炽灼残渣 - 离子色谱法测定药用胶塞中的卤素

曾念利，王晓兰，郭燕燕，蒲小聪*

（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 610045）

摘要：为满足药用胶塞（主要为氯化胶塞与溴化胶塞）在包装材料变更及仿制药研发中的卤化物鉴别监管要求，该研究建立了一种基于炽灼残渣前处理与离子色谱检测的快速、准确方法。样品经炽灼灰化后，用水提取残渣离子，采用 Dionex IonPac™ AS19 色谱柱，以 20 mmol/L 氢氧化钾溶液为淋洗液，流速为 1 mL/min，柱温为 30 ℃，进样量为 25 μL。结果表明，氯离子和溴离子在 2 ～ 100 μg/mL 线性良好，回收率符合要求，方法专属性好。应用该方法测定 16 批次不同厂家的卤化丁基胶塞，测定结果与企业声称的配方完全一致。该法操作简单、快速，所得结果准确，可有效鉴别药用胶塞中的卤化物类型并进行定量检测，为仿制药包材筛选、已上市药品包材变更及胶塞质量控制提供了可靠的技术支持。

关键词：炽灼残渣；离子色谱法；注射剂；药用胶塞；氯化；溴化

中图分类号：TB484.9；O657.7；R944.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)09-1215-05

引用：曾念利，王晓兰，郭燕燕，等．炽灼残渣 - 离子色谱法测定药用胶塞中的卤素［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1215-1219．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.014

Determination of Halides in Pharmaceutical Rubber Stoppers by Ion Chromatography Based on Ignition Residue

ZENG Nianli, WANG Xiaolan, GUO Yanyan, PU Xiaocong*

(*Ministry of Industry and Information Technology Industrial Technology Basic Public Service Platform, Sichuan Institute for Drug Control, Chengdu 610045*)

ABSTRACT: In order to meet the regulatory requirements for halide identification of pharmaceutical rubber stoppers (mainly chlorinated and brominated rubber stoppers) in packaging material changes and generic drug research and development, a rapid and accurate method based on pretreatment of ignition residue and ion chromatography detection was established. After ignition and ashing, residual ions in samples were extracted with water. The Dionex IonPac™ AS19 column was used, with 20 mmol/L potassium hydroxide solution as eluent, at a flow rate of 1 mL/min, column temperature of 30 ℃, and injection volume of 25 μL. The results showed that it was linear for chloride and bromine ions in the range of 2 – 100 μg/mL, with satisfactory recovery and strong method specificity. The method was applied to determine 16 batches of halogenated butyl rubber stoppers from different manufacturers, and the determination results were completely consistent with the formulations claimed by the manufacturers. This simple, rapid, and accurate method enables effective identification and quantitative detection of halides in pharmaceutical stoppers, providing reliable technical support for packaging material changes of marketed drugs, generic drug packaging screening, and quality control of rubber stoppers.

Key Words: ignition residue; ion chromatography; injection; pharmaceutical rubber stopper; chlorination; bromination

根据 NMPA 发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》和《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求》规定，申请人应按照《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》的要求科学选择参比制剂，并参照技术要求和国内外相关技术指导原则开展一致性评价研究工作。其中，对直接接触药品包材的质量要

收稿日期：2025-04-06

作者简介：曾念利，本科，从事药品包装材料检测和药品与药包材相容性研究。

通信作者：蒲小聪，博士，高级工程师，从事药品与药包材相容性研究。

求为包装材料性能不得低于参比制剂且需保证临床适用性。常见的药用橡胶主要有氯化丁基橡胶和溴化丁基橡胶，二者因卤素特性差异（氯原子通过C—Cl键、溴原子通过C—Br键共价结合于橡胶分子链），理化性质有显著不同[1—5]，因此鉴别胶塞中的卤化物类型（氯化或溴化）尤为重要。

当前，《国家药包材标准》[6]推荐采用沉淀物颜色观察法鉴别卤化物种类，存在专属性不高、人为影响因素较大等问题。而文献[7—11]报道的氧瓶燃烧法、管式炉燃烧法等前处理技术，或依赖特种设备，或操作步骤烦琐，制约了检测效率。

值得注意的是，胶塞中的卤素除与主链化学键结合的以外，亦可能来源于含卤添加剂（如阻燃剂、含卤硫化促进剂）或原材料污染。这进一步凸显了精准鉴别的重要性。为此，本研究开发了一种炽灼残渣前处理-离子色谱联用的新方法，通过简化的灰化提取流程与自动化仪器分析，实现对胶塞中氯离子和溴离子的高效鉴别与定量，以期为仿制药包材筛选、上市后包材变更及常规质量控制提供可靠的技术支撑。

1　仪器与试药

Integrion型离子色谱仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）；XS205DU型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司）。

已知卤化物类型的氯化丁基橡胶塞、溴化丁基橡胶塞（共16批，具体生产企业和批号如表1所示）；氯离子标准物质（北京曼哈格生物科技有限公司，1 000 μg/mL，批号F0022784）；溴离子标准物质（国家有色金属及电子材料分析测试中心，1 000 μg/mL，批号214035-1）；EGC 500 KOH型氢氧化钾淋洗液（美国Thermo Fisher Scientific公司，批号210501306316）。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱Dionex IonPac™ AS19柱（4 mm×250 mm）；淋洗液20 mmol/L氢氧化钾溶液；抑制器流速1 mL/min；恒定电流60 mA；柱温　30 ℃；池温35 ℃；进样量25 μL；运行时间13 min。

2.2　溶液配制

供试品溶液：称取药用胶塞2 g，剪碎，置坩埚中，在电炉上加热至样品不冒烟，放冷，加适量超纯水，分次提取残渣中的离子，合并浸提液，用超纯水定容至25 mL，即得。

混合对照品溶液：精密吸取氯离子、溴离子标准物质，用超纯水配制成质量浓度为2、5、10、20、50、100 μg/mL的系列混合对照品溶液。

2.3　方法学验证

2.3.1　专属性试验

为确证目标离子能否被有效识别，取“**2.2**”项下供试品溶液（经炽灼残渣提取的胶塞样品液）及卤素标准品溶液（含已知质量浓度的氯离子和溴离子），分别按“**2.1**”项下色谱条件进样分析，结果如图1和2所示。关键验证步骤及结果如下。

①保留时间一致性。供试品溶液中出现的特征保留峰（5.6、8.0 min）分别与氯离子标准峰［(5.6±0.2) min，n=3］及溴离子标准峰［(8.0±0.2) min，n=3］保留时间一致（RSD ≤ 3%），可初步归属为氯离子与溴离子。

②加标试验确认。向供试品溶液中加入低质量浓度的混合标准溶液（加标量为10 μg/mL），图谱中目标峰（5.6与8.0 min）的峰高显著增加且无峰形畸变或分裂现象，证实该峰归属正确。

③系统适用性验证。目标离子（氯离子与溴离子）之间的分离度大于1.5，符合ChP 2020年版对基线分离的要求；二者与相邻杂质峰的分离度也均大于1.5，表明色谱系统具备选择性。

④特异性考察。阴性空白溶液的分析结果显示，图谱中均未在5.5 ～ 5.7 min与7.9 ～ 8.1 min出现干扰峰，可排除假阳性风险。

综上所述，本法可特异性识别胶塞中的氯离子（5.6 min）与溴离子（8.0 min），且分离效能满足定量分析要求。

2.3.2　线性试验

取“**2.2**”项下系列混合对照品溶液，按“**2.1**”项下方法进样测定，以目标离子质量浓度为横坐标（c）、峰面积为纵坐标（A），建立校准曲线。结果显示，氯离子、溴离子在2 ～ 100 μg/mL线性关系良好，回归方程均为A=0.26c − 0.29，相关系数为0.998 6

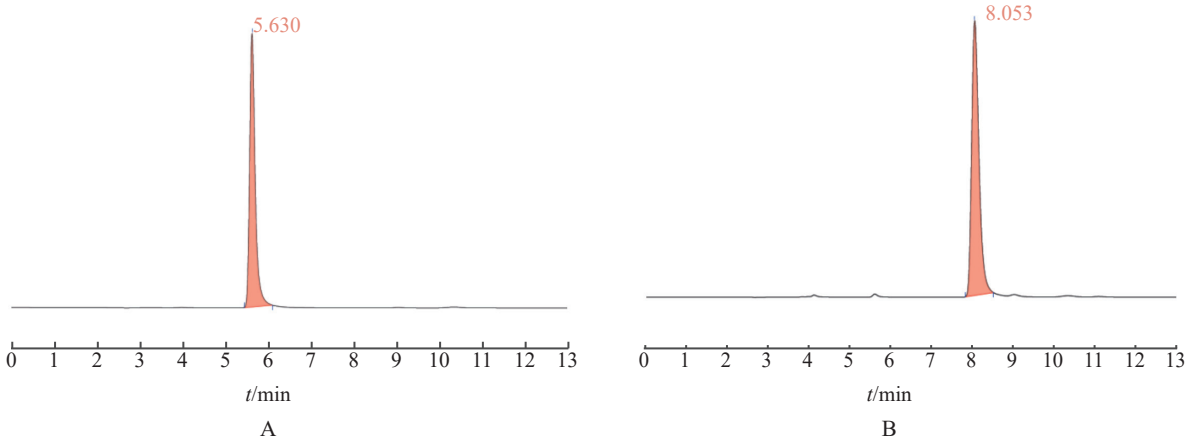


图 1 氯离子标准物质（A）和溴离子标准物质（B）的离子色谱图

Fig.1 Ion Chromatograms of Chloride Ion Standard (A) and Bromine Ion Standard (B)

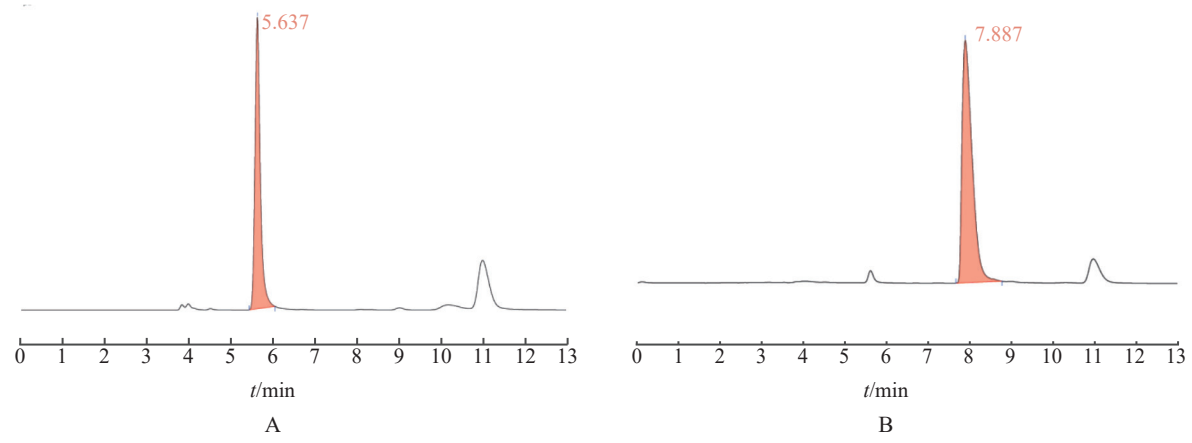


图 2 氯化丁基胶塞（A）和溴化丁基胶塞（B）的离子色谱图

Fig.2 Ion Chromatograms of Chlorinated Butyl Rubber Stoppers (A) and Brominated Butyl Rubber Stoppers (B)

和 0.997 9。

2.3.3 检测限与定量限

根据“**2.3.2**”项下线性范围的下限（2 μg/mL），氯离子的信噪比（*S*/*N*）为 2 884.4，溴离子的 *S*/*N* 为 770.5，推算出氯离子检测限（*S*/*N*=3 ∶ 1）为 0.002 μg/mL，溴离子检测限为 0.008 μg/mL；氯离子定量限（*S*/*N*=10 ∶ 1）为 0.007 μg/mL，溴离子为 0.03 μg/mL。

2.3.4 精密度试验

取“**2.2**”项下质量浓度为 20 μg/mL 的混合对照品溶液，按“**2.1**”项下方法分别进样测定 6 次。结果显示，氯离子峰面积的 RSD（*n*=6）为 0.46%，溴离子峰面积的 RSD（*n*=6）为 0.48%，说明仪器进样精密度良好。

2.3.5 稳定性试验

取“**2.2**”项下质量浓度为 5 μg/mL 的混合对照品溶液，于室温放置，分别于 0、0.5、1、21 h 时取样检测。结果显示，氯离子峰面积的 RSD（*n*=4）为 3.53%，溴离子峰面积的 RSD（*n*=4）为 3.85%，表明混合对照品溶液于室温放置 21 h 内稳定。

2.3.6 回收率试验

分别精密量取氯离子标准物质（1 000 μg/mL）、

溴离子标准物质（1 000 μg/mL）0.2、0.5、1 mL，置空坩埚中，置电炉上加热，加热时间与样品一致（均为 30 min），放冷，用超纯水分次洗涤坩埚，液体转移至 10 mL 量瓶中，用超纯水定容，即得加标回收质量浓度分别为 20、50、100 μg/mL 的氯离子和溴离子的混合溶液，每个质量浓度水平独立平行制备 3 份供试品溶液。结果显示，氯离子的加标回收率（n=9）为 79.4%～91.2%，溴离子的加标回收率（n=9）为 73.6%～92.5%，表明该方法具有良好的准确度，能满足实际测试要求。

2.4 样品测定

取不同厂家的卤化丁基胶塞样品，按以下步骤操作。

样品前处理：精密称取药用胶塞 2 g，剪碎，置 50 mL 瓷坩埚中，在电炉上加热至样品不冒烟（时间 30 min），冷却至室温。

残渣提取：向坩埚中加入超纯水 10 mL，用玻璃棒搅拌，然后超声提取 20 min，提取液转移至 25 mL 量瓶中。

重复提取：坩埚中再加入超纯水 5 mL，超声 10 min，继续洗涤、提取残渣；重复 2 次，提取液合并至上述量瓶中，用超纯水定容。

溶液净化：取上述溶液，经 0.22 μm 尼龙针式滤器过滤，弃去初滤液 2 mL，收集续滤液作为供试品溶液。同法制备空白溶液（无胶塞基质）作为阴性对照。

进样分析：取上述供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样，根据对照品的保留时间定性，确定样品是氯化还是溴化丁基胶塞，并判断是否存在卤化物不纯等问题，记录氯离子与溴离子峰面积，通过校准曲线计算卤素的含量，并计算占比（即氯离子或溴离子在总检出卤素中的质量比）。

判定标准为：氯离子占比≥ 90%为氯化丁基胶塞，溴离子占比≥ 90%为溴化丁基胶塞。若色谱图中出现氯离子与溴离子共存的双峰，且其中某一离子的色谱峰远高于另一离子的色谱峰（例如主组分峰响应值显著高于杂质离子峰），低含量离子的色谱峰响应值超过本法定量限，则判定该橡胶塞存在卤化物混杂现象，即卤化物类型不纯。结果如表 1 所示。

3　讨论

根据 ChP 2020 年版相关规定，对建立的方法从线性关系、检测限与定量限、精密度、稳定性、回收率方面进行了验证，验证结果表明该方法准确、可靠。用本法检测了 16 批不同厂家的药用胶塞，结果表明氯化丁基胶塞中的氯离子、溴化丁基胶塞中的溴离子浓度远大于其他离子，即目标物的色谱峰在整个离子色谱图中是绝对的主峰，能快速鉴别药用胶塞中的卤素类型。此外，通过对结果进一步分析，可以看出 16 批胶塞中有 1 批氯化胶塞（批号为 220527 的注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞）中检出了少量的溴离子，1 批溴化胶塞［批号为 210760611-43 的注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）］中检出了少量的氯离子，说明有少量胶塞所含的卤化物不纯。这是传统的理化鉴别方法（即通过水提取胶塞的炽灼残渣得到水供试液，再根据其与硝酸银生成的沉淀颜色来判断：沉淀物是白色，判定为氯化胶塞；沉淀为淡黄色，判定为溴化胶塞）所达不到的。在实际检测中，对颜色的判断存在个体差异，且胶塞配方中添加剂较多，会对该项鉴别试验结果产生干扰。

参考文献：

[1] 赵　霞, 胡昌勤, 金少鸿. 药用胶塞及其应用现状 [J]. 中国药事, 2006, **20**(7): 392-395.

[2] 钱寒东. 溴化丁基橡胶性能研究 [J]. 世界橡胶工业, 2004, **31**(5): 15-18.

[3] 佚名. 溴化丁基橡胶具有优异性能 [J]. 特种橡胶制品, 2010, **31**(3): 61.

[4] 赵天琪, 李花婷, 王清才. 溴化丁基橡胶特性及其应用 [J]. 弹性体, 2012, **22**(1): 66-70.

[5] 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): 1360-1364.

[6] 国家药典委员会. 国家药包材标准 [S]. 中国医药科技出版社, 2015.

[7] 田　甜, 陈晓颙, 楚文军, 等. 氧瓶燃烧 - 离子色谱法测定卤化丁基橡胶和胶塞中氯和溴的含量 [J]. 理化检验（化学分册）, 2018, **54**(3): 305-308.

表 1 样品测定结果

Tab.1 Sample Determination Results

样品名称	生产厂家	批号	目标物	含量[1)]/%	鉴别结果
注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	A	23016722	氯 溴	未检出 >0.12	溴化（与企业声称配方一致）
注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	B	202302307	氯 溴	未检出 0.07	溴化（与企业声称配方一致）
注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	C	210760611-43	氯 溴	0.005 0.05	溴化（与企业声称配方一致）
注射液用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯 / 乙烯共聚物膜氯化丁基橡胶	C	M220515122-78	氯 溴	0.07 未检出	氯化（与企业声称配方一致）
注射制剂用氯化丁基橡胶塞	D	3222009700	氯 溴	0.02 <0.002	氯化（与企业声称配方一致）
注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）	C	220741220-01	氯 溴	未检出 >0.12	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞（溴化）	E	S220400301	氯 溴	未检出 0.11	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞	B	22110102	氯 溴	未检出 0.09	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞（溴化）	F	B1-109-2204-001/TS2203181501	氯 溴	未检出 >0.12	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞	G	20210216	氯 溴	未检出 0.07	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯 / 乙烯共聚物膜氯化丁基橡胶塞	C	B1-094-2209-002/M220941199-32	氯 溴	0.02 <0.002	氯化（与企业声称配方一致）
注射液用溴化丁基橡胶塞	A	400907-2209008	氯 溴	未检出 0.10	溴化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥溴化丁基橡胶塞（配方 FM460）	H	31382568	氯 溴	未检出 0.09	溴化（与企业声称配方一致）
注射液用覆聚四氟乙烯 / 六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基橡胶塞	C	M210515187-07	氯 溴	0.03 未检出	氯化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	I	220461159-60	氯 溴	0.07 <0.002	氯化（与企业声称配方一致）
注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞	J	220527	氯 溴	0.07 0.002	氯化（与企业声称配方一致）

注：[1)] 含量 =（待测离子质量浓度 × 定容体积）/ 胶塞取样量 ×100%。

[8] 曾凤娟，鲁万卿，魏金桥，等. 溴化氯丁橡胶中溴含量的测定 [J]. 广东化工，2015, **42**(20): 153-154.

[9] 邓江华，谭帅霞，昌慧娟，等. 氧弹燃烧 - 离子色谱法测定橡胶中的氯、溴含量 [J]. 橡胶工业，2012, **59**(7): 421-424.

[10] 王诗语，凌凤香，韩 博，等. 管式炉燃烧 - 离子色谱法测定固体生物质燃料中硫和氯 [J]. 理化检验（化学分册），2020, **56**(7): 773-777.

[11] 方 旻，颜 林，谢新艺，等. 药用溴化丁基橡胶塞中溴离子的提取研究 [J]. 中国包装，2019, **39**(12): 51-55.