

doi: 10.12452/j.fxcxb.250311176

注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠药用胶塞中常用 添加剂的迁移研究

成 捷, 王晓兰, 郭燕燕, 邱怡婷, 杨 剑, 江 燕*, 张罗红*

(四川省药品检验研究院, 四川 成都 611731)

摘要: 建立了定量分析注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠药用胶塞中25种典型添加剂迁移量的高效液相色谱(HPLC)方法。采用Waters Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱, 以甲醇-乙腈-1%醋酸水溶液体系为流动相进行梯度洗脱, 流速1.0 mL/min, 柱温35℃, 检测波长277 nm。结果表明, 目标化合物在0.5~20 μg/mL范围内均呈良好的线性关系($r \geq 0.9991$); 胶塞中可提取物的检出限(LOD)和定量下限(LOQ)分别为0.50~16.00 μg/g与1.50~53.50 μg/g, 药品迁移对应值为0.05~1.60 μg/mL和0.15~5.35 μg/mL; 加标回收率为88.0%~104%, 相对标准偏差(RSD)为0.65%~6.6%($n=3$)。加速实验(加速3个月、6个月)药品中检出抗氧化剂1076, 其迁移量低于每日允许最大暴露量(PDE), 安全风险可控。该方法兼具高灵敏度、良好重现性及操作便捷性, 为注射制剂包材添加剂的迁移研究提供了可靠的分析手段。

关键词: 高效液相色谱; 注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠; 药用胶塞; 添加剂

中图分类号: O657.7; TS802.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2025)12-2587-07

Study on the Migration of Common Additives in Pharmaceutical Rubber Stoppers for Ceftriaxone Sodium and Tazobactam Sodium for Injection

CHENG Jie, WANG Xiao-lan, GUO Yan-yan, QIU Yi-ting, YANG Jian,
JIANG Yan*, ZHANG Luo-hong*

(Sichuan Institute for Drug Control, Chengdu 611731, China)

Abstract: This study established a high-performance liquid chromatography (HPLC) method to quantitatively analyze the migration of 25 typical additives in pharmaceutical rubber stoppers used for ceftriaxone sodium and tazobactam sodium for injection. The analysis was performed using a Waters Symmetry RP 18 column (250 mm×4.6 mm, 5 μm) with a gradient elution system of methanol-acetonitrile-1% acetic acid aqueous solution. The flow rate was 1.0 mL/min, column temperature was maintained at 35℃, and detection wavelength was set at 277 nm. The results demonstrated excellent linearity ($r \geq 0.9991$) for all target compounds within the concentration range of 0.5–20 μg/mL. The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) for extractables in rubber stoppers were 0.50–16.00 μg/g and 1.50–53.50 μg/g, respectively, while corresponding values for drug product migration were 0.05–1.60 μg/mL and 0.15–5.35 μg/mL. The spiked recoveries ranged from 88.0% to 104%, with relative standard deviations (RSDs) of 0.65%–6.6% ($n=3$). Accelerated experiments (3 and 6 months) detected the migration of antioxidant 1076 in the drug product, but its levels remained below the permitted daily exposure (PDE), indicating controllable safety risks. This method combines high sensitivity, excellent reproducibility, and operational simplicity, providing a reliable analytical approach for studying additive migration in injection drug packaging materials.

Key words: high-performance liquid chromatography; ceftriaxone sodium and tazobactam sodium for injection; pharmaceutical rubber stoppers; additive migration

药用卤化丁基橡胶塞作为药品包装系统的关键组件, 凭借其独特的卤化改性优势(包括卓越的气密性、抗老化稳定性及化学耐受性), 在注射剂、大容量输液、生物制剂封装以及医疗器械(如采血器密

收稿日期: 2025-03-11; 修回日期: 2025-04-30

* 通讯作者: 江 燕, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 药品包装材料检测及药包材与药品相容性, E-mail: 623828337@qq.com
张罗红, 副主任药师, 研究方向: 药品包装材料检测及药包材与药品相容性, E-mail: luohongzh@163.com

网络首发时间: 2025-10-22

封件)等领域实现了规模化应用^[1]。然而,其加工体系中引入的化学添加剂(如抗氧剂、硫化活性剂、增塑剂、补强填料及硫化促进剂等)可能通过溶出、吸附或化学相互作用等方式,引发药物活性成分的结构修饰、效价衰减或杂质生成,形成潜在药效风险和毒理学隐患^[2]。因此,包装材料与药物相互作用使得橡胶密封件中可提取物(Extractables)与浸出物(Leachables)的系统表征成为药品包装材料相容性研究的核心内容。近年来,药用卤化丁基橡胶塞的质量及其与药物相容性评价的研究愈发受到行业内的广泛关注,并引起了政府监管部门的高度重视。药品上市监管法规也在不断完善和加强,旨在进一步提升人用药品的储存稳定性和使用安全性,系统保障药品全生命周期的质量可控性^[3]。

注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠作为典型的 β -内酰胺类复方抗菌制剂,其创新性配方设计整合了第三代头孢菌素头孢曲松钠与强效 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠。该协同体系通过 β -内酰胺环结构保护机制,显著克服了产酶菌株的耐药屏障,在治疗复杂性腹腔感染、医院获得性肺炎等重症感染中具有关键临床价值。该药品包装系统普遍选用硼硅玻璃注射剂瓶搭配卤化丁基橡胶塞,然而,在药品长期储存过程中,胶塞加工过程中引入的化学添加剂(如抗氧剂、增塑剂、硫化剂等)可能会迁移到药品中,对药品质量产生不良影响。因此,建立一种同时检测药用胶塞中常用添加剂的分析方法显得尤为关键。

药用胶塞相容性研究主要集中在单一添加剂的方法开发上,例如抗氧剂和硫化剂等^[4-13],关于同时检测多种常见添加剂的方法与安全性评估研究的文献则相对较少。鉴于此,本文建立了一种高效液相色谱法(HPLC)同时测定注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠胶塞中常用25种添加剂的可提取量及迁移量,涵盖了增塑剂(DBP、DHP、DEHP、DDP)、硫化剂(S、PTOP、PTBP、PTAP)以及抗氧剂(BHA、BHT-OH、BHT-COOH、1310、BHT-CHO、BHT-Q、2,4-DBP、BHT、EP08、425、702、259、3114、1010、1330、1076、168)。该方法为橡胶类包装材料的相容性研究以及质量控制标准制定提供了参考依据,对评估胶塞添加剂的迁移行为、完善包材质量可控性研究具有重要现实意义。

1 实验部分

1.1 仪器与材料

LC-20A液相色谱仪(日本岛津公司);Rotavapor旋转蒸发仪(瑞士BUCHI公司);MARS微波消解仪(美国CEM公司);XS205DU型电子天平(德国Sartorius公司);AS5150A超声仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);色谱柱Waters Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)(美国Waters公司)、色谱柱Gemini 110Å C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)(美国Phenomenon公司)、色谱柱Inertsil ODS-SP(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)(日本GL Sciences公司)、色谱柱Shim-pack GIST-HP(100 mm×2.1 mm, 3 μ m)(日本岛津公司)。

1.2 试剂与试样

甲醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯)购于Fisher Chemical公司;二氯甲烷(分析纯)购于成都市科隆化学品有限公司。药用胶塞P1、P2由A厂生产,P3、P4、P5由B厂生产,P6由C厂生产;注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠(批号:P10001、P10002、P10003,规格:1.0 g)由D厂生产,配套使用药用胶塞P1。

1.3 对照品溶液的配制

精密称取25种待测添加剂的对照品各约50 mg置于100 mL容量瓶中,加入5 mL二氯甲烷溶解后,甲醇定容,摇匀即得质量浓度约为500 μ g/mL的对照品贮备液A;再精密称取抗氧剂1310、1010、1076、硫化剂S各约50 mg,置于100 mL容量瓶中,加入5 mL二氯甲烷溶解后,甲醇定容,摇匀即得质量浓度约为500 μ g/mL的对照品贮备液B。

1.4 样品溶液的制备

1.4.1 提取样品溶液的制备 分别称取药用胶塞约2 g(批号:P1、P2、P3、P4、P5、P6),剪碎后分别装入微波消解管中,加10 mL二氯甲烷,微波消解(40 $^{\circ}$ C, 45 min),过滤除去胶塞,将滤液旋干后加入5 mL甲醇超声溶解,再将其转移至10 mL量瓶中,甲醇定容。取上述溶液1 mL置于10 mL容量瓶中,甲醇定容,即得提取样品溶液。

1.4.2 迁移样品溶液的制备 取注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠(批号:P10001、P10002、P10003)各2瓶,分别用5 mL超纯水溶解摇匀后,取药液2 mL至10 mL量瓶中,甲醇定容,即得迁移样品溶液。

1.5 色谱条件

采用 Waters Symmetry RP 18 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈为流动相 A, 甲醇为流动相 B, 1%(体积分数)醋酸水溶液为流动相 C。梯度洗脱: 0~3 min, 10% A、50% B、40% C; 3~6 min, 20% A、50% B、30% C; 6~9 min, 40% A、30% B、30% C; 9~15 min, 40% A、40% B、20% C; 15~18 min, 50% A、40% B、10% C; 18~28 min, 30% A、40% B、30% C; 28~30 min, 20% A、50% B、30% C; 30~32 min, 0% A、70% B、30% C; 32~55 min, 0% A、100% B、0% C; 55~62 min, 10% A、50% B、40% C。柱温: 35 °C; 检测波长: 277 nm; 流速: 1.0 mL/min; 进样量: 10 μL。

2 结果与讨论

2.1 胶塞前处理

2.1.1 提取方式的选择 采用注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠使用的药用胶塞(P1), 以抗氧剂 1010、1076 和硫化剂 S 为主要提取物, 考察了不同提取方式的提取效率。以二氯甲烷作为提取溶剂, 分别采用微波提取(45 min、1 h、2 h)、超声提取(45 min、1 h、2 h)以及回流提取(45 min、1 h、2 h)3 种方式对胶塞进行处理。表 1 显示, 在相同的时间条件下, 微波提取方式相较于超声提取和回流提取, 添加剂的提取量最高。进一步实验发现, 当微波提取时间为 45 min 时, 所提取的添加剂含量与提取 1 h 和 2 h 的结果无显著差异。为缩短时间选择微波提取 45 min 的提取方式。

表 1 不同提取方式的提取结果比较

Table 1 Comparison of extraction results of different extraction methods

Extraction method	Extract time/h	Extraction amount/(μg·g ⁻¹)		
		Curing agent S	Antioxidant 1010	Antioxidant 1076
Microwave extraction	0.75	80.13	49.33	537.50
	1	79.62	53.44	556.74
	2	89.21	64.27	577.71
Ultrasonic extraction	0.75	47.52	21.23	222.21
	1	55.41	28.88	245.61
	2	69.92	39.87	339.87
Backflow extraction	0.75	66.32	36.63	411.29
	1	71.76	41.11	436.75
	2	85.45	61.47	576.74

2.1.2 提取溶剂的选择 采用微波提取, 以抗氧剂 1010、1076 和硫化剂 S 为主要提取物, 考察了分别以二氯甲烷、乙醇和异丙醇作为提取溶剂的提取效率。结果显示, 二氯甲烷作为提取溶剂时的提取效率最高, 各添加剂的提取量均高于乙醇和异丙醇。此外, 该溶剂还具有低沸点、易挥发的特性, 后处理过程更简便, 故选用二氯甲烷为提取溶剂。

2.2 色谱柱的选择

本文对 Waters Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Gemini 110Å C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Inertsil ODS-SP(250 mm×4.6 mm, 5 μm)及 Shim-pack GIST-HP(100 mm×2.1 mm, 3 μm)4 种色谱柱的分离效果进行了比较。结果表明, 使用 Shim-pack GIST-HP(100 mm×2.1 mm, 3 μm)、Inertsil ODS-SP(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱时, 无法实现上述 25 种化合物的完全分离。当采用 Gemini 110Å C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱进行分离时, 部分化合物(如 BHT-COOH、BHT-CHO、硫化剂 S)出现了明显的拖尾现象, 且各化合物间的分离度也不理想; 相比之下, Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱的分离性能较好, 能够高效地分离上述 25 种化合物。因此, 最终选用 Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱。

2.3 检测波长的选择

本文所测 25 种化合物在 217~290 nm 范围内均存在各自的最大吸收波长(见表 2)。为兼顾各化合物的响应强度与检测灵敏度, 经过多次筛选实验, 最终选定 277 nm 作为检测波长。

表 2 25 种化合物的最大吸收波长

Table 2 The maximum absorption wavelengths of 25 analytes

Category	Abbreviation	Chinese chemical name	Manufacturer	λ _{max} /nm
Plasticizer	DBP	邻苯二甲酸二丁酯	Dr. Ehrenstorfer GmbH	233
	DHP	邻苯二甲酸二己酯	Dr. Ehrenstorfer GmbH	235
	DEHP	邻苯二甲酸二辛酯	Sigma-Aldrich	233
	DDP	邻苯二甲酸双十二酯	ACROS	235

(续表 2)

Category	Abbreviation	Chinese chemical name	Manufacturer	$\lambda_{\max}/\text{nm}$
Curing agent	S	可提取硫	Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.	281
	PTBP	对叔丁基苯酚	AccuStandard	278
	PTAP	对叔戊基苯酚	GmbH	277
	PTOP	对特辛基苯酚	Fisher Chemical	276
Antioxidant	BHA	叔丁基-4-羟基苯甲醚	Aladdin	290
	BHT-OH	3, 5-二叔丁基-4-羟基苄醇	BePure	231
	1310	3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基丙酸	BePure	274
	3114	三(3, 5-二叔丁基-4-羟基苄基)异氰脲酸酯	BePure	231
	1330	1, 3, 5-三甲基-2, 4, 6-三(3, 5-二叔丁基-4-羟基苄基)苯	BePure	217
	1076	β -(3, 5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸正十八碳醇酯	BePure	235
	BHT-COOH	3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸	Alfa	258
	BHT-CHO	3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛	Adamas Reagent	288
	BHT-Q	2, 6-二叔丁基苯醌	Adamas Reagent	256
	2, 4-DBP	2, 4-二叔丁基苯酚	TCI	278
	BHT	2, 6-二叔丁基对甲酚	ANPEL	276
	EP08	3-(1, 1-二甲基乙基)- β -[3-(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苄基]-4-羟基- β -甲基苯甲酸-1, 2-亚乙基酯	European Pharmacopoeia Reference Standard	238
	425	2, 2'-亚甲基双-(1, 1-二甲基乙基)-4-乙基苯酚	AccuStandard	217
	702	4, 4'-亚甲基双(2, 6-二叔丁基苯酚)	AccuStandard	222
	259	己二醇双[3-(3, 5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸酯]	AccuStandard	217
	1010	四(3, 5-二叔丁基-4-羟基)苯丙酸季戊四醇酯	Sigma-Aldrich	233
	168	三(2, 4-二叔丁基苄基)亚磷酸酯	TCI	219

2.4 系统适用性

取“1.3”对照品溶液 A, 按“1.5”色谱条件测定, 25 种添加剂对照品溶液的色谱图见图 1。在该色谱条件下, 各目标化合物的分离度良好, 均大于 1.5, 理论塔板数均大于 5 000, 系统适用性良好。

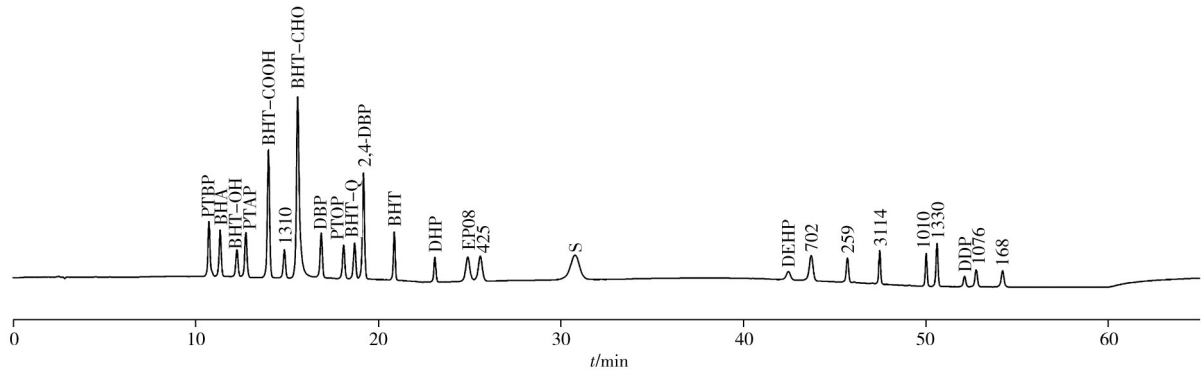


图 1 25 种添加剂对照品溶液的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of 25 additives reference standard solution

2.5 线性关系

精密吸取“1.3”对照品溶液 A 适量, 用甲醇依次稀释制成含上述对照品质量浓度分别约为 0.5、1、2、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液, 按“1.5”色谱条件测定, 以对照品的质量浓度为横坐标 (x , $\mu\text{g/mL}$), 峰面积为纵坐标 (y) 进行线性回归。由表 3 可知, 25 种化合物在 0.5~20 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性良好, 相关系数 (r) 均不小于 0.999 1。

2.6 检出限与定量下限

精密吸取“1.3”对照品溶液 A 适量并逐级稀释, 以信噪比约为 3:1 时的对照品溶液浓度为检出限 (LOD), 以信噪比约为 10:1 时的对照品溶液浓度为定量下限 (LOQ)。胶塞提取与药品迁移的检出限和定量下限根据其相应制样方法的稀释倍比计算, 制样过程见“1.4.1”“1.4.2”, 结果见表 3。胶塞中可提取物的检出限和定量下限分别为 0.50~16.00 $\mu\text{g/g}$ 与 1.50~53.50 $\mu\text{g/g}$, 药品迁移对应值则为 0.05~1.60 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.15~5.35 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 3 25 种化合物的回归方程、相关系数、线性范围、检出限和定量下限
Table 3 Regression equations, correlation coefficients, linear ranges, limits of detection and limits of quantification of 25 analytes

Category	Compound	Regression equation	r	Linear range/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Extraction test		Migration test	
					LOD /($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	LOQ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	LOD /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LOQ /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
Plasticizer	DBP	$y=3\,183.4x-283.47$	0.999 6	0.5~20	4.50	15.00	0.45	1.50
	DHP	$y=1\,963.9x-232.44$	0.999 9	0.5~20	9.00	30.00	0.90	3.00
Plasticizer	DEHP	$y=2\,211.2x+177.81$	0.999 1	0.5~20	16.00	53.50	1.60	5.35
	DDP	$y=1\,841.8x-178.45$	0.999 6	0.5~20	9.00	30.00	0.90	3.00
Curing agent	S	$y=18\,431x-369.11$	0.999 7	0.5~20	6.00	20.00	0.60	2.00
	PTBP	$y=8\,671.9x+91.53$	0.999 7	0.5~20	2.00	6.50	0.20	0.65
	PTAP	$y=6\,880.6x+129.03$	0.999 7	0.5~20	2.00	6.50	0.20	0.65
	PTOP	$y=5\,653.3x-94.70$	0.999 7	0.5~20	3.50	11.50	0.35	1.15
Antioxidant	BHA	$y=5\,968.2x-97.96$	0.999 6	0.5~20	3.00	10.00	0.30	1.00
	BHT-OH	$y=3\,743.4x+28.93$	0.999 6	0.5~20	2.50	8.50	0.25	0.85
	1310	$y=4\,673.8x-224.53$	0.999 7	0.5~20	3.50	11.50	0.35	1.15
	3114	$y=3\,770.9x+112.04$	0.999 7	0.5~20	4.50	15.00	0.45	1.50
	1330	$y=6\,346.7x-124.18$	0.999 8	0.5~20	2.50	8.50	0.25	0.85
	1076	$y=2\,405.6x-124.23$	0.999 7	0.5~20	7.50	25.00	0.75	2.50
	BHT-COOH	$y=22\,304x+135.33$	0.999 7	0.5~20	0.50	1.50	0.05	0.15
	BHT-CHO	$y=38\,724x-1\,530.8$	0.999 6	0.5~20	0.50	1.50	0.05	0.15
	BHT-Q	$y=4\,349x-160.06$	0.999 7	0.5~20	3.00	10.00	0.30	1.00
	2, 4-DBP	$y=7\,582.2x+56.72$	0.999 6	0.5~20	2.00	6.50	0.20	0.65
	BHT	$y=5\,352.3x-54.96$	0.999 7	0.5~20	3.00	10.00	0.30	1.00
	EP08	$y=8\,336.8x-670.35$	0.999 6	0.5~20	4.00	13.50	0.40	1.35
	425	$y=7\,111.7x-387.89$	0.999 6	0.5~20	5.00	16.50	0.50	1.65
	702	$y=7\,181.8x-736.90$	0.999 8	0.5~20	5.00	16.50	0.50	1.65
	259	$y=3\,918.3x-105.43$	0.999 7	0.5~20	5.50	18.50	0.55	1.85
	1010	$y=4\,009.6x+261.20$	0.999 8	0.5~20	2.50	8.50	0.25	0.85
	168	$y=2\,515x+156.59$	0.999 8	0.5~20	8.50	28.50	0.85	2.85

2.7 提取实验

2.7.1 胶塞提取结果 按“1.5”色谱条件，对“1.4.1”的6批药用胶塞提取溶液进行测定，检测结果表明，各厂家常用的添加剂主要包括抗氧化剂BHT、1010、1076，硫化剂S以及增塑剂DEHP。不同厂家的胶塞在添加剂种类方面的差异尤为显著，如B厂P3检出抗氧化剂BHA、BHT、增塑剂DEHP及硫化剂PTBP、PTAP；C厂P6检出抗氧化剂1310、1330、1076及硫化剂S。此外，同一厂家不同批次的胶塞，其添加剂的种类和含量差异同样明显。以A厂为例，P1中检出抗氧化剂1010、1076以及硫化剂S，而P2中检出抗氧化剂BHT与硫化剂S。

2.7.2 胶塞提取结果风险评估 取“1.4.1”的胶塞提取溶液(P1，注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠所用胶塞)，按“1.5”色谱条件测定，结果见表4。胶塞提取溶液中检出抗氧化剂1010、1076及硫化剂S，其余化合物均未检出。检出的抗氧化剂1010及硫化剂S的每日最大摄入量(药品按每日最大用量4瓶计，即使用4个胶塞，计算其每日最大摄入量)均低于其相应的人每日允许暴露量(PDE)。抗氧化剂1076的每日最大摄入量远高于其相应PDE值，有较高风险，需在迁移研究中进一步考察，并进行安全性评估。

表 4 胶塞提取结果风险评估
Table 4 Risk assessment of rubber stopper extraction results

Compound	Content/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Maximum daily intake/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	PDE/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	Safe
PTBP	<2.00	<14.08	160	Yes
BHA	<3.00	<21.12	1 800	Yes
BHT-OH ^[14]	<2.50	<17.60	800	Yes
PTAP	<2.00	<14.08	160	Yes
BHT-COOH	<0.50	<3.52	500	Yes
1310 ^[14]	<3.50	<24.64	120	Yes
BHT-CHO ^[14]	<0.50	<3.52	500	Yes
DBP	<4.50	<31.68	2 000	Yes
2, 4-DBP ^[14]	<2.00	<14.08	240	Yes
BHT ^[14]	<3.00	<21.12	1 800	Yes

(续表 4)

Compound	Content/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Maximum daily intake/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	PDE/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	Safe
1076 ^[14]	537.5	3 784	768	No
3114 ^[15]	<4.50	<31.68	25 000	Yes
1010 ^[15]	49.33	347.28	10 000	Yes
1330 ^[15]	<2.50	<17.60	5 000	Yes
168 ^[15]	<8.50	<59.84	2 500	Yes
DDP	<9.00	<63.36	2 000	Yes
DEHP ^[16]	<16.00	<112.64	2 000	Yes
PTOP ^[17]	<3.50	<24.64	160	Yes
BHT-Q	<3.00	<21.12	500	Yes
DHP	<9.00	<63.36	2 000	Yes
EP08	<4.00	<28.16	120	Yes
425	<5.00	<35.20	120	Yes
S	80.13	564.12	2 000	Yes
702	<5.00	<35.20	120	Yes
259	<5.50	<38.72	120	Yes

*: refers to the highest daily dose of a substance that can be safely accepted through specific exposure routes (e. g. , oral , injection , inhalation) , determined based on existing toxicological data and comprehensive safety factors (表示某种物质在特定暴露途径(如口服、注射、吸入等)下, 每天可接受的最高剂量, 该剂量基于现有毒理学数据, 并综合考虑安全系数)

2.8 药品迁移考察

根据“2.7.2”的提取实验结果, 抗氧化剂 1076 的检出量超出其 PDE 限值; 抗氧化剂 1010 与硫化剂 S 虽未超 PDE 限值, 但检出量偏高, 迁移风险较大, 均应作为药品迁移研究的重点考察对象。由于抗氧化剂 1076、1010 可能降解为 1310, 本实验对抗氧化剂 1076、1010、1310 及硫化剂 S 开展迁移研究。

2.8.1 精密度考察 精密吸取对照品溶液 B 适量, 稀释制成质量浓度约为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液, 按“1.5”色谱条件分析, 连续进样 6 次, 计算各化合物峰面积的相对标准偏差(RSD)。抗氧化剂 1010、1076、1310 及硫化剂 S 峰面积的 RSD 分别为 0.34%、0.32%、0.090%、0.48%, 表明该方法精密度良好。

2.8.2 稳定性考察 精密吸取对照品溶液 B 适量, 稀释制成质量浓度约为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液, 分别在室温放置 0、6、14、18、25 h 后, 按“1.5”色谱条件分析。抗氧化剂 1010、1076、1310 及硫化剂 S 峰面积的 RSD 分别为 0.47%、0.88%、0.23%、0.39%, 表明该对照品溶液在室温放置 25 h 的稳定性良好。

2.8.3 回收率考察 取注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠(批号: P10001)10 瓶, 分别用 5 mL 超纯水溶解, 再混合均匀。精密吸取混匀后的药液 2 mL (9 份), 分别置于 10 mL 容量瓶中, 再分别加入对照品溶液 B 适量, 甲醇定容, 分别制成含对照品质量浓度约为 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3 份)、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3 份)、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3 份) 的加标回收溶液, 按“1.5”色谱条件分析。抗氧化剂 1310、1010、1076 及硫化剂 S 的平均回收率为 88.0%~104%, RSD 为 0.65%~6.6% ($n=3$), 表明该方法准确度和精密度良好。

2.8.4 药品迁移量考察 将药品(批号: P10001、P10002、P10003)置于温度 40 $^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 75% $\pm$ 5% 的加速条件下进行长期观察, 设置正置与倒置两种摆放方式, 分别于 0 个月(初始状态)、3 个月及 6 个月取样。样品经“1.4.2”方法制备后, 按照“1.5”色谱条件分析。结果显示, 加速 3 个月和加速 6 个月的倒置样品中均检出抗氧化剂 1076, 迁移量为 1.78~6.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 其迁移量随着加速放置的时间增加而增长。加速 0 个月、3 个月和 6 个月的正置样品中均未检出抗氧化剂 1310、1010、1076 及硫化剂 S。

2.9 药品迁移风险评估

根据注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠说明书中“通常剂量每日 2.0~4.0 g, 分 1~2 次给药”可知, 本品每日最大使用量为 4 瓶(规格: 1.0 g), 即 4.0 g。以所检化合物的最大迁移量计算每日最大摄入量, 将其与对应 PDE 值比较, 并进行风险评估(见表 5)。结果显示, 抗氧化剂 1310、1010 及硫化剂 S 的每日最大摄入量均显著低于其 PDE 值。对于抗氧化剂 1076, 其每日最大摄入量为 121.40 $\mu\text{g}/\text{day}$, 虽然目前低于其 PDE 值 768 $\mu\text{g}/\text{day}$, 但随着药品存放时间的延长, 其摄入量存在超过 PDE

表 5 迁移风险评估结果

Table 5 Migration risk assessment results

Compound	Maximum amount detected/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Maximum daily intake/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	PDE/($\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)	Safe
1310	—*	—	120	Yes
1010	—	—	10 000	Yes
1076	6.07	121.40	768	Yes
S	—	—	2 000	Yes

*not detected

值的风险,提示该药品可能存在潜在的安全隐患。本文仅对加速条件下0个月、3个月、6个月的样品迁移情况进行考察,为了更全面地评估其安全性风险,未来需进一步研究长期存放样品的迁移情况。

3 结 论

本文建立了同时检测注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠制剂卤化丁基橡胶密封件中25种常用添加剂的高效液相色谱方法。该方法可检测抗氧化剂、增塑剂及硫化剂3类关键添加剂,不仅可完成药用胶塞中目标物的提取和迁移研究,还可拓展应用于未知配方胶塞的添加剂快速筛查。方法学验证表明,所建方法兼具高灵敏度、良好重现性及操作便捷性,为注射剂包材相容性研究提供了标准化检测平台,对完善药包材质量控制体系具有重要的科学价值。

参考文献:

- [1] Jia F F, Cheng J M, Han X X, Zhao X, Yang H Y. *Chin. Pharm. J.* (贾菲菲, 程佳美, 韩小旭, 赵霞, 杨会英. 中国药学杂志), **2023**, 58(23): 2127-2132.
- [2] Li L G, Zhang Y L. *Chin. J. Pharm.* (李立根, 张毅兰. 中国医药工业杂志), **2015**, 46(12): 1366-1371.
- [3] Meng W J, Qiu Y X, Yu P F, Qi Y H, Deng Z W. *Chin. J. Pharm. Anal.* (孟伟娟, 邱迎昕, 俞培富, 齐宇虹, 邓征威. 药物分析杂志), **2021**, 41(11): 1860-1867.
- [4] Cheng J, Zhang L H, Jiang Y, Qiu Y T, Ren K. *Packag. Eng.* (成婕, 张罗红, 江燕, 邱怡婷, 任锟. 包装工程), **2023**, 44(3): 80-86.
- [5] Wang L, Zhao R, Tian E S, Chai L L. *Chin. J. Pharm. Anal.* (王丽, 赵锐, 田恩圣, 柴龙龙. 药物分析杂志), **2020**, 40(11): 2033-2041.
- [6] Yu Q L, Zhang Y M, Qiu Y, Qin Y, Long M. *J. Instrum. Anal.* (余秋玲, 张永梅, 邱月, 秦瑶, 龙梅. 分析测试学报), **2022**, 41(6): 910-915.
- [7] Cheng J, Pu X C, Qiu Y T, Ren K, Yang J, Guo Y Y, Wang X L, Jiang Y. *J. Instrum. Anal.* (成婕, 蒲小聪, 邱怡婷, 任锟, 杨剑, 郭燕燕, 王晓兰, 江燕. 分析测试学报), **2024**, 43(5): 763-769.
- [8] Li M L, Lu X F, Liu W M, Zhong Y, Chen J. *China Pharm.* (李美玲, 卢秀芳, 刘文枚, 钟亚, 陈江. 中国药业), **2024**, 33(24): 93-96.
- [9] Cheng J, Jiang Y, Qiu Y T, Ren K, Zhao J C, Tian T, Zhang L H. *Chin. J. Pharm. Anal.* (成婕, 江燕, 邱怡婷, 任锟, 赵津池, 田甜, 张罗红. 药物分析杂志), **2024**, 44(2): 307-315.
- [10] Zhao R, Wang L, Zhang J, Ge L, Zhang Q F. *Chin. Pharm. J.* (赵锐, 王丽, 张娟, 葛蕾, 张秋芳. 中国药学杂志), **2023**, 58(4): 356-364.
- [11] Zhang Y R, Wei J Y, Yu Q L, Zhang Y M, Xie W. *J. Instrum. Anal.* (张云冉, 魏俊伊, 余秋玲, 张永梅, 谢威. 分析测试学报), **2025**, 44(10): 2134-2142.
- [12] Cheng J, Pu X C, Zhang L H, Bai J Z, Fan J W, Guan Y X, Yang J, Jiang Y. *Packag. Eng.* (成婕, 蒲小聪, 张罗红, 柏金枝, 范建伟, 关永霞, 杨剑, 江燕. 包装工程), **2024**, 45(11): 226-233.
- [13] Zhang L H, Huang W S, Zhang X, Jiang Y. *Packag. Eng.* (张罗红, 黄婉莎, 张欣, 江燕. 包装工程), **2021**, 42(17): 10-19.
- [14] Ma Y L, Cai H, Luo H Y. *Theory and Practice Compatibility of Pharmaceutical Products Packaging*. Beijing: Chemical Industry Press (马玉楠, 蔡弘, 骆红宇. 药品与包装相容性理论与实践. 北京: 化学工业出版社), **2019**: 428-433.
- [15] Jiang Y, Ma Y N, Huo X M, Ma L. *Chin. J. New Drugs* (蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 马磊. 中国新药杂志), **2014**, 23(15): 1738-1748.
- [16] Wang Y, Xie X, Jiang H Q, Wang J. *Chin. J. Med. Instrum.* (王越, 谢昕, 姜红强, 王军. 中国医疗器械杂志), **2018**, 42(4): 293-295.
- [17] Li Y, Sun H M. *Chin. J. Pharm.* (李越, 孙会敏. 中国医药工业杂志), **2021**, 52(10): 1377-1381.

(责任编辑: 丁 岩)