

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2017.03.034

药用丁基胶塞溶出物 2,6-二叔丁基苯酚检测方法的建立

刘雯雯^{1,2}, 卢奎林², 柳海花², 高扬², 孙勇², 林宏辉¹

(1. 四川大学生命科学学院, 成都 610064; 2. 成都蓉生药业有限责任公司, 成都 610065)

摘要: 根据静注人免疫球蛋白(intravenous human immunoglobulin, pH4)和人血白蛋白的性质,选择高氯酸作为沉淀剂,磷酸三丁酯作为内标,建立血液制品中 2,6-二叔丁基苯酚的检测方法,同时利用专属性、准确性、重复性、线性、定量限、范围、中间精密度 7 个内容确认该方法是否有效.结果表明建立的方法在测定 2,6-二叔丁基苯酚过程中无蛋白质干扰,且 2,6-二叔丁基苯酚和内标磷酸三丁酯具备较好的分离度,各验证结果均符合预期要求,仪器定量限为 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

关键词: 气相色谱; 2,6-二叔丁基苯酚; 静注人免疫球蛋白; 人血白蛋白

中图分类号: Q819 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2017)03-0629-06

The establishment of method for detection of 2,6-di-tert-butylphenol leachables in rubber closures

LIU Wen-Wen^{1,2}, LU Kui-Lin², LIU Hai-Hua², GAO Yang, LUO Chao², SUN Yong², LIN Hong-Hui¹

(1. College of Life Science, Sichuan University, Chengdu 610064, China;

2. Chengdu Rongsheng pharmaceutical co., LTD, Chengdu 610065, China)

Abstract: According to the properties of intravenous human immunoglobulin (pH4) and human serum albumin, perchloric acid was selected as precipitant reagent and tributyl phosphate as internal standard to detect the 2,6-di-tert-butylphenol content in the blood products. Then the method was verified by the specificity, accuracy, repeatability, linearity, limit of quantification, range and intermediate precision. The results demonstrated this method was feasible without protein interference, 2,6-di-tert-butylphenol and the internal standard of tributyl phosphate were well separated in this method. Moreover, each verification result was consistent with the expectation, and the limit of quantitation was 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Keywords: Gas Chromatography; 2,6-Di-Tert-Butylphenol; Intravenous Human Immunoglobulin (pH4); Human Serum Albumin

1 引言

卤化丁基胶塞具备良好的气密性能、耐热、耐老化、耐臭氧性以及耐化学药品性^[1]. 通过对胶塞

121 $^{\circ}\text{C}$ 30 min 高压蒸煮处理后,获得水样,再使用乙酸乙酯对水样中的有机物进行萃取,运用气相色谱—质谱联用(GC-MS)分析得出有 2,6-二叔丁基苯酚物质存在.这说明药物与包装材料在接触过程中,如

收稿日期: 2016-01-24

基金项目: 国家自然科学基金(31570231,31470342,31400211); 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB150100); 国家作物转基因重大专项(2016ZX08009-003-002); 四川自然科学基金(2015JY0101,2015JY0223)

作者简介: 刘雯雯(1991-),女,汉族,硕士研究生,研究方向为应用微生物. E-mail: 15196617795@163.com

通讯作者: 林宏辉. E-mail: hhl@scu.edu.cn

溴化丁基胶塞等包材内的 2,6-二叔丁基苯酚可能被提取进入药品中,从而影响药物的药效及其安全性^[2].

2,6-二叔丁基苯酚为白色或淡黄色结晶固体,易溶于脂类、醇类等有机溶剂,属于叔丁基酚型化合物中的一类,其熔点为 35~38 °C,沸点为 251.4 °C. 2,6-二叔丁基苯酚运用范围广,包括塑料、建材、以及橡胶等物质合成所需的抗氧化剂和防老剂,合成农药、染料中间体的关键性原料等. 顾名思义,抗氧化剂是指可以防止和延迟有机物材料发生氧化反应的物质^[3]. 如今,对 2,6-二叔丁基苯酚的检测还没有国家或行业标准,通常采用气相色谱法选择最佳的分离条件进行测定,该方法具备较好的重复性和稳定性^[4]. 通过安全性评价得知,2,6-二叔丁基苯酚对大鼠亚急性毒性及其对肺巨噬细胞凋亡作用,可诱发大鼠肺巨噬细胞凋亡以及引起肺细胞 DNA 产生断裂和损伤作用^[5]. 目前,关于血液制品中 2,6-二叔丁基苯酚的检测还没有相关文献报道,本文主要采用气相色谱仪进行检测方法的建立和验证.

2 材料与方法

2.1 材料

2.1.1 仪器 7980A 气相色谱仪(Gas Chromatography, GC),美国安捷伦;TDL-5LM 冷冻离心机,河南星科科学仪器有限公司;分析天平,Mettler Toledo.

2.1.2 试剂 2,6-二叔丁基苯酚(色谱纯),德国 Dr. Ehrenstorfer;三氯甲烷(分析纯),成都科龙化工试剂厂;磷酸三丁酯(色谱纯),SIGMA;甘氨酸(分析纯),成都科龙化工试剂厂;辛酸(色谱纯),SIGMA;麦芽糖(分析纯),SIGMA;71% 高氯酸(分析纯),成都科龙化工试剂厂;静注人免疫球蛋白(pH4)原液,T201507051-2.

6 mg/mL 2,6-二叔丁基苯酚标准储备液:0.06 g 2,6-二叔丁基苯酚(标准品)用三氯甲烷稀释定容至 10 mL.

10 mg/mL 磷酸三丁酯内标液:0.1 g 磷酸三丁酯用三氯甲烷稀释定容至 10 mL,临用新配.

1.5 mol/L 高氯酸溶液:取 71% 高氯酸 12 mL 加纯化水稀释定容至 100 mL.

2 方法

2.2.1 内标物的筛选 分别采用 10 mg/mL 磷酸三丁酯、10 mg/mL 庚酸作为内标物与 2,6-二叔丁基苯酚溶液进行混合上样,采用气相色谱法检测其各峰的分离情况.

2.2.2 色谱条件来源 本实验的色谱条件主要参照德国 Dr. Ehrenstorfer 公司 2,6-二叔丁基苯酚色谱纯试剂的说明书. 由于 2,6-二叔丁基苯酚常压沸点为 253 °C,相对高,因此选择 HP-5 气相色谱柱进行分离,它属于高性能通用色谱柱,应用范围广且温度上限高.

2.2.3 实验样品的准备 取一批静注人免疫球蛋白(pH4)供试品,将供试品蛋白浓度稀释至 50 g/L,得到体积为 3 mL 的稀释液,加入 1.5 mol/L 高氯酸溶液 0.5 mL 10 mg/mL 磷酸三丁酯标准溶液 10 μ L,震荡 1 min,加入三氯甲烷 3 mL,震荡 2 min. 1660 g/min 4 °C 冷冻离心 20 min,取下层有机相置于干净试管中,样品处理完毕.

2.2.4 标准曲线制备 精密量取 2,6-二叔丁基苯酚标准储备液 10 μ L、20 μ L、30 μ L、40 μ L、50 μ L 至各玻璃管中,再依次加入 10 μ L 磷酸三丁酯内标液和 3 mL 三氯甲烷,混合均匀,得到浓度为 A:20 μ g/mL、B:40 μ g/mL、C:60 μ g/mL、D:80 μ g/mL、E:100 μ g/mL 的 5 个 2,6-二叔丁基苯酚标准品溶液.

2.2.5 色谱条件 色谱柱:Agilent HP-5(30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m);进样口温度:280 °C;检测器温度:300 °C;柱温箱条件:起始温度 160 °C,保持 5 min,以 18 °C/min 的速率升温至 280 °C,保持 10 min^[6]. 载气(高纯氮气)流速 1 mL/min;进样方式为分流进样,分流比 10:1;氢气流速:40 mL/min,氮气流速:400 mL/min;进样量:1 μ L.^[7]

2.2.6 专属性分析 60 μ g/mL 2,6-二叔丁基苯酚加标试样(取 30 μ L 6 mg/mL 的 2,6-二叔丁基苯酚标准母液分别加入至 3 mL 5% 静注人免疫球蛋白原液中),按照 2.2.1 处理上样,通过图谱和标准曲线计算得到分离度和回收率. 同时按照工艺参数配置麦芽糖、甘氨酸和辛酸溶液,通过计算麦芽糖、甘氨酸和辛酸分别与 2,6-二叔丁基苯酚的峰的分离度^[8].

2.2.7 线性分析 20 μ g/mL、40 μ g/mL、60 μ g/mL、80 μ g/mL、100 μ g/mL 2,6-二叔丁基苯酚加标试样(取 10 μ L、20 μ L、30 μ L、40 μ L、50 μ L 6 mg/mL 的 2,6-二叔丁基苯酚标准母液分别加入至 3 mL 5% 静注人免疫球蛋白原液中),按照 2.2.1 处理上样,记录各样品图谱.

2.2.8 重复性分析 20 μ g/mL、60 μ g/mL、100 μ g/mL 2,6-二叔丁基苯酚加标试样(取 10 μ L、30 μ L、50 μ L 6 mg/mL 的 2,6-二叔丁基苯酚标准母

液分别加入至 3 mL 5 % 静注人免疫球蛋白原液中), 按照 2.1 处理上样. 通过标准曲线计算出加标试样中的 2,6-二叔丁基苯酚含量, 每个浓度重复测定 3 次(计算其 RSD).

2.2.9 准确性分析 与 2.3.4 中处理方法相同, 计算三个浓度的回收率.

2.2.10 中间精密度 取同一批次的样品, 2 个分析人员, 连续 6 d, 分别按照 2.2.1 处理上样.

2.2.11 定量限 取 6 mg/mL 2,6-二叔丁基苯酚标准母液, 分别稀释 1000 倍和 6000 倍得到 6 μg/mL 和 1 μg/mL 的标准溶液, 按照 2.2.1 处理上样, 记录各样品图谱. 2,6-二叔丁基苯酚定量限 = 2,6-二叔丁基苯酚含量 / (2,6-二叔丁基苯酚峰高 / 基线噪音峰高) × 10.

2.2.12 范围分析 根据以上线性, 精密度和准确性的试验结果, 就可推论出该检测方法能够测定的 2,6-二叔丁基苯酚含量的区间.

3 结果

3.1 内标物质的筛选

分别选用 10 mg/mL 磷酸三丁酯、10 mg/mL 庚酸作为内标物与 2,6-二叔丁基苯酚溶液进行混合上样, 能够得到 2,6-二叔丁基苯酚出峰时间为 3.128, 磷酸三丁酯出峰时间为 5.798, 庚酸出峰时间为 1.518. 由于庚酸与三氯甲烷分离度偏小 ($R < 1.5$), 容易影响庚酸面积积分. 磷酸三丁酯与 2,6-二叔丁基苯酚分离度为 26.144 ($R > 1.5$). 综上, 本实验选用 10 mg/mL 磷酸三丁酯作为内标物, 分离明显且色谱峰近似于对称形正态分布曲线. (图 1、图 2).

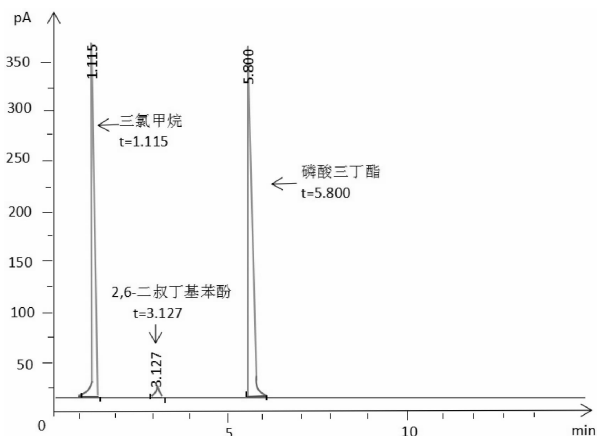


图 1 内标物磷酸三丁酯气相色谱图

Fig. 1 The gas chromatogram of tributyl phosphate internal standard

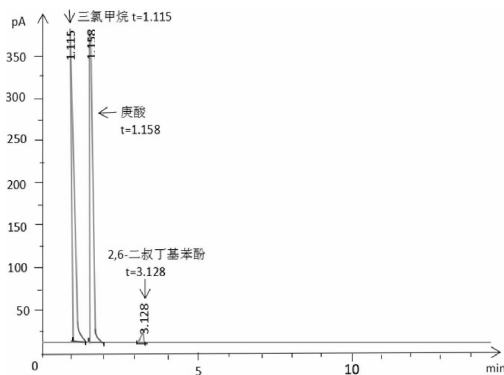


图 2 内标物庚酸气相色谱图

Fig. 1 The gas chromatogram of enanthate internal standard

3.2 专属性分析

3.2.1 通过表 1 所示, 样品的加标回收率为 116 % ~ 117 %, 且标准溶液与静注人免疫球蛋白 (pH4) 原液 2,6-二叔丁基苯酚峰保留时间差 $\Delta Rt < \pm 5 %$, 可排除蛋白对该方法检测的影响.

表 1 静注人免疫球蛋白 (pH4) 加标回收率

Tab. 1 The recovery of standard addition of Human Immunoglobulin (pH4) for Intravenous Injection

次数	磷酸三丁酯保留时间 (min)	2,6-二叔丁基苯酚标准保留时间 t_1 (min)	加标试液 2,6-二叔丁基苯酚保留时间 t_2 (min)	保留时间差 $\Delta t = t_1 - t_2 $	回收率 (%)
1	5.752	3.140	3.141	0.001	117
2	5.751	3.139	3.144	0.005	116
3	5.753	3.140	3.144	0.004	117

3.2.2 通过表 2 所示, 麦芽糖、甘氨酸在相同实验条件下没有出现对应峰, 辛酸峰与 2,6-二叔丁基苯酚峰的分离度大于 1.5, 表明可排除 5 % 静注人免疫球蛋白 (pH4) 中辅料麦芽糖、10 % 静注人免疫球蛋白 (pH4) 中辅料甘氨酸、20 % 人血白蛋白中辅料辛酸钠对该方法的干扰.

表 2 辅料与待测物质的分离度

Tab. 2 The separation of materials and the test substance

次数	2,6-二叔丁基苯酚峰与磷酸三丁酯峰分离度	三氯甲烷峰与 2,6-二叔丁基苯酚峰分离度	麦芽糖峰与 2,6-二叔丁基苯酚峰分离度	辛酸峰与 2,6-二叔丁基苯酚峰分离度	甘氨酸峰与 2,6-二叔丁基苯酚峰分离度
1	33.00412	30.84478	/	18.79800	/
2	34.44033	32.01589	/	17.40791	/
3	33.52779	31.49038	/	18.22694	/

3.3 线性分析

通过分别对 5 个梯度浓度加标试样(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)重复三次的测定结果得知,在 20~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 内,各浓度 2,6-二叔丁基苯酚标准溶液与检测吸收值呈线性相关,直线回归相关系数 r 均大于 0.99,说明线性符合可接受标准. 见表 3、图 3.

表 3 线性分析结果

次数	直线回归系数 r	斜率 K
1	0.99410	1.88728
2	0.99378	1.83406
3	0.99461	1.82814

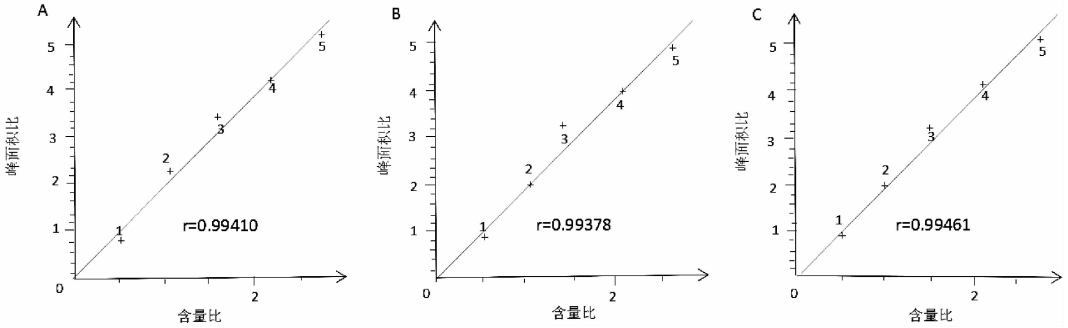


图 3 2,6-二叔丁基苯酚标准线性关系

A 图、B 图和 C 图均是 5 个梯度浓度加标试样(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的重复性实验

Fig. 3 2,6-di-tert-butylphenol standard linear relationship

The figure A, fig B and fig C are repetitive experiments of 5 gradient concentration samples(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

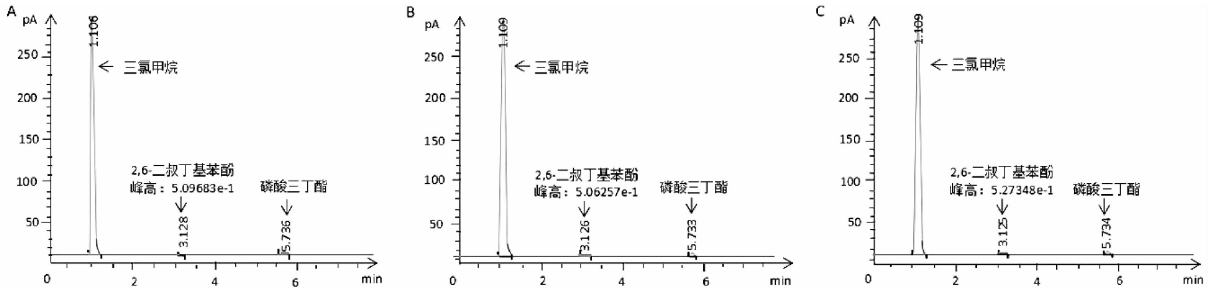


图 4 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 2,6-二叔丁基苯酚定量限

A 图、B 图和 C 图均是 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 2,6-二叔丁基苯酚定量限的重复性实验(图 A 定量限噪音峰高为 1.62665×10^{-2} ; 图 B 定量限噪音峰高为 1.54471×10^{-2} ; 图 C 定量限噪音峰高为 1.31771×10^{-2})

Fig. 4 The quantification limit of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration of 2,6-di-tert-butylphenol

The figure A, fig B and fig C are repetitive experiments about the quantification limit of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration of 2,6-di-tert-butylphenol(Figure A shows the peak height of noise is 1.62665×10^{-2} ; Figure B shows the peak height of noise is 1.54471×10^{-2} ; Figure C shows the peak height of noise is 1.31771×10^{-2})

3.4 重复性和准确性分析

结果如表 4 所示. 同一样品在同一时间内检测,其相对标准偏差(RSD)都小于 5%,同一样品在不同时间检测时,其 RSD 值也小于 5%. 说明该检测方法重复性非常好. 同时,各回收率均保持在 80%~120% 范围间,说明该检测方法准确性良好.

3.5 中间精密度分析

将不同人员,不同日期所做实验的结果数据进行分别无重复性双因素分析和 F 检验分析,结果

如表 5、表 6. 通过中间精密度分析中的方差分析,不同人员,不同日期的实验数据表明该方法具有很强的抗干扰能力,环境对实验内部的影响较小,十二次的实验数据相对标准偏差 RSD 在 10% 以内,标准差为 0.15, P 值均大于 0.05,综合以上数据,说明实验结果偏差不大,实验差异不明显.

3.6 定量限分析

通过对 6 mg/mL 2,6-二叔丁基苯酚标准母液最大化稀释 6000 倍后得到的 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准溶液进行定量限分析,重复 3 次,结果见图 4,其定量限

为 0.32 $\mu\text{g/mL}$ 、0.26 $\mu\text{g/mL}$ 、0.45 $\mu\text{g/mL}$ 。所以,该方法的定量限为 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 。

表4 重复性和准确性分析结果

Tab.4 The analytical results of repeatability and accuracy

次数	加标理论值($\mu\text{g/mL}$)	加标试样测定值($\mu\text{g/mL}$)	试样测定值($\mu\text{g/mL}$)	RSD(%)	回收率(%)
1	20	18.25245	0	0.6	91
		18.22323			91
		18.03628			90
2	60	70.38073	0	0.5	117
		69.72937			116
		69.90596			116
3	100	100.37526	0	0.9	100
		98.54890			99
		99.69197			100

表5 中间精密度分析

Tab.5 Analysis of Intermediate precision

分析人员 A		分析人员 B	
测定日期	2,6-二叔丁基苯酚含量($\mu\text{g/mL}$)	测定日期	2,6-二叔丁基苯酚含量($\mu\text{g/mL}$)
2015.10.05	68.81197	2015.10.05	70.18307
2015.10.06	70.90198	2015.10.06	69.94234
2015.10.07	70.81534	2015.10.07	70.58422
2015.10.08	71.27251	2015.10.08	71.45211
2015.10.09	71.97078	2015.10.09	68.50692
2015.10.10	68.50470	2015.10.10	69.28641
12次数据 RSD	1.7%	95% 置信区间	69.4409-70.9312

表6 方差分析

Tab.6 Analysis of variance

项目	人员因素	日期因素
F 值	1.05	0.45
P 值	0.48	0.31

3.7 范围

根据以上重复性、线性和准确性的试验结果,就可推论出该检测方法能够测定的2,6-二叔丁基苯酚含量范围为20~100 $\mu\text{g/mL}$ 。

4 讨论

通过专属性实验可排除蛋白、辅料添加剂对2,6-二叔丁基苯酚峰的干扰;重复性和准确性实验可确定结果相对标准偏差(RSD)<5%且回收率范围为80%-120%;线性实验中直线回归相关系数 r 均大于0.99;通过中间精密度实验得到的12次实验数据相对标准偏差RSD在10%以内,标准差为0.15,P值均大于0.05,说明实验结果偏

差不大,实验差异不明显;通过范围验证可知2,6-二叔丁基苯酚含量测定范围为20~100 $\mu\text{g/mL}$ 。综上所述,专属性、重复性、准确性、线性、中间精密度、定量限和范围的结果均符合可接受标准。因此,该方法能有效运用于血液制品中包材药用胶塞溶出的2,6-二叔丁基苯酚杂质含量的测定。

由于磷酸三丁酯的峰形对称且峰位独立,本实验将其选用为内标物质,内标物的加入量一般与待测组分的质量相近^[9]。通过专属性分析能够运用于静注人免疫球蛋白(pH4)和人血白蛋白两大产品,但由于在人凝血因子Ⅷ本身具备磷酸三丁酯残留物,所以如果需要检测人凝血因子Ⅷ中2,6-二叔丁基苯酚杂质含量,需要选取更加合理的内标物。内标物质是用三氯甲烷溶解的,由于三氯甲烷具备易挥发性,因此在保存过程中可能会因为溶剂挥发含量减少,导致内标浓度发生改变,因此内标溶液需要现配现用。实验过程中,需进行系统适用性测定。若仪器未在稳定的状况下测定样品,会出现基线漂移、杂质峰及物质出峰时间不一致等。通常情况下,会使用标准曲线样品A进行连续5次的系统适用性实验,可接受标准是2,6-二叔丁基苯酚与磷酸三丁酯之间的分离度(R)应不小于1.5;磷酸三丁酯与2,6-二叔丁基苯酚峰面积比值的相对标准偏差(RSD)应不大于5.0%。分离度(R)计算公式 $R=2(t_2-t_1)/W_1+W_2$ (式中 t_2 为2,6-二叔丁基苯酚峰的保留时间; t_1 为磷酸三丁酯峰的保留时间; W_1 为磷酸三丁酯峰的峰宽; W_2 为2,6-二叔丁基苯酚峰的峰宽^[10]。)

本文首次采用气相色谱法测定胶塞与血液制品相容性作用溶出的2,6-二叔丁基苯酚杂质含量。目前,关于血液制品中2,6-二叔丁基苯酚的检测还没有相关文献报道,本实验的色谱条件主要参照德国Dr. Ehrenstorfer公司2,6-二叔丁基苯酚色谱纯试剂的说明书。通过验证得知该方法具备速度快、准确度高等优点。陈琴等运用气相色谱法测定2,6-二叔丁基苯酚,主要采用非极性SE-54毛细管色谱柱^[4],而本文主要是运用Agilent HP-5,这是由于前者主要针对标准性物质的分析和检测,而本实验涉及的样品是静注人免疫球蛋白和人血白蛋白等血液制品,Agilent HP-5属于高性能通用色谱柱,应用范围广且温度上限高。

在此后研究过程中,还需进一步将该方法有效的运用于常规样品的测定,包括加速试验和长期稳定性试验样品。目前,2,6-二叔丁基苯酚没有相关

国家和行业标准. 该方法具备良好的准确度和精密程度, 并且可较好的应用于血液制品中 2,6-二叔丁基苯酚的测量.

参考文献:

- [1] 刘海, 洪吴锋, 彭刚. 药用丁基胶塞与其他胶塞比较[J]. 中国橡胶, 21(4): 24.
- [2] 李婷婷. 药用丁基胶塞与头孢唑林钠相容性研究[D]. 南昌: 南昌大学医学院药理学系, 2011.
- [3] Primeau M N, Adkinson N F Jr, Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(6): 958.
- [4] 王琴, 张伟, 刘茵, 等. 气相色谱法测定 2,6-二叔丁基苯酚[C], 2014.
- [5] 刘小波, 张杨, 王丽. 见血清总生物碱的气相色谱-质谱分析[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2015, 52(4): 879.
- [6] 庄勋, 黄晓冬, 姜声扬, 等. 2,6-二叔丁基对甲酚致大鼠肺巨噬细胞凋亡的作用[J]. 毒理学杂, 2006, 20: 361.
- [7] Yang C L, Yang C Y, Liu Z, *et al.* GC-MS Studies on the contaminants in paper-plastic food packaging materials [J]. Adv Mat Res, 2012, 380: 282.
- [8] 杨春瑜, 刘海玲, 杨春莉等. 前处理方法对食品包装中 2,6-二叔丁基苯酚 GC-MS 分析的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2013, 4(4): 1010.
- [9] 陶林, 田晓娟, 佟利家. 浅议药品杂质分析的方法验证[J]. 首都医药, 2013, 22: 5.
- [10] Yang C L, Yang C Y, Liu Z, *et al.* GC-MS Studies on the contaminants in paper-plastic food packaging materials [J]. Adv Mat Res, 2012, 380: 282.
- [11] 张雅欣, 张起政, 王锐等. 内标法测定甲醇中乙醇含量的方法探讨[J]. 2014, 40: 455.
- [12] Dorman Frank L, Whiting Joshua J, Cochran Jack W, *et al.* Gas chromatography [J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(12): 4775.
- [13] 孙丽敏, 陈国涛, 贾晓迪. 双色谱柱分析模块型在线气相色谱仪校准方法探讨[J]. 计量技术, 2014, 11: 54.
- [14] 代高峰, 黄环宇, 刘民英. 注射用盐酸头孢替安与卤化丁基橡胶塞的相容性研究[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2015, 1: 16.