

玻璃安瓿与盐酸利多卡因注射液质量的相关性研究

姚羽, 徐向炜, 陈文璐 (山西省食品药品检验所, 太原 030001)

摘要 目的: 研究玻璃安瓿与盐酸利多卡因注射液质量的相关性。方法: 通过扫描电镜观察、分析盐酸利多卡因注射液中的可见异物, 测定玻璃安瓿的线热膨胀系数及三氧化二硼含量, 并观察不同灭菌温度下玻璃安瓿内表面玻璃屑的脱落情况。结果: 玻璃安瓿的线热膨胀系数、三氧化二硼含量及制剂灭菌温度均影响玻璃安瓿的质量。结论: 玻璃安瓿对制剂质量具有一定影响, 企业应选用优质包材。

关键词: 玻璃安瓿; 盐酸利多卡因注射液; 相关性; 线热膨胀系数; 三氧化二硼; 可见异物

中图分类号: R944.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)06-0637-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.06.011

On the Relation between Glass Ampoule and the Quality of Lidocaine Hydrochloride Injection

Yao Yu, Xu Xiangwei, Chen Wenlu (Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: To analyze the relation between glass ampoule and the quality of lidocaine hydrochloride injection. **Methods:** The visible particles in lidocaine hydrochloride injection were observed and analyzed by SEM. The coefficient of mean linear thermal expansion and the content of diboron trioxide of glass ampoule were measured. The dropped glass particles after sterilization under different temperatures were also observed. **Results:** The coefficient of mean linear thermal expansion, the content of boron oxide and the sterilization temperature could affect the quality of glass ampoule. **Conclusion:** Glass ampoule could affect the quality of the preparations. Therefore, pharmaceutical companies should select and use high quality packaging materials.

Keywords: glass ampoule; lidocaine hydrochloride injection; relation; coefficient of mean linear thermal expansion; diboron trioxide; visible particles

盐酸利多卡因注射液属酰胺类局麻药, 为国家基本药物目录收载品种, 包装材料普遍使用玻璃安瓿。该品种抽验的法定标准检验结果显示, 198 批次样品中有 3 批次样品可见异物项检验不合格, 可见异物均为玻璃屑。为保障盐酸利多卡因注射液品种的安全性^[1-2], 特开展了玻璃安瓿质量与制剂质量的相关性研究^[3-4]。

1 仪器与试药

1.1 仪器

SYJ-150 Low Speed Diamond Saw 低速切割机; YXQ.SG41.280A 型手提式压力蒸汽灭菌器; Zone

SEM 表面清洗仪; Hitachi TM3000 台式扫描电镜; Linseis L75VS1600C 线热膨胀系数测定仪。

1.2 试药

盐酸利多卡因注射液, 样品来源为国家药品计划抽验, 见表 1。

2 试验与结果

将上述企业生产的可见异物检查项不合格的盐酸利多卡因样品通过 0.45 μm 微孔滤膜滤过药液, 收集可见异物, 清洗、喷金制样, 通过扫描电镜观察, 其微观形貌特征如图 1 所示。

表 1 盐酸利多卡因注射液样品来源情况

样品编号	生产企业	批号
A	重庆迪康长江制药有限公司	120101
B	山西天源制药有限公司	1104171
C	江苏方强制药厂有限责任公司	20120513
D	石药银湖制药有限公司	1061203151

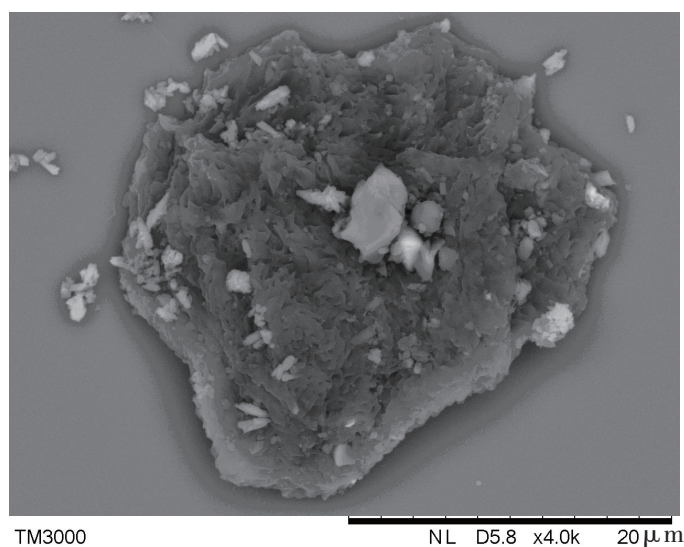


图 1 可见异物微观形貌特征图

对玻璃安瓿本底及可见异物进行元素分析,结果显示,玻璃安瓿的主要成分为 C、O、Si、Na、Al、Zr、K、Ca (图 2), 样品可见异物的成分与

玻璃安瓿成分一致,且各成分的含量与玻璃安瓿本底也一致(图 3)。

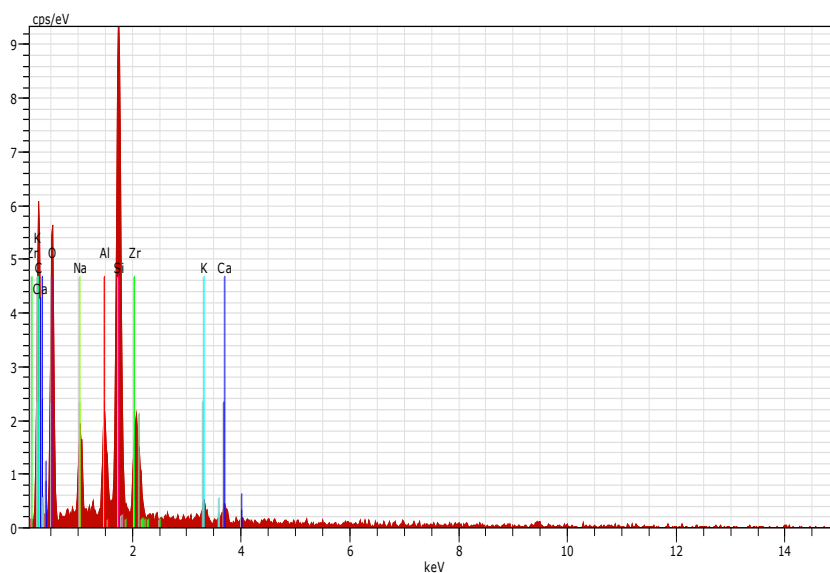


图 2 玻璃安瓿的元素组成图

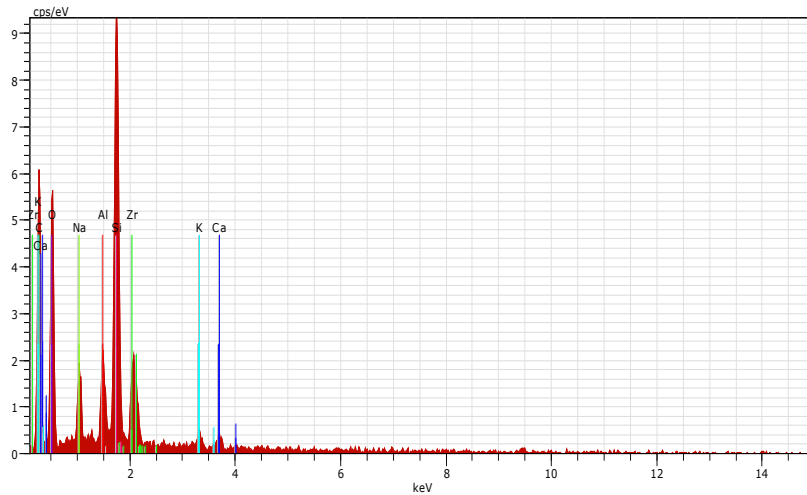


图3 可见异物的元素组成图

根据玻璃安瓿的生产工艺,可知国际上注射剂一般采用“国际中性玻璃”,由于我国技术水平所限,一直不能规模化生产国际中性玻璃,只能在其配方基础上降低氧化硼(B₂O₃)和氧化硅(Si₂O₃)的含量,增加氯化钾、钠(R₂O)的含量,使玻璃材料及安瓿产品的各项性能向国际标准靠拢^[5]。玻璃安瓿的线热膨胀系数是衡量其内在性能的重要检测项目,表征在某一温度区域内的玻璃材料膨胀或

收缩的程度。三氧化二硼作为玻璃原料之一,具有助熔作用,能降低玻璃的热膨胀系数,极大地提高玻璃的热稳定性和化学稳定性^[6-7]。

按照国家食品药品监督管理局标准规定的方法^[8-10],分别对A、B、C 3家盐酸利多卡因生产企业及从可见异物检查项合格的其他生产企业中随机选取一家(D企业)的玻璃安瓿的线热膨胀系数及三氧化二硼含量进行测定,结果见表2和表3。

表2 玻璃安瓿线热膨胀系数测定结果

生产企业	线热膨胀系数	一般要求
	10 ⁻⁶ K ⁻¹ (20~300 °C)	10 ⁻⁶ K ⁻¹ (20~300 °C)
A	7.30	
B	7.32	低硼硅玻璃安瓿: 6.2~7.5
C	7.27	中硼硅玻璃安瓿: 3.5~6.1
D	6.91	

表3 三氧化二硼含量测定结果

生产企业	三氧化二硼含量 /%	一般要求 /%
A	5.4	
B	4.6	低硼硅玻璃安瓿: 不得小于 5%
C	5.7	中硼硅玻璃安瓿: 不得小于 8%
D	6.5	

表2表3结果显示,含有玻璃屑杂质的盐酸利多卡因生产企业所使用的玻璃安瓿的三氧化二硼含量均低于可见异物检查项合格的生产企业,线热膨胀系数均高于可见异物检查项合格的生产企业。

将上述玻璃安瓿置高压蒸汽灭菌器中,分别于105℃、110℃、121℃中加热灭菌30min,取出,放冷至室温,切割安瓿并取内壁,清洗、喷金制样,通过扫描电镜观察,其微观形貌特征如图4所示。

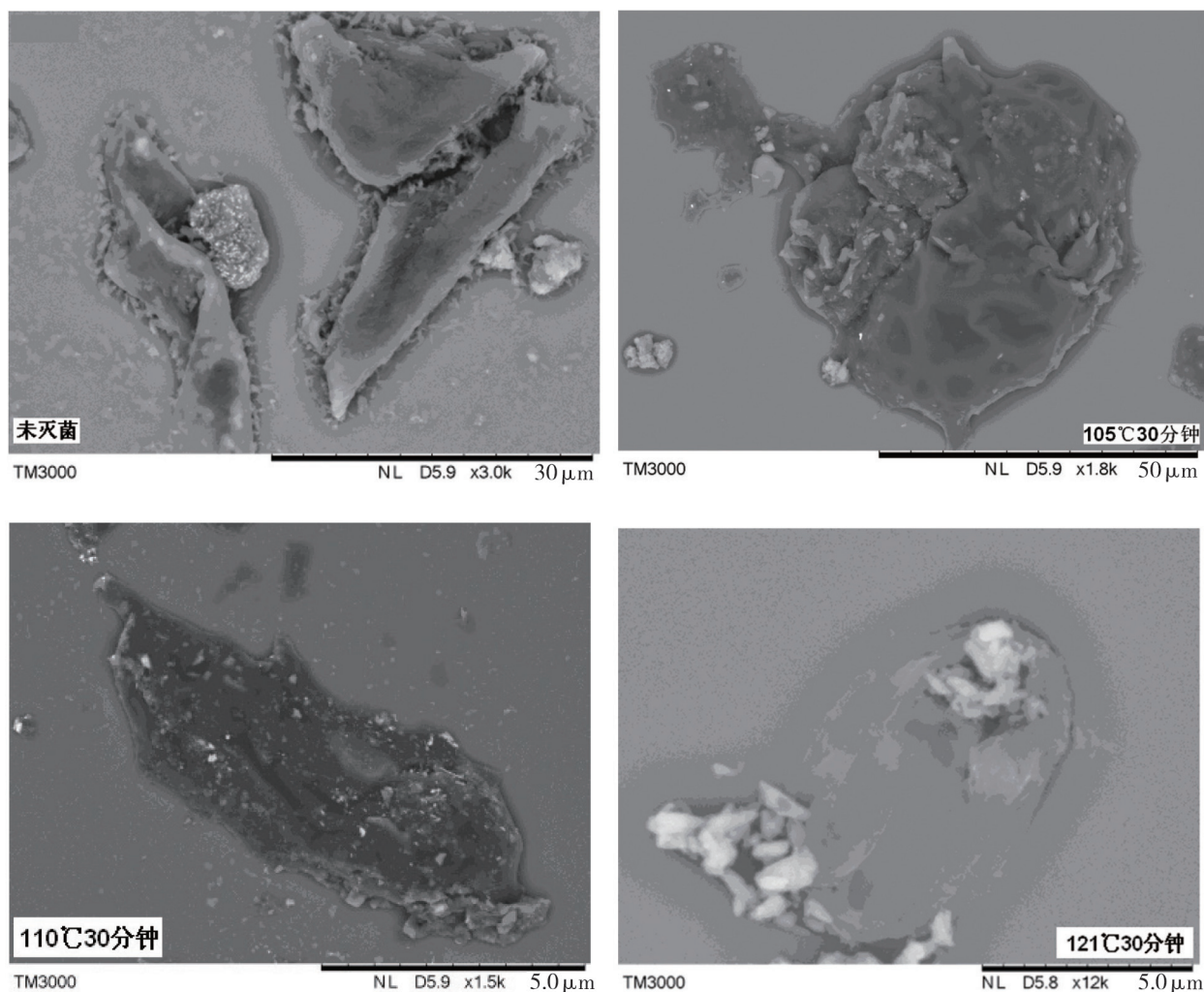


图4 不同灭菌温度下玻璃屑微观形貌特征图

图4结果显示,随着灭菌温度的升高,更多的玻璃屑从玻璃安瓿本底脱落进入盐酸利多卡因注射液试药中,成为可见异物杂质^[11-13]。

3 讨论

玻璃安瓿因其玻璃材料中的三氧化二硼含量偏低导致线热膨胀系数偏高,在生产过程及水针剂

的灌装过程中多次受热,膨胀不均匀产生细微裂痕及玻璃屑,熔融的玻璃屑附着在安瓿内表面,随着水针剂的灭菌再次受热、膨胀,与安瓿本底分离,最终使得制剂中产生可见异物。根据本次研究可知,玻璃安瓿的质量对制剂质量具有一定影响,药品生产企业应选用优质药品包装材料^[14-16]。

参考文献:

- [1] 中国药典:二部[S]. 2015: 979.
- [2] 邓朝晖, 李爱红, 胡文军. 盐酸利多卡因注射液质量标准提高研究[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(1): 72-75.
- [3] 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[S]. 2015.
- [4] 李新刚, 李铮然, 赵志刚, 等. 对加强药用玻璃包装注射剂药品监管的思考[J]. 药品评价, 2013, 10(6): 6-8.
- [5] 李永安, 蔡弘, 金宏, 等. 药品包装实用手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 64-66.
- [6] 王丹丹, 金宏, 俞辉, 等. 国内外药品包装材料标准的比较[J]. 中国药品标准, 2013, 14(3): 212-214.
- [7] 刘绪贵, 牛海岗, 常征. 塑料安瓿用于小容量注射剂包装的现状与发展趋势[J]. 药学研究, 2014, (12): 742-744.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. YBB00332002 国家药用包装容器(材料)标准: 试行[S]. 2002.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. YBB00202003 国家药品包装容器(材料)方法标准: 试行[S]. 2003.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. YBB00232003 国家药品包装容器(材料)方法标准: 试行[S]. 2003.
- [11] 袁春梅. 关于GB19778-2005包装玻璃容器铅、镉、砷、锑溶出允许限量标准的简介和制定此标准的意义[J]. 轻工标准与质量, 2006, (4): 29-30.
- [12] 李大蔚, 黄少峰, 郑强, 等. 关于注射剂异物在生产环节调查与处理的讨论[J]. 中国新药杂志, 2015, (15): 1724-1726.
- [13] 李雪峰, 李峰, 刘莉莉. 银杏二萜内酯葡胺注射液与中性硼硅玻璃安瓿的药物相容性试验研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, (12): 2676-2680.
- [14] 周健丘, 梅丹. 药品包装材料对药品质量和安全性的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 27-31.
- [15] 张芳艳, 赵欣欣, 余萍. 药品包装材料存在的问题及其对用药安全的影响[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 10-12.
- [16] 黄惠华, 田维荣, 晏马成. 药品包装材料对液体药剂质量的影响[J]. 药学实践杂志, 2014, 22(6): 352-354.

(收稿日期 2016年11月22日 编辑 邹宇玲)