叔丁基对甲酚（BHT）、四（3,5-二叔丁基-4-羟基）苯丙酸季戊四醇酯（抗氧剂1010）、3-（3,5-二叔丁基-4-羟基苯基）丙酸正十八烷醇酯（抗氧剂1076）、三（2,4-二叔丁基）-亚磷酸苯酯（抗氧剂168）］、硫化剂［如硫磺、聚乙烯蜡（会产生*N*-链烷烃，本研究中以C_{12}～C_{28}烷烃为主要成分进行研究）］、硅酸铝（Al_2SiO_5）、氧化镁（MgO）等。本研究考察了0.9%氯化钠注射液与导管冲洗器包装材料的相容性，同时对上述目标化合物进行分析评估，以期为该类药品包装材料的相容性研究提供参考。

1 仪器与试药

7890B-5977A型气相色谱-质谱/氢火焰离子检测（FID）联用仪（美国Agilent公司）；Ultimate 3000型高效液相色谱仪［配有二极管阵列检测器（DAD）］和iCAP RQ型电感耦合等离子体质谱仪均购于美国Thermo Fisher Scientific公司；BSA124S-CW型分析天平（德国Sartorius公司）。

C_7～C_{40}烷烃混合标准溶液（美国Supelco公司，1 000 μg/ml，批号LRAC0229）；硫磺（质量分数99.8%，批号MKCD3882）和镁、铝元素混合标准溶液（10 μg/ml，批号BCBR7889V）均购于美国Sigma-Aldrich公司；抗氧剂BHT标准溶液（1 000 μg/ml，批号218071201）、抗氧剂1010标准溶液（1 000 μg/ml，批号214051287）、抗氧剂1076标准溶液（1 000 μg/ml，批号217041372）和抗氧剂168标准溶液（1 000 μg/ml，批号219021193）均购于美国AccuStandard公司；硅元素标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，100 μg/ml，批号18D8003）；0.9%氯化钠注射液（厂家B，批号190620205）；乙腈为色谱纯，异丙醇、二氯甲烷均为分析纯，浓硝酸为超级纯，水为超纯水。

活塞（自制，批号181031269-95）；护帽（厂家A，批号Z181016-2）；套筒（批号T1902001）和0.9%氯化钠注射液预充式导管冲洗器（规格10 ml，批号2017081601、2017081602、2017081603）均购于厂家B。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

2.1.1 对照品溶液的制备

C_{12}～C_{28}烷烃对照品溶液：精密量取C_7～C_{40}烷烃混合标准溶液100 μl，置10 ml量瓶中，用异丙醇定容，摇匀，作为C_{12}～C_{28}烷烃对照品溶液。

硫磺和抗氧剂混合对照品溶液：精密称取硫磺约100 mg，置100 ml量瓶中，加入异丙醇溶解并定容，摇匀，作为硫磺对照品贮备液；分别精密量取硫磺对照品贮备液和抗氧剂BHT、1010、1076、168标准溶液各100 μl，置同一10 ml量瓶中，用异丙醇定容，摇匀，作为硫磺和抗氧剂混合对照品溶液。

镁、铝元素对照品溶液：精密量取镁、铝元素混合标准溶液5 ml，置50 ml量瓶中，加入浓

硝酸 1 ml，用超纯水定容，摇匀，即得 1 μg/ml 的镁、铝对照品混合贮备液；取镁、铝对照品混合贮备液，用 2%硝酸稀释得质量浓度分别为 10、20、50、100、200 μg/L 的系列镁、铝元素对照品溶液。

硅元素对照品溶液：取硅元素标准溶液，用超纯水稀释得质量浓度分别为 5、10、20、50、100 μg/ml 的系列硅元素对照品溶液。

2.1.2 活塞 / 护帽 / 套筒提取液的制备

提取液 a：将活塞 / 护帽 / 套筒清洗干净，用滤纸吸干，称取适量上述样品，剪成 0.3 cm×0.3 cm×0.3 cm 适宜小块后，置聚四氟乙烯容器中，每 0.2 g 样品加入异丙醇溶剂 1 ml，加毕密封，置水浴恒温振荡器中，于 70 ℃提取 24 h 后冷却至室温，倒出液体作为活塞 / 护帽 / 套筒提取液 a，同法制备空白样品[9—11]。

提取液 b：将活塞 / 护帽 / 套筒清洗干净，用滤纸吸干，称取适量上述样品，剪成 0.3 cm×0.3 cm×0.3 cm 小块后，置密闭玻璃容器中，每 0.2 g 样品加入 0.9%氯化钠溶液 1 ml，加毕密闭，置高压蒸汽灭菌器中，于 121 ℃灭菌 1 h 后冷却至室温，倒出液体作为活塞 / 护帽 / 套筒提取液 b，同法制备空白样品[9—11]。

2.1.3 供试品溶液的制备

有机物供试品溶液：取“**2.1.2**”项下提取液 a 适量，用 0.2 μm 针头过滤器过滤后即得有机物供试品溶液 a。取“**2.1.2**”项下提取液 b 10 ml，置分液漏斗中，加入二氯甲烷 3 ml 萃取，静置，分取有机层，再加入二氯甲烷 3 ml 重复萃取 1 次，合并有机层，氮吹至干，残留物加入异丙醇溶液 1 ml 复溶，即得有机物供试品溶液 b[12]。

元素供试品溶液：取“**2.1.2**”项下提取液 b，用 2%硝酸稀释 100 倍，作为镁、铝元素供试品溶液；取“**2.1.2**”项下提取液 b，用 0.2 μm 针头过滤器过滤，即得硅元素供试品溶液[7—8]。

2.2 C_{12} ～ C_{28} 烷烃的测定

采用气相色谱 - 质谱 / 氢火焰离子检测联用仪测定 C_{12} ～ C_{28} 烷烃。色谱条件为：*色谱柱* Agilent HP-5ms Ultra Inert 毛细管柱（30 m×250 μm×0.25 μm）；*载气* 氦气；*进样口温度* 280 ℃；*分流比* 5 ∶ 1；*流速* 1.0 ml/min；*柱温* 升温程序（40 ℃保持 2 min，以 10 ℃/min 升温至 310 ℃，保持 9 min）；*检测器分流平板压力* 55.16 kPa（8 psi）；MS/FID *分流比* 1 ∶ 2；*质谱辅助接口温度* 280 ℃，溶剂延迟 3 min；*质量扫描范围* *m/z* 35 ～ 580；MS *离子源温度* 230 ℃；MS *四极杆温度* 150 ℃；FID *空气流速* 400 ml/min；FID *氢气流速* 30 ml/min；FID *尾吹流速和柱流速* 30 ml/min；FID *检测器温度* 300 ℃；*进样量* 1 μl。

取“**2.1.1**”项下 C_{12} ～ C_{28} 烷烃对照品溶液和“**2.1.3**”项下有机物供试品溶液 a、b，按上述色谱条件进样测定，结果见图 1，其方法学测定结果见表 1，均满足试验要求，检测限为 0.023 ～ 0.029 μg/ml。

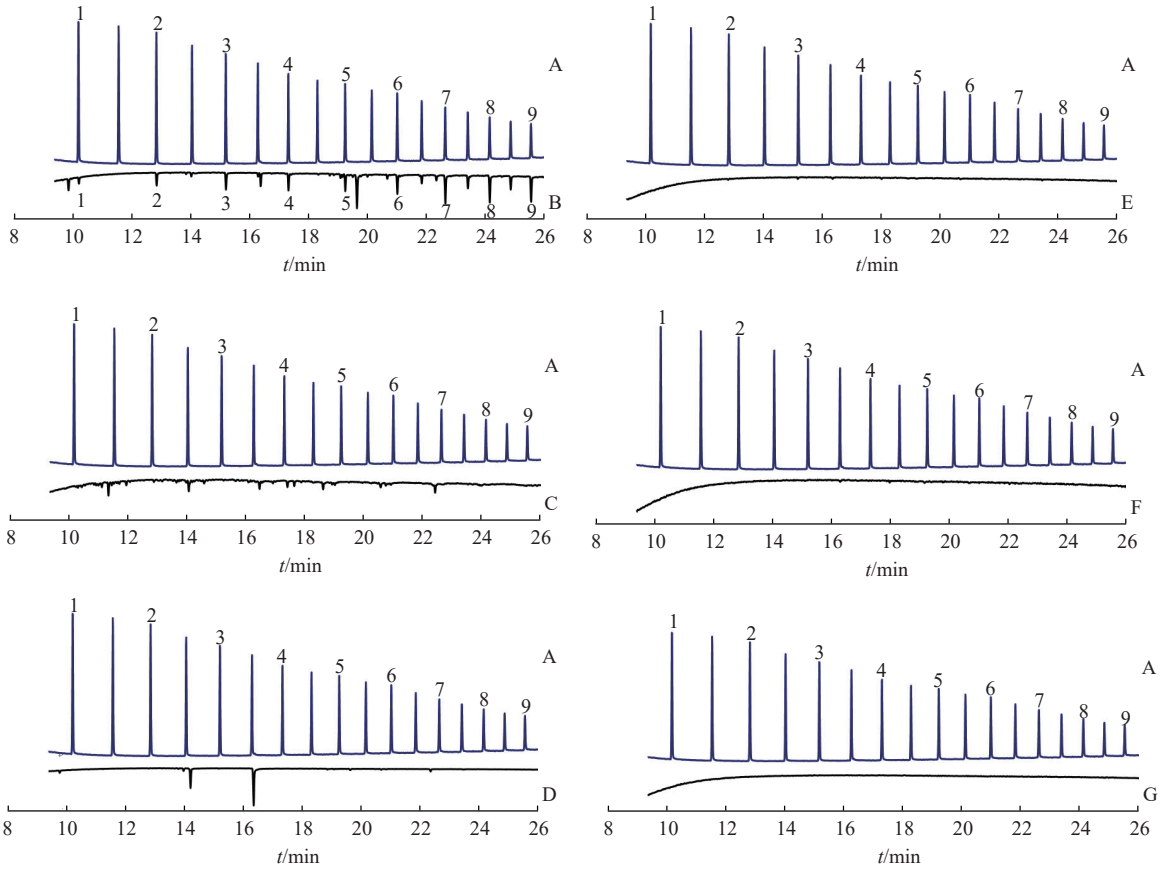
2.3 硫磺和抗氧剂的测定

采用高效液相色谱仪测定硫磺和抗氧剂。色谱条件为：*色谱柱* Accucore C_{18} 柱（150 mm×3 mm，2.6 μm）；*流动相* A 为乙腈，B 为水，梯度洗脱（0—3 min，A 10%；3—18 min，A 10%—100%；18—35 min，A 100%；35—36 min，A 100%—10%；36—40 min，A 10%）；*检测波长* 220 nm；*柱温* 35 ℃；*流速* 0.8 ml/min；*进样量* 10 μl。

取“**2.1.1**”项下硫磺和抗氧剂混合对照品溶液以及“**2.1.3**”项下有机物供试品溶液 a、b，按上述色谱条件进样测定，色谱图见图 2。其中抗氧剂 BHT、硫磺、抗氧剂 1010、抗氧剂 1076、抗氧剂 168 的保留时间分别为 15.9、19.9、21.7、27.9、30.1 min，与其他峰无干扰（由于提取液 a 的提取条件较严苛以及弹性体密封件的配方和工艺都较复杂，在该提取条件下的可提取物一般较多，通过 HPLC-DAD 检测到的几个比较大的色谱峰均为未知物，有待后续进一步研究）。其线性范围、精密度、准确度等结果见表 1，检测限为 0.019 ～ 0.133 μg/ml，均满足试验要求。

2.4 镁、铝、硅元素的测定

采用电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法测定镁、铝、硅元素。仪器参数为：*进样蠕动泵转速* 40 r/min；*雾化室温度* 2.7 ℃；*雾化器流量* 1.05 L/min；



A：C_{12} ～ C_{28} 烷烃对照品溶液，B：活塞供试品溶液 a，C：套筒供试品溶液 a，D：护帽供试品溶液 a，
E：活塞供试品溶液 b，F：套筒供试品溶液 b，G：护帽供试品溶液 b
1－正十二烷；2－正十四烷；3－正十六烷；4－正十八烷；5－正二十烷；
6－正二十二烷；7－正二十四烷；8－正二十六烷；9－正二十八烷

图 1 C_{12} ～ C_{28} 烷烃色谱图

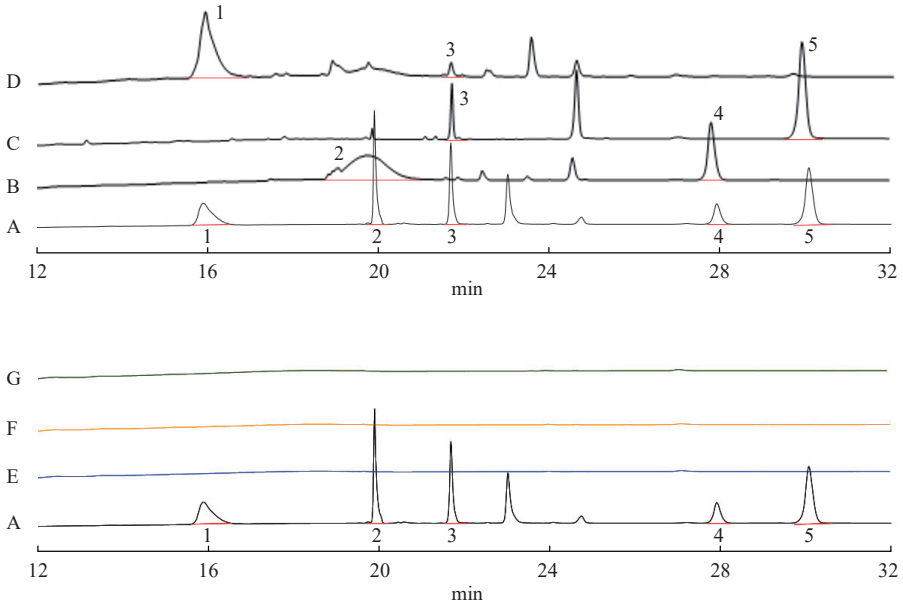
Fig.1 Chromatograms of C_{12}－C_{28} Alkanes

辅助气流量 0.8 L/min；进样延迟时间 60 s；清洗时间 30 s；等离子气流量 14 L/min；检测模式 动能歧视模式（KED）；碰撞气 氦气；碰撞气流量 4.0 ml/min；每个元素驻留时间 0.1 s；每个样品循环次数 10 次；每个样品运行次数 3 次。

取“**2.1.1**”项下系列质量浓度的镁、铝元素对照品溶液和硅元素对照品溶液，按上述条件进行 ICP-MS 法测定，拟合得到强度（*I*）和质量浓度（*c*）的标准曲线。取“**2.1.3**”项下镁、铝、硅元素供试品溶液，按上述 ICP-MS 法测定各元素的强度，由标准曲线计算得相应浓度对应的被测元素含量。测定镁、铝、硅元素的方法学验证结果见表 1，检测限为 0.000 28 ～ 0.015 9 μg/ml，其线性范围、精密度、准确度等均满足试验要求。

2.5 提取试验

分别取活塞（批号 181031269-95）、护帽（批号 Z181016-2）和套筒（批号 T1902001），按“**2.1.2**”项下方法制备提取液 a、b，并按“**2.1.3**”项下方法制备相应的供试品溶液，取有机物供试品溶液和元素供试品溶液，按上述建立的方法对各成分进行测定。结果见表 2，有机物供试品溶液 a 中检测到 C_{12} ～ C_{28} 烷烃、抗氧剂以及硫磺，与厂商提供的配方成分资料一致；有机物供试品溶液 b 中未检出有机物，说明各有机物成分在有机物供试品溶液 b 中的含量均低于检测方法的检测限。在活塞 / 护帽 / 套筒中均检测到镁元素，含量为 0.067 ～ 6.851 μg/ml，



A：硫磺和抗氧剂混合对照品溶液，B：活塞供试品溶液 a，C：套筒供试品溶液 a，D：护帽供试品溶液 a，E：活塞供试品溶液 b，F：套筒供试品溶液 b，G：护帽供试品溶液 b

1－抗氧剂 BHT；2－硫磺；3－抗氧剂 1010；4－抗氧剂 1076；5－抗氧剂 168

图 2　硫磺和抗氧剂色谱图

Fig.2　Chromatograms of Sulfur and Antioxidants

铝元素只在护帽中检测到，含量为 4.150 μg/ml，活塞 / 护帽 / 套筒中均检测到硅元素，其含量为 6.205 ～ 12.229 μg/ml。

2.6　迁移试验

为检测 0.9％氯化钠注射液在有效期内的真实浸出情况，并据此进行注射液安全性评估，取 3 批 0.9％氯化钠注射液采用预充式导管冲洗器包装，按稳定性研究的长期试验条件［温度 (25±2)℃，相对湿度 (40±5)％，下同］放置，取 0、3、6、9、12、18 个月时的样品，按建立的方法测定目标浸出物含量，考察各添加剂在氯化钠注射液中的迁移情况。

结果显示，0.9％氯化钠注射液在长期试验条件下的各时间点均未检出 C_{12} ～ C_{28} 烷烃、抗氧剂以及硫磺，说明以上浸出物含量均低于检测限；镁、铝和硅元素在各时间点的长期试验样品中均可以检测到，结果见表 3，含量分别为 0.048 ～ 0.902 μg/ml、0.384 ～ 0.782 μg/ml、8.010 ～ 21.891 μg/ml。

2.7　吸附试验

取 3 批 0.9％氯化钠注射液，采用预充式导管冲洗器包装，按稳定性研究的长期试验条件放置，取 0（初始）、3、6、9、12、18 个月时的样品，按《中华人民共和国药典》2020 年版二部收载标准测定氯化钠含量，各时间点氯化钠含量与初始含量的差值，即为其吸附量（负值表示与初始相比含量增加）[11]。结果见表 4，均未见氯化钠被明显吸附的趋势。

3　讨论

3.1　提取方法的确定

可提取物研究包括包装材料组件的提取试验和包装系统的模拟提取试验。材料组件提取试验的关注点是材料本身含有的无机或有机可提取物，包装系统模拟提取试验的关注点则是在药品或模拟药品与包装材料实际接触的情况下，采用超出正常生产、贮存条件提取得到的无机或有机可提取物 [9]。

本研究先对预充式导管冲洗器的各材料组件进行了提取试验，将各个组件切割成小块，按比例加入有机醇溶剂并提高温度加速提取，以验证待考察的目标物，如材料组件加工工艺过程中添加的物质、配方添加物质的降解物以及其相互间反应的产物

表 1 方法学验证结果（*n*=6）

Tab.1 Results of Methodological Validation (*n*=6)

成分	验证结果						
	标准曲线方程	线性范围/μg·ml^{-1}	检测限/μg·ml^{-1}	定量限/μg·ml^{-1}	精密度试验 RSD/%	提取液 a 准确度(RSD)/%	提取液 b 准确度(RSD)/%
正十二烷	*I*=186 974*c*+57 015 (*r*=0.999 9)	2.550～40.800	0.023	0.078	0.64	102.8 (0.55)	110.8 (1.37)
正十四烷	*I*=186 600*c*+61 402 (*r*=0.999 9)	2.530～40.480	0.024	0.079	0.75	102.6 (0.54)	110.8 (1.32)
正十六烷	*I*=187 067*c*+64 306 (*r*=0.999 9)	2.483～39.720	0.025	0.085	0.68	102.5 (0.53)	110.6 (1.30)
正十八烷	*I*=180 988*c*+38 041 (*r*=0.999 9)	2.508～40.120	0.028	0.094	0.59	102.3 (0.55)	110.3 (1.37)
正二十烷	*I*=179 233*c*+47 620 (*r*=0.999 9)	2.518～40.280	0.028	0.093	0.85	102.6 (0.43)	110.1 (1.10)
正二十二烷	*I*=176 444*c*+59 607 (*r*=0.999 9)	2.488～39.800	0.029	0.097	1.13	102.6 (0.49)	110.7 (0.98)
正二十四烷	*I*=174 516*c*+56 606 (*r*=0.999 9)	2.485～39.760	0.027	0.089	0.55	102.5 (0.51)	110.6 (1.31)
正二十六烷	*I*=174 596*c*+53 718 (*r*=0.999 9)	2.453～39.240	0.029	0.098	0.58	102.9 (0.70)	110.7 (1.16)
正二十八烷	*I*=175 055*c*+56 003 (*r*=0.999 9)	2.443～39.080	0.027	0.090	0.71	102.6 (0.46)	110.8 (1.19)
硫磺	*I*=0.168 0*c*+0.732 8 (*r*=1.000 0)	2.520～40.320	0.133	0.444	2.95	90.5 (3.08)	92.7 (5.57)
抗氧剂BHT	*I*=0.608 1*c* - 0.425 6 (*r*=0.999 9)	1.002～25.050	0.049	0.164	2.82	95.4 (5.42)	85.5 (3.49)
抗氧剂1010	*I*=0.479 8*c* - 0.393 6 (*r*=0.999 8)	1.010～25.250	0.019	0.062	2.80	106.1 (2.72)	93.8 (2.76)
抗氧剂1076	*I*=0.274 5*c* - 0.216 9 (*r*=0.999 8)	1.003～25.075	0.072	0.239	2.98	100.9 (3.16)	101.5 (1.14)
抗氧剂168	*I*=0.785 1*c* - 0.623 0 (*r*=0.999 8)	1.002～25.050	0.028	0.094	1.61	106.7 (0.50)	100.1 (0.76)
镁	*I*=1 175*c*+5 496 (*r*=0.999 8)	0.01～0.2	0.000 45	0.001 35	3.90	不测定	92.8 (2.25)
铝	*I*=334*c*+937 (*r*=0.999 9)	0.01～0.2	0.000 28	0.000 85	4.38	不测定	90.8 (2.56)
硅	*I*=10 134*c* - 9 802 (*r*=0.999 8)	5～100	0.015 9	0.048 2	0.61	不测定	97.2 (1.18)

表 2 提取试验结果

Tab.2 Results of Extraction Tests

成分	提取液 a/μg·ml^{-1}			提取液 b/μg·ml^{-1}		
	活塞	护帽	套筒	活塞	护帽	套筒
正十二烷	2.658	–	–	–	–	–
正十四烷	3.469	–	–	–	–	–
正十六烷	5.079	–	–	–	–	–
正十八烷	5.631	–	–	–	–	–
正二十烷	5.688	–	–	–	–	–
正二十二烷	7.289	–	–	–	–	–
正二十四烷	10.477	–	–	–	–	–
正二十六烷	10.494	–	–	–	–	–
正二十八烷	10.680	–	–	–	–	–
硫磺	24.891	–	–	–	–	–
抗氧剂BHT	–	17.594	–	–	–	–
抗氧剂1010	–	2.507	6.894	–	–	–
抗氧剂1076	17.672	–	–	–	–	–
抗氧剂168	–	–	19.716	–	–	–
镁	不测定	不测定	不测定	6.851	8.815	0.067
铝	不测定	不测定	不测定	–	4.150	–
硅	不测定	不测定	不测定	12.229	6.205	9.048

注：“–”表示提取液中的目标物含量低于检测限

表 3 迁移试验结果

Tab.3 Results of Migration Tests

时间/月	批号	含量/μg·ml^{-1}		
		镁	铝	硅
0	2017081601	0.086	0.486	8.010
	2017081602	0.048	0.768	10.523
	2017081603	0.060	0.496	17.525
3	2017081601	0.459	0.384	8.658
	2017081602	0.323	0.412	10.832
	2017081603	0.265	0.564	18.508
6	2017081601	0.180	0.748	8.608
	2017081602	0.069	0.741	11.873
	2017081603	0.076	0.782	19.574
9	2017081601	0.680	0.583	9.551
	2017081602	0.613	0.566	13.638
	2017081603	0.163	0.643	20.694
12	2017081601	0.330	0.509	9.740
	2017081602	0.322	0.767	14.670
	2017081603	0.902	0.478	21.891
18	2017081601	0.526	0.440	10.063
	2017081602	0.812	0.717	16.251
	2017081603	0.151	0.391	21.823

等[10]。在进行包装系统模拟提取试验时，考虑应获取更多的可提取物信息以及各可提取物来源，并避免可提取物完全不能反映浸出物情况的发生，将各个组件切割成小块，按比例浸泡于药品溶液，同时采用更严苛的灭菌条件，以在提取研究中可得到更多的可提取物[11]。

在样品提取液的处理过程中，应充分考虑到仪器和待测物的特点：一般不会对有机相进行元素检测，有机相可以直接进行有机物检测；对于水相提取液，为了保证信号的稳定性并满足仪器灵敏度的要求，将提取液稀释 100 倍后进行元素测定，有机物的测定需用有机溶剂二氯甲烷进行萃取和浓缩[12]。

表 4　吸附试验结果

Tab.4　Results of Adsorption Tests

放置时间/月	氯化钠吸附量/%		
	2017081601	2017081602	2017081603
3	0	0.04	0.02
6	－0.02	－0.03	0.03
9	－0.01	－0.03	0.03
12	－0.01	－0.02	－0.01
18	－0.02	－0.02	0

3.2　仪器分析方法的确认

采用气相色谱 - 质谱 / 氢火焰离子检测联用仪建立了 C_{12} ～ C_{28} 烷烃的含量测定方法，C_{12} ～ C_{28} 烷烃在 HP-5ms 色谱柱中有较好的分离效果，在选定的色谱柱上，比较用不同的温度程序对样品进行分离的效果，发现本试验选定的温度程序能达到最佳分离效果，在最佳分离条件下采用质谱全扫描进行定性分析，再采用氢火焰离子检测器进行定量分析，具有重现性、准确性及适用性良好等优点 [13]。

硫磺和抗氧剂采用高效液相色谱仪测定。方法建立的过程中对流动相进行了考察，根据目标峰的对称性、分离度等综合因素最终选择了乙腈：水作为流动相；在此基础上用不同的梯度洗脱程序对各目标物进行分离，比较结果表明本试验选定的洗脱程序能达到较好的分离效果；利用 DAD 在 200 ～ 400 nm 内扫描其吸收光谱，各目标物在 220 nm 波长处有较高的吸收峰，故选择该波长为检测波长。此外，分别对流速和柱温等影响色谱分离效果和响应的因素进行了考察和比较，最终确立了上述最优化的色谱条件 [5—6]。

采用电感耦合等离子体质谱仪测定镁、铝、硅元素的过程中受到的干扰有质谱干扰和非质谱干扰。非质谱干扰主要来自样品基体，在测定过程中，被测元素受基体中其他元素的影响较小；质谱干扰主要为同位素、多原子等干扰，本试验一方面通过仪器内设的干扰校正方程消除干扰，另一方面通过优化仪器参数以消除干扰：分别对雾化器流量、等离子气流量、雾化室温度、进样蠕动泵转速等影响因素进行了考察，综合考虑后选择前述仪器条件测定镁、铝、硅元素 [7—8]。

3.3　检测灵敏度的计算

参考有关文献获得 C_{12} ～ C_{28} 烷烃、抗氧剂 BHT、抗氧剂 1010、抗氧剂 1076、抗氧剂 168、硫磺以及镁、铝和硅元素的每日允许最大暴露量（PDE）[14—15]，以及 0.9％氯化钠注射液预充式导管冲洗器最大日剂量（其每日最大剂量为 6 支，即 60 ml），按式①计算检测灵敏度，按式②计算分析评价阈值（AET）。计算结果见表 5，灵敏度可满足测定要求。

满足 PDE 值的检测灵敏度 =（潜在浸出物 PDE/ 最大日剂量）×（冲洗液用量 / 样品体积）　　式①

AET=PDE/ 最大日剂量　　式②

3.4　安全性评估

根据提取及迁移试验获得的信息，分析汇总可提取物和浸出物的种类及含量，通过安全性研究分析其安全性风险，并结合吸附试验结果，判断包装材料是否与药品具有相容性。按式③计算各浸出物的每日最大浸出量。迁移试验结果显示，有机物均未检出，镁、铝和硅元素的每日最大浸出量分别为 2.88 ～ 54.1、23.0 ～ 46.9、481 ～ 1 313 μg/d，含量均低于各自的 PDE，说明其浸出物不会给药品带来安全风险。

浸出物的每日最大浸出量 = 浸出物含量 ×0.9％氯化钠注射液预充式导管冲洗器最大日剂量　　式③

3.5　小结

本研究建立了 0.9％氯化钠注射液预充式导管冲洗器中 C_{12} ～ C_{28} 烷烃、抗氧剂、硫磺以及金属元素的测定方法，具有专属性高、准确性好及灵敏度高等优点，并在提取和迁移试验中对以上目标物进行了考察，材料组件的提取试验确证了各组件配方中的添加剂成分，模拟提取试验中未发现大于 AET 值的化合物，迁移试验中考察的浸出物含量均低于各自的 PDE 值，吸附试验结果显示包装材料对 0.9％氯化钠注射液不存在吸附，且试验期间未发生氯化钠 pH 值变化以及变色等现象。这说明该包装材料不会改变氯化钠注射液的有效性及安全性，对患者的安全性风险小，即 0.9％氯化钠注射液与预充式导管冲洗器具有良好的相容性。本试验为预充式导管冲洗器与注射液的相容性研究奠定了一定的基础，为安全性评价提供了依据，但由于不同厂家提供的包装材料的工艺及添加物料存在一定

表 5 检测灵敏度计算表

Tab.5 Calculation Table of Detection Sensitivity

潜在浸出物	PDE/μg·d^{-1}	最大日剂量/ml·d^{-1}	AET/μg·ml^{-1}	满足PDE值的检测灵敏度/μg·ml^{-1}	检测限/μg·ml^{-1}	结论
正十二烷	120 000	60	2 000	20 000	0.023	满足
正十四烷	120 000	60	2 000	20 000	0.024	满足
正十六烷	120 000	60	2 000	20 000	0.025	满足
正十八烷	120 000	60	2 000	20 000	0.028	满足
正二十烷	120 000	60	2 000	20 000	0.028	满足
正二十二烷	120 000	60	2 000	20 000	0.029	满足
正二十四烷	120 000	60	2 000	20 000	0.027	满足
正二十六烷	120 000	60	2 000	20 000	0.029	满足
正二十八烷	120 000	60	2 000	20 000	0.027	满足
硫磺	90	60	1.5	15	0.133	满足
抗氧剂BHT	1 800	60	30	300	0.049	满足
抗氧剂1010	98 760	60	1 646	16 460	0.019	满足
抗氧剂1076	768	60	12.8	128	0.072	满足
抗氧剂168	9 500	60	158.3	1 583	0.028	满足
镁	70 000	60	1 166.7	11.7	0.000 45	满足
铝	500	60	8.3	0.083	0.000 28	满足
硅	3 428.6	60	57.1	57.1	0.015 9	满足

差异，使得不同来源、不同批号的包装材料的成分区别较大，所以注射液与预充式导管冲洗器的相容性研究是一项复杂的系统性工作，后续仍有待进一步研究。

参考文献：

[1] 姜 源, 程福军. 维生素C注射液与包材相容性的研究[J]. 黑龙江医药, 2016, **29**(2): 242-245.

[2] 张 竹, 孙丽艳, 于海瑶, 等. 小容量注射剂内包材相容性试验[J]. 中国药物经济学, 2017, **12**(1): 22-26.

[3] 李 樾, 贺瑞玲, 赵 霞, 等. 玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的相容性研究[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(1): 58-65.

[4] 周 劼, 殷 果, 刘洪伟, 等. 药用丁基胶塞中 BHT 的 GC-MS/MS法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(8): 801-803.

[5] 冯 靖, 蔡心怡, 刘 言. 药用丁基胶塞中抗氧剂——BHT和硫化剂——可提取硫的测定[J]. 药物分析杂志, 2017, **37**(4): 702-706.

[6] 朱碧君, 李婷婷, 孙会敏, 等. HPLC法同时测定药用卤化丁基胶塞中5种抗氧剂和游离硫的含量[J]. 中国药房, 2018, **29**(18): 2475-2478.

[7] 李海燕, 潘 超, 岳洪水, 等. 氯化丁基胶塞中11种无机元素含量的电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定[J]. 药物评价研究, 2020, **43**(8): 1559-1564.

[8] 鞠爱春, 潘 超, 李海燕, 等. 电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定硼硅玻璃管注射剂瓶中的金属元素[J]. 药物评价研究, 2017, **40**(11): 1569-1575.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2018-04-26)[2021-04-21]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a38135dfe72524a15d357e060f2b82d4.

[10] American National Standards Institute. Biological evaluation of medical devices - Part 12: sample preparation and reference materials [EB/OL]. (2012-01-01)[2021-04-21]. http://www. nssi. org. cn/nssi/front/107386023. html.

[11] 熊 微, 丁冠军, 汪秋兰, 等. 更昔洛韦氯化钠注射液与聚丙烯输液瓶的相容性评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, **35**(8): 1166-1172.

[12] 刘小慧, 印 晖, 严 方, 等. 预装式注射器与药物相容性的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, **47**(3): 275-281.

[13] 索玲喆, 于祥勇, 徐健峰, 等. GC-MS法应用于胶塞与疫苗注射液的包材相容性[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, **36**(9): 805-811.

[14] LI K, ROGERS G, NASHED-SAMUEL Y, *et al*. Creating a holistic extractables and leachables(E&L) program for biotechnology products [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2015, **69**(5): 590-619.

[15] 马玉楠, 蔡 弘, 骆红宇. 药品与包装相容性理论与实践[M]. 北京: 化学工业出版社, 2019: 321-322.