

药用胶塞常用抗氧化剂及可提取硫含量测定方法

成婕, 张罗红, 江燕, 邱怡婷, 任锟

(四川省药品检验研究院, 成都 610000)

摘要: **目的** 建立一种高效液相色谱法, 以同时检测药用胶塞中多种抗氧化剂和可提取硫。**方法** 采用二氯甲烷作为提取溶剂, 微波萃取药用胶塞中的目标化合物, 用高效液相色谱法测定目标物的含量。色谱柱为 Waters Symmetry RP 18, 流动相为乙腈\甲醇\水, 梯度洗脱, 检测波长为 277 nm。**结果** 该方法能高效地分离目标化合物, 各化合物分离度良好。在 0.2~20 $\mu\text{g/mL}$ 内线性良好, 相关系数 $r \geq 0.999\ 3$, 检测限为 0.03~0.09 $\mu\text{g/mL}$, 回收率为 86.73%~108.91%, 相对标准偏差 RSD 为 0.47%~5.68%。通过该方法测定不同厂家不同批次药用胶塞, 结果检出了抗氧化剂 BHT 及其降解物 BHT-CHO、BHT-Q, 抗氧化剂 1076 和 1010 及其降解物 1310, 以及可提取硫。**结论** 文中建立的高效液相方法准确、简便、灵敏度较高, 能够高效快速地测定药用胶塞中常用抗氧化剂及其降解产物与可提取硫的含量。

关键词: 高效液相色谱法; 抗氧化剂; 抗氧化剂降解产物; 可提取硫; 二氯甲烷; 微波萃取

中图分类号: TB484.9; O657.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2023)03-0080-07

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2023.03.010

Determination of Antioxidants and Extractable Sulfur in Medicinal Rubber Stopper

CHENG Jie, ZHANG Luo-hong, JIANG Yan, QIU Yi-ting, REN Kun

(Sichuan Institute For Drug Control, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT: The work aims to establish a high performance liquid chromatography (HPLC) method to detect different antioxidants and extractable sulfur in medicinal rubber plugs simultaneously. Dichloromethane was used as extraction solvent. The target compounds in medicinal rubber plugs were extracted via microwave method. Content of target was tested by the HPLC via gradient elution. Waters Symmetry RP 18 was used as chromatographic column. Acetonitrile, methanol and distilled water were used as mobile phases. The detection wave was set to 277 nm. The target compounds can be separated by HPLC efficiently. The separated products possessed excellent resolution. There was a favourable linearity in the range of 0.2-20 $\mu\text{g/mL}$ with the correlation coefficient $r \geq 0.999\ 3$. The detection limit of this method was 0.03-0.09 $\mu\text{g/mL}$, the rate of recovery was 86.73%-108.91% and the relative standard deviation (RSD) was 0.47%-5.68%. Medicinal rubber plugs with different batches from different manufacturers were detected by this method. As a results, antioxidant (BHT) and its degradation products (BHT-CHO, BHT-Q), antioxidants (1076 and 1010) and their degradation product (1310), as well as extractable sulfur were detected. The HPLC method established in this work is accurate, convenient and highly sensitive. It can determine the contents of antioxidants and their degradation products and extractable sulfur in common medicinal rubber plugs rapidly and efficiency.

KEY WORDS: high performance liquid chromatography; antioxidants; degradation products of antioxidants; extractable sulfur; dichloromethane; microwave-assisted extraction

收稿日期: 2022-03-06

作者简介: 成婕 (1989—), 女, 硕士, 工程师, 主要研究方向为药品包装材料检测及相容性。

通信作者: 江燕 (1981—), 女, 硕士, 副主任药师, 主要研究方向为药品包装材料检测及相容性。

在注射剂用药品包装密封系统中,弹性体(药用胶塞)是最重要的组件之一。为了提高药用胶塞的性能,胶塞配方中加入了多种配合剂,按配合剂用途分类,主要有防老剂(抗氧化剂)、防胶剂、填充剂、活性剂、硫化剂及硫化促进剂等^[1-5]。文中主要对药用胶塞中的抗氧化剂与硫化剂进行研究与讨论。常用抗氧化剂按结构分为受阻胺类、受阻酚类、亚磷酸酯类等^[6]。由于受阻胺类抗氧化剂降解后可能产生亚硝胺等毒性较大的产物,因此,药用胶塞中较少加入该类抗氧化剂。胶塞中较为常用的抗氧化剂主要有受阻酚类的 BHT、1070、1010、330、3114 以及亚磷酸酯类的 168^[7-9]。由于药用胶塞与药品直接接触,在长期运输和贮存中,抗氧化剂可能会迁移至药物中,影响药品质量,危害人体健康,因此,对抗氧化剂种类的选择及含量的控制至关重要^[10-12]。

药用胶塞中加入可提取硫后,能够提高其物理性能与化学性能^[13-15],但该化合物易析出并附着于胶塞表面,从而迁移至被包装药物中,影响药物质量,因此控制可提取硫的添加量是非常必要的^[16]。

文中收集了多个厂家多个批次的药用胶塞,旨在全面分析药用胶塞中常用抗氧化剂与可提取硫。同时,参考相关文献^[6-18],建立一种高效液相色谱分析方法,能一次性分离 12 种常用抗氧化剂和可提取硫。

1 实验

1.1 仪器与试剂

主要仪器:LC-20A 液相色谱仪(日本岛津公司)、MARS 微波消解仪(美国 CEM 公司)、AL-204-IC 电子天平(赛多利斯公司)、AS5150A 超声仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司)。

主要试剂:甲醇、乙腈,色谱纯,Fisher Chemical;冰醋酸,色谱纯,CNW GmbH 公司;BHT-OH、BHT-COOH、1310、3114、330、1076,BEIJING MANHAGE BIO-TECH 公司;BHT-CHO、BHT-Q,Adamas Reagent 公司;2,4-DBP,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;BHT,ANPEL 公司;1010,SIGMA-ALDRICH;游离硫,Shanghai Titan Scientific 公司。各对照品具体信息见表 1。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件

以 Waters Symmetry RP 18(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱;流动相 A 为纯乙腈,流动相 B 为纯甲醇,流动相 C 为体积分数为 1%的醋酸-水溶液;柱温为 35 ℃;检测波长为 277 nm;流速为 1.0 mL/min;进样量为 10 μL,流动相梯度洗脱程序见表 2。

1.2.2 溶液的制备

1) 供试品溶液的制备。将待测胶塞剪碎成 5 mm×5 mm 左右的小颗粒,称取碎胶塞约 0.5 g,装

表 1 对照品信息
Tab.1 Information on reference substances

序号	化合物名称	CAS 号	纯度/%
1	BHT-OH	88-26-6	97.80
2	BHT-COOH	1421-49-4	99.90
3	1310	20170-32-5	99.40
4	BHT-CHO	1620-98-0	98.50
5	BHT-Q	719-22-2	97.50
6	2,4-DBP	96-76-4	97.90
7	BHT	128-37-0	98.80
8	3114	27676-62-6	99.70
9	1010	6683-19-8	98.60
10	330	1709-70-2	99.50
11	1076	2082-79-3	98.80
12	168	31570-04-4	98.00
13	可提取硫(S)	7704-34-9	99.99

表 2 梯度洗脱程序
Tab.2 Gradient elution program

时间/min	流动相比例/%		
	A	B	C
0	10	50	40
3	10	50	40
6	20	50	30
9	25	50	25
12	5	80	15
15	5	80	15
21	90	5	5
24	0	98	2
36	0	98	2
38	10	50	40

入微波消解罐中,加入 10 mL 二氯甲烷,在 40 ℃条件下微波消解 45 min,冷却至室温。用玻璃漏斗过滤,除去胶塞,将滤液抽真空旋蒸,除去二氯甲烷溶剂。然后用 5 mL 甲醇复溶,将复溶后的液体转移至 10 mL 容量瓶中,甲醇定容,即得。

2) 对照品储备液的制备。精密称取标准品 BHT-OH、BHT-COOH、BHT-CHO、BHT-Q、2,4-DBP、BHT、3114、1010、330、1076、1310、168 及可提取硫各 50.0 mg,置于 50 mL 的容量瓶中,甲醇定容至刻度,配置成质量浓度约为 1 000 μg/mL 的混合对照品标准储备液。

1.2.3 线性关系考察

取上述对照品溶液适量,制成系列线性关系工作溶液,回归方程与线性范围见表 3,各化合物在 0.2~20 μg/mL 范围内线性关系良好,相关系数 *r* 为 0.999 3~0.999 9。

表 3 回归方程、线性范围、检测限和定量限
Tab.3 Regression equation, linear range, limits of detection and limits of quantification

化合物名称	回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	检测限/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	定量限/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
BHT-OH	$y=4\ 612.9x-17.649$	0.999 9	0.22 ~ 21.72	0.04	0.12
BHT-COOH	$y=2\ 0466x+473.87$	0.999 9	0.23 ~ 22.63	0.06	0.19
1310	$y=3\ 568.4x-318.23$	0.999 3	0.19 ~ 19.42	0.07	0.22
BHT-CHO	$y=3\ 2648x+701.38$	0.999 9	0.21 ~ 21.07	0.04	0.12
BHT-Q	$y=6\ 129x-41.768$	0.999 9	0.19 ~ 18.93	0.03	0.10
2,4-DBP	$y=6\ 723.6x-324.52$	0.999 9	0.19 ~ 19.21	0.03	0.10
BHT	$y=5\ 082.9x+93.533$	0.999 9	0.24 ~ 23.60	0.04	0.13
3114	$y=3\ 309.4x-79.789$	0.999 9	0.20 ~ 20.09	0.04	0.12
1010	$y=4\ 137.5x-77.337$	0.999 9	0.20 ~ 20.10	0.04	0.12
330	$y=5\ 296.7x-264.33$	0.999 9	0.20 ~ 19.90	0.04	0.14
1076	$y=1\ 993.7x-277.76$	0.999 8	0.22 ~ 21.62	0.09	0.29
168	$y=2\ 727.5x-411.82$	0.999 9	0.20 ~ 20.37	0.09	0.32
可提取硫	$y=1\ 3927x-1206.6$	0.999 9	0.20 ~ 19.60	0.04	0.12

1.2.4 检测限与定量限考察

取上述照品溶液适量, 稀释成所需浓度, 以信噪比 $S/N=3$ 时为仪器的检测限, 以信噪比 $S/N=10$ 时为仪器的定量限, 结果见表 3, 仪器检测限为 $0.03\sim 0.09\ \mu\text{g/mL}$, 仪器定量限为 $0.10\sim 0.32\ \mu\text{g/mL}$ 。

1.2.5 精密度试验

取质量浓度约为 $5\ \mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 分别进样 6 次, 各化合物峰面积的 RSD 为 $0.23\%\sim 3.11\%$, $n=6$, 结果见表 4, 结果表明, 仪器进样精密度良好。

1.2.6 稳定性试验

取质量浓度约为 $5\ \mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 在室温分别放置 0、4、7、15、48、66 h。各化合物峰面积的 RSD 为 $0.62\%\sim 3.81\%$, $n=6$, 结果见表 4, 表明对照品溶液放置 66 h 后稳定。

1.2.7 回收率试验

精密称取剪碎的胶塞 0.5 g, 装入微波消解管中, 加入上述对照品溶液, 照“1.2.2 节”方法制样。结果表明, 13 种目标物的平均加标回收率为 $86.73\%\sim 108.91\%$, 相对标准偏差 RSD 为 $0.47\%\sim 5.68\%$, 见表 4。表明该方法具有良好的准确度, 能满足实际测试要求。

1.2.8 胶塞含量测定

取待测胶塞适量, 按照“1.2.2 节”方法制样, 测定结果见表 5。

2 结果与讨论

2.1 检测波长的选择

本次研究对所检测的化合物进行紫外吸收波长的考察, 各化合物的紫外吸收波长为 $256\sim 290\ \text{nm}$, 为了兼顾各化合物的灵敏度, 选择了各化合物均有较强吸收的波长 ($277\ \text{nm}$), 作为检测波长。

2.2 流动相的选择

本次研究选择梯度洗脱, 确保各化合物能够达到良好的分离效果。根据多篇文献研究比较其使用的流动相体系, 大多数文献使用甲醇-水为梯度洗脱溶剂, 针对本次研究的化合物, 用该体系作为流动相分离度较差。通过多次试验比较, 发现甲醇-乙腈-1%醋酸水溶液的流动相体系适用于本次化合物的分离, 见图 1。使用 1%醋酸-水溶液能防止拖尾, 使各化合物的峰形更好, 因此, 选择用甲醇-乙腈-1%醋酸水溶液作为流动相体系, 在该流动相体系下, 各化合物的保留时间适中, 分离度与峰形较好, 基线更平稳。

2.3 胶塞提取方法的确定

2.3.1 提取溶剂的选择

与加热回流提取胶塞相比, 在相同溶剂和相同时间的情况下, 微波萃取效率更高, 因此, 选择微波萃取的方法。在微波提取试验中, 选用不同溶剂 (二氯甲烷、异丙醇、正己烷), 在溶剂的沸点温度 (二氯

甲烷为 40 ℃、异丙醇为 80 ℃、正己烷为 69 ℃) 下, 以相同的时间 (45 min) 对胶塞进行提取, 结果见图 2。结果表明, 3 种溶剂在沸点温度的提取结果并无显著差异。但是, 相比其他 2 种溶剂, 二氯甲烷沸点最低, 所用温度最低, 后处理更简单方便, 故选用二氯甲烷为提取溶剂。

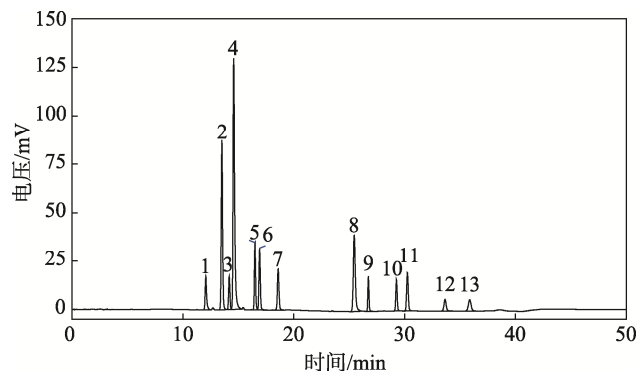
表 4 精密度、稳定性与加标回收率
Tab.4 Precision, stabilization and recovery

序号	化合物	精密度(RSD, n=6)/%	稳定性(RSD, n=6)/%	加标量/(μg·mL ⁻¹)	平均回收率/%	RSD(n=3)/%
1	BHT-OH	0.23	1.02	1.1	91.87	1.49
				3.3	93.01	4.17
				5.4	92.23	2.30
2	BHT-COOH	0.34	1.81	1.1	90.98	3.42
				3.4	89.68	2.29
				5.7	89.17	1.03
3	1310	3.11	1.33	1.0	105.69	2.90
				2.9	108.91	0.47
				4.9	108.38	3.45
4	BHT-CHO	1.12	2.34	1.1	92.94	3.75
				3.2	90.22	5.68
				5.3	92.27	5.14
5	BHT-Q	0.28	0.89	1.0	101.66	2.40
				2.8	98.80	0.84
				4.7	96.68	3.33
6	2,4-DBP	0.48	1.25	1.0	97.09	2.88
				2.9	93.66	0.75
				4.8	98.78	2.99
7	3114	0.24	3.64	1.0	92.38	0.84
				3.0	94.97	0.68
				5.0	98.33	1.98
8	1010	0.34	0.94	1.0	101.08	2.65
				3.0	106.15	2.65
				5.0	103.62	2.16
9	330	1.29	1.37	1.0	91.33	2.76
				3.0	91.53	2.01
				5.0	97.79	1.09
10	BHT	0.44	0.93	11.8	88.25	1.11
				17.7	86.73	2.94
				29.5	92.91	2.54
11	1076	1.1	1.8	10.8	99.56	3.03
				16.2	101.58	1.83
				27.0	90.47	2.13
12	168	0.94	0.62	1.2	92.96	3.33
				3.1	103.33	1.72
				5.2	94.65	3.01
13	可提取硫	0.28	3.81	9.8	96.50	2.95
				14.7	100.43	3.21
				24.5	99.11	3.18

表 5 不同厂家的药用胶塞中抗氧化剂及可提取硫的含量测定

Tab.5 Content of antioxidants and sulfur in medicinal rubber stopper from different manufacturers

生产厂家	批号	抗氧化剂/ 可提取硫(S)	含量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
A	201711323	1076	236.80
		S	708.41
	201804375	BHT	11.74
		S	4.90
	201705271	1310	125.01
		BHT-CHO	2.10
		BHT	12.96
		1076	44.34
	201810614	1010	40.06
		1076	419.75
	201802903	S	114.63
		1310	7.71
		1330	3.19
		1076	4.67
B	191001	S	4.48
		1310	4.85
		BHT-CHO	0.37
		BHT	25.65
	181151283-60	1010	1.31
		1076	5.62
	M161201189-79	S	1.63
		1010	104.02
	M151140122-53	S	148.88
		BHT	49.06
	M160440122-53	BHT	26.52
		1076	94.50
C	S181206401	S	51.63
		BHT	89.32
		1076	146.69
		1310	14.48
	BN113-19-12-001	BHT-CHO	6.66
		BHT-Q	8.37
		BHT	148.34
		1076	25.88
D	1811248	S	7.61
		BHT	122.09
		S	8.38
		BHT	163.25
	1703230	BHT-CHO	1.12
		BHT-Q	3.21
E	200456	1076	226.74
		BHT	86.7
F	17111703	1010	48.53
		BHT	139.7
H	17084150	BHT-COOH	26.62
		BHT	252.63
I	18101504	S	26.57
		BHT	132.71
J	B201/128	S	8.38
		1310	1.42
		1010	3.17
		1076	3.33
		BHT	1.39



- 1.抗氧化剂 BHT, 降解物 BHT-OH (Degradation Product-BHT-OH);
 2.抗氧化剂 BHT, 降解物 BHT-COOH (Degradation Product-BHT-COOH); 3.抗氧化剂 1076、1010, 降解物 1310 (Degradation Product-1310); 4.抗氧化剂 BHT, 降解物 BHT-CHO (Degradation Product-BHT-CHO); 5.抗氧化剂 BHT, 降解物 BHT-Q (Degradation Product-BHT-Q);
 6.抗氧化剂 168 降解物 2,4-DBP (Degradation Product-2,4-DBP);
 7.抗氧化剂 BHT (Antioxidant BHT); 8.可提取硫 (Sulfur);
 9.抗氧化剂 3114 (Antioxidant 3114); 10.抗氧化剂 1010 (Antioxidant 1010); 11.抗氧化剂 330 (Antioxidant 330);
 12.抗氧化剂 1076 (Antioxidant 1076);
 13.抗氧化剂 168 (Antioxidant 168)。

图 1 HPLC 混合对照品溶液色谱图

Fig.1 HPLC chromatograms of mixed reference solution

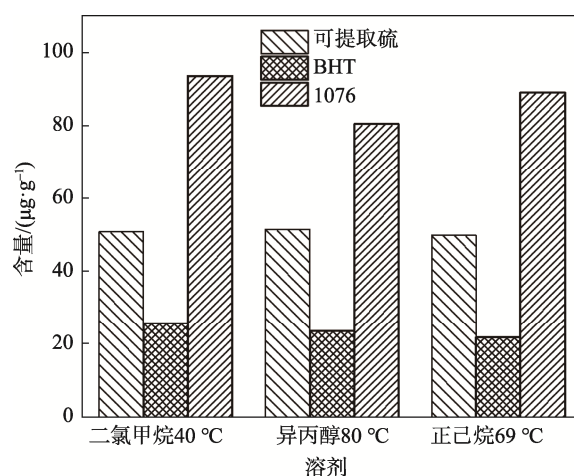


图 2 不同溶剂的提取结果比较

Fig.2 Comparison of extraction results with different solvents

2.3.2 提取时间的选择

为了考察二氯甲烷在不同时长的提取效率, 分别在 30、45、60 min 这 3 个时间点进行提取, 结果见图 3。结果表明, 在提取时间为 30 min 时, 提取含量相对较低; 在提取时间为 45 min 和 60 min 时, 提取含量无显著差异, 故选用 45 min 作为提取时间。

2.4 胶塞样品测定结果

样品测定结果表明 (见表 5), 各厂家在药用胶塞中最常添加的抗氧化剂为 BHT、1076、1010。为了

提升胶塞的性能, 生产厂家可能同时添加多种抗氧化剂, 如厂家 J 添加了抗氧化剂 BHT、1076、1010。大多数厂家添加 1 种或 2 种抗氧化剂, 如厂家 C 只添加抗氧化剂 BHT, 厂家 E 添加了抗氧化剂 BHT、1010。从检测结果看, 胶塞中最多添加 3 种抗氧化剂。同时, 部分厂家胶塞中有检出抗氧化剂降解物, 如厂家 C 检出 BHT 的降解物 BHT-Q、BHT-CHO 和 1076 的降解物 1310。在检测的 19 批药用胶塞中, 只有 5 批未检出可提取硫, 其余批次均有检出。

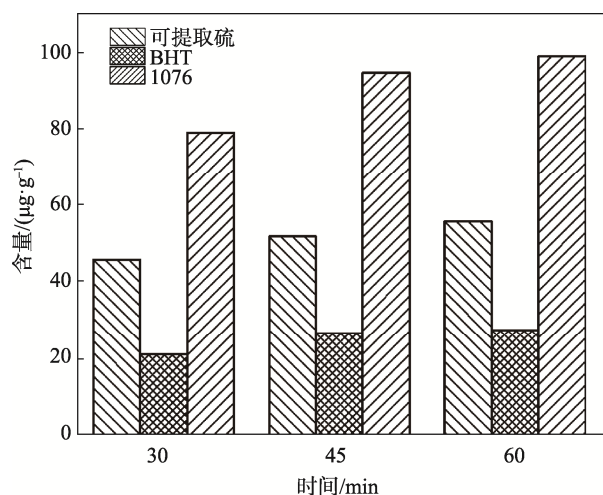


图 3 不同时间的提取结果比较
Fig.3 Comparison of extraction results at different times

2.5 研究意义

通常情况下, 药品注射用胶塞中抗氧化剂的添加不能超过 3 种。由于我国并未对胶塞配方制定统一标准, 各厂家原材料来源不同, 生产胶塞的配方工艺各异, 因此, 不同厂家胶塞中添加的抗氧化剂各不相同。鉴于以上原因, 建立一种有效方法监控胶塞中抗氧化剂和可提取硫的种类和含量是必要之举。

3 结语

综上, 文中所提方法灵敏度高、操作简便, 能快速检测药用胶塞中常用抗氧化剂和可提取硫的含量, 为药包材与药品相容性试验的研究提供一种参考方法。

参考文献:

[1] 冯靖, 蔡心怡, 刘言. 药用丁基胶塞中抗氧化剂—BHT 和硫化剂—可提取硫的测定[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 702-706.
FENG Jing, CAI Xin-yi, LIU Yan. Determination of Antioxidant—BHT and Vulcanizing Agent—Extractable Sulphur in Medicinal Butyl Rubber[J]. Chinese Journal

of Pharmaceutical Analysis, 2017, 37(4): 702-706.
[2] 张罗红, 黄婉莎, 张欣, 等. 药用橡胶塞中 17 种多环芳烃测定方法[J]. 包装工程, 2021, 42(17): 10-19.
ZHANG Luo-hong, HUANG Wan-sha, ZHANG Xin, et al. Determination Methodology of 17 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Pharmaceutical Rubber Stoppers[J]. Packaging Engineering, 2021, 42(17): 10-19.
[3] CORREDOR C C, HABY T A, YOUNG J D, et al. Comprehensive Determination of Extractables from Five Different Brands of Stoppers Used for Injectable Products[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2009, 63(6): 527-536.
[4] CHEN M, AO N J, ZHANG B. Comparison and Evaluation of the Thermooxidative Stability of Medical Natural Rubber Latex Products Prepared with a Sulfur Vulcanization System and a Peroxide Vulcanization System[J]. Appl Polym Sci, 2005, 98: 591-597.
[5] WANG Wei, ASIMAKOPOULOS A G, ABUALNAJA K O, et al. Synthetic Phenolic Antioxidants and Their Metabolites in Indoor Dust from Homes and Microenvironments[J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(1): 428-434.
[6] 李春焕, 薛维丽, 邢晟, 等. 高效液相色谱法检测溴化丁基胶塞中 11 种抗氧化剂及游离硫的浸出量及迁移量[J]. 分析试验室, 2020, 39(1): 91-96.
LI Chun-huan, XUE Wei-li, XING Sheng, et al. Leaching and Migration Studies on 11 Antioxidants and Free Sulfur in Brominated Butyl Rubber Plugs[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2020, 39(1): 91-96.
[7] 余秋玲, 李根容, 龙梅, 等. 高效液相色谱法测定输液袋中 12 种抗氧化剂的迁移量[J]. 分析试验室, 2021, 40(9): 1075-1079.
YU Qiu-ling, LI Gen-rong, LONG Mei, et al. Determination of Migration of 12 Antioxidants in the Infusion Bag by HPLC[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2021, 40(9): 1075-1079.
[8] 蔡心怡, 王悦雯, 冯靖, 等. 药品包装材料用塑料粒料中 8 个常用抗氧化剂的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(3): 523-528.
CAI Xin-yi, WANG Yue-wen, FENG Jing, et al. Determination of Eight Commonly Used Antioxidants in Plastic Pellets for Pharmaceutical Packaging Materials[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2020, 40(3): 523-528.
[9] 朱碧君, 李婷婷, 孙会敏, 等. HPLC 法同时测定药用卤化丁基胶塞中 5 种抗氧化剂和游离硫的含量[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2475-2479.
ZHU Bi-jun, LI Ting-ting, SUN Hui-min, et al. Simultaneous Determination of 5 Antioxidants and Free Sul-

- fur in Pharmaceutical Halogenated Butyl Rubber Stopper by HPLC[J]. China Pharmacy, 2018, 29(18): 2475-2479.
- [10] 饶艳春, 左军凤, 熊马建, 等. 胶塞中抗氧化剂测定及其在药品中的迁移研究[J]. 中国药物评价, 2020, 37(5): 380-383.
- RAO Yan-chun, ZUO Jun-feng, XIONG Ma-jian, et al. Determination of Antioxidants in Rubber Plugs and Study on the Migration in Drug[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2020, 37(5): 380-383.
- [11] 陈蓉, 晏菊姣. 药用丁基胶塞中抗氧化剂 BHT 的 UPLC 法测定[J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1494-1495.
- CHEN Rong, YAN Ju-jiao. Determination of Antioxidant BHT in Medicinal Butyl Rubber Plug by UPLC[J]. China Pharmacist, 2018, 21(8): 1494-1495.
- [12] 李委璐, 谢博, 苏鸿雁, 等. 输液系统中抗氧化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.
- [13] 李樾, 杨会英, 王峰, 等. 药用卤化丁基橡胶塞中可提取硫的检测研究[J]. 中国药事, 2014, 28(11): 1257-1260.
- LI Yue, YANG Hui-ying, WANG Feng, et al. Study on Detection of Extractable Sulphur from Medicinal Halogenated Butyl Rubber[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2014, 28(11): 1257-1260.
- [14] XIANG Ke-wei, WANG Xiao-an, HUANG Guang-su, et al. Thermal Ageing Behavior of Styrene-Butadiene Random Copolymer: A Study on the Ageing Mechanism and Relaxation Properties[J]. Polym. Degrad. Stab. 2012, 97(11): 1704-1715.
- [15] 张兆佳, 梁云飞, 黄展文. HPLC 法测定注射用血栓通(冻干)中可提取硫的迁移含量[J]. 大众科技, 2021, 23(4): 51-55.
- ZHANG Zhao-jia, LIANG Yun-fei, HUANG. Determination of Migration Content of Extractable Sulphur in Xueshuantong for Injection(Lyophilized) by HPLC[J]. Popular Science & Technology, 2021, 23(4): 51-55.
- [16] 郭舜华. 硫化体系及工艺对丁基瓶塞与生理盐水相容性的影响[J]. 中国橡胶, 2006, 22(3): 26-28.
- GUO Shun-hua. The Influence on the Compatibility between Butyl Bottle Cork and Physiological Saline from Vulcanizing System and Technology[J]. China Rubber, 2006, 22(3): 26-28.
- [17] FRIES E, PUTTMANN W. Analysis of the Antioxidant Butylated Hydroxytoluene (BHT) in Water by Means of Solid Phase Extraction Combined with GC/MS[J]. Water Research, 2002, 36(9): 2319-2327.
- [18] 林黄静, 吴莹, 张毅兰. 三层共挤膜输液袋中抗氧化剂 168 降解产物 DBP 的提取和测定[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 677-680.
- LIN Huang-jing, WU Ying, ZHANG Yi-lan. Extraction and Determination of DBP Degradated from Irgafos 168 in Three-Layer Co-Extrusion Film for Infusion Bag[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2014, 45(7): 677-680.

责任编辑: 曾钰婵