中图分类号：R917；R979　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)11－0061－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.11.013

中硼硅玻璃注射剂瓶与灭菌注射用水的相互作用研究*

齐艳菲[1]，袁淑胜[1]，王　颖[1]，李晓宇[2]，赵　霞[1△]

（1. 中国食品药品检定研究院，北京　100050；　2. 中国药科大学，江苏 南京　211198）

摘要：目的　探讨中硼硅玻璃注射剂瓶与灭菌注射用水的相互作用。**方法**　采用电感耦合等离子体发射光谱（ICP－OES）法测定中硼硅玻璃模制注射剂瓶和中硼硅玻璃管制注射剂瓶的玻璃成分元素迁移量，射频功率为 1 200 W，等离子体气、辅助气、载气流量分别为 10，0.6，0.7 L/min，泵速为 20 r/min，硼（B）、硅（Si）、铝（Al）、钠（Na）元素的检测波长分别为 249.773，251.611，396.153，589.592 nm，曝光时间为 30 s，观测模式为定量轴向；采用扫描电镜（SEM）考察注射剂瓶内表面的被侵蚀情况。**结果**　2 种中硼硅玻璃注射剂瓶均有主要成分迁移至灭菌注射用水中，迁移量由大至小依次为 Si，Na，B，Al 元素，且元素迁移量随放置时间的延长而逐渐增加。2 种注射剂瓶的 Si/Na 与 Si/B 元素的迁移变化趋势不同。SEM 观察结果显示，中硼硅玻璃模制注射剂瓶未见侵蚀，中硼硅玻璃管制注射剂瓶可见明显侵蚀。**结论**　2 种中硼硅玻璃注射剂瓶均会与灭菌注射用水发生相互作用，但相互作用结果不同。

关键词：中硼硅玻璃注射剂瓶；灭菌注射用水；电感耦合等离体发射光谱法；扫描电镜

Interaction Between Injection Vials Made of Middle Borosilicate Glass and Sterile Water for Injection

QI Yanfei[1], YUAN Shusheng[1], WANG Ying[1], LI Xiaoyu[2], ZHAO Xia[1]

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China　100050;　2. China Pharmaceutical University, Jiangsu, Nanjing, China　211198)

Abstract: Objective　To investigate the interaction between injection vials made of middle borosilicate glass and sterile water for injection. **Methods**　Inductively coupled plasma－optical emission spectroscopy (ICP－OES) was used to determine the migration of elements in glass components in injection vials made of moulded middle borosilicate glass and injection vials made of middle borosilicate glass tubing. The RF power was 1 200 W, the flow rates of plasma gas, auxiliary gas and carrier gas were 10, 0.6, and 0.7 L/min, respectively, the pump speed was 20 r/min, the detection wavelengths of boron (B), silicon (Si), aluminum (Al), and sodium (Na) elements were 249.773, 251.611, 396.153, 589.592 nm, respectively, and the exposure time was 30 s. The observation mode was quantitative axial. The scanning electron microscopy (SEM) was conducted to investigate the erosion of the inner surface of injection bottles. **Results**　Both types of injection vials made of middle borosilicate glass showed migration of the main components into the sterile water for injection. The migration amount was Si, Na, B, and Al elements in descending order, and the migration of these elements gradually increased with time. The migration trends of Si/Na and Si/B ratios were different for the two types of injection vials. SEM observation results showed no erosion in the injection vials made of moulded middle borosilicate glass, while significant erosion was observed in injection vials made of middle borosilicate glass tubing. **Conclusion**　Both types of injection vials made of middle borosilicate glass interacted with sterile water for injection, but the interaction results are different.

Key words: injection vials made of middle borosilicate glass; sterile water for injection; ICP－OES; scanning electron microscopy

玻璃容器是我国应用最早、覆盖面最广的药品包装材料（简称药包材）之一，其配方简单，生物安全性高，且具有高度透明、耐高温、耐冷冻等特点，广泛应用于各类药品的包装[1－2]。但玻璃容器并非完全惰性，会与所包装的药液发生相互作用，导致玻璃容器的某些成分被溶出，影响药品质量。性能较差的玻璃容器包装药液后甚至会产生玻璃脱片，导致可见异物不合格，玻璃脱片若进入人体，会造成人体局部血管堵塞、过敏等严重不良反应[3－6]。为避免药用玻璃容器可能导致的安全性风险，注射剂在选择玻璃容器时必须开展相容性研究，关注药品与所选包装容器的相互作用[7－8]。玻璃注射剂瓶包装的灭菌注射用水可作为粉针剂的稀释剂，在临床广泛使用。虽注射用水成分简单，但玻璃包装容器对水并非完全惰性，灭菌注射用水与其玻璃包装容器的相互作用研究不容忽视[9－10]。另外，注射用水广泛应用于药品生产过程和药物制剂的制备，水是注射液中占比最高的组分，注射用水与玻璃注射剂瓶的相互作用研究是注射剂与玻璃包装容器相容性研究的基础。据报道，钠钙玻璃容器与水会发生相互作用，玻璃容器与水发生反应的公式被沿用至今[11－12]。目前，

*基金项目：国家药典委员会国家药品标准修订研究课题[2023Y58－3]。

第一作者：齐艳菲，女，硕士，助理研究员，研究方向为药品包装材料检测及质量控制，（电子信箱）qyfnifdc@163.com。

△通信作者：赵霞，女，博士，主任药师，研究方向为药品包装材料检测及质量控制，（电话）010－67095110（电子信箱）rayradix126.com。

在注射剂包装领域，中硼硅玻璃（国际名称为Ⅰ型玻璃）因有更好的化学稳定性而被广泛应用[2,13-14]。中硼硅玻璃相比钠钙玻璃，配方组成与生产工艺均有较大差异，与注射用水发生相互作用的情况也不相同。虽有文献报道相关研究内容涉及中硼硅玻璃包装容器与水的相互作用[15-16]，但研究条件多为高压、高温等较严苛的条件，难以真实反映注射剂在生产、储存过程中水与中硼硅玻璃包装容器的相互作用。本研究中采用电感耦合等离子体发射光谱（ICP-OES）法和扫描电镜（SEM）技术探讨了不同类型中硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水相互作用过程中玻璃成分的迁移情况及玻璃容器内表面的被侵蚀情况，以揭示灭菌注射用水与中硼硅玻璃注射剂瓶的相互作用机制，并为中硼硅玻璃注射剂瓶与药物的相容性研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

JP-010T型超声波清洗机（深圳市洁盟清洗设备有限公司，功率为80 W，频率为40 kHz）；ICPE-9820型ICP-OES仪（日本Shimadzu公司）；Phenom XL型扫描电子显微镜（复纳科学仪器<上海>有限公司）；Seven-Multi型酸度计（美国Mettler Toledo公司）；中硼硅玻璃模制注射剂瓶（批号分别为M2021042601，M2021042602，M2021042603，编号分别为M01，M02，M03），中硼硅玻璃管制注射剂瓶（批号分别为G2021042601，G2021042602，G2021042603，编号分别为G01，G02，G03），均购自国内A公司，规格均为每瓶2 mL）。

1.2 试药

铝（Al）、砷（As）、硼（B）、钡（Ba）、铍（Be）、铋（Bi）、镉（Cd）、钙（Ca）、铬（Cr）、铜（Cu）、铁（Fe）、镓（Ga）、钾（K）、锂（Li）、镁（Mg）、锰（Mn）、钠（Na）、镍（Ni）、铅（Pb）、锑（Sb）、硅（Si）、锡（Sn）、锶（Sr）、钛（Ti）、铊（Tl）、钒（V）、锌（Zn）27种元素混合标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，质量浓度为100 μg/mL）；65%硝酸（德国Merck Millipore公司）；无水乙醇（分析纯，国药集团化学试剂有限公司）；灭菌注射用水（国内B公司，批号为2105115）。

2 方法与结果

2.1 样品处理

分别以中硼硅玻璃管制注射剂瓶和中硼硅玻璃模制注射剂瓶为包装容器，各生产1批灭菌注射用水（规格为每瓶2 mL），分别在加速条件[温度（40±2）℃，相对湿度（75±5）%]下放置0个月、3个月、6个月。

2.2 元素迁移量测定

2.2.1 试验条件

检测波长：251.611 nm（Si），249.773 nm（B），396.153 nm（Al），589.592 nm（Na）；射频功率：1 200 W；等离子体气流量：10 L/min；辅助气流量：0.6 L/min；载气流量：0.7 L/min；泵速：20 r/min；曝光时间：30 s；观测模式：定量轴向。

2.2.2 溶液制备

精密量取含Si，B，Al，Na元素的混合标准溶液适量，加去离子水配制成质量浓度分别为0.05，0.10，0.50，1.00，2.00，4.00，10.00 μg/mL的系列标准溶液。分别取2.1项下加速0个月、3个月、6个月样品各20瓶，混合，即得加速0个月、3个月、6个月的供试品溶液。将供试品溶液转移后，分别以自来水、去离子水冲洗玻璃注射剂瓶，自然晾干，即得玻璃注射剂瓶供试品。以未经任何处理的玻璃注射剂瓶为空白样品。

2.2.3 方法学考察

线性关系考察：取2.2.2项下系列标准溶液，分别按2.2.1项下试验条件进样测定，以标准溶液的响应值（Y）为纵坐标、质量浓度（X，μg/mL）为横坐标进行线性回归。结果见表1，表明各元素在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好。

表1 方法学考察结果

Tab. 1 Results of the methodology investigation

元素	回归方程	r	线性范围（μg/mL）	检测限（μg/mL）	定量限（μg/mL）	精密度试验的RSD（%，n=6）
Si	Y=6 418.6X+458.2	0.999 7	0.05~10.0	0.004	0.01	2.08
B	Y=11 146.7X+67.3	0.999 9	0.05~2.0	0.003	0.01	1.71
Al	Y=6 279.3X+1 581.2	0.999 0	0.05~2.0	0.010	0.04	0.82
Na	Y=46 080.0X+3 337.2	0.999 5	0.05~4.0	0.007	0.02	1.44

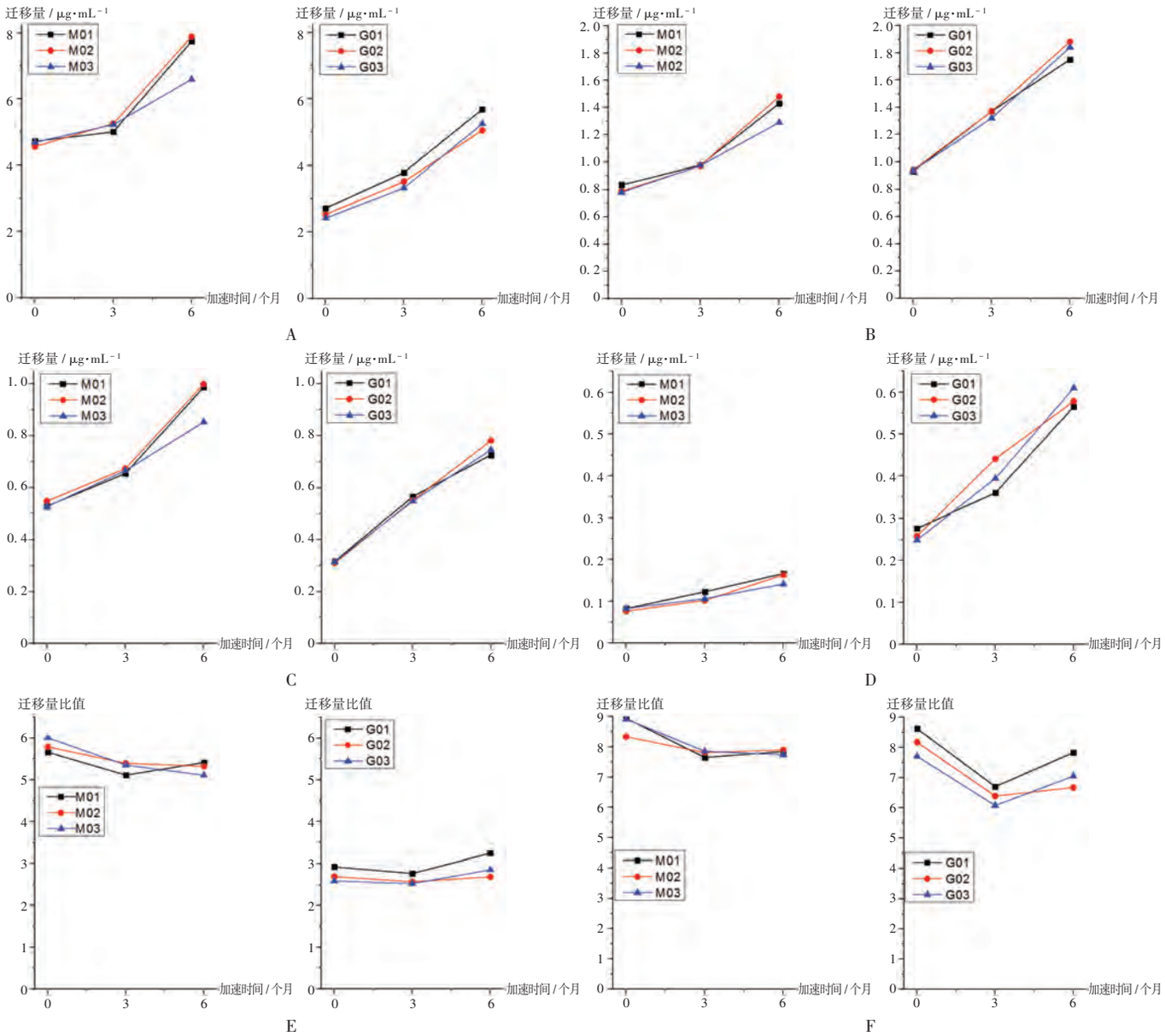
检测限与定量限确定：取去离子水适量，按2.2.1项下试验条件连续进样测定11次，以测定结果的3倍标准偏差对应的质量浓度为检测限，以测定结果的10倍标准偏差对应的质量浓度为定量限。结果见表1。

精密度试验：取2.2.2项下标准溶液（质量浓度为2.0 μg/mL）适量，按2.2.1项下试验条件连续进样测定6次，记录响应值，并计算质量浓度。结果的RSD均小于3%（n=6），表明仪器精密度良好。详见表1。

2.2.4 样品迁移量测定

取2.1项下不同批次加速0个月、3个月、6个月的灭菌注射用水，按2.2.1项下试验条件进样测定，每份样品平行测定3次，计算平均值。结果2种注射剂瓶包装的注射用水中均可检出玻璃主要成分元素，迁移量由大至小依次为Si，Na，B，Al元素，且元素迁移量随加速时间的延长而逐渐增加。详见图1 A至图1 D。

元素迁移量比值的变化表明，随着放置时间的延长，中硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水相互作用的过程中，玻璃成分并非均匀地等比例迁移。以Si/Na与Si/B



A. Si 元素　B. Na 元素　C. B 元素　D. Al 元素　E. Si / Na　F. Si / B

图 1　中硼硅玻璃注射剂瓶元素迁移量测定结果

A. Si element　B. Na element　C. B element　D. Al element　E. Si / Na　F. Si / B

Fig. 1 Results of element migration of injection vials made of middle borosilicate glass

为例，中硼硅玻璃模制注射剂瓶与管制注射剂瓶 Si / Na 与 Si / B 及变化趋势均有明显差异（图 1 E 至图 1 F）。中硼硅玻璃模制注射剂瓶迁移量 Si / Na 与 Si / B 均是先降低后趋于平稳，表明 Na 和 B 元素在加速条件下放置 0～3 个月的迁出速率快于 Si 元素，在加速条件下放置 3～6 个月的迁出速率与 Si 元素接近；中硼硅玻璃管制注射剂瓶迁移量 Si / Na 与 Si / B 在加速条件下放置 0～3 个月的变化趋势与模制瓶相似，而 Na 和 B 元素在加速条件下放置 3～6 个月的迁出速率慢于 Si 元素。

2.3　SEM 试验

分别取 2.2.2 项下玻璃注射剂瓶供试品和空白样品，分别将瓶身中部（与溶液接触的部位）、瓶身下部与瓶底连接处（俗称应力环）、瓶底 3 个部位切割成边长约为 5 mm 的矩形玻璃片（图 2），用水清洗后，再用乙醇超声清洗 3 min，晾干。将制备好的样品用导电胶粘贴于

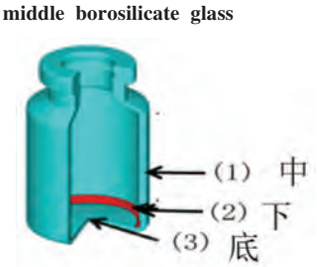


图 2　扫描电镜试验样品切割部位示意图

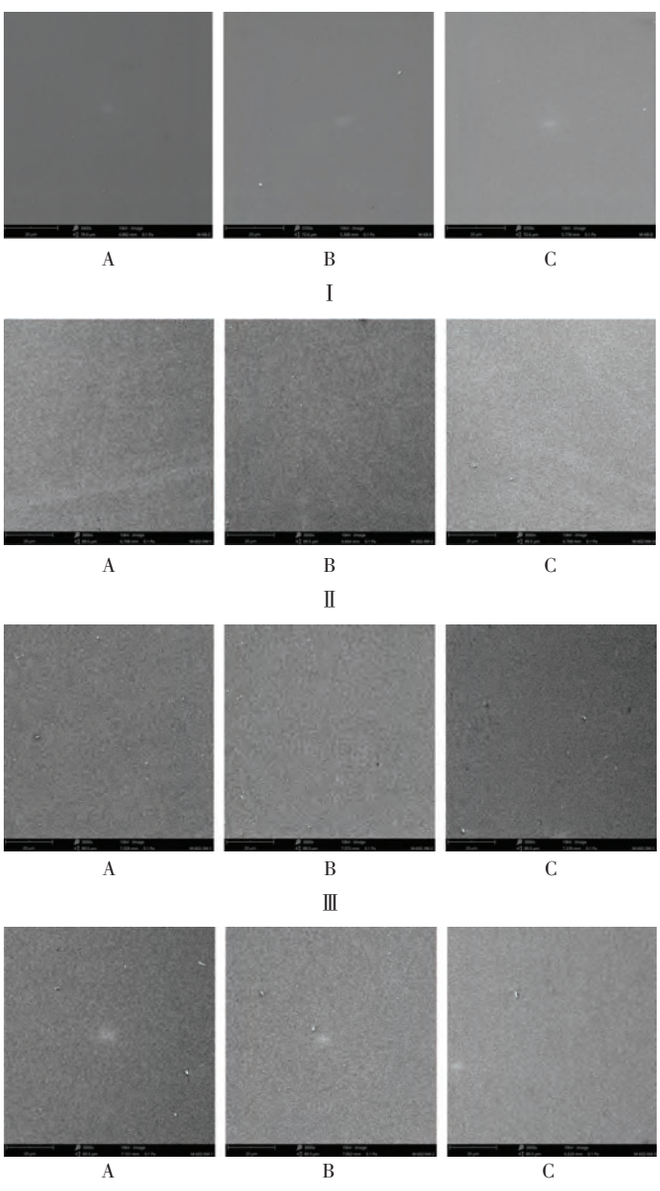
Fig. 2　Schematic diagram of the cutting section of the test sample by the SEM

SEM样品盘上，喷金120 s，然后进行SEM检测。设置工作电压为10 kV，观测图像为二次电子像。结果中硼硅玻璃模制注射剂瓶内表面均光滑平整，包装注射用水加速条件下放置6个月后均未见被侵蚀形貌；而中硼硅玻璃管制注射剂瓶内表面均可见大量凸起样形貌，尤其是瓶身下部与瓶底连接处，包装注射用水后加速条件下放置，内表面凸起处首先被注射用水侵蚀，并逐渐形成侵蚀坑。详见图3至图4。

3 讨论

3.1 迁移元素选择

通常无色中硼硅玻璃注射剂瓶的主要成分为SiO_2，B_2O_3，Al_2O_3，Na_2O，其中SiO_2含量为70%～75%，B_2O_3含量为10%～11%，Al_2O_3含量为4%～6%，R_2O（以Na_2O为主）含量为4%～10%[17]。4种成分含量占比超过95%，故

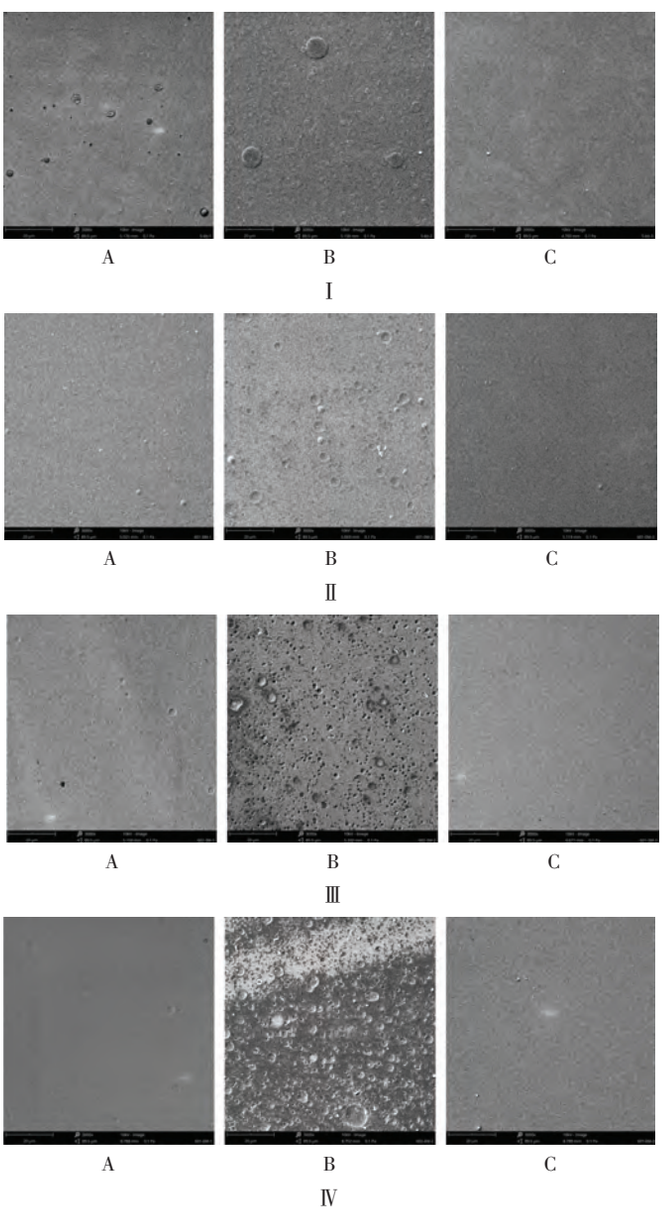


A. 瓶身中部　B. 瓶身下部与瓶底连接处　C. 瓶底
Ⅰ. 空白样品　Ⅱ. 加速0个月　Ⅲ. 加速3个月　Ⅳ. 加速6个月

图3　中硼硅玻璃模制注射剂瓶扫描电镜结果

A. The body of vials　B. The body close to the base of vials　C. The base of vials
Ⅰ. Blank sample　Ⅱ. Accelerate for 0 month　Ⅲ. Accelerate for 3 months　Ⅳ. Accelerate for 6 months

Fig. 3　SEM results of injection vials made of moulded middle borosilicate glass



A. 瓶身中部　B. 瓶身下部与瓶底连接处　C. 瓶底
Ⅰ. 空白样品　Ⅱ. 加速0个月　Ⅲ. 加速3个月　Ⅳ. 加速6个月

图4　中硼硅玻璃管制注射剂瓶扫描电镜结果

A. The body of vials　B. The body close to the base of vials　C. The base of vials
Ⅰ. Blank sample　Ⅱ. Accelerate for 0 month　Ⅲ. Accelerate for 3 months　Ⅳ. Accelerate for 6 months

Fig. 4　SEM results of injection vials made of middle borosilicate glass tubing

本研究中通过测定Si，B，Al，Na 4种元素的迁移量，研究中硼硅玻璃注射剂瓶与灭菌注射用水的相互作用。

3.2 硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水相互作用机制分析

硼硅玻璃由大量SiO_2与少量B_2O_3和Al_2O_3共同构成不规则玻璃网络，多种碱金属氧化物、碱土金属氧化物（如Na_2O，CaO）等填充于玻璃网络结构外，以改善玻璃的某些性能[6]。从结构上分析，硼硅玻璃在钠钙玻璃体系中引入少量B_2O_3，B^{3+}将争夺游离氧以[BO_4]形式存在，玻璃网络连接度增加，基本结构单元[SiO_4]与[BO_4]共顶点连接[6,9,18]。中硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水接触后，注射用水分解为H_3O^+和OH^-，H_3O^+与近玻璃表面非桥氧附近Na^+交换，Na^+不断溶出[公式（1）至公式（3）]，玻璃表面进一步发生水解反应，B—O、Si—O键断裂。大量研究表明，B元素的浸出速率相对较快[9,18]，主要是发生了水解反应[公式（4）至公式（5）]，=B—OH在H^+极化作用下，最终生成硼酸[$B(OH)_3$]。随着Na和B元素的不断溶出，化学稳定性变差，玻璃骨架结构松散，随着注射用水的进一步侵蚀，Si元素溶出，形成硅酸[$Si(OH)_4$]。Al元素的浸出速率相对较慢，且中硼硅玻璃注射剂瓶中Al元素的含量偏低，故Al元素的迁移量低于其他元素。

$$\equiv Si—O—Si—O\cdots Na + H_2O \rightarrow \equiv Si—O—Si—O—H + NaOH \quad (1)$$

$$\equiv Si—O—B—O\cdots Na + H_2O \rightarrow \equiv Si—O—B—O—H + NaOH \quad (2)$$

$$\equiv B—O—B—O\cdots Na + H_2O \rightarrow \equiv B—O—B—O—H + NaOH \quad (3)$$

$$\equiv B—O\cdots B—O—H + H_2O \rightarrow \equiv B—OH + =B—OH + OH^- \quad (4)$$

$$\equiv Si—O\cdots B—O\cdots H + H_2O \rightarrow \equiv Si—OH + =B—OH + OH^- \quad (5)$$

3.3 2种中硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水相互作用比较

本研究中的2种中硼硅玻璃注射剂瓶根据生产工艺的不同分为中硼硅玻璃管制注射剂瓶与中硼硅玻璃模制注射剂瓶。模制注射剂瓶为一次成型，而管制注射剂瓶需以玻璃管为原料，借助火焰热二次加工成型。管制注射剂瓶二次成型过程中，瓶底部位由于局部受热，玻璃中易挥发成分（如Na_2O和B_2O_3）等挥发凝结并沉积于靠近瓶底的瓶壁处，SEM下可观察到“凸起”形貌[10,19]。与注射用水相互作用后，“凸起”处成分首先被溶出，随着时间的延长，注射用水继续侵蚀该部位，产生比周围环境更快的侵蚀，逐渐形成侵蚀坑。

2种中硼硅玻璃注射剂瓶与注射用水均发生了相互作用，玻璃中主要成分Si，Na，B，Al元素迁移至注射用水中，且元素迁移量随放置时间的延长而逐渐增加。但由于2种生产工艺的中硼硅玻璃注射剂瓶内表面组成不同[20]，与注射用水相互作用后，Si / Na与Si / B迁移量的变化趋势不同。中硼硅玻璃管制注射剂瓶二次加工过程中，Na_2O和B_2O_3成分挥发再凝结，玻璃表面凝结的Na_2O和B_2O_3成分逐渐被注射用水溶出，随着时间的延长，注射用水继续侵蚀玻璃表面，玻璃内表面的耐受性变差，玻璃主要骨架成分Si元素大量溶出，在加速条件下放置3个月后，Si / Na与Si / B有升高趋势。

3.4 小结与建议

本研究结果显示，2种中硼硅玻璃注射剂瓶均与注射用水发生了相互作用，水分子与玻璃结构发生离子交换反应与水解反应，导致玻璃成分中Na，B，Si，Al等元素迁移出，元素迁移量随时间的延长而逐渐增加。中硼硅玻璃管制注射剂瓶二次加工过程中存在“碱硼相”挥发再凝结的问题，凝结的“碱硼相”首先与注射用水发生相互作用，在该部位留下侵蚀坑。

随着药品质量标准的不断提升及仿制药一致性评价的推进，开启并加速了我国药用玻璃从钠钙玻璃、低硼硅玻璃向中硼硅玻璃转换的产业升级之路，目前越来越多的制药企业选择中硼硅玻璃注射剂瓶。中硼硅玻璃注射剂瓶的化学稳定性虽较好，但仍会与所包装的药物发生相互作用。建议药品生产企业在选择玻璃包装容器时，应充分研究药物与所选玻璃容器可能发生的相互作用，玻璃成分的迁移是否会影响药品质量；建议药用玻璃容器的生产企业优化配方组成，提高玻璃容器的耐受性，尤其是管制注射剂瓶的生产企业，应严格监控二次成型工艺参数，控制“碱硼相”的挥发，确保玻璃包装容器具有较好的耐受性，保障所包装药品的质量。

参考文献

[1] YONEDA S, TORISU T, UCHIYAMA S. Development of syringes and vials for delivery of biologics: current challenges and innovative solutions[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2021, 18(4): 459 - 470.
[2] 肖新月. 药品包装材料[M]. 北京：科学出版社，2023：119.
[3] WATKINS MA, IACOCCA RG, SHELBOURN TL, et al. Impact of Glass Corrosion on Drug Substance Stability[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 103(8): 2456 - 2463.
[4] SCHAUT RA, WEEKS WP. Historical Review of Glasses Used for Parenteral Packaging[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2017, 71(4): 279 - 296.
[5] 陈 婧，希迪·莫苏拉，杨宗蕊. 中性硼硅玻璃与药物相容性研究进展[J]. 包装工程，2021，42(10)：37 - 43.
[6] 田英良. 医药玻璃[M]. 北京：化学工业出版社，2015：74 - 75.
[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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）[A / OL].（2015 - 07 - 28）[2024 - 01 - 05]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e821b8271ff9f2f205ed