

## 注射用益气复脉(冻干)与氯化丁基胶塞相容性研究中棕榈酸和硬脂酸的含量测定

张艳惠<sup>1,2</sup>, 李海燕<sup>1,2</sup>, 岳洪水<sup>1,2\*</sup>, 鞠爱春<sup>1,2\*</sup>

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

**摘要:** 目的 建立注射用益气复脉(冻干)(YQFM)中氯化丁基橡胶塞用棕榈酸和硬脂酸的含量测定方法, 并对其稳定性进行考察。方法 采用HP-5MS(30 mm×0.25 mm, 0.25 μm)气相色谱柱, 柱温程序为初始温度150 °C, 5 °C/min升至190 °C保持2 min, 5 °C/min升至240 °C保持10 min, 体积流量1.8 mL/min, 进样口250 °C, 检测器250 °C, 分流比1.0。进行专属性、线性关系、加样回收率、精密度、稳定性、耐用性方法学考察。选取6批YQFM(对应2个厂家的胶塞)倒立放置于下述环境进行试验, 加速条件: 温度(40±2)°C、相对湿度(75±5)%, 长期条件: 温度(25±2)°C、相对湿度(60±5)%, 分别对0时, 加速1、2、3、6个月及长期3、6、9、12、18、24、36个月各6批制剂中棕榈酸和硬脂酸含量进行测定。结果 棕榈酸和硬脂酸专属性良好, 在各自浓度范围内线性关系良好( $r > 0.999$ ), 检出限和定量限分别为0.1 μg/mL和1.0 μg/mL, 加样回收率分别为93.92%、106.20%, 稳定性、精密度及耐用性结果均符合要求。在加速及长期试验中, 6批YQFM中棕榈酸和硬脂酸的含量与0时相比基本相当或略有增加, 没有明显的变化, 均远小于限度值。结论 所建立的GC法准确可靠, 可用于YQFM中棕榈酸和硬脂酸的含量测定; 药品随着时间放置, 棕榈酸和硬脂酸含量远低于安全限值, 对产品质量不会造成安全风险。

**关键词:** 注射用益气复脉(冻干); 氯化丁基胶塞; 棕榈酸; 硬脂酸; 含量测定; 稳定性考察

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)11-2424-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.020

## Determination of palmitic acid and stearic acid in study compatibility of Chlorinatedbutyl rubber plug and Yiqi Fumai Lyophilized Injection

ZHANG Yanhui<sup>2,1</sup>, LI Haiyan<sup>1,2</sup>, YUE Hongshui<sup>1,2</sup>, JU Aichun<sup>1,2</sup>

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Advanced Technology Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

**Abstract: Objective** To establish a method for the content determination of palmitic acid and stearic acid in butyl rubber plug of YiqiFumai Lyophilized Injection and to investigate the stability of samples. **Methods** Using HP-5MS (30 mm × 0.25 mm, 0.25 μm) gas chromatography column, the column initial temperature was 150 °C, 5 °C/min rose to 190 °C for two min, then 5 °C/min rose to 240 °C for 10 min, the volume flow rate was 1.8 mL/min, the inlet temperature was 250 °C, the detector temperature was 250 °C and the split ratio was 1.0. **Results** The linear relationship of palmitic acid and stearic acid were good in their own ranges ( $r > 0.999$ ). The average recovery of palmitic acid and stearic acid was 93.32% and 106.20% respectively. The precision and durability results are in line with the requirements; the content of palmitic acid and stearic acid in the study on the stability of YiqiFumai Lyophilized Injection sample was below the limit. Specificity, linear relationship, sample recovery, precision, stability and durability were investigated. Six batches of YQFM (corresponding to rubber plugs from two manufacturers) were selected and placed upside down in the following environment for test. Acceleration conditions were temperature (40 ± 2) °C, relative humidity (75 ± 5)%, and long-term conditions were temperature (25 ± 2) °C and relative humidity (60 ± 5)%. The contents of palmitic acid and stearic acid in 6 batches of preparation at 0, 1, 2, 3, 6 months of acceleration conditions and 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 months of long-term conditions were determined respectively. **Conclusion** The established method was accurate and reliable and can be used for the determination

收稿日期: 2021-08-04

第一作者: 张艳惠(1988—), 女, 标准支持工程师, 研究方向为药物制剂与中药注射剂质量标准研究。E-mail: tsl-zhangyanhui2015@tasly.com

\*共同通信作者: 鞠爱春(1973—), 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

岳洪水(1975—), 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺开发、质量研究及技术提升等。E-mail: yuehs@tasly.com

of palmitic acid and stearic acid in YiqiFumai Lyophilized injection. The content of palmitic acid and stearic acid is far below the safety limit as the drug is placed over time, which does not pose a safety risk to the product quality.

**Key words:** YiqiFumai Lyophilized Injection; palmitic acid; stearic acid; content determination; stability investigation

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)源于经典古方生脉散,由红参、麦冬和五味子3味中药组成,具有益气生津、敛阴止汗的功效,在临床主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛及慢性心功能不全等心血管系统疾病<sup>[1-3]</sup>。药品作为一种特殊商品,其质量和疗效与人体安全健康息息相关。而药品的包装材料和容器是药品不可分割的一部分,其伴随着药品从生产、流通到使用的全过程,对药品的稳定性、有效性和安全性有至关重要的作用<sup>[4]</sup>。YQFM作为冻干粉针剂,属于高风险品种<sup>[5]</sup>,根据注射剂安全性再评价及国家药品注册管理等对药包材的技术要求,需要对YQFM与其药包材进行相容性研究,胶塞与药品直接接触,因此必然存在与药物的相互作用,对药物本身的物理化学性质及药理毒理等安全指标产生影响<sup>[6]</sup>。虽然氯化丁基胶塞具有良好的密封性和化学惰性,但在加工过程中需要加入硫化剂、抗氧化剂、增塑剂等多种助剂,因而不可避免会残存一些未被化学键合或者分解硫化的物质,通过吸附、渗透等方式与药物发生反应,影响药物的安全性<sup>[7]</sup>。

根据厂家提供的氯化丁基胶塞萃取物研究报告,确定胶塞处方中含有棕榈酸和硬脂酸2种添加剂。棕榈酸(palmitic acid),又称软脂酸<sup>[8]</sup>,分子式 $C_{16}H_{32}O_2$ ,其对呼吸道、眼、皮肤有刺激性,大量口服引起胃部不适,其铝盐和锌盐等常用于润滑剂、涂料、油墨和增塑剂中。硬脂酸(stearic acid),即十八烷酸,分子式 $C_{18}H_{36}O_2$ ,广泛用于塑料耐寒增塑剂、脱膜剂、橡胶硫化促进剂、稳定剂、抛光剂等,氯化丁基胶塞在生产过程中常添加硬脂酸作为热稳定剂和增塑剂,硬脂酸会影响胶塞的黏度和硫化性能,从而有可能影响药品的质量<sup>[9]</sup>。前期,本课题组对胶塞进行了可提取物研究,将胶塞在水、15%乙醇溶液、0.9%氯化钠注射液、pH 3.5缓冲液、pH 8.0缓冲液5种不同极性、不同pH的提取溶剂中进行了严于药品生产灭菌工艺的极端条件121℃提取实验,根据实验结果,棕榈酸和硬脂酸有浸出风险,因此在进行产品与胶塞相容性研究中,对此2种成分进行安全性评估。

本研究以YQFM为研究对象,对产品中的棕榈酸和硬脂酸2个成分建立测定方法并进行方法学验证,选择加速和长期条件对药品进行迁移实验考

察,对6批样品中棕榈酸和硬脂酸进行含量测定,考察药品在加速、长期稳定条件下棕榈酸、硬脂酸是否迁移或吸附,为YQFM的质量控制和安全性评价提供依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Agilent 6890N型气相色谱(GC)仪(安捷伦公司);梅特勒-MS204S电子天平、梅特勒-XS105DU型电子分析天平(美国Mettler Toledo公司);Milli-Q型纯水仪(美国Millipore公司);DGG-101-2BS电热鼓风干燥箱(天津市天宇实验仪器有限公司);TQ8030气质联用仪(岛津公司)。

### 1.2 试药与主要试剂

棕榈酸对照品(批号190029-201202,质量分数按100%计)、硬脂酸对照品(批号190032-201202,质量分数按100%计),中国食品药品检定研究院;二氯甲烷(色谱纯,批号160726)、正己烷(色谱纯,批号160512),天津市康科德科技有限公司;14%三氟化硼甲醇溶液(批号C10082472,麦克林厂家);氯化钠(批号20150814,天津市华东试剂厂)。

YQFM(批号分别为S1、S2、S3、S4、S5、S6),其中S1~S3批产品使用I厂的胶塞(批号为50001231-1703001,重庆市涪陵三海兰陵有限责任公司),S4~S6批产品使用II厂的胶塞(批号为50001231-1705001,江苏华兰药用新材料股份有限公司),产品由天津天士力之骄药业有限公司提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

HP-5MS气相色谱柱(30 mm×0.25 mm, 0.25 μm);进样口250℃;检测器250℃;分流比为1:1;体积流量1.8 mL/min;进样量2 μL;柱温程序:初始温度150℃,5℃/min升温至190℃,保持2 min,5℃/min升温至240℃,保持10 min,运行30 min。

### 2.2 对照品溶液的制备

棕榈酸对照品储备液:取棕榈酸对照品约25 mg,精密称定,置于50 mL容量瓶中,加二氯甲烷溶解并稀释至刻度,摇匀,配成质量浓度约为500 μg/mL的对照品储备液。

硬脂酸对照品储备液:取硬脂酸对照品约25 mg,精密称定,置于100 mL容量瓶中,加二氯甲

烷溶解并稀释至刻度,摇匀,配成质量浓度约为 250 μg/mL 的对照品储备液。

**棕榈酸对照品溶液:**精密吸取棕榈酸对照品储备液 1.0 mL 置于 50 mL 量瓶中,加二氯甲烷稀释至刻度,摇匀,配成含棕榈酸质量浓度约为 10 μg/mL 的对照品溶液。

**硬脂酸对照品溶液:**精密吸取硬脂酸对照品储备液 1.0 mL,置于 50 mL 量瓶中,加二氯甲烷稀释至刻度,摇匀,配成硬脂酸浓度约为 5 μg/mL 的对照品溶液。

棕榈酸对照品和硬脂酸对照品 GC 测定时需根据“2.3.2”项进行脂肪酸甲酯化反应。

### 2.3 供试品溶液的制备

**2.3.1 提取分离** 取 YQFM 2.0 g,精密称定,至 20 mL 顶空瓶(或 30 mL 玻璃离心管)中,用 10 mL 超纯水溶解,加入二氯甲烷 3 mL,激烈振摇 1 min,3 000 r/min 离心 5 min,分层,取下层二氯甲烷萃取液待用。

**2.3.2 脂肪酸甲酯化** 精密吸取上述二氯甲烷萃取液 1 mL 至 20 mL 顶空瓶中,加入正己烷溶液 2 mL,加入三氟化硼甲醇溶液 0.5 mL,轧盖密封,至烘箱中 65 °C 放置 40 min 后取出,冷却至室温,加入氯化钠饱和溶液 5 mL,激烈振摇 1 min,放置分层,取上清液作为测试溶液。

### 2.4 专属性实验

按照“2.3.2”项方法制备空白对照(二氯甲烷)、棕榈酸对照品溶液、硬脂酸对照品溶液和供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进行测定,色谱图见图 1。棕榈酸与硬脂酸存在互相干扰,因此测定时 2 个对照品分开配制,空白溶剂对目标物的测定无干扰。

将酯化反应后的棕榈酸对照品、硬脂酸对照品及供试品溶液采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)进行结构鉴定。

**色谱条件:**GC 进样口温度 250 °C,体积流量 1.8 mL/min,分流比 5:1;柱温升温程序:初始温度 150 °C,5 °C/min 升温至 190 °C,保持 2 min,5 °C/min 升温至 240 °C,保持 10 min,运行 30 min;MS 离子源 230 °C,接口温度 250 °C,采集方式 Q3 Scan,扫描范围  $m/z$  50~600,溶剂延迟 5 min。供试品溶液中相应保留时间处棕榈酸甲酯与硬脂酸甲酯的总离子流图与对照品一致。此方法专属性符合要求。

### 2.5 检出限(LOD)和定量限(LOQ)

采用信噪比法进行测定,以信噪比为 3:1 时的相应浓度或注入仪器的量确定 LOD;以信噪比为 10:1

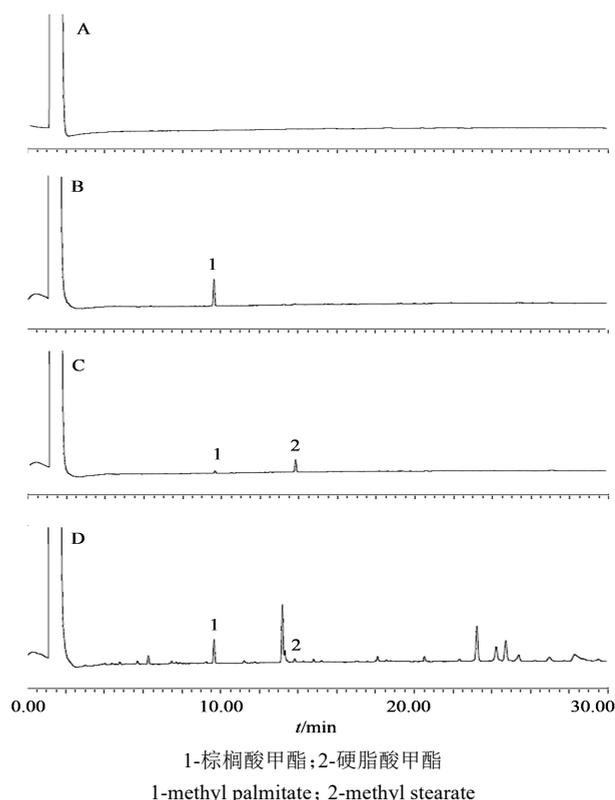


图 1 空白对照(A)、棕榈酸对照品(B)、硬脂酸对照品(C)、供试品(D)的 GC 色谱图

Fig. 1 GC chromatogram of blank control (A), palmitic acid reference substance (B), stearic acid reference substance (C) and sample (D)

时相应浓度或注入仪器的量确定 LOQ,棕榈酸和硬脂酸对照品溶液分别按照“2.3.2”项下方法进行甲酯化反应,按“2.1”项下的色谱条件进行测定,棕榈酸和硬脂酸的 LOD 和 LOQ 分别为 0.1 μg/mL 和 1.0 μg/mL。

### 2.6 线性关系和线性范围

取棕榈酸对照品储备液适量,加二氯甲烷稀释,配制成棕榈酸质量浓度分别为 50、40、20、10、5、2、1 μg/mL 的对照品线性溶液,取硬脂酸对照品储备液适量,加二氯甲烷稀释,配制成硬脂酸质量浓度分别为 25、20、10、5、2.5、1 μg/mL 的对照品线性溶液,分别按照“2.3.2”项下方法进行甲酯化反应,取上清液按照“2.1”项下的色谱条件进样分析,进样体积 2 μL,记录峰面积,以峰面积对质量浓度进行线性回归,绘制标准曲线,得到各成分的回归方程及线性范围。

棕榈酸线性方程为  $Y = 3.1053 X + 3.3539$ ,  $r = 0.9992$ ,在 1.01~50.44 μg/mL 线性关系良好;硬脂酸的线性方程为  $Y = 3.2955 X + 1.8136$ ,  $r = 0.9996$ ,在 1.10~25.46 μg/mL 线性关系良好。

## 2.7 加样回收率试验

取 YQFM 1.5 g, 精密称定, 加入棕榈酸对照品溶液(5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 3 mL 进行提取和甲酯化反应, 平行制备 6 份, 每份样品进 2 针, 按相关公式计算棕榈酸平均回收率为 93.92%, RSD 为 2.66%。

取 YQFM 0.5 g, 精密称定, 加入硬脂酸对照品溶液(5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 3 mL 进行提取和甲酯化反应, 平行制备 6 份, 每份样品进 2 针, 按相关公式计算硬脂酸回收率为 106.20%, RSD 为 4.00%。

## 2.8 精密度试验

**2.8.1 重复性试验** 取同一批 YQFM, 按照“2.3”项下方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.1”项下色谱条件进行测定, 考察分析重复性。并将第 1 份供试品溶液连续进样 6 次, 记录峰面积, 计算样品进样重复性。同一供试品溶液连续进样 6 次, 棕榈酸和硬脂酸峰面积的 RSD 值分别为 0.73%、3.19%, 进样重复性符合要求; 6 份供试品溶液棕榈酸和硬脂酸含量测定结果 RSD 值分别为 2.17%、4.19%, 方法的重复性符合有关标准<sup>[10]</sup>要求。

**2.8.2 中间精密度** 取同一批制剂, 分别由 2 名不同的工作人员按照“2.3”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.1”项下的色谱条件在同一台仪器进样测定。不同人员测定的棕榈酸和硬脂酸含量 RSD 分别为 0.93%、0.33%, 中间精密度结果符合有关标准<sup>[10]</sup>要求。

## 2.9 稳定性试验

分别取甲酯化反应后的棕榈酸对照品溶液、硬脂酸对照品溶液及供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件, 分别在 0、4、8、16、24 h 进行检测, 分别计算棕榈酸甲酯、硬脂酸甲酯峰面积的 RSD 值, 考察对照品及供试品溶液的稳定性。24 h 内棕榈酸对照品溶液峰面积 RSD 为 3.43%, 硬脂酸对照品溶液峰面积 RSD 为 3.77%, 供试品溶液中棕榈酸甲酯和硬脂酸甲酯峰面积 RSD 值分别为 2.74%、3.21%。对照品溶液及供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

## 2.10 耐用性考察

取同一批制剂, 按照“2.3”项下方法平行制备 2 份样品溶液, 通过调整色谱柱(使用 2 根型号相同序列号不同的色谱柱), 载气体积流量  $\pm 0.3 \text{ mL}/\text{min}$ (1.5、1.8、2.1  $\text{mL}/\text{min}$ ), 检测器温度  $\pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ (240、250、260  $^\circ\text{C}$ ), 供试品溶液制备酯化反应时间(30、40、50 min) 考察耐用性, 每份样品进 2 针。不同色谱条件下棕榈酸和硬脂酸含量 RSD 值的结果均小于 10%, 说明方法耐用性良好。

## 2.11 胶塞的稳定性考察

为考察胶塞直接接触产品时, 胶塞的成分向药品中的迁移情况, 选取 6 批制剂(对应 2 个厂家的胶塞, S1~S3 批产品对应 I 厂的胶塞, S4~S6 批对应 II 厂的胶塞), 样品倒立放置于下述环境进行试验<sup>[11]</sup>: (1) 加速条件: 温度(40  $\pm 2$ ) $^\circ\text{C}$ 、相对湿度(75  $\pm 5$ )%; (2) 长期条件: 温度(25  $\pm 2$ ) $^\circ\text{C}$ 、相对湿度(60  $\pm 5$ )%; 分别对 0 时, 加速 1、2、3、6 个月及长期 3、6、9、12、18、24、36 个月各 6 批制剂中棕榈酸和硬脂酸含量进行测定, 结果见表 1~4。

表 1 加速试验棕榈酸含量测定结果

Table 1 Palmitic acid determination results of accelerated test

批号	棕榈酸/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )				
	0时	1个月	2个月	3个月	6个月
S1	10.93	11.15	12.14	12.56	12.38
S2	8.47	8.52	9.79	9.78	9.97
S3	8.13	8.16	9.56	9.06	9.80
S4	13.45	13.08	15.79	14.91	15.06
S5	17.67	17.66	19.61	19.66	19.70
S6	12.97	13.21	14.92	15.93	14.72

表 2 加速试验硬脂酸含量测定结果

Table 2 Stearic acid determination results of accelerated test

批号	硬脂酸/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )				
	0时	1个月	2个月	3个月	6个月
S1	1.5	1.51	1.62	1.68	1.89
S2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.78
S3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.77
S4	1.51	<LOD	1.66	<LOD	1.93
S5	1.79	1.67	1.81	1.88	2.22
S6	1.56	<LOD	1.66	1.81	2.03

根据对照品 LOD 和 LOQ 测定结果折算出药品中 2 个成分的 LOD 和 LOQ 分别为 0.15  $\mu\text{g}/\text{g}$  和 1.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 加速试验和长期试验的结果显示, 随着时间的延长, 6 批 YQFM 中棕榈酸和硬脂酸的含量与 0 时相比基本相当或略有增加, 没有明显的变化趋势。

## 3 讨论

### 3.1 分析方法的确认

本研究建立了 GC 测定 YQFM 中棕榈酸和硬脂酸含量的方法, 由于棕榈酸和硬脂酸属于饱和高级脂肪酸, 沸点较高, 在高温下不稳定且容易裂解, 在供试品溶液的制备过程中, 比较了不甲酯化直接进

表 3 长期试验棕榈酸含量测定结果

Table 3 Palmitic acid determination results of long-term test

批号	棕榈酸/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )							
	0时	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月	36个月
S1	10.93	10.82	8.10	9.74	11.31	11.10	11.37	10.14
S2	8.47	8.51	6.42	7.73	8.98	8.70	8.51	7.53
S3	8.13	8.38	6.28	7.53	8.02	8.39	8.04	6.68
S4	13.45	14.05	11.40	12.59	13.74	14.32	13.18	11.37
S5	17.67	18.42	14.88	17.80	17.90	19.58	17.18	15.21
S6	12.97	12.29	10.49	12.72	12.97	13.66	11.83	11.58

表 4 长期试验硬脂酸含量测定结果

Table 4 Stearic acid determination results of long-term test

批号	硬脂酸/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )							
	0时	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月	36个月
S1	1.50	1.99	<LOD	<LOD	<LOD	1.53	<LOD	1.13
S2	<LOD	1.77	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.77
S3	<LOD	1.82	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.75
S4	1.51	1.85	<LOD	<LOD	<LOD	1.46	<LOD	0.88
S5	1.79	2.11	<LOD	<LOD	<LOD	1.94	1.65	1.14
S6	1.56	1.77	<LOD	<LOD	<LOD	1.56	<LOD	1.00

样和甲酯化处理后进样,结果甲酯化后色谱峰响应更高且峰型良好,因此供试品制备过程中先将产品中的棕榈酸和硬脂酸进行甲酯化反应,制备脂肪酸甲酯,降低沸点,提高稳定性,然后进行GC分析<sup>[12]</sup>。此外,分别对供试品溶液的制备方法提取过程中二氯甲烷的加入量(1.0、2.0、3.0 mL)、萃取装置(塑料离心管、玻璃离心管、顶空瓶)以及甲酯化反应过程中14%三氟化硼甲醇溶液的加入量(0.5、1.0、2.0 mL)及甲酯化反应时间(65 °C加热30、40、50 min)进行了考察,选出了最优的制备方法。同时,对色谱条件中载气流速、分流比、柱温程序等进行了优化,根据目标峰的分离度、峰对称性等因素确定了最优的GC测定色谱条件。

参考《中国药典》2015年版四部“通则9101”项下内容<sup>[10]</sup>,对产品中棕榈酸和硬脂酸的测定方法进行方法学验证,各评价指标符合现行标准要求,证明药品中棕榈酸和硬脂酸测定方法可行,检测数据准确可靠。

### 3.2 安全性评价

分析判断包装系统与药品是否具有相容性,要根据提取试验和迁移试验获得的可提取物、浸出物信息,分析其种类和含量并通过安全性研究分析其安全性风险程度。确定分析评价阈值(AET)可以根

据文献或试验获得各浸出物或可提取物的人每日允许最大暴露量(PDE),如果不能获得PDE数据时,研究者可参考目前可获得的已知化合物安全性数据库相关信息,并结合所研究药品的给药途径、用药周期、浸出物或可提取物化学结构等实际情况,确定合适的阈值(SCT)。如果浸出物含量低于PDE或SCT时,可认为浸出物的量不会改变药品的有效性及安全性,对患者的安全性风险小,包装材料与药品具有相容性。如果浸出物的含量高于PDE或SCT时,建议更换包装材料<sup>[13-14]</sup>。

根据相关文献报道<sup>[15]</sup>,棕榈酸和硬脂酸的PDE值为1 800  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,其理论限度换算成产品日最大暴露量为346  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,本研究将棕榈酸和硬脂酸限度暂定为75  $\mu\text{g}/\text{g}$ 和37.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

GC法测定YQFM中棕榈酸和硬脂酸的含量,方法灵敏度较高,根据加速试验及长期试验测定结果,药品随着时间放置,棕榈酸和硬脂酸含量远低于安全限值,对产品质量不会造成安全风险。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 鞠爱春,罗瑞芝,秦袖平,等.注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展[J].药物评价研究,2018,41(3):354-355.

- Ju A C, Luo R Z, Qin X P, et al. Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 354-355.
- [2] 鞠爱春, 罗瑞芝, 苏小琴, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价与研究, 2018, 41(3): 365-370.
- Ju A C, Luo R Z, Su X Q, et al. Reserach progress on chemical composition and quality control of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 365-366.
- [3] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 290-298.
- [4] 刘言. 药品包装材料与药物相容性研究的现状及展望 [J]. 天津药学, 2013, 25(6): 56-58.
- Liu Y. Current status and prospects of research on the compatibility of pharmaceutical packaging materials and drugs [J]. Tianjin Pharm, 2013, 25(6): 56-58.
- [5] 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 等. «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»解读——提取迁移试验方法设计 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(15): 1738-1740.
- Jiang Y, Ma Y N, Huo X M, et al. Interpretation of the Guidance of Compatibility Study of Injections and Plastic Packaging Materials-extract and migration study design [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(15): 1738-1740.
- [6] 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): 51-52.
- Zhang Y. Current status and prospects of research on compatibility of medicinal butyl rubber stoppers with drugs [J]. Tianjin Pharm, 2010, 22(1): 51-52.
- [7] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 药用丁基胶塞中易挥发成分的成分分析 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(3): 315.
- Zhao X, Hu C Q, Jin S H. Composition analysis of volatile components in medicinal butyl rubber stoppers [J]. Chin J Pharmaceut Anal, 2006, 26(3): 315.
- [8] 李琴, 胡春勇, 陈刚胜, 等. HPLC-CAD法测定棕榈酸中的有关物质 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(5): 45-47.
- Li Q, Hu C Y, Chen S G, et al. Determination of related substances in Palmitic acid by HPLC-CID [J]. China Med Pharm, 2015, 5(5): 45-47.
- [9] 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.
- Yin X, Huo D F, Zhong Z Q. Determination of Palmitic acid and Stearic acid in halogenated butyl rubber stopper with GC method [J]. Heilongjiang Med J, 2018, 31(5): 949-951.
- [10] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [11] ICHQ1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products [S]. 2003.
- [12] 张苇苇. GC法同时测定威仙灵中棕榈酸和亚油酸的含量 [J]. 中国处方药, 2021, 19(2): 35-36.
- Zhang W W. Simultaneous determination of Palmitic acid and Linoleic acid in *Radix Clematidis* by GC method [J]. J China Prescript Drug, 2021, 19(2): 35-36.
- [13] 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) [S]. 2012.
- Technical guidelines for research on compatibility of chemical injections and plastic packaging materials(trial version) [S]. 2012.
- [14] 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(征求意见稿) [S]. 2016.
- Technical guidelines for research on compatibility of chemicals and elastomer seals(draft for comments) [S]. 2016.
- [15] Li K, Rogers G, Nashed-Samuel Y, et al. Creating a holistic extractables and leachables (E&L) program for biotechnology products [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2015, 69(5): 590-619.

[责任编辑 兰新新]