

基于小儿消积止咳口服液包材变更的元素杂质安全性考察



姜明月^{1,2}, 王永刚^{1,2}, 曹继祥^{1,2}, 张 微^{1,2}, 范建伟^{1,2}, 苏瑞强^{1,2}

1. 鲁南厚普制药有限公司 (山东临沂 276006)
2. 鲁南制药集团股份有限公司经方与现代中药融合创新全国重点实验室 (山东临沂 276006)

【摘要】目的 采用电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS) 法测定药用复合膜包装的小儿消积止咳口服液中元素杂质含量并开展安全性评价, 为药品包材变更提供数据支持。**方法** 开展药用复合膜包装的小儿消积止咳口服液稳定性试验, 对比 0 个月样品中, 药用复合膜与原包材对应药液中元素杂质水平。将分析评价阈值 (AET) 与方法定量限作对比, 各试验点元素杂质的测定结果与每日最大暴露量 (PDE) 作对比, 评估检测方法的可行性及样品潜在安全风险。**结果** 本方法元素杂质定量限均低于 AET 值, 适合本品各元素杂质含量测定。0 个月样品中, 2 种包材包装的药液元素杂质含量基本一致, 2 组药液元素杂质含量无明显差异且均低于对应 PDE 值。稳定性试验各时间点检测结果也显示无明显增加趋势且均低于其对应的 PDE 值, 说明该包装材料可用于小儿消积止咳口服液。**结论** 药用复合膜和药液的相容性良好, 可作为该药品的包装材料使用。

【关键词】 小儿消积止咳口服液; 含量测定; 药用复合膜; 元素杂质; 包材变更

【中图分类号】 R284.1

【文献标识码】 A

Safety investigation on elemental impurities based on packaging material replacement of Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid

JIANG Mingyue^{1,2}, WANG Yonggang^{1,2}, CAO Jixiang^{1,2}, ZHANG Wei^{1,2}, FAN Jianwei^{1,2}, SU Ruiqiang^{1,2}

1. Lunan Houpu Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

2. National Key Laboratory of Fusion Innovation of Classical Formulas and Modern Traditional Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

Corresponding authors: FAN Jianwei, Email: lunanfanjianwei@163.com; SU Ruiqiang, Email: ruiqiangsu@163.com

【Abstract】Objective To determine elemental impurities in Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid packaged with pharmaceutical composite films by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) and conduct safety evaluation, to provide data support for the replacement of pharmaceutical packaging materials. **Methods** Stability tests were performed for Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid packaged with pharmaceutical composite films. The levels of elemental impurities

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605016

基金项目: 泰山产业领军人才工程专项 (tscx202312102); 山东省重点研发计划 (竞争性创新平台) 项目 (2024CXPT074)

通信作者: 范建伟, 博士, 正高级工程师, Email: lunanfanjianwei@163.com

苏瑞强, 硕士, 研究员, Email: ruiqiangsu@163.com

in the oral liquid at month 0 were compared between the new composite film packaging and the original packaging material. The limit of quantitation of the analytical method was compared with the analytical evaluation threshold (AET), and the determined elemental impurity contents at each test time point were compared with the permitted daily exposure (PDE), to evaluate the applicability of the detection method and potential safety risks of the samples. **Results** The limits of quantitation for all elemental impurities determined by this method were lower than the AET, indicating that the method is suitable for the determination of elemental impurities in the product. At month 0, the contents of elemental impurities in the oral liquid were basically consistent between the two types of packaging materials. No significant difference in elemental impurity levels was found between the two groups, and all test results were lower than the corresponding PDE values. Stability test results showed no obvious increasing trend in elemental impurities during the study period, with all values remaining below the corresponding PDE values, indicating that the composite film is suitable for packaging Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid. **Conclusion** The pharmaceutical composite film presents good compatibility with the oral liquid and can be used as the packaging material for this product.

【Keywords】 Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid; Content determination; Medicinal composite film; Elemental impurities; Packaging material replacement

药品内包装材料可分为玻璃类、塑料类、金属类等。其中玻璃类药包材又分为低硼硅、中硼硅、高硼硅、钠钙等材质。玻璃类药包材因其化学结构稳定,具有耐水、耐酸、耐碱等特性,常用于抗菌药物粉针剂、口服液、注射剂等多种药品的储存,已成为市场上主流的药用包装材料,其中低硼硅玻璃在中药口服液领域应用尤为普遍^[1-3]。然而任何材料均兼具优劣双属性,低硼玻璃亦存在明显不足,如成本较高、质量较大、不易携带、不方便服用,还可能产生胶塞穿刺落屑、炸裂纹与玻璃屑等风险,影响用药便利性及安全性^[3]。而塑料类药包材中具有复合结构的聚酯/铝/聚乙烯、双向拉伸聚丙烯/低密度聚乙烯等药用复合膜,具有高安全性、低成本等优势,对氧气、水蒸气、光线有良好阻隔性,可有效降低药物氧化、水解及光照降解风险,提升制剂稳定性^[1],同时可有效避免低硼玻璃的不足和风险,为口服液制剂提供了一种新的包装形式^[4]。现阶段市场上的药用复合膜大多用于固体制剂(胶囊、片剂等)、半固体制剂(软膏剂、凝胶剂等)等无需终端灭菌制剂的包装,尚无终端灭菌液体药品制剂使用的先例。因药用复合膜在生产、印刷过程中会用到含有危害人体健康的重金属印刷油墨^[5],这些元素杂质可能残留在药用复合膜中。中药口服液多为酸性体系,且成分复杂,可能促进药用复合膜中的元素杂质迁移至

药品中,影响用药安全^[6]。同时,根据《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》^[7],药用复合膜用于终端灭菌液体制剂的包装属于包材的新用途,需开展相溶性研究,而元素杂质的安全性评价是相溶性研究的重要部分,故在包材变更研究中,对元素杂质的安全性评价是极其重要的一部分^[8]。

小儿消积止咳口服液已完成包装材料变更,包装由低硼硅玻璃替换为药用复合膜,并实现工业化生产,为国内首个完成该包材变更的中药品种。伴随制药科学技术的发展,液体制剂包材从低硼硅玻璃转换成药用复合膜,或将成为行业发展趋势。基于此,课题组拟模块化整理相溶性研究的全套资料,为终端灭菌液体制剂从低硼硅玻璃转换成药用复合膜的包材变更工作提供翔实可参考的研究依据。本研究重点梳理资料中元素杂质相关内容,通过稳定性试验,采用《中国药典》收录的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法^[9]测定各时间节点药液中元素杂质含量,计算分析评价阈值(analytical evaluation threshold, AET)并与方法定量限作对比,各试验点元素杂质的测定结果与允许日暴露量(permitted daily exposure, PDE)作对比,评估检测方法的可行性及样品潜在安全风险,为终端灭菌液体制剂包材变更后的元素杂质安全性评价提供数据支撑与技术参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 7700电感耦合等离子体质谱仪(美国安捷伦科技有限公司); MARS 6 CLASSIC微波消解仪(美国CEM公司); 09C20赶酸器(上海博通化学科技有限公司); Milli-Q Advantage A10超纯水系统(美国密理博公司)。

1.2 主要药品与试剂

铝(Al)标准液(批号: 182017-3)、砷(As)标准液(批号: 183030-1)、锑(Sb)标准液(批号: 183022-2)、铅(Pb)标准液(批号: 183046-2)、镉(Cd)标准液(批号: 183012-2)、铬(Cr)标准液(批号: 182010-5)、镍(Ni)标准液(批号: 189047-2)、锌(Zn)标准液(批号: 183050-1)、钡(Ba)标准液(批号: 182014-1)、钴(Co)标准液(批号: 182017-372-2)、钒(V)标准液(批号: 175014-2)、汞(Hg)标准液(批号: 179019-2)、金(Au)标准液(批号: 178016-1)的规格均为50 mL/瓶, 含量均为1 000 $\mu\text{g/mL}$, 均由国家有色金属及电子材料分析测试中心提供; 5-220MKBY2 ICP-MS内标混合液(美国安捷伦科技有限公司); 硝酸(美国赛默飞世尔科技, 批号: 1553723, 纯度>68%); 小儿消积止咳口服液[鲁南厚普制药有限公司, 批号: 20181101、20181102、20181103, 规格: 10 mL/袋, 采用药用复合膜(材质: 聚酯/铝/流延聚丙烯)包装; 批号: 04191023、04191053、04191083, 规格: 10 mL/瓶, 采用口服液瓶(材质: 低硼硅玻璃管制口服液体瓶)包装]。

2 方法与结果

2.1 微波消解仪工作条件及ICP-MS工作条件

仪器功率: 800 W; 0~5 min升温至120 $^{\circ}\text{C}$, 保温3 min; 8~11 min升温至150 $^{\circ}\text{C}$, 保温3 min; 14~18 min升温至180 $^{\circ}\text{C}$, 保温20 min。

射频功率: 1 550 W; 载气流量: 1.09 L/min; 冷却气流量: 14.5 L/min; 辅助气流量: 1.0 L/min; 碰撞反应气流量: 氦(He), 4.5 mL/min。

蠕动泵转速: 0.15 r/s; 雾化器类型: 同心石英雾化器; 雾化室温度: 2 $^{\circ}\text{C}$; 采样锥: Ni, 1.0 mm; 截取锥: Ni, 0.4 mm; 采样深度: 10.0 mm; 采样

间隔: 105 s。

扫描模式: 跳峰扫描; 分析模式: 定量, 重复3次; 积分时间: 0.10 s, 见表1。

表1 监测质量数

Table 1. Monitoring quality data

元素杂质	质量数	模式
Al	27	He
V	51	He
Cr	52	He
Co	59	He
Ni	60	He
Zn	66	He
As	75	He
Cd	111	He
Sb	121	He
Ba	137	He
Hg	201	He
Pb	208	He
钪(Sc, 内标)	45	He
锗(Ge, 内标)	72	He
铑(Rh, 内标)	103	He

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液与内标溶液

分别精密吸取Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg标准液适量, 加2%硝酸(含Au 200 $\mu\text{g/L}$)稀释至以下浓度(Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V浓度均为2、5、10、20、50、100、200、400、800 ng/mL, Hg浓度为0.02、0.05、0.10、0.20、0.50、1、2、4、6 ng/mL), 即得系列对照品溶液。精密量取内标混合液适量, 用2%硝酸溶液稀释至500 ng/mL, 即为混合内标溶液。

2.2.2 供试品溶液与空白溶液

取样品5袋(批号: 20181101), 合并药液, 摇匀, 制得待测液。精密量取待测液0.5 mL至消解管中, 加入9.5 mL浓硝酸, 经微波消解后, 将消解管置于赶酸器中于110 $^{\circ}\text{C}$ 赶酸, 待到剩余液体量约为1 mL时, 用2%硝酸(含Au 200 $\mu\text{g/L}$)多次洗涤消解管并定容至10 mL, 即得供试品溶液。同法不加样品制备空白溶液。

2.3 供试品溶液的测定

供试品溶液采用ICP-MS法按“2.1”项下条件测定, 按标准曲线法计算供试品溶液中Al、

As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg 元素杂质的浓度，并扣除空白溶液浓度。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性范围

取对照品溶液进样，以元素杂质浓度 (X , ng/mL) 为横坐标，对照品与相应内标元素响应值的比率 (Y) 为纵坐标，绘制标准曲线并拟合线性方程，结果见表2，表明各元素杂质线性关系良好。

表2 各元素杂质线性关系
Table 2. Linear relationships of various elemental impurities

杂质元素	线性方程	r	线性范围 (ng/mL)
Al	$Y=0.0023X+0.0040$	0.9999	2~800
As	$Y=0.0110X+0.0023$	1.0000	2~800
Sb	$Y=0.0075X+1.8727 \times 10^{-4}$	0.9999	2~800
Pb	$Y=0.0104X+6.3953 \times 10^{-4}$	0.9999	2~800
Cd	$Y=0.0037X+3.6112 \times 10^{-5}$	0.9999	2~800
Cr	$Y=0.0744X+0.0196$	0.9999	2~800
Ni	$Y=0.0356X+0.3025$	1.0000	2~800
Zn	$Y=0.0234X+0.0080$	1.0000	2~800
Ba	$Y=4.4732 \times 10^{-4}X+9.6110 \times 10^{-6}$	0.9999	2~800
Co	$Y=0.1265X+0.0044$	0.9999	2~800
V	$Y=0.0515X+3.1039 \times 10^{-4}$	0.9999	2~800
Hg	$Y=0.0012X+2.0848 \times 10^{-5}$	0.9995	0.02~6

2.4.2 精密度试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液，其中Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V浓度为100 ng/mL，Hg浓度为1 ng/mL，连续进样6次，记录测定浓度。结果Hg的平均测定值为1.13 ng/mL，RSD为4.85% ($n=6$)；其他元素杂质的平均测定值为98.08~100.70 ng/mL，RSD为0.52%~2.79% ($n=6$)，表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验

取同一样品 (批号：20181101)，照“2.2.2”项下方法平行制备6份供试品溶液，测定各元素杂质浓度，结果Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg重复测定均值依次为43.56、7.44、0.43、1.73、0.13、8.96、19.25、142.99、4.00、2.51、0.45、0.15 ng/mL；其中Al、Ni、Zn的RSD分别为2.88%、3.81%、8.14%、3.88%、12.89%、1.21%、2.86%、2.79%、4.33%、3.01%、

5.70%、34.18% ($n=6$)，表明该方法重复性良好。

2.4.4 加样回收率试验

取样品5袋 (批号：20181101)，合并药液并摇匀，精密量取0.5 mL置于消解管中，分别精密加入对照品溶液 (Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V浓度为10 000 ng/mL，Hg浓度为100 ng/mL的混合对照液)，再加入9.5 mL浓硝酸，经微波消解后，于赶酸器中110 °C赶酸。待到剩余液体量约为1 mL时，用2%硝酸 (含Au 200 μg/L) 多次洗涤消解管并定容至10 mL。根据各元素杂质PDE限度要求确定加标梯度，分别设置低、中、高3个加标水平进行加样回收率验证：Al、Zn、Ba加标浓度为100、200、400 ng/mL；V、Co、As、Cd、Sb、Pb加标浓度为2、5、10 ng/mL；Cr、Ni加标浓度为5、10、20 ng/mL；Hg加标浓度为1、2、4 ng/mL。每个梯度照“2.2.2”项下方法平行制备3份，按“2.1”项下条件进样测定，结果Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg的平均回收率依次为102.30%、97.82%、82.53%、90.95%、95.99%、96.05%、93.60%、91.33%、99.08%、91.59%、95.10%、77.82%，对应的RSD依次为5.20%、9.12%、2.85%、4.22%、5.21%、3.71%、6.87%、3.89%、2.14%、5.74%、6.37%、5.65% ($n=9$)。加标样品中各元素杂质浓度均处于标准曲线范围内，各元素杂质平均回收率为77.82%~102.30%，表明该方法的准确度较高。

2.4.5 稳定性考察

(1) 对照品溶液稳定性：取“2.2.1”项下混合对照品溶液，其中Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V浓度为100 ng/mL，Hg浓度为1 ng/mL，按“2.1”项下条件，分别在0、2.5、5.5、7 h进样，测定各元素杂质的浓度。结果Al、As、Sb、Pb、Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg各元素杂质浓度分别为101.35、99.02、98.47、101.72、99.14、96.82、90.42、99.03、98.57、98.90、97.85、0.99 ng/mL，RSD分别为2.71%、1.54%、2.20%、2.82%、1.71%、0.71%、2.10%、0.42%、2.41%、0.69%、1.61%、7.73% ($n=4$)，表明该对照品溶液配制后7 h内性质稳定。

(2) 供试品溶液稳定性：取“2.2.2”项下供试品溶液，按“2.1”项下条件，分别于0、1、3.5 h进样测定杂质浓度，结果Al、As、Sb、Pb、

Cd、Cr、Ni、Zn、Ba、Co、V、Hg 各元素杂质浓度依次为 45.42、7.59、0.41、1.04、0.05、9.10、14.13、130.15、3.91、1.89、0.30、0.35 ng/mL；Al、Ni、Zn 的 RSD 分别为 2.54%、2.08%、1.64% (n=3)，表明供试品溶液在 3.5 h 内稳定性良好。

2.4.6 检出限及定量限

取“2.2.2”项下空白溶液，按“2.1”项下条件进样测定 11 次，结果见表 3。

表 3 各元素杂质测定方法检出限及定量限结果

Table 3. Determination results of limit of detection and limit of quantification for elemental impurity test methods

元素杂质	检出限 (ng/mL)	方法检出限 (μg/袋)	方法定量限 (μg/袋)
Al	1.104	0.221	0.736
V	0.016	0.003	0.010
Cr	0.076	0.015	0.050
Co	0.022	0.004	0.015
Ni	0.724	0.145	0.482
Zn	0.196	0.039	0.130
As	0.200	0.040	0.134
Cd	0.017	0.003	0.012
Sb	0.022	0.004	0.015
Ba	0.064	0.013	0.043
Hg	0.027	0.005	0.018
Pb	0.022	0.004	0.015

2.5 AET 的计算

参考小儿消积止咳口服液说明书的使用量（最大日用剂量均按照 6 袋计算），根据文献^[10-12]规定的相关元素杂质 PDE 值，按以下公式计算 AET 值：

$AET (\mu\text{g}/\text{袋}) = PDE (\mu\text{g}/\text{d}) / \text{每日最大服用量 (袋)}$

结果见表 4，对比各元素杂质的方法定量限，均低于 AET 值，此法可用于各元素杂质含量测定。

2.6 稳定性试验中元素杂质的含量测定及安全性评估结果

取药用复合膜包装的 3 批样品（批号：20181101、20181102、20181103）进行稳定性考察。按照文献^[13]方法，加速试验条件：温度 (40 ± 2) °C，相对湿度 (25 ± 5) %；长期试验条件：温度 (25 ± 2) °C，相对湿度 (40 ± 5) %。考察时间点分别为 0 个月、加速 3 个月

和 6 个月，长期 6、12、18、24、27 个月。同时对原包装 0 个月的 3 批药品（批号：04191023、04191053、04191083）进行含量测定；若测定结果扣除空白后为 0 或为负值，均按照检出限浓度计算含量，报告结果为小于该检测线的含量值，并将测定结果换算成 μg/袋。结果见表 5~表 8。

表 4 各元素杂质的 AET 值计算结果

Table 4. Calculation results of AET values for each elemental impurity

元素杂质	PDE (μg/d)	AET (μg/袋)	方法定量限 (μg/袋)
Al*	1 400	233.33	0.736
V	100	16.67	0.010
Cr	11 000	1 833.33	0.050
Co	50	8.33	0.015
Ni	200	33.33	0.482
Zn	1 300	216.67	0.130
As	15	2.50	0.134
Cd	5	0.83	0.012
Sb	1 200	200.00	0.015
Ba	1 400	233.33	0.043
Hg	30	5.00	0.018
Pb	5	0.83	0.015

注：*PDE 值参照 Ba 元素。

表 5 0 个月原包装药品中元素杂质测定结果 (μg/d)

Table 5. Determination results of elemental impurities in original pharmaceuticals packaging at 0 month (μg/d)

元素杂质	批号		
	04191023	04191053	04191083
Al	65.16	66.24	79.32
V	0.48	0.48	0.60
Cr	9.78	9.90	9.24
Co	3.36	3.18	3.72
Ni	18.90	27.12	24.18
Zn	144.24	128.22	138.90
As	9.18	9.00	9.60
Cd	0.06	0.03	0.06
Sb	0.18	0.18	0.18
Ba	15.06	13.86	14.04
Hg	0.06	0.06	0.02
Pb	1.02	0.84	0.84

表6 药用复合膜包装2018101批样品加速、长期试验元素杂质测定结果

Table 6. Determination results of elemental impurities in batch 2018101 samples packaged with medicinal composite film under accelerated and long-term stability tests

元素杂质	杂质含量 (μg/d)							
	0个月	加速3个月	加速6个月	长期6个月	长期12个月	长期18个月	长期24个月	长期27个月
Al	50.28	57.54	53.94	53.64	52.26	54.18	51.24	51.66
V	0.36	0.42	0.42	0.36	0.36	0.42	0.36	0.24
Cr	10.80	12.78	10.80	10.56	11.22	10.80	10.68	10.62
Co	2.28	2.58	2.46	2.88	2.76	2.94	2.82	2.64
Ni	16.86	18.30	17.22	18.84	15.60	18.78	15.72	14.34
Zn	154.62	174.06	176.40	177.42	164.34	177.42	181.08	160.62
As	8.46	9.06	9.06	10.74	9.54	9.90	9.60	9.30
Cd	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.02
Sb	0.36	0.24	0.18	0.24	0.72	0.30	0.24	0.24
Ba	4.62	5.16	4.92	4.38	3.84	3.72	3.84	3.48
Hg	0.48	0.18	0.12	0.12	0.48	0.06	0.18	0.54
Pb	1.20	1.32	1.32	1.20	1.14	1.26	1.20	0.90

表7 药用复合膜包装2018102批样品加速、长期试验元素杂质测定结果

Table 7. Determination results of elemental impurities in batch 2018102 samples packaged with medicinal composite film under accelerated and long-term stability tests

元素杂质	杂质含量 (μg/d)							
	0个月	加速3个月	加速6个月	长期6个月	长期12个月	长期18个月	长期24个月	长期27个月
Al	56.70	55.92	39.90	57.36	54.54	54.24	45.78	54.00
V	0.36	0.30	0.30	0.36	0.36	0.36	0.36	0.30
Cr	11.34	11.64	10.08	9.90	11.46	11.40	11.34	9.66
Co	2.34	2.34	2.22	2.76	2.76	2.82	2.82	2.64
Ni	16.92	16.98	15.96	18.66	15.78	17.34	15.78	14.70
Zn	160.50	148.62	151.80	166.14	153.66	170.94	175.56	156.54
As	9.00	9.18	9.36	9.18	9.78	10.38	9.90	9.66
Cd	0.06	<0.018	<0.018	0.06	0.06	0.00	0.00	0.02
Sb	0.18	0.12	0.12	0.18	0.96	0.24	0.30	0.18
Ba	4.74	4.98	4.44	4.50	3.90	4.08	3.72	3.66
Hg	0.06	0.06	0.12	0.12	0.24	0.06	0.12	0.48
Pb	1.32	1.02	1.08	1.32	1.02	1.26	1.14	0.90

表8 药用复合膜包装2018103批样品加速、长期试验元素杂质测定结果

Table 8. Determination results of elemental impurities in batch 2018103 samples packaged with medicinal composite film under accelerated and long-term stability tests

元素杂质	杂质含量 (μg/d)							
	0个月	加速3个月	加速6个月	长期6个月	长期12个月	长期18个月	长期24个月	长期27个月
Al	46.62	45.60	43.56	53.76	60.00	51.90	48.96	45.54
V	0.30	0.30	0.30	0.36	0.36	0.36	0.30	0.24
Cr	10.50	10.74	10.02	9.84	11.58	12.78	11.04	10.62
Co	2.28	2.40	2.16	2.82	2.64	2.94	2.76	2.64
Ni	17.04	17.58	15.78	20.58	15.60	18.18	15.60	14.10
Zn	158.28	166.38	153.66	168.78	160.56	176.34	175.26	155.88
As	8.64	9.66	8.94	10.14	9.36	9.60	10.02	8.58
Cd	0.06	<0.018	<0.018	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Sb	0.18	0.48	0.12	0.18	0.60	0.24	0.24	0.18
Ba	4.26	4.80	4.26	4.32	3.90	3.96	3.72	3.24
Hg	0.06	0.06	0.30	0.30	0.24	0.06	0.18	0.60
Pb	1.20	1.08	0.84	1.14	1.08	1.26	1.08	0.90

结果表明, 药用复合膜包装与原包装的各元素杂质含量接近, 且按每日最大用量换算均低于对应的 PDE 值。稳定性考察结果显示, 考察期间各元素杂质含量无明显波动, 按每日最大用量换算始终低于对应的 PDE 值。

3 讨论

本研究采用 ICP-MS 法测定药液中元素杂质的含量, 结果各元素杂质的方法定量限均低于 AET 值, 表明此法可用于各元素杂质含量测定。结合两种包材的 0 个月的测定结果与药用复合膜包装的稳定性考察结果可知, 样品中各元素杂质含量随时间变化较小, 且药液中元素杂质总量按每日最大用量换算均低于 PDE 值, 安全性风险小, 包装材料与药品具有相容性^[14-17], 提示药用复合膜包材可以用于小儿消积止咳口服液包装。其中硝酸中加入 Au 元素是为了抑制 Hg⁺氧化为 Hg, 防止 Hg 挥发及在容器表面吸附, 影响含量测定的准确性。

虽然小儿消积止咳口服液的包材变更已成功获批, 但仍存在可完善空间。例如, 后续研究可增加对饮片、提取液、浓缩液、中间体以及罐装前供配液等样品中元素杂质的含量测定, 全程跟踪元素杂质的转移规律, 排除来源于中药制剂原料及生产管路等途径的元素杂质, 以便更好分析复合膜中元素杂质向药液中的转移情况。同时, 对比原包材与新包材的试验应优先采用同一批次的药液; 如条件允许, 还可增加变更前后的样品的批次数量, 采用单因素方差分析等检验方法来确定变更前后的数据、稳定性数据是否具有显著性差异。本研究可为此类包材变更工作提供完整的研究思路、框架体系与核心研究内容。而元素杂质检测种类等具体研究细节, 需结合复合膜、药液及各种辅料中所含的元素杂质类型进一步明确与确定。

后续可整合梳理相容性研究全套资料包括复合膜中粘胶剂水解物 1,6-己二胺的迁移试验、复合膜中挥发性溶剂残留的迁移试验、复合膜包装袋稳定性试验等研究内容, 为需要终端灭菌的液体药品制剂的包材变更提供科学依据与参考。

参考文献

1 原国家食品药品监督管理总局. 国家药包材标准 (2015 年版) [S/OL]. (2015-08-11) [2026-03-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/>

<directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypbzhgg/20150811120001744.html>.

2 李槌, 杨锐, 赵霞, 等. 药用棕色中硼硅玻璃安瓿与吸入用盐酸氨溴索溶液的相容性研究[J]. 中南药学, 2024, 22 (9): 2337-2342. [Li Y, Yang R, Zhao X, et al. Compatibility study between pharmaceutical brown borosilicate glass ampoules and inhalation ambroxol hydrochloride solution[J]. Central South Pharmacy, 2024, 22(9): 2337-2342.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2024.09.013.

3 李朝圆, 李秀英, 贺一峰, 等. 医药包装用玻璃材料的研究进展[J]. 陶瓷学报, 2023, 44 (6): 1103-1115. [Li CY, Li XY, He YF, et al. Research progress of glass materials for pharmaceutical packaging[J]. Journal of Ceramics, 2023, 44(6): 1103-1115.] DOI: 10.13957/j.cnki.txcb.2023.06.005.

4 成婕, 蒲小聪, 张罗红, 等. UPLC-MS/MS 法筛查口服液体内药用复合膜中 12 种常见抗氧化剂[J]. 包装工程, 2024, 45 (11): 226-233. [Cheng J, Pu XC, Zhang LH, et al. Screening of 12 common antioxidants in oral liquid pharmaceutical composite films by UPLC-MS/MS[J]. Packaging Engineering, 2024, 45(11): 226-233.] DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2024.11.027.

5 苏传健, 张黎明. 食品包装印刷油墨存在的安全隐患及控制[J]. 中国印刷物资商情, 2006(10): 54-56. [Su CJ, Zhang LM. Potential safety hazards and control of printing inks for food packaging [J]. China Print Material Market, 2006(10): 54-56.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=m07J8nP_wChZ0KDIV18FHcooAkk7Q55eHA1ei28PnuJBNwvoutJwNPX_YIPSOtRsK51p5YUbmHOA6rbOY9WXkINzAPM80eJlg3qd1slZ0dzc1TAAJohq8JFhQ-AP8emZMvApgNN4cXsJbKUKXuXNa2n20AljD1yvED9J6pGudhVrwIjwy41dw==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.

6 洪燕, 游媛, 刘宁, 等. 药用复合膜原料膜及添加物体外细胞毒性研究[J]. 药品评价, 2022, 19 (15): 908-911. [Hong Y, You Y, Liu N, et al. *In vitro* cytotoxicity study on raw films and additives of pharmaceutical composite films[J]. Drug Evaluation, 2022, 19(15): 908-911.] DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.15.04.

7 国家药品监督管理局. 关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告(2016 年第 134 号)[EB/OL]. (2016-08-10) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/a47e8bc225207265224cf494e0d98aa5>.

8 国家药品监督管理局. 原料药、药用辅料及药包材与药品制剂共同审评审批管理规定[EB/OL]. (2018-11-19) [2026-03-12]. http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylq/201811/20181119_537777.html.

9 中国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 73-79.

10 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2012-09-05) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.

11 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH). 元素杂质指导原则: Q3D(R2)[R/OL]. (2006-12-30) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4942097ca4b8868971a5c24bb0b5ae8>.

12 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射剂包装

- 系统密封性研究技术指南(试行)》和《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》的通告(2020年第33号)[EB/OL]. (2010-10-21) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.
- 13 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则 [R/OL]. (2012-09-05) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a941d23017df025ec84043d9784e9baf>.
- 14 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 等. 《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》解读——提取迁移试验方法设计[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(15): 1738-1742. [Jiang Y, Ma YN, Huo XM, et al. Interpretation of *Guideline for Compatibility Study Between Chemical Injection and Plastic Packaging Materials: design of extraction and migration test* [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2014, 23(15): 1738-1742.] DOI: [10.20251/j.cnki.1003-3734.2014.15.005](https://doi.org/10.20251/j.cnki.1003-3734.2014.15.005).
- 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]. (2017-06-12) [2026-03-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
- 16 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准食品接触材料及制品用添加剂使用标准: GB 9685-2016 [S]. 2016.
- 17 国家药品监督管理局. 医疗器械生物学评价第18部分: 风险管理过程中医疗器械材料的化学表征: GB/T 16886.18-2023[S]. 2023.
- 收稿日期: 2026年05月08日 修回日期: 2026年06月12日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡