卤化丁基橡胶塞助剂润滑剂在羧酸类药物中迁移量的测定

吴 慧，仪忠勋，田 霖，谢兰桂*，赵 霞*

（中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

摘要：以回收率和精密度为评价指标，考察了甲酯化气相色谱法、无衍生化气相色谱法和 HPLC- 电雾式检测器（CAD）法测定润滑剂在羧酸类药物中迁移情况的可行性。结果显示，相较于甲酯化气相色谱法和无衍生化气相色谱法，HPLC-CAD 法具有较高的回收率和精密度。采用 HPLC-CAD 法检测润滑剂棕榈酸的回收率、精密度和检出限分别为 103.5%～ 107.8%、1.6%和 1.01 μg/mL；检测润滑剂硬脂酸的回收率、精密度和检出限分别为 100.9%～ 109.3%、1.4%和 1.00 μg/mL。随后，将 HPLC-CAD 法用于检测加速放置 0 和 3 个月的丙戊酸注射液，未见润滑剂棕榈酸和硬脂酸自卤化丁基橡胶塞向药液迁移。建立的 HPLC-CAD 法可用于检测卤化丁基橡胶塞中的润滑剂在羧酸类药物中的迁移情况。

关键词：卤化丁基橡胶塞；润滑剂；羧酸类药物；迁移；HPLC-CAD

中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)10-1419-07

引用：吴 慧 , 仪忠勋 , 田 霖 , 等．卤化丁基橡胶塞助剂润滑剂在羧酸类药物中迁移量的测定［J］．中国医药工业杂志 , 2024, 55(10): 1419-1425．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.015

Determination of the Migration of Auxiliary Lubricants from Halogenated Butyl Rubber Stoppers to Carboxylic Acid Drugs

WU Hui, YI Zhongxun, TIAN Lin, XIE Langui*, ZHAO Xia*

(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

ABSTRACT: Using recovery rate and precision as evaluation indicators, the feasibility of methyl esterification gas chromatography, non-derivatization gas chromatography, and HPLC method with charged aerosol detector (CAD) for determining the migration of lubricants in carboxylic acid drugs was investigated. The results showed that compared with the methyl esterification gas chromatography and the non-derivatization gas chromatography, the HPLC-CAD method had higher recovery rate and precision. The recovery rate, precision, and detection limit of lubricant palmitic acid by the HPLC-CAD method were 103.5% - 107.8% , 1.6% , and 1.01 μg/mL, respectively. Then, the recovery rate, precision, and detection limit of lubricant stearic acid were 100.9% - 109.3% , 1.4% , and 1.00 μg/mL, respectively. The valproic acid injection after accelerated storage for 0 and 3 months was detected by HPLC-CAD method, and no migration of lubricant palmitic acid and stearic acid was found from halogenated butyl rubber stoppers to the solution. The HPLC-CAD method established in this paper can be used to detect the migration of lubricants from halogenated butyl rubber stoppers to carboxylic acid drugs.

Key Words: halogenated butyl rubber stopper; lubricant; carboxylic acid drug; migration; HPLC-CAD

卤化丁基橡胶塞是常见的药品包装密封部件，广泛用于注射剂和口服制剂产品。卤化丁基橡胶塞通常由生胶、填充剂、抗氧化剂、硫化剂、润滑剂、着色剂等配合生产而成。常见的润滑剂有棕榈酸和硬脂酸，用以改善橡胶的加工性能和使用性能[1]。润滑剂属于小分子化合物，在药品包装贮存、高温灭菌过程中易与药品发生相互作用，向药品不断迁移，影响药品的理化性质，甚至危害药品质量安全[2]。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》[3] 要求，药品生产

企业应考虑密封件中润滑剂在药品中的迁移概率，尽可能减少润滑剂对药品的影响。

目前已有不少文献报道润滑剂与药品相容性的分析方法，根据分离方式，可划分为 2 类，即气相色谱（gas chromatography，GC）法和液相色谱（liquid chromatography，LC）法。润滑剂棕榈酸和硬脂酸为长链脂肪酸，较难挥发，GC 法通常依赖衍生化反应将其转变为易挥发的甲酯化合物，再进行分析。火焰离子化检测器（flame ionization detector，FID）和质谱（mass spectrometry，MS）检测器均可检测气化后的棕榈酸甲酯和硬脂酸甲酯。近年来随着高温色谱柱的开发，有文献[4—5]报道可采用无衍生化 GC 法直接分析难挥发的棕榈酸和硬脂酸。

液相色谱一般无需衍生化，可直接分析润滑剂棕榈酸和硬脂酸。常用的检测器主要有蒸发光散射检测器（evaporative light-scattering detector，ELSD）、示差折光检测器（refractive index detector，RID）和 MS 检测器[6]。ELSD 线性、灵敏度、重现性等不甚理想；RID 的灵敏度较低，不能兼容梯度洗脱，易受外界干扰。而 LC-MS 用于脂肪酸检测时，需在流动相中添加甲酸等有机酸，以增加分析物在反相色谱柱上的保留能力，促进色谱分离，但流动相中的弱酸会抑制脂肪酸的离子化效率，不利于分析物的质谱检测。因此，为避免酸性流动相的离子抑制，也需利用衍生化技术修饰脂肪酸的羧基基团，将其转化为易于检测的阳离子化合物[7]。

衍生化 GC 和 LC 法是检测润滑剂在药品中迁移的较为通用方法。但对于一些含有羧基基团的原料药或制剂，如抗癫痫原料药丙戊酸、羧酸类解热镇痛抗炎药、脂肪酸类药和氨基酸类药等，衍生化方法难以完成分析任务。润滑剂棕榈酸和硬脂酸可与衍生化试剂发生酯化反应或酰胺化反应，而当药物含羧基基团时，会与棕榈酸和硬脂酸竞争衍生化试剂，导致衍生化反应不完全。因此，在开展胶塞与羧酸类药物的相容性研究中，需采用无衍生化的方法和灵敏度较高的检测器，用于检测药物中的润滑剂的迁移量。近年来，电雾式检测器（charged aerosol detector，CAD）被广泛用于药物检测等领域，成为无紫外吸收或仅有末端吸收物质分析检测的重要工具，具有灵敏、稳定、操作简单等特点[8—9]。如 YANG 等[10]应用 HPLC-CAD 法测定藿香种子中的脂肪酸；SCHILLING 等[11]应用 CAD 优化了聚山梨酯 80 中脂肪酸的分析方法。

本研究以丙戊酸原料药为羧酸类药物的代表性样品，以回收率和精密度等为指标，考察甲酯化 GC 法、无衍生化 GC 法和 HPLC-CAD 法 3 种常用的润滑剂测定方法，筛选、优化出适合羧酸类药物中润滑剂迁移量的测定方法。

1　仪器与试药

7890A 型气相色谱仪（配 FID，美国 Agilent 公司）；Vanquish Duo 型高效液相色谱仪（配 CAD，美国 Thermo Fisher 公司）；XS205Du 型分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

丙戊酸（A 厂，规格为每瓶 50 mL，批号 A1）；注射液用覆聚乙烯 - 四氟乙烯膜溴化丁基橡胶塞（B 厂，批号 B1）；棕榈酸对照品（批号 190029-201603）、硬脂酸对照品（批号 190032-201603）、棕榈酸甲酯对照品（批号 190030-201303）、硬脂酸甲酯对照品（批号 190033-201905）均购于中国食品药品检定研究院，含量均按 100％计；甲醇、正庚烷为色谱纯，乙酸、三氟化硼甲醇、氯化钠、无水硫酸钠为分析纯，水为超纯水。

2　分析方法筛选

2.1　甲酯化 GC 法

2.1.1　样品前处理

取丙戊酸样品 1.0 mL，置 50 mL 锥形瓶中，加入 0.5 mol/L 氢氧化钾的甲醇溶液 4 mL，在 65 ℃水浴中加热回流 30 min；放冷，加入 15％三氟化硼的甲醇溶液 4 mL，在 65 ℃水浴中加热回流 30 min；放冷，加入正庚烷 8 mL，继续在 65 ℃水浴中加

收稿日期：2023-11-22

基金项目：中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金课题项目（2023X9）

作者简介：吴　慧（1988—），女，助理研究员，从事药用辅料、药包材及洁净环境质量控制与安全性研究。

通信作者：谢兰桂（1981—），女，研究员，从事药用辅料、药包材及洁净环境质量控制与安全性研究。

E-mail：xielangui@nifdc.org.cn

赵　霞（1977—），女，主任药师，从事药用辅料、药包材及洁净环境质量控制与安全性研究。

E-mail：rayradix@126.com

热回流 5 min；放冷，加入饱和氯化钠溶液 20 mL 洗涤，摇匀，静置分层；取上层液，用水洗涤 3 次，每次 4 mL，上层液经无水硫酸钠干燥，即得供试品溶液。

2.1.2 色谱条件

色谱柱 DB-FFAP 毛细管色谱柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）；柱温 起始温度 150 ℃，以 25 ℃ /min 速率升至 200 ℃，保持 11 min，再以 10 ℃ /min 速率升至 230 ℃，保持 12 min；流速 氮气 1 mL/min；检测器 FID；检测器温度 300 ℃；进样口温度 250 ℃；分流比 10 ∶ 1；进样量 1 μL。

2.1.3 回收率测定

精密称取棕榈酸和硬脂酸对照品适量，置同一量瓶中，加入甲醇溶解，制成含棕榈酸 1.5 mg/mL 和硬脂酸 4 mg/mL 的混合对照品溶液。

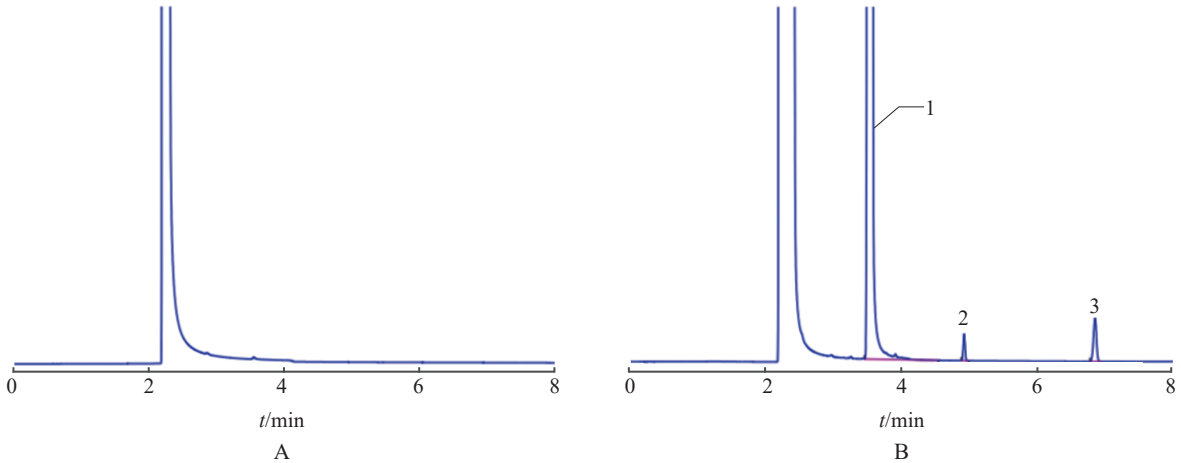
取丙戊酸样品 1.0 mL，置 50 mL 锥形瓶中，平行制备 3 份，分别加入棕榈酸和硬脂酸的混合对照品溶液 0.1 mL，按“**2.1.1**”项下自“加 0.5 mol/L 氢氧化钾的甲醇溶液 4 mL”进行样品处理，得到回收率溶液。按“**2.1.2**”项下色谱条件检测，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸的回收率。结果如图 1 所示。经计算，棕榈酸的平均回收率（n=3）为 51.4%，RSD 为 3.0%；硬脂酸的平均回收率（n=3）为 61.5%，RSD 为 2.7%。上述结果表明该方法准确度较差。（注：棕榈酸测得量 = 棕榈酸甲酯测得量 ×256.42/270.45，其中 256.42 为棕榈酸的相对分子质量，270.45 为棕榈酸甲酯的相对分子质量；硬脂酸测得量 = 硬脂酸甲酯测得量 × 284.48/298.51，其中 284.48 为硬脂酸的相对分子质量，298.51 为硬脂酸甲酯的相对分子质量。）

2.1.4 方法优化及回收率测定

为提高衍生化效率，通过减少样品加入量同时增加甲酯化试剂用量的方法进行优化，再次进行回收率测定。

分别取丙戊酸样品 0.1、0.5、1.0 mL，置 50 mL 锥形瓶中，分别加入棕榈酸和硬脂酸的混合对照品溶液 0.1 mL，加入 0.5 mol/L 氢氧化钾的甲醇溶液 4 mL，在 65 ℃水浴中加热回流 30 min，放冷后加入 15%三氟化硼甲醇溶液 8 mL，在 65 ℃水浴中加热回流 30 min，再继续按“**2.1.1**”项下自“放冷，加入正庚烷 8 mL”进行样品处理，得到优化回收率溶液。按“**2.1.2**”项下色谱条件检测，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸的回收率。

结果显示，甲酯化试剂由原来的 4 mL 增加为 8 mL 后，不同的丙戊酸加样量下棕榈酸回收率为 72.2%～ 77.8%，硬脂酸回收率为 85.9%～ 94.0%，表明通过减少样品的加入量或增加甲酯化试剂用量对改善回收率效果并不明显。



A—空白溶液；B—回收率溶液（1—未知峰；2—棕榈酸甲酯；3—硬脂酸甲酯）。

图 1 甲酯化 GC 法检测棕榈酸和硬脂酸的色谱图

Fig.1 Chromatograms of Palmitic Acid and Stearic Aicd Determined by Methyl Esterification Gas Chromatography

2.2 无衍生化 GC 法

2.2.1 样品前处理

取丙戊酸样品 1 mL，用正庚烷稀释至 5 mL。

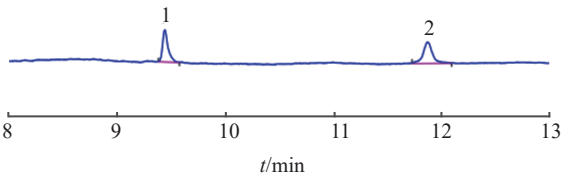
2.2.2 色谱条件

色谱柱 DB-FFAP 毛细管色谱柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）；柱温 起始温度 150 ℃，保持 3 min，以 60 ℃ /min 速率升至 240 ℃，保持 13.5 min；流速 氮气 1 mL/min；检测器 FID；检测器温度 250 ℃；进样口温度 250 ℃；分流比 20 ∶ 1；进样量 1 μL。

2.2.3 精密度测定

精密称取棕榈酸和硬脂酸对照品适量，置同一量瓶中，加入正庚烷溶解，制成棕榈酸和硬脂酸质量浓度均为 25 μg/mL 的混合对照品溶液。按“**2.2.2**”项下色谱条件，连续检测 5 次，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸峰面积 RSD。

结果如图 2 所示。棕榈酸峰面积 RSD（n=5）为 9.86%，硬脂酸峰面积 RSD（n=5）为 9.23%，结果表明该方法精密度较差。



1—棕榈酸；2—硬脂酸。

图 2　无衍生化 GC 法测定棕榈酸和硬脂酸的色谱图

Fig.2　Chromatogram of Palmitic Acid and Stearic Acid Determined by Non-derivatization Gas Chromatography

2.3 HPLC-CAD 法

2.3.1 样品前处理

取丙戊酸样品 1 mL，加入甲醇稀释至 10 mL。

2.3.2 色谱条件

色谱柱 Agilent ZORBAX XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为 1%乙酸溶液，梯度洗脱（0—20 min，A 90%—96.5%）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；样品盘温度 15 ℃；进样量 20 μL；检测器 CAD；雾化气 氮气；雾化气温度 50 ℃；采样频率 10 Hz；时间常数 1 s。

2.3.3 精密度测定

精密称取棕榈酸和硬脂酸对照品各适量，置同一量瓶中，加入甲醇溶解并稀释制成棕榈酸和硬脂酸质量浓度均为 50 μg/mL 的混合对照品溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件，连续检测 5 次，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸峰面积 RSD。

结果显示，棕榈酸峰面积 RSD（n=5）为 1.6%，硬脂酸峰面积 RSD（n=5）为 1.4%，表明该方法精密度较好。

2.3.4 回收率测定

精密量取丙戊酸样品 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加入棕榈酸和硬脂酸质量浓度均为 1 mg/mL 的混合对照品溶液 0.25 mL，加入甲醇定容，制得回收率溶液，平行制备 3 份，按“**2.3.2**”项下色谱条件检测，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸的回收率。

结果显示，棕榈酸的平均回收率（n=3）为 107.8%，硬脂酸的平均回收率（n=3）为 109.3%，表明方法准确度较好。

综合考虑，选择 HPLC-CAD 法进行分析方法的验证与样品测定。

3　优选分析方法的验证与样品测定

3.1 方法学验证

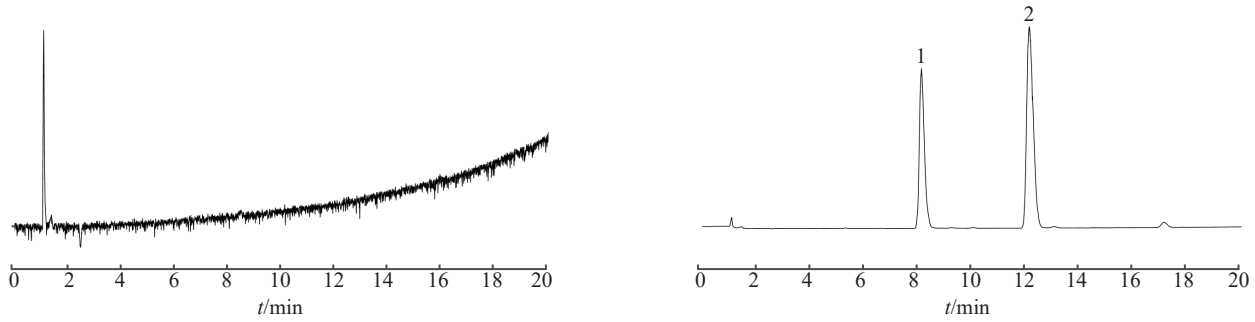
3.1.1 专属性试验

精密称取棕榈酸和硬脂酸对照品各适量，置同一量瓶中，加入甲醇溶解，制成棕榈酸和硬脂酸质量浓度均为 1 mg/mL 的混合对照品溶液。取空白溶液（甲醇）和混合对照品溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件检测，记录色谱图。

结果如图 3 所示，混合对照品溶液色谱图中棕榈酸和硬脂酸的分离度为 10.2，空白溶液无干扰，方法的专属性良好。

3.1.2 线性试验

精密称取棕榈酸和硬脂酸对照品各适量，置同一量瓶中，加入甲醇溶解并稀释制成棕榈酸质量浓度分别为 5.05、10.09、20.18、50.45、100.90、201.80、504.50、1 009.00 μg/mL 和硬脂酸质量浓度分别为 5.01、10.02、20.03、50.08、100.15、200.30、500.75、1 001.50 μg/mL 的系列对照品溶液。取上述系列对照品溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件分别进行检测，记录色谱图。以系列对照品溶液质量浓度



A—空白溶液；B—对照品溶液（1—棕榈酸；2—硬脂酸）。

图 3 典型 HPLC 色谱图

Fig.3 Typical HPLC Chromatograms

的常用对数值为横坐标（x），相应峰面积的常用对数值为纵坐标（y），计算线性回归方程。

结果显示，棕榈酸的线性方程为 y=0.706 5x－0.516 1（r=0.998 4），线性浓度范围为 5.05～1 009.00 μg/mL。硬脂酸的线性方程为 y=0.820 1x－0.593 4（r=0.998 9），线性浓度范围为 5.01～1 001.50 μg/mL。

3.1.3 精密度试验

取“**3.1.2**”项下 50、100、200 μg/mL 的混合对照品溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件分别连续检测 5 次，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸的峰面积 RSD。

结果显示，低、中、高 3 种浓度对照品溶液中棕榈酸与硬脂酸的峰面积 RSD（n=5）均小于 2.0%，表明仪器精密度良好。

3.1.4 稳定性试验

取“**3.1.2**”项下 50、100、200 μg/mL 的混合对照品溶液，于 15 ℃放置，于 0 和 24 h 分别取样，按“**2.3.2**”项下色谱条件进样检测，记录色谱图，计算 0 和 24 h 棕榈酸和硬脂酸的峰面积 RSD。

结果显示，低、中、高 3 种浓度对照品溶液中棕榈酸和硬脂酸 0 和 24 h 峰面积 RSD（n=2）均小于 5.0%，表明混合对照品溶液在 15 ℃放置 24 h 内稳定。

3.1.5 回收率试验

精密量取丙戊酸 1 mL，置 10 mL 量瓶中，分别加入棕榈酸和硬脂酸质量浓度均为 1 mg/mL 的混合对照品溶液 0.25、0.5、1 mL，用甲醇定容，制得低、中、高质量浓度回收率溶液，每种质量浓度溶液平行配制 3 份。取上述 3 种回收率溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件检测，记录色谱图，计算棕榈酸和硬脂酸的回收率。

结果显示，上述 3 种回收率溶液中棕榈酸的平均回收率（n=3）分别为 107.8%、106.3% 和 103.5%，RSD 分别为 0.2%、0.8%、0.3%，硬脂酸的平均回收率（n=3）分别为 109.3%、105.5% 和 100.9%，RSD 分别为 1.4%、0.9%、0.3%。结果表明方法准确度良好。

3.1.6 检出限和定量限

取“**3.1.2**”项下配制的质量浓度为 5 μg/mL 的混合对照品溶液，加入甲醇适当稀释后，按“**2.3.2**”项下色谱条件检测，以信噪比（S/N）3 ∶ 1 和 10 ∶ 1 时的混合对照品溶液浓度记作检测限和定量限。

结果显示，棕榈酸和硬脂酸的检测限分别为 1.01 和 1.00 μg/mL，定量限分别为 2.02 和 2.00 μg/mL。

3.2 样品测定

取在温度 60 ℃、相对湿度 25% 条件下加速 0、3 个月的正置和倒置丙戊酸样品，分别精密量取 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加甲醇稀释并定容，摇匀，即得供试品溶液。取上述供试品溶液，按“**2.3.2**”项下色谱条件进样测定。结果显示，丙戊酸加速 0、3 个月的正置及倒置样品中均未检出棕榈酸和硬脂酸。

4 讨论

4.1 甲酯化 GC 法回收率过低的原因

GC 法是目前应用最广泛的脂肪酸检测方法。由于脂肪酸含有羧基等极性基团，不易挥发，需先将其甲酯化为易挥发的非极性脂肪酸甲酯，以便于 GC 分析。本团队前期研究采用甲酯化 GC 法测定卤化丁基橡胶塞中脂肪酸类物质含量，建立的方法具有较好的专属性、准确性和重现性 [12]。曾采用该法测定胶塞中的棕榈酸和硬脂酸向丙戊酸原料药中的迁移，但结果显示棕榈酸和硬脂酸的回收率（51.4%和 61.5%）较低；在回收率溶液的色谱图（图 1）中，硬脂酸甲酯峰前出现一个很高的未知色谱峰。理论分析，该色谱峰是丙戊酸甲酯峰，因样品基质丙戊酸化学结构中也含有羧基基团，其竞争性地和甲酯化试剂（三氟化硼甲醇）进行反应，生成丙戊酸甲酯，导致棕榈酸和硬脂酸甲酯化不完全。

因此，本研究对方法进行了优化，拟通过增加三氟化硼甲醇的用量或减少丙戊酸的加样量来提高甲酯化效率。在不改变丙戊酸加样量的情况下，将三氟化硼甲醇的用量由原来的 4 mL 增加为 8 mL，结果显示棕榈酸和硬脂酸的回收率分别增至 72.2%和 85.9%，仍不能满足准确度要求。因此，进一步将丙戊酸的加样量由原来的 1 mL 分别减少为 0.5 和 0.1 mL，结果显示棕榈酸的回收率分别增至 76.6%和 77.8%，硬脂酸的回收率分别增加为 92.1%和 94.0%。上述结果表明，丙戊酸基质的存在会严重干扰甲酯化效率，且通过增加三氟化硼甲醇用量和减少丙戊酸的加样量，只能部分提高方法的回收率。

另外，三氟化硼甲醇作为一种有效的甲酯化试剂，本身具有高危险性，用量应尽可能减少，而胶塞润滑剂在药物中的迁移量一般较低，在迁移试验中通常会取较多的样品进行试验。因此，不能单纯地靠增加三氟化硼甲醇用量或减少丙戊酸用量来提高棕榈酸和硬脂酸的甲酯化效率。

以上分析说明，对于羧酸类药物中润滑剂迁移量的测定，依靠羧酸基团衍生化的传统 GC 法并不适用，应建立其他检测方法。

4.2 无衍生化 GC 法精密度差的原因

文献 [4,13] 报道可采用无衍生化 GC 法直接测定卤化丁基橡胶塞中的棕榈酸和硬脂酸，以及其向药液中的迁移量。常用色谱柱为 DB-FFAP 毛细管柱，该色谱柱采用对硝基苯二甲酸改性的聚乙二醇作为固定相，可用于分析分离酸性化合物。

本研究采用该法测定胶塞中的润滑剂在丙戊酸中的迁移量时，将棕榈酸和硬脂酸混合对照品溶液连续进样 5 次，棕榈酸峰面积 RSD（n=5）为 9.86%，硬脂酸峰面积 RSD（n=5）为 9.23%，结果表明该方法精密度较差。脂肪酸是热敏性化合物，过高温度容易引发分析物的裂解、聚合、脱羧等副反应。最高柱温一般设置为 250 ℃，而棕榈酸和硬脂酸的沸点分别约为 341 和 361 ℃，因此棕榈酸和硬脂酸可能会在分析过程中部分残留在色谱柱中，导致方法精密度下降。

以上数据说明，棕榈酸和硬脂酸也不宜采用无衍生化 GC 法进行分析。

4.3 HPLC-CAD 方法的优势

脂肪酸类物质由于不具有紫外 - 可见光吸收基团，在采用液相色谱法时，通常需选用灵敏度较高的通用型检测器，如 MS 检测器、CAD 等。文献 [14—15] 报道采用 HPLC-CAD 法检测天然药物和种子油等产品中的脂肪酸检测，王点点等 [16] 也采用该法测定胶塞中的润滑剂含量及其向疫苗注射液中的迁移。

本研究采用该法检测药用丁基胶塞中棕榈酸、硬脂酸向丙戊酸原料药中的迁移情况，结果显示该法具有良好的专属性、准确性和重复性。相较于甲酯化 GC 法，HPLC-CAD 法不需对样品进行衍生化处理，避免了羧酸类基质的干扰并节省了分析时间。另外，LC 法不依靠样品沸点进行分离，比无衍生化 GC 法具有更好的精密度。该法的灵敏度较高，在应用于样品测定时，药液中均未检出棕榈酸和硬脂酸，因此可按照方法检出限进行安全性评价。

参考文献：

[1] 马　艳，何小玲，余秋玲．药用卤化丁基胶塞中可提取物

研究进展[J]. 山东化工, 2022, **51**(6): 3.

[2] 李立根, 张毅兰. 药用胶塞及其与药品的相容性简述[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(12): 1366-1371.

[3] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2018-04-16)[2023-11-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180426165301393.html.

[4] 余秋玲, 张 清, 陆嘉莉, 等. 无衍生化-气相色谱-质谱联用法测定药用溴化丁基胶塞中硬脂酸和软脂酸的可提取量和迁移量[J]. 分析试验室, 2021, **40**(4): 469-473.

[5] 韩海燕, 吴红洋, 张 璞, 等. 气相色谱法测定药用胶塞中游离棕榈酸和硬脂酸的方法改进[J]. 药物分析杂志, 2021, **41**(11): 2024-2030.

[6] 谢璇洁, 程 煜, 方小伟, 等. 食品中脂肪酸的分析方法研究进展[J]. 现代食品科技, 2023, **39**(5): 329-339.

[7] 刘 明, 魏 芳, 谢 亚, 等. 基于衍生化技术的游离脂肪酸的色谱-质谱分析方法研究进展[J]. 分析测试学报, 2017, **36**(10): 1269-1278.

[8] 刘 路, 高 旋, 杨永健. HPLC-电雾式检测器的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(3): 227-231.

[9] 施 磊, 马宇佳, 金 燕. 电雾式检测器的应用进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, **47**(7): 492-499.

[10] YANG R, WU Z, PU Y, *et al*. Fast and non-derivative method based on high-performance liquid chromatography-charged aerosol detection for the determination of fatty acids from *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey.) O. Ktze. seeds[J]. *Nat Prod Res*, 2019, **33**(13): 1969-1974.

[11] SCHILLING K, PAWELLEK R, LOVEJOY K, *et al*. Influence of charged aerosol detector instrument settings on the ultra-high-performance liquid chromatography analysis of fatty acids in polysorbate 80[J]. *J Chromatogr A*, 2018, **16**(1576): 58-66.

[12] 谢兰桂, 赵 霞, 王 峰, 等. 药用卤化丁基胶塞中脂肪酸类物质含量的测定[J]. 塑料科技, 2014, **42**(9): 102-104.

[13] 余秋玲, 马 艳, 谢 威, 等. 无衍生化-气相色谱法测定药用胶塞提取液中硬脂酸和棕榈酸[J]. 分析测试技术与仪器, 2022, **28**(3): 299-303.

[14] 袁明昊, 魏蔼玲, 刘红梅. 电雾式检测器在中药分析中的应用[J]. 中成药, 2021, **43**(7): 1852-1857.

[15] WU Z, LI L, LI N, *et al*. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of fatty acids in seeds of *Brucea javanica* (L.) Merr. from different sources and simultaneous analysis using high-performance liquid chromatography with charged aerosol detection[J]. *Molecules*, 2017, **22**(6): 931.

[16] 王点点, 李喜龙, 朱银华, 等. HPLC-DAD-CAD法应用于药用丁基胶塞与疫苗注射液的相容性研究[J]. 中国药学杂志, 2022, **57**(3): 220-226.