碘海醇注射液中二甲苯浸出物的鉴定及迁移研究

叶晓霞[1,2#]，张　帆[3#]，吴静雯[1,2]，张　叶[1,2]，高忠坂[3]，乐　健[1,2*]

（1. 上海市食品药品检验研究院，上海 201203；2. 国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室，上海 201203；3. 福建省三明市检验检测中心，福建三明 365000）

摘要：综合运用 HPLC-UV、GC-MS 技术，结合可提取物研究、加速迁移试验，开展了碘海醇（**1**）注射液中丁基胶塞浸出物的鉴定及迁移研究。借助丁基胶塞的可提取物研究，经二甲苯（**2**）对照品的液相和气相保留时间、紫外光谱、质谱四重验证，确认了丁基胶塞中存在可提取物 **2**。经加速迁移试验，确证 A 公司生产的 **1** 注射液中含浸出物 **2**。此外，对市售 **1** 注射液进行检测，建立了 HPLC 法测定 **1** 注射液中 **2** 的浸出量，同时在加速迁移试验中对 **2** 的浸出程度进行了预测。结果显示，在 60 ℃的条件下倒置放置 15 d，**1** 注射液（规格 20 mL）中 **2** 的迁移浸出量可达 56 μg，为 **1** 注射液的浸出物研究提供了参考。

关键词：碘海醇注射液；丁基胶塞；二甲苯；可提取物；浸出物；鉴定；加速迁移试验；包装材料；相容性

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)05-0665-07

引用：叶晓霞，张　帆，吴静雯，等. 碘海醇注射液中二甲苯浸出物的鉴定及迁移研究［J］. 中国医药工业杂志，2025, 56(5): 665-671. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.014

Characterization and Immigration Study on Leachable Xylene in Iohexol Injection

YE Xiaoxia[1,2#], ZHANG Fan[3#], WU Jingwen[1,2], ZHANG Ye[1,2], GAO Zhongban[3], LE Jian[1,2*]

(*1. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203; 2. National Medical Products Administration Key Lab. for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai 201203; 3. Inspection and Test Center of Sanming City Fujian, Sanming 365000*)

ABSTRACT: Characterization and immigration research on the leachables from the butyl rubber plugs of iohexol (**1**) injection was carried out by extractables research and accelerated immigration research with HPLC-UV and GC-MS technologies. By comparing the retention time in HPLC and GC chromatograms, UV spectrum and mass spectrum of the chromatographic peak with xylene (**2**) reference substance, the extractables **2** from butyl rubber plugs was characterized. The accelerated immigration research conformed that the unknown compound found in **1** injection was **2**, which leached from the butyl rubber plugs. An HPLC method was established to detect the leaching amount of **2** in commercially available **1** injection, and the leaching degree of **2** was predicted by the accelerated immigration test. The results showed that after being placed upside down at 60 ℃ for 15 days, the leaching amount of **2** in **1** injection (specification: 20 mL) could reach 56 μg, which provided a reference for the study of the leachables of **1** injection.

Key Words: iohexol injection; butyl rubber plug; xylene; extractables; leachables; identification; accelerate immigration research; package material; compatibility

直接接触药品的容器密闭系统是医药产品不可分割的组成部分，伴随药品生产、流通及使用的全过程。理想的包装材料应当是完全化学惰性的，不与药品发生相互作用。事实上，完全惰性的包装材料是极少的。包装材料与药品之间的相互影响包括吸附（结合），产品组分被材料吸收，或者材料相关组分释放到药品中，即产生浸出物。注射液产品

对文章贡献等同。

收稿日期：2024-05-02

作者简介：叶晓霞（1977—），女，主任药师，从事药品质量控制及药品质量分析的研究。

张　帆（1973—），男，副主任药师，从事药品质量控制及药品质量分析的研究。

通信作者：乐　健（1972—），男，主任药师，从事药品质量控制及药品质量分析的研究。

E-mail：fdalej@163.com

中的浸出物对产品质量的影响已受到各国制药公司、药品监管部门的高度重视。USP 从第 37 版开始已将可提取物与浸出物收载于药典附录中，为吸入制剂及注射液的浸出物研究提供指导。2012 年，原国家食品药品监督管理局发布《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）》[1]，制定了注射液浸出物与可提取物研究的基本方法，强调“包装系统还应与药品具有良好的相容性，即不能引入可引发安全性风险的浸出物，或引入浸出物的水平符合安全性要求。”

碘海醇（iohexol，**1**）注射液是临床常用的造影剂，适用于成人及儿童的血管及体腔内注射，在临床中应用于血管、头部、关节腔、胃肠道等的造影[2]。与 **1** 注射液直接接触的包装材料主要为玻璃与丁基胶塞。化学稳定性好、性能优良的药用丁基胶塞被广泛用作输液、注射液、粉针等多种剂型的初级包装[3]。当胶塞与药物，特别是液体药物接触时，胶塞中的复杂成分可能会被抽提到药液中，影响药品的安全性和有效性。丁基胶塞与药物的相容性对于药品质量的影响已受到研究者的关注。ZHAO 等[4]用 GC-MS 法检测出头孢曲松钠冻干粉中含有抗氧剂 2,6- 二叔丁基对甲酚（butylated hydroxytoluene，BHT），从而找到了注射用头孢曲松钠溶液澄清度下降、出现浑浊的原因。注射用甲氨蝶呤[5]、注射用硫酸卷曲霉素[6]、注射用盐酸乌拉地尔[7]中也先后被检出含有胶塞浸出物 BHT。梁键谋等[8]发现注射用头孢呋辛钠粉针剂溶液的澄清度也与胶塞抗氧剂、硫化剂和硅油等有机物浸出物相关。

目前，**1** 注射液胶塞浸出物的研究尚未见文献报道。因此，本研究对来自国内市场上 6 个厂家的 **1** 注射液开展检测。在检测中发现有 1 个厂家的注射液中检出未知物，随后采用高效液相色谱 - 紫外检测、高效液相色谱 - 四极杆 - 飞行时间质谱、气相色谱 - 质谱等多重鉴定技术，通过可提取物研究和加速迁移研究，最终确证该未知物为来自丁基胶塞的浸出物二甲苯（xylene，**2**）。在定性研究的基础上，进一步建立了 **1** 注射液中浸出物 **2** 的定量测定方法，对市售 **1** 注射液开展浸出物 **2** 的专项检测，并开展了加速迁移试验，对 **2** 的浸出程度进行了预测，以期为其他药物的浸出物研究提供参考。

1　仪器与试药

1290 型高效液相色谱仪、6538Q-TOF 型质谱检测器、6890 型气相色谱仪、7000A 型质谱检测器，均购于安捷伦科技（中国）有限公司。

1 注射液（共 76 件，分别来自 A、B、C、D、E、F 公司，规格包括 10、20、75、100、200 mL）；**1** 原料药（A 公司）；**2** 对照品（含量 99.0%，批号 1071392）、乙基苯（**3**）对照品（含量 98.5%，批号 109635）、间二甲苯（**4**）对照品（含量 98.0%，批号 050731）、对二甲苯（**5**）对照品（含量 98.5%，批号 95682）、邻二甲苯（**6**）对照品（含量 99.0%，批号 95662）均购于美国 Sigma 公司；乙腈为色谱纯，水均为纯水。

2　方法与结果

2.1　高效液相色谱定性检测

2.1.1　色谱和质谱条件

色谱条件：色谱柱 辛基硅烷键合硅胶柱（3.9 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈和水（体积比 3 ∶ 7），B 为乙腈，梯度洗脱（0—40 min，A 100%—0；40—55 min，A 0—100%）；检测波长 200 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 100 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离（electrospray ionization，ESI）源；气流温度 350 ℃；雾化器压力 345 kPa；毛细管电压 3 500 V；裂解电压 125 V。

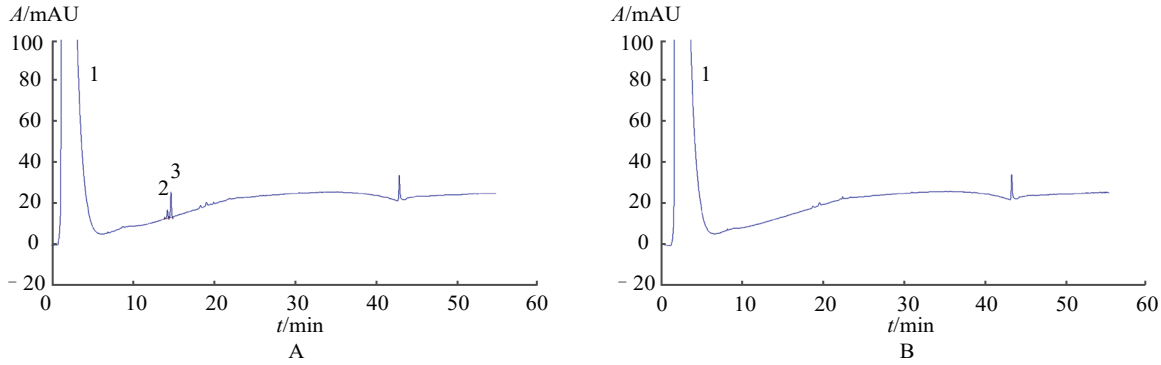
2.1.2　**1** 注射液的初步检测

取 6 个厂家的 **1** 注射液原液，按“**2.1.1**”项下色谱质谱条件进行初步检测。初步的浸出物排查中发现，A 公司生产的 **1** 注射液中存在 14.4、14.8 min 的未知峰，但该未知物峰响应值太小，无法获得未知物的准确光谱图；其他厂家来源的注射液中均未见明显未知峰，典型色谱图如图 1 所示。

其他色谱条件不变，将紫外检测器改为质谱检测器（ESI 源），对样品进行分析，在 14.4、14.8 min 处未检出色谱峰。

2.2　提取试验

取 A 公司注射液的胶塞 4 个，用纯水冲洗 3 遍，室温下晾干；置圆底烧瓶中，加入乙腈 100 mL，分别采用 3 种方式（60 ℃回流 1 h、超声 1 h、浸泡 72 h）



A—A 公司产品；B—其他公司产品。

1—**1**（保留时间约为 4 min）；2 和 3—未知物。

图 1　1 注射液浸出物的 HPLC-UV 图谱

Fig.1　HPLC-UV Chromatogram of **1** Injection

进行提取。离心（12 100×*g*），取上清液作为供试液。

取上述回流、超声、浸泡 3 种方式获得的供试液，按“**2.1.1**”项下条件进行测定。结果显示，超声、回流所得供试液的色谱图中可见保留时间为 14.4 与 14.8 min 的色谱峰，但峰面积仍较小，且有杂峰干扰，无法获得准确的光谱信息；在浸泡所得供试液的色谱图（图 2A）中，14.4 与 14.8 min 处也检出未知峰，且无明显干扰。该供试液中未知峰的峰面积会随浸泡时间的延长逐渐增加，浸泡 72 h 后，未知峰的峰面积达到 500，能获得准确的光谱图。如图 2B、2C 所示，该未知峰处的物质在 266 nm 附近有最大吸收，推测其具有苯环结构，由于 B 带仅红移了 8 nm，进一步推测其没有不饱和键与苯环形成的 π-π 共轭结构，即苯环上没有典型的生色团取代基。

2.3　气相色谱 - 质谱定性检测

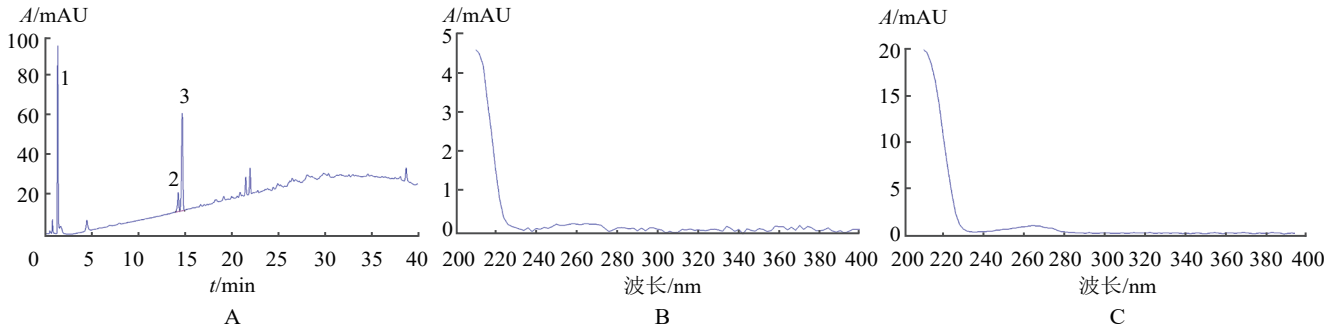
2.3.1　色谱和质谱条件

色谱条件：色谱柱 DB-5MS 柱（30 m×0.25 mm×0.25 μm）；气体流速 1 mL/min；分流比 5 ∶ 1；程序升温，起始柱温 40 ℃，以 10 ℃/min 的速率升至 180 ℃；进样量 1 μL。

质谱条件：离子源 电子轰击电离（electron impact，EI）源；轰击电压 70 eV；离子源温度 230 ℃；全扫描检测模式，质量扫描范围 *m*/*z* 40 ～ 550。

2.3.2　溶液配制

2 对照品溶液：取 **2** 对照品 5 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加乙腈溶解并定容，摇匀。精密量取



A—浸泡所得供试液的色谱图；B—14.4 min 处（A 图中的 2 号峰）未知物的光谱图；C—14.8 min 处（A 图中的 3 号峰）未知物的光谱图。

1—**1**；2 和 3—未知物。

图 2　A 公司胶塞用乙腈浸泡 72 h 的提取物 HPLC-UV 及光谱图

Fig.2　HPLC-UV Chromatogram and Spectra of Extractables of Rubber Plugs from Company A Soaked in Acetonitrile for 72 h

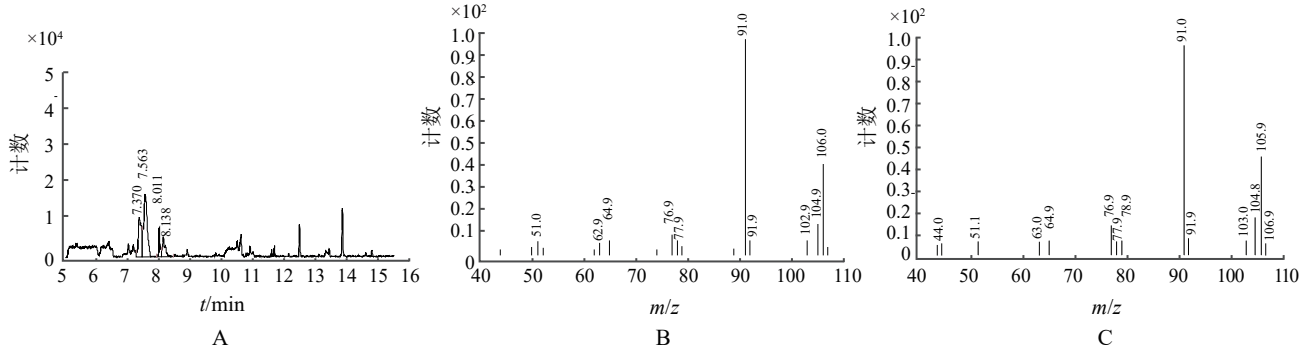
上述溶液 3 mL，置 10 mL 量瓶中，用乙腈定容，摇匀。

3、**4**、**5**、**6** 对照品溶液：取 **3**、**4**、**5**、**6** 对照品各 5 mg，精密称定，分别置 100 mL 量瓶中，加乙腈溶解并定容，摇匀。精密量取上述溶液 1 mL，分别置 10 mL 量瓶中，用乙腈定容，摇匀。

2.3.3 胶塞提取液的测定

取上述 A 公司胶塞浸泡 72 h 的提取液，按“**2.3.1**”项下条件测定，进行质谱全扫描测定，色谱图如图 3A 所示。对图中色谱峰的质谱图进行分析，7.4 和 8.1 min 处 2 个未知物的一级质谱图如图 3B、3C 所示。特征碎片离子 *m*/*z* 77、65、51、44 表明化合物含有苯基；*m*/*z* 91 为基峰，表明化合物含有苄基；分子离子峰 *m*/*z* 106 脱去 1 个 CH_3，可获得特征碎片离子 *m*/*z* 91。质谱碎片信息符合高效液相色谱 - 紫外光谱获得的结构信息。经与 NIST 质谱标准数据库比对，提示这 2 个峰可能为 **2** 的异构体。

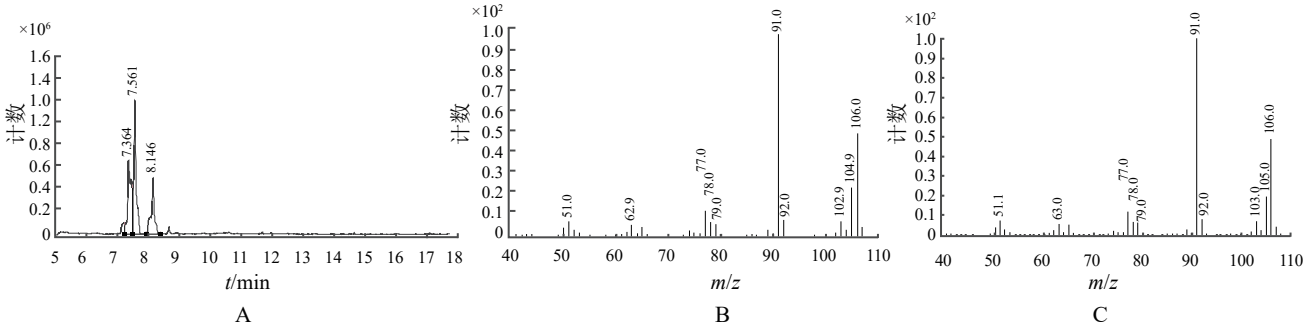
取“**2.3.2**”项下 **2**、**3**、**4**、**5**、**6** 对照品溶液，按“**2.3.1**”项下方法测定，**2** 对照品溶液的色谱图如图 4A 所示，有 3 个主峰，保留时间分别为 7.4、7.6、8.1 min，分别归属于 **3**、**4**/**5**、**6**。7.4 和 8.1 min 处物质的质谱图如 4B、4C 所示。在 A 公司胶塞浸泡提取液的色谱图中，保留时间 7.4 和 8.1 min 处未知物的质谱图分别与 **2** 对照品溶液在 7.4 和 8.1 min 处色谱峰所示物质的质谱图一致。与 **2** 对照品溶液的比较结果显示，胶塞浸泡提取液色谱图中保留时间为 7.6 min 的色谱峰除了具有 *m*/*z* 51、63、77、91、106 等 **2** 特征碎片离子外，还有 *m*/*z* 149、179 等碎片离子，未能与 **2** 对照品溶液中相应保留时间色谱峰所示物质的质谱图完全一致，提示可能存在共洗脱的其他化合物干扰。鉴于工业生产中二甲苯是以异构体混合物



A—浸泡提取液的 GC-MS；B—A 图中 7.4 min 处未知物的质谱图；C—A 图中 8.1 min 处未知物的质谱图。

图 3　A 公司胶塞用乙腈浸泡 72 h 的提取物 GC-MS 图

Fig.3　GC-MS Profiles of Extractables of Rubber Plugs from Company A Soaked in Acetonitrile for 72 h



A—**2** 对照品溶液的 GC-MS 色谱图；B—**3** 对照品的质谱图（对应 A 图中保留时间 7.4 min 处的峰）；C—**6** 对照品的质谱图（对应 A 图中保留时间 8.1 min 处的峰）。

图 4　对照品的 GC-MS 图

Fig.4　GC-MS Profiles of the References

（**3**、**4**、**5**、**6**）的形式应用，经对照品 **3**、**6** 的确证，可以推断浸泡提取液中存在可提取物 **2**。

2.4 可提取物 **2** 的确定

取“**2.3.2**”项下 **2** 对照品溶液，按“**2.1.1**”项下方法测定，结果显示主峰的保留时间为 14.4 和 14.8 min，且其紫外 - 可见光谱图与浸泡提取液中“未知峰”的光谱图一致。经液相和气相保留时间、紫外光谱、质谱四重验证，确认浸泡提取液中的未知物为 **2**。

2.5 浸出物 **2** 的确证

高温、样品倒置、增加包装材料与药液的接触面积都将促进包装材料中的潜在浸出物向注射液中迁移，实现加速浸出。为进一步证明注射液中的“未知峰”物质源自胶塞中 **2** 的迁移和浸出，取 A 公司的 **1** 注射液在 60 ℃条件下倒立放置，并在不同的时间点取样进行液相色谱测定。加速浸出 5 d 后，可见“未知峰”的峰面积显著增加，加速浸出 15 d 后，“未知峰”的峰面积接近 700，且“未知峰”的保留时间和光谱图均与 **2** 对照品溶液的检测结果一致。取 A 公司的 **1** 原料药，根据注射液处方配制溶液，置玻璃量瓶中，同法试验，作为空白溶液。空白溶液中均未检出“未知峰”。由此确定 A 公司样品中的未知峰所示物质即为浸出物 **2**。

2.6 **2** 浸出量的测定

2.6.1 色谱条件

色谱柱 辛基硅烷键合硅胶柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比 1 ∶ 1），等度洗脱；检测波长 200 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。

工业生产中 **2** 多以异构体混合物的形式应用，因此在药品质量控制中，通常不考虑 **2** 位置异构体的比例，而以异构体总和计 **2** 的含量。在本色谱条件下，**2** 对照品表现为 10.3 和 11.1 min 处的 2 个色谱峰，因此以这 2 个色谱峰的峰面积之和进行定量计算。

2.6.2 溶液配制

对照品溶液：取 **2** 对照品适量，精密称定，用乙腈和水（体积比 3 ∶ 2）定量稀释制成每 1 mL 中含 **2** 25 μg 的溶液，作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液适量，用乙腈和水（体积比 3 ∶ 2）定量稀释制成每 1 mL 分别含 **2** 0.125、0.250、0.500、1.500、2.500、3.500、5.000 μg 的线性对照品溶液。

供试品溶液：**1** 注射液原液。

2.6.3 线性试验

取“**2.6.2**”项下线性对照品溶液，分别按“**2.6.1**”项下条件测定，记录色谱图，以上述峰面积总和 *A* 为纵坐标、溶液的质量浓度 *c* 为横坐标，进行线性回归，得回归方程 A=148.7c+8.403，r=0.999 3。该结果说明 **2** 在 0.125 ～ 5.000 μg/mL 线性关系良好。

2.6.4 检测限与定量限

取“**2.6.2**”项下 0.125 μg/mL 对照品溶液逐步稀释，按“**2.6.1**”项下条件测定，以信噪比 3 为检测限、信噪比 10 为定量限。结果显示，**2** 的检测限为 3.38 ng/mL，定量限为 12.81 ng/mL。

2.6.5 重复性试验

取 A 公司的 **1** 注射液 1 瓶，摇匀，分别按“**2.6.1**”项下条件测定 6 次，结果显示 **2** 的平均浓度为 0.559 3 μg/mL，RSD（n=6）为 1.34%。

2.6.6 回收率试验

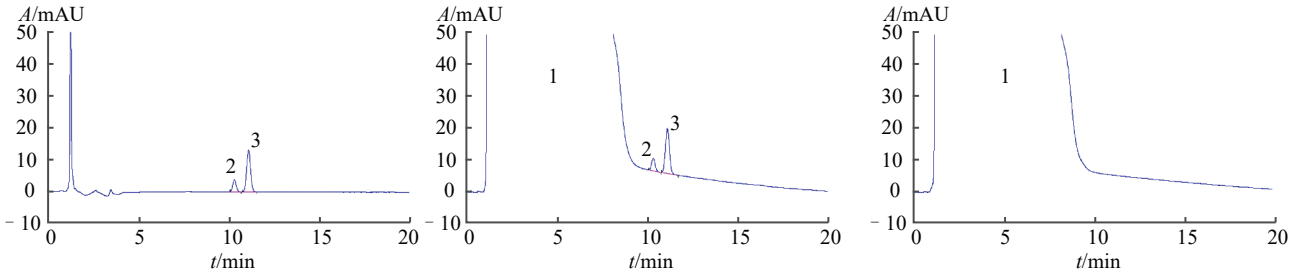
取不含 **2** 的 **1** 注射液作为空白基质。精密量取“**2.6.2**”项下对照品贮备液 1、3、5 mL，分别置 50 mL 量瓶中，一式 3 份，用空白基质定容，涡旋使分散均匀后，按“**2.6.1**”项下条件测定，结果显示，**2** 的平均回收率（n=9）为 101.3%，RSD 为 0.6%。

2.6.7 样品测定

取 76 件 **1** 注射液样品原液，按“**2.6.1**”项下条件测定。结果显示，A 公司的 17 件样品均检出与 **2** 对照品溶液主峰保留时间和紫外 - 可见光谱图一致的色谱峰，表明该色谱峰物质为浸出物 **2**。17 件样品的测定结果如表 1 所示，每瓶中 **2** 的含量为 7.4 ～ 169.9 μg，典型色谱图如图 5 所示。其余 5 家公司的 59 件样品均未检出浸出物 **2**。

2.7 加速迁移试验

随机取 A 公司 4 个批号的 **1** 注射液（样品 1、2 为 10 mL 规格，样品 3、4 为 20 mL 规格；每个批次取 3 瓶样品），在 60 ℃条件下，倒置放置 15 d，分别在 0、5、10、15 d 时，取原液按“**2.6.1**”项下条件



A—**2** 对照品溶液；B—A 公司样品；C—其他公司样品。

1—**1**；2 和 3—**2**（异构体混合物）。

图 5　浸出物含量测定的典型色谱图

Fig.5　Typical Chromatograms of Leachables Assay

表 1　A 公司 1 注射液的 2 浸出量测定结果

Tab.1　Assay Results of Leachables **2** in **1** Injection from Company A

编号	装量 / mL	平均浓度 / (μg·mL^{-1})	每瓶平均含量 /μg	编号	装量 / mL	平均浓度 / (μg·mL^{-1})	每瓶平均含量 /μg
1	10	0.74	7.4	10	50	1.17	58.4
2	10	0.78	7.8	11	75	1.67	125.0
3	20	1.81	36.2	12	75	1.45	108.7
4	20	0.83	16.5	13	100	1.14	113.8
5	20	1.70	34.0	14	100	1.15	114.8
6	20	1.62	32.4	15	100	1.14	114.3
7	20	1.71	34.2	16	100	1.50	149.7
8	20	1.75	35.0	17	200	0.85	169.9
9	50	1.33	66.7				

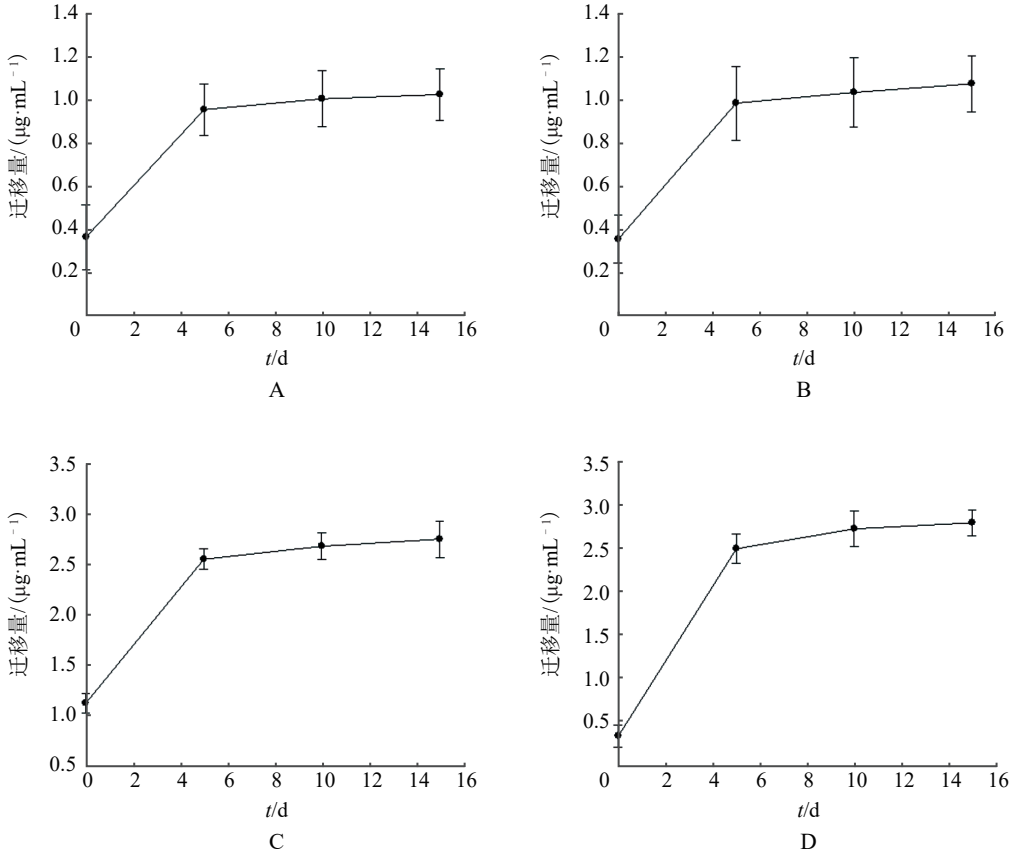
测定。**2** 的加速迁移曲线如图 6 所示。加速浸出 5 d 后，**2** 的迁移量和浸出量均趋于平缓，形成平台。加速迁移 15 d 时，样品 1、2（10 mL 规格）注射液中 **2** 的浓度达到 1.0 μg/mL；样品 3、4（20 mL 规格）注射液中 **2** 的浓度达到 2.8 μg/mL。20 mL 规格的浸出量明显高于 10 mL 规格，这可能与胶塞的大小、注射液接触面积有关，具体原因有待进一步研究。由此可见，倒置、高温条件会促进胶塞中 **2** 的迁移和浸出，使注射液中 **2** 的含量明显增加，影响产品的安全性。

3　讨论

注射液中含有高浓度的 **1** 和其他处方成分，甚至是 **1** 降解产物，在一个复杂基质的样品中直接进行浸出物（未知物）的鉴定，就如同大海捞针，对分析工作是一种极大的挑战。但如果将问题转换为“哪些化合物可能成为浸出物？”，则比较容易解决问题。采用剧烈于制剂正常贮存和使用条件的试验条件（如溶剂、温度）进行提取，可以获得可能从组件材料浸出的化合物的相关信息，从而确定目标浸出物。通过可提取物研究，可以降低研究的难度，提高工作效率。因此，本研究先采用乙腈对胶塞进行提取，对提取液中的可提取物进行定性研究，然后再进行浸出物的确认。

经查，A 公司采用的是氯化丁基胶塞，而其他公司采用的是溴化丁基胶塞。乙炔法生产氯化丁基橡胶时采用 **2** 为溶剂，导致 **2** 可能残留在橡胶中。李志艳等[9]曾采用气质联用法在药用橡胶检出了 **2**，薛维丽等[10]采用气相色谱 - 串联质谱法在碘克沙醇注射液中检出浸出物 **2**。本试验表明，氯化丁基胶塞中的残留溶剂 **2** 在与 **1** 注射液的长期接触过程中会迁移、浸出，导致 **1** 注射液中出现浸出物 **2**。

由于本研究样品为市场抽检而得，各样品在贮存过程中的放置状态与温度不完全一致，出现了同一规格中个别样品之间迁移量偏差较大的情况。采用加速迁移试验对浸出的极端情况进行模拟，20 mL 规格的 **1** 注射液中 **2** 的迁移浸出量可达 56 μg。根据溶剂分类，**2** 为第二类溶剂，属限用溶剂，可能会对中枢神经系统及消化系统等造成一系列损害[11]，ChP 2020 年版规定其在药品中的限度为 0.217%。现有的 **2** 毒性数据是基于吸入或皮肤接触途径得到的，注射途径暂无毒性数据。但可以预见，注射后直接入血的 **2**，毒性反应将比吸入或皮肤接触时更迅速且严重。**1** 注射液通过静脉或脊髓注射给药，微量的 **2** 也可能导致严重的不良反应。鉴于此，生产企业已更换了胶塞种类，



A—样品 1（规格 10 mL）；B—样品 2（规格 10 mL）；C—样品 3（规格 20 mL）；D—样品 4（规格 20 mL）。

图 6 1 注射液中浸出物 2 的加速迁移曲线（*n*=3）

Fig.6 Accelerated Immigration Curves of **2** in **1** Injection（*n*=3）

避免浸出物影响产品质量及安全性。

1 注射液中浸出物 **2** 的检出凸显了注射液相容性研究的重要性，同时说明开展注射液浸出物监测的必要性。本试验的研究方法与思路可以为其他注射液的浸出物研究提供借鉴与参考。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发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）的通知 [EB/OL]. (2012-09-07) [2024-02-05]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278. html.

[2] 林京玉, 钟 蕾, 邢丽秋, 等. 890 例碘海醇注射液不良反应数据分析 [J]. 中国药物警戒, 2018, **15**(2): 110-115.

[3] 郑芳如, 黄 瑜, 周兰贞, 等. 丁基胶塞在注射剂领域中的选用策略 [J]. 中国药事, 2016, **30**(2): 137-140.

[4] ZHAO X, SHAO H J, CHANG Q H. The effect of rubber closures on the haze state of ceftriaxone sodium for injection [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, **33**(1): 35-44.

[5] 魏宁漪, 庾莉菊, 余振喜, 等. GC-MS 法测定注射用甲氨蝶呤中 BHT 的含量 [J]. 中国药事, 2011, **25**(6): 591-593.

[6] 李 茜, 刘 英, 杨淑先. 注射用硫酸卷曲霉素与包材的相容性考察 [J]. 中国抗生素杂志, 2015, **45**(8): 603-616.

[7] 暴 铱, 耿 铮, 原王晓, 等. 注射用盐酸乌拉地尔与丁基胶塞相容性研究 [J]. 解放军药学学报, 2017, **33**(4): 339-341.

[8] 梁键谋, 周金金, 陈 超, 等. 注射用头孢呋辛钠瓶胶塞中有机物提取迁移研究及与溶液澄清度相关性分析 [J]. 药物分析杂志, 2022, **42**(7): 1223-1233.

[9] 李志艳, 梅 蕾, 张毅兰. 气质联用法测定药用橡胶中挥发性潜在迁移物 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 413-421.

[10] 薛维丽, 咸瑞卿, 张乃斌, 等. 气相色谱 - 串联质谱法与气相色谱法测定碘克沙醇注射液中挥发性溶剂和包材浸出物 [J]. 分析实验室, 2024, **43**(10): 1491-1496.

[11] 黄简抒, 周元陵, 万伟国, 等. 职业性急性甲苯、二甲苯中毒 85 例临床分析 [J]. 中国工业医学杂志, 2012, (5): 341-343.