药用卤化丁基橡胶塞中无机成分的分析

郭燕燕，邱怡婷，黄琬莎，张小春，江　燕*

（四川省药品检验研究院，工业和信息化部产业技术基础公共服务平台，四川成都 611731）

摘要：建立了以拉曼光谱、热重分析、红外光谱、电感耦合等离子体质谱法分析药用卤化丁基橡胶塞中无机成分的综合分析方法。通过拉曼光谱可准确鉴别胶塞中的二氧化钛以及氧化铝，热重分析与红外光谱相结合可准确检测胶塞中碳酸钙的成分，电感耦合等离子体质谱法可通过检测胶塞中的元素推测胶塞中的无机成分。上述方法可用于分析药用卤化丁基橡胶塞中无机成分。

关键词：药用卤化丁基橡胶塞；无机成分；拉曼光谱；热重分析；电感耦合等离子体质谱

中图分类号：TB487；R917　　**文献标志码**：A　　文章编号：1001-8255(2025)06-0811-07

引用：郭燕燕，邱怡婷，黄琬莎，等．药用卤化丁基橡胶塞中无机成分的分析［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6)：811-817．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.016

Analysis of Inorganic Components in Pharmaceutical Halogenated Butyl Rubber Stoppers

GUO Yanyan, QIU Yiting, HUANG Wansha, ZHANG Xiaochun, JIANG Yan*

(*Ministry of Industry and Information Technology Industrial Technology Foundation Public Service Platform, Sichuan Institute for Drug Control, Chengdu 611731*)

ABSTRACT: A comprehensive method combining Raman spectroscopy, thermogravimetric analysis (TGA), infrared spectroscopy (IR), and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was developed to analyze the inorganic components in pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers. Titanium dioxide and alumina in the rubber stoppers could be accurately identified by Raman spectroscopy, calcium carbonate in the rubber stoppers could be accurately detected by TGA combined with IR, and the inorganic components in the rubber stoppers could be predicted by ICP-MS. This method can be used for the analysis of inorganic components in pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers.

Key Words: pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper; inorganic component; Raman spectroscopy; thermogravimetric analysis; inductively coupled plasma mass spectrometry

药用卤化丁基橡胶塞，作为一种重要的药品包装材料，被广泛应用于注射制剂、吸入制剂、输液制剂以及口服制剂的生产[1—7]。该胶塞由异丁烯与少量的异戊二烯单体共聚而成，主要分为氯化丁基橡胶塞和溴化丁基橡胶塞，具有透气和透湿性低、化学稳定性好、耐热、耐老化、自密封性能好等优势[8—13]。药用卤化丁基橡胶塞的原材料主要包括生胶、硫化体系、补强填充体系、防护体系、增塑体系、加工助剂[5]。硫化体系可与橡胶大分子起化学作用，使橡胶线性大分子交联形成空间网络结构，从而提高其性能、稳定其形状。常用的硫化剂为硫磺和酚醛树脂。硫化促进剂主要包括秋兰姆类、噻

收稿日期：2025-03-25

基金项目：2023 年度国家药品标准制修订研究课题（2023Y53-2）

作者简介：郭燕燕（1989—），女，高级工程师，从事药品包装材料检测及药包材与药品相容研究。

通信作者：江　燕（1981—），女，副主任药师，从事药品包装材料检测及药包材与药品相容性的研究与开发。

E-mail：705144215@qq.com

唑类、金属氧化物类。此外，橡胶配方中还包括白炭黑、煅烧高岭土等补强填充体系，以炭黑、二氧化钛为主的着色体系等。目前，我国对于药用卤化丁基橡胶塞的质量研究主要集中在有机物质以及胶塞表面硅油量的检测等方面[6,14—19]。如成婕等[6]建立了一种高效液相色谱法，可同时检测药用胶塞中的多种抗氧剂和可提取硫。吴慧等[14]建立了一整套卤化丁基橡胶塞中助剂润滑剂在羧酸类药物中迁移量的测定方法。陈晓莉等[15]采用电感耦合等离子体发射光谱法建立了测定药用卤化丁基橡胶塞表面硅油量的方法。

丁基橡胶塞配方中除了含有橡胶本体以及有机物之外，还会为了增加橡胶本身的强度及硬度而添加的大量无机填料。无机填料可以大幅降低胶塞生产厂家的生产成本。但由于不同药品本身特性的不同，可能会与某些无机物质发生反应，因此药用卤化丁基橡胶塞中无机物质的鉴别也是不可或缺的。

本研究通过拉曼光谱、TGA、IR、ICP-MS，对药用卤化丁基橡胶塞中的无机成分进行分析。通过拉曼光谱法鉴别胶塞中的二氧化钛以及氧化铝，TGA 与 IR 相结合检测胶塞中的碳酸钙成分，ICP-MS 法检测胶塞中的元素，以期为药用卤化丁基橡胶塞中的无机成分分析提供参考。

1　仪器与试药

Explora 型拉曼光谱仪（日本 Horiba 公司）；VERTEX70 型红外光谱仪（德国布鲁克公司）；TGA2-1SF 型热重分析仪（美国梅特勒托利多公司）；5977B 型气相质谱联用分析仪（美国安捷伦公司）。

二氧化钛（含量≥ 99.0 %，批号 2022070801）和氧化铝（含量≥ 97.0 %，批号 2023090101），均购于成都市科隆化学品有限公司；26 种元素（Ag、Al、As、Ba、Be、Ca、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、K、Mg、Mn、Mo、Na、Ni、Pb、Sb、Se、Sn、Sr、Ti、Tl、V、Zn）混合标准液（美国 PerkinElmer 公司，质量浓度均为 100 μg/mL，批号 CL4-35MJY1）；8 种元素（Bi、Ge、In、Li、Lu、Rh、Sc、Tb）混合标准液（美国 Inorganic 公司，质量浓度均为 100 μg/mL，批号 T2-MEB727293）；Au 标准液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，质量浓度 1 000 μg/mL，批号 203018-1）；硝酸（上海安谱实验科技股份有限公司，含量 65.0%，批号 N0241920）。

试验所用的 13 批胶塞由 9 家生产企业提供，样品信息如表 1 所示。

表 1　样品信息

Tab.1　Sample Information

胶塞编号	名称	批号	生产厂家
1	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	20230224	A
2	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	20220929	A
3	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	230243	B
4	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	230128	B
5	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	23044750	C
6	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	23017550	C
7	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	F230202501	D
8	注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	210432225-33-1	E
9	注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞	3228002486	F
10	注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基橡胶塞	230337159-61	G
11	注射液和注射用无菌粉末用溴化丁基橡胶塞	31417049	H
12	注射制剂用溴化丁基橡胶塞	2300244	F
13	注射制剂用氯化丁基橡胶塞	D1000181081	I

2　方法与结果

2.1　ICP-MS 测定方法

射频功率 1 550 W；冷却气流量 14 L/min；辅助气流量 0.8 L/min；雾化室气体 1.1 L/min；雾化泵转速 40 r/min；雾化室温度 2.7 ℃；采样深度 5 mm；采样锥类型 Ni；分析模式 定量。每次试验重复 3 次。按标准曲线法计算元素浓度。

取胶塞 2.0 g，置已炽灼至恒重的坩埚中，精密称定，在电炉上缓缓炽灼至完全炭化（需防止试样着火），放冷；然后在 550 ℃炽灼，使完全灰化；移至干燥器内，放冷，加入 1%盐酸 5 mL，溶解后蒸干；残渣中加入 5%硝酸溶液 25 mL 使溶解，经 0.45 μm 滤膜过滤，即得待测液。同法制备空白溶液。取供试液与空白液，按上述条件进行测试，结果如图 1 ～ 3 所示。

橡胶之所以能广泛应用，很大程度上是由于硫化剂将橡胶交联成为一个网状结构，使其在具有良好回弹性的同时，又可具有优异的力学性能。卤化丁基橡胶中较常见的硫化剂主要包括硫磺和酚醛树

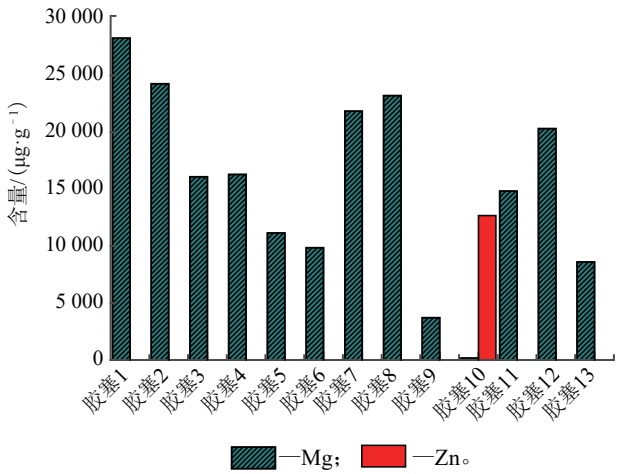


图 1　Mg 元素和 Zn 元素的含量

Fig.1　The Contents of Mg and Zn

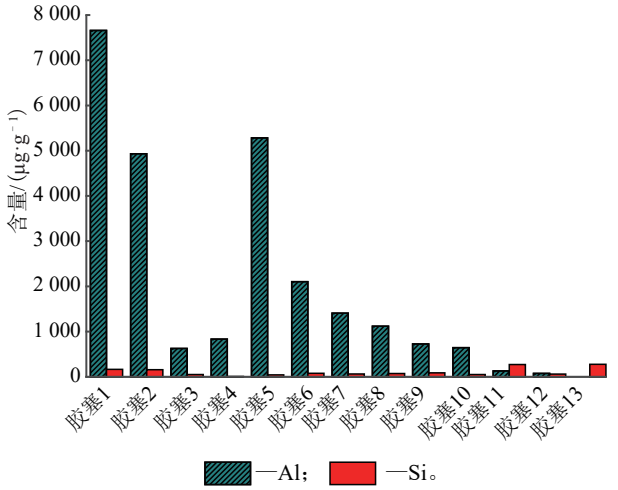


图 2　Al 元素和 Si 元素含量

Fig.2　The Contents of Al and Si

脂；为了使硫化效果更好，一般还会搭配相应的硫化促进剂。金属氧化物硫化促进剂较为常见，如氧化锌和氧化镁等。氧化锌可与卤化丁基橡胶中的硬脂酸相互作用，促进树脂类硫化剂的交联，增加橡胶材料的耐冷热性和抗氧化性能；氧化镁可吸收硫化过程中产生的溴化氢或氯化氢，从而调节硫化速度，增加橡胶制品的硬度和弹性。氧化锌和氧化镁既可单独使用也可混合使用。

由图 1 可见，所测试的 13 批胶塞中均添加了一定量的氧化镁作为硫化促进剂，而只有 10 号胶塞在添加氧化镁的同时又添加了氧化锌。这主要是由于 10 号胶塞为氯化丁基橡胶塞。氯化丁基橡胶和溴化丁基橡胶的反应活性不同，前者的硫化活性更低，需要更多的硫化促进剂才可以达到理想的硫化性能。另外，10 号胶塞为注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基橡胶塞，氧化锌的加入可提高橡胶的耐冷冻性能。胶塞的生产厂家要严格控制橡胶制品的生产、使用和回收等环节中氧化锌的过量释放情况，否则可能会对环境、人身健康，尤其是对锌较为敏感的水生动植物造成不良影响。

药用卤化丁基橡胶塞中的铝离子和硅离子均来自无机填料煅烧高岭土，又称水合硅酸盐，是胶塞中的第二大组分，主要是增加胶塞的硬度以及强度，降低生产成本。由图 2 可见，1、2、5、6、7、8 号胶塞中 Al 元素和 Si 元素的含量均较高，表明胶塞中可能添加了大量的煅烧高岭土。对于 Al 比较敏感的药物，如丙泊酚注射液、人血白蛋白等药品，需重点考察铝离子浸出对于药品的影响。

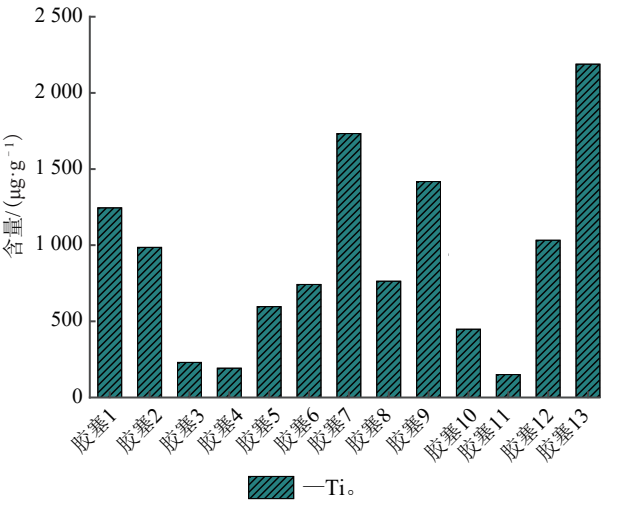


图 3　Ti 元素含量

Fig.3　The Content of Ti

在卤化丁基橡胶塞中一般会加入少量的氧化钛作为着色剂，但由于添加量较少，在不进行灰分化处理的情况下，不容易检出。由图 3 可见，13 批胶塞中均添加了一定量的氧化钛作为着色剂。

2.2　拉曼光谱的测定方法

方法一（检测氧化铝）：激发光波长 532 nm；功率 1 %；物镜 50 倍；光栅 600(500 nm)；共焦

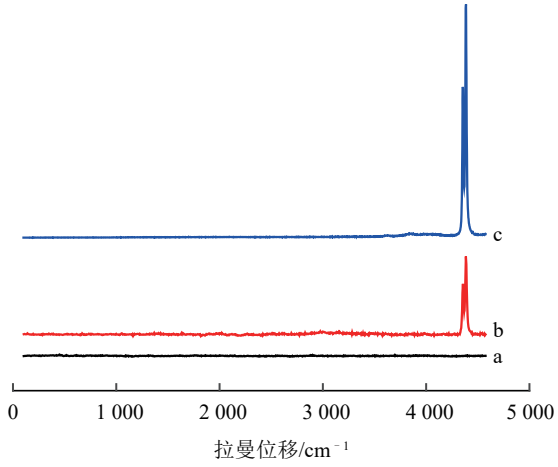
针孔 100 μm；光谱采集时间 1 s，累积 1 次；光谱采集检测器 电荷耦合器件（charge-coupled device，CCD）检测器。

方法二（检测二氧化钛）：激发光波长 532 nm；功率 1%；物镜 50 倍；光栅 600(500 nm)；共焦针孔 200 μm；光谱采集时间 1 s，累积 1 次；光谱采集检测器 CCD 检测器。

分别取二氧化钛以及氧化铝粉末少许，置玻璃载玻片上压平，按上述条件进行测试。分别取胶塞剪碎，置玻璃载玻片上压平，同法测试。

结果如图 4、5 所示。对所测试胶塞的拉曼光谱图与氧化铝的标准图谱（图 4）进行比对，结果显示绝大多数胶塞含有氧化铝的成分。同时观察到，胶塞 13 的拉曼光谱图中未出现氧化铝的拉曼位移，说明胶塞 13 中未添加氧化铝。这可能是由于该胶塞所包装的药品对氧化铝较为敏感。因此，对于铝离子较敏感的药物（如人血白蛋白、丙泊酚注射液等），不建议使用含有氧化铝的煅烧高岭土。

此外，《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）》中提到可用 Si/B 或 Si/Al 比值的增加量来评估玻璃内表面腐蚀情况。若包装系统中包含添加有煅烧高岭土的胶塞时，可能会由于胶塞中煅烧高岭土中 Al 离子和 Si 离子的浸出而导致该比值不适用。

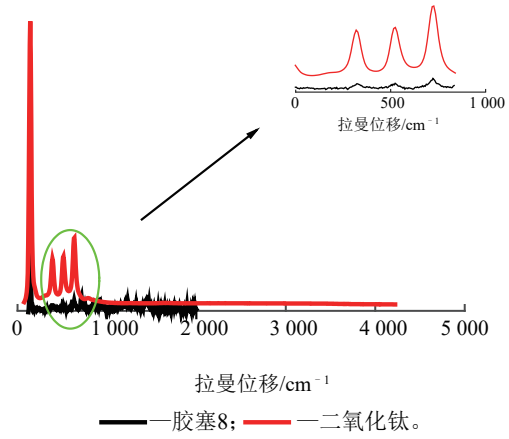


a—胶塞13；b—胶塞1；c—氧化铝。

图 4　氧化铝与样品的拉曼光谱图

Fig.4　The Raman Spectra of Alumina and Sample

对所测试胶塞的拉曼光谱图与二氧化钛的标准图（图 5）谱进行比对，观察到所测胶塞中均含有二氧化钛成分（在胶塞中主要作为着色剂）。由于二氧化钛的添加量较少，在 ICP-MS 检测时需要将胶塞中的有机物质全部除去，利用灰分进行检测时才可以检测到钛离子。而拉曼光谱则可以在无特殊处理的情况下直接对胶塞进行检测，且检出率为 100%，与 ICP-MS 的检测结果一致。



—胶塞8；—二氧化钛。

图 5　二氧化钛与样品的拉曼光谱图

Fig.5　The Raman Spectra of TiO_2 and Sample

2.3　TGA 方法

方法一：取胶塞与药物接触的冠部，剪成 2 mm×2 mm 的小块，精密称取 5 mg，置陶瓷坩埚中，设置氮气流速为 50 mL/min，以 20 ℃ /min 的速度从 25 ℃升温至 800 ℃。

方法二：取胶塞与药物接触的冠部，剪成 2 mm×2 mm 的小块，精密称取 5 mg，置陶瓷坩埚中，设置氮气流速为 50 mL/min，以 20 ℃ /min 的速度从 25 ℃升温至 600 ℃，然后将气体切换为空气，继续升温至 1 000 ℃。

取胶塞，按上述方法一和方法二进行测试，结果如图 6 ～ 8 所示。

由图 6 可见，胶塞在 600 ℃引入空气之后相较于未引入空气时会有 1 个 0.1%左右的小的失重台阶。这是由于胶塞中所含有的炭黑（主要用作着色剂）可以与空气中的氧气反应，生成二氧化碳，从

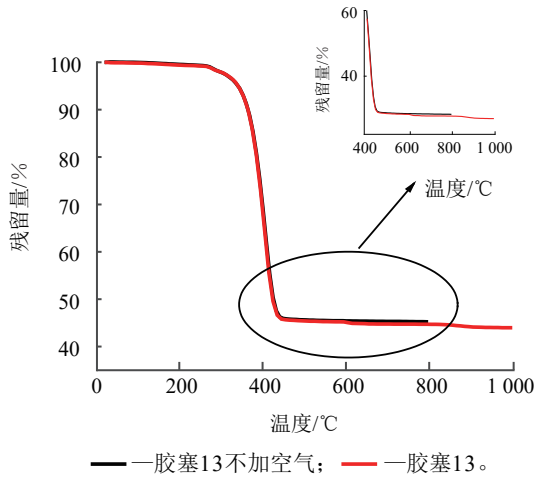


图 6 胶塞的 TGA 图谱

Fig.6 The TGA Map of Rubber Stopper

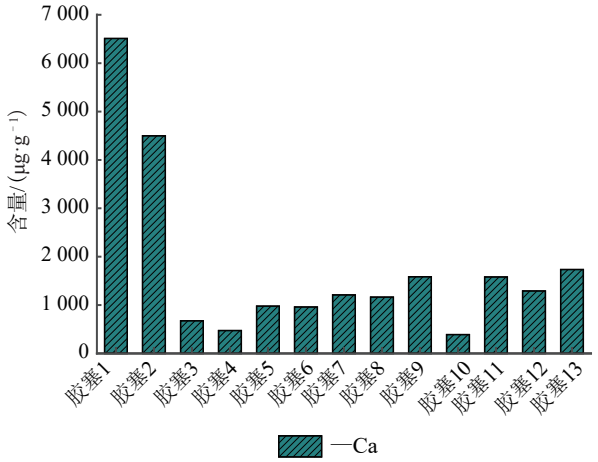


图 8 Ca 元素含量

Fig.8 The Content of Ca

而引起质量损失。

13 批胶塞在 600 ℃之后均出现了相应的热失重台阶，但热失重的程度有所不同。一般而言，炭黑在胶塞中作为着色剂添加量不会超过 0.5%，但这 13 批胶塞有 2 批胶塞的热失重远大于 0.5%。图 7 为 3 种典型注射用卤化丁基橡胶塞的 TGA 曲线，其中胶塞 1 与胶塞 2 相较于胶塞 3 在 550 ℃之后发生了另 1 个较大的热失重行为。比较这 3 批胶塞的红外光谱，可知胶塞 1、胶塞 2 的红外光谱图均出现碳酸钙的红外特征峰（875 和 712 cm^{-1}），另外，通过 ICP-MS 对 13 批胶塞灰分中的钙离子进行检测，结果（图 8）显示胶塞 1 与胶塞 2 的钙离子含量远高于其余 11 批

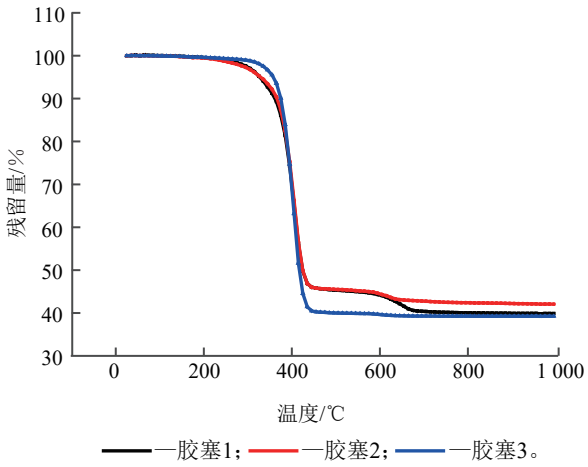


图 7 3 种胶塞典型的 TGA 图谱

Fig.7 Three Typical TGA Spectra of Three Stoppers

胶塞，表明胶塞 1 与胶塞 2 均添加了一定量的碳酸钙。其 550 ℃之后的失重主要是由于胶塞中的碳酸钙发生分解，二氧化碳逸出而导致的。碳酸钙应用于胶塞中的优点主要有：可以增加胶塞的强度，起到补强作用；且相较于煅烧高岭土与二氧化硅等，其价格便宜，可降低成本；碳酸钙为偏碱性物质，在药品长期贮存的过程中可以吸附胶塞表面的硅油物质，从而降低由于硅油而引起的对于药品浊度的影响；同时因为碳酸钙本身为碱性物质，如长期接触酸性物质，要慎用此类胶塞，或密切关注药品在储存过程中的 pH 值变化。另外，需特别注意的是，由于碳酸钙 550 ～ 600 ℃开始分解，《国家药包材标准：YBB00262005—2015》中的橡胶灰分测定法规定要在（800±25）℃的条件下炽灼至完全炭化，而有些厂家为了降低灰分含量而恶意添加，该种做法不可取。

对 13 批胶塞按《国家药包材标准：YBB00262005—2015》橡胶灰分测定法进行测试，所得数据与 TGA 所得数据的比较结果如表 2 所示。

利用配对样本 t 检验的统计模型，以 TGA 灰分为变量 X_1；以炽灼残渣灰分变量 X_2 进行统计，采用配对样本 t 检验，检验配对数据是否存在显著性差异。基于变量 TGA 灰分配对炽灼残渣灰分的分析结果表明，显著性 P 值为 0.002<0.05，具有显著性差异，故拒绝原假设，说明上述 2 组用 2 种测试方法所得的数据之间具有统计学差异。再利用最小二乘法统

表 2　胶塞灰分测试数据

Tab.2　The Ash Test Data of Rubber Stoppers

序号	TGA 测试数据 /%	YBB 测试数据 /%
1	40	40
2	42	44
3	39	39
4	42	42
5	41	42
6	41	43
7	35	36
8	37	38
9	42	43
10	48	48
11	45	46
12	39	39
13	44	45

计模型，以《国家药包材标准：YBB00262005—2015》方法测试的灰分数据为自变量 x，以 TGA 灰分数据为因变量 y，对两组数据进行统计学分析，得到回归系数 B=0.009，截距（常数）=0.961，回归方程为 y=0.961x－0.009，可见 2 种方法具有很好的一致性。

由于利用 TGA 进行测试时取样量一般为 10 mg，而按《国家药包材标准：YBB00262005—2015》橡胶灰分测试法进行测试时，取样量为 1 g，两者之间的取样量相差 100 倍左右，而 2 种方法是测得数据具有一致性，表明现在的胶塞生产工艺较为成熟，无机填料可均匀地分布于橡胶本体中，从而保证产品的稳定性以及可靠性。

3　讨论

本研究建立了一套定性、定量分析药用卤化丁基橡胶塞中无机成分的方法。该方法所采用的检测手段包括ICP-MS、拉曼光谱、TGA、IR 多重检测手段，检测方法简便、结果准确，可为胶塞生产厂家以及有关监管部门对于胶塞质量控制提供可靠的依据。

此外，本研究对于药品包装材料的变更以及仿制药对于原研药药包材的复刻都具有参考意义。目前，包材变更方面的参考依据主要为《上市药品包装变更等同性 / 可替代性及相容性研究指南：T/CNPPA3019—2022》，在该指南中指出当在变更前后药包材主体材质和类型一致或者类似的情况下可进行药包材等同性研究；该研究主要包括开展所需的保护性 / 功能性研究以及是否化学等同两部分，若证明变更前后 2 种包材化学等同，则可豁免部分生物学评价以及药物相容性研究。而该指南中并未提及药包材变更前后的物理等同性。本研究通过对 13 批卤化丁基橡胶塞中的无机物质进行研究分析，观察到胶塞中无机物质的添加也会对胶塞与药品之间的相容性产生较大影响，因此对于药用卤化丁基橡胶塞中无机物质的检测与分析也是必不可少的。

参考文献：

[1] 周　姝，袁　怡，胡　敏. 热重法分析卤化丁基橡胶塞的成分 [J]. 医药导报，2019, **38**(4): 491-494.

[2] 何小玲，马　艳. 药用卤化丁基橡胶塞研究进展 [J]. 广东化工，2022, **49**(3): 102-104.

[3] 王悦雯，姚　丹，陈　蕾，等. ICP-OES 法测定药用卤化丁基橡胶塞中 7 种金属元素的浸出量 [J]. 药物分析杂志，2020, **40**(5): 879-883.

[4] 田菲菲，谢兰桂，高　洁，等. 热裂解 - 气相色谱法鉴别药用胶塞胶种 [J]. 环境化学，2019, **38**(6): 1427-1429.

[5] 贾菲菲，赵　霞，杨会英，等. 药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及相容性研究进展 [J]. 中国药事，2022, **36**(8): 913-920.

[6] 成　婕，张罗红，江　燕，等. 药用胶塞常用抗氧剂及可提取硫含量测定方法 [J]. 包装工程，2023, **44**(3): 80-86.

[7] 付　蒙，陈晓莉，陈雷霖，等. 超高效合相色谱法快速筛查卤化丁基橡胶塞中 14 种抗氧剂 [J]. 医药导报，2024, **43**(5): 706-711.

[8] 贾菲菲，程佳美，韩小旭，等. HPLC 同时测定药用卤化丁基橡胶塞中 8 种抗氧剂的可提取量及其在冻干人用狂犬病疫苗中的迁移量 [J]. 中国药学杂志，2023, **58**(23): 2127-2132.

[9] 程佳美，贾菲菲，李　颖，等. 药用橡胶塞中可提取硫和 4- 叔辛基苯酚及 2- 巯基苯并噻唑的检测 [J]. 医药导报，2024, **43**(5): 712-716.

[10] 杨璐冰，罗建琴，袁　军，等. HPLC 测定卤化丁基胶塞中的抗氧剂在氨甲酸注射剂中的迁移量 [J]. 华西药学杂志，2024, **39**(2): 185-189.

[11] 班　璐，于　兰，马玉玲，等. 顶空 - 气相色谱法检测卤化丁基橡胶中的挥发性化合物 [J]. 化学与生物工程，2024, **40**(10): 64-68.

[12] 赵　锐，王　丽，张　娟，等. 注射用阿莫西林钠克拉维酸钾卤化丁基胶塞中 10 种抗氧剂的提取和迁移研究 [J].

中国药学杂志 , 2023, **58**(4): 356-364.
[13] 孟伟娟 , 邱迎昕 , 俞培富 , 等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展 [J]. 药物分析杂志 , 2021, **41**(11): 1860-1867.
[14] 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.
[15] 陈晓莉 , 付 蒙 , 王经纬 , 等. 电感耦合等离子体发射光谱法测定药用卤化丁基橡胶塞表面硅油量 [J]. 医药导报 , 2024, **43**(5): 696-699.
[16] 郝贵周 , 陈晓杰 , 孙建合 , 等. UPLC-MS 法测定注射用盐酸表柔比星丁基橡胶塞中 3 个酰胺化合物的迁移量 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(7): 1034-1037.
[17] 李 樾 , 孙会敏. 药用卤化丁基胶塞中硫化剂及抗氧剂的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(10): 1377-1381.
[18] 朱廷丽 , 吴 莹 , 高大林 , 等. 药用丁基胶塞中硫磺及 4,4′-二辛基二苯胺的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2018, **49**(4): 517-521.
[19] 林黄静 , 朱涵超 , 张毅兰. 药用卤化丁基橡胶塞表面残留二甲基硅油量的红外光谱法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2017, **48**(11): 1650-1653.

（上接第 750 页）

参考文献：

[1] 李付刚，张敏恒. 含溴医药的制备方法与生产现状（一）[J]. 精细与专用化学品 , 2006, **14**(6): 1-6.
[2] 张大永，华维一. 苯溴马隆的合成及工艺改进 [J]. 精细化工 , 2002, **19**(6): 329-331.
[3] 李家明，查大俊，何广卫. 苯溴马隆的合成 [J]. 中国医药工业杂志 , 2000, **31**(7): 289-290.
[4] BUU-HOÏ N P, BISAGNI E, ROYER R, *et al*. Oxygen heterocycles. Part Ⅴ Ⅱ. Spasmolytic ketone in the benzofuran series, and related compounds [J]. *J Chem Soc*, 1957, 625-628.
[5] WEMPE M F, JUTABHA P, QUADE B, *et al*. Developing potent human uric acid transporter 1 (hURAT1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(8): 2701-2713.
[6] HUANG W B, XU J, *et al*. Lewis acid-catalyzed synthesis of benzofurans and 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurans from acrolein dimer and 1,3-dicarbonyl compounds [J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(5): 2941-2950.
[7] 黄丽荣 , 胡铁军 , 李 想 , 等. 一种苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 102659727A [P]. 2012-09-12.
[8] 赵 旭 , 杨甫余. 一种制备苯溴马隆的方法 : 中国 , 111533718A [P]. 2020-08-14.
[9] 朱炳跃 , 杨 君 , 刘雨人 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 103333143A [P]. 2013-10-02.
[10] 卢 杰 , 靳 磊 , 高 洋 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的工业化合成方法 : 中国 , 117186043A [P]. 2023-08-16.
[11] 殷晓伟 , 王 姝 , 汤金春. 一种苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 112457275B [P]. 2022-03-01.
[12] 何广卫 , 吴 强 , 张 磊 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 103242272A [P]. 2013-08-14.
[13] 李天宇. 磷钨酸催化下含氮杂环衍生物的绿色合成 [D]. 保定 : 河北大学硕士学位论文 , 2013.
[14] 陶贤平. 活性炭固载氯化铁催化合成柠檬酸三乙酯 [J]. 精细化工中间体 , 2005, **35**(6): 47-48.
[15] 丁俊红 , 龚树文 , 刘丽君 , 等. 二氧化硅负载磷钨酸铵催化苯酚氧化溴代反应 [J]. 应用化学 , 2012, **29**(2): 135-139.