



北京化工大学

BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

预灌封注射器与药物相容性的研究

北京化工大学 教授 博士生导师

2024-08-29



目 录

一

研究背景

二

研究思路

三

玻璃套筒的质量评估

四

可提取物的表征

五

可提取物与蛋白药物的相互作用

六

结论

预灌封注射器，又称**预填充注射器**，指的是在注射器中灌注进药液，医护人员以及患者方便注入药物的一种“药械合一”的包装。预灌封注射器是近年来发展起来的新型药包材，具有**储存药品和注射两种作用**。

预填充式注射器主要类型：
玻璃预填充注射器
聚合物预填充注射器

预填充注射器优点：

- 使用简便，医护人员或患者可以直接使用，无污染。
- 用药剂量准确：使用时无需进行传统配药操作，有助于降低配药剂量差错，提高用药的准确性。
- 对于小剂量使用的疫苗等产品来说，还可以提高药物使用率，减少药液浪费。



图1预灌封注射器

1 研究背景

中国预灌封注射器市场规模

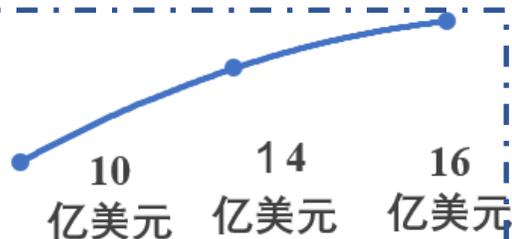


图2 生物药的市场规模

预灌封注射器作为一种更高级别的药包材，越来越多的应用到胰岛素、疫苗、单抗、干扰素、生长激素、透明质酸等生物制品和昂贵药物的包装。如2019年、2020年医保谈判准入的阿达木单抗注射液、雷珠单抗注射液、利拉鲁肽注射液等药品都有预灌封包装。

预灌封注射器也广泛应用于医美产品，小剂量、高价格的医美产品。

2019年医保谈判准入的预灌封包装药品

产品名称	产品信息	包装
阿达木单抗注射液	0.8ml:40mg×1/盒	预充注射式溶药器(带针)
雷珠单抗注射液	10mg/ml: 0.165ml×1/盒	配预灌封注射器(预充式)
硫培非格司亭注射液	0.6ml:6mg×1/支	预充式(预灌封)注射器
注射用重组人凝血因子VIIa	2mg(100KIU)×1/盒	预充注射器+药品适配器
注射用重组人凝血因子VIIa(冻干)	50KIU(1.0mg)×1/支	预充注射器+药品适配器
利拉鲁肽注射液	3ml: 18ng/支	预充式(预灌封)注射器

1 研究背景

预灌封注射器还可以分为：带注射针和不带注射针两类。见图3、图4。

带注射针注射器：针头嵌入式，由针管，针头护帽，活塞和推杆组成；

不带针的分为锥头式和螺旋头式：

锥头式由针管，锥头护帽，活塞和推杆组成，

螺旋头式由针管，螺旋头护帽，螺旋头，活塞和推杆组成。

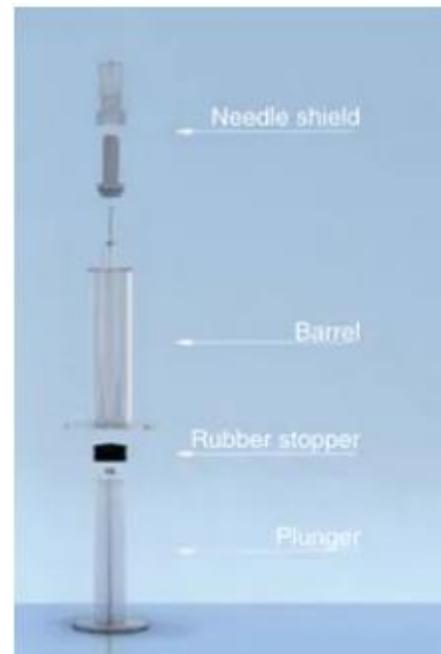


图3带注射针预灌封注射器

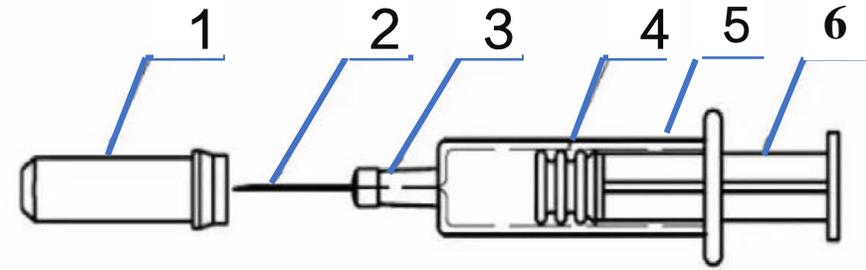


图4不带注射针预灌封注射器

预充式注射器代表产品主要有胰岛素笔。

1 研究背景

与传统的药品包装材料不同，**预灌封注射器**与**灌注药品直接接触的组件和材质更为复杂和多样**，**由于注射液给药后直接进入血液系统**，且其处方中除活性成分外还含有一些功能性辅料(助溶剂、防腐剂和抗氧剂等)，与包装材料发生相互作用的可能性较大，因此，**FDA将注射液列为可能与包装材料发生相互作用的高风险制剂。**



序号	组件	材质
1	护帽	聚异戊二烯橡胶
2	针	不锈钢针
3	针头	光固化胶
4	活塞	卤化丁基胶塞
5	套管	玻璃或聚合物
6	推杆	聚丙烯塑料等

2. 预灌封注射器的技术标准

国际上预灌封注射器执行标准：ISO 11040系列标准：

ISO 11040-4（预灌封注射器用玻璃针管），
ISO 11040-5（预灌封注射器用活塞），
ISO 11040-6（预灌封注射器用塑料针管），
ISO 11040-7（预灌封注射器组合件的包装系统），
ISO 11040-8（预灌封注射器组合件的要求和测试方法）。

国内执行的标准为YBB00112004-2015，
预灌封注射器各类配件的标准：

预灌封注射器用硼硅玻璃针管

YBB00062012、

预灌封注射器用不锈钢注射针

YBB10072012、

预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞

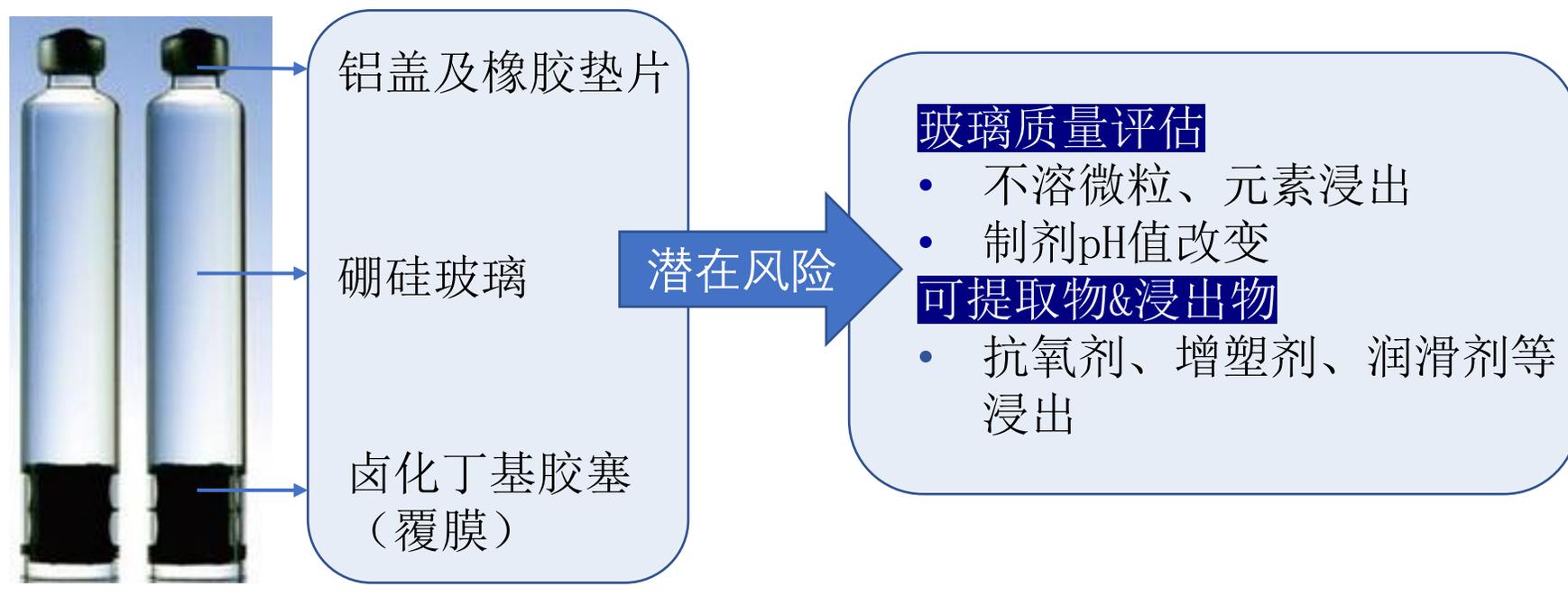
YBB30012012、

预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞

YBB30022012、

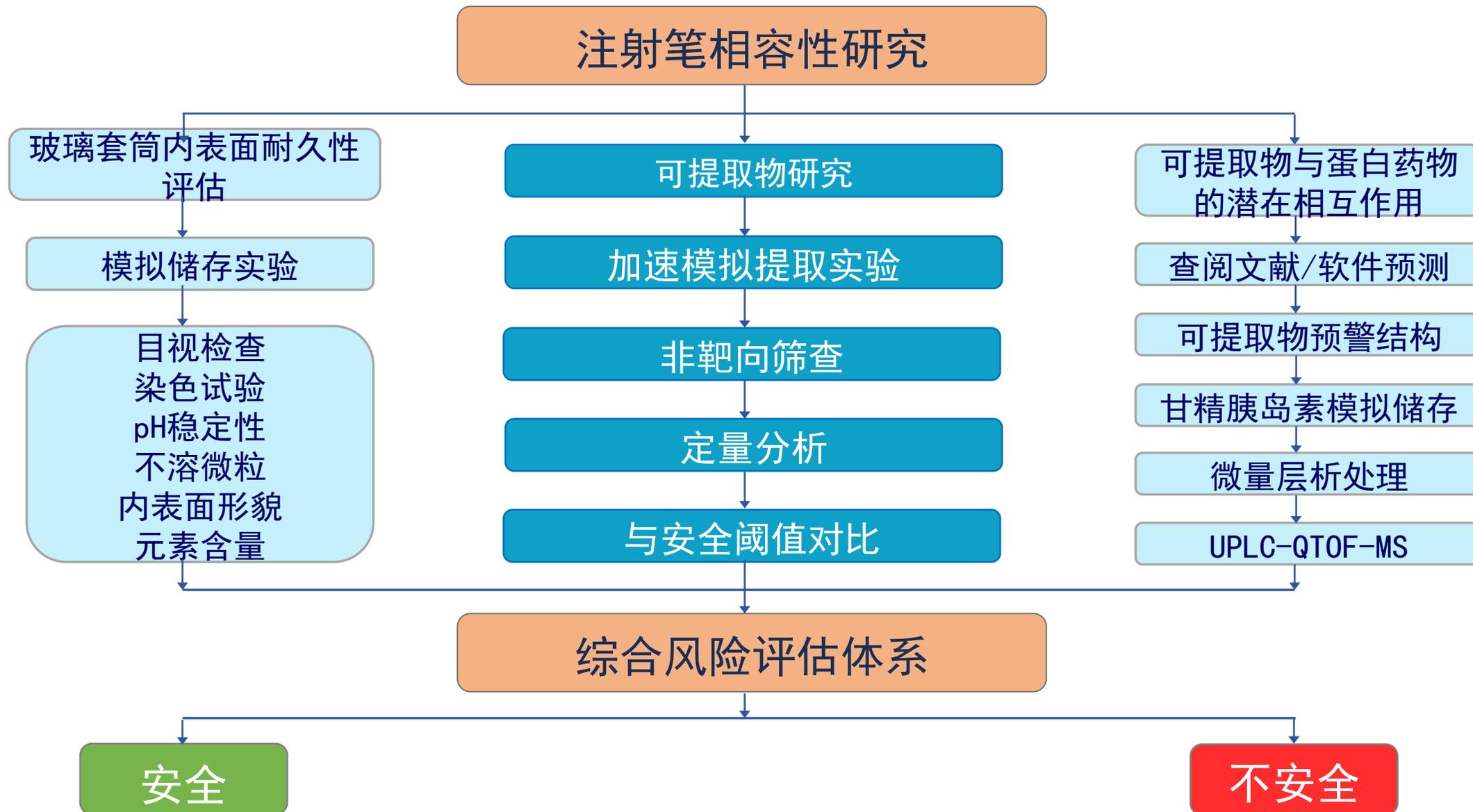
预灌封注射器用聚异戊二烯橡胶针头护帽

YBB30032012



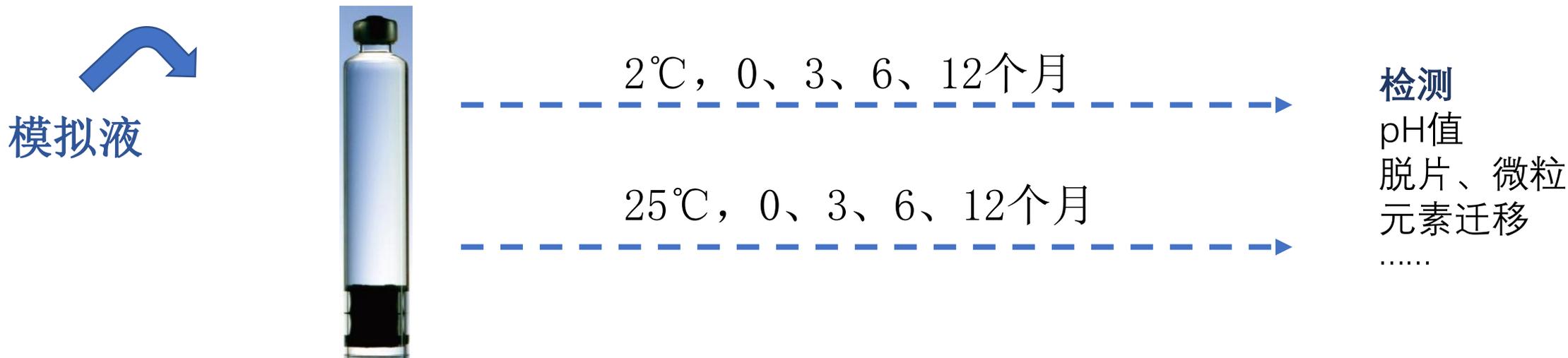
➤ 问题与挑战

由于预填充注射器多用于生物药物，而生物药物稳定性差，因此对于预填充注射器与药物相容性的研究，不仅要开展可提取物和浸出物的迁移研究，还要借助更多样的手段关注可提取物和浸出物与药物的相互作用，**监测药物成分的结构和生物活性的微小变化，以达到对安全性的全面和系统评价。**



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（试行）》，分别取三种品牌的预填充注射笔，pH=3的氯化钾/磷酸酸性缓冲液、pH=10的磷酸氢二钠/氢氧化钠碱性缓冲液、注射用水和pH=3的稀硝酸溶液作为模拟液，分别在 $2 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度75%以下，放置0、3、6、12个月。具体检测项目、表征方法见下表。

3. 玻璃套筒的质量评估



检测项目	模拟液				表征方法
	pH=3 磷酸盐	pH=10 磷酸氢二钠	注射用水	pH=3 HNO ₃ 溶液	
目视检查					肉眼观察
染色试验	√	√	√		亚甲蓝染色
pH值稳定性	√	√	√		pH计
脱片和微粒	√	√	√		超景深三维数 码显微镜
内表面侵蚀	√	√	√		扫描电镜
元素迁移			√	√	ICP-OES
重金属含量			√	√	ICP-MS

3. 玻璃套筒的质量评估

目视检查

倒出注射笔中的提取剂，用超纯水反复清洗五次。在黑色背景下通过目视检查玻璃内壁是否出现薄片、麻点和裂纹，随后移到白炽灯下，观察是否存在闪烁的薄片。

染色试验

取洗净的供试玻璃输液瓶，加入 0.5% 亚甲蓝溶液(W /V) 染色，放置 30 min 后倒出。用低流速将超纯水灌入容器内，倒出，重复五次。观察亚甲蓝染色情况。

溶液pH值稳定性检测

按照模拟试验规定的时间取样，在测量pH之前，让卡式瓶中的溶液达到室温，并将模拟液转移到离心管中。将pH计经过标准缓冲溶液校正后，进行检测。

光学显微镜检测

取出模拟液后，用0.22 μm 的不锈钢滤膜进行过滤。将过滤后的膜放在显微镜的样品台上，以相同的放大倍率记录每组膜表面，并使用仪器自带的数码相机拍照记录。

3. 玻璃套筒的质量评估

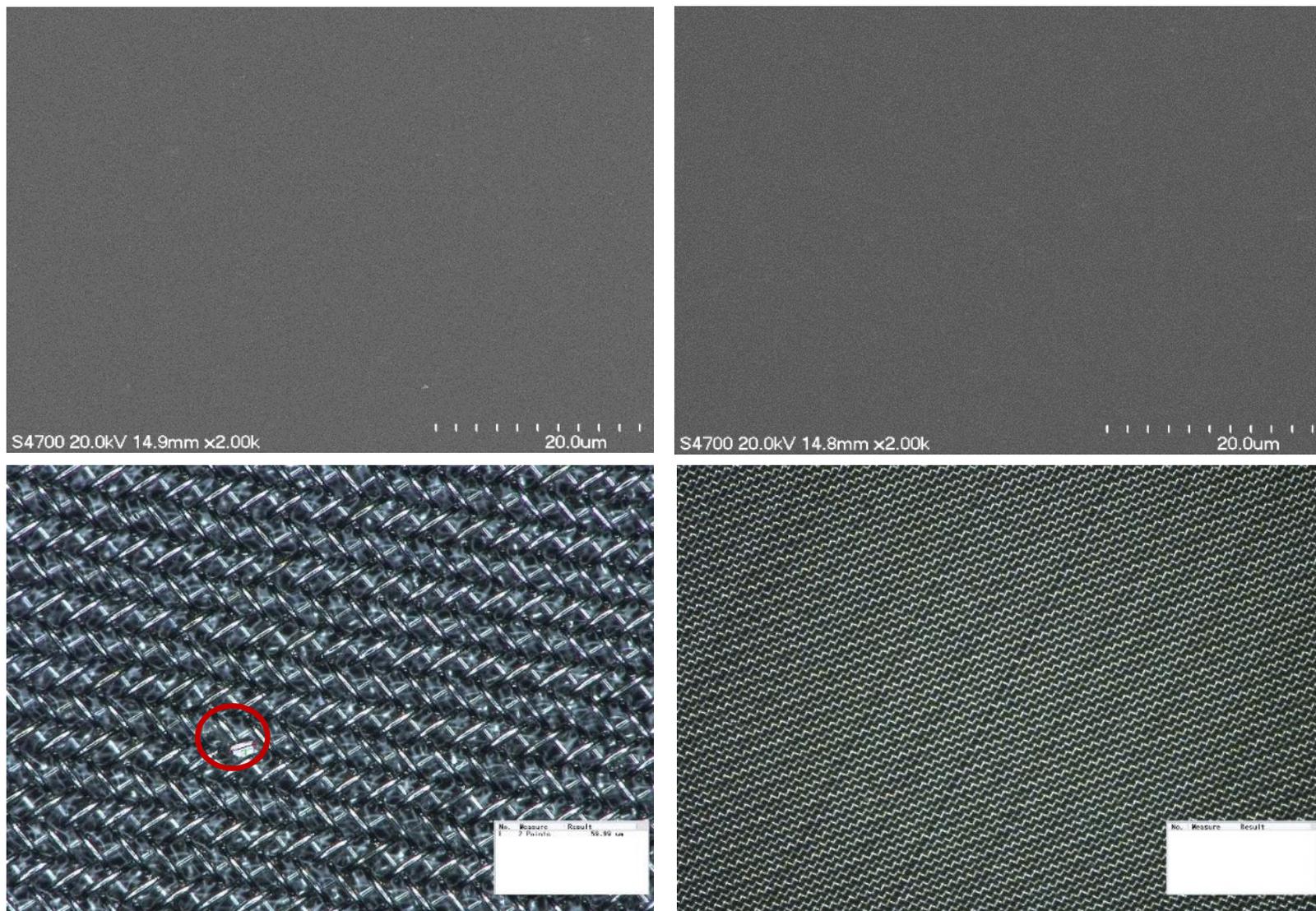
内表面扫描电镜分析

倒出模拟液后，用超纯水和乙醇冲洗样品，并干燥。使用金刚石尖和锤子破碎样品，并随机挑选碎片，保证碎片包括瓶颈、壁面部位。用导电胶固定于样品台上，喷金处理以获得导电性。最后，利用扫描电子显微镜进行成像。

元素分析

由于含高盐分的溶液可能造成仪器管路堵塞，且对分析结果造成较大干扰，与检测仪器不兼容，因此采用注射用水模拟一般的水溶液制剂，**pH=3的硝酸溶液模拟离子强度和pH更加恶劣的浸出环境。将注射笔中的提取剂转入5ml离心管内**，使用ICP-MS测量V、Co、Cu、As、Cd、Hg、Pb、Ni元素，ICP-OES测量B和Si元素，每个样品重复测量两次。

3. 玻璃套筒的质量评估



- ▶ 目视检查、亚甲基蓝染色和pH值均无明显变化
- ▶ 扫描电镜未发现被侵蚀形貌
- ▶ T注射笔的样品（25°C, pH=8, 1年）发现了一片直径约为**60μm**的脱片，其余样品均未发现脱片或颗粒

图5 扫描电镜和光学显微镜的检测结果显示图（左上样品扫描电镜图，右上空白扫描电镜图，左下T注射笔（25°C, pH=8, 1年）光学显微镜图，右下为其余样品及空白光学显微镜图）

3. 玻璃套筒的质量评估

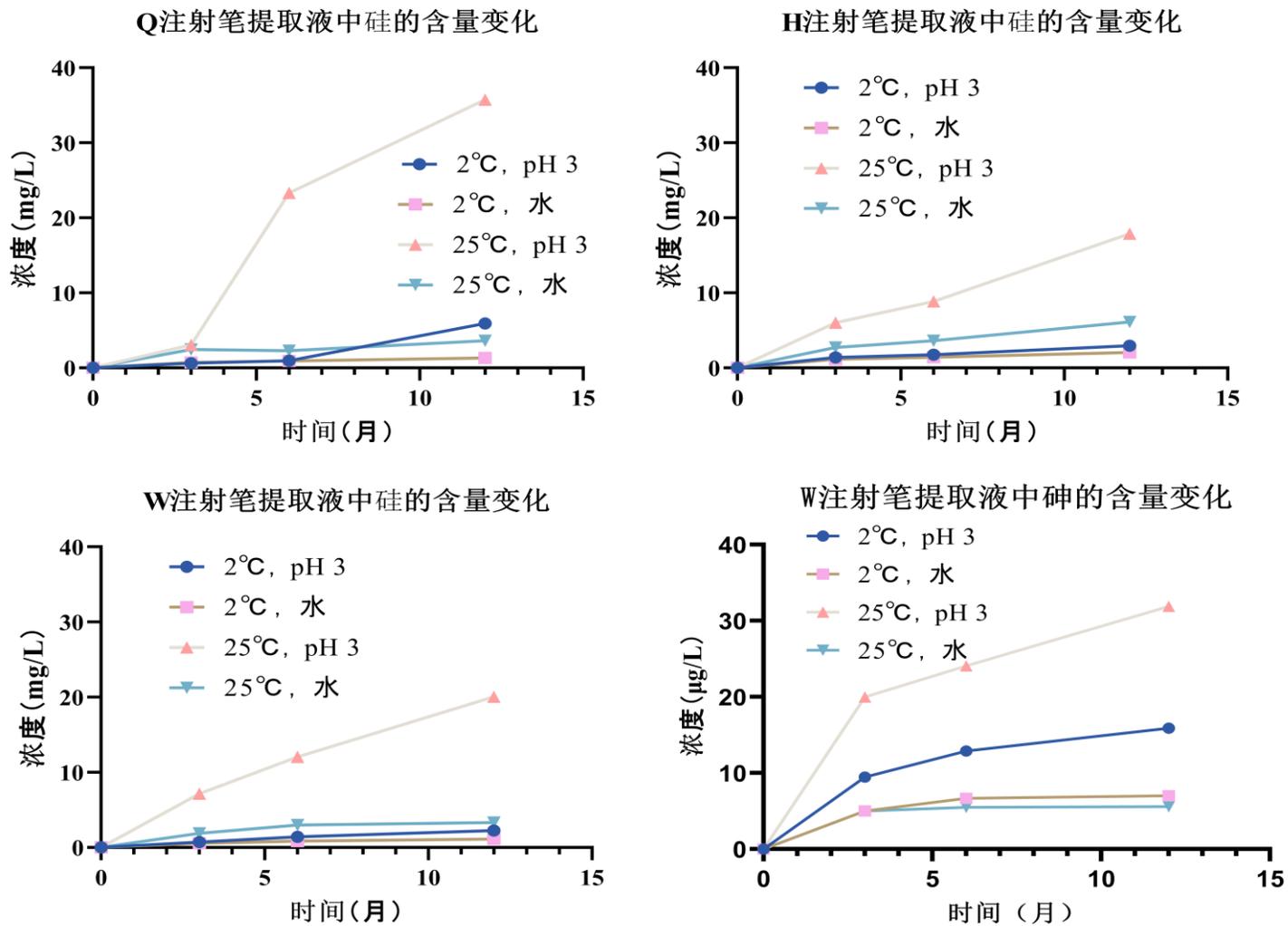
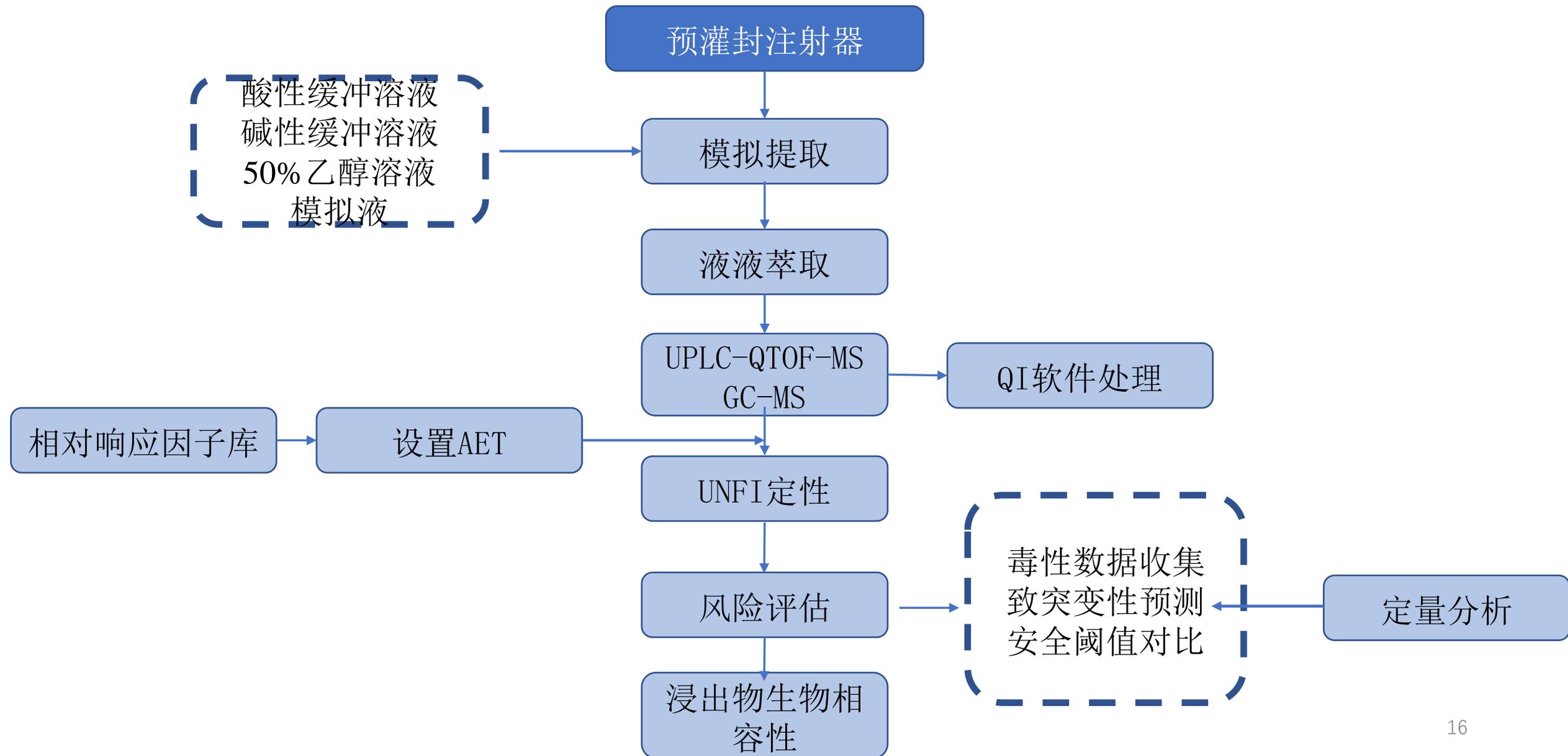


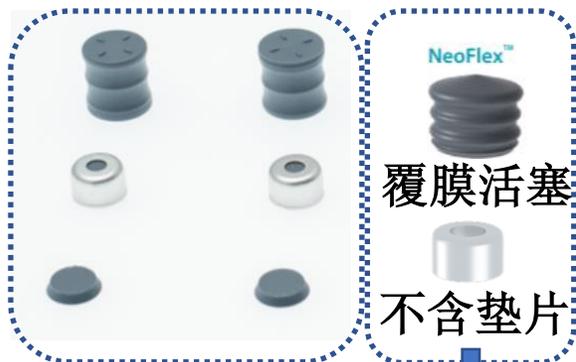
图6 注射笔中的元素含量变化

- Si元素随着取样时间增加，其含量均呈**明显上升的趋势**，有发生侵蚀的可能性。
- 在25°C，pH=3的样本中，Si素的含量最高，说明温度和H⁺浓度都会对侵蚀产生正相关的影响。
- 选择对V、Co、Cu、As、Cd、Hg、Pb、Ni进行分析。经检测除在W注射笔中检测到了**As元素**，其余元素在所有样品中均**未检出**。
- ICH Q3D给出的PDE，对Si和As元素**均在安全范围内**。

4. 可提取物分析--流程图



4. 可提取物分析



- A: Acid buffer solution
- B: Alkaline buffer solution
- C: 50% ethanol
- D: 20% methanol 20% acetonitrile 60% buffered saline

基于弹性体密封件指导原则
覆盖真实药物的离子强度、pH和极性范围

基于文献^[1]及生物药配方特性
尽可能模拟生物药配方

可以减少小分子物质向
生物制剂迁移

70°C, 4d
模拟2-6°C 储存1年



AET筛选
定性定量

Toxicological
data research



(Q)SAR analyses

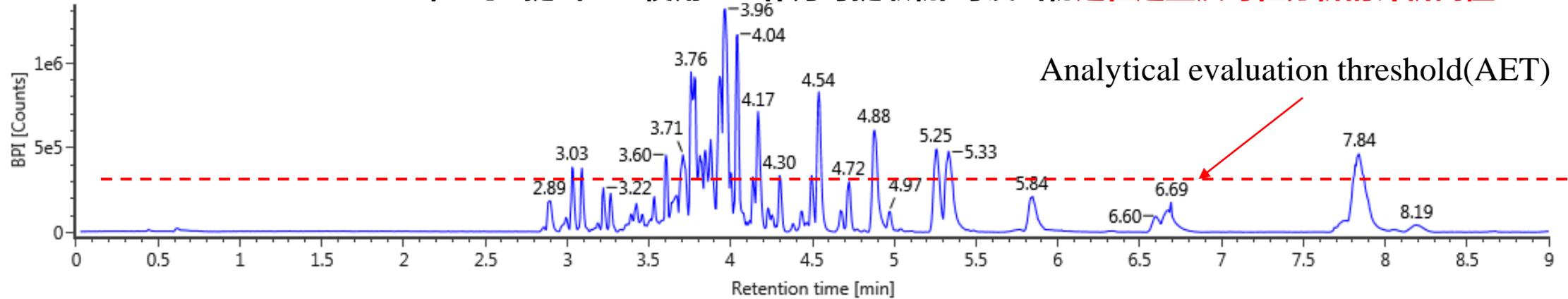


pPDE
or
TTC ? Anticipated exposure levels

Risk assessment of extractables

[1] Qi L, Liu J, Ronk M, et al. A Holistic Approach of Extractables and Leachables Assessment of Rubber Stopped Glass Vial Systems for Biotechnology Products[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021(5).

ISO 10993-18: 2020 , PQRI提出: “使用AET作为可提取物/可浸出物定性定量及毒性分析的评价阈值”



AET应用示例

$$AET = \frac{DBT(\mu g/d) \times A(\# \text{ of closures}) \times CF}{B(mL) \times C(\# \text{ of closures per day}) \times UF}$$

$$UF = \frac{1}{1 - RSD}$$

- DBT---基于剂量的阈值 (如SCT或TTC值, 见ISO/TS 21726, ISO 10993-17, ICH M7)
- A---提取的医疗器械数量
- B---提取溶剂的体积
- C---器械临床使用数量
- CF---富集倍数
- UF---不确定因子 (用于说明扫描方法中估计可提取物浓度的分析不确定度)
- RSD---数据库中响应因子的相对标准偏差

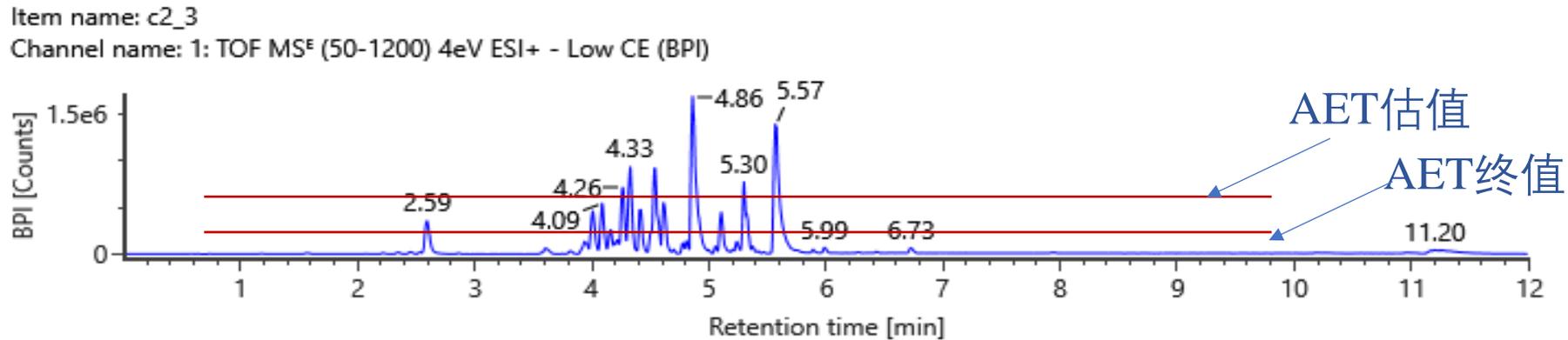


图2-1 样品的基峰色谱图（示意）

- 使用**相对响应因子**（relative response factors, RRFs），获得更准确的不确定性

$$RRF = \frac{C_{is}A_a}{A_{is}C_a}$$

C_{is} = 内标的浓度 **A_{is}** = 内标的响应 **A_a** = 单个分析物的响应 **C_a** = 单个分析物的浓度

- $UF = 1 / (1 - \%RSD\%)$

- 根据PQRI的建议无相关RRF数据时，可以使用50%的不确定度

LC-MS正模式的相对响应因子

Compound	Standard Dimethyl phthalate		RRF
	Exact mass	Peak Area	
AO 1010	1176.7841	162511	1.59
AO 1024	552.3927	594918	5.81
AO 1076	530.4699	528462	5.17
AO 1098	636.4866	2420631	23.66
AO 168	646.4515	1103800	10.79
DLTP	514.4056	1894741	18.52
Oleamide	281.2718	1059400	10.35
Caprolactam	113.0841	247808	2.42
Dicyclohexyl phthalate	330.1831	1249339	12.21
Dimethyl phthalate	194.0579	102310	1.00
Dinonyl phthalate	418.3083	1343469	13.13
Diocetyl Phthalate	276.1937	2271276	11.10
Bis[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl] ether	194.1154	146683	1.43
Hexaethylene glycol	282.1678	477136	4.66
Glyceryl Monooleate	356.2927	1142483	11.17
Photoinitiator TPO	348.1279	318412	3.11
Mean			8.51
Standard Deviation			6.54
%RSD			0.77

GC-MS的相对响应因子

Compound	Standard methyl stearate		RRF
	Exact mass	Peak Area	
n-decane	142.17	390769	4.71
Diethyl oxalate	146.14	155385	1.87
methyl stearate	298.29	82929	1.00
dibutyl phthalate	278.15	288493	3.48
terpineolene	136.12	199159	2.40
butylated			
hydroxytoluene	220.18	409034	4.93
n-			
octyltriethoxysilane	276.21	402345	4.85
Cyclomethicone 5	370.09	403898	4.87
3-ethyltoluene	120.09	80233	0.97
Mean			3.23
Standard Deviation			1.70
%RSD			0.52

针对不同物质在响应不同的问题，选择了具有不同结构的常见聚合物添加剂，分别生成了响应因子数据库（从数据库中可以看出，在LC-MS中这些潜在可提取物的相对响应因子（RRF）显示出广泛多样性。且最终超过AET的可提取物的数量在很大程度上取决于内标物的选择。在GC-MS下，以硬脂酸甲酯作为内标，得到的 %RSD 在50%左右。该值与PQRI提出的指导原则，即在缺少RRF信息时，使用的不确定度相同[54]。这是因为用于在LC-MS的ESI电离源下，不同结构物质因为极性性质差异造成的电离效率不同，所以RRF的变化通常很大。

可提取物的检测及定量分析

利用UPLC-QTOF-MS和GC-MS分别对可提取物进行非靶向筛查。

在进行结构鉴定之前，先根据已有经验选择了一些检出的化合物，测定了其响应系数，建立了注射笔的分析评估阈值（AET）。目前应用注射笔包装的最常见市售产品为胰岛素，故采用糖尿病人一般注射胰岛素的最大每日剂量60 U（每支规格为300 U/3 ml），根据注射笔中添加剂使用频率和响应，分别将抗氧化剂1076和脂肪酸甲酯设置为内标物，最终得到的AET为0.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （UPLC-QTOF-MS），1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （GC-MS）。

利用外标法对可提取物进行定量分析，经检测混合标准品溶液得到的标准曲线见下表。

4. 可提取物分析

注射笔定量所用标准品的线性范围、线性方程、相关系数 (R) 及检出限、定量限

名称↓ (compound)↵	线性方程↓ (regression equation)↵	r↵	检出限↵ (LO D)↵ (µg·L-1)↵	定量限↓ (LO Q)↵ (µg·L-1)↵	线性范围 linearity range (µg·L-1) ↵
油酸甘油酯↵	y = 714.29x + 11296↵	0.9937↵	5↵	15↵	15-5,000↵
油酸酰胺↵	y = 711.18x + 92990↵	0.9980↵	5↵	15↵	15-5,000↵
硬脂酸酰胺↵	y = 663.42x + 75682.4↵	0.9995↵	10↵	20↵	10-5,000↵
六甘醇↵	y = 171.09x + 98931↵	0.9932↵	5↵	10↵	20-5,000↵
抗氧化剂 168↵	y = 413.64x + 18999↵	0.998↵	20↵	50↵	50-5,000↵
抗氧化剂 1076↵	y = 472.95x + 12053↵	0.9972↵	5↵	20↵	20-5,000↵
3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛↵	y = 355.66x + 2353↵	0.9987↵	10↵	20↵	10-5,000↵
羟基硬脂酸↵	y = 4304x - 84462↵	0.9973↵	2↵	10↵	10-5,000↵
花生酸↵	y = 515.16x - 31446↵	0.9971↵	10↵	20↵	20-5,000↵
棕榈酸↵	y = 512.37x + 371854↵	0.9983↵	5↵	15↵	15-5,000↵
油酸↵	y = 37.429x + 61793↵	0.9958↵	2↵	10↵	10-5,000↵
蓖麻油酸↵	y = 2287.7x - 10806↵	0.9962↵	5↵	15↵	15-5,000↵
硬脂酸↵	y = 298.19x + 488787↵	0.9965↵	2↵	10↵	10-5,000↵

表 可提取物的定性结果（部分）

编号	化合物名称	CAS	tR/min	精确分子量	检出样品
1	9,12,13-Trihydroxyoctadec-10-enoic acid	29907-56-0	4.10	330.2406	QH-CD
2	9,10-dihydroxy-12,13-epoxy stearic acid		4.30	330.2406	QH-CD
3	3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde	1620-98-0	4.35	234.1620	QH-CD
4	15,16-dihydroxyoctadeca-9,12-dienoic acid	140129-22-2	4.41	312.2301	QH-CD
5	9,10-Dihydroxystearic acid	120-87-6	4.64	316.2614	QH-CD
6	2-Hydroxy-3-[(1-oxooctyl)oxy]propyl decanoate	93980-84-8	4.68	372.2876	QH-CD
7	Glyceryl linoleate	26545-74-4	4.68	354.2770	QH-CD
8	9,10-Epoxy stearic acid methyl ester	6084-76-0	4.80	313.2738	QH-CD
9	cis-9,10-Epoxyoctadecanoic acid	2443-39-2	4.80	298.2508	QH-BCD
10	ricinelaidic acid	141-22-0	4.94	298.2508	QH-BCD
11	Tetradecanoic acid, 2-hydroxyethyl ester	22122-18-5	4.99	272.2351	QH-BCD
12	N-propyltetradecanamide	147642-79-3	5.11	269.2719	QH-CD

4. 可提取物分析

有机可提取物的溯源

非覆膜活塞H、Q中鉴定出的可提取物中长链脂肪酸和脂肪酸酯占大多数，这些物质主要来自于橡胶中的环氧大豆油成分及其降解产物，其在橡胶中一般用做增塑剂、润滑剂。检测到了三种脂肪酸酰胺，它们主要是作为加工过程中的润滑剂，减小胶料与金属材料之间的摩擦与吸附，帮助胶料成功的挤出、压延和脱模。检测到五种抗氧化剂及其降解产物，其中抗氧化剂1076的响应最高，3-(3,5-Di-tert-butyl-1-hydroxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propanoic acid, octadecyl (E)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)acrylate是其降解产物。3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde是抗氧化剂BHT的烷基取代基氧化的产物。抗氧化剂1076和抗氧化剂BHT都是受阻酚类抗氧化剂，它们是橡胶中应用最广泛的主抗氧化剂之一。除此之外，在H牌注射笔中还检出了一种亚磷酸酯类抗氧化剂，其常作为副抗氧化剂，与受阻酚类配合使用，可以获得更好的防老化效果。

覆膜活塞注射笔中高于AET的可提取物明显少于未覆膜活塞，仅检出二种脂肪酸类物质以及表面活性剂。

覆膜活塞由于在普通橡胶表面附着上一层具有高阻隔性能的薄膜，可以形成良好的屏蔽效应，有效阻止弹性体中的小分子物质向药物制剂中迁移，从而具有比普通活塞更好的相容性。

脂肪酸类物质以及表面活性剂在工艺生产中可以作为润滑剂、脱模剂以及清洗剂，覆膜工艺应用在活塞硫化成型之前，其可能是硫化脱模或后续工艺过程中引入活塞表面的。

5. 与蛋白药物的相互作用

蛋白质药物的不稳定性是其在被开发和商业化道路上面临的最主要挑战之一。

物理不稳定性是指蛋白质的高级结构未经化学修饰而发生构像变化，通常由聚集、变性、表面吸附、沉淀等反应引起的。

化学不稳定性主要是与蛋白分子发生化学反应，形成共价键。

因此，评估可提取物对蛋白药物的稳定性的影响，选择安全的包装材料，为蛋白药物在储存、运输等过程中提供保护，避免其受到环境的影响而产生质量问题，是至关重要的。

通过查阅相关文献并结合(Q)ASR软件预测的方法，将提取物与蛋白的可能发生相互作用的结构预警分成如下几类：

非共价结合:物理相互作用，其本质为静电作用，包括氢键、范德华力、偶极-偶极等，一般是可逆的。

共价结合：一般为化学变化，且不可逆，所以共价结合比非共价结合对蛋白药物构成的风险更高，应给予高度关注。

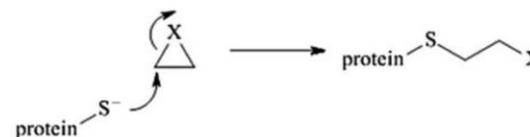
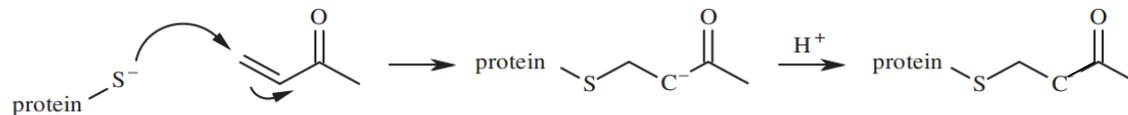
5. 与蛋白药物的相互作用

可提取物
定性和定量分析

潜在的相互作用

共价结合 (不可逆)

非共价结合 (可逆)



- 有机物
- 亲电体
 - 过氧化有机物
 - 含卤素有机物
 - 还原糖
- 无机物
- 过渡金属离子

- 有机物
- 阴离子两性分子
 - 阳离子两性分子
 - 非离子型表面活性剂
 - 酚类化合物
- 无机物
- 多金属氧酸盐
 - 高氧化态过渡金属
- Si
- 硅油
 - 硼硅玻璃颗粒

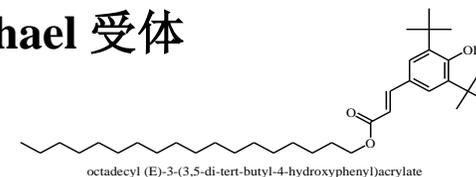
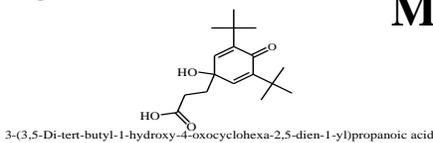
高风险
重点关注

快速可逆

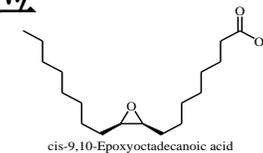
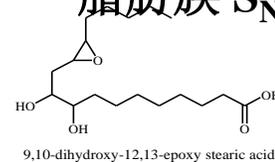
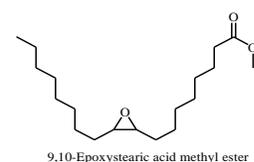
TOXTREE 预测

QSAR Toolbox

Michael 受体



脂肪族 S_N2 反应

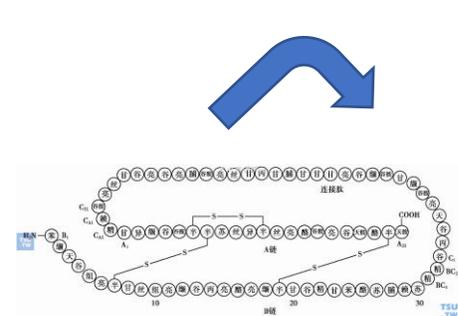


样品制备及前处理

将商品化的甘精胰岛素注射液分别灌装于Q、H、W厂的注射笔中，并分成两组：**第一组于2°C的冰箱中冷藏放置一年**，模拟甘精胰岛素的长时间储存；**第二组在20±2°C下放置28天**，模拟甘精胰岛素开始启用后（IN-USE期），可在常温下放置28天的情况。放置完成后，利用zip tip微量层析柱除去其中的无机盐。

具体步骤为：先将药品用0.2%甲酸-水溶液（V/V）稀释成10 mg/L的溶液，用平衡好的微量层析柱反复抽吸样品20次，使得甘精胰岛素充分吸附到上面。随后，在0.1%甲酸-水溶液（V/V）中抽吸5次，洗脱其中的无机盐成分。最后，将甘精胰岛素洗脱到乙腈:甲酸:水为48:2:50（V/V/V）的溶液中。

5. 与蛋白药物的相互作用



甘精胰岛素



2°C, 1年

模拟长期储存

20°C, 28天

模拟启用后



Zip-tip微量
层析柱除盐

稳定性检测



色谱、质谱
条件优化

- 色谱柱
CSH表面带电杂化颗粒，
更好的分离碱性物质。
- 流动相
- 洗脱梯度



5. 与蛋白药物的相互作用

超高效液相色谱条件:

色谱柱: Waters ACQUITY UPLC
CSH C₁₈ (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm);
柱温: 30°C;
流动相流速: 0.30 mL/min;
样品进样量: 2 μL;
流动相A: 含0.1%甲酸水溶液;
流动相B: 含0.1%乙腈溶液

飞行时间质谱条件:

电离模式 ESI⁺或ESI⁻; 检测模式MS^E; 扫描范围m/z 50~1200; 毛细管电压3 kV (+)、2.5KV (-); 离子源温度120°C; 脱溶剂气温度450°C; 脱溶剂气流速800 L/h; 锥孔气流速50 L/h; 锥孔电压30V, 碰撞能量为20~60eV; 实时校正 LockSpray: 正模式 m/z 556.2776、负模式 m/z 554.2620, 每30 s切换一次进行质量数的校正。亮氨酸脑啡肽 (0.4ng/μL) 作为实时校正溶液每隔30s进样一次。Waters UNIFI 1.7软件用于数据的采集和处理。

表 梯度洗脱程序

时间	流速 (mL·min ⁻¹)	□ A	□ B	曲线
0	0.30	90	10	6
2	0.30	80	20	6
7	0.30	50	50	6
9	0.30	0	100	6
10	0.30	0	100	6
10.5	0.30	90	10	6
12	0.30	90	10	6

5. 与蛋白药物的相互作用

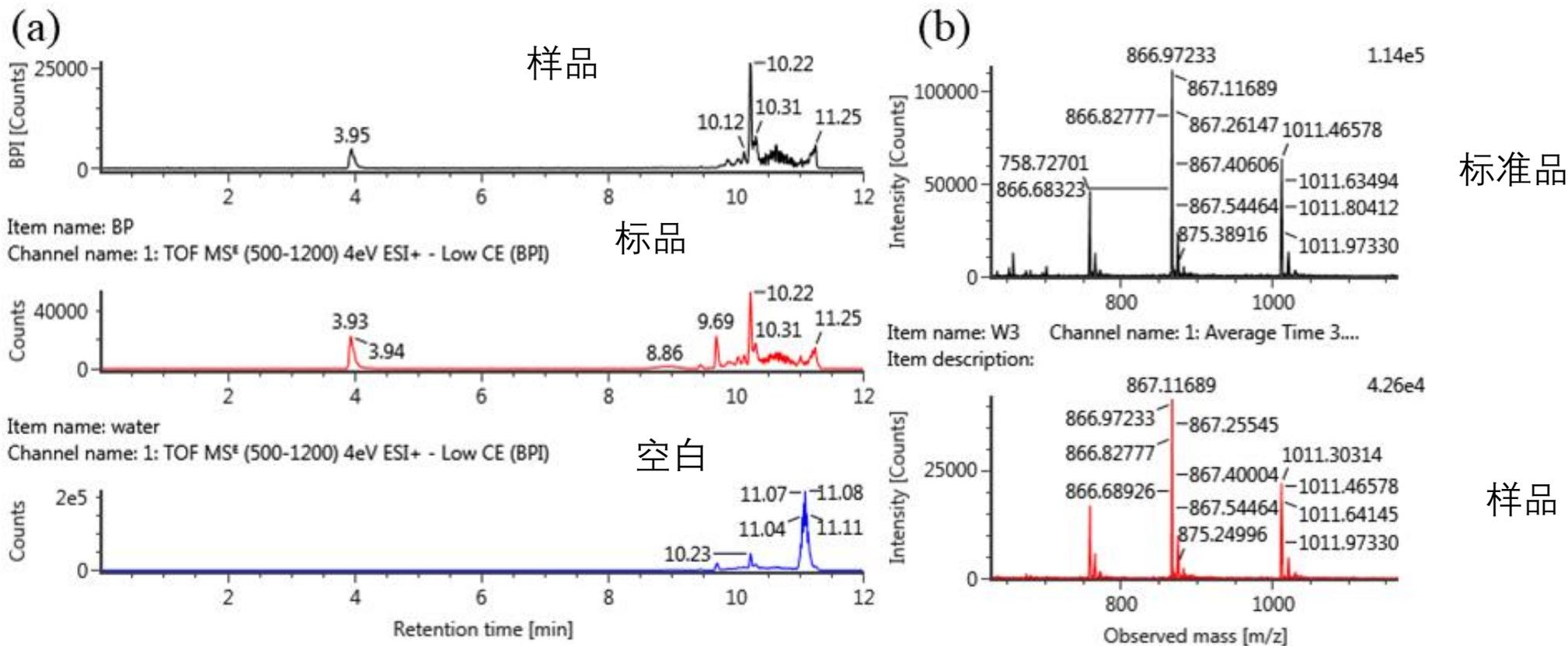


图7 (a) 甘精胰岛素的基峰色谱图, (b) 甘精胰岛素的质谱图 (上为标准品, 下为样品)

- 分离度良好, 有较高的专属性。
- 色谱图保留时间和质谱峰与标准品相符
- 色谱图与空白对比未发现其他降解产物的峰。
- 甘精胰岛素在存储和IN-USE期间可以保持稳定。

1

从**玻璃内表面耐受性**，可提取物的安全性，以及**蛋白类药物的稳定性**三个维度展开研究，全面考察包装储存生物药过程中的潜在安全风险。

2

未发现玻璃内表面有明显的脱片、裂纹等不耐受现象。可提取物的非靶向筛查中，共检出29种可提取物，皆在安全阈值范围内。

3

可提取物中的**Michael受体和环氧脂类物质**具有与蛋白药物发生**共价修饰预警结构**，经检测注射笔样品包装的甘精胰岛素可以**保持稳定**，本方法说明了在实际使用过程中可提取物与蛋白药物发生结合的可能性较小。



北京化工大学

请各位专家批评指正

杜振霞

北京化工大学 分析测试中心