聚丙烯安瓿包装的丙酸氟替卡松吸入混悬液中抗氧剂及降解产物提取量和迁移量的测定

任　静

（上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

摘要：建立了 HPLC 法同时测定聚丙烯安瓿包装中 8 种抗氧剂及其降解产物的可提取量，及其在丙酸氟替卡松（**1**）吸入混悬液中的迁移量。采用 Poroshell 120 EC-C_{18} 色谱柱（4.6 mm×50 mm，2.7 μm），流动相 A 为 0.2%乙酸，B 为异丙醇，C 为乙腈，梯度洗脱。流速为 1.0 mL/min，检测波长为 280 nm，柱温为 40 ℃。结果显示，8 种抗氧剂及其降解产物在 0.25 ～ 50 μg/mL 内线性关系良好，检测限为 0.10 μg/mL，定量限为 0.25 μg/mL，加标回收率在 80.8%～ 109.9%。在 pH 3.5 缓冲液、pH 8.0 缓冲液、0.9%氯化钠溶液以及 50%异丙醇介质中的回收率均在 95.2%～ 107.7%，RSD 在 0.1%～ 2.2%。建立的方法操作简便，准确性和重复性良好，为 **1** 吸入混悬液的质量控制研究提供参考。

关键词：丙酸氟替卡松吸入混悬液；平喘药；聚丙烯安瓿；抗氧剂；降解产物；高效液相色谱

中图分类号：R917；R974^{+}.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-82555(2025)02-0244-05

引用：任　静．聚丙烯安瓿包装的丙酸氟替卡松吸入混悬液中抗氧剂及降解产物提取量和迁移量的测定［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(2): 244-248．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.014

Determination of Extraction and Migration of Antioxidant and Degradation Products in Polypropylene Ampoule Packaging Fluticasone Propionate Inhalation Suspension

REN Jing

(*Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: An HPLC method was established for simultaneous determination of 8 antioxidants and their degradtion products in the extracts from polypropylene ampoule packaging and their migration in the inhalation suspension of fluticasone propionate(**1**). The Poroshell 120 EC-C_{18} column(4.6 mm×50 mm, 2.7 μm) was used, and the analysis was carried out in the gradient elution mode with 0.2% acetic acid as mobile phase A, isopropanol as mobile phase B, and acetonitrile as mobile phase C. The flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 280 nm, and the column temperature was 40 ℃. The results showed that it was linear for 8 antioxidants and their degradation products in the range of 0.25－50 μg/mL. The detection limit was 0.10 μg/mL, the quantification limit was 0.25 μg/mL, and the spiked recovery rate were between 80.8% and 109.9%. The recovery rates in pH 3.5 buffer, pH 8.0 buffer, 0.9% sodium chloride solution, and 50% isopropanol medium were all between 95.2% and 107.7%, with RSDs ranging from 0.1% to 2.2%. The established method is easy to operate, with good accuracy and repeatability, which provide a reference for the quality control research of **1** inhalation suspension.

Key Words: fluticasone propionate inhalation suspension; antiasthmatics; polypropylene ampoule; antioxidant; degradation product; HPLC

丙酸氟替卡松（fluticasone propionate，**1**）是目前治疗小儿支气管哮喘的常见药物。**1** 为一种新型吸入型糖皮质激素类药物，具有较强的局部抗炎、抗过敏和减轻支气管收缩作用[1—2]。

收稿日期：2024-04-03

作者简介：任　静（1991—），女，中级工程师，从事药品包装相容性以及药用辅料质量控制研究。

E-mail：renjing729@yeah.net

随着吹制 - 灌装 - 密封 (blow-fill-seal，BFS) 三合一技术的应用，塑料安瓿逐渐代替了玻璃安瓿，作为无菌药品的包装，如聚丙烯安瓿常被用于 **1** 吸入混悬液的包装。但聚丙烯材料本身容易老化[3—4]，所以生产过程中常需加入少量抗氧剂，以延缓或抑制其老化降解过程[5—6]。在贮存过程中，抗氧剂通过自身优先降解而发挥保护作用，所产生的降解产物有可能迁移进入药液中，从而对产品质量及用药安全性产生不良影响[7—8]。

目前用于抗氧剂检测的方法有很多，如紫外光谱法、红外光谱法、色谱法等。光谱法的专属性相较于色谱法都较低。国外有用红外光谱法定性、定量分析抗氧剂的研究[9—11]，但同时测定多种抗氧剂的研究较少[12—13]。高效液相色谱法对沸点高、热稳定性差、相对分子质量大 (>400) 的有机物几乎都可进行分离、分析[14]。并且，对抗氧剂的研究，大多数药包材标准和文献均偏重于对抗氧剂本身的迁移研究[15—17]，而同时测定药液中抗氧剂降解产物的研究较少[18]。

因此，本研究建立了 HPLC 法同时测定 **1** 吸入混悬液中 2,6- 二叔丁基对甲酚 (抗氧剂 BHT)、四 -[β-(3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基) 丙酸] 季戊四醇酯 (抗氧剂 1010)、3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基丙酸 (即抗氧剂 1010 降解产物，以下简称降解物 A)、1,3,5- 三甲基 -2,4,6- 三 (3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苄基) 苯 (抗氧剂 330)、2,6- 二叔丁基苯酚 (即抗氧剂 330 降解产物，以下简称降解物 B)、β-(3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基) 丙酸正十八碳醇酯 (抗氧剂 1076)、三 (2,4- 二叔丁基苯基) 亚磷酸酯 (抗氧剂 168)、2,4- 二叔丁基苯酚 (即抗氧剂 168 降解产物，以下简称降解物 C) 的含量，以期为其他药用聚丙烯安瓿瓶与化学药品的相容性研究提供参考。

1 仪器与试药

1260 型液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)；XS205 型电子分析天平 (瑞士梅特勒托利多公司)。

1 吸入混悬液 (A 厂，规格每瓶 2 mL，批号 21011701、21011702、21011703，分别放置 0 个月、加速 6 个月、长期 6 个月、长期 12 个月、长期 24 个月)；聚丙烯安瓿瓶 (B 厂，批号 S211720113)；抗氧剂 BHT(欧洲药典对照品 7，含量 100%，批号 1.7)；抗氧剂 1010(欧洲药典对照品 9，含量 100%，批号 3.1)；抗氧剂 168(欧洲药典对照品 10，含量 100%，批号 4.0)；抗氧剂 330(欧洲药典对照品 11，含量 100%，批号 3.0)；抗氧剂 1076(欧洲药典对照品 12，含量 100%，批号 3.0)；降解物 A(美国赛默飞世尔科技公司，含量 98%，批号 10147797)；降解物 B(上海安谱实验科技股份有限公司，含量 98.0%，批号 15060005)；降解物 C(中国百灵威科技有限公司，含量 99.5%，批号 LG40P39)；2,6- 二叔丁基 -4- 乙基苯酚 (2,6-*di-tert*-butyl-4-ethylphenol，以下简称 BHEB，内标，东京化成工业株式会社，含量 100%，批号 HAM01)；二氯甲烷 (美国 Sigma-Aldrich 公司，批号 WXBB6838V)；甲醇、乙腈、异丙醇均为色谱纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 Poroshell 120 EC-C_{18} 柱 (4.6 mm×50 mm，2.7 μm)；流动相 A 为 0.2 % 乙酸，B 为异丙醇，C 为乙腈，梯度洗脱程序如表 1 所示；检测波长 280 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样器温度 5 ℃；进样量 10 μL。

表 1 梯度洗脱条件

Tab.1 Gradient Elution Condition

时间 /min	流动相 A/%	流动相 B/%	流动相 C/%
0	40	12	48
2	40	12	48
3	30	20	50
5	32	14	54
7	20	26	54
8	15	28	57
11	12	43	45
15	9	41	50
17	40	12	48
19	40	12	48

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照溶液

内标溶液：精密称取 BHEB 约 50 mg，置 50 mL 量瓶中，用二氯甲烷稀释并定容，即得到质量浓度约为 1 mg/mL 的内标溶液。

对照品贮备液：精密称取抗氧剂 1010、抗氧剂 168、抗氧剂 330、降解物 A、降解物 B、降解物 C、

抗氧剂 BHT 各约 20 mg，置 20 mL 量瓶中，加入二氯甲烷 15 mL 溶解并用异丙醇定容，得到质量浓度约为 1 mg/mL 的对照品贮备液。

2.2.2 提取液

pH 3.5 酸性提取液：参照 ChP 2020 年版，取磷酸 8 mL、三乙胺 14 mL，加水稀释至 1 500 mL，用三乙胺调至 pH 3.5，即得。

pH 8.0 碱性提取液：参照 ChP 2020 年版，称取磷酸氢二钾 5.59 g 和磷酸二氢钾 0.41 g，加水稀释至 1 000 mL，即得。

50%异丙醇提取液：取纯化水 500 mL，加异丙醇 500 mL，即得。

2.2.3 提取试验供试品溶液

将聚丙烯安瓿瓶均匀剪碎，称取 20 g，共 4 份，分别加入不同的提取液（pH 3.5 酸性提取液、pH 8.0 碱性提取液、0.9%氯化钠溶液、50%异丙醇提取液）各 100 mL，进行提取试验。其中 pH 3.5 酸性提取液、pH 8.0 碱性提取液、0.9%氯化钠溶液的提取条件为 121 ℃，加热 1 h；50%异丙醇提取液的提取条件为 100 ℃，加热 1 h。

取提取后的样品溶液（pH 3.5 酸性提取液、pH 8.0 碱性提取液、0.9%氯化钠溶液）10 mL，加入 DCM 4.0 mL 和内标溶液 100 μL，振摇提取，静置 5 min，取下层溶液 2 mL，置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤得提取试验供试品溶液。

取提取后的样品溶液（50%异丙醇）10 mL，加内标溶液 100 μL，振摇提取，即得提取试验供试品溶液。

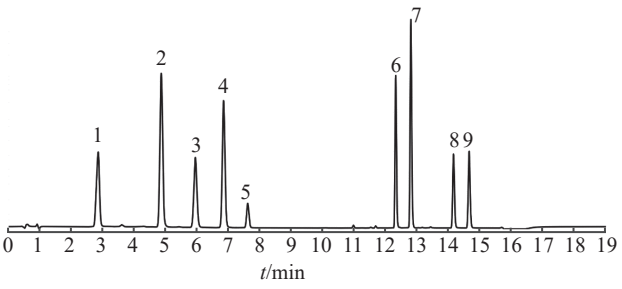
2.2.4 迁移试验溶液的制备

取 **1** 吸入混悬液 6 瓶，精密量取 **1** 吸入混悬液 10 mL，加入 DCM 4.0 mL 和内标溶液 100 μL，振摇提取，静置 5 min，取下层溶液 2 mL，置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤得迁移试验溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 系统适用性试验

取“**2.2.1**”项下对照品贮备液，按“**2.1**”项下色谱条件进样分析，并记录色谱图，结果如图 1 所示。在上述条件下，测得的降解物 A、降解物 C、降解物 B、抗氧剂 BHT、抗氧剂 1010、抗氧剂 330、抗氧剂 1076、抗氧剂 168 的理论塔板数分别为 4 679、13 044、20 236、38 282、479 363、406 967、370 400、434 918；同时分离度也在 3.7 ～ 27。



1—降解物 A；2—降解物 C；3—降解物 B；4—抗氧剂 BHT；5—BHEB（内标）；6—抗氧剂 1010；7—抗氧剂 330；8—抗氧剂 1076；9—抗氧剂 168。

图 1　典型 HPLC 色谱图

Fig.1　Typical HPLC Chromatogram

2.3.2 线性试验

精密量取“**2.2.1**”项下各对照品贮备液 1.0、2.5、10、50、100、250、500 μL，置同一 10 mL 量瓶中，加入内标溶液 100 μL 和 DCM 2 mL，用甲醇定容。得到各抗氧剂或降解物质量浓度约 0.1、0.25、1、5、10、25、50 μg/mL 的系列线性试验溶液。取上述系列线性试验溶液，以待测物与内标质量浓度之比（*Y*）为纵坐标、待测物与内标响应比（*x*）为横坐标，进行线性回归。结果如表 2 所示，可见各抗氧剂和降解物均约在 0.25 ～ 50 μg/mL 线性关系良好。

2.3.3 检测限和定量限

称取各个抗氧剂对照品溶液适量，用甲醇逐步稀释，以信噪比 3 ∶ 1 和 10 ∶ 1 计算检测限和定量限。结果显示，检测限和定量限分别为 0.1 和 0.25 μg/mL。

2.3.4 重复性试验

取“**2.3.2**”项下质量浓度为 0.25 μg/mL 的线性试验溶液，按“**2.1**”项下色谱条件重复进样 6 次，结果显示，8 种抗氧剂或降解物峰面积的 RSD（*n*=6）均在 0.6%～ 5.7%。

2.3.5 稳定性试验

取“**2.3.2**”项下质量浓度为 0.25 μg/mL 的线性试验溶液，按“**2.1**”项下色谱条件分别在 24 h 内测

表 2 线性试验结果

Tab.2 Results of Linearity Tests

抗氧剂	线性范围 /(μg·mL^{-1})	回归方程	r
降解物 A	0.253 6 ～ 50.725 0	Y=11.418 1x - 0.434 0	0.999 9
降解物 B	0.251 5 ～ 50.300 0	Y=13.443 5x - 0.226 4	0.999 8
降解物 C	0.253 8 ～ 50.750 0	Y=6.262 3x - 0.239 4	0.999 9
抗氧剂 BHT	0.250 8 ～ 50.150 0	Y=7.850 9x - 0.089 4	0.999 9
抗氧剂 1010	0.253 1 ～ 50.625 0	Y=12.574 2x - 0.168 9	0.999 8
抗氧剂 330	0.250 8 ～ 50.150 0	Y=8.245 8x - 0.172 3	0.999 8
抗氧剂 1076	0.251 8 ～ 50.350 0	Y=20.836 6x - 0.117 3	0.999 9
抗氧剂 168	0.253 8 ～ 50.750 0	Y=22.971 3x - 0.250 4	0.999 8

定，各溶液平行测定 6 次，分别计算 8 种抗氧剂或降解物峰面积的 RSD。结果显示，8 种待测物峰面积的 RSD（n=6）均在 1.1%～ 6.1%。

2.3.6 回收率试验

2.3.6.1 抗氧剂的提取回收率试验

分别取空白提取剂液（pH 3.5 酸性提取液、pH 8.0 碱性提取液、0.9% 氯化钠溶液）各 10 mL，加入 DCM 4.0 mL，分别加入“**2.2.1**”项下对照品贮备液 100、250、400 μL，再加入“**2.2.1**”项下内标溶液 100 μL，振摇提取，静置 5 min，取下层溶液 2.0 mL，置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤得回收率对照液。各质量浓度平行制备 3 份。按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。结果显示，8 种抗氧剂或降解物峰的平均回收率（n=3）为 95.2%～ 101.8%，RSD 为 0.1%～ 1.4%。

取空白提取液（50% 异丙醇提取液）10 mL，分别加入“**2.2.1**”项下对照品贮备液 100、250、400 μL，再加入“**2.2.1**”项下内标溶液 100 μL，振摇提取，静置 5 min，取下层溶液 2.0 mL，置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤得回收率对照液。各质量浓度平行制备 3 份。按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。结果显示，8 种抗氧剂或降解物峰的平均回收率（n=3）为 99.4%～ 107.7%，RSD 为 0.1%～ 2.2%。

2.3.6.2 各抗氧剂在药液中的迁移回收率试验

取 **1** 吸入混悬液 6 瓶，分别精密加入灭菌注射用水 20 mL，混匀后精密量取 10.0 mL，加入 DCM 4.0 mL，分别加入“**2.2.1**”项下对照品贮备液 100、250、400 μL，再加入“**2.2.1**”项下内标溶液 100 μL，振摇提取，静置 5 min，取下层溶液 2.0 mL，置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤得回收率对照溶液。各质量浓度平行制备 3 份。按“**2.1**”项下色谱条件直接测定。结果显示，8 种抗氧剂或降解物峰的平均回收率（n=3）80.8% ～ 109.9%，RSD 为 0.02%～ 0.3%。

2.4 提取试验结果

取“**2.2.3**”项下提取试验供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，计算各抗氧剂及降解物的含量，结果如表 3 所示。

表 3 提取物中 8 种抗氧剂和降解物的检测结果

Tab.3 Detection Results of 8 Antioxidants and Degradation Products in the Extracts

抗氧剂	含量 /(μg·g^{-1})			
	pH 3.5	pH 8.0	50%异丙醇	0.9%氯化钠溶液
降解物 A	未检出	0.13	未检出	未检出
降解物 B	未检出	未检出	未检出	未检出
降解物 C	未检出	0.11	未检出	未检出
抗氧剂 BHT	未检出	未检出	未检出	未检出
抗氧剂 1010	未检出	未检出	未检出	未检出
抗氧剂 330	未检出	未检出	0.21	未检出
抗氧剂 1076	未检出	未检出	未检出	未检出
抗氧剂 168	未检出	未检出	未检出	未检出

2.5 迁移试验结果

取“**2.2.4**”项下迁移试验供试品样品，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，计算抗氧剂和降解物的含量。结果显示，各抗氧剂和降解产物均为未检出。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

用二极管阵列检测器扫描 8 种抗氧剂和降解物对照品的吸收光谱，结果显示其均在 280 nm 波长处有最大吸收，灵敏度最高。

3.2 柱温的选择

使用 Poroshell 120 EC-C_{18} 色谱柱，分别比较不

同柱温（30、35、40、45 ℃）对 8 种抗氧剂和降解物的分离效果，结果观察到柱温 40 ℃时分离效果最优。

3.3 流动相的选择

本研究选择梯度洗脱，确保各待测物能达到良好的分离效果。通过多次试验比较，观察到酸性条件能使前几个酸性抗氧剂降解产物有较好的保留性能。使用 0.2%乙酸、异丙醇和乙腈组成的流动相体系，能使各化合物的峰形更尖锐，8 种抗氧剂和降解物均可实现基线分离，并在 20 min 内完成 8 种组分的测定。该方法简单、快速，且精密度、稳定性及准确性均良好。

3.4 色谱柱的考察

本试验考察了 3 种不同品牌的色谱柱，分别为 Capcell C_{18} 柱、Agilent Poroshell 120 EC-C_{18} 柱、Waters CSH 柱。结果表明，色谱柱 Poroshell 120 EC-C_{18} 柱对 8 种抗氧剂和降解物的分离情况良好，优于其他色谱柱，并且系统适用应性试验符合要求。

3.5 检测结果分析

采用本研究建立的 HPLC 法分离和测定同企业生产的 3 批次聚丙烯安瓿包装 **1** 吸入混悬液在加速试验贮存不同时间后，8 种抗氧剂及其降解产物的可提取量和迁移量。结果显示，以 pH 8.0 碱性提取液为提取溶剂时，检出了降解物 A、降解物 C；以 50%异丙醇提取液为提取溶剂时间，检出了抗氧剂 330，但含量远小于 0.3%（3 000 μg/g）的限度。在迁移试验中，3 批次聚丙烯安瓿包装 **1** 吸入混悬液长期试验 24 个月的样品中均未检出抗氧剂，符合《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》[19] 中聚丙烯材料中抗氧剂种类不得超过 3 种，总量不得超过 0.3%的要求。

随着抗氧剂在聚丙烯安瓿包装中的广泛应用，其与药物的相容性研究以及对人体的危害也备受关注。塑料药包材在冲压成型、贮存和使用过程中，抗氧剂会发挥抗氧化效果并逐步降解。因此，对于抗氧剂的分析和检测实际上应包括抗氧剂本身及其降解产物 [20—21]。本研究建立了聚丙烯安瓿包装中 8 种抗氧剂和降解产物的可提取量及其在 **1** 吸入混悬液中迁移量的测定方法，并通过方法学验证证明了其准确度和精密度。采用该方法对长期试验 24 个月的样品进行检测，证明了该产品的安全性。该法可同时对药包材和产品进行质量监控，达到提高产品质量的目的。本研究也可对其他药用聚丙烯安瓿瓶与化学药品的相容性研究提供参考。

参考文献：

[1] 袁　华. 丙酸氟替卡松鼻喷剂处方工艺研究 [D]. 杭州：浙江工业大学硕士学位论文 , 2012.

[2] 孔　霞 , 郦银芳 , 张　莉 , 等. 丙酸氟替卡松联合红霉素治疗肺炎支原体感染喘息疗效观察 [J]. 药学与临床研究 , 2023, **31**(1): 85-88.

[3] 刘绪贵 , 牛海岗 , 常　征. 塑料安瓿用于小容量注射剂包装的现状及发展趋势 [J]. 药学研究 , 2014, **33**(12): 742-744.

[4] 毕四强. 塑料安瓿瓶新型结构设计及成型方法研究 [D]. 北京： 北京化工大学硕士学位论文 , 2012.

[5] 李　伟. 丙酸氟替卡松、布地奈德、丙酸倍氯米松吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘患儿的效果比较 [J]. 中国药物经济学 , 2019, **14**(3): 73-76.

[6] 李　颖 , 韩小旭 , 袁淑胜 , 等. 国产粒料制与进口粒料制聚丙烯输液瓶的质量对比评估初探 [J]. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(2): 259-267.

[7] 蒋　煜 , 马玉楠 , 霍秀敏 , 等. 《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》解读——提取迁移试验方法设计 [J]. 中国新药杂志 , 2014, **23**(15): 1738-1742.

[8] 周健丘 , 梅　丹. 药品包装材料对药品质量和安全性的影响 [J]. 药物不良反应杂志 , 2011, **13**(1): 27-31.

[9] PADALA V K, RAMA M B, RAVI K C H, *et al*. Monitoring of multi-class pesticide residues in fresh grape samples using liquid chormatography with electrospray tandem mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2007, **105**: 1760.

[10] GONCALVES C, ALPENDURADA M F. Solid-phase micro-extraction-gas chromatography (tadem) -mass spectrometry as a tooll for pesticide residue analysis in watersample at high sensitivity and selectivity with confirmation capabilities [J]. *J Chromatoger A*, 2004, **1026**: 239.

[11] SCHUHMACHER R, SULYOK M, KRSKA R. Recent developments in the application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination oforganic

（下转第 257 页）

1268.

[28] WATERMAN K C, CHEN L L, WATERMAN P, *et al*. Modeling of in-use stability for tablets and powders in bottles [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(10): 1571-1578.

[29] 赵 娜. 药物使用中稳定性研究的技术要求及方法探讨 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2021, **37**(15): 2108-2112.

[30] ZHANG C Q, YANG L, WAN F, *et al*. Quality by design thinking in the development of long-acting injectable PLGA/PLA-based microspheres for peptide and protein drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, **585**: 119441.

[31] 冯 震 , 肖珊珊 , 陈 辉 , 等. 注射用微球内部无菌检查法探讨 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(12): 1761-1768.

[32] 章俊麟 , 石勇平 , 那馨竹 , 等. 化学药品特殊注射剂仿制药药学研究技术要求 [J]. 中国新药杂志 , 2023, **32**(2): 163-167.

[33] FDA. Draft guidance on paclitaxel [EB/OL]. (2021-08-02) [2024-02-26]. https://www. accessdata. fda. gov /drugsatfda_docs/psg /PSG_021660.

[34] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市中药药学变更技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-04-02) [2024-12-31]. https://www. cde. org. cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=4a660e62fb19037bc5d932c3d0315097&rddt=1.

[35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则 (试行)》的通告 (2023 年第 20 号) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-02-26]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/defca6a1f3ba33d0bad6f309e5a0b816.

[36] 王莹琪 , 牛方欣 , 何晓静 , 等. 药物储存条件的影响因素及国内外部分药品储存条件的差别 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2019, **35**(15): 1712-1715.

[37] 陈 淼 , 任连杰. 浅析化学药品贮藏条件的制定 [J]. 中国新药杂志 , 2023, **32**(2): 174-180.

(上接第 248 页)

residues and contaminants [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2008, **390**(10): 23.

[12] DAI B, JIN H Y, TIAN J G, *et al*. Progress achieved in determination method of extrinsic harmful residues in traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2008, **28**(6): 1014.

[13] LU H Q, SHOU L F, HUANG L, *et al*. Determination of 13 organic chliorine and pyre-throid pesticide multi-residues in *Fritillaria thunbergii Miq*. by ASE/SPE/GC-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2010, **30**(3): 491.

[14] 黄梓为 , 林晓娟 , 谢新艺. 塑料输液包装材料中抗氧剂使用现状分析及建议 [J]. 塑料包装 , 2016, **26**(1): 17-18.

[15] 张 磊. 0.9%氯化钠注射液中两种酯类阻氧剂的测定 [J]. 安徽医药 , 2011, **15**(12): 1514-1516.

[16] 张 磊 , 黄葆华. 5%葡萄糖注射液中外源性抗氧剂的测定 [J]. 安徽医药 , 2010, **14**(12): 1400-1402.

[17] 谢新艺 , 方 旻 , 黄梓为. 液相色谱法测定一次性使用聚烯烃输液器中抗氧剂在紫杉醇注射液中的溶出 [J]. 中国医疗器械信息 , 2015, **21**(3): 56-58.

[18] 林黄静 , 吴 莹 , 张毅兰. 三层共挤膜输液袋中抗氧剂 168 降解产物 DBP 的提取和测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2015, **45**(7): 677-680.

[19] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2012-09-07) [2024-03-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278. html.

[20] 谢兰桂 , 孙会敏 , 杨会英 , 等. 塑料类药包材抗氧剂的检测分析策略 [J]. 中国药事 , 2022, **36**(9): 1002-1009.

[21] 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 种抗氧剂和游离硫的含量 [J]. 中国药房 , 2018, **29**(18): 2475-2479.