

GC-FID 法测定药用橡胶制品中 7 种脂肪酸

doi:10.3969/j.issn.1674-7100.2022.03.001

夏双双¹ 陈 岚¹
郑 烨² 王蓉佳²
蔡 荣²

1. 上海理工大学

材料与化学学院

上海 200093

2. 上海市食品药品包装材料

测试所

检测二室

上海 201203

摘要:建立了同时测定药用橡胶制品中 7 种饱和脂肪酸含量的气相色谱-氢火焰离子(GC-FID)法。将卤化丁基胶塞样品剪碎,分别采用 pH 为 2.5 的缓冲液、pH 为 12.0 的缓冲液和体积分数为 50% 的乙醇溶液作为提取液,置于 60 °C 的烘箱中 2.5 h;加入三氟化硼-甲醇溶液作为甲酯化试剂对提取液处理,在 60 °C 下密封反应 1 h;采用 GC-FID 法,以十七酸甲酯为内标进行定量分析。研究表明,7 种脂肪酸在质量浓度为 5.0~100.0 μg/mL 的范围内甲酯化峰面积与质量浓度的线性关系良好,其相关系数 $R^2 > 0.999$,检出限为 1.0 μg/mL;7 种脂肪酸在药用橡胶制品中低、中、高 3 个浓度水平下,加标回收率为 97.0%~100.6%,相对标准偏差为 0.02%~2.10%。GC-FID 法具有灵敏度高、重复性和分离度良好的优点,可为药用橡胶制品中脂肪酸的分析测定提供技术支持。

关键词:气相色谱-氢火焰离子法;药用橡胶制品;脂肪酸

中图分类号: O657.7; TQ460.6⁺9

文献标志码: A

文章编号: 1674-7100(2022)03-0001-06

引文格式: 夏双双,陈 岚,郑 烨,等. GC-FID 法测定药用橡胶制品中 7 种脂肪酸 [J]. 包装学报, 2022, 14(3): 1-6.

1 研究背景

药用橡胶制品具有热稳定性好、吸湿性弱、抗氧化性强、无生理毒性等特性。这些优良特性与生产过程中所加助剂(润滑剂、抗氧化剂、硫化剂等)密不可分^[1]。由于药用橡胶制品配方的复杂性,其原材料及添加剂可能对药物的有效成分或功能性辅料产生吸附作用,或过量的添加剂会迁移至包装表面而进入药液,从而影响药品的质量。如脂肪酸类润滑剂作为药用橡胶制品生产过程中常用的添加剂,

具有一定浸出风险,可能会影响药物的安全性及有效性^[2-3]。

国家食品药品监督管理局发布的《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)》中,明确要求对脂肪酸类化合物进行限量筛查。目前关于脂肪酸类化合物的测定方法有气相色谱法^[4-5]、气相色谱-质谱联用法^[6-7]、高效液相色谱法^[8-9]和傅里叶变换红外光谱法^[10]等。相比于其他检测方法,气相色谱法具有操作简便、灵敏度较高、成本低等优势,是目前应用较为广泛的检

收稿日期: 2022-02-25

基金项目: 上海市药品监管系统科研专项基金资助项目(ZX-2020-01)

作者简介: 夏双双(1996-),女,河南信阳人,上海理工大学硕士生,主要研究方向为药品包装材料,

E-mail: xiashuang9603@163.com

通信作者: 蔡 荣(1962-),男,上海人,上海市食品药品包装材料测试所正高级工程师,主要从事食品药品包装材料及辅料的研究和检验检测, E-mail: cairong@shpmcc.com

测方法。

对于药品包装中脂肪酸类化合物的检测,目前文献报道的仅有棕榈酸和硬脂酸两种^[11]。根据动物试验表明,脂肪酸类化合物中,油酸具有细胞毒性和蛋白酶抑制作用^[12]。由于脂肪酸类化合物种类较多,实际药品包装材料可能同时含有多种脂肪酸类化合物,因此开发能够同时检测药品包装材料中多种脂肪酸的方法,具有重要意义。

本研究分别选用pH为2.5的缓冲液(简称pH2.5缓冲液)、pH为12.0的缓冲液(简称pH12.0缓冲液)、体积分数为50%的乙醇溶液(简称50%乙醇)作提取溶液,十七酸甲酯为内标,采用气相色谱-氢火焰离子(gas chromatography-flame ionization detector, GC-FID)法研究药用橡胶制品中7种脂肪酸的提取情况,建立药用橡胶制品中7种脂肪酸类化合物的快速、准确检测方法。

2 实验

2.1 材料与试剂

肉豆蔻酸对照品,纯度为99.0%,批号5150020;花生酸,纯度为99.0%,批号59490020;反油酸对照品,纯度为99.0%,批号A7670020;均购于上海安谱科学仪器有限公司。棕榈酸对照品,纯度为99.0%,批号190029-201603;硬脂酸对照品,纯度为99.0%,批号190032-201603;油酸,纯度为99.0%,批号111621-201506;均购于中国食品药品检定研究院。亚油酸对照品,纯度为99.0%,批号U-59A-S9-A,购于ANPEL公司。十七酸甲酯对照品,纯度为99.0%,批号KGVYE-PP,购于TCI公司。正己烷,色谱级,购于Merck公司。磷酸、氢氧化钠、乙醇,分析纯,均购于上海化学试剂有限公司。三氟化硼甲醇溶液,购于ALDRICH公司。橡胶垫片、胶塞由企业提供,每种产品各3批。

2.2 仪器与设备

气相色谱仪,7890B,美国安捷伦科技有限公司;电子天平,XS205,梅特勒-托利多科技(中国)有限公司;电热恒温水浴锅,HWS28,上海一恒科学仪器有限公司;涡旋混合仪,XV-80A,上海沪西分析仪器厂有限公司。

2.3 色谱条件

色谱柱为DB-23(Agilent 60 m × 320 μm × 0.25 μm);进样口温度为270℃;载气为高纯度氮气,

流速为2.0 mL/min;进样量为2.0 μL;升温程序:130℃保持1 min,然后以10℃/min的速率升至175℃,继续以2.75℃/min的速率升至215℃,保持4 min。

2.4 溶液的配制

2.4.1 内标储备溶液配制

精密称取十七酸甲酯25 mg于25 mL容量瓶中,加正己烷稀释至刻度,配成质量浓度为1 000 μg/mL的内标储备液。精密移取10 mL内标储备液,置于500 mL容量瓶内,用正己烷定容,得质量浓度为20 μg/mL内标溶液。

2.4.2 对照工作溶液配制

精密称取肉豆蔻酸、硬脂酸、棕榈酸、反油酸、油酸、亚油酸、花生酸各25 mg置于同一容量瓶(25 mL)中,用正己烷溶解并稀释至刻度,即得混合对照品储备液。

精密量取对照品储备液,使用内标溶液稀释,得对照物质量浓度分别为1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0, 100.0 μg/mL的混合对照溶液。

2.4.3 提取溶液配制

pH2.5缓冲液:量取磷酸8 mL,加入三乙胺14 mL,加水稀释至1 500 mL,调节pH至2.5。pH12.0缓冲液:取氢氧化钠配制成0.007 5 mol/L的溶液。50%乙醇溶液:取乙醇500 mL加水稀释至1 000 mL。

2.4.4 测试溶液制备

精密量取2.4.2节中所配制的系列对照溶液各2 mL,分别加入1 mL三氟化硼甲醇溶液,加盖密封,置于65℃烘箱中1 h。取出后,冷却至室温,加入饱和氯化钠溶液5 mL,涡旋30 s后,放置分层,取上清液即为测试溶液^[13]。

2.5 供试品溶液

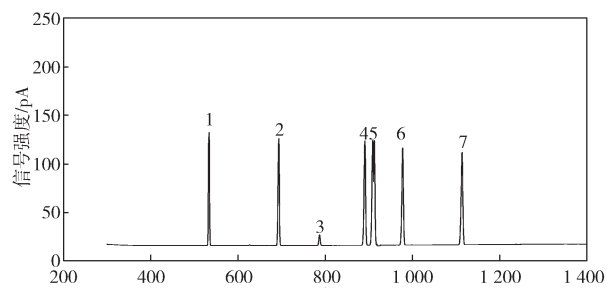
将橡胶垫片、胶塞样品中按比例(每1 g样品2 mL提取液)加入3种提取介质溶液,置于65℃烘箱中2.5 h后进行提取。精密量取10 mL提取溶液,置于具塞管中,滴加3滴体积分数为4%的磷酸溶液,加入10 mL正己烷(含内标20 μg/mL),振摇1 min,静置分层;取上层溶液2 mL,置于20 mL顶空瓶中,加入1 mL二氯甲烷和1 mL三氟化硼甲醇溶液,加盖密封,置于65℃烘箱中1 h;取出后,冷却至室温,加入饱和氯化钠溶液5 mL,涡旋30 s后,放置分层,取上清液进样。取3批不含目标化合物的卤化丁基胶塞,按上述同样方法操作,所得溶液

即为空白对照溶液。

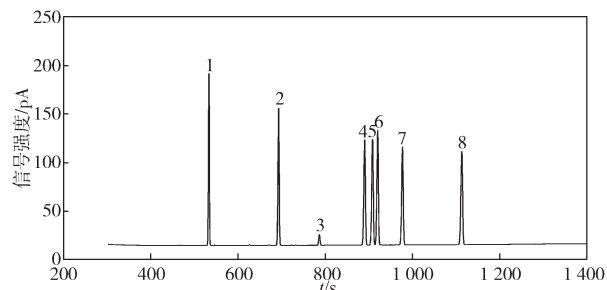
3 结果与分析

3.1 色谱柱的选择

考察 HP-INNOWAX (Agilent 60 m × 320 μm × 0.50 μm) 和 DB-23 (Agilent 60 m × 320 μm × 0.25 μm) 色谱柱对 7 种脂肪酸的分离效果。采用 HP-INNOWAX 色谱柱实验时, 参考中国药典 2020 版第四部, 聚山梨酯 80 脂肪酸组成的色谱条件。结果表明, HP-INNOWAX 色谱柱无法分离油酸与反油酸物质, 分离度较差, 如图 1a 中编号 5 为反油酸与油酸双头峰。而 DB-23 色谱柱能使反油酸与油酸完全分离, 且所需分析时间也比 HP-INNOWAX 的短, 如图 1b 所示。因此实验选择 DB-23 色谱柱。



a) HP-INNOWAX 分离结果



b) DB-23 分离结果

1—肉豆蔻酸甲酯; 2—棕榈酸甲酯; 3—十七酸甲酯; 4—硬脂酸甲酯; 5—反油酸甲酯; 6—油酸甲酯; 7—亚油酸甲酯; 8—花生酸甲酯。下同。

图 1 7 种脂肪酸甲酯分离色谱图

Fig. 1 Chromatogram separation of 7 fatty acid methyl ester

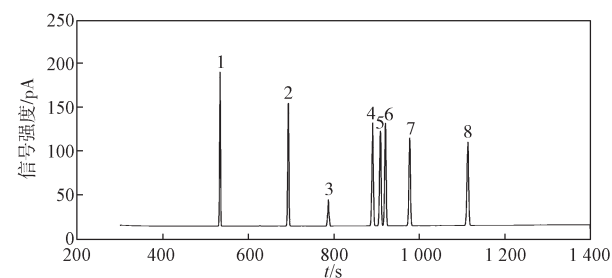
3.2 前处理优化

在样品前处理中滴加磷酸, 有利于将药用橡胶制品中游离态脂肪酸转变为分子态脂肪酸, 可提高萃取效率。参考相关文献和指导原则^[14-16], 根据注射剂 pH 值范围以及常见溶剂类型, 本研究选择 pH2.5 缓

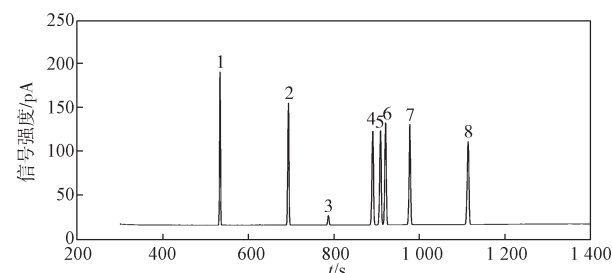
冲液、pH12.0 缓冲液、50% 乙醇溶液作为提取溶液, 在比药液要求更苛刻的条件下, 研究药用橡胶制品中 7 种脂肪酸的提取情况。实验结果表明, 对同一浓度的对照品, 采用本研究方法进行甲酯化, 测得的峰面积是中国药典中方法的数倍, 证明本方法脂肪酸转化为脂肪酸甲酯的转化率更高。并且选用烘箱, 操作比回流法更简单, 有利于大批量处理样品, 甲酯化反应更为充分。

3.3 系统适用性

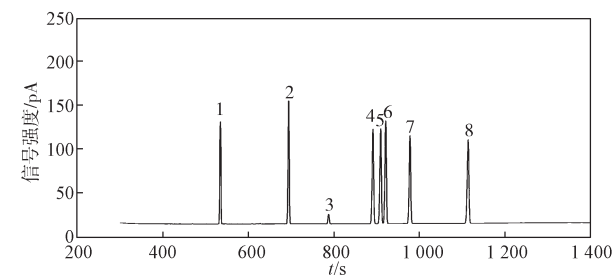
选择不含目标化合物药用橡胶制品为空白基底, 3 种提取液中分别添加 7 种目标化合物, 使各提取液中化合物质量浓度为 100.0 μg/mL, 按 2.5 节所述方法进行处理。取 2.4.4 节中质量浓度为 100 μg/mL 的混合对照品测试液 1 mL, 按 2.3 节中色谱条件进样分析, 结果如图 2 所示。由图可知, 7 种脂肪酸甲酯及内标峰均能较好地分离, 分离度均大于 1.7, 理论塔板数均大于 20 000, 表明测试系统的适用性较好。



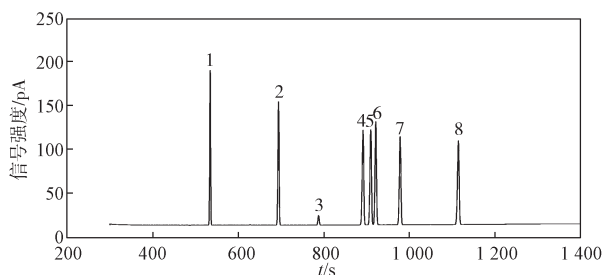
a) pH2.5 缓冲液加标色谱图



b) pH12.0 缓冲液加标色谱图



c) 50% 乙醇溶液加标色谱图



d) 混合对照品测试液色谱图

图 2 7 种脂肪酸甲酯色谱图

Fig. 2 Chromatogram of 7 fatty acid methyl ester

3.4 线性关系、检出限和定量限

取 2.4.4 节所得系列混合对照品测试液各 1 mL, 分别按照 2.3 节所述仪器条件进行测定分析。以各脂肪酸甲酯化的峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标 y , 以各脂肪酸的质量浓度为横坐标 x , 绘制标准曲线, 并得出拟合直线, 结果见表 1。由表 1 可知, 各组分的质量浓度为 5.0~100.0 $\mu\text{g/mL}$ 时, y 与 x 之间的线性关系良好, 其相关系数 (R^2) 均大于 0.999。

取线性最低浓度点对照品溶液逐级稀释, 精密量取稀释后溶液 2 mL, 按照 2.4.4 节所述甲酯化, 制备测试液, 再按照仪器条件进行测定, 分别以 $S/N=3$ 和 $S/N=10$ 对应各待测物质检出限和定量限, 结果见表 1。

由表 1 可知, 7 种脂肪酸的检出限与定量限分别为 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 和 2.0 $\mu\text{g/mL}$, 表明该方法的灵敏度较高。

表 1 线性、检测下限和定量下限实验结果

Table 1 Results of linearity, LODs and LOQs

化合物	线性方程	相关系数 R^2	检出限/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	定量限/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
肉豆蔻酸	$y=19.6x-0.1$	1.0	1.0	2.0
棕榈酸	$y=18.9x-0.3$	1.0	1.0	2.0
硬脂酸	$y=18.9x-0.4$	1.0	1.0	2.0
反油酸	$y=18.4x-0.1$	1.0	1.0	2.0
油酸	$y=18.7x-0.6$	1.0	1.0	2.0
亚油酸	$y=18.7x-0.2$	1.0	1.0	2.0
花生酸	$y=18.3x+0.1$	1.0	1.0	2.0

3.5 加标回收率和精密度

选用不含上述 7 种脂肪酸的药用弹性体密封件为空白样品, 3 种提取液中分别添加 7 种目标化合物, 使各提取液中化合物质量浓度分别达到 10.0, 20.0, 50.0 $\mu\text{g/mL}$, 按照 2.5 节中的方法处理, 平行测定 6 次, 计算回收率和测定值的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD), 结果如表 2 所示。

由表 2 可知, 7 种脂肪酸在 pH2.5 缓冲液中的回收率为 97.0%~100.6%, 在 pH12.0 缓冲液中的回收率为 97.3%~100.5%, 在 50% 乙醇溶液中的回收率

表 2 加标回收率和相对标准偏差实验结果

Table 2 The results of recoveries and RSD

目标物质 (化合物)	添加量 / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	pH2.5 缓冲液		pH12.0 缓冲液		50% 乙醇	
		回收率 / %	RSD / %	回收率 / %	RSD / %	回收率 / %	RSD / %
肉豆蔻酸	10.0	99.0	0.40	99.1	0.30	98.7	0.20
	20.0	100.2	0.20	100.3	0.20	100.1	0.40
	50.0	99.9	0.20	100.3	0.20	99.7	0.20
棕榈酸	10.0	98.4	0.60	98.4	0.50	98.5	0.40
	20.0	100.0	0.05	100.1	0.30	100.1	0.40
	50.0	99.9	0.09	100.1	0.30	99.9	0.30
硬脂酸	10.0	98.6	0.30	98.6	0.50	99.2	0.30
	20.0	100.0	0.40	100.1	0.20	100.1	0.30
	50.0	99.9	0.20	100.0	0.20	100.0	0.30
反油酸	10.0	99.1	0.70	99.2	0.80	98.8	0.60
	20.0	100.6	0.30	100.3	0.60	100.4	0.50
	50.0	100.2	0.05	100.5	0.30	100.3	0.40
油酸	10.0	97.0	0.50	97.3	0.60	97.3	0.50
	20.0	99.9	0.30	99.7	0.50	99.6	0.50
	50.0	100.0	0.02	100.2	0.20	100.0	0.30
亚油酸	10.0	98.4	0.60	99.3	0.30	98.6	0.40
	20.0	100.3	0.08	100.5	0.20	99.8	0.70
	50.0	100.1	0.07	100.2	0.20	100.0	0.40
花生酸	10.0	98.6	1.10	98.0	2.10	99.3	2.10
	20.0	99.8	0.80	100.1	1.20	99.7	0.90
	50.0	99.9	0.30	99.9	0.80	99.6	0.30

为 97.3%~100.4%; 3 种提取介质中所有对照物质的 RSD 均不大于 2.1%。这说明本研究所方法的回收率良好。

3.6 稳定性试验

将 2.4.2 节中配制的质量浓度分别为 10.0, 20.0, 50.0 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 于室温下分别放置 0, 4, 8, 12, 24 h 后, 各取 2 mL, 按 2.4.4 所述方法甲酯化, 制备测试液; 再按 2.3 节中仪器色谱条件重复测定 3 次, 计算 RSD。结果表明, 低中高 3 种质量浓度的对照品溶液于室温下放置 24 h 后, 峰面积无明显变化,

7 种脂肪酸的 RSD 分别为 0.2%~0.6%、0.2%~0.8%、0.1%~2.6%、0.2%~1.1%、0.2%~0.7%、0.2%~1.3%、0.2%~5.0%。表明不同质量浓度的对照品溶液稳定性良好。

3.7 实际样品分析

选用 6 批药用橡胶样品按照 2.5 节所述处理, 制备 3 种不同样品提取液后进样测定, 以标准曲线法计算 7 种脂肪酸的质量浓度。6 批药用橡胶制品只 1 批样品在 2 种介质中检出棕榈酸, 结果如表 3 所示。

表 3 某批橡胶样品中脂肪酸提取试验结果

Table 3 A batch of rubber sample results of extraction test

$\mu\text{g/g}$

提取介质	肉豆蔻酸	棕榈酸	硬脂酸	反油酸	油酸	亚油酸	花生酸
pH2.5 缓冲液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
pH12.0 缓冲液	ND	0.02	ND	ND	ND	ND	ND
50% 乙醇	ND	0.02	ND	ND	ND	ND	ND

注: ND (no detected) 表示未检出。

表 3 的结果表明: 只有一批药用橡胶样品, 在 pH12.0 提取液和 50% 乙醇提取液下, 检测出了棕榈酸, 而在 pH2.5 提取液下没检测出来; 其他几种脂肪酸在此次测定中未检出。

这些药用橡胶样品中除了其中一批含有棕榈酸外, 其余都未添加其他 6 种脂肪酸^[11]。可能原因是: 相较于其他脂肪酸, 棕榈酸具有无毒性及价格低等优势, 而被广泛用作合成橡胶的增塑剂和软化剂; 棕榈酸在碱性条件下易皂化, 在 pH12.0 提取液中容易从橡胶制品中迁移出来, 且本身的化学性质又使其容易被乙醇提取。

4 结论

本研究采用气相色谱-氢火焰离子检测器, 建立药用橡胶制品分别在 pH2.5 缓冲液、pH12.0 缓冲液、50% 乙醇 3 种提取液中所含脂肪酸类化合物的定量分析方法, 并且通过实验对所提方法进行评价, 可得如下结论:

1) 7 种脂肪酸的甲酯化峰面积与其质量浓度在 5.0~100.0 $\mu\text{g/mL}$ 内具有线性关系; 7 种脂肪酸的检出限均为 1.0 $\mu\text{g/mL}$; 空白样品加标回收率为 97.0%~100.6%, 相对标准偏差为 0.02%~2.1%。

2) 本研究提出的方法优化了色谱柱条件以及样品处理等环节, 其前处理简单、准确度高、精密度高, 适合于药用橡胶制品中脂肪酸类化合物含量的测定。

3) 实际药用橡胶样品测定结果表明, 样品中存在少量棕榈酸。当药液为酸性溶液时, 棕榈酸迁移的风险较小; 当药液为碱性溶液或者乙醇溶液时, 可能会有一定量棕榈酸迁移至药液中, 对用药带来一定的安全风险, 需结合药液每天用量进行安全性评估。样品中未检出其他脂肪酸, 但仍需关注。

参考文献:

- [1] 李淑娟, 范山鹰. 橡胶制品中 N-亚硝胺研究综述 [J]. 橡胶科技市场, 2007, 5(15): 6-9.
LI Shujuan, FAN Shanying. Review on N-Nitrosamines in Rubber Products[J]. China Rubber Science and Technology Market, 2007, 5(15): 6-9.
- [2] 胡星宇. 常用药品包装材料及其与药物相容性研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
HU Xingyu. Study on Packaging Materials of Common Drugs and Its Compatibility with Drugs[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [3] 谭继华. 注射剂用密封件中 9 种苯胺类防老剂分析研究及其他成分初步研究 [D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2020.
TAN Jihua. Analysis of 9 Aniline Derivatives Antidegradants and Preliminary Study on Other Components in Seals for Injections[D]. Shanghai: China Pharmaceutical Industry Research Institute, 2020.
- [4] 顾福权, 徐红娟, 柳展飞, 等. 气相色谱法测定废水

- 中6种挥发性脂肪酸含量[J]. 能源环境保护, 2014, 28(3): 62-64.
GU Fuquan, XU Hongjuan, LIU Zhanfei, et al. Content of 6 Volatile Fatty Alidi of Wastewater by Gas Chromato Graphy[J]. Energy Environmental Protection, 2014, 28(3): 62-64.
- [5] 张瑜, 刘高翔, 潘洁文, 等. 气相色谱法测定化妆品中脂肪酸含量[J]. 日用化学品科学, 2016, 39(10): 26-28, 42.
ZHANG Yu, LIU Gaoxiang, PAN Jiewen, et al. Determination of Fatty Acid in Cosmetics by Gas Chromatography[J]. Detergent & Cosmetics, 2016, 39(10): 26-28, 42.
- [6] 方国臻, 张超, 郑广奇, 等. 气相色谱-质谱法测定婴幼儿奶粉中多不饱和脂肪酸的方法研究[J]. 中国食品学报, 2010, 10(1): 219-223.
FANG Guozhen, ZHANG Chao, ZHENG Guangqi, et al. Study on Determination Method of Polyunsaturated Fatty Acids in Milk Powder for Infant and Young Children by Gas Chromatography-Mass Spectrometry[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2010, 10(1): 219-223.
- [7] 梁海东, 乔有明, 裴海昆, 等. 不同前处理分析植物脂肪酸的气相色谱-质谱法研究[J]. 分析科学学报, 2015, 31(4): 525-528.
LIANG Haidong, QIAO Youming, PEI Haikun, et al. Comparison of Different Pre-Processing Methods to Identify Fatty Acids in Plants by Gas Chromatography-Mass Spectrometry[J]. Journal of Analytical Science, 2015, 31(4): 525-528.
- [8] 牛倩倩, 许馨, 曾雪莹, 等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定植物油中9种脂肪酸含量[J]. 食品与机械, 2021, 37(7): 51-56, 93.
NIU Qianqian, XU Xin, ZENG Xueming, et al. Determination of 9 Kinds of Fatty Acids in Vegetable Oil by HPLC-ELSD[J]. Food & Machinery, 2021, 37(7): 51-56, 93.
- [9] 郑振佳, 赵先恩, 迟炳海, 等. 花生油中游离脂肪酸的HPLC-FLD分析[J]. 分析实验室, 2011, 30(3): 23-27.
ZHENG Zhenjia, ZHAO Xianen, CHI Binghai, et al. HPLC-FLD Analysis of Free Fatty Acids in Peanut Oil[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2011, 30(3): 23-27.
- [10] 代秀迎, 陈斌, 刘飞, 等. FTIR-ATR光谱法测定植物油多种脂肪酸的含量[J]. 江苏农业科学, 2010, 38(4): 283-285.
DAI Xiuying, CHEN Bin, LIU Fei, et al. Determination of Fatty Acids in Vegetable Oil by FTIR-ATR Spectroscopy[J]. Jiangsu Agricultural Sciences, 2010, 38(4): 283-285.
- [11] 索玲喆, 于祥勇, 徐健峰, 等. GC-MS法应用于胶塞与疫苗注射液的包材相容性[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(9): 805-811.
SUO Lingzhe, YU Xiangyong, XU Jianfeng, et al. Compatibility Between Rubber Stoppers and Vaccine Injection by GC-MS[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2019, 36(9): 805-811.
- [12] 李建华, 侯静, 黄登亮, 等. 油酸对非酒精性脂肪肝细胞活性氧、周期及凋亡的影响[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 80-85.
LI Jianhua, HOU Jing, HUANG Dengliang, et al. Effect of Oleic Acid on ROS, Cell Cycle and Apoptosis of Nonalcoholic Fatty Liver Hepatocytes[J]. Journal of Medical Research, 2021, 50(11): 80-85.
- [13] 温恺嘉, 梁北梅, 李咏华, 等. 气相色谱外标法测定蛋黄卵磷脂(供注射用)中7种脂肪酸含量[J]. 中国油脂, 2022, 47(1): 143-146, 152.
WEN Kaijia, LIANG Beimei, LI Yonghua, et al. Determination of 7 Kinds of Fatty Acids in Egg Yolk Lecithin(for Injection) by GC with External Standard Method[J]. China Oils and Fats, 2022, 47(1): 143-146, 152.
- [14] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件的相容性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2022-01-12]. <https://www.doc88.com/p-8028475531799.html>.
National Medical Products Administration. Technical Guide for Compatibility Studies of Elastomer Seals Used in the Production of Chemical Injection (Trial) [EB/OL]. [2022-01-12]. <https://www.doc88.com/p-8028475531799.html>.
- [15] 国家药品监督管理局. 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]. [2022-01-12]. <https://max.book118.com/html/2020/1021/7002154161003010.shtml>.
National Medical Products Administration. Technical Guide for Compatibility Studies of Plastic Components System Used in the Production of Chemical Injection (Trial) [EB/OL]. [2022-01-12]. <https://max.book118.com/html/2020/1021/7002154161003010.shtml>.
- [16] 美国药典委员会. 美国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 661-669.
The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopieial[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2018: 661-669.

(责任编辑: 邓光辉)

(下转第77页)