静注人免疫球蛋白（pH 4）内包装材料相容性考察

杨晓东[1#]，魏君慧[1#]，霍雨晨[1]，崔 岩[1]，刘 琛[1]，谢 楠[2*]

（1. 国药集团兰州生物制药有限公司，甘肃兰州 730046；2. 甘肃省药品检验研究院，甘肃兰州 730070）

摘要：考察了静注人免疫球蛋白（pH 4）（**1**）与其内包装材料（中硼硅玻璃模制注射剂瓶和注射液用卤化丁基橡胶塞）的相容性。采用 5 种提取溶剂对内包装材料进行提取试验，并对可提取物进行毒理学风险评估。通过模拟加速试验，对样品中的 Si、B、Al 元素进行趋势分析，采用扫描电镜观察玻璃瓶内表面，预测注射剂瓶脱片情况，并测定 **1** 长期稳定性试验的常规检查项目。结果表明，内包装材料中的提取元素检出结果均小于控制阈值，有机物安全阈值均大于 1.0，表明在当前的暴露量下，可提取物不会对使用者有安全风险。模拟加速试验结果预测，药品在长期稳定性条件放置 36 个月不会有脱片风险，长期稳定性试验结果显示药物常规检查项目均符合药典要求。上述结果说明内包装材料对药品质量无明显影响，总体相容性好，可用于 **1** 的内包装系统。

关键词：静注人免疫球蛋白；中硼硅玻璃模制注射剂瓶；注射液用卤化丁基橡胶塞；相容性

中图分类号：R977.8；TQ460.6^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)09-1255-08

引用：杨晓东，魏君慧，霍雨晨，等．静注人免疫球蛋白（pH 4）内包装材料相容性考察［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(9)：1255-1262．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.013

Material Compatibility of Human Immunoglobulin (pH 4) for Intravenous Injection

YANG Xiaodong[1#], WEI Junhui[1#], HUO Yuchen[1], CUI Yan[1], LIU Chen[1], XIE Nan[2*]

(*1. Sinopharm Lanzhou Biopharmaceutical Co., Ltd., Lanzhou 730046; 2. Gansu Institute of Drug Inspection, Lanzhou 730070*)

ABSTRACT: The compatibility of human immunoglobulin (pH 4) (**1**) for intravenous injection with its internal packaging materials (medium borosilicate glass molded injection bottle and halogenated butyl rubber plug for injection) was investigated. Five extraction solvents were used for the extraction test of the internal packaging materials and the toxicological risk assessment of the extracts was carried out. By simulating accelerated testing, trend analysis was conducted on Si, B, and Al elements in the samples. Scanning electron microscopy was used to observe the inner surface of the glass bottle in order to predict the detachment of the injection bottle. Meanwhile, the routine inspection items for long-term stability testing of **1** were determined. The results showed that the detection results of extracted elements from the inner packaging materials were all below the control thresholds, and the organic safety thresholds were all greater than 1.0. The results indicated that under the current exposure level, the extractable substances do not pose a safety risk to users. The simulation acceleration test results predicted that the drug will not have the risk of detachment after being stored under long-term stability conditions for 36 months. The long-term stability test results showed that all routine inspection items of the drug met the requirements of the pharmacopoeia. The internal packaging material has no significant impact on the quality of the drug and has good compatibility, which can be used for the internal packaging system of **1**.

Key Words: human immunoglobulin for intravenous injection; medium borosilicate glass molded injection bottle; halogenated butyl rubber plug for injection; compatibility

静注人免疫球蛋白（pH 4）（**1**）系由健康人血浆经分离、纯化、去除抗补体活性，并经病毒去除和灭活处理制成的静脉输注制品，临床主要用于治疗原发性免疫球蛋白缺乏症、继发性免疫球蛋白缺陷症及自身免疫性疾病[1]。因其具有广泛的免疫调节作用和抗炎作用，对部分疾病的控制及患者的预后改善能起到关键作用[2]。

血液制品通常以中硼硅玻璃模制注射剂瓶加注射液用卤化丁基橡胶塞为内包装材料系统，而药品内包装材料对药液的安全、有效具有重要意义。然而，目前关于**1**的研究主要集中于临床应用、工艺优化等方面[3—4]，对于与药液质量有重要影响的药包材与药液间相容性的相关研究较少。

本研究参照《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》[5]、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》[6]的相关要求，通过评估提取试验，金属离子Si、B、Al元素迁移量，注射剂瓶脱片研究，药品常规检测生化指标等结果，较为全面地考察了内包装材料与**1**的相容性，以期为内包装材料的质量控制提供参考，切实保证**1**产品的质量可控。

1　仪器与试药

NexION1000G型电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）仪和AVIO 200型电感耦合等离子体发射光谱（inductively coupled plasma optical emission spectroscopy，ICP-OES）仪（美国PerkinElmer公司）；8890-5977B型GC-MS气相色谱-质谱联用仪、7697A-7890B-5977B型顶空气相色谱质谱（head space-gas chromatography mass spectrometry，HS-GC-MS）联用仪、1290 infinity II &G6470B型UPLC-MS/MS超高效液相色谱三重四极杆质谱联用仪（美国Agilent公司）；Sigma 500型扫描电镜（德国Zeiss公司）。

1（国药集团兰州生物制药有限公司，规格2.5 g/50 mL，批号202108030、202108031、202109032）；中硼硅玻璃模制注射剂瓶（以下简称注射剂瓶，山东药用玻璃股份有限公司，规格50 mL，口径20 mm，批号20201024），注射液用卤化丁基橡胶塞（以下简称胶塞，江苏省华兰药用新材料股份有限公司，规格φ20，批号200402268-10）；甲醇、乙醇、无水磷酸氢二钠、氯化钾均为分析纯，水为纯化水。

采用SPSS 20.0软件对数据进行Dunnett *t*检验分析，检验水准$P \leqslant 0.05$。

2　方法与结果

2.1　溶液配制

提取液的制备：根据表1制备不同提取液。取3组注射剂瓶（每组4个），每个注射剂瓶中分别加入不同提取溶剂A、B、C各10 mL，压塞、轧盖密封后，正向、反向各放置2个于50 ℃烘箱中，保温120 h后取出，冷却至室温，将瓶内溶液倾倒至聚四氟乙烯（polytetrafluoroethylene，PTFE）瓶中混匀，作为提取液A1、B1和C1。取4组胶塞（1组22个），剪碎后放入4个PTFE瓶中，量取不同提取溶剂A、B、C、D各110 mL，加至PTFE瓶中，密封，于50 ℃烘箱保温120 h后取出，冷却至室温，将瓶内溶液倾入新的PTFE瓶，作为提取液A2、B2、C2和D。取10个完整胶塞（总质量18.455 57 g）先进行估重，再取若干剪碎胶塞（约为5 mm×5 mm）一起精密称定（总质量20.015 46 g），将完整胶塞剪碎后与已剪碎胶塞混合后一起放入250 mL溶剂瓶中，按照0.5 g/mL的比例加入提取溶剂E 40 mL，密封后于50 ℃烘箱中保温72 h，取出后冷却至室温，将瓶内溶液倾入新的PTFE瓶中，作为提取液E用于特殊有机物2-巯基苯并噻唑（2-mercaptobenzothiazole，2-MBT）的分析。同时量取相同体积的不同提取溶剂原液于PTFE瓶中，同法处理后作为相应空白提取液。

Si、B、Al混合标准曲线溶液：精密量取适量的Si、B、Al标准溶液，配制成Si质量浓度为0.05、0.25、1.25、6.25、20 mg/L，B和Al质量浓度为0.05、

[#] 对文章贡献等同。

收稿日期：2024-03-15

基金项目：甘肃省药品监督管理局2021年药品安全监管专项“揭榜挂帅”项目（2021GSMPA002）、甘肃省药品监督管理局2022年度科研计划项目（2022GSMPA0029）

作者简介：杨晓东（1969—），男，高级工程师，从事血液制品生产和质量控制的研究。

魏君慧（1992—），女，医学生物工程师，从事血液制品生产和质量控制的研究。

通信作者：谢　楠（1977—），男，正高级工程师，从事药品质量控制研究相关工作。

E-mail：7488215@qq.com

表 1 提取液的制备方法和提取试验的目的

Tab.1 Preparation Methods of the Extraction Solutions and the Purposes of the Extractables Testings

提取溶剂	提取溶剂的配方	提取条件	提取液名称	选择依据	分析内容
提取溶剂 A	0.2 mol/L 氯化钾溶液（用 1 mol/L 盐酸调至 pH 3.0）	50 ℃，120 h	提取液 A	模拟产品的 pH 值下限	元素分析，有机物分析
提取溶剂 B	0.1 mol/L 磷酸氢二钠溶液（用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 10.0）		提取液 B	模拟产品的 pH 值上限	元素分析，有机物分析
提取溶剂 C	空白药液，取 **1** 300 mL 于 PTFE 瓶中混匀		提取液 C	模拟药液	元素分析，有机物分析
提取溶剂 D	乙醇和水（体积比 30 ∶ 70）		提取液 D	模拟产品的极性	有机物分析
提取溶剂 E	甲醇	50 ℃，72 h	提取液 E	加严浸提 [1)]	特殊有机物（2-MBT）分析

注：[1)] 加严浸提是一种常见浸提方式，在《医疗器械生物学评价：GB/T16886.12—2023》（第 12 部分：样品制备与参照样品）中定义为任何预期会导致化学成分溶出量大于模拟使用条件下溶出量的浸提；加严浸提预测不会导致材料的化学改变，造成某些物质溶出；一般可用于短期或长期接触医疗器械或材料的分析，是与临床使用条件下相比，预期会导致更多或更大量化学成分释放的浸提方法。本试验设计加严浸提方法，采用 UPLC-MS/MS 法对胶塞中特殊有机物 2-MBT 进行检测，进一步有效评估胶塞的安全性。

0.2、0.5、1、2 mg/L 的混合标准曲线溶液。

模拟加速试验样品的制备：取 8 个注射剂瓶，分别加入空白药液 10 mL，压塞、轧盖密封后，正向、反向各放置 4 个于 80 ℃烘箱中。通过空白药液在上述条件下放置 5 min 和 2、4、8 d 的加速试验来模拟 0、12、24、36 个月时样品的稳定性，各样本编号分别为 M0、M12、M24 及 M36。取 1 mol/L 氢氧化钠溶液 10 mL 于注射剂瓶中，于 80 ℃放置 4 d 后观察到脱片现象，作为阳性对照样品 MM。

模拟加速试验元素分析溶液的制备：精密量取模拟加速试验样品 M0 1.0 mL，置 10 mL 量瓶中，用稀释剂（将硝酸 100 mL 用纯化水稀释，至终体积为 1 000 mL）稀释，摇匀后得到元素分析溶液样品 M01。精密量取模拟加速试验样品 M12、M24 及 M36 各 1.0 mL，同法制备得到元素分析溶液样品 M121、M241 及 M361。精密量取阳性对照样品 MM 0.1 mL，置 10 mL 量瓶中，用稀释剂稀释，摇匀，得到元素分析阳性对照溶液样品 MM1。

模拟加速试验玻璃内表面脱片分析样本的制备：取模拟加速试验元素分析试验剩余的 M0 注射剂瓶，正置和反置样品各取 1 个，放入密封袋，沿同一方向砸碎，同一地方只砸 1 次。选取反置注射剂瓶的瓶肩和正置注射剂瓶的瓶身和瓶底碎片，尺寸约 5 mm×5 mm，放入 5 mL 塑料离心管中，用 10%硝酸 4 mL、乙醇 4 mL 和纯化水 4 mL 依次清洗，每种洗液分别清洗 3 次，每次清洗后超声 15 min。最后用乙醇 4 mL 润洗后，放入 60 ℃烘箱中烘干，作为玻璃内表面脱片分析样品 M02。取模拟加速试验元素分析试验剩余的 M12、M24 及 M36 注射剂瓶，同法制备得到玻璃内表面脱片分析样品 M122、M242 及 M362。取元素分析阳性对照溶液剩余 MM 注射剂瓶，同法制备得到玻璃内表面脱片分析阳性对照品 MM2（MM2 只选取注射剂瓶底部进行脱片分析）。

2.2 检测方法

2.2.1 元素、有机物等相关迁移物的检测分析

采用 ICP-MS 法检测注射剂瓶提取液中的元素，分别利用 UPLC-MS/MS、GC-MS 及 HS-GC-MS 对胶塞提取液中浸出的不挥发性有机物、半挥发性有机物、挥发性有机物、特殊有机物进行分析。采用 ICP-OES 分析模拟加速试验样品的 Si、B、Al 元素。样品表面喷金后，采用 SEM 电镜观察玻璃容器内表面。

2.2.2 提取试验元素结果评价方法

参考 ICH Q3D[7] 和《药用玻璃材料和容器指导原则》中对元素限度的要求，将药品每日允许暴露量值（permitted daily exposure，PDE）的 30%作为控制阈值 [8]，对提取试验元素的结果进行评价分析。对无推荐 PDE 的元素，参照 ICH Q3D 中限值最高的每天 1 500 μg 进行初步评价，具体见式①。[每日最大摄入量（minimum dietary intake，MDI）为每天 8 瓶，每瓶规格为 50 mL，式①中的 20 为单位统一换算为“mg/L”的系数。]

控制阈值 =PDE÷MDI×30% ×20　　①

2.2.3 有机化合物毒理学风险评估

由于可提取物中的有机化合物成分待确认，无法利用合适的限值进行评价。采用 PDE 法或毒性学关注阈值（threshold of toxicological concern，TTC）法得到相应限值后，根据待评估有机物的限值与其最大测得结果的比值作为有阈值化学物质计算安全边界比（margin of safety，MOS），以评估有机化合物暴露风险 [9—10]。当 MOS>1.0 时，通常认为物质的安全性风险可接受；当 MOS<1.0 时，需采用风险策略控制（如标签说明）；当 MOS ≈ 1.0 时，需进行综合评估，充分考虑暴露量、生物学测试及风险控制等多方面结果。

2.2.4 其他指标

抽取 3 批 **1** 样品（批号 202108030、202108031、202109032），在 2 ～ 8 ℃反向放置 12 个月，作为长期稳定性试验样品。抽取第 3、6、9、12 个月末的样品，并与第 0 个月结果进行比较。根据 ChP 2020 年版三部的要求，对样品的关键生化指标进行测定，包括外观、可见异物、热稳定性试验、pH 值、蛋白质含量、不溶性微粒（≥ 10 mm）、不溶性微粒（≥ 25 mm）、纯度、麦芽糖含量、分子大小分布、渗透压摩尔浓度、激肽释放酶原激活剂、抗补体活性、热原检查、异常毒性检查、无菌检查、密封性测试等药品常规检查项目。

2.3 不同提取液的元素分析结果

按“**2.1**”项下溶液配制方法制备提取液 A1、B1、C1，将注射剂瓶加入不同提取液后所得结果进行汇总和评估，结果如表 2 所示。由提取液元素检测结果可知，3 种不同提取液，即提取液 A1（0.2 mol/L 氯化钾溶液，pH 3.0）、提取液 B1（0.1 mol/L 磷酸氢二钠溶液，pH 10.0）及提取液 C1（空白药液），共检测到 66 种元素，所得检测结果均小于控制阈值。

2.4 有机物检测结果分析

2.4.1 不挥发性有机物

对胶塞在不同提取液（提取液 A2、B2、C2、D）中浸出的不挥发性有机物进行检测和 MOS 分析评估，结果如表 3 所示。根据 MOS 评估结果，所有待评估有机物的 MOS 均远大于 1.0，表明这些有机物在当前的暴露量下均不会对使用者产生安全风险。因此，无需对检出的不挥发性有机物进行下一步的目标浸出物研究。

2.4.2 半挥发性有机物

对胶塞在不同提取液（提取液 A2、B2、C2、D）中浸出的半挥发性有机物进行检测和 MOS 评估，结果如表 4 所示。三（2,4- 二 - 叔丁基苯基）磷酸酯属于抗氧剂降解物，棕榈酸为润滑剂。根据 MOS 评估结果，所有待评估有机物的 MOS 均远大于 1.0，不需要对半挥发性有机物进行目标浸出物研究。

2.4.3 挥发性有机物

采用 HS-GC-MS 法检测样品中的挥发性有机物，并结合 MOS 评估结果进行分析，检测结果如表 5 所示。MOS 评估结果显示，所有挥发性有机物的 MOS 均远大于 1.0，表明检出的挥发性有机物在当前的暴露量下均不会对使用者产生安全风险。其中，抗氧剂 264 利用 GC-MS 测定并进行 MOS 评估，评估结果显示 MOS 均大于 1.0。十二甲基五硅氧烷、十四甲基六硅氧烷及十六甲基七硅氧烷属于硅油添加物，MOS 远大于 1.0。因此不需要对检出的挥发性有机物进行目标浸出物研究。

2.4.4 特殊有机物

采用 UPLC-MS/MS 法检测胶塞中的特殊有机物 2-MBT（CAS 编号为 149-30-4）。2-MBT 为基因毒性杂质（限度为 8 000.00 mg/kg），通常用于硫化促进剂，在橡胶中易分散，具有一定的毒性 [11]。2-MBT 由 2-MBT 标准物质溶液进行定量。结果表明，胶塞中 2-MBT 的检出结果小于 LOQ（4.00 mg/kg），因此无需再进行毒理学评估。

2.4.5 模拟加速试验结果

在药品正常存储过程中，玻璃内表面会被药液缓慢侵蚀。玻璃主要成分是 SiO_2，其骨架是基于硅氧四面体结构形成的不规则连续网络，硅的提取量最能直观反映结构变化。Al 通常作为玻璃结构网络中的中间离子，含量有限，接触越长，玻璃内表面结构逐渐发生变化，作为配方元素浸入到药液中的

表 2 不同提取液中的元素检测结果

Tab.2 Element Detection Results of Different Extracts

元素	检测结果 /(mg·L^{-1})			PDE/(mg·d^{-1})	30% PDE/(mg·L^{-1})	元素	检测结果 /(mg·L^{-1})			PDE/(mg·d^{-1})	30% PDE/(mg·L^{-1})
	提取液 A1	提取液 B1	提取液 C1				提取液 A1	提取液 B1	提取液 C1		
Li	—	—	—	250	187.5	Sn	—	20	—	600	450
Be	—	—	—	1 500	1 125	Sb	—	—	—	90	67.5
B	—	80	20	1 500	1 125	Te	—	—	—	1 500	1 125
Mg	40	40	40	1 500	1 125	Cs	—	—	—	1 500	1 125
Al	—	20	—	250	187.5	Ba	—	20	—	700	525
Si	20	380	—	5 000	3 750	La	—	—	—	1 500	1 125
Ca	—	—	—	1 500	1 125	Ce	—	—	—	1 500	1 125
Sc	—	—	—	1 500	1 125	Pr	—	—	—	1 500	1 125
Ti	—	—	—	1 500	1 125	Nd	—	—	—	1 500	1 125
V	—	—	—	10	7.5	Sm	—	—	—	1 500	1 125
Cr	—	—	—	1 100	825	Eu	—	—	—	1 500	1 125
Mn	—	—	—	1 500	1 125	Gd	—	—	—	1 500	1 125
Fe	—	—	—	1 300	975	Tb	—	—	—	1 500	1 125
Co	—	—	—	5	3.75	Dy	—	—	—	1 500	1 125
Ni	—	—	—	20	15	Ho	—	—	—	1 500	1 125
Cu	—	—	—	300	225	Er	—	—	—	1 500	1 125
Zn	—	20	—	1 300	975	Tm	—	—	—	1 500	1 125
Ga	—	—	—	1 500	1 125	Yb	—	—	—	1 500	1 125
Ge	—	—	—	1 500	1 125	Lu	—	—	—	1 500	1 125
As	—	—	0.2	15	11.25	Hf	—	—	—	1 500	1 125
Se	16	2	2	79	59.25	Ta	—	—	—	1 500	1 125
Rb	—	—	—	1 500	1 125	W	—	—	—	1 500	1 125
Sr	—	—	—	1 500	1 125	Re	—	—	—	1 500	1 125
Y	—	—	—	1 500	1 125	Os	—	—	—	10	7.5
Zr	—	—	—	1 500	1 125	Ir	—	—	—	10	7.5
Nb	—	—	—	1 500	1 125	Pt	—	—	—	10	7.5
Mo	—	—	—	1 500	1 125	Au	—	—	—	100	75
Ru	—	—	—	10	7.5	Hg	—	—	—	3	2.25
Rh	—	—	—	10	7.5	Tl	—	—	—	8	6
Pd	—	—	—	10	7.5	Pb	—	—	—	5	3.75
Ag	—	—	—	10	7.5	Bi	—	—	—	1 500	1 125
Cd	—	—	—	2	1.5	Th	—	—	—	1 500	1 125
In	—	—	—	1 500	1 125	U	—	—	—	1 500	1 125

注：元素计算结果≤ 0 时，用“—”表示。

风险不容忽视[12]。在模拟加速试验时，照《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》[5]对药液中 Si、B、Al 等可预示玻璃被侵蚀或产生脱片趋势的元素进行测定。若药品中的元素含量呈趋势性增加，但是每个点之间没有数量级差异，且内表面未发生脱片现象，则表明玻璃瓶基本不存在脱片的风险。

2.4.5.1 元素分析结果

模拟加速试验元素由 Si、B 和 Al 混合标准溶液进行定量，元素测定结果如表 6 所示。可见，模拟加速试验样品溶液中 Si、B 和 Al 元素的结果稳定，未出现数量级的增长趋势，阳性对照品的 Si、B 和 Al 元素测定结果呈数量级增长。

2.4.5.2 玻璃内表面脱片结果

由图 1 可知，模拟加速试验样品 M02、M122、M242 及 M362 的瓶肩、瓶身和瓶底的 SEM 结果均无脱片现象，MM2 阳性对照品的 SEM 照片中可见脱片现象。由此可预测，**1** 样品在现包装系统的存储过程中，能够在长期条件下放置 36 个月，玻璃瓶无脱片趋势。

2.4.6 关键生化指标的测定结果

在 **1** 样品长期稳定性试验的关键生化指标检测

表 3　不同提取液中的不挥发性有机物检测结果 [1)]

Tab.3　Test Results of Nonvolatile Organic Compounds in Different Extracts

化合物	CAS 编号	检测结果 /(mg·L^{-1})				最大测得结果 /(mg·L^{-1})	PDE 或 TTC[2)]/(mg·d^{-1})	MOS
		提取液 A2	提取液 B2	提取液 C2	提取液 D			
邻苯二甲酸单乙基己基酯	4376-20-9	—	—	—	—	—	—	—
双酚 M	13595-25-0	—	—	—	—	—	—	—
4- 叔辛基苯酚	140-66-9	0.02	—	—	0.58	0.58	80	344.83
抗氧剂 2246	119-47-1	—	—	—	—	—	—	—
抗氧剂 1035	41484-35-9	—	—	—	—	—	—	—
邻苯二甲酸二（2- 乙基己基）酯	117-81-7	—	—	—	—	—	—	—
4,4- 二叔辛基二苯胺	15721-78--5	—	—	—	—	—	—	—
抗氧剂 1010	6683-19-8	—	—	—	—	—	—	—
抗氧剂 330	1709-70-2	—	—	—	—	—	—	—
偏苯三酸三辛酯	3319-31-1	—	—	—	—	—	—	—
三（2,4- 二 - 叔丁基苯基）- 磷酸酯	95906-11-9	—	0.04	—	0.04	0.04	580	36 250
抗氧剂 1076	2082-79-3	—	—	0.02	0.02	0.02	1 250	15 6250
抗氧剂 168	31570-04-4	—	0.02	—	—	0.02	1 250	15 6250
全氟辛酸	335-67-1	—	—	—	—	—	—	—
全氟辛烷磺酸	1763-23-1	—	—	—	—	—	—	—

注：[1)] 计算结果≤ 0 时，用“—”表示；[2)] 毒理学评估数据参考 ICH 或 TTC 法进行评估。

表 4　不同提取液中的半挥发性有机物检测结果 [1)]

Tab.4　Detection Results of Semi-volatile Organic Compounds in Different Extracts

化合物	CAS 编号	检测结果 /(mg·L^{-1})				最大测得结果 /(mg·L^{-1})	PDE 或 TTC[2)]/(mg·d^{-1})	MOS
		提取液 A2	提取液 B2	提取液 C2	提取液 D			
2,6- 二（叔丁基）-4- 羟基 -4- 甲基 -2,5- 环己二烯 -1- 酮	10396-80-2	1.82	3.20	1.50	2.64	3.20	667	521.09
十四甲基环七硅氧烷	107-50-6	1.20	—	—	—	1.20	10 000	20 833.33
2,4- 二叔丁基苯酚	96-76-4	2.28	—	—	—	2.28	150	164.47
抗氧剂 264	128-37-0	1.28	—	—	4.22	4.22	1 250	740.52
2′,4′,5′- 三羟基苯丁酮	1421-63-2	1.92	2.46	2.50	—	2.50	150	150
邻苯二甲酸二异丁酯	84-69-5	1.56	—	—	—	1.56	750	1 201.92
三（2,4- 二 - 叔丁基苯基）- 磷酸酯	95906-11-9	9.28	—	—	—	9.28	580	156.25
3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯甲醛	1620-98-0	—	7.16	—	—	7.16	415	144.90
二十二甲基环十一硅氧烷	18766-38-6	—	—	5.34	—	5.34	700	327.72
二十四甲基环十二硅氧烷	18919-94-3	—	—	2.18	—	2.18	700	802.75
1-（2- 甲氧基 -1- 甲基乙氧基）异丙醇	20324-32-7	—	—	—	7.40	7.40	1 500	506.76
1,1,5,5- 四甲基 -2-（1- 甲基乙烯基）环己烷	63251-38-7	—	—	—	2.08	2.08	3 000	3 605.77
棕榈酸	57-10-3	—	—	—	2.54	2.54	10 000	9 842.52

注：[1)] 计算结果≤ 0 时，用“—”表示；[2)] 毒理学评估数据参考 ICH 或 TTC 法进行评估。

结果中，外观、可见异物、热稳定性、热原、异常毒性、无菌和密封性检查结果均符合 ChP 2020 年版的要求，表明质量基本稳定；其他指标结果如表 7 所示。

1 在第 0 个月与第 3 个月时的蛋白质含量检测结果有显著性差异（P<0.05），经调查，可能是检测人员不一致导致检测结果有显著性差异（P<0.05）。第 0

表 5 样品中挥发性有机物的检测结果 [1)]

Tab.5 Test Results of Volatile Organic Compounds in the Samples

化合物	CAS	样品检测结果 /（mg·L^{-1}）	PDE 或 TTC[2)]/（mg·d^{-1}）	MOS
4- 甲基 -1- 己烯	3769-23-1	10.02	400	99.80
正己烷	110-54-3	5.62	2 900	1 290.04
甲基环戊烷	96-37-7	62.80	2 000	79.62
环己烷	110-82-7	28.86	38 800	3 361.05
1,1,5,5- 四甲基 -2-（1- 甲基乙烯基）环己烷类似物	63251-38-7	36.88	3 000	203.36
十二甲基五硅氧烷	141-63-9	3.08	10 000	8 116.88
十四甲基六硅氧烷	107-52-8	6.84	10 000	3 654.97
十六甲基七硅氧烷	541-01-5	5.46	10 000	4 578.75
抗氧剂 264	128-37-0	20.70	1 250	150.97
1,1,5,5- 四甲基 -2-（1- 甲基乙烯基）环己烷	63251-38-7	18.16	3 000	413.00

注：[1)] 计算结果≤ 0 时，用“—”表示；[2)] 毒理学评估 PDE 数据参考 ICH 或 TTC 法进行评估。

个月与第 12 个月时的渗透压摩尔浓度有显著性差异，第 0 个月与第 3、6、9、12 个月的分子大小分布、抗补体活性的检测结果有显著性差异（P<0.05），其他关键生化指标第 0 个月与第 3、6、9、12 个月之间均无显著性差异。

表 6 模拟加速试验中 3 种元素的测定结果

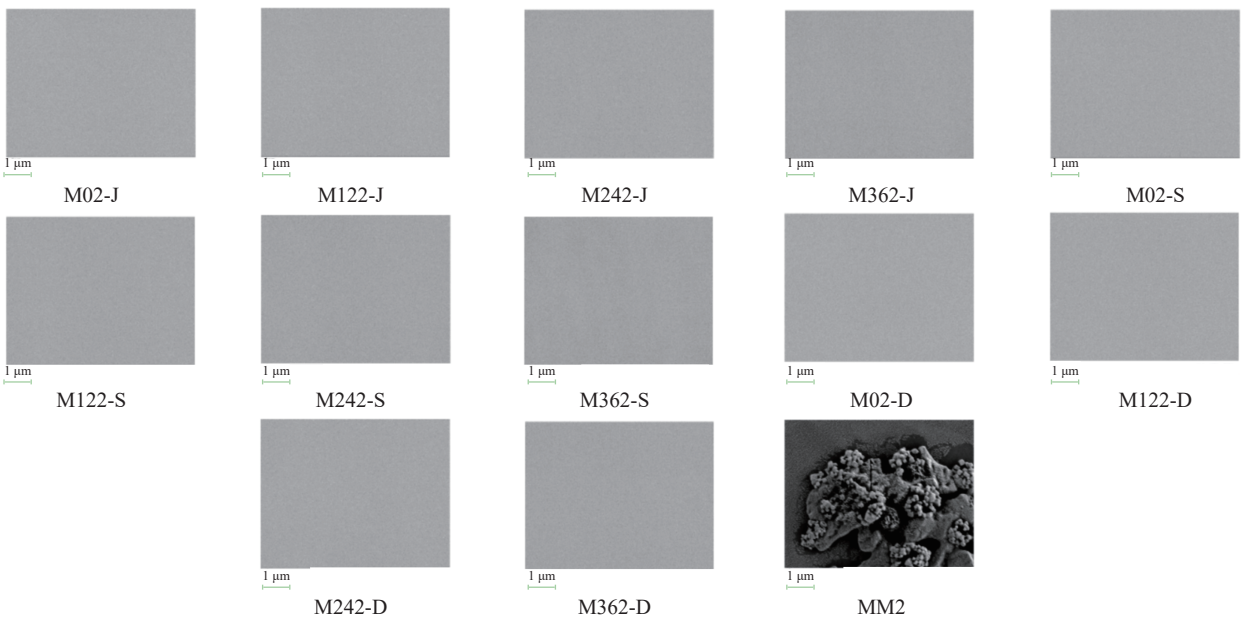
Tab.6 Measurement Results of Three Elements in the Simulated Acceleration Test

样本名称	检测结果 [1)]/（mg·L^{-1}）		
	Si	B	Al
M01	<1.00	0.42	0.18
M121	1.21	0.71	0.18
M241	2.91	1.27	0.21
M361	3.09	1.42	0.21
MM1	5 403.90	554.90	213.30

注：[1)]Si 的 LOQ 为 1.00 mg/L，B 和 Al 的 LOQ 为 0.10 mg/L。

3 总结

本研究通过提取试验、毒理学风险评估及长期稳定性试验，分析内包装材料（注射剂瓶和胶塞）对 **1** 药品质量产生的影响；通过模拟加速试验，根据 Si、B、Al 元素的趋势分析和注射剂瓶脱片情况，探讨 **1** 药品对容器的影响，以此综合考察 **1** 与内包装材料的相容性，切实保证产品质量稳定、可控。研究结果表明，药液与内包装材料相容性良好，能够进一步保障药品的安全有效，此内包装系统适用于 **1** 药液。



注：各样品名称的后缀 J、S 和 D 分别表示样品瓶肩、样品瓶身和样品瓶底。

图 1 模拟加速试验样品 SEM 照片（×8 000）

Fig.1 SEM Images of the Simulated Accelerated Test Samples（×8 000）

表 7　生化指标测定结果

Tab.7　Results of the Biochemical Index Measurements

检测检项目	ChP 2020 年版要求	检测结果（平均值 ± 标准差）				
		第 0 个月	第 3 个月	第 6 个月	第 9 个月	第 12 个月
pH 值	3.8 ～ 4.4	4.1±0	4.1±0	4.1±0	4.1±0	4.1±0
蛋白质含量 /(g·L^{-1})	≥ 50	52.0±0.71	53.2±0.45*	52.6±0.55	52.6±0.55	52.2±0.45
不溶性微粒（≥ 10 μm）/ 粒	<6 000	9.2±4.60	11.4±2.41	13.2±2.78	11.8±3.70	13.6±5.60
不溶性微粒（≥ 25 μm）/ 粒	<600	1.0±0.71	1.0±0.71	1.2±0.84	1.2±0.45	1.01.0±0.71
纯度 /%	≥ 96.0	98.82±0.49	98.70±1.00	98.70±1.00	98.78±0.20	98.88±0.08
麦芽糖含量 /(g·L^{-1})	90 ～ 110	96.4±1.14	96.0±1.00	96.2±1.30	95.8±0.45	95.6±0.55
分子大小分布 /%	≥ 95.0	99.62±0.04	99.5±0.00*	99.74±0.05*	98.92±0.04*	98.88±0.04*
渗透压摩尔浓度 /(mOsmol·kg^{-1})	≥ 240	345.6±1.14	346.6±2.19	345.4±0.89	347.4±1.34	349.2±1.92*
激肽释放酶原激活剂 /(IU·mL^{-1})	≤ 35	<1	<1	<1	<1	<1
抗补体活性 /%	≤ 50%	16.0±3.67	12.4±3.2*	5.8±1.10*	9.4±1.52*	7.2±2.39*

注：Dunnett *t* 检验将第 0 个月视为一个控制组，并将其与所有其他组进行比较，“*”表示均值差的显著性水平为 P<0.05。

参考文献：

[1] 郭江红 , 王文晞 , 姜　红 , 等. 静注人免疫球蛋白质量评价与研究 [J]. 中国药学杂志 , 2021, **56**(21): 1749-1754.

[2] 王　峰 , 殷中伟 , 蒋建刚 , 等. 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒肺炎危重症的回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志 , 2020, **40**(14): 1505-1510.

[3] 刘莎莎 , 周　星. 头部亚低温联合静注人免疫球蛋白 (pH 4) 治疗重症病毒性脑炎患儿的效果 [J]. 临床医学研究与实践 , 2023, **8**(11): 65-68.

[4] 韩祥东 , 魏代锋 , 张　杰 , 等. FIII 制作工艺优化对静注人免疫球蛋白 (pH4) 收率和关键质量指标的影响分析 [J]. 中国输血杂志 , 2020, **33**(2): 155-157.

[5] 原国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）[EB/OL] [2024-02-20]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551. htmL.

[6] 原国家食品药品监督管理局. 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]. [2024-02-20]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393. htmL.

[7] Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH guideline Q3D(R2) on elemental impurities [EB/OL]. [2024-02-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16. pdf.

[8] 张　璞. 电感耦合等离子体质谱法测定药用玻璃中易浸出元素及安全性评估 [J]. 中国药业 , 2021, **30**(22): 91-94.

[9] 蒋　煜 , 马　磊 , 马玉楠 , 等. 毒理学关注阈值在药物与包装系统相容性研究及评价中的应用 [J]. 中国医药工业杂志 , 2016, **47**(7): 946-951.

[10] 谢阳国 , 程　盈 , 侯　伟 , 等. 可提取物与浸出物的毒理学风险评价策略 [J]. 药物评价研究 , 2022, **45**(7): 1446-1452.

[11] 贾菲菲 , 程佳美 , 赵　霞 , 等. 药用卤化丁基橡胶塞中 2- 巯基苯并噻唑的检测 [J]. 药学研究 , 2022, **41**(9): 581-583.

[12] 周亚菊 , 张　彬 , 徐　俊 , 等. 玻璃瓶中可提取元素的测定及其对人血白蛋白中铝残留量的影响分析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(6): 896-900.