丙泊酚乳状注射液对中硼硅玻璃安瓿内表面的侵蚀影响

李　烨，张　兵，沈湉湉，杨　敏，林黄静*

（医药先进制造国家工程研究中心，国家药品监督管理局药包材与药物相容性研究重点实验室，上海 201203）

摘要：取装有丙泊酚乳状注射液的中硼硅玻璃安瓿分别进行加速试验（40 ℃、相对湿度 75%条件下放置 3、6 个月）、长期试验（25 ℃、RH 60%条件下放置 6、12、36 个月）和提取试验（121 ℃、1 h）；用 ICP-MS 法检测玻璃安瓿中铝（Al）、硅（Si）、硼（B）元素的迁移量和浸出量。用扫描电镜观察试验样品（安瓿颈部、瓶身底部、安瓿底部）的内表面形态，测量并计算侵蚀区域的面积。由 ICP-MS 和 SEM 的测试结果可以看出，随着加速试验和长期试验时间的延长，溶液中 Al、Si、B 3 种元素的浸出量均有升高趋势，安瓿瓶身底部可观察到侵蚀现象，且加速试验中侵蚀面积显著增加。综合分析表明，丙泊酚乳状注射液对中硼硅玻璃安瓿内表面具有一定程度的侵蚀作用。

关键词：提取试验；加速试验；长期试验；元素测定；内表面侵蚀；侵蚀面积；安全性；丙泊酚乳状注射液；内包装；相容性

中图分类号：R917；R944.1^{+}1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0806-05

引用：李　烨，张　兵，沈湉湉，等．丙泊酚乳状注射液对中硼硅玻璃安瓿内表面的侵蚀影响［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6): 806-810．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.015

Erosive Effect of Propofol Emulsion Injection on the Inner Surface of Medium Borosilicate Glass Ampoule

LI Ye, ZHANG Bing, SHEN Tiantian, YANG Min, LIN Huangjing*

(*NMPA Key Lab. for Compatibility Studies of Pharmaceutical Products and Packaging Materials, National Advanced Medical Engineering Research Center, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Medium borosilicate ampoules containing propofol emulsion injection were exposed to three experimental conditions: accelerated testing[0, 3, and 6 months under at 40 ℃ and 75% relative humidity(RH)], long-term testing(6, 12, and 36 months at 25 ℃ and 60% RH) and extraction testing(121 ℃ for 1 h), respectively. The migration and leaching of elements(Al, Si, B) in glass ampoules were determined by ICP-MS. The inner surface morphology of the test samples (neck of ampoule, lower part of the body, bottom of ampoule) was observed by SEM. The size of the eroded area, and the area of the erosion zone were measured and calculated. The results of ICP-MS and SEM demonstrated a time-dependent increase in Al, Si, and B leaching under both accelerated and long-term conditions. Erosion could be observed at the bottom of the ampoule body, with accelerated testing inducing a significant expansion of the affected area. Comprehensive analysis indicates that propofol emulsion injection will have a certain degree of erosion effect on the inner surface of medium borosilicate ampoules.

Key Words: extracted test; accelerated test; long-term test; elemental determination; inner surface corrosion; erosion area; safety; propofol emulsion injection; inner packing; compatibility

丙泊酚乳状注射液为烷基酚类的短效静脉麻醉药，具有起效快、作用时间短、恢复迅速而平稳的特点。近年来，国产丙泊酚乳状注射液已在临床陆续应用[1]，其处方组分为丙泊酚、大豆油、纯化卵磷脂、甘油、乙二胺四乙酸二钠（EDTA-2Na）、氢氧化钠和注射用水，灌装于中硼硅玻璃安瓿中。

玻璃容器具有优良的化学稳定性、高阻隔性、易高温消毒且价格低廉，被广泛应用于注射剂、粉针剂等剂型。铝（Al）、硅（Si）、硼（B）等是构成玻璃容器的主要元素，在与含有机酸、络合剂、偏碱、高离子强度的药物长时间接触或较高温度的贮存条件下，可能会产生一系列问题，如药液对玻璃内表面的侵蚀、金属离子的浸出，玻璃的脱片，严重时会影响患者的健康安全[2]。由于丙泊酚乳状注射液含有 EDTA-2Na 和氢氧化钠，可能会对玻璃安瓿产生不利影响，因此必须进行相容性研究，避免因药用包装容器与药物的相容性问题导致的安全性风险。

迁移试验是药物与玻璃包装容器相容性考察的重点项目之一，通常是在加速或长期稳定性试验中进行[3]。另外，需考察极端条件下（如终端灭菌），玻璃容器受到药液侵蚀的可能性[4]。相比文献[5]，本研究将试验样品暴露在加速、长期和提取试验条件下，特别关注了玻璃安瓿中与脱片相关的元素铝（Al）、硅（Si）、硼（B）水平，并使用扫描电子显微镜（SEM）从多部位考察中硼硅玻璃安瓿的内表面形态，通过对不同部位（安瓿颈部、瓶身底部、安瓿底部）分别取样进行电镜分析，观测并计算侵蚀面积，以期为药品包装材料的选择以及药品安全性研究提供参考。

1 仪器与试药

S220 型 pH 计（美国 Mettler Toledo 公司）；ICP-MS 7800 型电感耦合等离子体质谱仪（美国安捷伦公司）；ETD-2000 离子溅射仪（北京博远微纳科技有限公司）；EVO MA10 型扫描电镜（德国卡尔蔡司公司）。

装有丙泊酚乳状注射液的中硼硅玻璃安瓿样品（规格为 20 mL ∶ 200 mg，由厂家提供）；Al、Si、B 原子吸收用标准溶液（浓度均为 1 000 mg/mL，国家有色金属及电子材料分析测试中心）；浓硝酸为电子级，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验样品制备

提取试验样品：取丙泊酚乳状注射液 0 个月样品，置立式蒸汽灭菌锅中 121 ℃提取 1 h，取出放冷，可得经过提取的试液和中硼硅玻璃安瓿瓶。

加速试验样品：取丙泊酚乳状注射液 0 个月样品，置 40 ℃、相对湿度（relative humidity，RH）75%的条件下，分别于 3、6 个月时取样，可得各时间点丙泊酚乳状注射液及中硼硅玻璃安瓿瓶。

长期试验样品：取丙泊酚乳状注射液 0 个月样品，置 25 ℃、RH 60%条件下，分别于 6、12、36 个月时取样，可得各时间点丙泊酚乳状注射液及中硼硅玻璃安瓿瓶。

2.2 元素测定（Al、Si、B）

2.2.1 线性关系、检测限和定量限

取 Al、Si、B 元素的标准溶液，用 1%硝酸配制成系列浓度的混合标准溶液，应用 ICP-MS 仪测定。

ICP-MS 测试条件：调谐模式 No Gas、H_2、He。Al、Si 和 B 的相对原子质量分别为 27、28 和 11；对应的内标元素分别为钪、铍和锂，相对原子质量分别为 45、9 和 6。

取丙泊酚乳状注射液，加 1%硝酸稀释 5 倍后混匀，作为供试液，应用 ICP-MS 法测定，计算检测限和定量限。结果显示，Al、Si 和 B 的检测限分别为 0.08、0.2、0.01 mg/mL；定量限分别为 0.3、0.8、0.04 mg/mL。线性试验结果如表 1 所示，表明 3 种元素在相应质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.2 回收率试验

取丙泊酚乳状注射液，分别加入不同质量浓度的混合标准液（按加标质量浓度低、中、高，Al 元素质量浓度为 0.10、0.20、0.30 mg/mL，Si 元素质量浓度为 2.5、5.0、10.0 mg/mL，B 元素质量浓度为 0.18、0.36、0.54 mg/mL），混匀，用 1%硝酸稀

收稿日期：2024-09-13

作者简介：李 烨（1989—），女，硕士，从事药品包装材料与药物的相容性研究、药品包装材料的检验工作。

通信作者：林黄静（1989—），女，硕士，从事药品包装材料与药物的相容性研究、药品包装材料的检验工作。

E-mail：linhuangjing@126.com

表 1　3 种目标元素的线性试验结果

Tab.1　Linearity Test Results of Three Target Elements

元素	线性方程	相关系数	线性范围 /(mg·mL^{-1})
Al	y=0.002 1x+1.225×10^{-5}	0.999 9	0.01 ～ 0.15
Si	y=0.050 9x+0.025 8	0.999 9	0.01 ～ 5.0
B	y=0.007 5x − 0.001 1	0.999 9	0.025 ～ 0.2

释 5 倍后作为供试液。采用 ICP-MS 法测定。结果显示，Al、Si 和 B 的加标回收率（n=9）为 80.1%～110.3%，RSD ≤ 5.3%。

2.2.3　重复性试验

按回收率中质量浓度加标供试液的配制法，同法制备样品 6 份，采用 ICP-MS 法测定。结果显示，Al、Si 和 B 元素质量浓度的 RSD（n=6）分别为 1.7%、0.89%、1.7%。

2.2.4　供试品溶液中浸出元素（Al、Si、B）的测定

分别取 0 个月、提取、加速、长期试验样品，用 1% 硝酸稀释 5 倍后作为供试液，采用 ICP-MS 法平行测定 2 次，取平均值。供试液中浸出元素（Al、Si、B）的检测结果如表 2 所示。

《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）》[6] 中提出，需考察 Al、Si、B 等元素的浸出量和变化趋势，以此来预测玻璃容器内表面受到侵蚀以及产生脱片的倾向。本研究中采用提取试验、加速试验、长期试验来考察这 3 类元素的浸出情况，均与 0 个月样品相比。结果如表 2 所示，经过 121 ℃、1 h 的提取后，药液中 Si、B 元素浸出量增加；经过加速试验 3 个月、6 个月后，药液中 Al、Si、B 元素的浸出量均增加；经过长期试验 6 个月、12 个月、36 个月后，药液中 Al、Si、B 元素的浸出量也显著增加。这表明，上述 3 种元素在加速试验、长期试验中，浸出量均出现随时间延长而升高的趋势，因此可推测药液对中硼硅玻璃安瓿内表面造成了一定的侵蚀，导致玻璃骨架中的元素向溶液中释放[7]。

表 2　提取试验、加速试验、长期试验中丙泊酚注射液中的元素测定结果 /(mg·mL^{-1})

Tab.2　Measurement Results of the Elements in Propofol Injection Samples of Extracted Test, Accelerated Test and Long-term Test /(mg·mL^{-1})

元素名称	0 个月	提取试验	加速试验		长期试验		
			3 个月	6 个月	6 月	12 个月	36 个月
Al	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.6
Si	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	3.0	6.0
B	0.2	0.4	0.4	0.8	0.4	0.7	0.8

2.3　SEM 观察安瓿内表面

将上述 0 个月、提取试验、加速试验、长期试验样品的安瓿，用金刚石带锯切割机切割成 0.5 cm×0.5 cm 的小块（取样部位为安瓿颈部、瓶身底部、安瓿底部，如图 1 所示），清洗去除残留玻屑。干燥后，内表面喷金，用导电胶将样品固定在样品台上，采用扫描电镜观察内表面形态（测定条件：放大倍数 3 000 倍；加速电压 20 kV）。取未使用过的空安瓿做同样处理，进行对照。

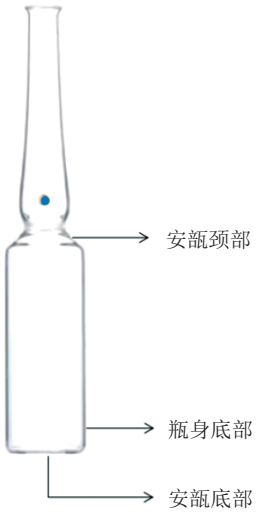


图 1　中硼硅玻璃安瓿的检测位置

Fig.1　Detection Position of the Medium Borosilicate Ampoule

在 0 个月、提取试验、加速试验、长期试验的样品中，安瓿颈部、安瓿底部均未观测到侵蚀。与空白瓶相比，经过 121 ℃、1 h 的提取试验后，安瓿瓶底部出现侵蚀迹象，内表面局部平整度下降，出现较浅的圆形凹坑（图 2 中形状不规则的白色颗粒为样品切割时残留的玻璃颗粒）；经过加速试验 3 个月、6 个月后，与 0 个月样品相比，瓶身底部的侵蚀情况逐渐加重；长期试验 6、12、36 个月，均可观察到不同程度的侵蚀。

中硼硅玻璃安瓿在制备成容器的二次成型过程中（管制玻璃），局部（瓶身底部应力环、颈部）受到较高的温度（加工温度至少超 1 000 ℃，在此温度下玻璃变得黏稠且更易成型），超过玻璃中碱金属硼酸盐等的蒸发温度，使其沉积到玻璃的内表面，造成玻璃分相[2]。该过程的残留物可在瓶壁内表面凝结，形成大小不一的圆形液滴状[8]或凸起状外观[9]，从而导致该部位玻璃的内表面更容易受到药液的侵蚀，甚至有形成脱片的风险。根据文献[10]报道，丙泊酚乳状注射液药物配方中的络合剂 EDTA 能够腐蚀玻璃中的二氧化硅网络，在（Al/B）—O—（Al/B/Si）键水解后容易与之结合。长时间放置后，会造成玻璃侵蚀乃至脱片风险。

以往的文献[11—13]中，均以图片列举的形式展示了玻璃容器内表面在 SEM 下观测的结果。由于玻璃的内表面侵蚀，绝大多数为如图 2 中圈出的大小不一、形状规则的圆形凹坑，因此本研究采用 SmartSEM 软件对侵蚀区域进行测量（如图 3 所示），计算侵蚀面积，从而比较玻璃容器内表面受到侵蚀的程度。

取提取试验、加速试验、长期试验的样品，对安瓿瓶身底部受到药液侵蚀的区域进行计算，并换算成玻璃内表面每 1 mm^2 中含有的侵蚀面积。结果显示，0 个月、提取试验、加速 3 个月、加速 6 个月、长期 6 个月、长期 12 个月、长期 36 个月的玻璃安瓿内表面侵蚀面积（n=3）分别为 0、（15.80±0.40）、（21.16±0.48）、（77.65±0.28）、（27.82±0.39）、（7.62±0.31）、（6.23±0.49）mm^2。

在设置的试验组中，加速 6 个月的侵蚀面积最大。长期试验 12 个月与长期 6 个月的样品相比，侵

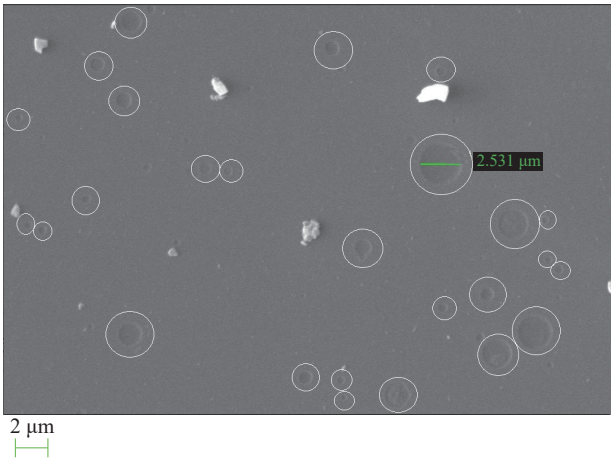


图 3 SmartSEM 软件对侵蚀区域的测量（以加速 3 个月安瓿为例）

Fig.3 Measurement of Eroded Areas Using SmartSEM Software (Using the 3-month Accelerated Test Ampoule as a Representative Case)

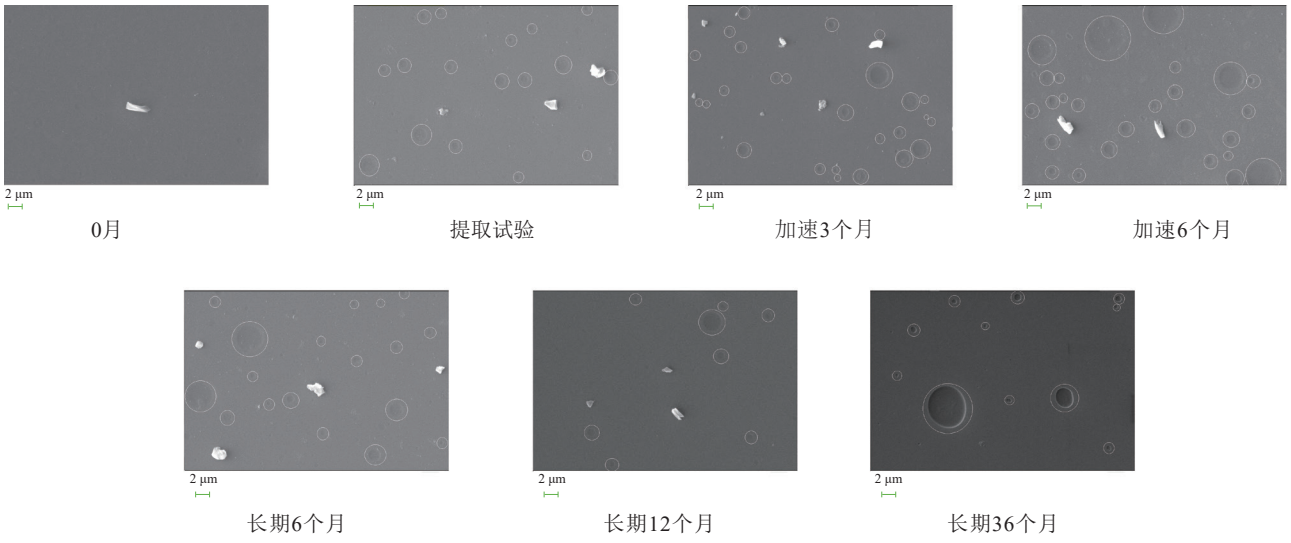


图 2 中硼硅玻璃安瓿内表面的形态（瓶身底部）

Fig.2 Inner Surface Morphologies of Medium Borosilicate Glass Ampoules (Lower Part of the Body)

蚀面积并未随着时间的推移继续增加，反而减少。但结合溶液中 Si、Al、B 元素浸出量增加的事实，可以推测，丙泊酚乳状注射液在长期试验放置的过程中，中硼硅玻璃安瓿瓶身底部圆形凹坑的边缘结构在药液中发生了进一步溶蚀，致使其边缘消失，圆形凹坑不明显，因而在扫描电镜不能观察到侵蚀随长期试验时间的延长而加重的现象。

此外，该样品仅在瓶身底部可观察到有侵蚀现象，安瓿底部、颈部并未观察到，说明安瓿的瓶身底部圆环处相比于其他部位对药液的侵蚀更为敏感。而安瓿底部、颈部虽然理论上也是造成玻璃脱片的部位，但由于管制玻璃制造商在生产线上有自身的设定和参数，其不同的设定可能对脱片风险造成显著影响，导致各部位 SEM 观察结果的差别。

3　总结与讨论

在经过提取试验、加速试验、长期试验后，对丙泊酚乳状注射液样品进行元素测定、电镜观察和侵蚀区域面积计算。结果显示，随着加速试验时间的推移，药液中 Al、Si、B 元素的含量有上升趋势。目前药品中 Al、Si、B 元素的可接受限度尚无明确标准规定，但根据元素的每日允许最大暴露量以及每日最大用药剂量可计算得安瓿中 Al、Si、B 元素的最大允许浓度[6]。对比结果显示，经长期试验后迁移至药液的 Al、Si、B 元素含量仍在安全阈值内，对患者的安全性风险小。由 SEM 结果可知，该样品在瓶身底部可观察到侵蚀现象，而在安瓿颈部、安瓿底部未观测到侵蚀现象，提示在药物与玻璃容器的相容性考察中，需要考虑药液对不同部位的侵蚀作用，并着重考察玻璃容器的薄弱部位。

由于本研究中观测到侵蚀区域均为圆形，可采用计算侵蚀面积的方式进行量化，更具体地判断侵蚀情况，便于比较玻璃容器内表面受到侵蚀的程度。

从药品审评中心官方网站查询可知，国内有超过 5 家企业获得丙泊酚乳状注射液的批准文号。而丙泊酚乳状注射液处方中含有 EDTA、氢氧化钠成分，会对玻璃内表面产生一定程度的侵蚀作用。因此，企业应关注包装用玻璃容器的质量，通过更改药物配方（如减少 EDTA 含量、更换金属离子络合剂、调整 pH 等），或采用耐受性更好的玻璃容器，从而避免因药物在长期放置过程中与药用玻璃容器的相容性问题而导致的安全性风险。

参考文献：

[1] 黄　明, 陈艳红, 孙莹杰, 等. 国产丙泊酚注射液用于临床麻醉的有效性和安全性探讨 [J]. 实用药物与临床, 2013, **16**(4): 296-298.

[2] 李　烨, 张毅兰. 药用玻璃容器内表面耐受性研究现状 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(12): 1186-1191.

[3] 陈　婧, 希迪 · 莫苏拉, 杨宗蕊. 中性硼硅玻璃与药物相容性研究进展 [J]. 包装工程, 2021, **42**(10): 37-43.

[4] 孙会敏, 李　樾, 赵　霞, 等. 注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究试验方法指南 [J]. 中国药事, 2018, **32**(9): 1189-1196.

[5] 潘叙恩, 张译方, 张春华, 等. 丙泊酚注射液与中性硼硅玻璃安瓿包材相容性研究 [J]. 中国测试, 2017, **43**(5): 45-48.

[6] 国家食品药品监督管理总局. 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]. [2024-09-01]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzldCODE=e821b8271ff9f2f205ed425 c36f9bd0b.

[7] 李　烨, 张毅兰. 通过加速试验考察不同介质对药用玻璃容器形成脱片的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(3): 293-298.

[8] ALBERTO B, MICHELE P, ARIANNA F, *et al*. Complexing agents and pH influence on chemical durability of type Ⅰ molded glass containers [J]. *PDA J Pharm Sci Tech*, 2017, **71**(4): 306-316.

[9] 齐艳菲, 王　颖, 袁淑胜, 等. 硼硅玻璃管制注射剂瓶内表面耐水性能评价与影响因素探究 [J]. 中国药学杂志, 2023, **58**(23): 2111-2119.

[10] BIAVATI ALBERTO, SEVERI GIORGIA, BISCEGLIE FRANCO, *et al*. A contribution to an understanding of complexing agents an salt solutions reaction mechanism on chemical attack of type Ⅰ molded glass containers [J]. *PDA J Pharm Sci Tech*, 2019, **73**(6): 538-551.

[11] 许雯雯, 孙　震, 孙雨彤, 等. LPM3480392 注射液用中硼硅玻璃注射剂瓶的筛选研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(12): 1425-1433.

[12] 李　娟, 陈　通. 盐酸氨溴索注射液与低硼硅玻璃安瓿相容性研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, **42**(6): 597-601.

[13] 齐艳菲, 贺瑞玲, 王　颖, 等. 注射用奥美拉唑钠与不同硼硅玻璃注射剂瓶的相容性研究 [J]. 中国药学杂志, 2023, **58**(2): 170-177.