

人血白蛋白及其内包装材料 浸出物分析

魏君慧¹ 王双喜² 杨灵通¹ 李毅杰¹ 魏周涛¹ 孙海琼¹ 张阳阳^{1*}

1. 国药集团兰州生物制药有限公司; 2. 兰州工业研究院

摘要: 本文评估分析人血白蛋白与其现用内包装系统(中硼硅玻璃模制注射剂瓶和注射液用卤化丁基橡胶塞)的浸出物风险。通过设计浸出试验,依据相关指导原则、产品工艺等要求,评估出浸出物试验需测定的元素及有机物,并采用 ICP-MS、ICP-OES 测定 0 天、加速 3 月正置和倒置的 3 批样品中的元素,采用 HS-GC-MS、GC-MS 测定 0 天、加速 3 月倒置的 2 批样品中的有机物,同时通过 SEM 扫描电镜观察样品的玻璃内表面情况。结果显示经评估确定需检测元素 19 种(Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr、Si、B、Al、Mn、Ti、Zr、Mo、W 和 Pt)、有机物 2 种(抗氧剂 264 和甲基环戊烷)。检测结果表明,各检测时间点样品的浸出物元素、有机物测定结果均小于 ICH Q3D 和指导原则规定的限值,玻璃内表面未观察到侵蚀或脱片现象。人血白蛋白现用药液内包材系统对药物质量无影响,满足人血白蛋白对包装材料浸出物要求,能够保障产品安全、有效。

关键词: 人血白蛋白; 中硼硅玻璃模制注射剂瓶; 注射液用卤化丁基橡胶塞; 浸出物

人血白蛋白(Human Albumin)系由健康人血浆中提取、分离和纯化制备后经病毒灭活可直接静脉注射的血液制品,因其可增加血容量维持胶体渗透压,也可作为氮源提供营养供给等药理作用,在临床上可用于低血容量的紧急治疗、肝硬化和肾病引起的水肿或腹水等病症^[1-4]。目前行业普遍采用中硼硅模制注射剂瓶与注射液用卤化丁基橡胶塞作为人血白蛋白常用的内包装材料系统。根据国家药品监督管理局发布的《化学药品与弹性体

密封件相容性研究技术指导原则》、《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》^[5-6]的要求,已有文献报道了该制剂与包装材料的相容性研究^[7],虽然可提取物研究结果显示无需对检出物质进行目标浸出物专项考察,但内包装组件与药物制剂实际贮存过程中可能发生浸出并对药品质量产生一定影响,且包装材料的不稳定分解产物、反应产物等都存在浸出风险^[8-9]。因此,浸出物杂质对于患者用药安全引入的整体风险较高。

为确保实际生产条件下浸出物水平始终处于限值内,且不会对药品质量属性产生不良影响,基于现行法规及指导原则、产品特性及生产工艺等因素,设计开展浸出试验,旨在完善人血白蛋白药液与内包装材料间的相容性研究内容数据体系,为保障最终上市产品的安全、有效、质量可控提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

人血白蛋白(规格:10 g / 50 mL, 国药集团兰州生物制药有限公司,批号:202108031、202108032、202109033), 50 mL 中硼硅玻璃模制注射剂瓶(简称:注射剂瓶)(山东药用玻璃股份有限公司,批号:20201024), ϕ 20 注射液用卤化丁基橡胶塞(简称:胶塞)(江苏省华兰药用新材料股份有限公司,批号:200402268-10), 铝塑组合盖(简称:铝盖,辅助密封)(上海久正医用包装材料有限公司,批号:20120815), 甲醇、乙醇、无水磷酸氢二钠、氯化钾均为分析纯,水为纯化水。

ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(型号 7900, Agilent 公司)、ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(型号 NexION1000G, PerkinElmer 公司)、石墨消解仪(型号 Digiblock ED54, 北

作者简介:第一作者魏君慧,医学生物工程师,研究方向为血液制品生产和质量控制;通信作者张阳阳,医学生物工程师,研究方向为血液制品生产和质量控制。

甘肃省青年人才(团队项目)省级基金项目(2025QNTD63)。

京莱伯泰科 (Labtech) 公司)、超纯水仪 (型号 Unique-R40, 厦门锐思捷)、ICP - OES 电感耦合等离子体发射光谱仪 (型号 AVIO 200, PerkinElmer 公司)、SEM 扫描电子显微镜 (型号 Sigma500, Zeiss 公司)。

1.2 试验方法

本文依据《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》、《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》的相关要求,结合产品信息、产品生产工艺评估浸出物测定项目,设计加速试验,检测人血白蛋白产品的浸出元素、有机物,并通过 SEM 扫描电镜观察玻璃瓶内表面,全面研究分析人血白蛋白药液与内包装材料间的浸出物。

(1) 测定项目评估

人血白蛋白浸出物需测定元素及有机物选择依据见表 1。经评估最终确定浸出物测定元素有 19 种,分别是 Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr、Si、B、Al、Mn、Ti、Zr、

Mo、W 和 Pt,浸出物测定有机物有 2 种,分别是抗氧剂 264 (2,6 - 二叔丁基对甲酚,别称 BHT) 和甲基环戊烷。

(2) 浸出物试验样品制备

选择正式内包装系统 (即 50 mL 中硼硅玻璃模制注射剂瓶、 ϕ 20 注射液用卤化丁基橡胶塞及 ϕ 20 铝塑组合盖) 的三批人血白蛋白产品 (批号: 202108031、202108032、202109033) 各三组,按照表 2 中的设计条件制备浸出物试验检测样品。

(3) 标准曲线溶液的制备

① 元素标准曲线溶液的制备

量取纯化水 2 250 mL 于聚丙烯塑料试剂瓶中,缓慢加入 250 mL 硝酸,摇匀后作为稀释剂。分别量取适量不同标准物质溶液于 50 mL 塑料量瓶中,用稀释剂梯度稀释至刻度,摇匀转移至塑料离心管,配制成不同物质的标准曲线溶液。标准曲线溶液中各元素的浓度梯度见表 3。

② 抗氧剂 264 标准曲线溶液的制备

精确称取抗氧剂 264 标准物质 268.05 mg 于 10 mL 量瓶中,用乙腈稀释至刻度后摇匀,作为抗氧剂 264 储备液。量取抗氧剂 264 储备液 18.7 μ L 于 10 mL 量瓶中,用乙腈稀释至刻度后摇匀,得到抗氧剂 264 浓度为 50.0 μ g/mL 标准物质溶液。分别量取不同抗氧剂 264 标准物质溶液于 10 mL 量瓶中,用正己烷稀释至刻度后摇匀,取约 1 mL 溶液于进样小瓶,配制成标准曲线溶液,抗氧剂 264 标准物质浓度依次为 60.0、120.0、200.0、300.0、500.0 μ g/L。

③ 甲基环戊烷标准曲线溶液的制备

精确称取甲基环戊烷标准物质 151.515 mg 于 10 mL 量瓶中,用二氯甲烷溶解后稀释至刻度后摇匀,作为甲基环戊烷储备液。量取甲基环戊烷储备液 66.0 μ L 于 10 mL 量瓶中,用 DMF 稀释至刻度后摇匀,得到甲基环戊烷浓度为 100.0 μ g/mL 的标准物质溶液。分别量取不同甲基环戊烷标准物质溶液于

表 1 浸出物测定选择评估表

评估依据	测试项目
《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》中重点要求关注的 10 种元素	Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr
可预示玻璃被侵蚀或产生脱片趋势的元素	Si、B、Al
根据产品信息,主要用于着色的元素 ^[10]	Mn、Fe、Ti
根据产品生产工艺,生产过程接触的工艺组件中可能会引入的元素	Fe、Cr、Mn、Zr、Mo、W、Pt
《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》列出密封件慎用的添加剂品种,并列入欧共体滚动行动计划 (CoRAP, Community of Rolling Action Plan) 清单 ^[11]	抗氧剂 264 (2,6 - 二叔丁基对甲酚)
美国环保部 EPA6《有毒物质控制法》(The Toxic Substances Control Act, TSCA) ^[12] 清单中规定的受关注物质,且在可提取物检出量最大 ^[7]	甲基环戊烷

表 2 浸出物试验样品信息

样本编号	样品批次	时间点	稳定性条件	放置方式	分析内容
HA001	202108031-01	0 天	/	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析
HA002	202108032-01	0 天	/	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析
HA003	202109033-01	0 天	/	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析
HA301	202108031-02	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	正置	元素分析、SEM 分析
HA302	202108032-02	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	正置	元素分析、SEM 分析
HA303	202109033-03	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	正置	元素分析、SEM 分析
HA311	202108031-03	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析
HA312	202108032-03	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析
HA313	202109033-03	加速 3 月	(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C	倒置	元素分析、有机物分析、SEM 分析

表 3 标准曲线溶液中各元素浓度

元素	BK(μg/L)	L-1(μg/L)	L-2(μg/L)	L-3(μg/L)	L-4(μg/L)	L-5(μg/L)
Pb	0	0.25	0.50	1.00	1.50	3.00
Co	0	0.25	0.50	1.00	1.50	3.00
Cd	0	0.10	0.20	0.40	0.60	1.20
As	0	0.75	1.50	3.00	4.50	9.00
Li	0	12.50	25.00	50.00	75.00	150.00
Sb	0	4.50	9.00	18.00	27.00	54.00
Ba	0	35.00	70.00	140.00	210.00	420.00
Fe	0	65.00	130.00	260.00	390.00	780.00
Zn	0	65.00	130.00	260.00	390.00	780.00
Cr	0	55.00	110.00	220.00	330.00	660.00
B	0	75.00	150.00	300.00	450.00	900.00
Al	0	12.50	25.00	50.00	75.00	150.00
Mn	0	75.00	150.00	300.00	450.00	900.00
Ti	0	75.00	150.00	300.00	450.00	900.00
Zr	0	75.00	150.00	300.00	450.00	900.00
Mo	0	75.00	150.00	300.00	450.00	900.00
W	0	7.50	15.00	30.00	45.00	90.00
Pt	0	0.15	0.30	0.60	0.90	1.80
Si	0	250.00	500.00	1000.00	1500.00	3000.00

注：BK 表示线性空白溶液。

10 mL 量瓶，加入纯化水 500.0 μL，用稀释剂稀释至刻度后摇匀，配制成标准曲线溶液，甲基环戊烷标准物质浓度依次为 90.0、150.0、300.0、450.0、600.0 μg/L。

(4) 样品溶液的制备

①元素测定样品溶液的制备

量取样品药液 3.100 mL 于 50 mL 聚丙烯消解管中，加入硝酸 5.000 mL。将消解管置于石墨消解仪上，120℃消解 60 min，至溶液澄清。待溶液冷却至室温后，将溶液转移至 50 mL 塑料量瓶中，用纯化水冲洗消解管内壁 3 次，洗液一并转移至同一个塑料量瓶中，用纯化水稀释至刻度后摇匀，取不含样品的空容器作为空白试验。

②有机物测定样品溶液的制备

抗氧剂 264 样品溶液：量取样品药液 500.0 μL 于 20 mL 样品瓶中，加入正己烷 10.00 mL，振荡 30 s 后静置 2 min，取上层溶液约 1 mL 于进样小瓶，纯化水作为空白溶液。

甲基环戊烷样品溶液：量取样品药

液 500.0 μL 于 10 mL 量瓶中，加入稀释剂稀释至刻度，量取 1.000 mL 于顶空瓶中，纯化水作为空白溶液。

③ SEM 电镜分析样品的制备

选取浸出物测定样品的注射剂瓶，参考王亚丽等^[6]玻璃内表面脱片分析样品制备方法 1.2.2.2 制备电镜分析样品。

1.3 检定方法

(1) 元素测定方法

采用 ICP-MS 对样品中 Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr、B、Al、Mn、Ti、Zr、Mo、W 和 Pt 元素进行检测，采用 ICP-OES 对 Si 元素进行检测。

(2) 有机物测定方法

采用 HS-GC-MS、GC-MS 对样品中抗氧剂 264、甲基环戊烷进行检测。

(3) 浸出物的结果分析方法

①定量限 (LOQ)：标准曲线溶液最低浓度 L-1 测定结果作为溶液定量限 (LOQ) (μg/L)。根据下列公式计算定量限 (μg/瓶)：

定量限 (μg/瓶) = 定量限 (μg/L) × 最终体积 (mL) ÷ 取样体积 (μL) × 装量体积 (mL/瓶)

②限值：元素、有机物限值结果参考 ICH Q3D 中推荐的每日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure,PDE)^[13]，结合药包材相容性研究中安全性评估方法^[14]，利用每日允许暴露量 PDE (μg/d) 与人血白蛋白每日最大用药量 (6 瓶/d) 的比值，得到限值 (μg/瓶)。对无推荐 PDE 的元素，按照 ICH Q3D 中限值最高的 1 500 μg/天进行初步评价，限值计算公式如下：

限值 (μg/瓶) = PDE (μg/d) ÷ MDI (瓶/d)

③ SEM 电镜分析方法

样品表面喷金后，采用 SEM 电镜在低倍数条件 (200 ~ 2 000) 下进行初步筛选，再在 8 000 倍条件下进行观察分析。

2 结果与分析

2.1 元素测定结果

将样品按照不同条件处理后，得到元素测定结果如表 4 所示。所有元素检测结果均低于定量限，且元素检测结果均小于限值。根据《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》规定，浸出物含量低于限值时，可认为浸出物的量不会改变药品的安全性，对患者的安全性风险小，若浸出物的含量高于限值，则认为包装容器与药品不具有相容性，建议更换包装材料。参考 ICH Q3D 包装系统中浸出的元素杂质识别和风险评估建议，如当包装系统组成的综述资料表明包装系统不含元素杂质时，无需进行额外的风险评估。王亚丽等^[7]已通过模拟加速试验检测 Si、B 和 Al 三种元素的含量，结果显示三种元素含量稳定并未出现数量级的增长趋势。本试验浸出物元素测定结果均小于定量限和限值，说明浸出物不会影响药品的安全性和有效性，不对人体

表 4 元素测定结果											
元素	定量限 LOQ (μg/瓶)	限值 (μg/瓶)	HA001	HA002	HA003	HA301	HA302	HA303	HA311	HA312	HA313
Pb	0.20	0.83	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Co	0.20	0.83	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Cd	0.08	0.33	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08
As	0.60	2.50	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60
Li	10.08	41.67	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08
Sb	3.63	15.00	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63	<3.63
Ba	28.23	116.67	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23	<28.23
Fe	52.42	216.67	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42
Zn	52.42	216.67	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42	<52.42
Cr	44.53	183.33	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53	<44.53
B	60.48	250.00	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48
Al	10.08	41.67	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08	<10.08
Mn	60.48	250.00	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48
Ti	60.48	250.00	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48
Zr	60.48	250.00	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48
Mo	60.48	250.00	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48	<60.48
W	6.05	250.00	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05	<6.05
Pt	0.12	1.67	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12
Si	201.61	833.33	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61	<201.61

健康造成威胁。

2.2 有机物测定结果

对 0 月、加速 3 月倒置样品测定抗氧剂 264、甲基环戊烷,检测结果见表 5。有研究表明^[15],抗氧剂 264 分子量较小,易迁移,药液中含过量会直接损害人体肝肺功能,促进肿瘤发生的可能。按照《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》要求,如果浸出物含量低于限值时,可认为浸出物的水平对人体产生的风险是可以接受的;如果浸出物的含量高于限值,则认为浸出物的水平所产生的风险是不可以接受的。有机物测定结果显示,抗氧剂 264 和甲基环戊烷测定结果均小于定量限,表明现使用的内包材与药品相容性良好,药品的浸出物对人体产生的风险可接受。

2.3 SEM 电镜结果

中硼硅玻璃主要成分为 SiO₂,基本骨架由 [SiO₄] 四面体构成,注射剂瓶接触中性和酸性溶液时,会导致碱性金属离子溶出并释放出氢氧根离子;在碱性溶液中,玻璃骨架易被破坏,超出限

表 5 有机物测定结果

元素	CAS	定量限 LOQ (μg/瓶)	限值 (μg/瓶)	HA001	HA002	HA003	HA311	HA312	HA313
抗氧剂 264	128-37-0	60	208.33	<60	<60	<60	<60	<60	<60
甲基环戊烷	96-37-7	90	333.33	<90	<90	<90	<90	<90	<90

度后可能会析出微粒,这些相互作用均会导致玻璃骨架疏松,玻璃内表面出现薄片剥落,形成侵蚀脱片现象^[16]。参照《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》要求,药品对玻璃内表面的影响结果评估过程中,如有脱屑、微粒或侵蚀痕迹,则表示药品质量已经产生显著影响。图 1 显示人血白蛋白浸出物测定样品 0 月和 3 月的 SEM 电镜图,通过扫描电镜对不同样品注射剂瓶的瓶肩、瓶身和瓶底进行观察,未发现有脱片、侵蚀或微粒情况,仅观察到黑灰色背景,表明不同试验条件下玻璃内表面无侵蚀脱片现象。

3 讨论

近年来,随着社会各界对药品质量安全性和有效性的高度关注,药品与

内包装材料的相容性评价研究工作也日益受到重视。在不同剂型的药品中,注射液体制剂由于与包装材料直接接触,更容易促进浸出物的溶出。浸出物的研究能够进一步识别和量化药物制剂在实际使用过程在从包装材料中迁移出的物质,从而反映真实条件下包装材料对药品质量的影响^[17]。人血白蛋白源于健康人血液分离提取的血液制品,药理作用广泛,目前我国约 70% 人血白蛋白来源于进口,临床用药需求较大,呈稳态缓慢增长趋势^[18-20],深入探究人血白蛋白浸出物的风险至关重要。参照 ICH Q3D (R2)^[11] 指导原则指出“本指导原则不适用于植物药、放射性药物、疫苗、细胞代谢产物、DNA 产品、过敏原提取物、细胞、全血、血细胞成份或包括血浆及血浆衍生物在内的血液衍生



图 1 人血白蛋白浸出物测定样品 SEM 电镜图

注：电镜图片放大倍数 8.00kx，图中各样品编号后缀 J、S 和 D 分别表示注射剂瓶的瓶肩、瓶身和瓶底。

物、非体循环透析液、以及为了治疗作用而特意添加到药品中的元素”。因此，本试验在浸出物有机物测定评估过程中，未依据 ICH Q3D（R2）中规定

的注射且非有意添加的 10 种元素（Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb 和 Cu）考察。比对 ICH Q3D（R2）规定和评估得到的浸出物元素，仅 V 元素

未进行测定分析。参考王亚丽等^[7]人血白蛋白和内包装材料可提取物研究结果显示，V 元素检测结果 ≤ 0 ，因此能够证明人血白蛋白现用药液内包材系统对药物质量无影响。

参考文献

[1] 倪道明. 血液制品 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 91.

[2] 窦姿, 赵小洁, 张齐明, 等. 人血白蛋白生产过程中多聚体含量的检测 [J]. 中国输血杂志, 2021, 34(08): 909-913.

[3] L I U M B R U N O G M, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins [J]. Blood Transfus, 2009, 7(3): 216-234.

[4] 边原, 陈岷, 杜姗, 等. 第二批国家重点监控药品合理使用规范 [J]. 中国药房, 2023, 34(20): 2433-2453.

[5] 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) [S]. 北京: 原国家食品药品监督管理局. 2015: 6-12. [2024-12-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.

[6] 原国家食品药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则 (试行) [S]. 北京: 原国家食品药品监督管理局. 2018: 5-8. [2024-12-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393.html>.

[7] 王亚丽, 魏君慧, 杨梅春, 等. 人血白蛋白内包装材料相容性研究 [J]. 中国输血杂志, 2023, 36(08): 681-686.

[8] 翟小语, 张毅兰. 可提取物和浸出物定性定量分析方法的发展近况 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(04): 461-466.

- [9] 刘涓,任连杰.化学药品注射剂可提取物和浸出物杂质评估与控制的一般考虑[J].中国药事,2022,36(02):139-145.
- [10] 武静文.金属元素检测技术在药包材常规检测、相容性研究中的应用及探讨[J].中国医药导刊,2020,22(05):331-335.
- [11] ECHA.Community of Rolling Action Plan (CoRAP)[DB].[2024-12-21].<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals>.
- [12] EPA.The Toxic Substances Control Act(TSCA)Browse by Chemical/Substance Lists[DB].[2024-12-21].<https://cdxapps.epa.gov/oms-substance-registry-services/search>.
- [13] Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH guideline Q3D(R2) on elemental impurities[S/OL].Amsterdam:European Medicines Agency,2022:25-81.[2024-12-21].https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf.
- [14] 张文华,吉丽娜,冯靖,等.药包材相容性研究中邻苯二甲酸酯类增塑剂的安全性评估[J].中国药学杂志,2023,58(06):533-536.
- [15] 孟伟娟,邱迎昕,俞培富,等.我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展[J].药物分析杂志,2021,41(11):1860-1867.
- [16] 丁新更,李平广,杨辉,等.硼硅酸盐玻璃固化体结构及化学稳定性研究[J].稀有金属材料与工程,2013,42(S1):325-328.
- [17] 鲁征.注射用药品包装材料可提取物和可浸出物的相容性研究[D].北京化工大学,2023.
- [18] 霍记平,李草,朱斌,等.人血白蛋白在住院患者中的临床使用情况调查[J].医药导报,2023,42(01):46-52.
- [19] 张玉.人血白蛋白临床应用管理中国专家共识[J].中国医院药学杂志,2024,44(07):739-751.
- [20] 欧阳生珀,童荣生.人血白蛋白的合理应用概述[J].中国医院药学杂志,2021,41(04):425-429.

定制化直播 多角度报道

PharmaTEC
制药业

- ☒ 展会直播
- ☒ 用户大会
- ☒ 工厂落成仪式
- ☒ 工厂开放日
- ☒ 技术研讨会
- ☒ 新品发布会
- ☒ 周年庆典



微信订阅号

 制药业立体交互传播平台

PharmaTEC 制药业



广告