

胶塞硅油在输液制剂中的迁移研究

袁怡,陈晓莉,付蒙,周姝

(湖北省药品监督管理局/湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心,湖北武汉 430075)

摘要:通过不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂和不同型号硅油(二甲基硅油)的模拟注射液,进行注射剂瓶倒置的60℃高温加速试验,研究胶塞硅油在输液制剂中的迁移情况。结果表明:注射用水制剂中的硅油量受胶塞硅化级别和硅油型号的影响;胶塞硅化级别越高,硅油残留量越大,注射用水制剂中不溶性微粒越多,硅油挂壁现象越明显;粘度低的硅油更容易迁移。药企应关注胶塞表面的硅油残留量及其在输液制剂中的迁移性,根据药性选择合适的胶塞。

关键词:胶塞;硅化;硅油;输液制剂;迁移

中图分类号:TQ330.38⁺7;TQ336.6

文献标志码:A

文章编号:1000-890X(2020)08-0632-03

DOI:10.12136/j.issn.1000-890X.2020.08.0632



OSID开放科学标识码
(扫码与作者交流)

输液制剂包装用胶塞在进入药厂前会经过清洗、硅化、烘干处理,以保证胶塞在上机时流畅运行。但装入输液制剂的注射剂瓶经过高压灭菌后,胶塞表面的硅油脱落而进入输液制剂中,会形成微粒和异物,给人体带来危害^[1-5]。

本研究针对2018年国家评价性抽验品种“注射液用卤化丁基胶塞”,制备不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂和不同型号硅油的模拟注射液,进行注射剂瓶倒置60℃高温加速试验,研究胶塞硅油在输液制剂中的迁移情况。

1 实验

1.1 试剂

航空煤油;二甲基硅油(以下简称硅油)350,500,1000(粘度分别为350,500,1000 cs),标准品,中国食品药品检定研究院产品。

1.2 主要设备和仪器

LC-250型超声波清洗机,济宁市市中区鲁超仪器厂产品;SW-CJ-2FD型超净工作台,苏州富泰洁净系统有限公司产品;QDG-2型全自动轧盖机,上海智敏分装设备有限公司产品;UF110型干燥箱和HPP260型恒温恒湿箱,德国美墨尔特公司产品;

基金项目:2018年国家评价性抽验品种

作者简介:袁怡(1982—),女,湖北武汉人,湖北省药品监督管理局工程师,硕士,主要从事药用胶塞、药用复合膜等药品包装材料研究工作。

E-mail:49368474@qq.com

XP204型电子分析天平,瑞士梅特勒-托利多公司产品;GI54DW型高压蒸汽灭菌器,致微(厦门)仪器有限公司产品;KS260型振荡机,德国IKA公司产品;GWJ-8型微粒分析仪,天津市天大天发科技有限公司产品;ICPE-9000型电感耦合等离子发射光谱(ICP-OES)仪,日本岛津公司产品;milli-Q型超纯水机,美国密理博公司产品。

1.3 试验样品

1.3.1 胶塞

由生产企业提供无硅、中硅、高硅(含量)3种不同硅化级别的胶塞(硅化采用硅油500)。

1.3.2 不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂

将50 mL注射剂瓶置于超声波清洗机中,用超纯水清洗30 min后,在60℃干燥箱中烘16 h。将注射用水制剂装入注射剂瓶,分别采用不同硅化级别胶塞密封压盖,注射剂瓶置于高压灭菌锅中,在121℃下灭菌15 min,参照2015年版《中华人民共和国药典》第四部通则9001《原料药与制剂稳定性实验指导原则》,采用倒置的60℃高温加速试验条件,将注射用水制剂放置15 d。

1.3.3 不同型号硅油的模拟注射液

取处理过的50 mL注射剂瓶,各加入40 mL超纯水,再分别加入硅油350,500和1000,采用无硅胶塞密封压盖,注射剂瓶置于高压灭菌锅中,在121℃下灭菌30 min,同样采用倒置的60℃高温加速试验条件,将模拟注射液放置15 d。

1.4 分析测试

1.4.1 挂壁现象考察

分别取放置0和15 d的装注射用水制剂的注射剂瓶,将其注射用水制剂倒出,观察瓶壁是否出现挂壁现象。

1.4.2 不溶性微粒数测定

分别取放置0和15 d的装注射用水制剂的注射剂瓶,参照2015年版《中华人民共和国药典》第四部通则0903《不溶性微粒检查法》第一法光阻法测定注射用水制剂中不溶性微粒数,每个样品测定3次,每次取样5 mL,对后两次测定结果取平均值。

1.4.3 胶塞硅油残留量测定

取硅油对照品0.1 g(精密称定),加入航空煤油超声溶解后,定容至100 mL量瓶中,作为储备液。取适量储备液稀释成1,2,5,10,20,50 mg·L⁻¹标准曲线溶液。裁取适量胶塞,置于锥形瓶中,加入适量航空煤油,浸没样品,超声提取30 min,采用ICP-OES仪对浸提液进行测定,通过标准曲线法计算硅油残留量^[6-7]。

1.4.4 硅油迁移量测定

取放置0和15 d的装注射用水制剂和模拟注射液的注射剂瓶,分别采用ICP-OES仪检测溶液中以及瓶壁上的硅油量,样品制备方法如下。

(1) 溶液中硅油含量测定:将瓶中溶液倒入蒸发皿中,置于水浴锅中蒸干,用航空煤油进行溶解,定容至5 mL容量瓶中,定容至刻度。

(2) 瓶壁上硅油含量测定:用适量航空煤油分数次涮洗瓶壁,将瓶壁上硅油全部转移至10 mL容量瓶中,定容至刻度。

2 结果与讨论

2.1 胶塞硅化级别对硅油迁移的影响

2.1.1 挂壁现象

首先观察不同硅化级别的胶塞包装的注射用水制剂挂壁现象,发现无硅胶塞包装的注射用水制剂放置0 d未出现挂壁现象,但放置15 d出现挂壁现象。分析认为,由于无硅胶塞在硫化时会喷少量的乳化硅油,也会造成注射用水制剂挂壁现象;中硅、高硅胶塞包装的注射用水制剂放置0 d就出现挂壁现象,放置15 d挂壁现象更加明显。

2.1.2 不溶性微粒数

考察胶塞硅化级别对注射用水制剂中不溶性

微粒数的影响,结果如表1所示。

表1 不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂中不溶性微粒数

注射用水制剂 (放置时间)	粒径/ μm			
	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25
WG(0 d)	20.8	3.6	0.6	0
ZG(0 d)	164.1	34.3	1.4	0
GG(0 d)	172.7	14.7	2.4	0
WG(15 d)	52.1	9.2	1.1	0
ZG(15 d)	86.4	16.4	1.2	0
GG(15 d)	137.3	34.9	6.1	0.2

注:WG,ZG和GG分别表示无硅、中硅和高硅级别。

从表1可以看出,中硅和高硅胶塞包装的注射用水制剂放置0 d的不溶性微粒数远大于无硅胶塞包装的注射用水制剂,高硅胶塞包装的注射用水制剂放置15 d的不溶性微粒数远大于无硅和中硅胶塞包装的注射用水制剂。

2.1.3 胶塞硅油残留量及迁移量

注射用水制剂的挂壁现象以及不溶性微粒数不能准确反映胶塞硅油迁移情况,因此建立ICP-OES法以测定不同硅化级别胶塞的硅油残留量及向注射用水制剂的硅油迁移情况,结果如表2所示。

表2 不同硅化级别胶塞的硅油残留量及迁移情况

项 目	胶塞硅化级别		
	WG	ZG	GG
放置15 d胶塞硅油残留量/ μg	120	540	870
放置0 d注射用水制剂硅油量/ μg	28.5	26.5	30.0
放置15 d瓶壁硅油量/ μg	25.6	26.8	53.5
放置15 d瓶壁硅油迁移率/%	—	6.8	6.1

注:同表1。

从表2可以看出,对胶塞进行中硅和高硅处理后,其硅油残留量成梯度增大,说明胶塞处理所用硅油越多,胶塞的硅油残留量越高。不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂放置0 d的硅油量差异不大,在放置15 d中的注射用水制剂中的硅油几乎都转移到瓶壁上,无硅、中硅、高硅胶塞的注射用水制剂瓶壁硅迁移量成梯度增大。

从放置15 d注射用水制剂瓶壁硅油迁移率来看,中硅、高硅胶塞由于使用同一型号硅油硅化,其硅油迁移率相当,需进一步考察不同型号硅油硅化胶塞的硅油迁移情况。

2.2 不同型号硅油的迁移

硅油的型号不同,粘度和分子间作用力不同,其迁移性不同。测定不同型号硅油的模拟注射液

制剂中硅油的迁移情况,结果如表3所示。

表3 不同型号硅油的模拟注射液制剂硅油的迁移

项 目	模拟注射液制剂编号			
	1	2	3	4
硅油型号		350	500	1000
硅油加入量/g	0	0.056 9	0.049 4	0.056 0
放置15 d瓶壁硅油量/ μg	28.6	26 750	31 125	45 357
放置15 d模拟注射液制剂硅油量/ μg	10.2	31 800	19 050	10 300
放置15 d瓶壁硅油迁移率/%	—	56	39	18

从表3可以看出,硅油的粘度越低,向水溶液中的迁移率越高。

3 结论

通过对3种不同硅化级别胶塞包装的注射用水制剂及不同型号硅油制备的模拟注射液制剂进行的硅油迁移量试验结果表明:硅化级别越高的胶塞包装的注射用水制剂产生的挂壁现象更明显,产生的不溶性微粒数更大;硅化级别越高的胶塞硅油残留量越高,但注射用水制剂中硅油的迁移量并没有随之升高,还取决于硅油的型号(粘度);硅油的粘度越低,向水溶液中的迁移率越高,即相对分子质量小的硅油更容易发生迁移。

由此可见,硅化级别和硅油型号均会影响胶

塞的硅油残留。

随着检测技术的发展,对胶塞硅油残留量的分析也从肉眼观察的挂壁现象即定性考察,到采用ICP-OES法测定输液制剂中硅油量即定量研究,对胶塞表面硅油的检控有了新手段。该研究对胶塞的硅化工艺和药物适用性有重要的指导作用^[8]。

参考文献:

- [1] 郑芳如,黄瑜,周兰贞,等.丁基胶塞在注射剂领域中的选用策略[J].中国药事,2016,30(2):137-140.
- [2] 付文焕,王斌,施孝金.注射剂中不溶性微粒相关研究现状及思考[J].上海医药,2012,33(21):29-32.
- [3] 王备战.硅油对药用丁基橡胶塞的影响[J].机电信息,2010,32(278):53-55.
- [4] 张红艳.输液微粒种类及其危害的研究现状[J].全科护理,2011,9(8):2050-2051.
- [5] 王艳梅,董洪涛.影响大容量注射剂可见异物的因素及解决办法[J].齐鲁药事,2012,31(8):485-487.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.动植物油脂中聚二甲基硅氧烷的测定:GB 5009.254—2016[S].北京:中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会,2016.
- [7] 乐粉鹏,辛明亮,吴瑛,等.ICP-OES有机进样法测定食用油脂中聚二甲基硅氧烷的含量[J].食品科技,2013,38(11):303-306.
- [8] 赵敏.一种复合型耐高温抗腐蚀硅橡胶配方[J].橡胶工业,2019,66(2):127.

稿日期:2020-02-20

Migration of Silicone Oil from Rubber Plug to Infusion Preparation

YUAN Yi, CHEN Xiaoli, FU Meng, ZHOU Shu

(Hubei Institute for Drug Control/Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430075, China)

Abstract: The migration of silicone oil from rubber plug to the infusion preparation was carried out by using simulated water-based infusion preparation (WIP) sealed with different silicification level rubber plugs and different types of dimethyl silicone oil. The bottles were placed upside down and under the temperature of 60 °C to accelerate the migration of silicone oil. The results showed that the amount of silicone oil in WIP was affected by the silicification level of rubber plug and silicone oil type. When the silicification level of rubber plug was higher, the residual amount of silicone oil was higher, more insoluble particles in WIP was detected, and more silicone oil deposition on the bottle wall was observed. The silicone oil with low viscosity migrated more severely. Pharmaceutical companies should pay attention to the residual silicone oil on the surface of rubber plug and its migration in infusion preparations, and select appropriate rubber plug according to drug properties.

Key words: rubber plug; silicification; silicone oil; infusion preparation; migration