

## 内包材对醋酸奥曲肽注射剂质量的影响

王巨才<sup>1</sup>, 李茜<sup>2</sup>, 梅芊<sup>2</sup>

(1. 海南省药品检验所, 海口 570216; 2. 河南省食品药品检验所, 郑州 450003)

**摘要** 目的: 考察内包材对醋酸奥曲肽注射剂质量的影响。方法: 以 pH、溶液的澄清度、颜色、有关物质、含量及抗氧化剂 2, 6-叔丁基-4-甲基-苯酚(BHT) 迁移为指标, 通过 60 °C 下加速试验考察不同的胶塞及玻璃瓶对醋酸奥曲肽注射剂质量的影响。此外, 采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 法碰撞池技术, 正向功率 1 200 W, 采样深度 150 mm, 雾化气流量 0.97 L·min<sup>-1</sup>, 冷却气流量 13.0 L·min<sup>-1</sup>, 对醋酸奥曲肽注射剂进行了铝、钡、铁、铬、锡、铅、镉、砷、汞、铜 10 种金属离子及有害元素迁移量测定, 考察不同包材的金属离子及有害元素迁移情况。结果: 覆膜溴化丁基胶塞与未覆膜溴化丁基胶塞对醋酸奥曲肽注射剂的 pH、澄清度、颜色、有关物质及含量均无影响, 2 种胶塞的 BHT 迁移量无差异; 中硼硅玻璃的金属离子及有害元素迁移量较低硼硅玻璃低。结论: 中硼硅玻璃瓶相对低硼硅玻璃瓶更能保证醋酸奥曲肽注射剂产品的质量。

**关键词:** 醋酸奥曲肽注射剂; 相容性; 包材; 胶塞; 硼硅玻璃

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)12-2122-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.12.10

## Study on the effect of internal packing materials for the quality of octreotide acetate injection

WANG Ju-cai<sup>1</sup>, LI Qian<sup>2</sup>, MEI Qian<sup>2</sup>

(1. Hainan Institute for Drug Control, Haikou 570216, China;

2. Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

**Abstract Objective:** To study on the effect of internal packing materials for the quality of octreotide acetate injection. **Methods:** With the pH, clarification of the solution, colors, related substances, assay and butylated hydroxytoluene (BHT) as parameters, the effect of different stoppers and bottles on the quality of octreotide acetate injection by accelerated tests at 60 °C was studied. Meanwhile, the metal ion and harmful elements migration of Al, Ba, Fe, Cr, Sn, Pb, Cd, As, Hg and Cu for octreotide acetate injection were determined by ICP-MS collision cell technology to study the metal ion migration of different packing materials. The ICP-MS parameters were as follows: the forward power was 1 200 W, the sample depth was 150 mm, the atomized air flow was 0.97 L·min<sup>-1</sup> and the cooling air flow rate was 13.0 L·min<sup>-1</sup>. **Results:** The uncoated brominated butyl rubber stopper and the coated brominated butyl rubber stopper showed no impact on the pH, clarification of the solution, colors, related substances and assay

第一作者 Tel: (0898) 66832908; E-mail: wangjucai@126.com

of octreotide acetate injection. There is no difference of BHT migration between the two types of stoppers. The metal ion and harmful elements migration of borosilicate glass were less than that of low borosilicate glass. **Conclusion:** The borosilicate glass is better than low borosilicate glass for ensuring the quality control of octreotide acetate injection.

**Keywords:** octreotide acetate injection; compatibility; packing material; rubber stopper; borosilicate glass

奥曲肽(octreotide)为1982年瑞士山德士公司Bauer等首先合成的一种生长抑素类似物<sup>[1-3]</sup>,1988年醋酸奥曲肽注射液由山德士公司首先在美国上市,1992年进口中国,2002年该药专利到期,2004年国药一心制药有限公司首先仿制醋酸奥曲肽注射液。国内现有醋酸奥曲肽注射液及注射用醋酸奥曲肽上市。醋酸奥曲肽为8个氨基酸组成的环状多肽化合物(见图1),是生长抑素类似物,主要与肿瘤细胞或其他组织细胞膜表面上所表达的生长抑素受体高亲和性、特异性地结合,抑制垂体生长激素以及胃肠胰腺系统分泌多肽类激素,临床使用其醋酸盐<sup>[4-6]</sup>。奥曲肽的肽链短,易人工合成,其抑制激素分泌的作用比生长抑素更强,可以皮下及静脉给药。醋酸奥曲肽注射液有5个规格:1 mL:0.05 mg、1 mL:0.1 mg、1 mL:0.15 mg、1 mL:0.2 mg及1 mL:0.3 mg,注射用醋酸奥曲肽有2个规格:0.1 mg及0.3 mg。



图1 醋酸奥曲肽结构式

Fig. 1 Structure of octreotide acetate

《中华人民共和国药品管理法》规定“直接接触药品的包装材料和容器,必须符合药用要求,符合保障人体健康、安全的标准”。药品包材的选择对确保药品质量有着重要的作用,不恰当的包材会引发药物活性成分的迁移、吸附、变质等物理化学反应而影响药品的质量,甚至会导致严重的不良反应,影响药品的安全性<sup>[7-9]</sup>。对国内醋酸奥曲肽制剂的生产企业调研发现,不同企业的醋酸奥曲肽制剂包材有差异。所抽样品的醋酸奥曲肽注射液生产企业中,有的企业采用中硼硅玻璃瓶,有的企业采用中硼硅西林瓶及覆膜胶塞,但大部分企业样品都采用低硼硅玻璃瓶,原研企业诺华的醋酸奥曲肽注射液使用中硼硅玻璃。注射用醋酸奥曲肽生产企业中,仅1家企业采用中硼硅西林瓶,其余企业均为低硼硅西林瓶,胶塞均为未覆膜胶塞。2,6-叔丁基-4-甲基-苯酚(butylated hydroxytoluene, BHT)是丁基胶塞中常用的成分之

一,其可抑制或缓解高分子材料自动氧化反应速度,但BHT对人体的肺、肝组织有直接损害作用,并有可能促进肿瘤的发生<sup>[10-12]</sup>。因此,考察内包材对醋酸奥曲肽注射剂质量的影响,以确保药物的安全。

## 1 仪器与试剂

Agilent 1260液相色谱仪及工作站(紫外检测器); Orion Star pH计(Thermo公司); Thermo XSeries2 ICP-MS(Thermo公司); YB-2型澄明度检测仪(天大天发科技有限公司); Sartorius BP211D电子天平(0.01 mg); Millipore去离子水发生装置(德国Merck Millipore); 202-1-BS电热恒温干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司); CEM Mars XP微波消解仪(美国CEM公司)。

醋酸奥曲肽标准物质(批号140730-201303)及脱苏氨酸<sup>8</sup>奥曲肽标准物质(批号140795-201001)均购自中国食品药品检定研究院;醋酸奥曲肽注射液(诺华制药有限公司,批号S0369)。2,6-叔丁基-4-甲基-苯酚(BHT)(Sigma-Aldrich,纯度99.0%); 铝、钡、铁、锡、铬、铅、镉、砷、汞、铜各单元标准溶液(1 000 μg·mL<sup>-1</sup>,国家标准物质研究中心)。收集到2015年国家评价性抽检11家企业的醋酸奥曲肽注射液共70批,6家企业的注射用醋酸奥曲肽共21批。

10%四甲基氢氧化铵、磷酸、甲醇、硝酸均为分析纯,乙腈为色谱纯,水为纯净水。

## 2 方法

**2.1 实验设计** 胶塞考察:将中硼硅玻璃及覆膜胶塞的醋酸奥曲肽注射液样品1、低硼硅玻璃及未覆膜胶塞的醋酸奥曲肽注射液样品2、中硼硅玻璃及未覆膜胶塞的注射用醋酸奥曲肽样品3、低硼硅玻璃及未覆膜胶塞的注射用醋酸奥曲肽样品4,在60℃下分别正置与倒置5 d<sup>[13]</sup>,以pH、溶液的澄明度、颜色、有关物质、含量及抗氧剂2,6-叔丁基-4-甲基-苯酚(BHT)迁移为指标进行考察。调研发现,醋酸奥曲肽注射剂使用的胶塞为覆聚四氟乙烯膜或未覆膜的卤化丁基胶塞,BHT为胶塞中主要添加的

抗氧化剂之一。

金属离子及有害元素迁移考察:对所抽的 11 个企业的醋酸奥曲肽注射液、6 个企业的注射用醋酸奥曲肽及原研企业的醋酸奥曲肽注射液分别测定铝、钡、铁、铬、锡、铅、镉、砷、汞、铜 10 种元素离子的迁移量,考察不同玻璃的金属离子及有害元素迁移情况。《国家药品包材标准》“YBB00372004-2015 砷、锑、铅、镉浸出量测定法”中均要求控制铅、镉、砷的限量<sup>[14]</sup>。汞为重金属有害元素,也应控制其限量<sup>[15]</sup>。铝、钡、铁、铬、锡为硼硅玻璃原材料或生产过程中常加入或易引入的金属元素,其对人体器官有一定损害,也应进行考察<sup>[16-17]</sup>。

**2.2 有关物质及含量测定 HPLC 色谱条件** 参考《中华人民共和国药典》2015 年版二部<sup>[15]</sup>醋酸奥曲肽中有关物质及含量测定项下方法:色谱柱为 Thermo ODS-Hypersil C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相 A 为四甲基氢氧化铵溶液(取 10% 四甲基氢氧化铵溶液 20 mL,加水 880 mL,用 10% 磷酸溶液调节 pH 至 5.4)-乙腈(900:100),流动相 B 为四甲基氢氧化铵溶液(取 10% 四甲基氢氧化铵溶液 20 mL,加水 380 mL,用 10% 磷酸溶液调节 pH 至 5.4)-乙腈(400:600),梯度洗脱程序见表 1,流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; UV 检测,检测波长 210 nm,柱温 30 °C。

表 1 梯度洗脱程序

Tab. 1 HPLC gradient program

时间 (time) /min	流动相 (mobile phase) A/%	流动相 (mobile phase) B/%
0	76	24
30	63	37
40	40	60
41	76	24
55	76	24

**2.3 抗氧化剂 BHT 的迁移测定 HPLC 色谱条件** 采用文献中抗氧化剂的测定方法<sup>[18]</sup>,对醋酸奥曲肽制剂中抗氧化剂 BHT 进行测定。HPLC 色谱条件:色谱柱 Altima™ C<sub>18</sub>(L) (4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(77:23),流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,进样量 20 μL,UV 检测,检测波长 208 nm,柱温 30 °C。

**2.4 金属离子及有害元素迁移测定的 ICP-MS 条件** 正向功率:1.2 kW;采样深度:150 mm;辅助气流量:

0.8 L · min<sup>-1</sup>;雾化气流量:0.97 L · min<sup>-1</sup>;冷却气流量:13.0 L · min<sup>-1</sup>;数据采集模式:跳峰;重复点测定数/峰:3 次;采用碰撞池技术,用氢气与氦气的混合气体(93% 氢气,7% 氦气)作为碰撞气,流量为 7.0 L · min<sup>-1</sup>。

### 3 结果

**3.1 pH、澄清度与颜色** 取“2.1”项下的“胶塞考察”样品,注射液样品直接测定,注射用样品分别加水制成 0.05 mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,测定 pH、澄清度与颜色。同一企业的样品在同样的包材中正置与倒置,pH 结果基本一致(每一批取 3 个样品测定取平均值),澄清度与颜色 3 次测定结果均无变化,结果见表 2。表明覆膜胶塞及未覆膜胶塞对该药的 pH、澄清度与颜色均无影响。

**3.2 有关物质** 取“2.1”项下的“胶塞考察”样品,分别加水制成 0.1 mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,作为有关物质供试品溶液;取供试品溶液用水稀释成浓度为 2 μg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,作为有关物质对照溶液,按照“2.2”项下的色谱条件,测定有关物质,每一批取 3 个样品测定取平均值,结果见表 2、图 2。同一企业的样品在同样的包材中正置与倒置,脱苏氨醇<sup>8</sup> 奥曲肽、最大单个杂质及杂质总量结果基本一致。表明覆膜胶塞及未覆膜胶塞对该药的有关物质无影响。

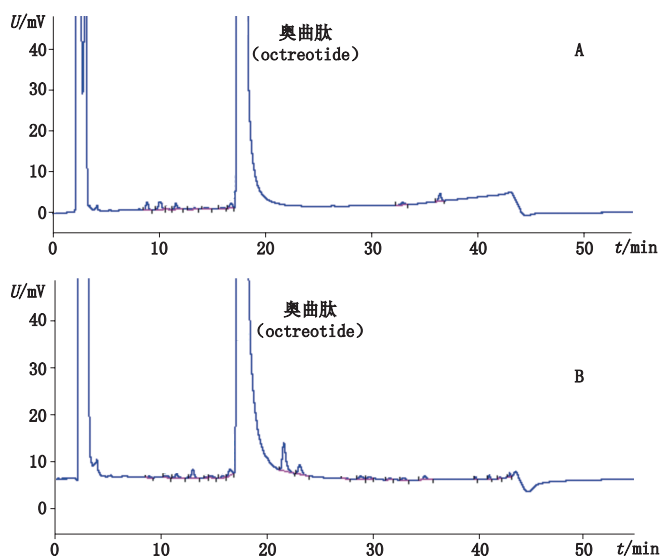
**3.3 含量测定** 取“2.1”项下的“胶塞考察”样品,分别加水制成 0.1 mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,作为含量测定溶液,按照“2.2”项下的色谱条件,测定其含量,每一批取 3 个样品测定取平均值,结果见表 2。同一企业的样品在同样的包材中正置与倒置,含量结果基本一致。表明覆膜胶塞及未覆膜胶塞对该药的含量无影响。

**3.4 抗氧化剂 BHT 迁移** 精密量取 BHT 试剂适量,用甲醇稀释制成质量浓度分别为 0.003、0.008、0.015、0.025、0.040、0.150、0.250、0.400、0.500 μg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,作为对照品溶液,按照“2.3”项下的色谱条件,精密量取对照品溶液各 20 μL,分别注入液相色谱仪,计算对照品溶液浓度与相应的主峰面积的线性回归方程,相关系数(*r*)应不小于 0.999;另取“2.1”项下的“胶塞考察”样品 3 瓶,分别加甲醇 1.0 mL 溶解后,配制成浓度为 0.1 mg · mL<sup>-1</sup> 的混悬液,作为供试品溶液,按照“2.3”项下的色谱条件,静置后取上清液 20 μL 进样,用线性回归方程计算样品中 BHT 的含量。

表 2 醋酸奥曲肽注射剂与包材相容性

Tab. 2 Compatibility between octreotide acetate injection and packing materials

检测项目 (experiment)	注射液 1 (injecton 1) 中硼硅玻璃 + 覆膜胶塞 (medium borosilicate glass and coated rubber stopper)		注射液 2 (injecton 2) 低 硼硅玻璃 + 未覆膜胶塞 (low borosilicate glass and uncoated rubber stopper)		注射用 3 (injecton 3) 中 硼硅玻璃 + 未覆膜胶塞 (medium borosilicate glass and uncoated rubber stopper)		注射用 4 (injecton 4) 低 硼硅玻璃 + 未覆膜胶塞 (low borosilicate glass and uncoated rubber stopper)			
	正置 (up)	倒置 (down)	正置 (up)	倒置 (down)	正置 (up)	倒置 (down)	正置 (up)	倒置 (down)		
pH	4.2	4.2	4.0	4.1	4.9	5.0	5.0	5.0		
澄清度 (clarity)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)	澄清 (clear)		
颜色 (colour)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)	无色 (colorless)		
有关物质 /%( related substances/%)	脱苏氨酸 <sup>8</sup> 奥曲肽 (des-Thy-cl <sup>8</sup> - octreotide)/%		1.1	1.2	0.8	0.7	0.4	0.4	1.0	0.7
	单杂 (largest impurity)/%		0.2	0.2	0.1	0.1	1.0	1.0	5.7	5.5
	总杂 (total impurities)/%		1.9	2.1	1.1	1.1	3.3	3.3	16.4	16.1
含量 (content)/%	97.5	97.4	102.0	101.7	92.6	92.3	82.0	81.6		
BHT 含量 (BHT content)/(μg·g <sup>-1</sup> )	0.4	0.4	0.2	0.2	0.4	0.4	0.5	0.6		



A. 注射液 (octreotide acetate injection) B. 注射用 (octreotide acetate for injection)

图 2 醋酸奥曲肽注射剂有关物质色谱图

Fig. 2 The HPLC chromatograms of octreotide acetate injection and for injection

每一批取 3 个样品测定取平均值,结果由表 2 可见,同一企业样品中 BHT 含量正置与倒置基本一致,表明胶塞中的 BHT 会迁移到样品中,但覆膜胶塞及未覆膜胶塞的 BHT 迁移量无差异。

### 3.5 金属离子及有害元素的迁移

精密量取各元素的标准溶液适量,加 2% 的硝酸稀释成含铝、钡、铁、铬、锡、铅、砷、铜质量浓度均分别为

0.0、10.0、20.0、40.0、60.0、80.0 及 100.0 ng·mL<sup>-1</sup>,含汞质量浓度为 0.0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 及 5.0 ng·mL<sup>-1</sup>,含镉质量浓度为 0.0、0.4、0.9、1.8、2.5、3.5 及 4.5 ng·mL<sup>-1</sup> 的混合标准溶液。按照“2.4”项下的色谱条件,分别注入 ICP-MS 仪中,计算混合标准溶液中各元素的浓度与相应响应值的线性回归方程(见表 3),相关系数(*r*)应不小于 0.999;另取“2.1”项下的“金属离子及有害元素迁移考察”样品,分别用 2% 的硝酸酸化后直接测定。精密量取钡的标准溶液适量,加 2% 的硝酸稀释成浓度为 50.0 ng·mL<sup>-1</sup> 的内标溶液,在线加入。

表 3 混合标准溶液中各元素的回归方程

Tab. 3 The regression equations of elements in mixed standard solution

元素 (element)	回归方程 (regression equation)	相关系数 ( <i>r</i> )	线性范围 (linear range) /(ng·mL <sup>-1</sup> )
铝 (Al)	$Y=1.216 \times 10^4 X+3.291 \times 10^4$	0.999 1	0~100
钡 (Ba)	$Y=4.533 \times 10^3 X+2.688 \times 10^3$	0.999 9	0~100
铁 (Fe)	$Y=4.559 \times 10^4 X+9.974 \times 10^5$	0.999 4	0~100
铬 (Cr)	$Y=1.015 \times 10^4 X+4.608 \times 10^3$	0.999 9	0~100
锡 (Sn)	$Y=8.792 \times 10^3 X+267.9$	0.999 9	0~100
铅 (Pb)	$Y=2.417 \times 10^4 X+541.7$	0.999 9	0~100
镉 (Cd)	$Y=3.007 \times 10^3 X+27.8$	0.999 9	0~4.5
砷 (As)	$Y=1.528 \times 10^3 X-2.496 \times 10^3$	0.999 9	0~100
汞 (Hg)	$Y=4.625 \times 10^3 X+57.8$	0.999 7	0~5.0
铜 (Cu)	$Y=2.461 \times 10^3 X+457.5$	0.999 9	0~100

醋酸奥曲肽注射剂包材的各元素迁移结果见表 4, 国内企业注射液样品中, 使用中硼硅玻璃的企业 6 及企业 7 样品中的铝、钡、铁、锡含量均较使用低硼硅玻璃的其余企业注射液样品低; 注射用样品中, 使用中硼硅西林瓶的企业 12 样品中的铝、钡、铁、铅、镉、砷、

铜含量均较使用低硼硅玻璃的其余企业注射用样品低; 原研企业诺华注射液使用的是中硼硅玻璃, 其钡、铁、铅、镉、砷、铜含量均较低。表明醋酸奥曲肽注射剂的中硼硅玻璃的金属离子迁移量总体较低硼硅玻璃低。

表 4 醋酸奥曲肽注射剂包材的各元素迁移 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )

Tab. 4 The migration of elements in octreotide acetate injection

剂型 (preparation)	生产企业 (company)	铝 (Al)	钡 (Ba)	铁 (Fe)	铬 (Cr)	锡 (Sn)	铅 (Pb)	镉 (Cd)	砷 (As)	汞 (Hg)	铜 (Cu)
注射液 (injection)	企业 1 (company 1)	2.2	0.426	0.142	0.045	0.001 3	0.003	未检出 (not detected)	0.036	0.000 1	0.004
	企业 2 (company 2)	1.1	0.418	0.017	0.045	0.000 6	0.002	0.000 04	0.062	0.000 2	0.002
	企业 3 (company 3)	1.0	0.516	0.139	0.043	0.000 4	0.006	0.000 17	0.003	0.000 2	0.004
	企业 4 (company 4)	0.8	0.421	0.189	0.040	0.002 7	0.006	0.001 67	0.002	0.000 2	0.002
	企业 5 (company 5)	2.6	2.250	0.209	0.050	0.000 9	0.015	0.000 04	0.006	0.000 3	0.005
	企业 6 (company 6)	0.6	0.003	0.009	0.044	0.000 3	0.009	0.000 79	0.006	0.000 1	0.002
	企业 7 (company 7)	0.5	0.006	0.006	0.009	0.000 2	0.001	0.000 01	0.001	0.000 2	0.002
	企业 8 (company 8)	3.4	1.630	0.254	0.012	0.000 7	0.004	0.000 23	0.129	0.000 2	0.003
	企业 9 (company 9)	2.2	2.024	0.173	0.043	0.010 3	0.004	0.000 24	0.087	0.000 2	0.003
	企业 10 (company 10)	1.1	0.489	0.169	0.048	0.001 39	0.008	0.000 28	0.002	0.000 1	0.003
	企业 11 (company 11)	1.0	0.363	0.105	0.043	0.002 5	0.041	0.002 01	0.002	0.000 2	0.002
	企业 12 (company 12)	0.1	0.002	0.014	0.009	0.000 4	0.001	0.000 01	未检出 (not detected)	0.000 4	0.001
	企业 13 (company 13)	0.5	0.675	0.110	0.039	0.010 8	0.003	0.000 23	0.033	0.000 2	0.003
	企业 14 (company 14)	0.8	0.512	0.074	0.038	0.000 2	0.007	0.000 03	0.001	0.000 1	0.002
	企业 15 (company 15)	1.4	0.561	0.159	0.041	0.038 5	0.008	0.000 18	0.002	0.000 6	0.005
	企业 16 (company 16)	1.3	0.323	0.204	0.013	0.000 6	0.005	0.000 10	0.051	0.000 1	0.005
	企业 17 (company 17)	0.8	0.871	0.191	0.012	0.000 6	0.012	0.000 18	0.005	0.000 2	0.002
原研 (original)		1.0	0.003	0.007	0.005	0.000 6	0.002	0.000 02	0.005	0.000 2	0.001

## 4 讨论

### 4.1 胶塞方面

西林瓶包装的样品中, 覆膜胶塞及未覆膜胶塞对醋酸奥曲肽制剂的 pH、澄清度、颜色、含量及有关物质均无影响。抗氧化剂 BHT 可迁移到醋酸奥曲肽样品中, 且 2 种胶塞的 BHT 迁移量基本一致; 醋酸奥曲肽

样品中抗氧化剂 BHT 含量最大值为  $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 远低于可影响注射用头孢曲松钠质量的 BHT 值  $9.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ <sup>[18]</sup>, 不足以影响该药品的质量。

### 4.2 注射剂玻璃瓶方面

醋酸奥曲肽注射剂玻璃瓶的金属离子迁移结果表明, 中硼硅玻璃的金属离子迁移量较低硼硅玻璃

低。药用玻璃的质量等级以耐水级别及含硼量分为4类:钠钙玻璃、低硼硅玻璃、中硼硅玻璃、高硼硅玻璃。低硼硅玻璃化学稳定性较差,易产生脱片及碱金属析出等问题,目前在欧美等发达国家注射剂已全部采用中硼硅玻璃包装,而我国的注射剂大部分仍采用低硼硅玻璃。直接接触药品的包装材料对保证药品质量具有重要的作用,采用中硼硅玻璃替代低硼硅玻璃已大势所趋,只有选择合适的包装材料才能更有效地保证药品的质量安全<sup>[19]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 刘志峰,李萍,刘珂.奥曲肽的研究和应用进展[J].青岛大学医学院学报,2001,37(2):165  
LIU ZF, LI P, LIU K. Study and application progress of octreotide[J]. J Qingdao Med Univ, 2001, 37(2): 165
- [2] 王蕾,许晶,宋岩.奥曲肽的临床应用进展[J].华北国防医药,2009,21(5):26  
WANG L, XU J, SONG Y. Clinical application of octreotide[J]. Med J Natl Def Force North China, 2009, 21(5): 26
- [3] BAUER W, BRINER U, DOEPFNER W, *et al.* SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action[J]. Life Sci, 1982, 31: 1133
- [4] 杨宁,许红波,李兆申,等.生长抑素类似物奥曲肽的临床应用[J].新药与临床,1994,13(1):31  
YANG N, XU HB, LI ZS, *et al.* Clinical application of somatostatin analogues octreotide[J]. New Drug Clin Rem, 1994, 13(1): 31
- [5] 孙晓红,陈兴田,杨树国,等.奥曲肽的临床应用[J].临床荟萃,1998,13(23):1080  
SUN XH, CHEN XT, YANG SG, *et al.* Clinical application of octreotide[J]. Clin meta, 1998, 13(23): 1080
- [6] 朱校勇,裴的善.奥曲肽的临床应用[J].天津药学,2007,19(3):59  
ZHU XY, PEI DS. Clinical application of octreotide[J]. Tianjin Pharm, 2007, 19(3): 59
- [7] 童清泉,彭文兵.浅谈药包材标准管理[J].中国药事,2008,22(9):739  
TONG QQ, PENG WB. Discussion on the standard management for pharmaceutical packaging materials[J]. Chin Pharm Aff, 2008, 22(9): 739
- [8] 李秀梅.提高药包材质量之我见[J].中国药事,2009,23(11):1089  
LI XM. Opinion about the improvement of the quality of packaging materials[J]. Chin Pharm Aff, 2009, 23(11): 1089
- [9] 李茂忠,孙会敏,谢兰桂,等.中国药包材的监管和质量控制[J].中国药事,2012,26(2):107  
LI MZ, SUN HM, XIE LG, *et al.* Supervision and quality control on pharmaceutical packaging materials in China[J]. Chin Pharm Aff, 2012, 26(2): 107
- [10] KEHRER JP. Bleomycin and cyclophosphamide toxicity in mice with lung tissue[J]. Toxicology, 1989, 57(1): 69
- [11] POWELL CJ, CONNELLY JC, JONES SM, *et al.* Hepatic responses to the administration of high doses of BHT to the rat: their relevance to hepatocarcinogenicity[J]. Food Chem Toxicol, 1986, 24(10-11): 1131
- [12] 岳志华,沈甸甸,胡昌勤.异丙托溴铵气雾剂药包材和药物相容性研究[J].药学学报,2010,45(8):1035  
YUE ZH, SHEN DD, HU CQ. The compatibility between packaging material and ipratropium bromide aerosol[J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(8): 1035
- [13] 周华琴.丁基胶塞在粉针剂使用中的问题及解决方法[J].机电信息,2010(17):55  
ZHOU HQ. Problems and solutions of butyl rubber stopper in powder injection[J]. Mech Electr Inf, 2010(17): 55
- [14] YBB00372004-2015 砷、锑、铅、镉浸出量测定法[S]. 2015: 304  
YBB00372004-2015 Test for Release of Arsenic, Antimony, Lead and Cadmium[S]. 2015: 304
- [15] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 6, 1544  
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015: 6, 1544
- [16] 刘园园,颜敏,黄海萍,等. ICP-AES 法测定玻璃类药包材中 11 种金属元素的浸出量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 712  
LIU YY, YAN M, HUANG HP, *et al.* Simultaneous determination of 11 metal elements released from pharmaceutical glass packaging materials with ICP-AES[J]. Chin J Pharm Anal, 2017, 37(4): 712
- [17] 鞠爱春,潘超,李海燕,等.电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定硼硅玻璃管制注射剂瓶中的金属元素[J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1569  
JU AC, PAN C, LI HY, *et al.* Evaluation of the safety of metallic elements in borosilicate glass controlled injection bottles by ICP-MS[J]. Drug Eva Res, 40(11): 1569
- [18] 赵霞,胡昌勤,金少鸿.注射用头孢曲松钠中抗氧剂测定方法的建立[J].中国抗生素杂志,2007,32(9):543  
ZHAO X, HU CQ, JIN SH. An HPLC method for determination of butylated hydroxytoluene in ceftriaxone sodium for injection[J]. Chin J Antibiot, 2007, 32(9): 543
- [19] 胡骏.药品生产企业使用的药包材中存在的问题及对策[J].上海医药,2008,29(11):492  
HU J. Problems and countermeasures in drug packaging materials used in pharmaceutical production enterprises[J]. Shanghai Med, 2008, 29(11): 492

(本文于 2018 年 10 月 16 日修改回)