

中性硼硅玻璃安瓿中铝、硅、硼元素的迁移量 与其内表面脱片趋势关系的研究

赵泽馨¹, 张迪², 刘巧³, 赵龙山^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 沈阳唯隆旺医药科技有限公司, 沈阳 110020; 3. 郴州市第一人民医院, 郴州 423000)

摘要 **目的:** 考察中性硼硅玻璃安瓿中铝(Al)、硅(Si)、硼(B)元素的迁移量与内表面脱片趋势的关系。**方法:** 采用亚甲基蓝染色及扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)法观察中性硼硅玻璃安瓿被侵蚀液侵蚀后的脱片情况, 并通过电感耦合等离子体发射光谱(inductively coupled plasma optical emission spectrometer, ICP-OES)法测定不同侵蚀时间的中性硼硅玻璃安瓿中 Al、Si、B 元素的迁移量, 根据迁移量的变化及脱片的趋势确定二者之间的关系。**结果:** 电感耦合等离子体发射光谱法测定的 3 种元素质量浓度在 0.2~10.0 mg·L⁻¹ 范围内线性关系良好, 相关系数为 0.999 4~0.999 9; 回收率为 88.2%~100.5%; 3 种元素检测下限分别为 0.001 5 μg·mL⁻¹ (Al)、0.002 9 μg·mL⁻¹ (Si)、0.020 5 μg·mL⁻¹ (B)。随着时间增加, Al、Si、B 的迁移量不断增大, 对应时间点的脱片情况也不断加剧, 二者呈同向变化关系。**结论:** 可通过 ICP-OES 检测药物溶液中 Al、Si、B 的含量来推断包装液体药物的中性硼硅玻璃安瓿内表面的脱片情况。**关键词:** 电感耦合等离子体发射光谱法; 包材相容性; 中性硼硅玻璃安瓿; 迁移量测定; 脱片

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2019)12-2214-07
doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.12.13

Study on the relationship between the migration of aluminum, silicon and boron in neutral borosilicate glass ampoules and the tendency of the inner surface stripping

ZHAO Ze-xin¹, ZHANG Di², LIU Qiao³, ZHAO Long-shan^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;
2. Shenyang Wellwolf Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shenyang 110020, China;
3. Chenzhou NO.1 People's Hospital, Chenzhou 423000, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between the migration of aluminum (Al), silicon (Si) and boron (B) in the neutral borosilicate glass ampoule and the tendency of the inner surface stripping. **Methods:** Methylene blue staining and scanning electron microscopy (SEM) were used to observe the epitaxial condition of neutral borosilicate glass ampoules eroded by erosive liquid, and inductively coupled plasma optical emission spectrometer (ICP-OES) was used to determine migration of Al, Si and B in neutral borosilicate glass ampoules

* 通信作者 Tel:(024)43520571; E-mail: longshanzhao@163.com
第一作者 Tel:(024)43520571; E-mail: zezexin1030@163.com



with different erosion times. The relationship between the epitaxial condition and the leaching amount is determined by the change in migration and the trend of stripping. **Results:** The linear concentration of each element in the range of $0.2\text{--}10.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ was good, the correlation coefficient was $0.999\ 4\text{--}0.999\ 9$; The recovery rate was $88.2\%\text{--}100.5\%$; The detection limits of the three elements were $0.001\ 5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Al), $0.002\ 9\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Si), $0.020\ 5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (B). As time goes on, the migration of Al, Si and B is increasing, and the stripping situation at corresponding time points is also intensified. The migration of three elements was positively correlated with the inner surface stripping. **Conclusion:** The content of Al, Si, and B in the drug solution can be detected by ICP-OES to infer the release of the neutral borosilicate glass ampoule of the packaged liquid drug.

Keywords: ICP-OES; package compatibility; neutral borosilicate glass ampoule; migration quantity determination; stripping

药包材是直接接触药品的包装材料和容器,药物与药品包装材料的相容性主要考察包材是否被药物侵蚀以及包材中成分是否向药物中迁移,对评价药包材性能的优劣起重要指导作用^[1]。玻璃材料是最常用的药包材,因其耐高温,易消毒,成本低廉,可回收,重复使用不易导致严重环境污染等优点被广泛应用于生物制品、血液制品、注射剂及粉针剂等领域^[2-3]。中国参照 ISO 12775: 1997 (E)^[4]分类方法,将玻璃分为硼硅玻璃和钠钙玻璃,其中硼硅玻璃又分为低硼硅玻璃、中性硼硅玻璃和高硼硅玻璃^[5-6],硼的含量越高价格越贵。我国普通的注射液药品大多采用低硼硅玻璃包装,而高端注射液药品大多采用中性硼硅玻璃包装,这意味着对于中性硼硅玻璃中所含元素的迁移趋势的研究具有重要的意义。

与其他类型包材相比,玻璃包材的耐酸、耐碱能力相对较弱,药液在长期贮存过程中很可能使玻璃中的某些离子迁移进入药液,甚至使玻璃内表面产生脱片现象^[7-9],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提出应通过考察硅硼浓度比的变化来预示玻璃容器受侵蚀后的脱片趋势^[10]。

亚甲基蓝染色法具有易操作,效果直观等特点,可作为研究中性硼硅玻璃安瓿内表面脱片趋势的良好方法。扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)因其图像分辨率高,操作方便,景深大等优势,可直观反映中性硼硅玻璃安瓿内表面的脱片情况。ICP-OES分析速度快,灵敏度高,能有效测定侵蚀液中 Al、Si、B 的含量^[11]。本文采用亚甲基蓝染色法及 SEM 法观察中性硼硅玻璃安瓿被侵蚀液侵蚀后的脱片情况,并通过 ICP-OES 测定侵蚀液中 Al、Si、B 元素的迁移量,最后计算硅硼浓度比以确定

中性硼硅玻璃安瓿的脱片趋势。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Optima 2100DV 电感耦合等离子体发射光谱仪(珀金埃尔默有限责任公司); PHS-3C 实验室 pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司); AUV120D 电子天平(SHIMADZU 公司); BXM-30R 立式压力蒸汽灭菌锅(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); S-3400 型扫描电子显微镜(日立公司)。

1.2 试药

氢氧化钠(分析纯,天津奥普升化工有限公司,批号 20170510)、枸橼酸钠(分析纯,天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20160702)、甘氨酸(分析纯,天津市福晨化学试剂厂,批号 20170207)、氯化钾(分析纯,天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20170706)、亚甲基蓝(天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20170703)、Al 单元素标准溶液(标准值 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 编号 176037-3, 国家有色金属及电子材料分析测试中心)、Si 单元素标准溶液(标准值 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 编号 178018, 国家有色金属及电子材料分析测试中心)、B 单元素标准溶液(标准值 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 编号 176046-1, 国家有色金属及电子材料分析测试中心)。

1.3 样品

中性硼硅玻璃安瓿 3 批(生产厂家 A, 批号 20170708; 生产厂家 B, 批号 17054171; 生产厂家 C, 批号 16111002)。

2 方法与结果

2.1 侵蚀条件及结果

参照美国药典玻璃内表面耐受性评估指南及

YBB00332002 安瓿耐碱性实验方法^[12-13],将不同浓度的侵蚀液灌装于洁净干燥的中性硼硅玻璃安瓿中,在不同的处理条件下进行实验,处理条件见表1。中性硼硅玻璃安瓿经0.9%氯化钾溶液、3%枸橼酸钠溶液、20 mmol·L⁻¹甘氨酸溶液3种侵蚀液侵蚀,均未出现脱片,而经0.001 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液侵蚀后见轻微脱片,经0.01 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液侵蚀后脱片更加严重,大量的脱片致使溶液浑浊。

表1 侵蚀液的种类及处理条件

Tab. 1 Types of etching liquid and processing conditions

侵蚀液 (etching liquid)	酸碱度 (pH)	试验温度 (temperature)/℃	加热时间 (heating time)/h
0.9% 氯化钾溶液 (0.9% potassium chloride solution)	8.0	121	2
3% 枸橼酸钠溶液 (3% sodium citrate solution)	2.0	80	24
20 m mol·L ⁻¹ 甘氨酸溶液 (20 m mol·L ⁻¹ glycine solution)	10.0	50	24
0.001 mol·L ⁻¹ 氢氧化钠溶液 (0.001 mol·L ⁻¹ sodium hydroxide solution)	10.8	121	24
0.01 mol·L ⁻¹ 氢氧化钠溶液 (0.01 mol·L ⁻¹ sodium hydroxide solution)	12.1	121	24

2.2 阳性脱片样品及溶液的制备

2.2.1 阳性脱片样品 配制0.01 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液(pH 12.1)与0.001 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液(pH 10.8),过滤,分别灌至每个厂家提供的14支洁净干燥的中性硼硅玻璃安瓿中,于121℃下分别加热0、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24 h,取出,冷却至室温,作为系列阳性脱片样品。

2.2.2 混合标准溶液 精密量取Al、Si、B 3种单元素标准溶液适量,用体积分数为2%的硝酸稀释成各元素质量浓度分别为0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 mg·L⁻¹的系列混合标准溶液,取体积分数为2%的硝酸溶液作为空白溶液。

2.2.3 供试品溶液 取侵蚀液为0.001 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液并加热10 h后的阳性脱片样品,冷却至室温,将内容物合并、过滤,即得供试品溶液。

2.3 亚甲基蓝染色条件及结果

为了使亚甲基蓝染色的现象更直观,按“2.1”方法,取侵蚀液为0.01 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液的系列阳性脱片样品,将内容物倒出,清洗干净,灌装0.5%亚甲基蓝溶液,静置20 min后倒出,用低流速水同法重复5~10次,至样品内表面的蓝色不变为止,以厂家A提供的试验样品为例(下同),结果见图1。观察安瓿内表面发现,随着侵蚀时间延长,亚甲基蓝挂壁现象逐渐严重,蓝色逐渐加深,预示脱片现象加剧。

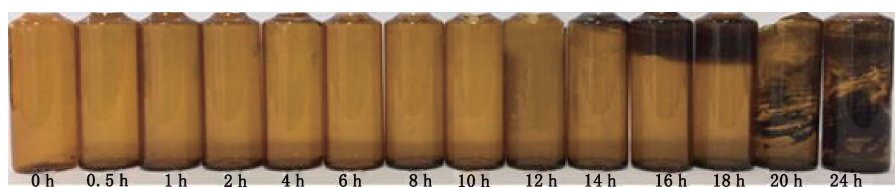


图1 亚甲基蓝染色结果

Fig. 1 Methylene blue staining results

2.4 扫描电子显微镜检测

取侵蚀液为0.001 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液的系列阳性脱片样品,将内容物倒出,于样品中部切割制取边长约5 mm的矩形样品,乙醇超声清洗5 min(功率:200 W;频率:40 kHz),晾干,同法制备矩形空白样品,进行扫描电镜检测,结果见图2。空白样品内表面光滑,从1 h起,样品内表面开始受到侵蚀,随着加热时间的推移,逐渐出现凹凸、麻点等被侵蚀的现

象,样品内表面的脱片情况愈加严重。

2.5 仪器条件

ICP-OES工作参数 额定电压:220~230 V;功率:50/60 kHz, 2 800 W(max);氩气分压表压力:0.6~0.8 MPa;空气压缩机输出压力:448 175 Pa;蠕动泵流速:1.5 mL·min⁻¹;循环水机:恒定温度(20 ± 2)℃;测试元素及检测波长:Al 396.153 nm;B 249.677 nm;Si 251.611 nm。

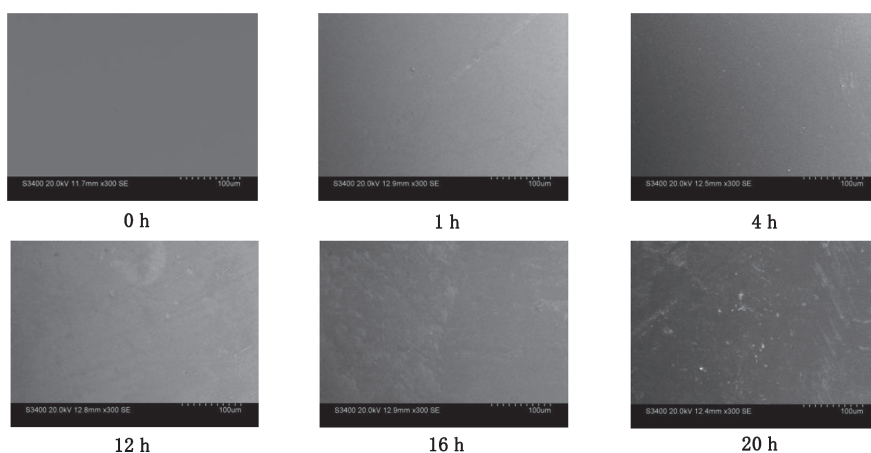


图2 扫描电镜结果

Fig. 2 Element mapping results

2.6 方法学验证

2.6.1 专属性 分别对空白溶液、混合标准溶液、供试品溶液进行检测,结果表明,检测无干扰,方法专属性良好。

2.6.2 线性关系 取系列混合标准溶液进样分析,以各元素质量浓度为横坐标,相应仪器响应为纵坐标,绘制标准曲线。结果见表2,3种元素线性关系良好。

表2 线性试验结果

Tab. 2 Results of linearity

元素 (element)	线性范围 (linearity range) / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	回归方程 (regression equation)	r
Al	0.20~10.00	$Y=5.150 \times 10^5 X - 4.220 \times 10^4$	0.999 4
Si	0.20~10.00	$Y=8.880 \times 10^4 X + 2.803 \times 10^3$	0.999 9
B	0.20~10.00	$Y=1.420 \times 10^5 X - 4.803 \times 10^3$	0.999 8

2.6.3 检测下限 取空白溶液连续测定11次,以测定结果的3倍标准偏差所对应的浓度值作为各元素的检测下限,结果见表3。

2.6.4 精密度 取混合标准溶液(质量浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)适量,连续测定6次,记录校准强度,计算RSD,结果见表3,仪器精密度良好。

2.6.5 方法重复性 取供试品溶液适量,用蒸馏水稀释50倍,平行制备6份,进行元素浓度检测,计算RSD,结果见表3,重复性符合方法学要求。

表3 检测下限、精密度、重复性测定结果

Tab. 3 Results of limit of detection, precision and repeatability

元素 (element)	检测下限 (LOD) / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	精密度 (precision), RSD/%	重复性 (repeatability), RSD/%
Al	0.001 5	0.60	1.5
Si	0.002 9	0.40	4.0
B	0.020 5	0.20	5.7

2.6.5 回收率 精密量取混合标准溶液(质量浓度为 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)4、5、6 mL各3份,分别置50 mL量瓶中,各加供试品溶液1 mL,用体积分数为2%的硝酸溶液定容至刻度线,混匀即得混合标准溶液80%、100%、120%3个浓度点的试验溶液。结果见表4,符合《中华人民共和国药典》对于样品中待测成分回收率的要求^[14]。

2.7 样品测定

取3个厂家的系列阳性脱片样品中的侵蚀液($0.001 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液)适量,稀释50倍,用 $0.22 \mu\text{m}$ 的滤膜滤过,进行元素浓度检测,结果见图3,进一步分析中性硼硅玻璃安瓿中硅硼浓度比及硅铝浓度比的变化趋势,结果见图4,随着加热时间的延长,中性硼硅玻璃安瓿中Al、Si、B元素向侵蚀液中迁移的量逐渐增加;硅硼浓度比及硅铝浓度比均呈上升趋势,该现象预示玻璃安瓿内表面有发生脱片的可能性。

表 4 回收率试验

Tab. 4 Results of recovery test

元素 (element)	样品含量 (sample content) / (mg · L ⁻¹)	加标量 (added) / (mg · L ⁻¹)	实测量 (found) / (mg · L ⁻¹)	回收率 (recovery) /%	平均回收率 (average recovery) /%			
Al	0.109	0.800	0.828	89.9	88.2			
			0.820	88.9				
			0.826	89.6				
			1.000	1.007		89.8		
			1.021	91.2				
			1.012	90.3				
		1.200	1.129	85.0				
			1.109	83.3				
			1.133	85.3				
			Si	0.038		0.800	0.878	105.0
							0.875	104.6
							0.877	104.9
1.000	1.058	102.0						
1.055	101.7							
1.051	101.3							
1.200	1.177	94.9						
	1.182	95.3						
	1.179	95.1						
	B	0.079			0.800	0.839	95.0	
						0.861	97.8	
						0.869	98.8	
1.000			1.066	98.7				
1.087			100.8					
1.085			100.6					
1.200			1.201	93.5				
			1.202	93.6				
			1.214	94.6				

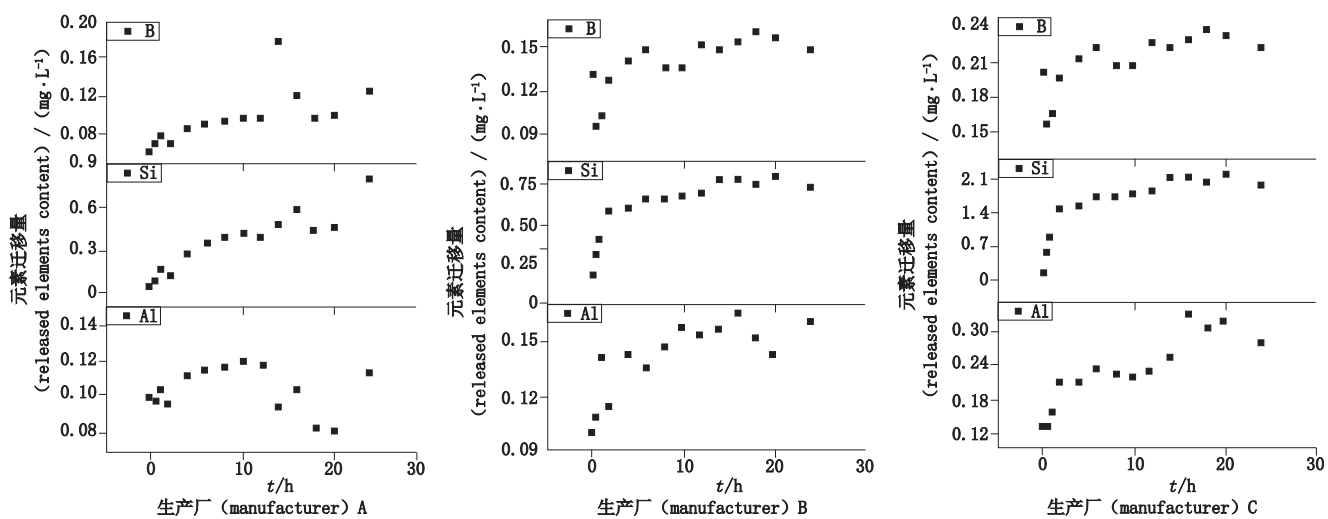


图 3 元素迁移量测定结果

Fig. 3 Determination results of released elements content

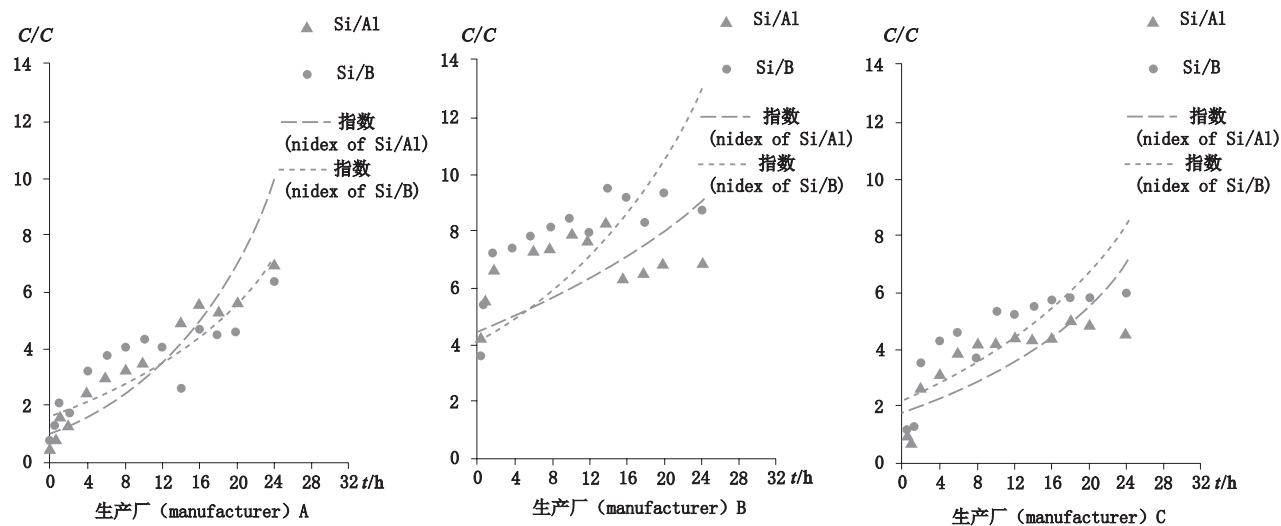


图4 $C(\text{Si})/C(\text{Al})$ 、 $C(\text{Si})/C(\text{B})$ 变化趋势
Fig. 4 The trend of $C(\text{Si})/C(\text{Al})$ 、 $C(\text{Si})/C(\text{B})$

3 讨论

中性硼硅玻璃安瓿内表面被侵蚀的机理是离子交换反应和网络构解^[15],水使得玻璃骨架架构中的某些碱性金属离子迁移到溶液中,同时生成氢氧根离子,随着侵蚀液中碱性金属离子与氢氧根浓度的不断增加,玻璃被侵蚀的程度不断加深。硅迁移量的不断增大,使玻璃网络骨架结构变得疏松,造成玻璃脱片,所以考察硅的迁移量及硅硼、硅铝浓度比的变化趋势对推断玻璃包材是否发生脱片具有重要的意义。

不同生产工艺对玻璃制品质量的影响不同,特别是对玻璃内表面的耐受性影响较大。管制玻璃容器靠近底部应力环部位和颈部内表面的化学耐受性低于其他部位,耐腐蚀性受不同药物的影响较大^[10]。本实验在测定元素迁移量时,加热 18、20 h 后 Al、Si、B 的迁移量出现异常变化,推测原因可能为在颈部、底部成形过程中,中性硼硅玻璃安瓿因局部受热易引起碱金属和硼酸盐蒸发及分相^[10],所以即使是同一厂家生产的同一批安瓿,在相同的侵蚀条件下其所含元素的迁移量也会相差较大。

本文结合亚甲基蓝染色、SEM 和 ICP-OES,讨论了中性硼硅玻璃安瓿中 Al、Si、B 迁移量的变化与其内表面脱片的趋势之间的关系,提供了一种通过检测元素的迁移量来推断脱片情况的方法。该方法可有效判断中性硼硅玻璃安瓿是否发生脱片或是否存在脱片趋势,并评估由此造成的风险。利用该方法,考察了一批灌装侵蚀液的中性硼硅玻璃安瓿的脱片情况及元素迁移量趋势。结果显示,随着加热时间的延

长,中性硼硅玻璃安瓿内表面的脱片或被侵蚀情况加剧,侵蚀液中 Al、Si、B 元素的迁移量明显加大,预示中性硼硅玻璃安瓿所含元素的迁移量与其内表面的脱片趋势存在同向变化的关系。结合图 1~4 可得,当硅铝或硅硼浓度比接近 6 及 6 以上时,中性硼硅玻璃安瓿内表面特别是安瓿的颈部、底部会发生严重的脱片情况。建议在检查中性硼硅玻璃安瓿的脱片情况时,可通过 ICP-OES 检测药物溶液中 Al、Si、B 的含量进而计算硅铝以及硅硼浓度比来进行判断。

参考文献

- [1] 潘云雪,陈成飞,金滕娜,等. ICP-MS 测定明胶空心胶囊中铅、铬、镉、砷、铜的含量[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(3): 339
PAN YX, CHEN CF, JIN MN, *et al.* Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2014, 31(3): 339
- [2] 周健丘,梅丹. 药品包装材料与药品质量和安全性的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 27
ZHOU JQ, MEI D. Influence of pharmaceutical packaging materials on quality and safety of medicines [J]. *Adv Drug React J*, 2011, 13(1): 27
- [3] 梁叶,袁春梅. 药用玻璃包装材料是保证药品质量的重要因素[J]. 轻工标准与质量, 2007(5): 23
LIANG Y, YUAN CM. Pharmaceutical glass packaging materials are important factors in ensuring the quality of medicines [J]. *Light Ind Stand Qual*, 2007(5): 23
- [4] 国家标准化组织. 正常大规模生产合成的玻璃成分分类指南及其试验方法[S]. 1997
International Organization for Standardization. Guidelines on Types of Glass of Normal Bulk-production Composition and Their Test

- Methods [S]. 1997
- [5] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 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(征求意见稿) [S]. 2013
State Food and Drug Administration Drug Evaluation Center. Technical Guidelines for the Study of Chemical Injections and Pharmaceutical Glass Packaging Containers (Consultation draft) [S]. 2013
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于发布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)的通告 [S]. 2015
State Food and Drug Administration. Notice on the Technical Guidelines for the Release of the Compatibility of Chemical Injections and Pharmaceutical Glass Packaging Containers (Trial). 2015
- [7] MORANDOTTI A, SWIFT R. Nexa 注射器 - 苛刻产品的最佳选择 [J]. 医药包装, 2015, 38(2): 38
MORANDOTTI A, SWIFT R. Nexa syringe - The best choice for demanding products [J]. Pharm Packag, 2015, 38(2): 38
- [8] 张广湘, 林杨, 陈晓媛, 等. 预灌封注射器玻璃针管内表面化学稳定性研究 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(3): 270
ZHANG GX, LIN Y, CHEN XY, *et al.* Study on chemical stability of inner surface of prefilled syringe glass needle [J]. Clin Med Eng, 2016, 23(3): 270
- [9] 李焯, 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
LI Y, ZHANG YL. Investigate the effect of different media on the formation of medicinal glass containers by Accelerated Test [J]. Chin J Pharm, 2015, 46(3): 293
- [10] 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 [S]. 2015
State Food and Drug Administration. Technical Guidelines on Research of Chemical Injection and Pharmaceutical Glass Packaging Container Compatibility [S]. 2015
- [11] 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
PAN XE, ZHANG ZF, ZHANG CH, *et al.* Evaluating compatibility between propofol injection and neutral borosilicate glass ampoule [J]. China Meas Test, 2017, 43(5): 45
- [12] USP 40-NF 35 [S]. 2017: 1660
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药用包装容器(材料)标准(试行) [S]. 2002: 122
State Drug Administration. National Pharmaceutical Packaging Container (Material) Standard (Trial) [S]. 2002: 122
- [14] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015: 375
ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 375
- [15] 吴永坤, 龚方红, 沙德仁. 纤维玻璃耐碱性的研究 [J]. 玻璃纤维, 2004(4): 6
WU YK, GONG FH, SHA DR. Study on alkali resistance of fiber glass [J]. Fiber Glass, 2004(4): 6
- (本文于 2019 年 10 月 24 日修改回)