

塑料型喷雾剂泵目标元素测定方法的研究

陈雪帆^{1,2}, 施咨含^{1,2}

(1. 浙江工业大学 绿色制药协同创新中心, 杭州 310014;

2. 教育部重点实验室 浙江省制药工程重点实验室, 杭州 310014)

摘要: **目的** 建立塑料型喷雾剂泵中 12 种元素的电感耦合等离子质谱 (ICP-MS) 测定方法, 并用于测定盐酸羟甲唑啉喷雾剂中的元素含量。**方法** 采用微波消解法进行样品前处理, 使用 ICP-MS 法测定塑料型喷雾剂泵中硼、铝、钛、铬、锰、铁、锌、镍、砷、钼、镉、铅等 12 种元素含量。**结果** 每个元素在 0~500 ng/mL 浓度范围内线性良好, 相关系数 r 均大于 0.99, 检测限为 0.02~1.71 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 各元素的加标回收率为 92.62%~113.82%, 相对标准偏差 (RSD) 为 0.64%~3.41%。采用本方法测定盐酸羟甲唑啉喷雾剂, 研究在加速条件下喷雾剂中元素的含量迁移变化, 结果为各元素含量均未超过浓度限度。**结论** 本方法前处理简便、方法准确、灵敏度较高, 能够高效快速地测定塑料型喷雾剂泵中元素的含量。

关键词: 喷雾剂泵; 电感耦合等离子质谱; 微波消解法; 元素测定

中图分类号: TB484; O657.63 文献标识码: A 文章编号: 1001-3563(2023)21-0267-06

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2023.21.033

Determination Method of Elements in Plastic Spray Pump

CHEN Xue-fan^{1,2}, SHI Zi-han^{1,2}

(1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Key Laboratory of Pharmaceutical Engineering of Zhejiang Province, Key Laboratory of Ministry of Education, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: The work aims to establish an ICP-MS method to detect 12 elements in plastic spray pump, and determine the contents of elements in hydroxymethazoline hydrochloride spray. The method of microwave digestion was used for sample pretreatment, and 12 elements including boron, aluminum, titanium, chromium, manganese, iron, zinc, nickel, arsenic, molybdenum, cadmium and lead in plastic spray pump were tested by ICP-MS. For each element, there was a favorable linearity in the range of 0-500 ng/mL with the correlation coefficients $r > 0.99$. The detection limit of this method was 0.02-1.71 $\mu\text{g}/\text{kg}$, the rate of recovery was 92.62%-113.82% and the relative standard deviation (RSD) was 0.64%-3.41%. At the same time, with hydroxymethazoline hydrochloride spray as an example, the content migration of elements in the spray was studied under the condition of acceleration, and the results showed that all elements did not exceed the concentration limit. This method established in this work is convenient for sample pretreatment, accurate and highly sensitive and can determine the contents of 12 elements in plastic spray pump rapidly and efficiently.

KEY WORDS: spray pump; inductively coupled plasma-mass spectrometry; microwave digestion method; element analysis

喷雾剂是一种将药物装在喷雾剂泵中,在使用时利用手动泵压力、高压气体等方式将喷雾剂泵中的药物以喷雾状喷出的制剂,通常用于肺部吸入、腔道黏膜吸收及皮肤吸收等给药方式。近年来,随着喷雾剂泵设计装置和材料的不断改进和完善,其制备工艺也日渐成熟,被广泛地应用于临床。鼻腔喷雾剂可用于治疗鼻腔的充血、过敏等,如盐酸氮卓斯汀鼻喷剂^[1]等药物,此外鼻上皮组织作为呼吸道病毒感染的关键入口,是预防和治疗干预的重要靶点,如 Bentrío 这种新开发的鼻喷雾剂,可用于对抗 SARS-CoV-2 及其 Delta 变体感染^[2],这对当下新冠病毒的治疗也具有重要的意义。口腔喷雾剂可用于抗菌、除臭、治疗口腔疾病,还可用作全身治疗,如用于治疗心血管疾病的硝酸甘油舌下喷雾剂(NitroMist)、治疗糖尿病的胰岛素口腔喷雾剂(Oral-Lyn^[3])。此外还有体表喷雾剂,如某些局麻药物(如利多卡因喷雾剂^[4])、抗菌药物^[5]、跌打损伤药物(如云南白药喷雾剂)等。

喷雾剂作为一种传统的给药方式,具有生物利用率高、副作用小、起效快、使用方便、依从性好等特点,如鼻喷雾剂给药快速、无创,可防止血管注射给药出现的意外^[6]。根据《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》^[7]中的风险分级,鼻喷雾剂属于高风险制剂,因此有必要对喷雾剂进行药物包装材料的相容性研究。本课题采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)对喷雾剂泵中 12 种元素杂质进行考察研究。ICP-MS 法具有极高的检测灵敏度^[8-11],最低能在 10⁻¹² 级水平快速、准确地进行多元素分析,已成为一种常用的元素杂质分析方法。样品的前处理方法通常有回流法^[12]、索氏回流法^[13]、微波辅助提取法^[14-15]、微波消解法^[16-17]、超临界流体提取法^[18-20]等,其中微波消解法具有操作简便、自动化程度高、耗时短、耗酸量较小的特点,常用于测定元素含量时样品的前处理方法。ICH Q3D 中根据元素的毒性(PDE)^[21-22]及其在药品中出现的可能性,将元素杂质分为 3 类,结合该分类以及盐酸羟甲唑啉喷雾剂生产工艺和制备流程,确定包装材料的相容性,以研究上述 12 种元素杂质。经对样品进行提取试验,从结果中可以看出除 Al、Cr、Fe、Ni 元素有浸出外,其他元素均未检出。对样品进行浸出迁移试验,结

果通过每日允许最大暴露量(PDE)进行评估,若浸出物含量低于 PDE,则可认为浸出物的量不会改变药品的有效性以及安全性,包装材料与药品具有相容性。通过与相关的法规指南所规定的 PDE 比较可知,12 种元素均未超过浓度限度。加速条件试验结果表明,各元素在加速条件下元素迁移较小,说明该塑料型喷雾剂泵与盐酸羟甲唑啉溶液的稳定性良好。

1 试验

1.1 仪器和试剂

主要仪器:Agilent 7900 电感耦合等离子体质谱仪,安捷伦科技有限公司;Mars6 微波消解仪,美国 CEM 公司;XS205Du 型天平,梅特勒-托利多国际有限公司;Milli-Q Advantage A10 纯水机,密理博有限公司;BHW09C20 型赶酸器,易晨仪器有限公司;KBF P 720 型稳定性试验箱,宾德环境试验设备有限公司。

主要试剂:体积分数为 68%~70%的硝酸,赛默飞世尔科技有限公司;浓硫酸,西陇化工股份有限公司。试验用器皿均用体积分数为 10%的硝酸浸泡过夜,用超纯水冲洗后备用。

标准品:铅标准溶液(100 μg/mL)、镍标准溶液(1 000 μg/mL)、钛标准溶液(10 000 g/mL)、硼标准溶液(10 000 μg/mL),百灵威科技有限公司;铬标准溶液(1 000 μg/mL)、镉标准溶液(1 000 μg/mL)、铅标准溶液(1 000 μg/mL)、锰标准溶液(1 000 μg/mL)、砷标准溶液(1 000 μg/mL)、锌标准溶液(1 000 μg/mL),中国计量科学院;铝标准溶液(1 000 μg/mL)、铁标准溶液(1 000 μg/mL)、钕标准溶液(1 000 μg/mL),上海阿拉丁生物科技股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 仪器条件

1.2.1.1 ICP-MS 参数

选择合适的 ICP-MS 仪器参数进行试验,见表 1。

1.2.1.2 微波消解仪参数

选择合适的微波消解参数对样品进行消解试验,见表 2。

表 1 ICP-MS 参数
Tab.1 ICP-MS parameters

模式	射频功率/W	采样深度/mm	载气流速/(L·min ⁻¹)	Omega 偏振电压/V	氦气流速/(mL·min ⁻¹)	OctP 偏振电压/V
No Gas	1 550	8	1.07	-90	0	-8
He	1 550	8	1.07	-95	4.3	-18

注: B 元素在 No Gas 模式下检测,其余元素在 He 模式下检测。

表 2 微波消解仪参数
Tab.2 Parameters of microwave digester

步骤	起始 温度/°C	升温 时间/min	到达 温度/°C	保持 时间/min
1	30	15	150	10
2	150	15	210	20
3	210	15	30	

1.2.2 溶液的制备

1.2.2.1 元素贮备液的制备

精密量取铝、铬、锰、铁、镍、锌、砷、镉、铅标准溶液各 100 μL , 硼、钛标准溶液各 10 μL , 钼标准溶液 1 mL 于 100 mL 量瓶中, 加体积分数为 0.5% 的 HNO_3 溶液稀释至刻度, 摇匀。

1.2.2.2 线性标准溶液的制备

精密量取元素贮备液 0、0.1、0.5、1.0、5.0 mL 至 10 mL 量瓶中, 加体积分数为 0.5% 的 HNO_3 溶液稀释至刻度, 摇匀, 每 1 mL 分别含上述元素各 0、10、50、100、500 ng。

1.2.2.3 内标溶液的制备

精密量取钪标准溶液 25 μL 至 50 mL 量瓶中, 加体积分数为 0.5% 的 HNO_3 溶液稀释至刻度, 摇匀。

1.2.2.4 供试品溶液的制备

将塑料型喷雾剂泵材料剪碎, 清洗干净, 滤纸吸干后, 取 0.05 g, 精密称定, 置聚四氟乙烯罐中, 加入 HNO_3 4 mL、 H_2SO_4 1 mL, 于微波消解仪中照 1.2.1.2 节中程序进行消化。待样品完全消解后, 将聚四氟乙烯罐置于赶酸器上, 然后在 150 $^{\circ}\text{C}$ 加热 1 h 去除酸液。待罐中溶液近干后, 用水冲洗聚四氟乙烯罐, 将洗液并入至 25 mL 量瓶中, 并用水稀释至刻度, 摇匀。同法制备试剂空白溶液。

1.2.3 标准曲线

用 ICP-MS 仪对上述系列标准溶液进行测定, 以各元素质量浓度 ($\mu\text{g/L}$) 为横坐标 (x)、对应的离子净强度比值为纵坐标 (y) 进行回归, 得到各元素的标准曲线方程和相关线性系数, 如表 3 所示。

1.2.4 检测限与定量限

使用 ICP-MS 仪对空白溶液平行测定 11 次, 以测定结果的 3 倍标准偏差所对应的浓度值作为各元素的检出限, 以测定结果的 10 倍标准偏差所对应的浓度值作为各元素的定量限, 结果见表 3。

1.2.5 重复性和精密度试验

取样品 (批号为 20411-1) 按照 1.2.2.4 节方法平行制备 6 份供试品溶液作为重复性试验用供试品溶液; 另取线性标准溶液 (100 ng/mL) 重复测定 6 次作为精密度试验用供试品溶液。

1.2.6 加标回收率试验

取样品 0.05 g 各 9 份, 精密称定, 置于聚四氟乙

烯罐中, 加入 HNO_3 4 mL、 H_2SO_4 1 mL, 照 1.2.1.2 节方法进行消解, 待样品完全消解后, 将聚四氟乙烯罐置于赶酸器上, 然后在 150 $^{\circ}\text{C}$ 加热 1 h 去除酸液。待罐中溶液近干后, 用水冲洗聚四氟乙烯罐, 将洗液并入至 50 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度。分别加入元素储备液 4.0、5.0、6.0 mL, 每个浓度平行制备 3 份, 加水定容至刻度, 摇匀, 即得回收率供试品溶液。

1.2.7 样品测定

选取样品 3 批, 照 1.2.2.4 节方法测定, 每个样品平行测定 2 次, 根据回归方程计算各元素浓度的测定值。

1.2.8 加速试验

选择盐酸羟甲唑啉喷雾剂样品 3 批, 在加速条件 (温度为 40 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 75% \pm 5%) 下放置 6 个月, 在试验期间第 1、2、3、6 个月末各取药品溶液 1.0 g, 精密称定, 置于聚四氟乙烯罐中, 加入 HNO_3 4 mL、 H_2SO_4 1 mL, 于微波消解仪中照 1.2.1.2 节方法进行消解。待样品完全消解后, 将聚四氟乙烯罐置于赶酸器上, 然后在 150 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 1 h 去除酸液。待罐中溶液近干后, 用水冲洗聚四氟乙烯罐, 将洗液并入 25 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度。取上述溶液使用 ICP-MS 仪进行测定并计算含量。

2 结果与讨论

2.1 内标溶液的选择

由于在 ICP-MS 仪器中内标的工作原理是假定分析元素与内标元素在等离子体中的行为相似为前提。因此综合样品溶液情况以及待测元素情况, 选择比较稀有的, 并且与待测元素质量数和电离电位接近的钪元素作为内标溶液。

2.2 元素的选择

ICH Q3D 中根据元素的毒性 (PDE) 及其在药品中出现的可能性, 将元素杂质分为 3 类, 结合该分类以及药物生产工艺和制备流程, 确定包装材料相容性研究的元素杂质^[21]。如果在药物生产工艺以及生产过程中没有接触某种元素的风险, 则无须对该元素进行杂质分析; 但若生产工艺中已使用某些元素, 尽管该元素不在 ICH Q3D 的分类之中, 也需要对其进行分析。如 Ti 元素并不在 Q3D 的分类之中, 但在塑料工艺中可能添加了含钛避光剂, 因此经风险评估后, 认为需要对 Ti 元素进行研究。经风险评估, 本研究确定 B、Al、Ti、Cr、Mn、Fe、Zn、Ni、As、Mo、Cd、Pb 这 12 种元素作为研究对象。

2.3 检测方法的建立

2.3.1 标准曲线

结果如表 3 所示, 各元素在范围内线性关系良好, 线性相关系数 $r > 0.99$ 。

表3 12种元素的回归方程、相关系数、检测限和定量限
Tab.3 Regression equations, correlation coefficients, LOD and LOQ of 12 elements

元素	回归方程	r	LOD 值/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	LOQ 值/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
B	$y=0.001\ 2x+0.087\ 5$	0.991 7	0.490 1	1.633 6
Al	$y=0.001\ 7x+0.029\ 2$	1.000 0	1.574 6	5.248 7
Ti	$y=0.001\ 8x+0.002\ 4$	0.999 9	0.636 3	2.121 0
Cr	$y=0.087\ 3x+0.132\ 7$	0.999 9	0.048 4	0.161 2
Mn	$y=0.038\ 9x + 0.147\ 6$	0.999 8	0.077 0	0.256 8
Fe	$y=0.001\ 9x + 0.013\ 6$	0.999 6	1.710 4	5.701 3
Ni	$y=0.047\ 1x + 0.028\ 5$	1.000 0	0.124 7	0.415 6
Zn	$y=0.017\ 8x + 0.502\ 5$	0.998 2	0.261 6	0.871 9
As	$y=0.014\ 3x + 0.056\ 9$	0.999 9	0.152 1	0.506 9
Mo	$y=0.062\ 4x + 0.045\ 6$	1.000 0	0.037 1	0.123 7
Cd	$y=0.032\ 9x + 0.024\ 2$	1.000 0	0.016 4	0.054 8
Pb	$y=0.416\ 8x + 0.366\ 9$	1.000 0	0.046 6	0.148 5

2.3.2 检测限与定量限

各元素检测限和定量限结果见表3, 结果表明各元素检测限为0.016 4~1.710 4 $\mu\text{g}/\text{L}$, 定量限为0.054 8~5.701 3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。

2.3.3 重复性和精密度试验

结果样品中各元素的精密度检测结果 RSD 值均小于5%。重复性结果 RSD 值为1.11%~7.57%, 均小于10.0%, 表明方法的重复性和精密度良好。

2.3.4 加标回收率试验

由表4结果可知, 加标回收率均在92.62%~113.82%之间, 表明该方法准确度良好。

表4 加标回收率试验结果 (n=9)

Tab.4 Spiked recovery results (n=9)

元素	平均回收率/%	相对标准偏差 (RSD) /%
B	113.82	1.5
Al	98.52	2.05
Ti	98.91	2.28
Cr	98.54	1.45
Mn	100.63	1.78
Fe	97.09	2.65
Ni	97.54	1.54
Zn	92.62	0.64
As	96.05	3.41
Mo	96.44	1.59
Cd	95.41	1.42
Pb	104.24	1.47

2.4 样品分析

2.4.1 样品测定结果

3批塑料型喷雾剂泵样品(批号分别为20411-1、20411-2、20411-3)的测定结果如表5和图1所示, 其中图1只显示样品中被检出的元素。

表5 样品测定结果

Tab.5 Sample determination results

元素	含量/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		
	20411-1	20411-2	20411-3
B	N.D.	N.D.	3.70
Al	21.56	14.80	18.32
Ti	N.D.	N.D.	N.D.
Cr	1.42	0.83	0.65
Mn	N.D.	N.D.	N.D.
Fe	N.D.	6.12	6.41
Ni	N.D.	1.28	2.17
Zn	N.D.	N.D.	N.D.
As	N.D.	N.D.	N.D.
Mo	N.D.	N.D.	N.D.
Cd	N.D.	N.D.	N.D.
Pb	N.D.	N.D.	N.D.

注: N.D.为未检出。

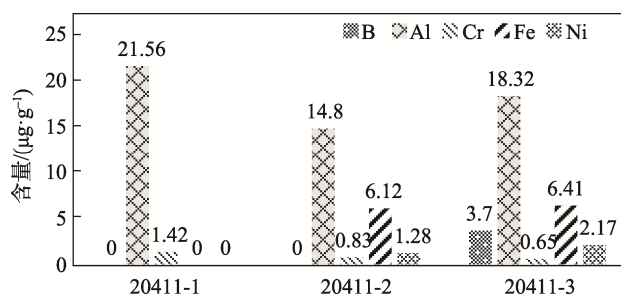


图1 3批样品元素含量比较

Fig.1 Comparison of element contents in three batches of samples

2.4.2 加速试验结果

取盐酸羟甲唑啉喷雾剂3批样品进行元素含量测定, 结果如表6所示。表明在加速条件下, 12种元素迁移量均远小于限度值, 均符合限度要求。

表 6 加速试验结果
Tab.6 Results of acceleration test

元素	安全暴露量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	浓度限度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	批号 030					批号 105					批号 115				
			0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月
B	13 000	1 300	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Al	13 000	1 300	0.13	0.166 7	N.D.	0.288	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ti	13 000	1 300	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cr	11 000	1 100	0.015 2	0.010 6	0.005	0.006 7	N.D.	0.014	0.008 1	0.004 5	0.006 2	0.005 1	0.013 7	0.005 2	0.004 1	0.005	0.006 1
Mn	2 500	250	0.010 5	0.033 6	0.028 1	0.026 7	N.D.	0.005 5	0.003 4	0.005 1	0.004 7	0.016 1	N.D.	N.D.	0.009 1	0.016 9	0.009 9
Fe	1 300	130	0.658 6	5.507 5	1.338 4	1.862 1	0.408 6	1.061 6	0.586 6	0.520 8	N.D.	2.043 2	N.D.	0.882 4	0.586 3	1.003 4	1.229 4
Ni	200	20	N.D.	0.013 3	0.014 4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.012 8	0.012 7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Zn	1 300	130	0.154 5	0.317 9	0.135 1	0.313 5	0.122 1	N.D.	0.241 3	0.160 2	0.061 7	0.159 6	0.134 5	0.341 3	0.163 4	0.209 8	0.096 1
As	15	1.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mo	3 000	300	N.D.	0.001 6	0.000 4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.000 3	N.D.	N.D.
Cd	5	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Pb	5	0.5	0.006 7	N.D.	0.004 3	0.008 5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.007 7	N.D.

注: PED 值参见文献^[21-22], N.D.为未检出。

3 结语

本文建立了一种采用微波消解法对塑料型喷雾剂泵进行前处理,使用 ICP-MS 仪同时检测 12 种元素含量的方法,对方法线性、准确度、检出限、重复性等进行了考察。测定方法快速简便、结果准确、灵敏度高,为塑料型喷雾剂泵的包装材料的相容性、安全性评价提供了技术支持。

参考文献:

- [1] 杨迪, 马鲲鹏, 孙秀霞, 等. 盐酸氮卓斯汀鼻喷剂与富马酸卢帕他定片联合治疗变应性鼻炎的临床疗效[J]. 华西药学杂志, 2022, 37(1): 108-110.
YANG Di, MA Kun-peng, SUN Xiu-xia, et al. Clinical Efficacy of Azelastine Hydrochloride Nasal Spray Combined with Rupatadine Fumarate Tablets in the Treatment of Allergic Rhinitis[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022, 37(1): 108-110.
- [2] FAIS F, JUSKEVICIENE R, FRANCARDO V, et al. Drug-Free Nasal Spray as a Barrier Against SARS-CoV-2 and Its Delta Variant: In Vitro Study of Safety and Efficacy in Human Nasal Airway Epithelia[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(7): 4062.
- [3] 周密妹, 杨虎, 郭梅, 等. 胰岛素口腔黏膜喷雾剂在四氧嘧啶致糖尿病兔体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2008, 19(10): 752-753.
ZHOU Mi-mei, YANG Hu, GUO Mei, et al. Pharmacokinetics of Oral Mucosa Spraying Agent of Insulin in Patients with Ailoxan Diabetes[J]. China Pharmacy, 2008, 19(10): 752-753.
- [4] 赵诚, 吴益有, 张治猛. 利多卡因喷雾剂在全麻小儿扁桃体切除术的术后镇痛效果观察[J]. 北方药学, 2021, 18(1): 107-108.
ZHAO Cheng, WU Yi-you, ZHANG Zhi-meng. Observation on Analgesic Effect of Lidocaine Spray after Tonsillectomy in Children under General Anesthesia[J]. Journal of North Pharmacy, 2021, 18(1): 107-108.
- [5] 刘龙庆. 急性扁桃体炎抗菌药物合理使用临床探讨[J]. 现代养生(下半月版), 2016(11): 135.
LIU Long-qing. Clinical Discussion on Rational Use of Antibacterial Drugs in Acute Tonsillitis[J]. Health Care Today, 2016(11): 135.
- [6] LAPIDOT T, BOUHAJIB M, FAULKNOR J, et al. A Novel Faster-Acting, Dry Powder-Based, Naloxone Intranasal Formulation for Opioid Overdose[J]. Pharmaceutical Research, 2022, 39(5): 963-975.
- [7] 李委璐, 谢博, 苏鸿雁, 等. 输液系统中抗氧剂迁移量测定的方法学研究[J]. 天津科技, 2018, 45(7): 26-28.
LI Wei-lu, XIE Bo, SU Hong-yan, et al. Determination of Antioxidant Migration in Infusion System[J]. Tianjin Science & Technology, 2018, 45(7): 26-28.
- [8] 郭永辉, 敦康, 王润彪, 等. ICP-MS 方法同时测定苯巴比妥钠注射液中玻璃安瓿瓶 6 种元素的迁移含量[J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1549-1551.

- GUO Yong-hui, DUN Kang, WANG Run-biao, et al. Migration Determination of Six Elements in Glass Ampoules of Phenobarbital Sodium Injection by ICP-MS[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(8): 1549-1551.
- [9] 张乃斌, 陈真, 李春焕, 等. ICP-MS 检测脂肪乳注射液及包材中的 18 种元素[J]. *药学研究*, 2021, 40(7): 441-446.
- ZHANG Nai-bin, CHEN Zhen, LI Chun-huan, et al. Determination of 18 Elements in Fat Emulsion Injection and Package by ICP-MS[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2021, 40(7): 441-446.
- [10] 景菲, 汤云, 陈泱. ICP-MS 标准加入法测定药用玻璃容器中金属元素的浸出量[J]. *广州化工*, 2020, 48(5): 107-110.
- JING Fei, TANG Yun, CHEN Yang. Determination of Leaching Amount of Metal Elements in Pharmaceutical Glass Containers by ICP-MS and Standard Addition Method[J]. *Guangzhou Chemical Industry*, 2020, 48(5): 107-110.
- [11] 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, et al. Determination of Element Migration in Aspartate Ornithine Injection by ICP-MS[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2020, 37(4): 265-268.
- [12] 张正辉, 谢云, 定天明, 等. 聚丙烯输液瓶中抗氧化剂的提取迁移及含量测定[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(9): 37-40.
- ZHANG Zheng-hui, XIE Yun, DING Tian-ming, et al. Extraction and Migration and Determination of Antioxidant in Polypropylene Infusion Bottles[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2016, 12(9): 37-40.
- [13] 綦敬帅, 宋吉英, 史衍玺, 等. 用索氏提取-气相色谱法测定 PVC 管材中的邻苯二甲酸酯类增塑剂[J]. *塑料科技*, 2014, 42(2): 100-105.
- QI Jing-shuai, SONG Ji-ying, SHI Yan-xi, et al. Determination of Phthalic Acid Esters in PVC Pipe by Soxhlet Extraction-Gas Chromatography[J]. *Plastics Science and Technology*, 2014, 42(2): 100-105.
- [14] LIU Chu, YU Xiang-yong, MENG Zhao-rui, et al. Microwave-Assisted Extraction (MAE) Combined with Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) for Determination of Volatile Small Molecules to Evaluate Compatibility of Antimicrobial Peptide PL-5 Spray with Packaging Materials[J]. *Biomedical Chromatography*, 2020, 34(3): 4748.
- [15] ZHANG Xian-chen, ZHANG Peng-jie, SHI Cheng-yu, et al. Rapid Determination of 48 Contaminant Residues in Food Contact Plastic Products by Ultra Performance Liquid Chromatography-Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry Coupled with Microwave-Assisted Extraction[J]. *Se Pu*, 2018, 36(7): 634-642.
- [16] SOLOMON P, NELSON J. Profiling Extractable and Leachable Inorganic Impurities in Ophthalmic Drug Containers by ICP-MS[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2018, 23(3): 247-254.
- [17] 邱静, 郑平, 韩芳, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)同时测定塑料包装材料中有毒有害元素[J]. *包装工程*, 2011, 32(3): 9-11.
- QIU Jing, ZHENG Ping, HAN Fang, et al. Determination of Hazardous Elements in Plastic Packaging Materials by Microwave Digestion with ICP-MS[J]. *Packaging Engineering*, 2011, 32(3): 9-11.
- [18] ASHRAF-KHORASSANI M, LEVY J M. Quantitative Analysis of Polymer Additives in Low Density Polyethylene Using Supercritical Fluid Extraction/Supercritical Fluid Chromatography[J]. *Journal of High Resolution Chromatography*, 1990, 13(11): 742-747.
- [19] 张红英, 姚元虎, 颜雪明. 超临界流体萃取分离技术及其应用[J]. *首都师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 37(6): 50-53.
- ZHANG Hong-ying, YAO Yuan-hu, YAN Xue-ming. Application of Supercritical Fluid Extraction and Separation Technology[J]. *Journal of Capital Normal University (Natural Sciences Edition)*, 2016, 37(6): 50-53.
- [20] BAGHERI H, ES'HAGHI A, ES-HAGHI A, et al. Microwave-Assisted Extraction and High-Throughput Monolithic-Polymer-Based Micro-Solid-Phase Extraction of Organophosphorus, Triazole, and Organochlorine Residues in Apple[J]. *Journal of Separation Science*, 2016, 39(3): 576-583.
- [21] ICH.Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities[R/OL]. [2022-04-26]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- [22] 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)[R/OL]. [2015-07-28]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCO DE=e821b8271ff9f2f205ed425c36f9bd0b>. State Food and Drug Administration, Technical Guidelines for Compatibility Study of Chemical Drug Injections and Pharmaceutical Glass Packaging Containers[R/OL]. [2015-07-28]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e821b8271ff9f2f205ed425c36f9bd0b>.