

中性硼硅玻璃与药物相容性研究进展

陈婧¹, 希迪·莫苏拉², 杨宗蕊²

(1. 北京医药集团职工大学, 北京 100071; 2. 马来西亚博特拉大学, 吉隆坡 43400)

摘要:目的 药品包装材料与药物相容性实验是评价药品包装材料安全性能与药品质量的重要研究项目, 中性硼硅玻璃具有膨胀系数小、耐极冷极热性强、不易炸裂、化学稳定性好等特点, 已成为注射剂包装的首选材质。探索中性硼硅玻璃与药物相容性的研究进展与发展趋势, 为中性硼硅玻璃用于药品包装材料提供参考。**方法** 分别从玻璃成分中金属离子向药液中的迁移量、有害物质的浸出量、不同温度与酸碱条件下玻璃的脱片、玻璃对药物的吸附以及药物对玻璃表面的侵蚀程度等方面综述中性硼硅玻璃与药物相容性的研究进展, 考察中性硼硅玻璃对于药品质量的影响。**结论** 中性硼硅玻璃与药物的相容性评价方法逐渐完善, 为中性硼硅玻璃作为药用包装材料的提供研究提供参考。

关键词: 中性硼硅玻璃; 注射剂; 相容性; 药品质量

中图分类号: TB482 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2021)10-0037-07

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2021.10.007

Compatibility of Neutral Borosilicate Glass and Drugs

CHEN Jing¹, SITI Mastura Md Ishak², YANG Zong-rui²

(1.Beijing Pharmaceutical Group University of Staff and Workers, Beijing, 100071, China;

2.Universiti Putra Malaysia, Serdang, 43400, Malaysia)

ABSTRACT: The compatibility test of pharmaceutical packaging materials and drugs is an important research project to evaluate the safety performance of pharmaceutical packaging materials and drug quality. Neutral borosilicate glass has small expansion coefficient, strong resistance to extreme cold and extreme heat, not easy to burst, and good chemical stability which has become the preferred material for injection packaging. The paper aims to explore the research progress and development trend of the compatibility of neutral borosilicate glass and drugs, so as to provide theoretical basis for the use of neutral borosilicate glass as pharmaceutical packaging materials. The research progress of the compatibility between neutral borosilicate glass and drugs was reviewed from the following aspects: the migration of metal ions from glass components to drug solution, the leaching amount of harmful substances, the stripping of glass under different temperature and acid-base conditions, the adsorption of drugs by glass, and the erosion degree of drugs on glass surface. The method for evaluating the compatibility of neutral borosilicate glass and drugs is gradually perfected, which provides a reference for the research of neutral borosilicate glass as pharmaceutical packaging materials.

KEY WORDS: neutral borosilicate glass; injection; compatibility; quality of drugs

直接与药物接触的玻璃包装材料是重要的药用包装材料之一, 因为其化学性质稳定、耐热性能好、价格低廉、可回收等优点, 被广泛应用于注射剂和口服液体制剂等的包装, 因此其质量是否合格、化学性质是否稳定会直接影响到药品的质量与人民的用药安全^[1]。《中国药典》2015 年版第四部通则 9622《药

用玻璃材料和容器指导原则》按照玻璃组分和膨胀系数的不同将药用玻璃分为四类: 高硼硅玻璃(三氧化二硼含量 $\geq 12\%$)、中硼硅玻璃(三氧化二硼含量为 $8\% \sim 12\%$)、低硼硅玻璃(三氧化二硼含量为 $5\% \sim 8\%$)和钠钙玻璃, 并指出药品生产企业应根据药物的理化性质和相容性实验研究结果来选择合适的药用玻璃

收稿日期: 2021-01-22

作者简介: 陈婧(1988—), 女, 黑龙江人, 硕士, 北京医药集团职工大学讲师, 主要研究方向为药物分析。

容器^[2]。

钠钙玻璃制成的药用包装材料耐碱性能弱、机械性能较差,一般适用中性或弱酸性注射剂的包装^[3]。玻璃材料中添加的三氧化二硼能降低玻璃的热膨胀系数,提高玻璃的热稳定性和化学稳定性,在一定范围内,硼元素含量越高,玻璃的热稳定性和化学稳定性越好、生产工艺越复杂、价格越贵^[4]。低硼硅玻璃容易产生脱片及瓶体冻干炸裂等问题,且对于一些酸碱碱性较强的药物低硼硅玻璃达不到药用要求^[5]。中性硼硅玻璃简称中性玻璃或 5.0 医用玻璃,在国际上也被称为 I 型玻璃^[6],因为其化学稳定性和热稳定性较好、耐水和耐酸性能好、氧化铝含量低、与药物长期接触没有沉淀物析出以及无玻璃屑脱落等优点,是注射剂包装材料的首选。在国际上,特别是欧美等发达国家地区,大多数注射剂包装材料使用中性硼硅玻璃;在我国大部分普通注射剂药品使用钠钙玻璃和低硼硅玻璃作为包装材料^[7-8]。

中性硼硅玻璃在注射剂药品包装材料中应用较为广泛,目前越来越多的制药企业首选此类材料作为注射剂的包装,经过加工可制造成玻璃安瓿、玻璃输液瓶、管制注射剂玻璃瓶、管制冻干粉针玻璃瓶、管制口服液瓶等不同玻璃包装形式。因为使用中性硼硅玻璃材料制成的药品包装在盛装药液时不易产生脱片等现象,尤其对于新药、特药、偏酸、偏碱、对 pH 值敏感的注射剂,以及生物制品、疫苗类、血液制品和冻干制剂等^[9-10],使用中性硼硅玻璃材料作为药品包装更能保证药品的质量与患者的用药安全。

药品包装材料与药物相容性研究主要讨论包装材料对药品质量的影响,考察包装材料与药物是否发生迁移或吸附等相互作用,这是评价药品包装材料性能优劣的关键实验方法^[11]。通过包装材料与药物相容性实验的研究,为药品选择合适的包装材料提供参考依据。本文调研了我国中性硼硅玻璃的使用现状,系统梳理了国内外中性硼硅玻璃与药物相容性研究相关质量标准与法规等文件,并综合总结了相关的研究进展、讨论及研究方法,以期对中性硼硅玻璃与药物相容性研究提供理论参考。

1 我国中性硼硅玻璃的使用现状

目前我国的药用玻璃还是以低硼硅玻璃和钠钙玻璃为主,主要原因是中性硼硅玻璃的生产稳定性较难控制,生产工艺较复杂、生产成本较高,国内能够批量生产中性硼硅玻璃且质量符合国际标准的企业屈指可数,自产率较低、大部分依赖于进口,这严重制约了我国药剂产品的对外出口,而且随着世界范围内需求量的增加,国际标准的中性硼硅玻璃价格也在不断增长^[12]。

姚羽、徐向炜、陈文璐研究了玻璃安瓿中三氧化二硼的含量以及灭菌温度对玻璃安瓿内表面脱屑的

影响,得出三氧化二硼含量偏低的玻璃材料热膨胀系数偏高、在生产过程中经过多次受热更容易导致玻璃脱屑从而在制剂中形成可见异物,会影响药品的质量^[13]。目前在国内已有专家和学者提出在注射剂药品包装中尽快推广使用中性硼硅玻璃来确保药品的质量安全,国家药品监督管理局《对十二届全国人大三次会议第 3066 号建议的答复》中提到:“鼓励药品生产企业采用化学稳定性更好的高硼硅玻璃和中硼硅玻璃作为包装容器^[14]。”在 2017 年出台的《已上市化学仿制药一致性评价(征求意见稿)》中表示:“直接接触注射剂药品的包装材料不建议使用低硼硅玻璃和钠钙玻璃^[15]。”这表明我国对于中性硼硅玻璃的使用已逐渐被认识和推广,使用中性硼硅玻璃替代低硼硅玻璃和钠钙玻璃是未来我国药品包装的发展趋势。

2 国内外玻璃包装材料与药物相容性研究规范

2.1 中国关于玻璃包装材料相容性的法规与质量要求

目前在我国,药品包装材料与药物相容性研究尚处于初步探索阶段,在 2002 年原国家食品药品监督管理局发布了《药品包装材料与药物相容性实验指导原则(YBB001420002)》,初步确定了相容性研究实验的概念和考察项目等内容^[16]。随后在 2012 年,针对包装材料相容性发布了我国首个相容性研究技术指导指南:《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》^[17],在 2015 年,发布了《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)》^[18],对药用玻璃的分类、化学组成和生产工艺等信息进行了明确的说明,并介绍了药物与玻璃包装材料之间可能发生的相互作用,进一步明确了玻璃包装材料与药物相容性研究的具体步骤、分析方法、方法学验证以及评估方法,对相容性实验的实际研究过程起到了指导作用。

在我国药典中药品包装材料的质量标准同样处于起步阶段,《中国药典》2015 年版第四部^[2]首次收录了 9621《药包材通用要求指导原则》、9622《药用玻璃材料和容器指导原则》,明确了药用玻璃材料的分类标准、生产和应用过程中的基本要求以及玻璃容器与药物的相容性研究的主要内容。新修订的《中国药典》2020 年版第四部^[19]进一步完善了药包材标准体系,首次收录了使用比较成熟、应用较为广泛的 16 个包装材料通用检测方法^[20],加强了玻璃容器通用检测方法的标准规范,包括 4001《121℃玻璃颗粒耐水性测定法》、4003《玻璃内应力测定法》、4006《内表面耐水性测定法》、4009《三氧化二硼测定法》等通用检测方法,细化了检测方法和操作过程,为检验人员提供了便利。

2.2 国外关于玻璃包装材料相容性的法规与质量要求

美国与欧洲在包装材料与药物相容性研究方面起步较早,美国 FDA 于 1999 年发布了《人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则》,提出要重点关注注射剂与包装材料发生相互作用的可能性^[21];在 2002 年发布了定量吸入剂(MDIs)和干粉吸入剂(DPIs)的工业指南,对相容性研究提出了指导建议^[22-23]。美国药典 660《玻璃包装容器》中对药用玻璃的分类、玻璃材料质量的检测项目及检测方法做了系统的规定^[24]。欧盟 EMEA 于 2005 年发布了《关于直接接触的塑料包装材料的指导原则》,提出了包装材料与药品相容性研究的实验内容与研究指导思想^[25]。欧洲药典第三章容器和包装材料中收录了对药用包装材料和容器的要求,包括玻璃材料的分类以及质量控制检查项目,为相容性研究提供了参考^[26]。

3 中性硼硅玻璃与药物相容性研究方法

《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)》明确了相容性研究的 6 个步骤,并规定了相容性研究的主要内容模拟实验和相互作用研究^[18]。通过模拟实验来预测玻璃容器在变化剧烈的条件下是否会受到侵蚀、发生脱片,通过相互作用实验考察玻璃容器和药品的相互影响。

3.1 模拟实验

模拟实验是指采用合适的溶剂,在剧烈的条件下对包装材料进行提取研究,通过模拟实验来量化包装材料中潜在的浸出物。模拟溶剂首选含目标物的制剂或与之理化性质相似的溶剂,重点关注溶液的 pH 值、极性、离子强度和离子种类等。实验条件要结合药品在生产、贮存和运输过程中可能遇到的最极端的条件,参考制剂的生产工艺条件,尤其要考虑注射剂的灭菌工艺条件,并进行加强实验,如加热、回流或超声、振荡等。通过检测分析经过模拟实验的玻璃内表面的侵蚀程度,来预测玻璃内表面受到腐蚀以及发生脱片的倾向。玻璃内表面受到的侵蚀情况可以通过玻璃表面亚甲基蓝染色实验和扫描电镜来观察^[27-28]。

陈蓓、张金云制备了配方与人免疫球蛋白制品相同的空白模拟溶液,进行加速稳定性实验和长期稳定性实验,研究不同厂家生产的中性硼硅玻璃与人免疫球蛋白制品的相容性,考察玻璃脱片以及玻璃中的无机元素向药液中的迁移情况,证明中性硼硅玻璃注射剂瓶适用于人免疫球蛋白的包装,为推进药剂产品内包材的变更提供了依据^[29]。

Emanuel Guadagnino, Daniele Zuccato 指出在 I 型玻璃药用小瓶中,因为受到玻璃生产工艺的影响通常在底部和肩部更容易发生脱片。同时,他们讨论了在加速实验条件下,提取溶液的 pH 值和溶液的组成

等因素中对不同类型的硼硅玻璃内表面侵蚀程度的影响,在与碱性侵蚀性介质接触时发现 3.3 玻璃(高硼硅玻璃)受到侵蚀较严重,为注射剂的安全生产提供依据和参考^[30]。

Alberto Biavati, Michele Poncini, Arianna Ferrarini 等在 2017 年以欧洲药典和美国药典玻璃容器质量标准为依据,研究了提取溶液的 pH 值与不同的络合物对 I 型玻璃容器内表面化学稳定性的影响,通过电感耦合等离子体原子发射光谱法测定 Si 元素的迁移量来表明玻璃内表面受到溶剂的侵蚀程度^[31]。

Alberto Biavati, Giorgia Severi, Franco Bisceglie 等在 2019 年研究了溶剂中的物质组成对 I 型玻璃内表面侵蚀的化学作用机理,主要考察了溶液中的无机离子、有机物的官能团和化学键、络合物的分子结构等因素,为新药的处方研究和包装材料的相容性研究提供了重要信息^[32]。

许雯雯、孙震、孙雨彤等研究了自主研发的有镇痛作用的新型药物制剂与中性硼硅玻璃注射剂瓶的相容性。在加速实验条件下,通过药液中可见异物检查、测定 pH 值、亚甲基蓝染色与扫描电镜观察、电感耦合等离子体质谱法测定迁移元素等方法,判断药液对玻璃的侵蚀程度,研究在加速实验条件下玻璃材料中金属元素向药液中迁移的趋势,评估药液与玻璃长期接触发生脱片的风险^[33]。

3.2 相互作用研究

相互作用实验充分考虑药品在最极端的贮存、运输及使用条件下药品包装材料与药物之间的相互影响,通过相互作用研究来评价包装材料的性能,确保药物在患者使用前的安全性和稳定性^[34]。主要包括药品常规检查项目、迁移实验以及玻璃材料对药物的吸附实验等。

3.2.1 药品常规检查项目

在此检查项目中重点关注玻璃容器以及其添加物质对药物稳定性的影响,依据药品标准对药品质量进行综合检验,包括检查溶液的 pH 值、溶液澄清度与颜色、可见异物、不溶性微粒和重金属等项目,采用合适的分析方法,如高效液相色谱法来测定药物中的有关物质和有效成分的含量。

宋岩珺、蒲旭峰、朱鹏等通过脱片实验和迁移实验考察仿制药注射用帕瑞昔布钠和中性硼硅玻璃的相容性,在加速实验条件下对药物进行形状、可见异物、不溶性微粒检查,测定杂质和有效成分含量的变化,证明仿制药注射用帕瑞昔布钠与中性硼硅玻璃具有良好的相容性^[35]。

任传杰、李坤妮、黄国英等对棕色中性硼硅玻璃、低硼硅玻璃安瓿以及附加外包装纸盒的盐酸氨溴索注射液进行光照实验,考察药物稳定性,采用高效液相色谱法测定盐酸氨溴索和有关物质的含量。研究表

明棕色中性硼硅玻璃安瓿更适合作为盐酸氨溴索注射液的内包装材料^[36]。

张波通过对比低硼硅玻璃安瓿、中性硼硅玻璃安瓿对碳酸氢钠注射液质量的影响,通过检查药液的性状、pH 值、可见异物以及测定有效成分的含量来判断药物与包装材料的适应性,在可见异物检查中发现碳酸氢钠灌封于低硼硅玻璃安瓿中 1 个月后至玻璃点,而灌封于中性硼硅玻璃安瓿放置三个月未检出任何异物^[37]。

3.2.2 迁移实验

迁移实验是药物与玻璃包装材料相容性的重点考察项目之一,玻璃包装材料中的主要成分为无机盐,包括了 Si、Al、B、Pb、As、Sb、Ca、Mg 等无机元素,在药品的生产、贮存和运输过程中,在外界条件的影响下包装材料与药物直接接触很容易产生相互作用,导致无机元素迁移进入到药物中,对药物的质量安全产生影响^[38-39]。《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》^[18]中明确要考察 Si、B 和 Al 等元素的迁移量及变化趋势,以此来预测玻璃容器受到侵蚀产生脱片或玻璃屑的可能性,同时 ICH 元素杂质指导原则 Q3D (R1)^[40]也对玻璃容器中常用金属元素的每日允许摄入量(注射途径)有所规定,包括 Pb、Co、Cd、As、Sb、Cr、Fe 等金属元素,《中国药典》2015 年版第一增补本人血白蛋白标准中规定 Al 元素的限度为 200 ng/ml,因此无机金属元素是迁移实验需要重点考察的对象^[41]。迁移实验通常是在加速或长期稳定性实验中进行,考察无机元素向药物中的迁移情况。

对元素的迁移量测定主要是痕量测定,常用的测定方法有石墨炉原子吸收分光光度法(GF-AAS)、电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-AES)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等。原子吸收光谱法检出限低、精密度较高,适合于痕量重金属元素的含量测定;电感耦合等离子体质谱法灵敏度高、线性范围较宽,能够实现多种元素的同时测定,节省了检测时间,近年广泛用于医学、药学和食品科学等分析领域的痕量元素测定^[42-43]。

李雪峰、李峰、刘莉莉等人对银杏二萜内酯葡胺注射液与中性硼硅玻璃安瓿的相容性进行了研究,分别考察了安瓿的热冲击实验、有害金属元素的释放迁移实验、安瓿对药物的吸附实验、注射液和安瓿的稳定性实验,证明中性硼硅玻璃安瓿与银杏二萜内酯葡胺注射液之间无迁移和吸附等相互作用,有较好的药物相容性^[1]。

赵泽馨、张迪、刘巧等通过亚甲基蓝染色结合扫描电子显微镜观察中性硼硅玻璃安瓿内表面被侵蚀液侵蚀后脱片的情况,建立了电感耦合等离子体发射光谱法测定中性硼硅玻璃安瓿中 Al、Si、B 元素的迁移量,并验证分析方法,讨论 3 种元素的迁移量与中

性硼硅玻璃内表面脱片趋势之间的关系,通过检测元素的迁移量来推断玻璃脱片的情况^[44]。

辛爱萍、陈晓媛、黄相辉等人采用石墨炉原子吸收光谱法测定中性硼硅玻璃管制注射剂瓶中 As、Sb、Pb、Cd 四种金属元素在全氟辛烷中的溶出情况,对分析方法进行验证、并使用该方法建立中性硼硅玻璃安全性评价标准^[45]。

刘兴兰、张向崇、兰俊对不同类型玻璃包装容器中的注射用水 Si 和 B 的迁移量进行检测,采用石墨炉原子吸收分光光度法建立了 Si 元素的含量测定方法,使用电感耦合等离子质谱法建立了 B 元素的含量测定方法,考察了不同生产厂家、生产工艺和灭菌时间等因素对钠钙玻璃、低硼硅玻璃和中性硼硅玻璃 Si 和 B 迁移量的影响^[46]。

唐健在 2018 年采用微波消解法分解布洛芬注射液样品,通过石墨炉原子吸收光谱法建立了中性硼硅玻璃包装材料中 Pb、Cd、As、Sb 的迁移量测定方法,并验证分析方法,为中性硼硅玻璃中重金属元素的迁移量研究提供了有效的检测方法^[47]。同年,唐健、朱晓蕾、张厚森采用电感耦合等离子体发射光谱法建立了中性硼硅玻璃包装材料中 B、Al、Ba、Si 向布洛芬注射液中迁移量的测定方法^[48]。

潘叙恩、张译方、张春华等人建立了丙泊酚注射液与中性硼硅玻璃安瓿相容性的实验方法,使用扫描电镜观察样品安瓿瓶内表面的侵蚀情况,通过电感耦合等离子体质谱法测定注射液样品中 Si、Pb、Co、Cd、As、Sb 的含量,考察了几种元素在加速实验条件下的迁移情况^[49]。

饶艳春、余永红、刘涛等人使用电感耦合等离子体质谱法测定门冬氨酸鸟氨酸注射液中 As、Cr、Pb、Al、Ba、Sb、Cd、Fe 元素的含量,来考察中性硼硅玻璃几种重金属元素向门冬氨酸鸟氨酸注射液中的迁移情况^[50]。

3.3 相容性实验结果的分析与评估

根据模拟实验过程中观察到的玻璃内表面受到侵蚀的痕迹以及模拟溶液中 Si 元素、pH 值、可见异物等的变化,来推测玻璃容器可能发生脱片的趋势。汇总药品常规检查项目结果,分析包装材料对药物稳定性的影响,为制剂的生产工艺以及包装材料的选择提供依据。通过迁移实验定量测定的制剂产品中的浸出物,评价包装材料对药物的影响,根据浸出物的人每日允许暴露量(permitted daily exposure, PDE)值,分析浸出物的安全风险,判断包装材料与药品是否具有相容性。

蒋煜、马磊、马玉楠等人综述了毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)在药物与包装材料相容性研究及结果评价中的应用和发展,指出药物与包装容器的相容性研究主要有两种风险评估方法:对于存在阈值的毒性作用成分,可以根据阈

值计算 PDE 值, 然后对包装材料中浸出物的迁移量作安全性评估; 但是还有一些不存在明确阈值的毒性成分, 或者结构未知缺乏毒理学数据的物质, 例如具有遗传毒性的致癌物质, 任何暴露量都可能损伤 DNA, 对于这些物质推荐使用 TTC 方法进行风险评估, 国际药用气雾剂联盟就采纳了 TTC 方法来对药物中包装材料引入的迁移物质进行风险评估和质量控制^[51]。

4 结语

在我国自主科研能力不断提升、医药产业飞速发展的关键时期, 中性硼硅玻璃的生产技术与生产工艺正在逐渐突破、生产设备正在不断更新, 已能初步满足少数药剂产品的需求。随着药用包装材料监管法规的不断健全与质量标准体系的不断完善, 我国药用玻璃的质量正在不断提高, 中性硼硅玻璃与药物相容性研究为高质量药用玻璃包装材料的使用做好了充足的准备, 为新药的研发与包装材料的选择提供了参考。相信国家政策的引导以及科研人员对中性硼硅玻璃相容性的不断深入研究, 将更有力地推动我国高质量药用玻璃材料的广泛使用。使用高质量药用玻璃包装材料是保证药品质量与人民生命健康的必要前提和大势所趋, 同时也是我国医药产业快速发展、走向国际的必经之路。

参考文献:

- [1] 李雪峰, 李峰, 刘莉莉, 等. 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实验研究[J]. 中药研究, 2014, 16(12): 2676-2680.
LI Xue-feng, LI Feng, LIU Li-li, et al. Study on Drug Compatibility between Ginkgolides Meglumine Injection and Neutral Borosilicate Glass Ampoule[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2014, 16(12): 2676-2680.
- [2] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia 2015 (Part4)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015.
- [3] 叶永彬, 许慧, 谢新艺, 等. 化学药品注射剂与药用玻璃相容性研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(12): 50-52.
YE Yong-bin, XU Hui, XIE Xin-yi, et al. Research Progress on Compatibility between Chemical Injection and Pharmaceutical Glass[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2016, 44(12): 50-52.
- [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.
LI Xin-gang, LI Zheng-ran, ZHAO Zhi-gang, et al. Understanding Drug Supervision and Management of the Injection of Pharmaceutical Glass Packaging[J]. Drug Evaluation, 2013, 10(6): 6-8.
- [5] 李烨, 张毅兰. 药用玻璃容器内表面耐受性研究现状[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(12): 1186-1191.
LI Ye, ZHANG Yi-lan. Research Status of the Inner Surface Durability of Glass Containers for Pharmaceutical Use[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2014, 45(12): 1186-1191.
- [6] 田英良, 郭现龙, 张静, 等. 锂辉石在中性硼硅玻璃中的应用研究[J]. 玻璃与搪瓷, 2012, 40(4): 10-14.
TIAN Ying-liang, GUO Xian-long, ZHANG Jing, et al. Application of Spodumene in the Neutral Borosilicate Glass[J]. Glass & Enamel, 2012, 40(4): 10-14.
- [7] 绿色包装. 我们和新冠疫苗之间差了 70 亿个玻璃瓶[J]. 绿色包装, 2020(7): 76-78.
Green Packaging. We are Seven Billion Glass Bottles away from the CoVID-19 Vaccine[J]. Green Packaging, 2020(7): 76-78.
- [8] 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.
Wang Dan-dan, Jin Hong, Yu Hui, et al. Comparison of Foreign and Chinese Standards of Pharmaceutical Packing Materials[J]. Drug Standards of China, 2013, 14(3): 212-214.
- [9] 方旻, 曲亚南, 许慧, 等. 浅析药用玻璃包装与注射液之间的相容性[J]. 中国医疗器械信息, 2017(9): 28-29.
FANG Min, QU Ya-nan, XU Hui, et al. Analysis on the Compatibility Between Pharmaceutical Glass Container and Injection[J]. China Medical Device Information, 2017(9): 28-29.
- [10] 李樾, 贺瑞玲, 赵霞, 等. 玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的相容性研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(1): 58-65.
LI Yue, HE Rui-ling, ZHAO Xia, et al. Compatibility Study between Glass Infusion Bottles and Sodium Bicarbonate Injection[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2019, 54(1): 58-65.
- [11] 霍秀敏, 马玉楠, 蒋煜. 药品与包装容器系统相容性研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(19): 2226-2229.
HUO Xiu-min, MA Yu-nan, JIANG Yu. Commentary on Compatibility of Drug Products and their Container Systems[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2012, 21(19): 2226-2229.
- [12] 鲁旺生, 陈静燕, 王天栋. 对我国中性药用玻璃的现状 & 发展前景初步分析[J]. 玻璃, 2015(8): 37-40.
LU Wang-sheng, CHEN Jing-yan, WANG Tian-dong. Primary Analysis of Present Status and Development Prospect of Domestic Neutral Pharmaceutical Glass[J]. Glass, 2015(8): 37-40.
- [13] 姚羽, 徐向炜, 陈文璐. 玻璃安瓿与盐酸利多卡因注射液质量的相关性研究[J]. 中国药事, 2017, 31(6): 637-641.
YAO Yu, XU Xiang-wei, CHEN Wen-lu. On the Relation between Glass Ampoule and the Quality of Lidocaine Hydrochloride Injection[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2017, 31(6): 637-641.

- [14] 国家药品监督管理局. 对十二届全国人大三次会议第 3066 号建议的答复(关于在注射剂药品包装中尽快推广应用中性硼硅玻璃、确保人民用药安全的建议)[EB/OL]. (2015-09-08)[2021-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwgk/jyta/rdjy/20150908120001703.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)[EB/OL]. (2017-12-22)[2021-01-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=60e47e4abf037f51>.
- [16] 原国家食品药品监督管理局. YBB00142002, 药品包装材料与药物相容性实验指导原则[S]. 北京: 原国家食品药品监督管理局, 2002.
China Food and Drug Administration. YBB00142002, Guideline of Evaluating Compatibility between Pharmaceutical Packaging and Pharmaceuticals[S]. Beijing: China Food and Drug Administration, 2002.
- [17] 原国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)[M]. 北京: 原国家食品药品监督管理局, 2012.
China Food and Drug Administration. Technical Guidelines for the Research on the Compatibility of Chemical Medicine Injection and Plastic Packing Materials[M]. Beijing: China Food and Drug Administration, 2012.
- [18] 原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(试行)[M]. 北京: 原国家食品药品监督管理局, 2015.
China Food and Drug Administration. Technical Guidelines for the Research on the Compatibility of Chemical Medicine Injection and Glass Packing Container[M]. Beijing: China Food and Drug Administration, 2015.
- [19] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia 2020 (Part4)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
- [20] 陈蕾, 康笑博, 宋宗华, 等. 《中国药典》2020 年版第四部药用辅料和药包材标准体系概述[J]. 中国药品标准, 2020, 21(4): 307-312.
CHEN Lei, KANG Xiao-bo, SONG Zong-hua, et al. Standard System of the Pharmaceutical Excipients and Packaging Materials in the Chinese Pharmacopoeia 2020[J]. Drug Standards of China, 2020, 21(4): 307-312.
- [21] The U. S. Food and Drug Administration. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics [EB/OL]. (1999-07-21)[2021-01-22]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070551>.
- [22] The U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[EB/OL]. (2002-05-10)[2021-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070551>.
- [23] The U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [EB/OL]. (2002-07-11)[2021-01-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070575>.
- [24] United States Pharmacopeia Convention. United States Pharmacopoeia 40[M]. Washington D. C.: United States Pharmacopeia Convention, 2017.
- [25] European Medicines Agency. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials[EB/OL]. (2005-05-19)[2021-01-22]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448. 2005.
- [26] European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopoeia 9. 0[M]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2017.
- [27] 孙会敏, 李槭, 赵霞, 等. 注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究实验方法指南[J]. 中国药事, 2018, 32(9): 1189-1196.
SUN Hui-min, LI Yue, ZHAO Xia, et al. Technical Guidelines on Experimental Methods for the Compatibility between Injections and Pharmaceutical Glass Packaging Containers[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs. 2018, 32(9): 1189-1196.
- [28] Zhao Jian-xiu, VIRGINIE L, PAOLO M, et al. Glass Delamination: a Comparison of the Inner Surface Performance of Vials and Pre-filled Syringes[J]. The AAPS Journal, 2014, 15(6): 1398-1409.
- [29] 陈蓓, 张金云. 人免疫球蛋白内包装材料相容性研究[J]. 国际生物制品学杂志, 2017, 40(5): 232-236.
CHEN Bei, ZHANG Jin-yun. Primary Packaging Material Compatibility Study for Human Immunoglobulin[J]. International Journal of Biologicals, 2017, 40(5): 232-236.
- [30] EMANUEL G, DANIELE Z. Delamination Propensity of Pharmaceutical Glass Containers by Accelerated Testing with Different Extraction Media[J]. Pda Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 2012, 66(2): 116.
- [31] ALBERTO B, MICHELE P, ARIANNA F, et al. Complexing Agents and pH Influence on Chemical Durability of Type I Molded Glass Containers[J]. Pda Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 2017, 71(4): 306-316.
- [32] ALBERTO B, GIORGIA S, FRANCO B, et al. A Contribution to an Understanding of Complexing Agents and Salt Solutions Reaction Mechanism on Chemical Attack of Type I Molded Glass Containers[J]. Pda Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 2019, 73(6): 538-551.
- [33] 许雯雯, 孙震, 孙雨彤, 等. LPM3480392 注射液用中硼硅玻璃注射剂瓶的筛选研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(12): 1425-1433.
XU Wen-wen, SUN Zhen, SUN Yu-tong, et al. Screening of Medium Borosilicate Glass Vials for LPM3480392 Injection[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2020, 29(12): 1425-1433.
- [34] 张悦, 孙春萌, 涂家生. 药用注射剂与塑料包装材料的相容性研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(1): 19-23.
ZHANG Yue, SUN Chun-meng, TU Jia-sheng. Research Progress on Compatibility between Pharmaceutical Injections and Plastic Packaging Materials[J]. Journal of

- China Pharmaceutical University, 2020, 51(1): 19-23.
- [35] 宋岩珺, 蒲旭峰, 朱鹏, 等. 仿制药注射用帕瑞昔布钠包材相容性研究[J]. 药学研究, 2016, 35(4): 226-229.
- SONG Yan-jun, PU Xu-feng, ZHU Peng. Study on the Compatibility of Generic Drug -Parecoxib Sodium for Injection with its Packing Materials[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2016, 35(4): 226-229.
- [36] 任传杰, 李坤妮, 黄国英, 等. 不同棕色玻璃安瓿对盐酸氨溴索注射液光稳定性的影响[J]. 药学研究, 2015, 34(8): 461-463.
- REN Chuan-jie, LI Kun-wei, HUANG Guo-ying, et al. The Light Stability of Ambroxol Hydrochloride Injection under Different Brown Glass Ampoules Packaging[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2015, 34(8): 461-463.
- [37] 张波. 低硼硅玻璃安瓿、中性硼硅玻璃安瓿与碳酸氢钠注射液之间的关系[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(3): 386-287.
- ZHANG Bo. Relationship between Low Borosilicate Glass Ampoules, Neutral Borosilicate Glass Amoule with Sodium Bicarbonate Injection[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2012, 25(3): 386-287.
- [38] DENNIS J, CHERYL S, DIANE P, et al. Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2015, 69(1): 1-48.
- [39] 李烨, 张毅兰. 通过加速实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): 293-298.
- LI Ye, ZHANG Yi-lan. Delamination Propensity of Pharmaceutical Glass Containers Treated with Different Extraction Media by Accelerated Testing[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2015, 46(3): 293-298.
- [40] ICH Harmonised Guideline Q3D(R1). Guideline for Elemental Impurities[S].
- [41] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版(第一增补本)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia 2015 (The First Supplement)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015.
- [42] 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): 339-342.
- PAN Yun-xue, CHEN Cheng-fei, JIN Meng-na, et al. Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in Vacant Gelatin Capsules by ICP-MS[J]. Chinese Journal of Modern Apply Pharmacy, 2014, 31(3): 339-342.
- [43] 黄如兰, 张春华, 陈亮, 等. 微波消解—电感耦合等离子体质谱法测定脂肪乳注射液中硅元素[J]. 广东化工, 2016, 43(11): 37-38.
- HUANG Ru-lan, ZHANG Chun-hua, CHEN Liang, et al. Determination of Silicon Element in Fat Emulsion Injection Using Microwave Digestion and Inductive Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS)[J]. Guangdong Chemical Industry, 2016, 43(11): 37-38.
- [44] 赵泽馨, 张迪, 刘巧, 等. 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[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(12): 2214-2220.
- ZHAO Ze-xin, ZHANG Di, LIU Qiao, et al. 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[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2019, 39(12): 2214-2220.
- [45] 辛爱萍, 陈晓媛, 黄相辉, 等. 药用玻璃中有害金属在全氟辛烷中的溶出研究[J]. 化工管理, 2018(9): 101-102.
- XIN Ai-ping, CHEN Xiao-yuan, HUANG Xiang-hui, et al. Study on the Dissolution of Harmful Metal in Per-fluorooctane from Medicinal Glass[J]. Chemical Enterprise Management, 2018(9): 101-102.
- [46] 刘兴兰, 张向崇, 兰俊. 药用玻璃包装容器相容性实验中硅、硼迁移量测定的研究[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 2024-2027.
- LIU Xing-lan, ZHANG Xiang-chong, LAN Jun. Determination of Silicon and Boron Migration in Compatibility Experiment of Pharmaceutical Glass Container for Packaging[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(11): 2024-2027.
- [47] 唐健. 布洛芬注射液包材相容性研究中铅、镉、砷、锑的测定[J]. 化学分析计量, 2018, 27(2): 76-79.
- TANG Jian. Determination of Lead, Cadmium, Arsenic and Antimony in Ibuprofen Injection of Drug Compatibility Study[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2018, 27(2): 76-79.
- [48] 唐健, 朱晓蕾, 张厚森. 微波消解-ICP- AES 法测定布洛芬注射液包材相容性研究中微量元素含量[J]. 化学工程师, 2018(4): 30-32.
- TANG Jian, ZHU Xiao-lei, ZHANG Hou-sen. Determination of the Trace Elements in Ibuprofen Injection of the Compatibility Study on Packaging Materials by Microwave Digestion-ICP-AES[J]. Chemical Engineer, 2018(4): 30-32.
- [49] 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): 45-48.
- PAN Xu-en, ZHANG Yi-fang, ZHANG Chun-hua, et al. Evaluating Compatibility between Propofol Injection and Neutral Borosilicate Glass Ampoule[J]. China Measurement & Test, 2017, 43(5): 45-48.
- [50] 饶艳春, 余永红, 刘涛, 等. ICP-MS 测定门冬氨酸鸟氨酸注射液中多种元素迁移[J]. 中国药物评价, 2020, 37(4): 265-268.
- RAO Yan-chun, YU Yong-hong, LIU Tao. Determination of Element Migration in Aspartate Ornithine Injection by ICP-MS[J]. China Journal of Drug Evaluation, 2020, 37(4): 265-268.
- [51] 蒋煜, 马磊, 马玉楠, 等. 毒理学关注阈值在药物与包装系统相容性研究及评价中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(7): 946-951.
- JIANG Yu, MA Lei, MA Yu-nan, et al. Application of the Threshold of Toxicological Concern to the Research and Evaluation of the Compatibility of Drug Products and Container Systems[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2016, 47(7): 946-951.