

胶塞中环硅氧烷化合物迁移对注射剂质量影响的研究

郭明兴¹, 刘玉华²

(1. 山东省卫生和计划生育委员会医疗管理服务指导中心, 济南 250014; 2. 潍坊市食品药品检验检测中心, 潍坊 261100)

摘要 目的: 建立粉针剂中环硅氧烷化合物的测定方法, 研究胶塞中环硅氧烷类化合物向药粉中的迁移, 以及对药品质量的影响。方法: 采用气相色谱法对胶塞和药粉中 5 种环硅氧烷类化合物进行测定, 同时采用浊度测定仪定量测定溶液的澄清度, 并对结果进行相关性分析。结果: 建立的方法能有效检出各种环硅氧烷类化合物, 在药品的放置过程中, 环硅氧烷类化合物会向药粉中迁移, 能影响药品的澄清度, 但未对药品质量产生较大影响。结论: 该研究可为粉针剂的辅料包材的相容性研究提供参考。

关键词: 阿洛西林; 环硅氧烷; 丁基胶塞; 浊度测定; 相容性; 气相色谱

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2017) 11-2112-05

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.11.31

Study on influence of migration of cyclosiloxane compound in rubber stopper on quality of injection

GUO Ming-xing¹, LIU Yu-hua²

(1. Health Education and Training Center of Shandong Province, Jinan 250014, China;

2. Weifang food and Drug Inspection Center, Weifang 261100, China)

Abstract Objective: To establish a method for the determination of cyclosiloxane compound, to study the migration of the cyclosiloxane compound in rubber stopper to drug powder, and the influence on the quality of drugs.

Method: Gas chromatography was used to determine 5 kinds of cyclosiloxane compounds in both rubber stopper and the drug powder, and the turbidity determination instrument was applied to determine the quantitative solution clarity. The correlation analysis was carried out. **Results:** The establishment of the method can effectively detect a variety of cyclosiloxane compounds. In the process of placing drugs, the cyclosiloxane compounds will migrate to the drug powder and affect the clarity of drugs. But this process did not produce great quality of drugs influences.

Conclusion: This study provides a reference for the compatibility study of the encapsulated materials of drugs powder.

Keywords: azlocillin; siloxane; butyl rubber stopper; turbidity determination; compatibility; GC

卤化丁基胶塞因其化学惰性好, 气密性好, 无生理毒副作用等显著特点, 现已在药品包装行业广泛应

用, 尤其是用于注射剂(粉针剂和大输液制剂)。丁基胶塞在生产过程中不可避免的会在胶塞本体内残

存一些反应剩余物、不参与反应的物质、热分解的产物以及硫化生成物。这些物质有可能会通过吸附、吸收、渗透和抽提等方式与药物发生相互反应,从而污染药物,影响药物的质量^[1-3]。环硅氧烷类化合物 $[\text{SiO}(\text{CH}_3)_2]_n$ 是胶塞硅烷化的硅油的成分,在胶塞的挥发性成分中占有较大的比例,在与药粉长期接触过程中,有可能迁移到药物中,或者被药粉所吸附,形成胶体或药粉团,影响药物的澄清,中国药典^[3]及相关研究^[4-11]均采用目视检查法测定溶液澄清度,仅进行限度比较,无法对结果进行进一步定量的相关分析。因此为掌握胶塞中环硅氧烷类化合物向药物中的迁移情况及对药物质量的影响^[12],开展了此项探索研究,采用顶空气相色谱法对样品的胶塞和药粉中的环硅氧烷类化合物进行检测,采用浊度仪定量测定样品浊度^[13],保证测定结果的客观准确,也便于统计分析。

1 仪器与试剂

仪器: Agilent6890N 气相色谱仪带 7694E 顶空进样器; BP-211D 电子天平。哈希 2100AN 浊度仪; UV2550 紫外分光光度仪

试剂: 四甲基环四硅氧烷(LL20M09, 95%)、六甲基环三硅氧烷(LA40017, 95%)、十甲基环四硅氧烷(LSB0M71, 98%)、十甲基环戊硅氧烷(L440062, 97%)、十二甲基环六硅氧烷(L430041, 98%)均来自北京百灵威科技有限公司。注射用阿洛西林钠由市场抽样获得,共 14 企业 52 批次样品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-1 石英毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 1.80 μm); 程序升温: 起始温度 45 °C, 保持 7 min, 以 10 °C · min⁻¹ 升温至 180 °C, 保持 11 min; 进样口温度: 220 °C; 检测器温度: 250 °C; 流速 2.5 mL · min⁻¹; 分流比 5:1; 顶空进样, 进样量为 1.0 min。

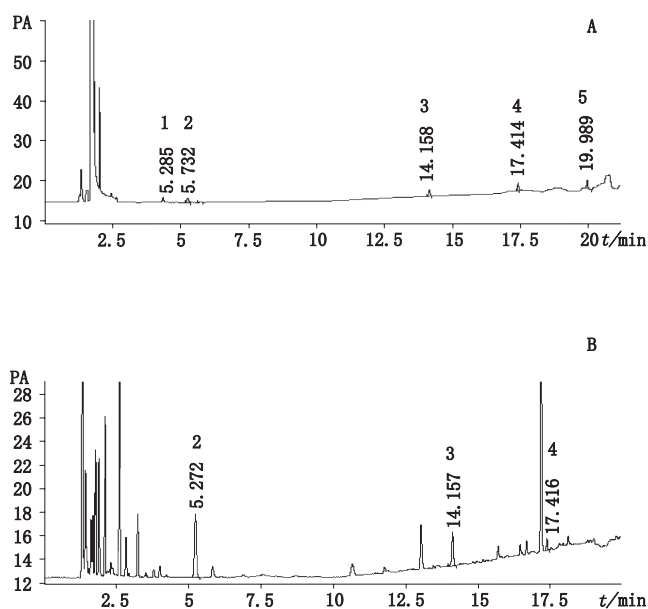
顶空温度 140 °C, 进样针 160 °C, 传输线 160 °C, 平衡时间为 30 min。

对照及供试品见图 1。

2.2 供试品的制备

胶塞: 取一完整胶塞, 精密称定, 将其均匀剪成 4 块, 然后置于 20 mL 气相顶空瓶中, 加盖密封。

药品: 精密称定药品粉末 0.5 g, 置于 20 mL 的顶空瓶中, 加盖密封。



1. 六甲基环三硅氧烷(hexamethylcyclotrisiloxane) 2. 四甲基环四硅氧烷(tetramethylcyclotetrasiloxane) 3. 十甲基环四硅氧烷(decamethylcyclotetrasiloxane) 4. 十甲基环五硅氧烷(decamethylcyclopentasiloxane) 5. 十二甲基环六硅氧烷(dodecamethylcyclohexasiloxane)

图 1 对照品(A)及供试品(B)GC 图谱

Fig. 1 GC chromatograms of the standard (A) and sample (B)

对照品溶液的制备: 取四甲基环四硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、十甲基环四硅氧烷、十甲基环戊硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷各适量, 用乙酸乙酯配制成质量浓度为四甲基环四硅氧烷 0.481 3 mg · mL⁻¹、六甲基环三硅氧烷 0.501 5 mg · mL⁻¹、十甲基环四硅氧烷 0.504 0 mg · mL⁻¹、十甲基环五硅氧烷 0.498 7 mg · mL⁻¹、十二甲基环六硅氧烷 0.480 4 mg · mL⁻¹ 的储备液, 摇匀备用。

2.3 线性关系考察

配制浓度为 2、5、10、20、40 μg · mL⁻¹ 的系列对照品溶液, 各取 20 μL 分别置顶空中进行测定, 并记录色谱图。以样品质量浓度为横坐标、峰面积为纵坐标, 对其进行线性回归分析, 结果见表 1。

2.4 精密度试验

2.4.1 精密度 取对照品混合溶液(各组分浓度均为 10 μg · mL⁻¹) 20 μL 置于顶空瓶中, 加盖密封。在“2.1”色谱条件下, 平行测定 6 份, 记录色谱图。测得四甲基环四硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、十甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷的峰面积的 RSD 分别为 1.9%、1.8%、3.0%、2.5%、2.7%, 精密度良好。

表 1 方法学研究结果

Tab. 1 Results of method validation

分析物 (analyte)	线性方程 (linear equation)	R^2	线性范围 (linear range) / μg	DOL /ng	QOL /ng
四甲基环四硅氧烷 (tetramethylcyclotetrasiloxane)	$A=14.48W-0.079\ 6$	0.999 5	0.006 4~0.962 5	2.2	6.6
六甲基环三硅氧烷 (hexamethylcyclotrisiloxane)	$A=25.64W-0.024\ 3$	0.999 9	0.002 1~1.003 0	0.7	2.1
十甲基环四硅氧烷 (decamethylcyclotetrasiloxane)	$A=30.72W+0.042\ 1$	0.999 8	0.002 1~1.008 0	0.7	2.1
十甲基环五硅氧烷 (decamethylcyclopentasiloxane)	$A=31.28W+0.243\ 6$	0.999 9	0.002 1~0.997 4	0.7	2.2
十二甲基环六硅氧烷 (dodecamethylcyclohexasiloxane)	$A=40.29W+0.114\ 5$	0.999 7	0.001 9~0.960 8	0.7	2.0

2.4.2 重复性 取瑞阳制药注射用阿洛西林钠(14021206,药粉中检出四甲基环四硅氧烷及十甲基环四硅氧烷)0.5 g,平行制备6份,进样测定,四甲基环四硅氧烷及十甲基环四硅氧烷(各组分浓度均为 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)峰面积RSD分别为2.1%和3.4%($n=6$),重复性良好。

2.5 回收率

称取海南通用三洋药业有限公司注射用阿洛西林钠(131003,药粉中未检出环硅氧烷类化合物)0.5 g,平行制备9份,分别加入浓度为 $8.0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $10.0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $12.0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照溶液,每个浓度各3份,测定环硅氧烷类化合物的含量,并计算平均回收率及RSD,测得四甲基环四硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、十甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷的回收率分别为95.2%、87.4%、97.2%、88.1%、85.1%,RSD分别为1.2%、1.6%、1.2%、2.2%、1.5%($n=9$),回收率良好。

2.6 稳定性试验

将“2.2”中配置的对照品混合溶液室温放置,于0、1、2、4、6、8、12 h分别检测,并记录色谱图。测得5种环硅氧烷类化合物的峰面积,四甲基环四硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、十甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷峰面积RSD分别为3.0%、2.8%、2.6%、2.1%及2.2%。

2.7 检出限与定量限

取对照品混合溶液(各组分浓度均为 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

逐步稀释,分别加入到0.5 g样品中(海南通用三洋药业有限公司,131003,药粉中未检出环硅氧烷类化合物),在“2.1”色谱条件下检测,以 $S/N=3$ 确定检出限、 $S/N=10$ 确定定量限,结果见表1。

2.8 耐用性考察

取对照品溶液,其他条件不变的情况下,分别调节氮气流速为 $2.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;检测器温度:220℃,2种情况下,5种组分的分离度均符合要求,方法耐用性良好。

2.9 样品检测结果

部分企业药粉中及胶塞中环硅氧烷类化合物检测结果见表2。其中胶塞中的环硅氧烷类化合物总含量为 $0\sim 4.48\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,药品中的总含量为 $0\sim 1.12\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。结果显示,胶塞中的环硅氧烷类化合物能向药粉中迁移。相关性分析表明,胶塞中环硅氧烷类化合物与药粉中环硅氧烷类化合物不相关($P>0.05$)。

2.10 溶液澄清度

参照中国药典^[14]溶液澄清度与颜色方法配制供试品溶液,按标示量分别加水制成每1 mL中含0.1 g的溶液。用浊度仪测定澄清度。样品浊度值在0.360~1.50 NTU,1号浊度标准液测定值为1.54 NTU,0.5号浊度标准液测定值为0.795 NTU,所有样品均低于1号标准浊度液。31批次样品的浊度值小于0.5号浊度标准液。部分企业的产品测定值见表2。相关性分析表明,药粉中环硅氧烷类化合物与药物的澄清度不相关($P>0.05$)。

表 2 部分企业检测结果

Tab. 2 Results of samples

企业 (enterprise)	批号 (batch lot)	胶塞 (rubber stopper)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	药粉中含量 (powder content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	澄清度 (clarity)/ NTU	60 °C 10 d		60 °C 20 d	
					含量 (contents)/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	澄清度 (clarity)/ NTU	含量 (contents)/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$	澄清度 (clarity)/ NTU
A	14021206	0.351	0.070	0.401	0.132	0.625	0.145	0.664
B	131003	0.027	0.000	0.391	/	/	/	/
C	20140301	0.280	0.161	0.620				
D	20140309	4.482	0.271	1.060				
E	140407B	0.124	0.074	0.566				
F	20130402	0.399	0.202	0.801				
G	3140202	0.803	0.162	0.617				
H	130203	0.538	0.152	0.673	0.184	0.829	0.218	0.851
I	130913	0.362	0.314	1.180	/	/	/	/
G	1305111	0.369	0.071	0.813				
K	131240	2.408	1.177	1.070	1.246	1.262	1.289	1.376
L	034140351	0.459	0.096	1.200	/	/	/	/
M	131001	1.236	0.179	0.531				
N	1306291A	0.855	0.133	0.709	0.152	0.836	0.175	0.857

2.11 平行加速试验

选取 4 批样品,参照《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》,将样品倒置放置于 60 °C 条件下,分别于 0、10、20 d 时取样,按“2.1”和“2.8”项下方法测定各项指标。结果见表 2。结果显示,随着放置天数的增加,药粉中环硅氧烷类化合物的迁移量均呈增长趋势,证明胶塞中环硅氧烷类化合物存在向药物迁移的现象。同时用哈希 2100AN 浊度仪测定溶液的澄清度,结果显示,高温试验中,随着放置天数的增加,浊度值增加,但均小于 1 号浊度标准液。对 14021206、130203、131240、1306291A 4 批样品 0 天及加速条件下的数据进行相关性分析,结果显示,药粉中环硅氧烷类化合物的含量与溶液的澄清度显著相关 ($P < 0.01$),提示药粉中环硅氧烷类化合物的增加会导致样品澄清度的增加。

3 讨论与分析

3.1 澄清度定量

此前研究均采用目视检查法检测溶液的澄清度,进行限度比较,结果受客观条件影响较大,也无法进

行定量判断。本文采用浊度仪对溶液的澄清度进行定量测定,保证测定结果的客观准确,同时也能直观的看出样品受环硅氧烷类化合物迁入后澄清度数值的变化。

3.2 环硅氧烷类化合物的迁移对药品质量的影响

经实验结果表明,药品放置过程中,胶塞中的环硅氧烷类化合物存在向药粉中迁移的现象,加速试验表明,迁移量随着时间的延长而增加。药粉中环硅氧烷类化合物的增加会导致样品澄清度的增加,但均在规定的范围内。故环硅氧烷类化合物的迁移会对药品的质量产生一定影响。

3.3 胶塞的稳定性

在稳定性研究中,建议结合溶液的澄清度等指标对胶塞的相容性进行全面的研究,以确保迁移不会对药品质量产生较大的影响。

3.4 小结

建立了 GC 胶塞及药粉中环硅氧烷类化合物的检测方法,方法学研究表明,能有效检出 5 种环硅氧烷类化合物,定量限均满足试验需要。

参考文献

- [1] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 对考察药用丁基胶塞与药物相容性的思考与建议[J]. 中国药事, 2007, 21(10): 810
ZHAO X, HU CQ, JIN SH. Consideration and suggestion to estimate the compatibility between rubber closures and drugs[J]. China Pharm Aff, 2007, 21(10): 810
- [2] 严幼达, 顾慧敏, 侯惠民. 胶塞对抗生素粉针剂质量的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(4): 190
YAN YD, GU HM, HOU HM. Elastomeric closures and quality of antibiotics for injection[J]. Chin J Pharm, 2003, 34(4): 190
- [3] 蒲雨伟, 崔萍, 吴娟, 等. 药用丁基胶塞中抗氧剂 264、1010、5057 迁移研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12): 2231
PU YW, CUI P, WU J, *et al.* Migration studies on the common antioxidants in rubber plug[J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(12): 2231
- [4] 中国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 113
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015: 113
- [5] 郭志鑫, 姜典财, 黄志禄, 等. 药用卤化丁基胶塞质量状况分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 399
GUO ZX, JIANG DC, HUANG ZL, *et al.* Surveillance and quality analysis of pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper[J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 31(2): 399
- [6] 国家食品药品监督管理局直接接触药物的包装材料和容器标准汇编[S]
Standard Collection of Packaging Materials and Containers for Direct Contact Medicines Promulgated by State Food and Drug Administration[S]
- [7] 殷果, 秦斌, 王铁杰, 等. 药用丁基胶塞与注射用阿莫西林钠的相容性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(9): 699
YIN G, QIN B, WANG TJ, *et al.* Study on the compatibility between butyl rubber closures and amoxicillin sodium for injection[J]. Chin J Antibio[J]. 2012, 37(9): 699
- [8] 徐俊, 蔡荣, 陆维怡. 胶塞可挥发性物质的迁移及其对头孢曲松钠的可能影响[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(6): 448
XU J, CAI R, LU WY. The migration and possible influences of the volatile substances from rubber stoppers on ceftriaxone sodium[J]. J Pharm Pract, 2010, 28(6): 448
- [9] 陈壮生, 刘丽平. 注射用头孢呋辛钠针剂澄清度和颜色探讨[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(5): 459
CHEN ZS, LIU LP. Study on the improvement of clarity and color in cefuroxime sodium for injection[J]. J Guangdong Pharm Coll, 2010, 26(5): 459
- [10] 刘成红, 魏立平, 罗小茹, 等. 注射用盐酸头孢替安与胶塞相容性研究[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 420
LIU CH, WEI LP, LUO XR, *et al.* Compatibility between rubber closures and cefotiam hydrochloride for Injection[J]. Drug Eval Res, 2014, 37(5): 420
- [11] 塑料制品包装材料指南[S]. 欧洲药品管理局. 欧洲药品委员会 205/04
Guidelines on plastic immediate packaging materials[S]. European Medicines Agency. EMEA/CVMP/205/04
- [12] 高丹玲, 刘用国, 刘钊, 等. 注射用头孢唑林钠溶液澄清度与细胞毒性相关性研究[J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 36
GAO DL, LIU YG, LIU S, *et al.* Studies on the correlation between clarity of solution and cytotoxicity of cefazolin sodium for injection[J]. Strait Pharm J, 2015, 27(8): 36
- [13] 隋峰, 于清, 杨斌, 等. 浊度仪鉴定结果的不确定度评定[J]. 化学计量分析, 2009, 18(4): 18
SUI F, YU Q, YANG B, *et al.* Evaluation of uncertainty in verification of nephelometer[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2009, 18(4): 18
- [14] 中国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 113
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015: 113

(本文于 2016 年 12 月 3 月 15 日收到)