

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0063-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.015



注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与胶塞相容性研究

马冬阳, 陈蓉[△]

(江苏省苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215104)

摘要:目的 探讨药用胶塞中的挥发物成分与注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠溶液澄清度的相关性。方法 从2020年国家药品抽检计划样品(共260批,来自39个企业)中选择规格一致、生产日期接近(2020年1月1日至1月12日)、胶塞种类不同的样品25批,采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法分析样品中胶塞挥发物成分,测定溶液浊度值,并分析二者的相关性。选取50批样品,采用GC-MS法测定胶塞挥发物的含量,并进行聚类分析。结合260批样品检测数据,探究药物与胶塞作用的时间、产品规格、胶塞种类对溶液浊度值的影响。结果 共获得挥发物成分7种,包括环硅氧烷类4种,抗氧化剂1种[2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)],酮类1种,烃类1种;样品浊度值与BHT、环硅氧烷类含量均呈正相关($r=0.840, 0.804$),且与BHT含量的相关性更强。聚类分析中,环硅氧烷类和BHT含量较高的胶塞样品各聚为一类。产品未在有效期内、规格小、使用氯化丁基胶塞均会增加溶液的浊度值。结论 胶塞中的挥发物会迁移到药物中而影响溶液的浊度,建议企业优先选择环硅氧烷类和BHT含量较低的胶塞,从而为药品质量和用药安全提供保障。

关键词:注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠;胶塞;相容性;环硅氧烷;2,6-二叔丁基对甲酚;浊度

Compatibility Study Between Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection and Rubber Stoppers

MA Dongyang, CHEN Rong

(Suzhou Institute of Drug Control, Suzhou, Jiangsu, China 215104)

Abstract: Objective To investigate the correlation of volatiles from pharmaceutical rubber stoppers with the clarity of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection solution. **Methods** A total of 25 batches of samples with consistent specifications, similar manufacture dates (from January 1st to January 12th, 2020) and different rubber stoppers were selected from 260 batches of samples (involving 39 enterprises) in the national drug inspection plan in 2020. Gas chromatography - mass spectrometry (GC - MS) method was used to analyze the volatiles from rubber stoppers in samples, the turbidity of solution was determined, and the correlation between the above two factors was analyzed. Fifty batches of samples were selected to determine the volatiles from rubber stoppers by the GC - MS method, and the cluster analysis was performed. The effects of the interaction time between drug and rubber stoppers, product specifications and type of rubber stoppers on the turbidity of the solution were explored based on the testing data of 260 batches of samples. **Results** A total of seven volatiles from rubber stoppers in samples were obtained, including four cyclosiloxanes, one antioxidant [butylated hydroxytoluene (BHT)], one ketone and one alkane. The turbidity was significantly positively correlated with the content of BHT and cyclosiloxanes ($r = 0.840, 0.804$), and the correlation of turbidity with BHT content was stronger. The cluster analysis showed that the rubber stoppers with high content of cyclosiloxanes and BHT were classified as different groups. The products that were not within the expiration date, small specifications and chlorinated butyl rubber stoppers could increase the turbidity of the solution. **Conclusion** The volatiles in the rubber stoppers can migrate into the drug and affect the turbidity of the solution. It is suggested that enterprises should choose rubber stoppers with low content of cyclosiloxanes and BHT to improve the drug quality and ensure the medication safety.

Key words: Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection; rubber stopper; compatibility; cyclosiloxane; butylated hydroxytoluene; turbidity

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠是头孢哌酮钠与舒巴坦钠组成的复方制剂。头孢哌酮($C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$)为第3代广谱半合成头孢菌素类,抗菌谱广,对革兰阳性菌及革兰阴性菌均有作用^[1]。舒巴坦($C_8H_{11}NO_5S$)属半合成青霉素衍生物,与头孢哌酮钠具有明显的协同作用,其抗菌作用较单用头孢哌酮钠高4倍^[2]。该品种临床应用广泛,但会引发皮疹、瘙痒、呼吸困难、胸闷等不良反

应^[3]。药用胶塞主要有丁基胶塞、卤化丁基胶塞和覆膜胶塞等类型^[4],常用的卤化丁基胶塞主要包括氯化丁基胶塞和溴化丁基胶塞。胶塞配方成分复杂,实际生产过程中需将生胶(一般为卤化丁基胶塞或普通丁基胶塞)与以硫化剂、填充剂、助剂等为主要原料的各种配合剂混匀后经高温加压硫化而成^[5]。因此,在药品贮存过程中可能会发生迁移、吸附等物理化学反应,部分分子活

第一作者:马冬阳,女,硕士,主管药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)madongyang566@126.com。

[△]通信作者:陈蓉,女,硕士,副主任中药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)kedingyu@126.com。

性较强的药物封装后,胶塞中的部分溶出物会缓慢释放到药物中,产生与药物的相容性问题,从而导致溶液的澄清度不合格^[5]。“溶液的澄清度与颜色”是当前影响注射用头孢菌素的突出质量问题^[6],与药物的安全性密切相关^[5,7-8]。胶塞中二甲基硅油残留、抗氧化剂2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)、不饱和脂肪酸、饱和烷烃等会影响头孢菌素类注射剂的澄清度^[9-17]。本研究中采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法对注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与胶塞的相容性进行研究^[18],确定胶塞中影响溶液澄清度的主要因素,为该类药物的胶塞选择提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7890B型气相色谱仪,Agilent 7697A型顶空进样器,Agilent 7200 Accurate-Mass型气相色谱/四极杆-飞行时间质谱仪,均购自美国Agilent公司;TL2350型浊度仪(美国Hach公司);YB-2型澄明度测定仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 试剂

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(含胶塞)为2020年国家药品抽检计划(以下简称抽检)样品(共260批,来自39个企业);BHT对照品(批号为TCI PGX40 GQ,含量>99.0%),六甲基环硅氧烷对照品(批号为CP83A-ET,含量>98.0%),八甲基环四硅氧烷对照品(批号为H78RA-RL,含量>98.0%),十甲基环硅氧烷对照品(批号为L6AWF-BG,含量>99.0%),均购自美国Sigma公司;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 GC-MS 试验条件

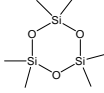
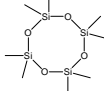
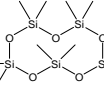
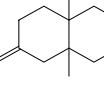
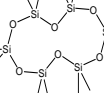
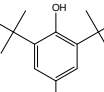
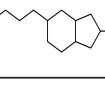
色谱柱:Agilent DB-5MS型毛细管柱(30 m × 0.25 mm, 0.25 μm),非极性,固定液为5%苯基-95%甲基硅氧烷;载气:氦气;流速:1.0 mL/min;进样口温度:200 °C;分流比:10:1;顶空温度:120 °C;平衡时间:30 min;程序升温:50 °C维持10 min,以10 °C/min的速率升至170 °C,维持20 min;分析时间:42 min;电子轰击离子源:轰击电压为70 eV,离子源温度为250 °C,接口温度为250 °C,质量分辨率为1 amu,全扫描模式,扫描范围为 m/z 50~650。

2.2 相关性研究

方法:从260批样品中选择规格一致、生产日期接近(均为2020年1月1日至1月12日)、胶塞种类不同的样品25批(编号为1-25),每批2瓶。其中1瓶称取样品0.5 g,加水5 mL溶解,采用浊度仪测定浊度值;另一瓶称取相同质量的样品,置10 mL顶空瓶中,压盖密封,按2.1项下试验条件检测样品中的胶塞挥发物。

样品中胶塞挥发物成分分析:总离子流图共检出7个主要色谱峰,对应质谱图经对照品结构确认、美国国家标准与技术研究院(NIST)质谱数据库检索及文献分析^[18],得7种化合物,以环硅氧烷类最多(4种)。详见表1。其中*表示NIST数据库未显示具体名称。

表1 样品中胶塞挥发物成分的保留时间、结构式及分子式
Tab. 1 Retention time, structural formula and molecular formula of volatiles from rubber stoppers in samples

成分	保留时间 (min)	结构式	分子式
六甲基环硅氧烷	5.06		$C_6H_{18}O_3Si_3$
八甲基环硅氧烷	13.68		$C_8H_{24}O_4Si_4$
十甲基环硅氧烷	17.31		$C_{10}H_{30}O_3Si_3$
酮类*	17.60		$C_{12}H_{20}O$
十二甲基环硅氧烷	20.07		$C_{12}H_{36}O_4Si_4$
BHT	22.69		$C_{15}H_{24}O$
烷烃类*	26.34		$C_{19}H_{36}$

浊度值与样品中胶塞挥发物的相关性分析:对比浊度值较大(≥ 2.8)与较小(< 2.8)的挥发物(共19批)总离子流图发现,浊度值较大的样品中环硅氧烷类和BHT含量较高。详见图1。且对溶液的澄清度均有影响^[18],故对两类化合物的峰面积进行统计。详见表2。线性拟合结果显示,样品浊度值与BHT、环硅氧烷类峰面积的相关系数(r)分别为0.840,0.804,提示浊度值与BHT的相关性更强。样品8、样品25及样品23对 r 值略有影响,导致其小于0.9(见图2)。但样品8、样品25中低含量环硅氧烷类、高含量BHT及样品23中低含量BHT、高含量环硅氧烷类均可导致较高的浊度值(见表2),提示二者是引起样品浊度值高的主要原因。

2.3 胶塞挥发物分析

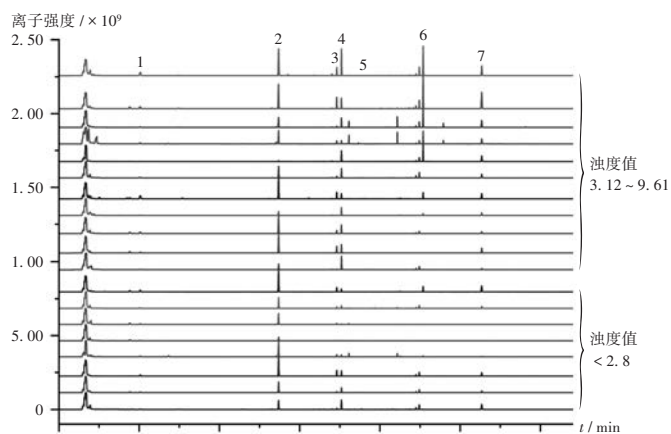
选取含不同种类胶塞(共50种)的样品各1瓶。将胶塞洗净,烘干,剪碎,置10 mL顶空瓶中,压盖密封,按2.1项下试验条件分析其挥发物,采用面积归一化法计

算含量,并进行聚类分析。

胶塞样品挥发物含量见表3,聚类分析结果见图3。环硅氧烷类、BHT含量较高的胶塞样品各被聚为一类。故在选择胶塞时,应优先选择两者含量较低的胶塞,安全性更高。

2.4 影响溶液浊度值的因素

药物粉末与胶塞作用的时间:按2015年版《中国药典(二部、四部)》中相关标准对260批样品进行溶液澄清度检查,2020年6月5日前完成抽检工作,结果澄清度均浅于浊度标准溶液,均符合规定。3个月后发现,2家企业(A和B)的样品(I和II)[规格均为0.5g(0.25g:0.25g)]的溶液浊度值较高,按方法检查溶液澄清度,结果均低于浊度标准溶液。按2.1项下试验条件对2批样品进行检测,2家企业不同时间环硅氧烷类和BHT峰面积及增长倍数见表4。样品中环硅氧烷类和BHT的含量均升高,推测由于药物与胶塞作用时间的延长,胶塞中2类物质迁移到药物中的量增加,从而导



1. 六甲基环硅氧烷 2. 八甲基环硅氧烷 3. 十甲基环硅氧烷
4. 未知成分 I 5. 十二甲基环硅氧烷 6. BHT 7. 未知成分 II
图1 部分注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠挥发物总离子流图

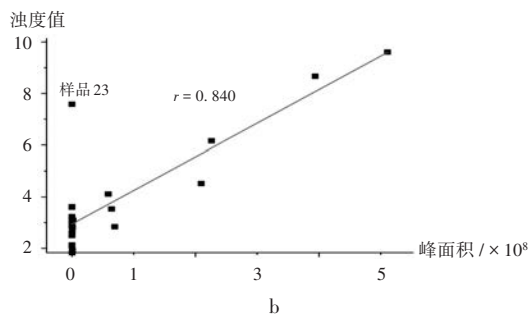
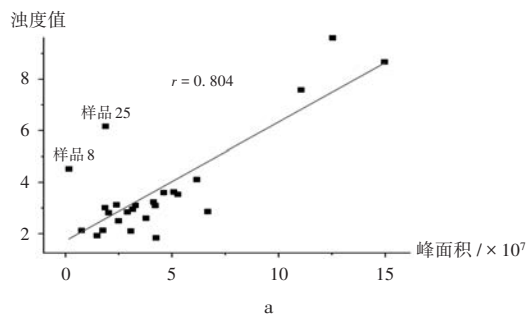
1. Hexamethylcyclsiloxane 2. Octamethylcyclsiloxane 3. Decamethylcyclsiloxane 4. Unknown volatile I 5. Dodecamethylcyclsiloxane 6. BHT 7. Unknown volatile II

Fig. 1 Total ion chromatograms of volatiles in some Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection

表2 环硅氧烷类及BHT峰面积与溶液浊度值的相关性

Tab. 2 Correlation of peak area of cyclsiloxanes and BHT with solution turbidity

编号	峰面积						浊度值	编号	峰面积						浊度值
	六甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	八甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	十甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	十二甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	环硅氧烷类($\times 10^7$)	BHT($\times 10^6$)			六甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	八甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	十甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	十二甲基环硅氧烷($\times 10^7$)	环硅氧烷类($\times 10^7$)	BHT($\times 10^6$)	
1	0.70	12.90	1.13	6.01	14.79	0.78	1.92	14	4.88	35.60	5.40	21.60	46.10	0.00	3.60
2	3.88	32.40	5.99	23.60	42.51	0.38	1.83	15	10.8	55.10	8.63	31.20	74.84	394.00	8.67
3	6.25	44.30	11.70	49.70	62.75	511.00	9.62	16	5.10	36.80	4.16	12.40	46.18	8.80	4.11
4	1.96	20.20	1.69	6.17	23.91	0.00	3.12	17	4.42	31.60	5.16	16.80	41.35	0.00	3.23
5	2.79	26.20	3.70	16.50	32.86	0.00	3.10	18	9.84	36.10	6.52	20.40	52.66	64.10	3.53
6	1.90	14.70	0.90	4.04	17.54	0.00	2.13	19	1.10	6.17	0.26	2.26	7.55	0.00	2.12
7	3.57	25.70	0.21	9.92	29.58	0.00	2.95	20	3.15	31.30	7.48	20.10	42.13	1.74	3.09
8	0.28	1.23	0.09	2.65	1.63	209.00	4.52	21	4.98	29.50	3.17	9.31	37.74	0.18	2.60
9	1.85	16.70	1.62	10.90	20.28	0.73	2.81	22	1.28	21.60	1.91	5.50	24.85	0.00	2.50
10	2.39	25.10	3.05	12.4	30.66	0.00	2.10	23	10.40	54.40	17.20	83.80	82.84	0.00	7.58
11	12.80	47.60	3.05	14.1	63.59	0.00	2.86	24	8.31	37.90	4.46	12.20	50.79	0.00	3.62
12	3.32	14.60	0.57	2.25	18.51	0.00	3.01	25	1.52	15.80	1.43	5.18	18.80	226.00	6.16
13	1.78	18.10	1.82	8.71	21.79	69.30	2.84								



a. 环硅氧烷类 b. BHT

图2 部分样品浊度值与环硅氧烷类、BHT峰面积的线性拟合结果

a. Cyclosiloxanes b. BHT

Fig. 2 Results of linear fitting of turbidity with the peak area of cyclosiloxanes and BHT of some samples

表3 胶塞样品挥发物含量(%)
Tab. 3 Content of volatiles from rubber stoppers (%)

编号	环硅氧烷类	BHT	未知成分 I	邻苯二甲酸酯类	酮类	烃类	编号	环硅氧烷类	BHT	未知成分 I	邻苯二甲酸酯类	酮类	烃类
1	0.88	0.00	17.39	6.12	0.00	22.96	26	0.90	4.37	11.82	0.00	2.87	55.89
2	31.43	0.00	11.27	0.00	1.99	42.68	27	0.31	0.34	11.16	0.00	1.19	72.32
3	3.70	0.03	26.02	0.00	2.82	46.48	28	0.65	23.36	6.83	0.00	2.04	50.30
4	36.41	0.16	9.24	0.00	4.24	20.10	29	0.26	0.11	21.61	0.00	2.71	64.16
5	19.85	0.01	15.77	0.00	1.75	51.12	30	3.56	0.41	31.37	0.00	0.11	17.06
6	42.25	0.01	0.43	0.00	0.61	36.79	31	3.20	0.03	9.80	0.00	1.81	74.68
7	25.43	0.01	12.91	0.00	1.78	48.95	32	19.50	0.09	19.51	0.00	1.85	48.76
8	42.57	0.00	0.54	0.00	0.98	36.03	33	1.97	0.08	24.36	0.00	2.60	60.30
9	0.57	0.12	7.95	0.00	1.56	57.65	34	4.66	7.25	7.85	0.00	0.20	67.47
10	7.92	0.34	0.00	0.00	26.54	25.42	35	27.52	8.66	7.75	0.00	0.91	43.69
11	6.45	0.00	0.88	0.00	0.21	53.20	36	34.71	10.49	5.41	0.00	1.24	36.44
12	3.94	0.13	0.34	0.00	4.45	22.13	37	1.13	0.00	20.86	0.00	2.53	64.75
13	0.02	0.00	13.48	0.00	5.11	71.79	38	0.50	0.00	10.54	0.00	0.75	82.88
14	0.16	20.43	19.44	0.00	1.56	43.11	39	39.38	0.05	11.98	0.00	2.55	35.39
15	0.33	14.32	14.50	0.00	0.30	59.79	40	2.82	0.07	23.76	0.00	2.59	60.90
16	2.64	0.08	14.83	0.00	1.68	70.04	41	0.43	13.76	27.90	0.00	0.11	45.27
17	2.50	0.01	11.64	0.00	2.79	74.15	42	36.03	0.01	0.14	0.00	1.25	46.12
18	2.94	0.09	23.82	0.00	5.43	46.35	43	1.14	2.67	13.49	0.00	6.11	36.37
19	6.10	0.03	0.82	0.00	0.66	60.54	44	4.92	0.00	19.78	0.00	1.59	64.09
20	4.10	0.08	20.04	0.00	5.76	51.35	45	0.93	0.00	0.54	0.00	0.00	79.52
21	1.55	25.92	15.20	0.00	1.74	43.29	46	5.37	8.52	17.93	0.00	0.00	58.00
22	2.13	0.02	14.82	0.00	2.39	70.78	47	0.33	24.55	20.54	0.00	2.5	40.93
23	0.44	0.03	22.58	0.00	4.02	52.18	48	20.94	0.05	0.21	0.00	0.30	54.59
24	18.72	14.82	11.34	0.00	2.03	40.25	49	2.49	19.20	15.90	0.12	0.42	47.71
25	36.99	0.54	4.95	0.00	0.42	48.77	50	9.88	13.39	18.21	0.00	1.07	41.93

致溶液的浊度值升高;且0.5 g(0.25 g:0.25 g)规格的制剂由于药物较少,与胶塞接触更充分,随着时间的推移,胶塞中的环硅氧烷类和BHT迁移到药物中,影响了溶液的澄清度。故生产企业在选择胶塞时需确保产品在有效期内。

产品规格:选取某企业生产日期较接近的3种规格的样品,按2015年版《中国药典(二部)》中方法测定其浊度值,结果见表5。其中规格为1.5 g(0.75 g:0.75 g)被迁移的环硅氧烷类最多,2.25 g(1.5 g:0.75 g)最少,且规格小的制剂在配制溶液时加入溶剂的体积小,故规格小的溶液浊度值较大,提示企业应谨慎重选择小规格产品的胶塞。

胶塞种类:对企业进行相应问卷调查,结果33家选择溴化丁基胶塞,10家选择氯化丁基胶塞,5家选择覆膜胶塞(同一企业可能选择不同种类胶塞)。由抽检数据可知,使用覆膜胶塞的样品溶液的浊度值均较小(<1.0),使用氯化丁基胶塞的样品溶液的浊度值均较大(1.0~1.6),提示生产企业应尽可能选择覆膜胶塞。

3 讨论

胶塞与药物的作用方式主要有2种,一种是胶塞表面与药物接触时直接发生相互作用,影响药物的质量,另一种是药物在长期贮存过程中,由于受到温度等的影响,胶塞内部及表面的物质特别是挥发性成分释放,与药物发生相互作用,从而影响其质量。

本研究中通过对注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠浊度值与其胶塞挥发物含量进行相关性分析,初步证明了其溶液的澄清度与环硅氧烷类和BHT含量有关,提示生产企业将胶塞中环硅氧烷类和BHT的含量作为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与胶塞相容性的指标性成分并加以控制,以降低该类物质的迁移量。影响注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠溶液澄清度的因素主要有药物与胶塞作用时间、产品规格和胶塞种类。随着作用时间的延长,胶塞中迁移到药物中的环硅氧烷类和BHT含量会逐渐增加,从而影响溶液的澄清度。规格较小的产品由于药物较少,与胶塞接触更充分,迁移的环硅氧烷类和BHT可能更多;且配制澄清度检查溶液

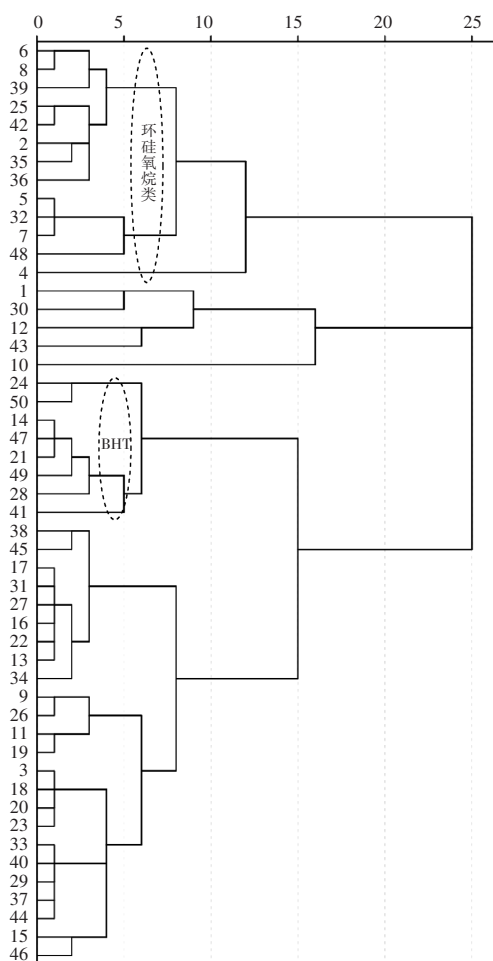


图3 胶塞挥发物聚类分析

Fig. 3 Cluster analysis of volatiles from rubber stoppers

表4 2家企业不同时间样品环硅氧烷类和BHT含量变化

Tab. 4 Changes in cyclosiloxanes and BHT content in samples from two enterprises at different time

企业	样品	检验日期	峰面积		增长倍数(倍)	
			环硅氧烷类	BHT	环硅氧烷类	BHT
A	I	6月15日	326 755 241	273 541 217	1.29	0.44
		8月17日	748 580 871	393 781 497		
B	II	6月15日	382 178 784	484 997 630	0.64	0.05
		9月1日	626 747 762	510 872 569		

表5 某企业不同规格样品浊度值比较

Tab. 5 Comparison of turbidity of samples with different specifications in an enterprise

规格	生产日期	加水量 (mL)	峰面积		浊度值
			环硅氧烷类	BHT	
1.5 g(0.75 g:0.75 g)	2020年1月5日	15	217 219 739	0	1.63
2.0 g(1.0 g:1.0 g)	2020年1月8日	20	117 715 432	0	1.43
2.25 g(1.5 g:0.75 g)	2020年1月5日	30	111 307 879	0	1.02

时,加入的溶剂少,溶液的浊度值变大。不同种类胶塞,覆膜胶塞中环硅氧烷类和BHT含量较低,安全性更高,故药品生产企业在选择胶塞时应注意产品效期,避免

选择环硅氧烷类和BHT含量较高的胶塞,尤其应谨慎选择小规格的制剂,从而提高临床使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的安全性。

综上所述,本研究中初步明确了影响注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠溶液澄清度的因素,优化了胶塞的选择。提示在研究药品质量时,要考虑药品本身的有效性和内源性杂质的影响,还应控制内包材等外源性污染物的风险水平,以提高药品的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 张佳暄. 头孢哌酮钠舒巴坦钠与头孢他啶行抗感染治疗临床疗效的比较研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(33): 28-29.
- [2] 宋晓伟. 头孢哌酮钠舒巴坦钠注射液临床应用效果及不良反应分析[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 1375-1376.
- [3] 梁瑶, 钟超. 头孢哌酮舒巴坦致过敏性休克继发脑梗死1例[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 222-224.
- [4] 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.
- [5] 郭志鑫, 姜典财, 黄志禄, 等. 药用卤化丁基胶塞质量状况分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 399-401.
- [6] 张斗胜, 薛晶, 王晨, 等. 注射用头孢菌素的关键质量属性分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(22): 2606-2613.
- [7] 吴红洋, 韩海燕, 任学毅, 等. 药用胶塞质量对头孢菌素类注射剂澄清度的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(6): 25-27.
- [8] 王国勤, 吕贻胜, 伍胜利. 药用包装卤化丁基胶塞的药物相容性及其发展趋势[J]. 中国包装, 2010, 30(7): 49-51.
- [9] 姚羽, 王文艳, 郭景文, 等. 注射用氨苄西林钠中二甲硅油迁移量对澄清度的影响[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(3): 508-510.
- [10] 刘成红, 魏立平, 罗小茹, 等. 注射用盐酸头孢替安与胶塞相容性研究[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 420-423.
- [11] 崇小萌, 董欣, 姚尚辰, 等. 头孢唑林钠与胶塞相容性关系的探讨[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(8): 942-945.
- [12] 郭艳娟, 李伟, 曹晓云, 等. 国产注射用头孢地嗪钠质量分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(3): 291-295.
- [13] 尹翔, 霍东风, 仲昭庆. 气相色谱法测定卤化丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸的含量[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(5): 949-951.
- [14] 付蒙, 周姝, 袁怡, 等. 卤化丁基胶塞对注射用西咪替丁与注射用多索茶碱澄清度的影响研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(8): 1459-1466.
- [15] 肖慧, 洪建文, 彭浩, 等. 国产注射用头孢西丁钠的质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(6): 470-475.
- [16] 张宇. 药用丁基胶塞与药物相容性研究现状和展望[J]. 天津药学, 2010, 22(1): 72-74.
- [17] 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.
- [18] 董欣. 头孢菌素与胶塞的相容性评价[D]. 北京: 中国食品药品检定研究院, 2018.

(收稿日期: 2023-04-06; 修回日期: 2023-09-23)