HPLC 法测定硅橡胶生产管路中的 5 种过氧化物提取量

刘 元
（上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

摘要：该研究建立了高效液相色谱法测定硅橡胶生产管路经不同介质提取后 5 种过氧化物［二叔丁基过氧化物、过氧化二异丙苯、双叔丁基过氧异丙基苯、2,5- 二甲基 -2,5- 二（叔丁基过氧基）己烷、过氧化苯甲酰］的提取量。采用 Poroshell 120 EC-C_{18} 色谱柱（4.6 mm×50 mm，2.7 μm），以水、乙腈和异丙醇为流动相，梯度洗脱，流速 1 mL/min，检测波长 254 nm，柱温 35 ℃。硅橡胶管经 3 种介质（pH 2.5 介质、pH 12.0 介质、50% 乙醇）提取后检测。结果显示，二叔丁基过氧化物、过氧化二异丙苯、双叔丁基过氧异丙基苯、2,5- 二甲基 -2,5- 二（叔丁基过氧基）己烷这 4 种过氧化物在相应的质量浓度范围内线性关系良好，提取回收率为 76.5%～ 103.7%。过氧化苯甲酰在 3 种介质中的提取回收率较低。该方法可为硅橡胶生产管路中 5 种过氧化物的控制提供参考。

关键词：硅橡胶；高效液相色谱法；生产管路；过氧化物；可提取物
中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2026)05-0607-05
引用：刘 元. HPLC法测定硅橡胶生产管路中的5种过氧化物提取量[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 607-611.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.015

HPLC Determination of Five Peroxides Extracted from Silicone Rubber Production Pipelines

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

ABSTRACT: An HPLC method was established for the determination of five peroxides[*di-tert*-butyl peroxide, dicumyl peroxide, *bis*[1-(*tert*-butylperoxy)-1-methylethyl]benzene, 2,5-dimethyl-2,5-*di*(*tert*-butylperoxy)hexane and benzoyl peroxide] in different extraction media from silicone rubber production pipelines. A Poroshell 120 EC-C_{18} column(4.6 mm×50 mm, 2.7 μm) was used. Separation was performed using a water-acetonitrile-propanol gradient at a flow rate of 1 mL/min. The detection wavelength was 254 nm and column temperature was 35 ℃. The silicone rubber tubes were extracted with three extraction media(pH 2.5 medium, pH 12.0 mediumand and 50% ethanol). The extracts were then subjected to analysis. *di-tert*-Butyl peroxide, dicumyl peroxide, *bis*[1-(*tert*-butylperoxy)-1-methylethyl]benzene and 2,5-dimethyl-2,5-*di*(*tert*-butylperoxy)hexane showed good linear relationships within the corresponding mass concentration ranges, with extraction recoveries of 76.5 % - 103.7 %. The extraction recovery of benzoyl peroxide was low in three media. This method can provide a reference for the quality control of five peroxides in silicone rubber production pipelines.

Key Words: silicone rubber; HPLC; production pipeline; peroxide; extractables

硅橡胶管路主要由热硫化型橡胶制作而成，被广泛应用于医疗领域[1]。硅橡胶在生产过程中常会加入有机过氧化物类硫化剂[2]，如二叔丁基过氧化物（**1**）、过氧化二异丙苯（**2**）、双叔丁基过氧异丙基苯（**3**）、2,5- 二甲基 -2,5- 二（叔丁基过氧基）己烷（**4**）、过氧化苯甲酰（**5**）。因此，评价其相关添加剂的安全性并进行相容性研究很有必要[3]。目前，关于硅

收稿日期：2025-11-11
作者简介：刘 元，工程师，从事药包材及相容性研究。

橡胶中成分的迁移研究多以食品相关接触材料[4-5]为研究对象；国内外相关法规[6-7]也规定了食品级橡胶制品中过氧化物的使用量或残留量。《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》首次关注了药品在实际生产过程中直接接触药液的各管路组件的相容性研究，但 EP 11.0、ChP 2025 年版四部通则 4223“硅橡胶密封件特定残留物检查法”等标准中，仅采用简单的滴定法测定过氧化物总量，无法满足生产管路相容性研究中对各个过氧化物检测专属性及灵敏度的要求。在药品生产过程中，硅橡胶生产管路的应用贯穿于密封、包装、制备、工具及环境控制等环节。因此，为保证药品质量安全，需确定硅橡胶中的过氧化物是否会迁移至药液中，并明确其迁移量。本文开发了硅橡胶生产管路中 5 种过氧化物的定量测定方法，以期为涉及硅橡胶生产管路的药品生产环节提供有效的可提取物检测手段，助力在药品生产过程中与硅橡胶管路接触的药液的安全性评估。

1　仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；XS205 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 对照品（英国帝国化学工业公司，含量 98%，批号 5IAVF-JK）；**2** 对照品（国药集团化学试剂有限公司，含量 100%，批号 20191010）；**3** 对照品（意大利 Roche 公司，含量 96%，批号 410505）；**4** 对照品（上海麦克林生化科技股份有限公司，含量 93%，批号 C10758282）；**5** 对照品（上海安谱实验科技股份有限公司，含量 100%，批号 A0730020）；2,6- 二叔丁基 -4- 乙基苯酚（**6**，内标，东京化成工业株式会社，含量 100%，批号 HAM01）；甲醇、乙腈、异丙醇、丙酮、DCM 均为色谱纯，其余溶液均为分析纯；硅胶管和硅胶垫圈各 2 批，均由一家国内企业提供。

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 为水，B 为乙腈，C 为异丙醇，梯度洗脱（条件如表 1 所示）；检测波长 254 nm；流速 1 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 10 μL。

表 1　梯度洗脱程序

Tab.1　Gradient Elution Procedure

t/min	A/%	B/%	C/%
0	48.0	50.0	2.0
1.6	41.0	55.0	4.0
1.8	36.0	48.0	16.0
7.6	24.0	52.0	24.0
11.8	8.0	50.0	42.0
14.0	3.0	42.0	55.0
17.0	0	50.0	50.0
17.0	48.0	50.0	2.0
25.0	48.0	50.0	2.0

2.2　溶液的制备

内标工作液：精密称取 **6** 25 mg，用 DCM 适量溶解后，再用丙酮定容至 25 mL，作为内标工作溶液。

混合对照品溶液：分别称取 **1**、**2**、**3**、**4**、**5** 对照品约 250、75、200、1 000、15 mg，置同一 25 mL 量瓶中，用 DCM 6 mL 溶解，再用丙酮定容，作为混合对照品贮备液；用微量注射器分别吸取 10、20、50、80、100、120 μL，置已装有 DCM 2 mL 的不同 10 mL 量瓶中，每个量瓶中均加入内标工作溶液 40 μL，用甲醇定容，得系列混合对照品溶液，记作 R1 ～ R6。

pH 2.5 提取介质：取磷酸 8 mL、三乙胺 14 mL，加水稀释至 1 500 mL，用磷酸调至 pH 2.5，即得。

pH 12.0 提取介质：取 1 mol/L 氢氧化钠溶液 7.5 mL，加水稀释至 1 000 mL，即得。

2.3　样品提取及制备

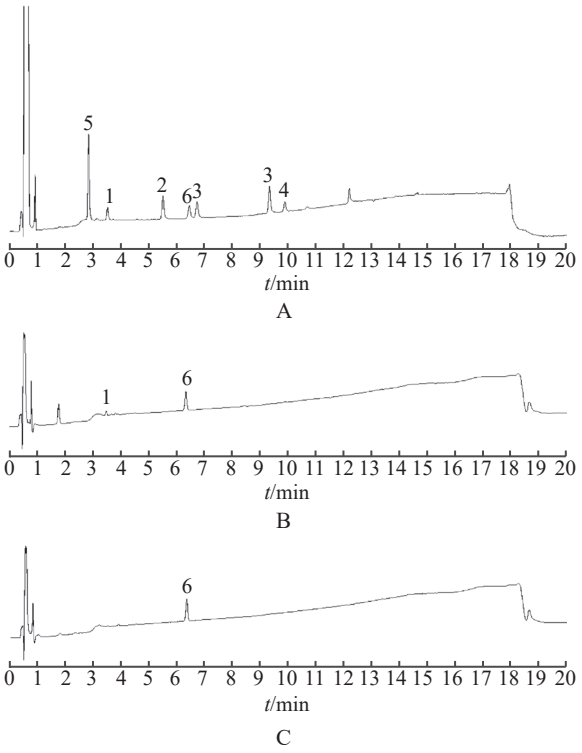
取一段硅胶管（长 50 cm，内径 2.5 cm），分别灌入 3 种提取介质（pH 2.5 提取介质、pH 12 提取介质和 50% 乙醇介质）80 mL，两端用固定夹封闭，于 40 ℃平卧放置 24 h，即得提取溶液①。取垫圈 2 个（内径 3.5 cm，厚度 0.2 cm），分别浸没于 3 种提取介质 80 mL 中，密闭，于 40 ℃放置 24 h，即得提取溶液②。

供试品溶液制备：取上述 2 种硅橡胶材料的 50% 乙醇提取介质 80 mL，用水稀释（防止与 DCM 互溶）至 400 mL，即得 10% 乙醇提取介质。分别量取上述 2 种样品的 pH 2.5、pH 12.0 提取介质、10% 乙醇提取介质溶液 40 mL，各置具塞试管中，分别注入内标工作溶液 40 μL 和 DCM 2 mL，振摇 3 min，静置分层；取下层溶液 1 mL，加入甲醇 4 mL，混匀，即得供试品溶液。各样品平行制备 2 份。

2.4 方法学验证

2.4.1 系统适用性

取 R2 混合对照品溶液（5 种过氧化物的质量浓度分别为 20、6、16、80、1.2 μg/mL）和供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，其中供试品溶液均使用 50% 乙醇介质。结果（图 1）显示，5 种过氧化物峰的分离度均大于 1.5；其中，**3** 为间位与对位的同分异构体混合物，故图中显示为 2 个峰。



A—混合对照品溶液；B—垫圈样品供试品溶液；C—硅胶管样品供试品溶液。

1—**1**；2—**2**；3—**3** 的间位或对位同分异构体；4—**4**；5—**5**；6—**6**。

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

2.4.2 线性试验

将系列混合对照品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，以各过氧化物与内标的质量浓度比值（x）为横坐标、各过氧化物与内标的峰面积比值（y）为纵坐标，建立线性回归方程。结果（表 2）表明，5 种过氧化物在规定的浓度范围内线性良好，线性相关系数均大于 0.999，能满足测试要求。

表 2 不同过氧化物的线性试验结果

Tab.2 Linearity Test Results of Different Peroxides

过氧化物	质量浓度范围 /(μg·mL^{-1})	线性回归方程	相关系数
1	10.25 ～ 123.00	y=0.731 1x − 0.038 7	0.999 5
2	3.01 ～ 36.07	y=11.004 8x − 0.058 4	0.999 8
3	7.68 ～ 92.13	y=5.007 7x − 0.049 7	0.999 7
4	37.27 ～ 447.19	y=0.447 0x − 0.051 7	0.999 3
5	0.62 ～ 7.45	y=9.721 9x + 0.007 7	0.999 5

2.4.3 检测限和定量限

取混合对照品溶液 R1（5 种过氧化物的质量浓度分别为 10、3、8、40、0.6 μg/mL），按“**2.1**”项下条件进样测定，以 *S*/*N* 为 3 和 10 时的质量浓度为 LOD 和 LOQ。结果（表 3）表明，本方法灵敏度较高，能够满足测试要求。

表 3 不同过氧化物在 3 种提取介质中的 LOD 和 LOQ

Tab.3 LODs and LOQs for Different Peroxides in Three Different Extraction Media

过氧化物	LOD/(μg·mL^{-1})			LOQ/(μg·mL^{-1})		
	pH 2.5	pH 12.0	50%乙醇 [1)]	pH 2.5	pH 12.0	50%乙醇 [1)]
1	0.34	0.34	1.70	2.05	2.05	10.25
2	0.03	0.03	0.13	0.10	0.10	0.48
3	0.06	0.06	0.28	0.22	0.22	1.13
4	0.77	0.77	3.85	1.89	1.89	9.33
5	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.10

注：[1)] 均乘以稀释倍数。

2.4.4 提取回收率

分别量取 pH 2.5、pH 12.0、10% 乙醇 3 种提取介质 40 mL，各置具塞试管中，用微量注射器分别注入内标工作溶液 40 μL，再分别依次加入混合对照品溶液 R1（5 种过氧化物的质量浓度分别为 10、3、8、40、0.6 mg/mL）10、50、100 μL，于 40 ℃提取 24 h，放冷至室温后加入 DCM 2 mL，振摇 3 min，静置分层，取下层溶液 1 mL，加入甲醇 4 mL，混匀，得低、中、高回收率测试溶液。同一质量浓度样品平行制备 3 份。按“**2.1**”项下色谱条件进行测试，由标准曲线计算溶液中各待测物的质量浓度，并计算回收率。结果（表 4）表明，待测物 **1** ～ **3** 的低、中、高加标回收率和测试精密度均能够满足测试要求（回收率大于 75%）；而 **4** 在酸性介质、**5** 在 3 种介质

表 4　各过氧化物在不同提取介质中的回收率和精密度（*n*=9）

Tab.4　Recovery and Precision of Peroxides in Different Media (*n*=9)

过氧化物	理论浓度 /(μg·mL^{-1})	介质	平均回收率 /%	RSD/%
1	10.2 ～ 102.5	pH 2.5	76.5 ～ 82.4	1.8 ～ 6.0
		pH 12.0	78.6 ～ 85.2	2.5 ～ 3.9
		50%乙醇	78.4 ～ 80.4	1.0 ～ 4.9
2	3.0 ～ 30.0	pH 2.5	95.9 ～ 100.0	4.2 ～ 6.3
		pH 12.0	92.5 ～ 95.1	2.8 ～ 5.0
		50%乙醇	93.5 ～ 103.3	0.8 ～ 2.1
3	7.7 ～ 76.8	pH 2.5	87.4 ～ 100.6	2.0 ～ 4.9
		pH 12.0	89.2 ～ 94.4	2.7 ～ 4.8
		50%乙醇	93.0 ～ 103.7	1.2 ～ 2.7
4	37.3 ～ 372.6	pH 2.5	58.7 ～ 88.7	1.9 ～ 8.8
		pH 12.0	90.7 ～ 94.0	1.3 ～ 4.4
		50%乙醇	77.3 ～ 94.6	1.9 ～ 3.0
5	0.62 ～ 6.21	pH 2.5	32.7 ～ 58.9	6.0 ～ 8.5
		pH 12.0	—	—
		50%乙醇	21.7 ～ 54.9	2.7 ～ 5.2

中的提取回收率均小于 75%。

2.5　样品测定

取供试品溶液，照“**2.1**”项下条件进行测定。结果（表 5）表明，硅胶管中未检出上述 5 种过氧化物；而硅胶垫圈用 50% 乙醇介质提取时检出 **1**，在另 2 种提取介质中未检出，其余 4 种过氧化物在 3 种介质中均未检出。

表 5　硅胶垫圈样品的测定结果（*n*=2）

Tab.5　Determination Results of the Silicone Gasket Samples (*n*=2)

过氧化物	提取介质		
	pH 2.5	pH 12.0	50%乙醇
1/(mg·L^{-1})	未检出	未检出	12.61
	未检出	未检出	11.00

3　讨论

3.1　提取介质的选择

硅橡胶在药品包装的多个组件或部件均有应用，接触的药液品种广泛，且不同药液的 pH 值、极性各有不同。为尽可能多地掌握硅橡胶生产管路中提取物的种类及提取量信息，本试验中采用极限提取（强酸、强碱提取介质）条件。考虑到硅橡胶生产管路实际使用过程中可能接触的药品情况，并结合极限浸提情况，选择 pH 2.5、pH 12.0、50%乙醇 3 种介质，分别代表酸性药液、碱性药液及含醇基质药液，可涵盖绝大多数药液情况，选取的提取介质具有代表意义。

3.2　各待测过氧化物在不同提取介质中的稳定性

不同过氧化物在不同 pH 值溶液及不同极性溶液中的稳定性各不相同，且提取温度对稳定性也有较大影响。稳定性试验结果表明，经 40 ℃提取 24 h，**1**、**2**、**3** 在上述 3 种提取介质，**4** 在碱性及醇介质中提取回收率均大于 75%，说明提取效果基本稳定。**4** 在酸性介质中，低水平条件下的提取回收率仅为 58.7%；**5** 在碱性介质中不能稳定存在，在酸性及乙醇介质中提取回收率仅 30%左右。若在酸性介质中检出 **4**，或在酸性、醇介质中检出 **5**，说明其实际提取量远大于检出量，需予以重点关注，并进行相应的控制管理。

3.3　总结

本文建立了 HPLC 法测定硅橡胶生产管路中 5 种过氧化物的定量测定方法，方法稳定性、线性、回收率均良好。在本试验提取条件下，仅硅胶垫圈样品在 50%乙醇介质中检出 **1**；硅胶管和硅胶垫圈经 pH 2.5 介质提取，图谱中虽可见 **1** 色谱峰，但检出量小于 LOQ，可视为未检出。此外，曾采用 ChP 2025 年版四部通则 4223 项下的滴定法测定 3 种提取介质中的过氧化物总量，结果硅胶管和硅胶垫圈样品均未检出过氧化物。与 ChP 2025 年版方法仅能测定过氧化物总量相比，本法具有更好的专属性，可针对性地检测过氧化物的种类及含量，满足硅橡胶生产管路相容性研究的相关要求，为硅橡胶生产管路中过氧化物的提取和迁移研究，以及直接接触药液的各类硅橡胶管路组件的质量控制，提供可靠的技术支撑。

参考文献：

[1]　白　玲, 汪海凤, 汪　翠. 医用硅橡胶的表面亲水改性和细胞相容性 [J]. 材料科学与工程学报, 2025, **43**(4): 531-541.

[2]　冯霞蓝, 邱怡婷, 王　刚, 等. 气相色谱法测定药用硅胶管、

硅橡胶垫片中挥发性甲基环硅氧烷的残留量 [J]. 药物分析杂志 , 2022, **42**(3): 441-447.

[3] 刘宜奇 , 胡长鹰 , 商贵芹 , 等. 食品接触用硅橡胶种危害物迁移的研究进展 [J]. 包装工程 , 2020, **41**(13): 48-55.

[4] 付飞霞 , 郭 峰 , 沈文清. 食品级硅橡胶制品挥发性物质含量的调查及降低挥发性物质的方法 [J]. 分析与检测 , 2021, (12): 109-110.

[5] 尹 琴 , 潘静静 , 丁 晓 , 等. 硅橡胶奶嘴中挥发性物质成分分析 [J]. 食品安全质量检测学报 , 2024, **15**(3): 190-198.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品接触材料及制品用添加剂使用标准 : GB 9685—2016 [S]. 北京 : 中国标准出版社 , 2016.

[7] 张丽媛 , 石鎏杰 , 代亚男. 食品接触用硅橡胶产品国内外法规标准及潜在风险要素研究 [J]. 合成材料老化与应用 , 2022, **51**(5): 115-117.

(上接第 569 页)

[5] 张春瑞, 尉建辉. 氟比洛芬酯调节Akt/GSK-3β/Nrf2/HO-1信号通路改善H/R诱导的神经元损伤相关研究[J]. 世界临床药物, 2023, **44**(6): 567-573.

[6] 日本药品医疗器械管理局. 氟比洛芬贴剂IF文件[2024第7版][EB/OL]. [2025-11-01]. https://www. drugfuture. com/pmda/interview/370035_2649732S2055_4_07.

[7] 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《局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(试行)》的通告(2025年第22号)[EB/OL]. [2025-11-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/114aa83096de4873146fc035b0f6f747.

[8] 李 谷, 麦堪成, 冯开才, 等. 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及其接枝马来酸酐增韧聚苯乙烯/纳米碳酸钙复合材料[J]. 合成橡胶工业, 2005, **28**(6): 46-50.