

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

改善维生素D<sub>3</sub>复方固体制剂稳定性与含量均匀度的技术与挑战

侯志远，张海龙，丁劲松

已上市MEK 抑制剂合成路线综述

李瑞鹏，赵建宏，夏广新，谢建树，邓卫平



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会



10

2021年10月

第52卷

Vol.52 No.10

中国医药工业杂志

二〇二一年

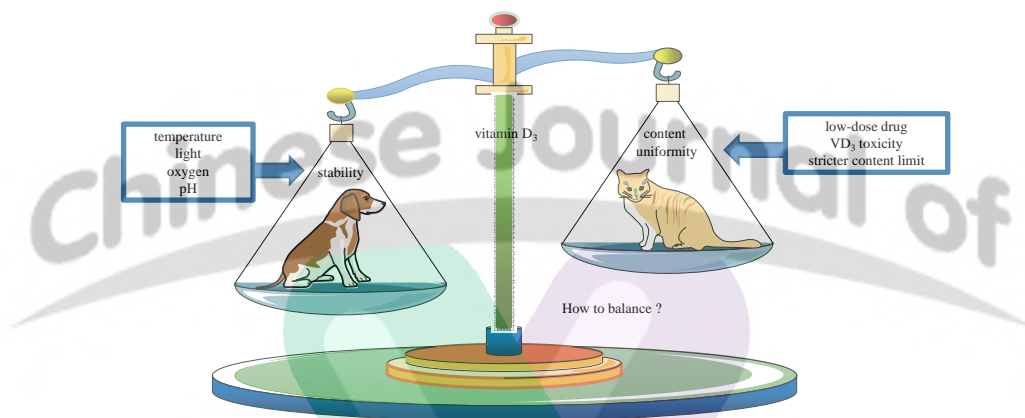
第五十二卷

第十期

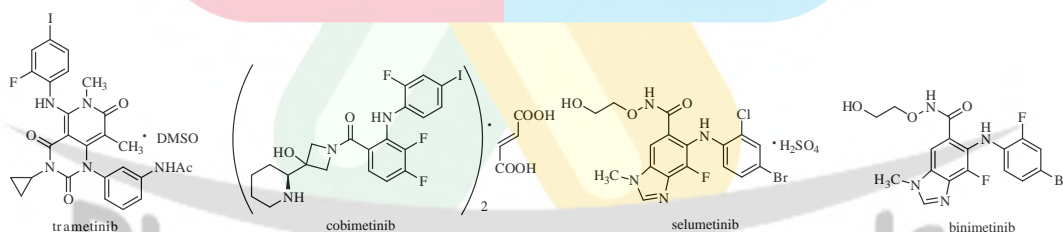
第1269-1408页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1269** 改善维生素 D<sub>3</sub> 复方固体制剂稳定性与含量均匀度的技术与挑战··侯志远, 张海龙, 丁劲松\*  
Technologies and Challenges to Improve the Stability and Content Uniformity of Vitamin D<sub>3</sub>  
Compound Solid Preparations·····HOU Z Y, ZHANG H L, DING J S\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.001



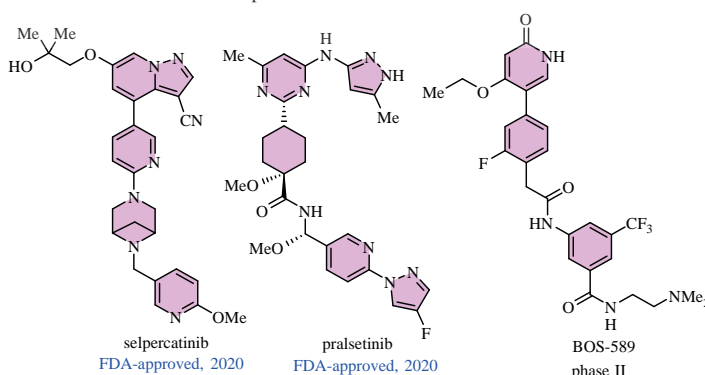
- 1278** 已上市 MEK 抑制剂合成路线综述·····李瑞鹏, 赵建宏\*, 夏广新\*, 谢建树, 邓卫平  
Review of Synthetic Routes of Marketed MEK Inhibitors·····LI R P, ZHAO J H\*, XIA G X\*, XIE J S, DENG W P  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.002



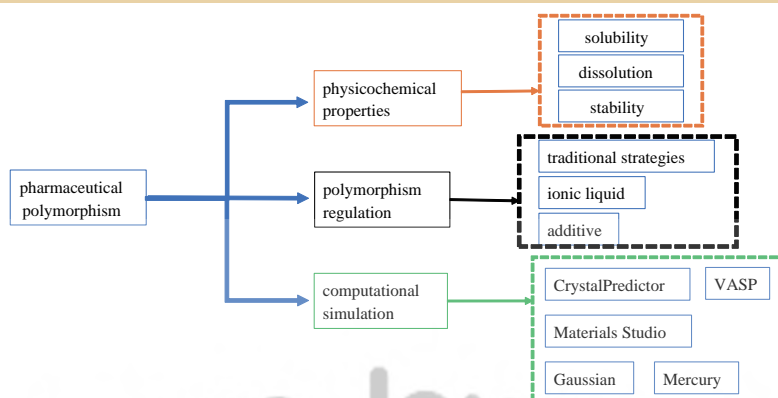
The main synthetic routes of above four drugs are reviewed in this paper.

- 1291** 选择性转染重排酪氨酸激酶抑制剂概述及其专利研究·····黄璐, 古双喜\*, 洪怡\*  
Overview on Highly Selective Rearranged during Transfection Tyrosine Kinase Inhibitors and  
Their Patents·····HUANG L, GU S X\*, HONG Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.003

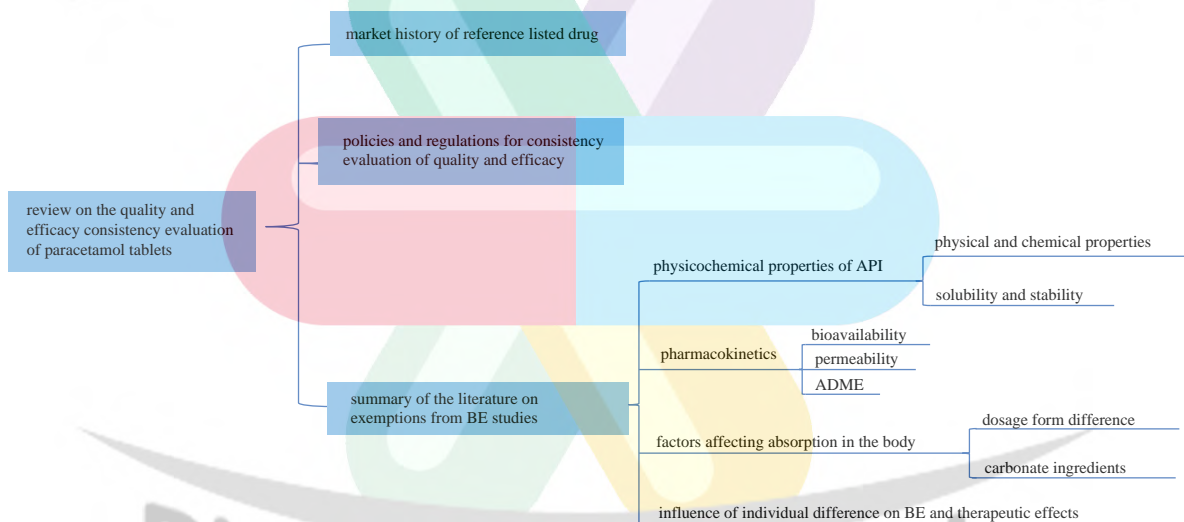
three representative RET inhibitors



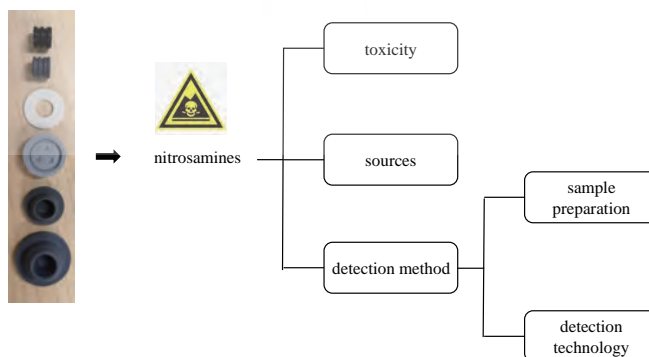
- 1297** 晶型调控与计算模拟在药物多晶型研究中的应用进展···张 艳, 朱 亮\*, 刘团坤, 马娅娟  
Progress in Application of Polymorphism Regulation and Computational Simulation in Research of Drug Polymorphs·····ZHANG Y, ZHU L\*, LIU T K, MA Y J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.004



- 1304** 对乙酰氨基酚片质量与疗效一致性评价综述···张 涛, 张 梦, 郝建平, 高雁平, 李建伟\*  
A Review on Quality and Efficacy Consistency Evaluation of Paracetamol Tablets·····ZHANG T, ZHANG M, HAO J P, GAO Y P, LI J W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.005

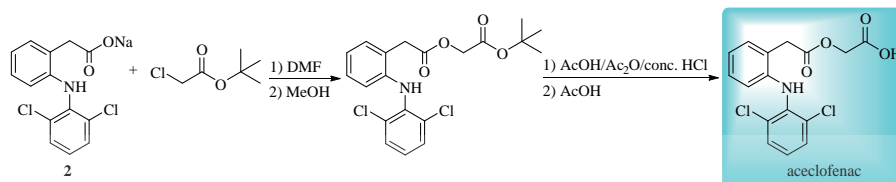


- 1313** 关于医药包装弹性体中亚硝胺的综述·····张 静, 翟小语, 张贝贝, 张 庆, 张毅兰\*  
A Review on Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers·····ZHANG J, ZHAI X Y, ZHANG B B, ZHANG Q, ZHANG Y L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.006



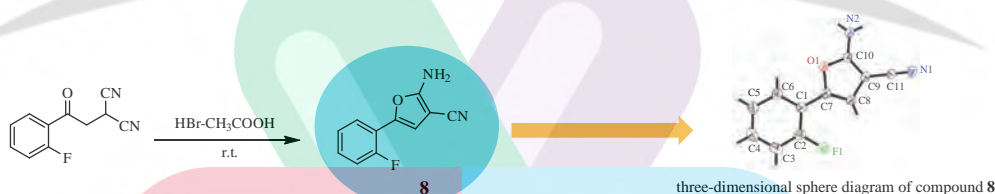


- 1319** 醋氯芬酸的合成工艺优化.....鲍广龙, 张乃华, 陈成富, 张宗元, 张贵民\*  
 Process Improvement of Aceclofenac.....  
 .....BAO G L, ZHANG N H, CHEN C F, ZHANG Z Y, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.007

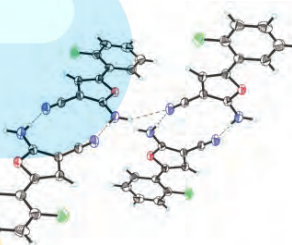


Aceclofenac was synthesized with a purity of over 99.9% and an overall yield of 75.4% (based on 2). The optimized process has been tested by process verification.

- 1323** 富马酸沃诺拉赞关键杂质2-氨基-5-(2-氟苯基)呋喃-3-腈的晶体结构研究.....牟红, 齐阳历, 巩艳青, 陈晓文, 李建其\*  
 Crystal Structure of 2-Amino-5-(2-fluorophenyl) furan-3-carbonitrile, a Key Impurity of Vonoprazan Fumarate.....  
 .....MOU H, QI Y L, GONG Y Q, CHEN X W, LI J Q\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.008

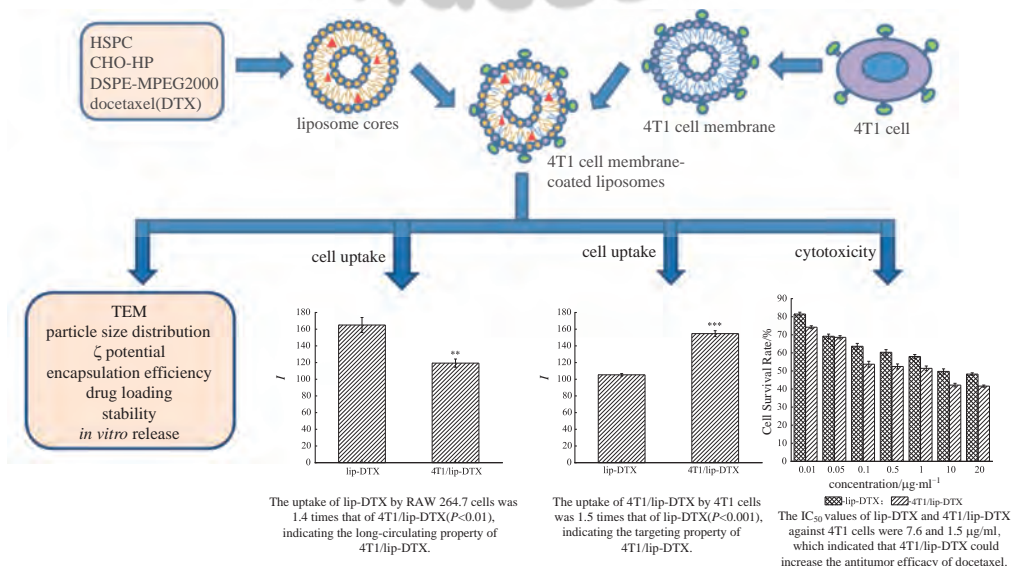


In this paper, the crystal culture and structure analysis of compound **8** were conducted for the first time. Hydrogen bonds are presented in the crystalline state, and two adjacent molecules form quasi-dimer via a pair of hydrogen bonds between them. This explains the possible reason why it is difficult for compound **8** to be removed by simple acid pickling.

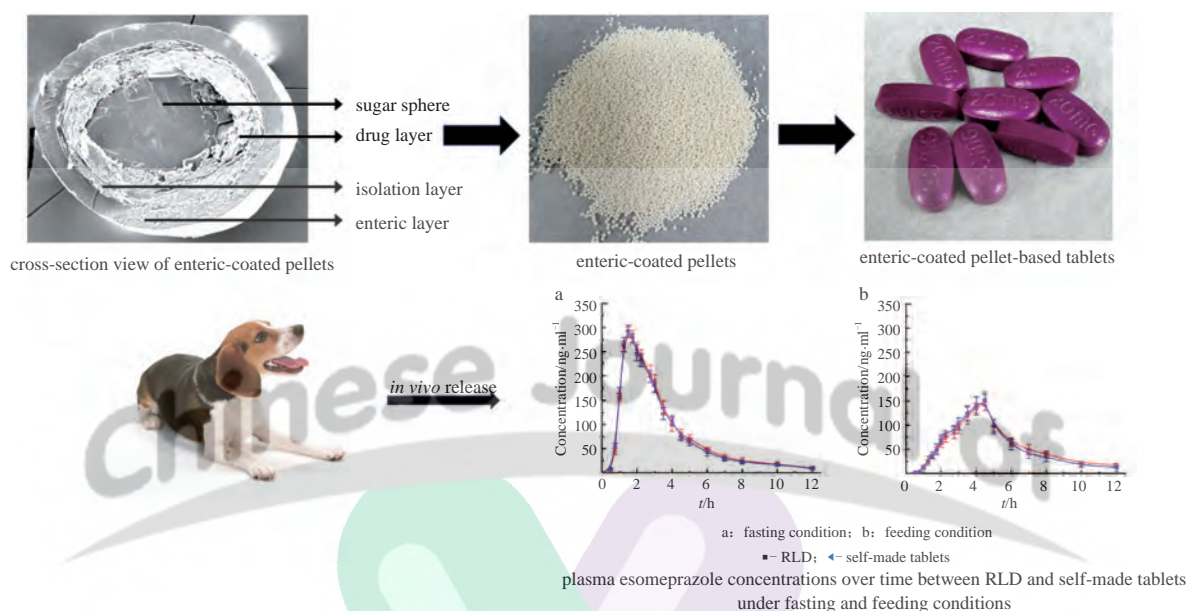


hydrogen bonds between adjacent molecules

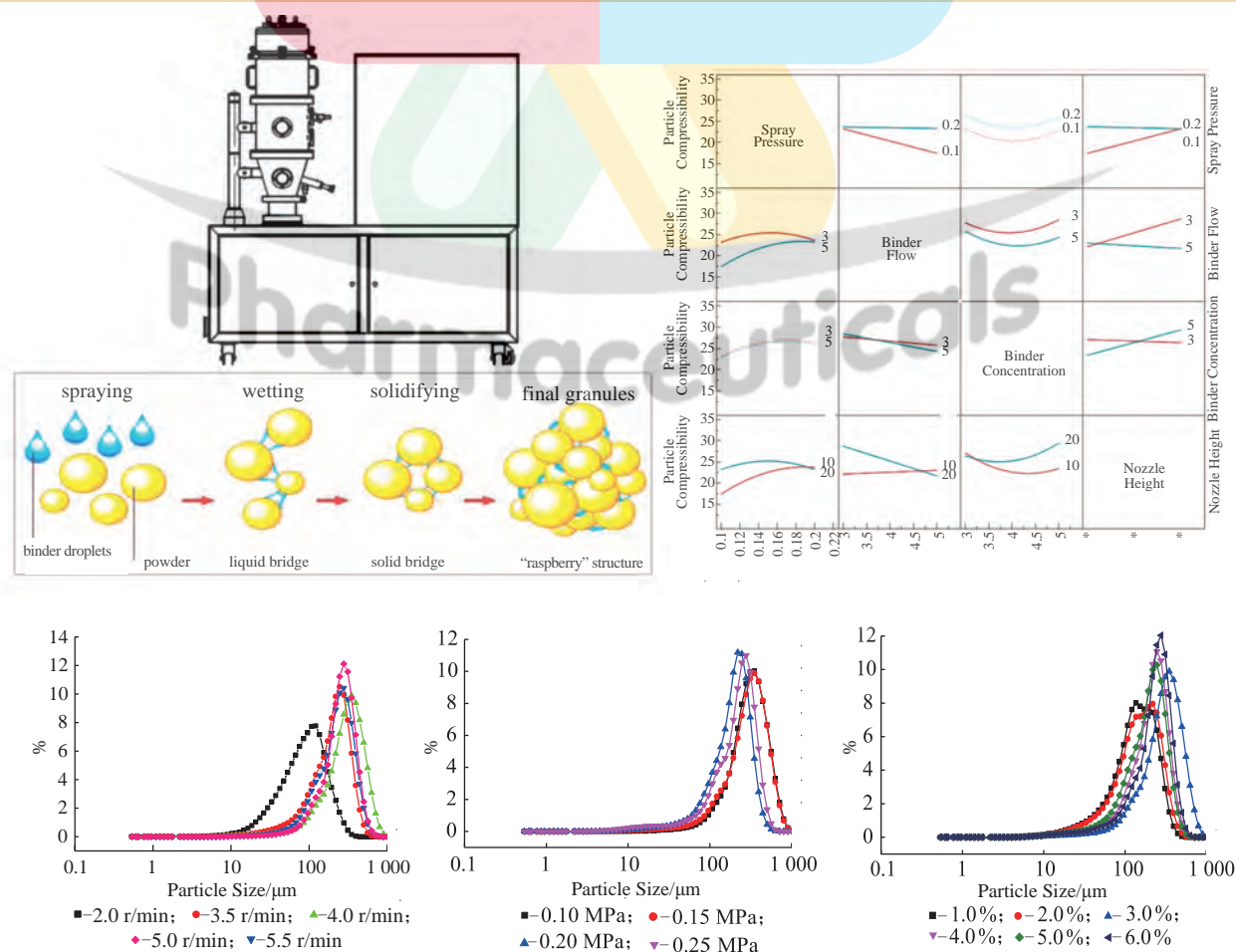
- 1329** 同源细胞膜包载多西他赛长循环脂质体的制备及体外评价.....解雅茹, 王冠茹, 孙考祥\*  
 Preparation and *in vitro* Evaluation of Docetaxel Long-circulating Liposomes Encapsulated by Homologous Cell Membranes.....  
 .....XIE Y R, WANG G R, SUN K X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.009



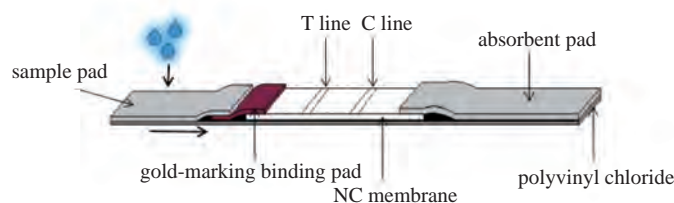
- 1337** 艾司奥美拉唑镁肠溶微丸片的制备及体内外评价.....冯 中, 魏瑞霞, 贾俊伟, 陈梦钰, 燕继永, 张贵民\*  
Preparation and *in vitro/in vivo* Evaluation of Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Pellet-based Tablets.....FENG Z, WEI R X, JIA J W, CHEN M Y, YAN J Y, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.010



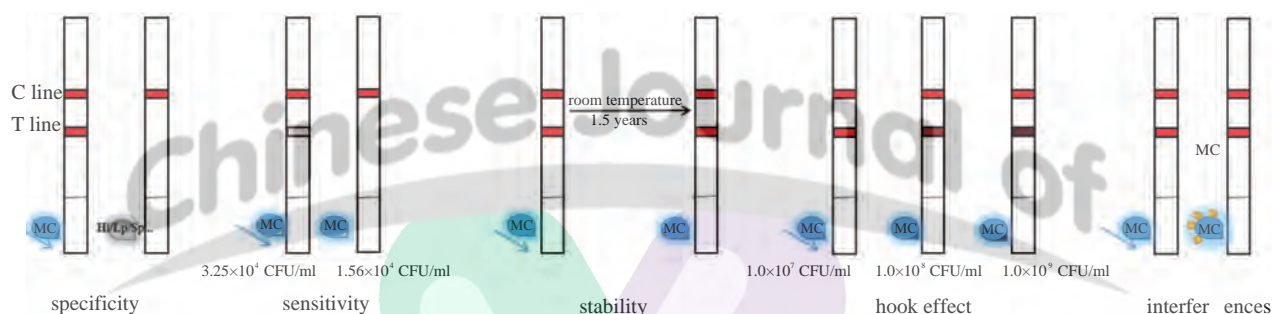
- 1347** 顶喷流化床造粒工艺参数对颗粒特性的影响...水林森, 李 扬, 刘 鸾, 刘剑桥, 郭永学\*  
Influences of Process Parameters of Top-spray Fluidized Bed Granulation on Granule Characteristics.....SHUI L S, LI Y, LIU L, LIU J Q, GUO Y X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.011



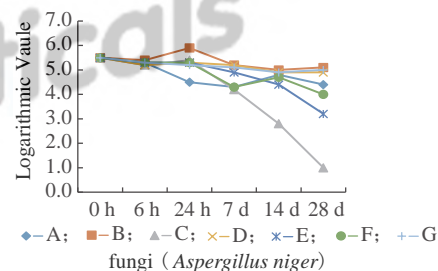
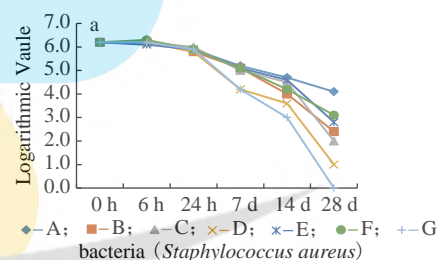
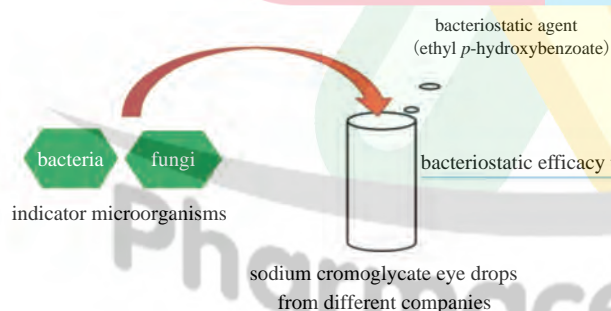
- 1356** 卡他莫拉菌胶体金免疫层析试纸的性能评估···程雨洁, 侯 昊, 王 毅, 杨 波, 胡 征\*  
Performance Evaluation of Immunochromatographic Colloidal Gold Test Strips for Detecting *Moraxella catarrhalis*·····CHENG Y J, HOU H, WANG Y, YANG B, HU Z\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.012



immunochromatographic colloidal gold test strips for detecting *Moraxella catarrhalis* (MC)

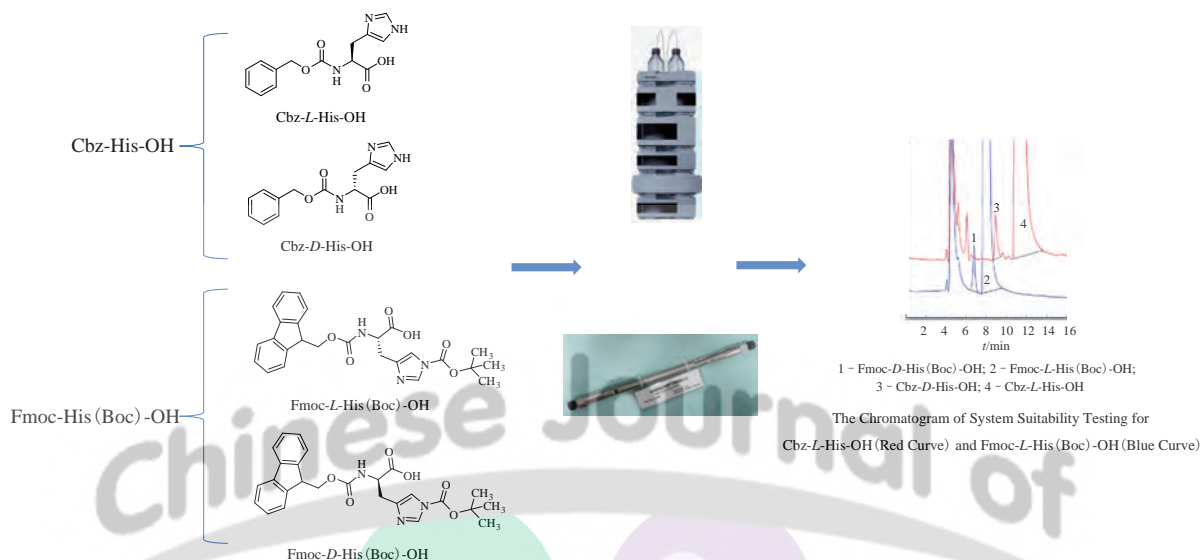


- 1361** 色甘酸钠滴眼液中抑菌剂抑菌效力的评价·····牟建平, 滕宝霞\*, 贺晓文, 朱 玲, 曾小梅  
Evaluation of Bacteriostatic Efficacy of the Bacteriostatic Agent in Sodium Cromoglycate Eye Drops·····MOU J P, TENG B X\*, HE X W, ZHU L, ZENG X M  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.013

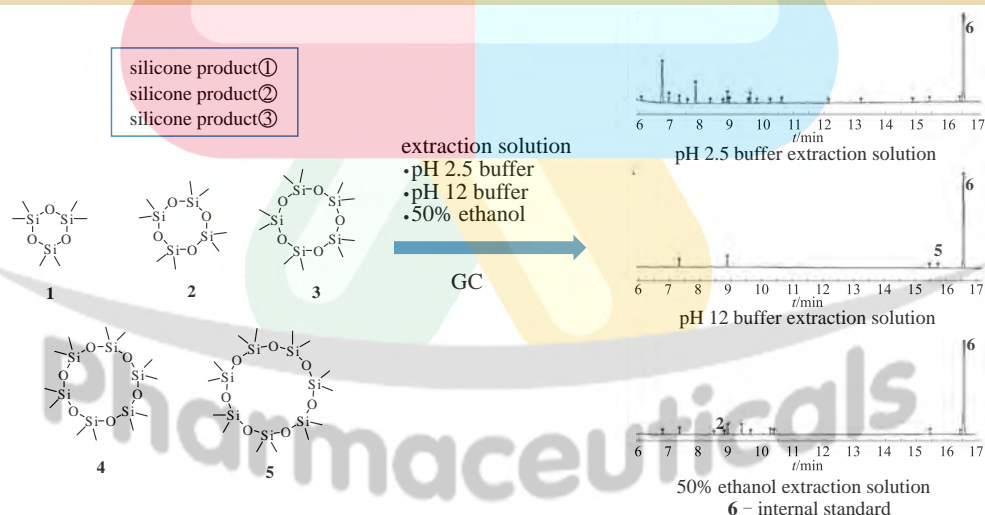




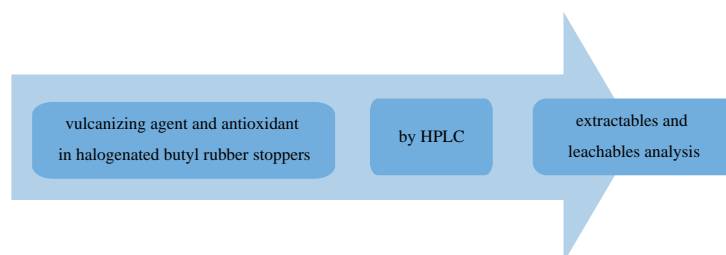
- 1366** HPLC 法测定 2 种保护组氨酸衍生物中的对映体.....孙宝丹, 周灵祺, 柳宏巧  
Determination of the Enantiomers in Two Protected Histidine Derivatives by HPLC.....  
.....SUN B D, ZHOU L Q, LIU H Q  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.014



- 1371** 制药用硅胶产品提取液中硅氧烷的测定.....郑 烨, 张芳芳, 张凤兰, 刘 元, 谢舒婷  
Determination of Siloxanes in Extractables of Silicone Products for Pharmaceutical Use.....  
.....ZHENG Y, ZHANG F F, ZHANG F L, LIU Y, XIE S T  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.015



- 1377** 药用卤化丁基胶塞中硫化剂及抗氧剂的 HPLC 法测定.....李 樾, 孙会敏\*  
Determination of Vulcanizing Agent and Antioxidant in Halogenated Butyl Rubber Stoppers by HPLC.....  
.....LI Y, SUN H M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.016



- 1382 浅谈用于治疗精神障碍的化学药品改良型新药在中国的开发.....耿莹, 张豪, 蒋永麟, 王丽卿, 杨志敏\*  
Opinion on the Development of Modified New Chemical Drugs for Treatment of Mental Disorders  
in China.....GENG Y, ZHANG H, JIANG Y L, WANG L Q, YANG Z M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.017

- 1386 化学仿制药注射剂一致性评价研究要点解析.....张兰平, 王寅, 陈俊辰  
Points to Consider in Consistency Evaluation for Generic Parenteral Drugs.....  
ZHANG L P, WANG Y, CHEN J C  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.018

- 1396 中药智能制造实时数据库开发、计算机化系统验证及应用.....李越, 熊皓舒\*, 鞠伟, 李伟霞, 林建平, 赵云霞, 章顺楠, 闫凯境  
Development, Computerized System Validation and Application of Real-time Databases for  
Traditional Chinese Medicine Intelligent Manufacturing.....  
LI Y, XIONG H S\*, JU W, LI W X, LIN J P, ZHAO Y X, ZHANG S N, YAN K J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.019

· 其他 ·

广告索引 (1290)

高效液相色谱法在药品检验中的应用效果观察及有效性分析 段雯利, 王新科 (1408)

Pharmaceuticals



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第10期 10月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.10 October 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*140\*zh\*P\*20.00\* \*19\*2021-10

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

## 2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

**读者对象：**医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

**主要栏目：**专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

### 订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 [cjph@pharmadl.com](mailto:cjph@pharmadl.com)

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [fxb@pharmadl.com](mailto:fxb@pharmadl.com)

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [lsj@pharmadl.com](mailto:lsj@pharmadl.com)

**《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**顾问 (CONSULTANT)**

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (<sup>△</sup>常务副主任编委)**

陈代杰<sup>△</sup> (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩<sup>△</sup> (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄<sup>△</sup> (ZHOU Weicheng)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## 制药用硅胶产品提取液中硅氧烷的测定

郑 烨<sup>1</sup>, 张芳芳<sup>1</sup>, 张凤兰<sup>1</sup>, 刘 元<sup>1</sup>, 谢舒婷<sup>2</sup>

(1. 上海市食品药品包装材料测试所, 上海 201203; 2. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093)

**摘要:**建立了气相色谱法测定3种硅胶产品[硅胶管、密封垫圈(小)和密封垫圈(大)]中5种硅氧烷(六甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷和十四甲基环七硅氧烷)在3种不同介质(pH 2.5缓冲液、pH 12缓冲液和50%乙醇)中的提取情况。色谱柱采用HP-5柱(320  $\mu\text{m}$ ×30 m×0.25  $\mu\text{m}$ ),以2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚为内标。结果显示,5种硅氧烷在2~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 内线性关系良好;5种硅氧烷在pH 2.5缓冲液、pH 12缓冲液、50%乙醇中的平均回收率( $n=3$ )分别为82.1%~100.0%、80.8%~100.3%、81.9%~100.4%,RSD分别为0~0.8%、0~1.7%、0~0.7%。本研究为制药用硅胶产品中硅氧烷含量的测定提供了参考。

**关键词:** 气相色谱法; 硅氧烷; 可提取物; 硅胶产品

中图分类号: TQ460.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)10-1371-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.10.015

## Determination of Siloxanes in Extractables of Silicone Products for Pharmaceutical Use

ZHENG Ye<sup>1</sup>, ZHANG Fangfang<sup>1</sup>, ZHANG Fenglan<sup>1</sup>, LIU Yuan<sup>1</sup>, XIE Shuting<sup>2</sup>

(1. Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203;

2. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093)

**ABSTRACT:** A GC method was established for the determination of five siloxanes, namely hexamethylcyclotrisiloxane, octamethylcyclotetrasiloxane, decamethylcyclopentasiloxane, dodecamethylcyclohexasiloxane and tetradecamethylcycloheptasiloxane, in three kinds of silicone products[silicone tube, sealing gasket (small) and sealing gasket (large)] in three different extraction solutions (pH 2.5 buffer, pH 12 buffer and 50% ethanol). Column HP-5 (320  $\mu\text{m}$ ×30 m×0.25  $\mu\text{m}$ ) was used, and 2,6-di-*tert*-butyl-4-ethylphenol was used as the internal standard. The results showed that all the five siloxanes were linear in the range of 2 - 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The average recovery rates ( $n=3$ ) in pH 2.5 buffer, pH 12 buffer, and 50% ethanol were 82.1% - 100.0%, 80.8% - 100.3% and 81.9% - 100.4% respectively, with RSDs of 0 - 0.8%, 0 - 1.7%, 0 - 0.7% respectively. This paper provided a reference for the determination of siloxanes in silicone products for pharmaceutical use.

**Key Words:** gas chromatography; siloxane; extractables; silicone product

有机硅橡胶是含Si-O-Si链、且每个硅原子上至少链接1个有机基团并接成主链的高聚物,相对分子质量较大(一般超过 $1.5\times 10^5$ ),是低分子环硅氧烷开环聚合形成高摩尔质量的聚硅氧烷后,和白炭黑及各种补强填料在加热、加压

条件下硫化生成的特殊合成橡胶制品<sup>[1-3]</sup>。硅橡胶聚合物介于有机和无机聚合物之间,因此兼具无机和有机性质,具有优良的热稳定性、耐候性、散热性和流动性,广泛应用于医疗器械和制剂的生产<sup>[1,4]</sup>。在与制剂的长期接触中,硅橡胶中的环硅氧烷会迁移进入制剂,并随药物进入人体内,影响人体健康<sup>[5]</sup>:小分子硅氧烷如八甲基环四硅氧烷(octamethylcyclotetrasiloxane, **2**)会对肝脏及生育能力等造成威胁<sup>[3,5]</sup>;十甲基环五硅氧烷(decamethylcyclopentasiloxane, **3**)会对

收稿日期: 2021-01-28

基金项目: 上海市科委科研计划项目(18DZ2292600)

作者简介: 郑 烨(1989—),女,硕士,从事药品包装相容性以及药用辅料质量控制研究。

E-mail: zhengye187@126.com

人体神经系统产生不利影响；十二甲基环六硅氧烷(dodecamethylcyclhexasiloxane, 4)具有生物富集性<sup>[2]</sup>；这3种硅氧烷已被欧洲化学品管理局(European Chemicals Agency, ECHA)列入第19批高关注度物质(substances of very high concern, SVHC)中<sup>[6]</sup>。《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》提出需要关注生产过程中直接接触液体的管路类产品<sup>[7]</sup>，而硅橡胶产品恰是主要的管路类产品。

目前已有研究测定与食品接触的硅橡胶制品中的硅氧烷<sup>[2,5-6]</sup>，但对于制药用硅橡胶产品中硅氧烷的研究较少，因此有必要对硅橡胶产品进行硅氧烷的提取试验。本试验以pH 2.5缓冲液、pH 12缓冲液和50%乙醇为提取溶剂，从硅胶管、密封垫圈(小)和密封垫圈(大)中提取六甲基环三硅氧烷(hexamethylcyclotrisiloxane, 1)、2、3、4和十四甲基环七硅氧烷(tetradecamethylcycloheptasiloxane, 5)5种硅氧烷，以2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚(抗氧化剂BHEB, 6)为内标，采用气相色谱法测定5种硅氧烷含量，以期为硅橡胶中硅氧烷的测定提供参考。

## 1 仪器与试药

7890B型气相色谱仪和7250型四极杆飞行时间气相色谱质谱仪均购于美国Agilent公司；800-Series型热能检测器(英国Ellutia公司)；XS205型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司)；CP224S型电子天平(德国Sartorius公司)。

1对照品(含量95.0%，批号57540010)和3对照品(含量99.0%，批号38340010)均购于上海安谱科学仪器有限公司；2对照品(含量98.0%，批号6-MWC-11-1)、4对照品(含量98.0%，批号2-JLW-13-1)和5对照品(含量95.0%，批号6-AQL-154-1)均购于加拿大Research Chemicals公司；6(日本TCI公司，含量100.0%，批号HAU01)；二氯甲烷和甲醇为色谱纯，磷酸、三乙胺和氢氧化钠均为分析纯，水为超纯水。

硅胶管、密封垫圈(小)和密封垫圈(大)由企业提供，分别以硅胶产品①、硅胶产品②和硅胶产品③表示。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱 HP-5 柱(320  $\mu\text{m}$ ×30 m×0.25  $\mu\text{m}$ )；进

样口温度 220  $^{\circ}\text{C}$ ；检测器温度 250  $^{\circ}\text{C}$ ；柱温 初始温度 40  $^{\circ}\text{C}$ ，保持 1 min，以 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的速率升至 220  $^{\circ}\text{C}$ ，随后以 50  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的速率升温至 300  $^{\circ}\text{C}$ ，保持 2 min；载气 氮气；载气流速 1.0 ml/min；进样量 1  $\mu\text{l}$ 。

### 2.2 溶液配制

对照品贮备液：精密称取 1、2、3、4 和 5 对照品各约 25 mg，置同一 25 ml 量瓶中，用溶剂[二氯甲烷：甲醇(1：4)，下同]溶解并定容。

内标贮备液：精密称取 6 约 25 mg 于 25 ml 量瓶中，加入溶剂溶解并定容。

对照品溶液：精密量取对照品贮备液和内标贮备液，用溶剂稀释成含内标 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，对照品质量浓度分别为 1、2、5、10、20、50、80 和 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的对照品溶液。

pH 2.5 缓冲液：取磷酸 8 ml 和三乙胺 14 ml，加水稀释至 1 500 ml，调至 pH 2.5。

pH 12 缓冲液：称取氢氧化钠 0.303 g，加水 1 000 ml 溶解。

空白提取溶液：取 pH 2.5 缓冲液、pH 12 缓冲液和 50%乙醇 3 种提取介质各 100 ml，分别倒入玻璃瓶中，于 40  $^{\circ}\text{C}$  烘箱内放置 24 h，即得 3 种提取介质的空白提取溶液。

样品提取溶液：pH 2.5 缓冲液、pH 12 缓冲液和 50%乙醇 3 种提取介质分别与硅胶产品②以每个 100 ml 的比例浸泡，与硅胶产品③以每个 200 ml 的比例浸泡，在硅胶产品①内部分别灌满 3 种提取介质，于 40  $^{\circ}\text{C}$  烘箱内放置 24 h，进行提取试验。

水基提取溶液和 50%乙醇提取溶液：精密量取用 pH 2.5 缓冲液、pH 12 缓冲液处理的提取溶液 40.0 ml，及用 50%乙醇处理的提取溶液 10.0 ml(加水稀释至 40 ml)，分别置具塞试管中，加入内标贮备液 0.2 ml 和二氯甲烷 1.96 ml，振摇 1 min，静置分层；取下层溶液 1 ml，加甲醇 4 ml 稀释，即得水基提取溶液和 50%乙醇提取溶液。

空白溶液：取上述 3 种空白提取溶液，按“水基提取溶液和 50%乙醇提取溶液”方法操作，即得 3 种提取介质的空白溶液。

### 2.3 系统适用性试验

精密量取质量浓度为 80  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液 1  $\mu\text{l}$ , 按“2.1”项下色谱条件进样分析。结果如图 1 所示, 5 种硅氧烷及内标峰均分离较好, 分离度均大于 1.4, 理论塔板数均大于 90 000。

### 2.4 定量限及检测限

取质量浓度为 2  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液逐级稀释, 以信噪比 ( $S/N$ )  $\approx 3$  作为检测限 (LOD), 以  $S/N \approx 10$  作为定量限 (LOQ), 按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果显示, 1~5 的 LOD 为 0.03 ~ 0.21  $\mu\text{g/ml}$ , LOQ 为 0.15 ~ 0.70  $\mu\text{g/ml}$ , 具体结果见表 1。

表 1 检测限及定量限结果  
Tab.1 Results of LODs and LOQs

化合物	检测限/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$		定量限/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	
	水基介质	50%乙醇	水基介质	50%乙醇
1	0.04	0.17	0.15	0.60
2	0.06	0.21	0.20	0.70
3	0.05	0.19	0.16	0.65
4	0.03	0.14	0.15	0.60
5	0.03	0.12	0.15	0.59

### 2.5 线性试验

取质量浓度分别为 2、5、10、20、50、80 和 100  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液作为线性试验溶液, 分别

进样测定。以各待测物与内标峰面积的比值 ( $R$ ) 为纵坐标, 各待测物质量浓度 ( $c$ ) 为横坐标绘制标准曲线。结果如表 2 所示, 可见 1~5 在 2 ~ 100  $\mu\text{g/ml}$  内线性关系良好。

表 2 线性试验结果

Tab.2 Results of Linearity Test

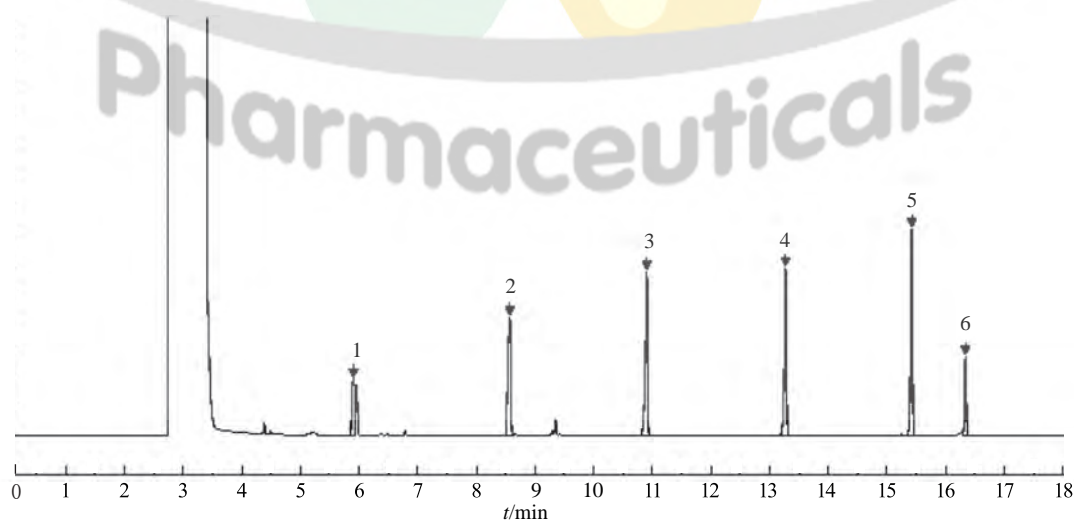
化合物	回归方程	$r^2$
1	$R=0.035\ 8c-0.037\ 7$	0.999 7
2	$R=0.034\ 3c-0.003\ 7$	0.999 9
3	$R=0.034\ 6c-0.002\ 2$	0.999 9
4	$R=0.034\ 1c-0.002\ 9$	0.999 9
5	$R=0.034\ 6c-0.003\ 3$	0.999 9

### 2.6 重复性试验

取“2.2”项下质量浓度分别为 5、20、80  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件重复测定 6 次, 计算 5 种硅氧烷在 3 种质量浓度下的 RSD。结果显示, 1~5 的 RSD ( $n=6$ ) 分别为 0.4%~2.5%、0.3%~0.8%、0.2%~0.5%、0.3%~1.2%、0.2%~1.6%, 表明对照品溶液重复性良好。

### 2.7 稳定性试验

取“2.2”项下质量浓度分别为 5、20、80  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液, 分别于室温放置 0、24 h 时取样, 按“2.1”项下色谱条件重复测定 3 次, 计算 RSD。结果表明, 3 种质量浓度的对照品溶液于室温下放



1-1; 2-2; 3-3; 4-4; 5-5; 6-6

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatogram



置 24 h, 1~5 的峰面积无明显变化, RSD ( $n=3$ ) 分别为 0.8%~2.3%、0.4%~0.6%、0.5%~2.2%、0.6%~4.2%、0.4%~3.8%, 表明不同质量浓度的对照品溶液稳定性良好。

## 2.8 回收率试验

回收率试验对照品贮备液: 精密称取 1~5 对照品各约 20 mg, 置 10 ml 量瓶中, 用二氯甲烷溶解并定容。

水基和 50% 乙醇回收率试验溶液: 精密量取“2.2”项下 pH 2.5 缓冲液和 pH 12 缓冲液各 40.0 ml, 以及 50% 乙醇 10.0 ml, 分别置具塞试管中 (向含有 50% 乙醇的具塞试管中加水稀释至 40 ml), 分别加入“2.2”项下内标贮备液 0.2 ml、回收率试验对照品贮备液 25、100、400  $\mu\text{l}$ , 以及二氯甲烷 1.935、1.86、1.56 ml, 振摇 1 min, 静置分层; 取下层溶液 1 ml, 加入甲醇 4 ml 稀释, 即得质量浓度为 5、20、80  $\mu\text{g/ml}$  的水基回收率试验溶液和 50% 乙醇回收率试验溶液。

空白对照溶液: 精密量取“2.2”项下 pH 2.5 缓冲液、pH 12 缓冲液各 40.0 ml, 50% 乙醇 10.0 ml (加水稀释至 40 ml), 分别置具塞试管中, 加入“2.2”项下内标贮备液 0.2 ml 和二氯甲烷 1.96 ml, 振摇 1 min, 静置分层; 取下层溶液 1 ml, 加入甲醇 4 ml 稀释, 即得 3 种提取介质的空白对照溶液。

取空白对照溶液、水基和 50% 乙醇回收率试验溶液, 分别按“2.1”项下色谱条件检测。结果显示, 1~5 在 pH 2.5 缓冲液、pH 12 缓冲液、50% 乙醇中的平均回收率 ( $n=3$ ) 分别为 82.1%~100.0%、80.8%~100.3%、81.9%~100.4%, RSD 分别为 0~0.8%、0~1.7%、0~0.7%。具体结果见表 3。

## 2.9 样品的提取检测

取“2.2”项下水基提取溶液、50% 乙醇提取溶液和空白溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行定量分析, 结果如表 4 所示。不同提取溶剂的气相色谱图见图 2, 1、2、5 的质谱图见图 3。从图 2 可以看出, 3 种提取溶剂的空白溶液中所含杂质均较少, 可见提取溶液中的基质对硅氧烷的检测干扰较小, 检测结果可靠。

表 4 提取试验结果<sup>1)</sup> ( $n=2$ )  
Tab.4 Results of Extraction Test ( $n=2$ )

化合物	提取介质	平均含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$		
		硅胶产品①	硅胶产品②	硅胶产品③
1	pH 2.5 缓冲液	1.144 9	<0.6	<0.6
	pH 12 缓冲液	—	—	—
	50% 乙醇	<0.6	—	—
2	pH 2.5 缓冲液	<0.6	<0.6	<0.6
	pH 12 缓冲液	—	—	—
	50% 乙醇	<0.6	—	—
5	pH 2.5 缓冲液	—	—	—
	pH 12 缓冲液	—	—	<0.6
	50% 乙醇	—	—	—

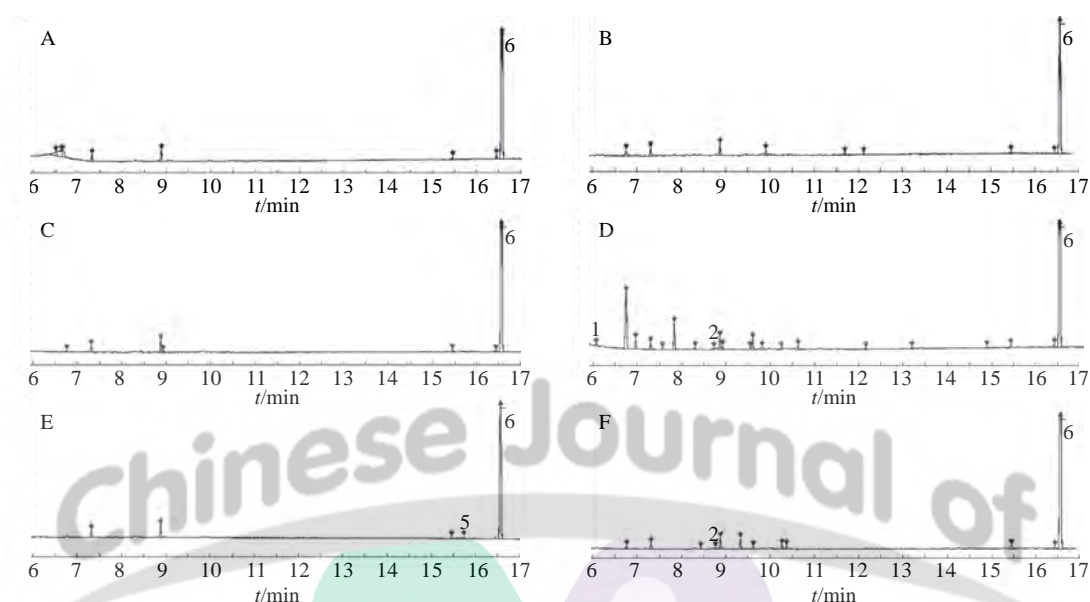
注: <sup>1)</sup> “—”表示未检出, 3 和 4 在 3 种硅胶产品中均未检出

## 3 小结

硅氧烷是硅胶产品中常见的可提取物, 存在使用过程中迁移进入药液并随药液进入人体的风险。本试验用不同介质中提取硅橡胶产品中的 5 种硅氧烷, 并建立了气相色谱法完成样品检测。结果表明, 本法的系统适用性良好, 5 种硅氧烷在 2~100  $\mu\text{g/ml}$  内线性关系良好, 重复性和 24 h 内稳定性也均良好, 5 种硅氧烷在 3 种提取介质中的回收率均介于 80.0%~101.0%, RSD<2%, 表明该分析方法准确可靠。样品的提取试验结果表明, 在 pH 2.5 缓冲液和

表 3 回收率试验结果  
Tab.3 Results of Recovery Test

化合物	pH 2.5 缓冲液		pH 12 缓冲液		50% 乙醇	
	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
1	82.1~93.6	0~0.7	80.8~94.4	0~1.7	81.9~93.9	0.2~0.6
2	93.5~98.7	0.7	92.0~98.5	0.1~0.3	94.2~99.0	0.1~0.7
3	94.3~97.8	0.3~0.7	92.0~97.7	0.1~0.4	93.7~97.9	0.1~0.3
4	93.3~98.9	0.5~0.6	93.6~98.9	0.1~0.2	93.1~99.0	0~0.3
5	84.0~100.0	0.4~0.8	84.8~100.3	0.1~0.2	84.7~100.4	0.1~0.5



A: pH 2.5 缓冲液空白溶液, B: pH 12 缓冲液空白溶液, C: 50%乙醇空白溶液, D: pH 2.5 缓冲液提取溶液, E: pH 12 缓冲液提取溶液, F: 50%乙醇提取溶液  
2-2; 5-5; 6-6

图 2 不同提取溶剂的气相色谱图

Fig.2 Gas Chromatograms of Different Extraction Solutions

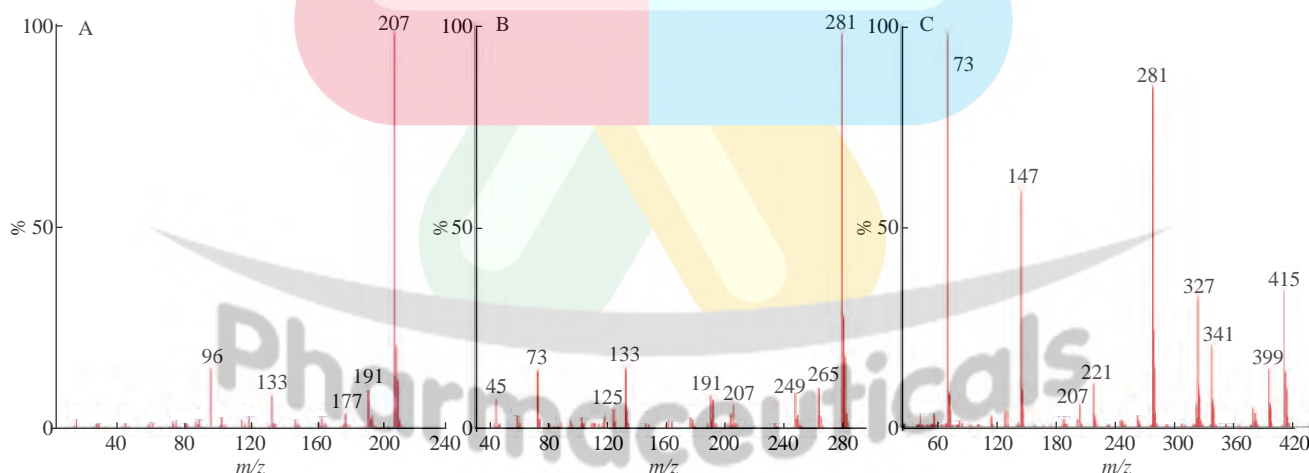


图 3 1(A)、2(B)、5(C) 的质谱图

Fig.3 Mass Spectra of 1(A), 2(B) and 5(C)

50%乙醇中检测出了 **1** 和 **2**, 在 pH 12 缓冲液中检测出了 **5**, 除 pH 2.5 缓冲液中的 **1** 含量为 1.144 9  $\mu\text{g/ml}$  外, 其余含量均  $<0.6 \mu\text{g/ml}$ 。

#### 参考文献:

- [1] 赵陈超, 章基凯. 硅橡胶及其应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 1-4.
- [2] 刘宜奇, 胡长鹰, 商贵芹, 等. 食品接触用硅橡胶中 3 种环硅氧烷的测定及迁移规律[J]. 食品工业科技, 2020, 41(11): 245-250.
- [3] 贺炳慧, 陈宏愿, 张辉珍, 等. 食品接触材料用硅橡胶检测研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(3): 1183-1188.
- [4] 郭兵, 麻景龙, 宋晓云, 等. 食品接触用硅橡胶的寿命及环硅氧烷和蒸发残渣检测研究进展[J]. 有机硅材料,

2016, **30**(1): 75-81.

- [5] 贺炳慧. 食品接触硅橡胶材料中环硅氧烷类物质在食品中的迁移规律研究[D]. 青岛: 山东科技大学硕士学位论文, 2017.

- [6] FENG D, ZHANG X R, WANG W J, *et al.* Development, validation and comparison of three detection methods for

9 volatile methylsiloxanes in food-contact silicone rubber products [J]. *Polym Test*, 2019, **73**: 94-103.

- [7] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)[EB/OL]. [2020-10-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201023152807106.html>.

(上接第1370页)

- [15] ISTVÁN I, ANITA A, ANTAL P. Chiral derivatizations applied for the separation of unusual amino acid enantiomers by liquid chromatography and related techniques [J]. *J Chromatogr A*, 2013, **1296**: 119-139.

- [16] ISTVÁN I, ROBERT B, ANTAL P. Application of chiral derivatizing agents in the high-performance liquid chromatographic separation of amino acid enantiomers: a review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, **47**(1): 1-15.

- [17] ZHANG J D, KABIR K M M, DONALD W A, *et al.* Chiral recognition of amino acid enantiomers using high-definition differential ion mobility mass spectrometry [J]. *Anal Chim*

*Acta*, 2018, **1036**: 172-178.

- [18] AMELUNG W, ZHANG X. Determination of amino acid enantiomers in soils [J]. *Soil Bio Biochem*, 2001, **33**(4): 553-562.

- [19] 林琳, 夏立钧, 许旭, 等. 大环糖肽抗生素键合相高效液相色谱法拆分7种氨基带保护基的氨基酸对映体[J]. 色谱, 2006, **24**(2): 144-147.

- [20] LUCIA P, VÍCTOR G R, JOSEPHINE Z, *et al.* Development and validation of a chiral UHPLC-MS method for the analysis of cysteine enantiomers in biological samples [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, **177**: 1-8.