GC-MS 和 UPLC-QTOF-MS 测定生物药用预充式注射笔中的可提取物

鲁 征，安皓月，杜振霞*
（北京化工大学化学学院，北京 100029）

摘要：采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱（UPLC-QTOF-MS）和气相色谱串联四极杆质谱（GC-MS）技术，对 3 种生物药用预充式注射笔中的可提取物进行了非靶向筛查。基于注射笔的实际使用情况，在 70 ℃、4 d 的条件下，用 4 种提取剂对其进行组件整体提取。通过设置分析评估阈值（AET），并利用药品包装材料可提取物数据库结合人工谱库解析进行定性分析，最终共检出 29 种有机物，包括抗氧剂、增塑剂、润滑剂等成分。其中，使用普通卤化丁基活塞的注射笔检出 27 种物质，使用覆膜活塞的注射笔中检出 4 种可提取物。该研究所得的可提取物清单可以为开展后续的相容性研究提供数据参考。

关键词：UPLC-QTOF-MS；GC-MS；药品包装材料；注射笔；可提取物；分析评估阈值；风险评估
中图分类号：R917；TQ464.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)05-0713-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.016

Determination of Extractables in Pre-filled Injectable Pens for Biopharmaceuticals by GC-MS and UPLC-QTOF-MS

LU Zheng, AN Haoyue, DU Zhenxia*
(*College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029*)

ABSTRACT: Non targeted screening of extractables in three biopharmaceutical pre-filled injection pens was conducted with ultra-high performance liquid chromatography tandem quadrupole time of flight mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS) and gas chromatography tandem quadrupole mass spectrometry (GC-MS) techniques. Based on the actual use of the injection pens, the components were extracted as a whole using four extraction agents at 70 ℃ for 4 d. By setting an analysis evaluation threshold (AET) and utilizing a database of extractables combined with manual spectral analysis, a total of 29 organic compounds were detected, including antioxidants, plasticizers, lubricants, and other components. Among them, 27 substances were detected in injection pens with ordinary halogenated butyl rubber stoppers, and 4 extractables were detected in injection pens with coated rubber stoppers. The list of extractables obtained in this study can provide data references for subsequent compatibility studies.

Key Words: UPLC-QTOF-MS; GC-MS; pharmaceutical packaging materials; injection pen; extractables; analytical evaluation threshold; risk assessment

预充式注射笔（以下简称注射笔）是一种智能、安全、便捷的新型给药装置，被广泛用于生物大分子药物的肠胃外给药。越来越多的皮下注射生物药上市以及家庭医疗的发展趋势使得注射笔的应用日渐广泛[1]。注射笔主要应用于需要每周多次给药的慢性疾病治疗[2]。由于暴露频次高且用药周期长，其与药物的相容性问题应得到高度关注。注射笔中与药液直接接触的部分是注射笔笔芯——卡式瓶。

收稿日期：2023-05-30
基金项目：国家自然科学基金项目（21874006）
作者简介：鲁 征（1997—），女，硕士研究生，专业方向：注射用药品包装材料相容性。
通信作者：杜振霞（1968—），女，教授，博士生导师，从事食品及药品分析方法开发及检测。
E-mail：duzx@mail.buct.edu.cn

该瓶一般为中硼硅玻璃套筒，瓶口用带橡胶垫片的铝盖密封，尾部用橡胶活塞密封。在与药液的长期接触中，这些材料中的添加剂或非有意添加物，存在迁移到药液中的可能性，从而产生安全性风险。特别是生物类药品，对杂质更敏感[3]，可能会因浸出物而导致分子团聚、活性下降，以及制剂澄清度降低，从而影响药品质量安全，甚至激发人体免疫，损害患者健康[4]。在比实际条件更严苛的试验条件下提取和识别这些潜在的迁移物，即可提取物的非靶向筛查，是进行毒理学风险评估和确保包材质量的关键步骤[5]。

本研究采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱（UPLC-QTOF-MS）和气相色谱串联四极杆质谱（GC-MS）技术，对 3 种来自国内外不同品牌的注射笔用卡式瓶的可提取物进行了定性分析，以期为注射笔与生物药的后续相容性研究提供数据参考。

1　仪器与试药

Acquity UPLC I-class 型超高效液相色谱仪、Xevo G2-S QTOF 型四极杆飞行时间质谱仪（美国 Waters 公司）；8890 型气相色谱仪、7010B 型三重四极杆质谱仪（美国 Agilent 公司）；Milli-Q Advantage A10 型超纯水系统（美国 Millipore 公司）；GP225D 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；MTN-2800D 型氮吹仪（奥特赛恩斯仪器有限公司）。

油酸酰胺、己内酰胺、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二环己酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二壬酯、邻苯二甲酸二辛酯、六甘醇、油酸甘油酯、双酚 A、四溴双酚 A、正癸烷、草酸二乙酯、萜二烯、2,6- 二叔丁基对甲酚、三乙氧基辛基硅烷、十甲基环戊硅氧烷、3- 乙基甲苯均购自阿拉丁试剂有限公司；抗氧剂 1010、抗氧剂 1024、抗氧剂 1076、抗氧剂 1098、抗氧剂 168、抗氧剂 565、抗氧剂 DLTP、蓖麻油酸、松香酸、棕榈酸、油酸、棕榈油酸、羟基硬脂酸、花生酸、硬脂酸甲酯、硬脂酸均购自德国 Sigma-Aldrich 公司。以上试剂的纯度均大于 98%。注射笔用 3 mL 卡式瓶，收集于国内外的 3 家工厂（Q 厂、H 厂和 W 厂，其中 H、Q 厂产品为卤化丁基活塞，W 厂产品为覆膜活塞）；甲醇为质谱纯，甲酸为色谱纯，磷酸、磷酸氢二钠、氯化钾、氯化钠、磷酸钠、氢氧化钠、二氯甲烷为分析纯。

2　方法与结果

2.1　提取试验

2.1.1　4 种提取剂的配制

精密称取氯化钾 0.745 0 g，置 50 mL 量瓶中，用超纯水溶解并定容，再用 0.1 mol/L 磷酸调至 pH 3，即得氯化钾 / 磷酸缓冲液（提取剂 A）。精密称取磷酸氢二钠 0.710 0 g，置 50 mL 量瓶中，用超纯水溶解并定容，再用氢氧化钠溶液调至 pH 8.0，即得磷酸氢二钠 / 氢氧化钠缓冲液（提取剂 B）。精密移取异丙醇 25 mL，置 50 mL 量瓶中，用超纯水溶解并定容，即得体积分数 50% 异丙醇溶液（提取剂 C）。精密称取氯化钠 29.2 mg、磷酸钠 71.0 mg，置 50 mL 量瓶中，加入乙醇 10 和乙腈各 10 mL，用超纯水定容，即得模拟生物药（提取剂 D）。

2.1.2　提取及样品前处理

分别在注射笔用 3 mL 卡式瓶中加入提取剂 A、B、C 和 D 3 mL，于 70 ℃条件下提取 4 d，每组设置 3 个平行。根据阿伦尼乌斯方程[6]原理进行加速提取。提取完成后，量取提取剂 A、B 和 D 试验组样品 1 mL，分别加至玻璃离心管中，调至 pH 6.8 ～ 7.2；加入二氯甲烷 1 mL 作为萃取剂，涡旋 5 min；静置 2 h 后，弃去上层溶液，以去除溶液中的无机酸、碱、盐，防止其对可提取物的测定造成干扰；将下层有机相用温和的氮气吹干，用甲醇 1 mL 复溶，过 0.22 μm 有机滤膜，备用。提取剂 C 试验组样品直接用温和的氮气吹至尽干，过 0.22 μm 有机滤膜，备用。

2.2　可提取物的非靶向筛查

2.1.1　UPLC-QTOF-MS 条件

色谱条件：色谱柱 Waters ACQUITY^{TM} UPLC CORTECS C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm，1.6 μm）；流动相 A 相为水，B 相为甲醇（正模式下 A、B 相中各添加体积分数为 0.1% 的甲酸），梯度洗脱（0—4 min，B 5%—100%；4—10 min，B 100%；10—10.5 min，B 100%—5%；10.5—12 min，B 5%）；流速 0.3 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 1 μL。

质谱条件：电离源 电喷雾电离源（ESI），采用 ESI^+ 及 ESI^- 模式；毛细管电压 3 kV(+)、2.5 kV(–)；锥孔电压 30 V；离子源温度 120 ℃；脱溶剂气温度

450 ℃；脱溶剂气流速 1 000 L/h；锥孔气流速 50 L/h；碰撞能 4 eV（低能通道），20 ～ 60 eV（高能通道）；检测模式 MS^E 模式。实时的质量校正液为亮氨酸脑啡肽溶液。

2.2.2 GC-MS 条件

GC 条件：色谱柱 Agilent HP-5MS Ultra Inert 柱（30 m×0.25 mm×0.25 μm）；载气 高纯氦气（纯度＞99.999％）；流速 1.0 mL/min；柱温 初始温度 45 ℃，保持 3 min 后，以 15 ℃/min 的速率升至 250 ℃并保持 10 min。

质谱条件：电离源 EI 源；电离能 70 eV；传输线温度和源温 250 ℃；扫描模式 全扫描模式；*m*/*z* 扫描范围 45 ～ 500；进样口温度 250 ℃；分流模式 不分流进样；溶剂延迟时间 5 min；进样量 1 μL。

2.2.3 可提取物的鉴定

GC-MS 中未检测到高于分析评估阈值（analytical evaluation threshold，AET）的色谱峰，故无需进行定性分析。在 UPLC-QTOF-MS 采集得到的总离子流色谱图中，筛选出响应值高于 AET 的色谱峰，再利用该色谱峰对应的质谱精确质量数、保留时间、二级质谱碎片信息与自建的包装材料添加剂谱库（包括 500 多种聚合物添加剂标准品及其结构、保留时间等信息，以及从各种已发表文献中收集到的可提取物信息数据库[7]）进行匹配。自建谱库中未检索到的，再利用 ChemSpider 谱库进行搜索和匹配，结合相关文献，确定可能的结构；如果可以购得标准品，则进行保留时间对比，以进一步保证鉴定结果的准确性。可提取物的鉴定流程如图 1 所示。

最终，3 种品牌的注射笔中一共检出 29 种高于 AET 的可提取物，其中使用普通卤化丁基活塞的注射笔中检出 27 种物质，使用覆膜活塞的注射笔中仅含有 4 种可提取物，如表 1 所示。

3 讨论

3.1 模拟溶剂及提取条件

在提取试验中，本研究采取组件整体提取的方式，模拟与药液接触的实际情况，可预测真实条件下的可浸出物。选取提取温度和时间时，考虑了生物制剂的储存温度及货架期。模拟溶剂的设计参考

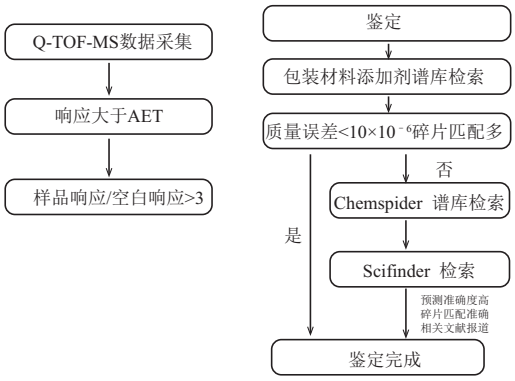


图 1 可提取物的鉴定流程图

Fig.1 Identification Flow Chart of Extractables

了生物药制剂的配方，在此基础上保证离子强度、pH 值和覆盖的极性范围比真实条件更加严格，且相比于简单的真实药液基质，改善了需要复杂的前处理及在加速条件下容易发生药品变质的缺点。其中，50％异丙醇溶液代表了药物制剂中增溶剂的最高比例[8]，以尽可能提取到材料中更多的潜在迁移物。此外，由于注射笔所灌装的生物药配方复杂，除了含有极性大分子物质作为主要成分以外，为了防止其自缔合或者聚集，赋形剂的配方的也更加多元化，包括氨基酸、糖、多元醇、聚合物、表面活性剂、盐和缓冲剂等[9]。故本研究中设置了提取剂 D，进一步模拟生物药配方。

3.2 分析方法的确定

由于有机可提取物通常种类繁多，不仅包括材料中的多种添加剂，还包括很多未知的非有意添加物，因此必须采用非靶向筛查的方式进行检测，尽可能全面地对每种潜在的风险物质进行表征[9]。选择色谱柱时，以普适性强、可分析的极性范围广为依据，并考察了几种不同色谱柱所得结果的分离度和峰形。其中，使用实心颗粒填料的 CORTECS C_{18} 色谱柱的分离效果和峰形较优。此外，利用邻苯二甲酸二丁酯、抗氧剂 1076、抗氧剂 1010 等多种添加剂标准品对系统的稳定性进行了考察，其质量数准确度和响应精密度均满足试验需求。

3.3 AET 的确定

在对可提取物进行非靶向筛查时，如果对所

表 1　注射笔中可提取物的非靶向筛查结果

Tab.1　Non-targeted Screening Results of Extractables in Injectable Pens

编号	化合物名称	CAS 号	t_R/min	精确相对分子质量	检出样品[1)]
1	天师酸（9,12,13-trihydroxyoctadec-10-enoic acid）	29907-56-0	4.10	330.240 6	QH-CD
2	9,10- 二羟基 -12,13- 环氧硬脂酸（9,10-dihydroxy-12,13-epoxy stearic acid）	—	4.30	330.240 6	QH-CD
3	3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯甲醛（3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde）	1620-98-0	4.35	234.162 0	QH-CD
4	15,16- 二羟基十八酸 -9*Z*,12*Z*- 二烯酸（15,16-dihydroxyoctadeca-9*Z*,12*Z*-dienoic acid）	140129-22-2	4.41	312.230 1	QH-CD
5	9,10- 二羟基十八酸（9,10-dihydroxystearic acid）	120-87-6	4.64	316.261 4	QH-CD
6	2- 羟基 -3-［（1- 氧代辛基）氧基］癸酸丙酯｛2-hydroxy-3-［（1-oxooctyl）oxy］propyl decanoate｝	93980-84-8	4.68	372.287 6	QH-CD
7	甘油亚油酸酯（gylceryl linoleate）	26545-74-4	4.68	354.277 0	QH-CD
8	环氧脂肪酸甲酯（trans-9,10-epoxystearic acid methyl ester）	6084-76-0	4.80	313.273 8	QH-CD
9	9,10- 环氧十八酸（9,10-epoxyoctadecanoic acid）	2443-39-2	4.80	298.250 8	QH-BCD
10	蓖麻油酸（ricinelaidic acid）	141-22-0	4.94	298.250 8	QH-BCD
11	乙二醇单十四烷酸酯（2-hydroxyethyl myristate）	22122-18-5	4.99	272.235 1	QH-BCD
12	肉豆蔻酰胺（*N*-propyltetradecanamide）	147642-79-3	5.11	269.271 9	QH-CD
13	硬脂酰胺（octadecanamide）	124-26-5	5.27	283.287 5	QH-ABCD
14	亚油酸（9,12-octadecadienoic acid）	506-21-8	5.29	280.240 2	QH-CD
15	棕榈酸（hexadecanoic acid）	57-10-3	5.35	256.240 2	QHW-BCD
16	（*Z*）-11- 二十烯酰胺（*cis*-11-icosenamide）	10436-08-5	5.39	309.303 2	QH-CD
17	油酸（oleic acid）	112-80-1	5.49	282.255 9	QH-CD
18	［2- 羟基 -3-（12- 羟基十八碳 -9- 烯酰氧基）丙基］-12- 羟基十八碳 -9 烯酸酯［［2-hydroxy-3-（12-hydroxyoctadec-9-enoyloxy）propyl］-12-hydroxyoctadec-9-enoate］	27902-24-5	5.55	652.527 8	QH-CD
19	十七烷酸（heptadecanoic acid）	506-12-7	5.57	270.255 9	QH-CD
20	硬脂酸（stearic acid）	57-11-4	5.65	284.271 5	QHW-BCD
21	9-（2- 四氢呋喃基）-1,4,7- 壬三辛酸酯［9-（tetrahydrofuran-2-yl）nonane-1,4,7-triyl trioctanoate］	5453-34-9	5.65	624.496 5	QH-CD
22	（2- 癸酰氧基 -3- 十二烷酰氧基丙基）十二烷酸酯［（2-decanoyloxy-3-dodecanoyloxypropyl）dodecanoate］	60138-22-9	6.43	610.517 2	QH-CD
23	3-（3,5- 二叔丁基 -1- 羟基 -4- 氧代环己 -2,5- 二烯 -1- 基）丙酸［3-（3,5-*ditert*-butyl-1-hydroxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl）propanoic acid］	83237-15-4	6.60	294.183 1	QH-CD
24	三（2,4- 二叔丁基苯基）磷酸酯［*tris*（2,4-*ditert*-butylphenyl）phosphate］	95906-11-9	6.68	662.446 4	H-CD
25	甘油三酯（trilaurin）	538-24-9	7.03	638.548 5	QH-C
26	抗氧剂 1076（antioxidant 1076）	2082-79-3	7.80	530.470 1	QH-C
27	（*E*）-3-（3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基）丙烯酸十八酯［octadecyl（*E*）-3-（3,5-*ditert*-butyl-4-hydroxyphenyl）acrylate］	19277-65-7	8.08	528.454 2	QH-C
28	5,10,15,20- 四氧辛酸酯 -1,24- 二醇（5,10,15,20-tetraoxatetracosane-1,24-diol）	61136-08-1	4.68	378.298 1	W-CD
29	十三烷醇聚醚 -3［［2-［2-［2-（tridecyloxy）ethoxy］ethoxy］ethanol］］	4403-12-7	4.90	332.292 7	W-CD

注：[1)]Q、H 和 W 分别代表不同的注射笔厂家；A、B、C 和 D 分别代表“**2.1.1**”项下不同的提取剂。以 QH-CD 为例，该缩写代表在 Q 厂和 H 厂的注射笔被提取剂 C 和 D 提取后，检出该可提取物。

有的色谱峰进行解析，将会导致工作量巨大。因此，本研究中根据产品质量研究所（Product Quality Research Institute，PQRI）的指导文件[10]，建立了通过 AET 快速锁定需要被关注的色谱峰的方法。AET 对应着应该被定性及定量分析的最低响应水平，计算公式如下。低于该阈值的可提取物的潜在风险可被忽略。

$$AET=\frac{合适的阈值\times提取使用的样品量}{提取剂体积\times临床单个患者的最大使用量}\times不确定度$$

因为注射笔主要应用于长期或者终身给药的慢性病治疗领域，故根据 ICH M7 及 PQRI 的指导意见，采用安全性关注阈值（safety concern threshold，SCT=1.5 μg/d）为阈值。此外，选择了具有代表性结构的聚合物添加剂，通过 UPLC-QTOF-MS 或 GC-MS 进行了分析（表 2 ～ 4），生成了相对响应因子（relative response factors，RRF）数据库。其中，内标物的选择充分考虑了这些添加剂的使用频次及响应响度。由此获得的相对响应因子为 0.19 ～ 7.84，RSD 最大为 86%。这样响应的偏差严重影响着风险评估中需要考虑可提取物的总数，低于内标物电离效率的可提取物将被排除在外，即使它们超过相关毒性阈值。因此，引入不确定性因子，解决相同浓度的可提取物对应着不同响应强度的问题，获得更保守的 AET 值，是非常重要的。

目前，较常见的应用注射笔的市售产品为胰岛素。故采用糖尿病患者注射胰岛素的普遍最大每日剂量 60 u[11]（每支规格为 300 u ∶ 3 mL），得 LC-MS 中正模式和负模式的 AET 分别为 0.35 和 0.65 μg/mL，GC-MS 的 AET 为 1.25 μg/mL。

3.4 可提取物的鉴定结果

在未覆膜活塞中，鉴定出的可提取物中长链脂肪酸和脂肪酸酯占大多数。这些物质主要来自橡胶中的增塑剂、润滑剂——环氧大豆油，以及其降解产物。检测到的 3 种脂肪酸酰胺主要是加工过程中的润滑剂，用于减小胶料与金属材料之间的摩擦与吸附，帮助胶料成功挤出、压延和脱模。检测到 5 种抗氧剂及其降解产物（以表 1 中的化合物编号为代号，下同）中，**26** 的响应较高，**23** 和 **27** 是其降解产物。**3** 是抗氧剂 BHT 的烷基取代基氧化的产物。**26** 和抗氧剂 BHT 都是受阻酚类抗氧剂，在橡胶中广泛应用。此外，在 H 厂的注射笔产品中还检出了一种亚磷酸脂类抗氧剂 **24**，常作为辅助抗氧剂，与受阻酚类抗氧剂配合使用，以获得更好的防老化效果。

覆膜活塞的橡胶表面附着了一层具有高阻隔性能的薄膜，可有效阻止弹性体中的小分子物质向药

表 2 正模式的 RRF

Tab.2 RRF in Positive Mode

物质	精确相对分子质量	峰面积	RRF
抗氧剂 1010	1 176.784 1	162 511	0.31
抗氧剂 1024	552.392 7	594 918	1.13
抗氧剂 1076	530.469 9	528 462	1.00
抗氧剂 1098	636.486 6	2 420 631	4.58
抗氧剂 168	646.451 5	1 103 800	2.09
抗氧剂 565	588.389 6	4 144 354	7.84
抗氧剂 DLTP	514.405 6	1 894 741	3.59
油酸酰胺	281.271 8	1 059 400	2.00
己内酰胺	113.084 1	247 808	0.47
邻苯二甲酸二环己酯	330.183 1	1 249 339	2.36
邻苯二甲酸二甲酯	194.057 9	102 310	0.19
邻苯二甲酸二壬酯	418.308 3	1 343 469	2.54
邻苯二甲酸二辛酯	390.277 0	2 271 276	4.30
六甘醇	282.167 8	477 136	0.90
油酸甘油酯	281.271 8	1 142 483	2.16
平均值	—	—	2.36
标准偏差	—	—	2.04
RSD/%	—	—	0.86

表 3 负模式的 RRF

Tab.3 RRF in Negative Mode

物质	精确相对分子质量	峰面积	RRF
抗氧剂 1010	1 176.784 1	82 877	0.27
抗氧剂 1076	530.469 9	306 300	1.00
双酚 A	228.115 0	105 440	0.34
四溴双酚 A	539.757 1	562 102	1.84
蓖麻油酸	298.250 8	1 866 593	6.09
松香酸	302.224 6	478 271	1.56
棕榈酸	256.240 2	839 432	2.74
油酸	282.255 9	1 309 180	4.27
棕榈油酸	254.224 6	602 903	1.97
羟基硬脂酸	300.266 4	1 204 537	3.93
花生酸	312.302 8	444 260	1.45
硬脂酸	284.271 5	776 943	2.54
平均值	—	—	2.33
标准偏差	—	—	1.72
RSD/%	—	—	0.74

表 4　GC-MS 的 RRF

Tab.4　RRF of GC-MS

物质	精确相对分子质量	峰面积	RRF
正癸烷	142.17	390 769	4.71
草酸二乙酯	146.14	155 385	1.87
硬脂酸甲酯	298.29	82 929	1.00
邻苯二甲酸二丁酯	278.15	288 493	3.48
萜二烯	136.12	199 159	2.40
2,6- 二叔丁基对甲酚	220.18	409 034	4.93
三乙氧基辛基硅烷	276.21	402 345	4.85
十甲基环戊硅氧烷	370.09	403 898	4.87
3- 乙基甲苯	120.09	80 233	0.97
平均值	—	—	3.23
标准偏差	—	—	1.70
RSD/%	—	—	0.52

液中迁移，从而具有比普通活塞更好的相容性。检测结果表明，采用覆膜活塞的注射笔中测得的高于 AET 的可提取物明显少于未覆膜活塞产品，仅检出 2 种脂肪酸类物质以及表面活性剂。

由于生物药比化学合成药更易发生结构改变，而极低浓度的浸出物也可能会导致其结构的改变，进行可提取物研究是非常必要的。对于多肽及蛋白类药物，主要风险来源于那些可与蛋白质形成共价键的物质，特别是亲电体和 Michael 受体[12]。2 种非覆膜活塞产品中的很多可提取物，如 **8**、**23** 和 **27** 都具有这种风险。因此，在选择对浸出杂质敏感、易发生结构改变药物的包装材料时，建议使用覆膜活塞。

参考文献：

[1] 林黄静，田绍琼，梅　蕾，等. 药品包装材料的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志，2023, **54**(3): 339-346.

[2] 刘丽丽，王成港，龚　莉，等. 液体药物预填充注射系统的发展现状 [J]. 中国医药工业杂志，2012, **43**(2): 143-147.

[3] BROSCHARD T H, GLOWIENKE S, BRUEN U S, *et al*. Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics — current challenges and approaches [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, **81**: 201-211.

[4] QI L, LIU J, RONK M, *et al*. A holistic approach of extractables and leachables assessment of rubber stoppered glass vial systems for biotechnology products [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(11): 3580-3593.

[5] SUSSMAN E M, OKTEM B, ISAYEVA I S, *et al*. Chemical characterization and non-targeted analysis of medical device extracts: a review of current approaches, gaps, and emerging practices [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, **8**(3): 939-963.

[6] RONK M, LIU J, GALLEGOS A, *et al*. Holistic extractables and leachables program: evaluations of prefilled syringe systems for biotechnology products [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2020, **74**(6): 627-643.

[7] ZHANG Y, SUN S Q, XING X B, *et al*. Detection and identification of leachables in vaccine from plastic packaging materials using UPLC-QTOF MS with self-built polymer additives library [J]. *Anal Chem*, 2016, **88**(13): 6749-6757.

[8] CUADROS-RODRÍGUEZ L, LAZÚEN-MUROS M, RUIZ-SAMBLÁS C, *et al*. Leachables from plastic materials in contact with drugs. State of the art and review of current analytical approaches [J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**: 119332.

[9] ZALAR M, SVILENOV H L, GOLOVANOV A P, *et al*. Binding of excipients is a poor predictor for aggregation kinetics of biopharmaceutical proteins [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **151**: 127-136.

[10] NORWOOD D L, PASKIET D, RUBERTO M, *et al*. Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations [J]. *Pharm Res*, 2008, **25**(4): 727-739.

[11] 吕　芳，蔡晓凌，纪立农. 2 型糖尿病患者多次皮下胰岛素注射强化治疗剂量调整方案的荟萃分析 [J]. 中国糖尿病杂志，2021, **29**(5): 353-361.

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