

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)17-0147-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.035



药用复合膜安全性影响因素分析*

王子梦,马宁,王春霞,冯毅,耿燕[△]

(河北省药品医疗器械检验研究院,河北 石家庄 050200)

摘要:目的 探讨影响药用复合膜安全性的因素,为进一步开展药用复合膜的相关研究提供参考。方法 检索相关文献,通过黏合剂、抗氧化剂、荧光增白剂、增塑剂、溶剂残留5个安全性评价指标对药用复合膜进行安全性评价。结果 药用复合膜中未检出黏合剂、抗氧化剂或检出量在限度范围内;荧光增白剂和增塑剂有检出,但目前尚无相关限度要求,无法判定其安全性;溶剂残留涉及溶剂种类较多,部分样品会超过限度要求。结论 药用复合膜安全性的影响因素较多,应从多方面综合评价。

关键词:药用复合膜;安全性评价;助剂

Factors Affecting Safety of Medicinal Composite Films

WANG Zimeng, MA Ning, WANG Chunxia, FENG Yi, GENG Yan

(Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050200)

Abstract: Objective To investigate the factors affecting the safety of medicinal composite films, and to provide a reference for further research on medicinal composite films. **Methods** The relevant literature were searched to evaluate the safety of medicinal composite films with adhesive, antioxidant, fluorescent whitening agent, plasticizer, and residual solvent as safety evaluation indexes. **Results** No adhesive or antioxidant was detected in the medicinal composite films, or the detected amount was within the limit range. However, the fluorescent whitening agent and plasticizer have been detected, but there were no relevant limit requirements to determine their safety. There were many types of solvents involved in residual solvent, and some samples might exceed the limit requirement. **Conclusion** Many factors can affect the safety of medicinal composite films, and its safety should be comprehensively evaluated from multiple aspects.

Key words: medicinal composite films; safety evaluation; additives

*基金项目:2023年河北省药品监督管理局科技计划项目[2023ZC1009]。

第一作者:王子梦,女,硕士,主管药师,研究方向为药包材相容性与药物分析,(电子信箱)wangzimenger@163.com。

[△]通信作者:耿燕,女,大学本科,高级工程师,研究方向为药包材与医疗器械,(电子信箱)1519753672@qq.com。

- and anti-inflammatory activities of *Stellera chamaejasme* L. roots and aerial parts extracts[J]. Life, 2023, 13(8): 1654.
- [19] JO BG, BONG SK, JEGAL J, et al. Antiallergic effects of phenolic compounds isolated from *Stellera chamaejasme* on RBL-2H3 cells[J]. Nat Prod Commun, 2020, 15(7): 1-7.
- [20] 胡伊力格其,白小红,白梅荣,等. 基于网络药理学及动物实验探讨瑞香狼毒治疗RA作用机制[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2023, 43(1): 48-57.
- [21] CHENG ZY, HOU ZL, REN JX, et al. Guaiane-type sesquiterpenoids from the roots of *Stellera chamaejasme* L. and their neuroprotective activities[J]. Phytochemistry, 2021, 183: 112628.
- [22] YUAN FY, TANG ZY, YAN XL, et al. Diversity of sesquiterpenoids from *Stellera chamaejasme* with neuroprotective effects[J]. Phytochemistry, 2023, 208: 113588.
- [23] JO BG, PARK NJ, JEGAL J, et al. *Stellera chamaejasme* and its main compound luteolin 7-O-glucoside alleviates skin lesions in oxazolone- and 2,4-dinitrochlorobenzene-stimulated murine models of atopic dermatitis[J]. Planta Medica, 2019, 85(7): 583-590.
- [24] CHENG ZY, LI SF, SONG Q, et al. Phenylpropanoids and diarylpentanol from *Stellera chamaejasme* with acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. Phytochem Lett, 2023, 53: 73-80.
- [25] 白小红,包文双,胡和珠拉,等. 蒙药瑞香狼毒炮制对其化学成分、毒效影响概况[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(5): 624-630.
- [26] 周瑾,李云青,何丹,等. 瑞香狼毒乙酸乙酯提取物的毒性成分研究[J]. 中南药学, 2018, 16(5): 610-613.
- [27] PAN J, SU JC, LIU YC, et al. Stelleranoids A-M, guaiane-type sesquiterpenoids based on [5,7] bicyclic system from *Stellera chamaejasme* and their cytotoxic activity [J]. Bioorg Chem, 2021, 115: 105251.
- [28] 潘国凤,朱晓新,杨庆,等. 醋制法对瑞香狼毒毒效影响的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1455-1459.
- [29] 李红玲,宋美燕,马昊然,等. 酒制对瑞香狼毒抗肿瘤活性及毒性反应的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2020, 40(4): 392-420.
- [30] 马伟,孙嘉莹,任伟超,等. 网络药理学-中医药研究开发的新技术[J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 412-415.
- [31] 林静怡,李诗翩,郭义,等. 人工智能助力中医药发展现状、问题及建议[J]. 世界中医药, 2022, 17(6): 864-867.

(收稿日期:2023-10-25;修回日期:2024-03-14)

药用复合膜是通过干式复合、无溶剂复合或挤出复合工艺将塑料或其他材料复合在一起的多层膜结构,是与粉剂、片剂、颗粒剂等固体药品直接接触的软包装材料^[1-4],具有机械性能优良、印刷性好、阻隔性强等特性^[5-8]。为改善药用复合膜的质量和品质,加工过程中会加入抗氧化剂、增塑剂、荧光增白剂等助剂。在加工药用复合膜的工艺中,为使多种原材料复合,需加入黏合剂,并用到多种有机溶剂对黏合剂进行稀释和调配,导致溶剂残留。助剂可能从药用复合膜中迁移到药品中,对人体健康存在潜在危害性,故对这些助剂的检测至关重要。本研究中检索相关文献,通过黏合剂、抗氧化剂、荧光增白剂、增塑剂、溶剂残留5个安全性评价指标对药用复合膜进行安全性评价。现报道如下。

1 药用复合膜类型

聚酯/铝/聚乙烯结构:采用干式复合工艺,具有良好的印刷适性气体及水蒸气阻隔性能,被广泛用于片剂、颗粒剂、散剂等药品的包装。

玻璃纸/聚乙烯/铝/聚乙烯结构:采用挤出复合工艺,具有良好的易撕性、气体及水蒸气阻隔性、降解性,被广泛用于泡腾剂、涂剂、胶囊剂等药品的包装。

纸/聚乙烯/铝/聚乙烯结构:具有良好的印刷适性、阻隔性和降解性,主要用于片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等药品的包装。

聚酯/流延聚丙烯或聚酯/铝/流延聚丙烯结构:具有高阻隔性和良好的印刷适性,多用于输液袋、血液袋等液体的包装。

2 安全性评价指标

2.1 黏合剂

黏合剂被广泛用于药品包装材料中,应用最多的为聚氨酯黏合剂。聚氨酯黏合剂中含有异氰酸酯,根据侧链基团的不同可分为芳香族异氰酸酯和脂肪族异氰酸酯^[9-11]。其中,芳香族异氰酸酯中甲苯二异氰酸酯应用广泛^[12-13],但其在空气中易水解转化成芳香胺。芳香胺类化合物对人体有一定危害,可能致癌,故药用复合膜生产过程中要严格控制其含量。

邹茄等^[14]采用气相色谱-质谱(GC-MS)法对25种芳香胺类化合物进行了定性、定量检测,结果显示出较低的检测限(0.0267~1.0627 μg)及良好的线性范围,相对标准偏差在1.51%~9.94%之间(见表1)。同时,对4种含铝药用复合膜(聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、铝/聚乙烯药用复合膜、聚酯/铝/聚丙烯药用复合膜、纸/铝/聚乙烯药用复合膜)进行了25种芳香胺类化合物迁移量的检测,结果迁移量均小于欧盟限量要求,表明GC-MS法可用于检测药用复合膜中芳香胺类化合物的迁移量。

表1 25种芳香胺类化合物线性关系考察与检测限确定结果^[14]

Tab.1 Results of the linear relation test and limits of detection of 25 aromatic amines^[14]

芳香胺类化合物	回归方程	线性范围 (μg)	r	检测限 (μg)
4-氨基联苯	$Y=90.233X-152.48$	0.7626~9.5092	0.9944	0.1514
联苯胺	$Y=64.764X+30.129$	2.1609~9.8215	0.9955	0.4100
4-氯邻甲苯胺	$Y=48.498X-141.02$	0.2083~4.1156	0.9933	0.1530
2-萘胺	$Y=59.118X+49.89$	2.0574~10.5809	0.9955	0.1814
邻氨基偶氮甲苯	$Y=58.731X-77.829$	0.9930~8.1400	0.9928	0.3572
2-氨基-4-硝基甲苯	$Y=74.619X+35.74$	2.0384~7.9665	0.9935	0.2098
4-氯苯胺	$Y=38.961X-100.61$	0.4502~3.4618	0.9923	0.0390
4,4-二氨基二苯甲烷	$Y=83.395X-103.57$	1.5799~11.8044	0.9901	1.0627
3,3-二氯联苯胺	$Y=66.951X-32.599$	1.2886~10.1658	0.9902	0.2190
3,3-二甲基联苯胺	$Y=61.095X-84.37$	0.8779~8.1326	0.9925	0.1829
3,3-二甲基-4,4-二氨基二苯甲烷	$Y=61.924X-87.308$	1.0237~8.2235	0.9911	0.2387
2-甲氧基-5-甲基苯胺	$Y=25.668X-56.105$	0.0813~4.0443	0.9936	0.0813
3,3-二氯-4,4-二氨基二苯甲烷	$Y=93.77X-67.647$	0.8033~8.1341	0.9943	0.1200
4,4-二氨基二苯醚	$Y=49.218X+56.237$	2.1561~8.1930	0.9949	0.1723
4,4-二氨基二苯硫醚	$Y=50.X+150$	3.9527~11.1718	0.9907	0.1640
邻甲基苯胺	$Y=43.214X-34.954$	0.2314~3.5906	0.9949	0.0666
2,4,5-三甲基苯胺	$Y=48.727X-45.014$	0.2120~4.1217	0.9928	0.1069
2-甲氧基苯胺	$Y=48.313X-87.012$	0.3511~5.0109	0.9935	0.0776
4-氨基偶氮苯	$Y=71.674X-34.549$	1.1899~11.0880	0.9941	0.8356
2,4-二甲基苯胺	$Y=34.806X-39.591$	0.0267~3.9781	0.9931	0.0267
2,6-二氨基甲苯	$Y=76.728X-27.993$	1.0437~9.8509	0.9941	0.4336
对甲氧基苯胺	$Y=29.025X-58.79$	0.2294~4.1130	0.9902	0.1077
2,4,6-三甲基苯胺	$Y=29.295X-60.995$	0.1155~4.0071	0.9927	0.0815
1,5-二氨基萘	$Y=67.985X-32.728$	1.2209~11.6344	0.9922	0.1710
苯胺	$Y=28.033X-30.785$	0.0449~3.9458	0.9969	0.0308

张璞等^[15]采用气相色谱(GC)法测定药用复合膜中3种苯二胺类化合物(邻苯二胺、对苯二胺、间苯二胺)的含量,并制订了限度。色谱柱为Rtx-5毛细管柱;进样口温度为200℃;检测器为氢火焰离子化检测器(FID);检测器温度为300℃;柱温采用程序升温,100℃保持1min,以20℃/min的速率升至200℃,再以20℃/min的速率升至280℃,最终保持10min。由表2可知,GC法可检测药用复合膜中苯二胺类化合物的含量,可更好地控制药用复合膜的产品质量。

2.2 抗氧化剂

抗氧化剂作为药用复合膜加工过程中的一种助剂,可捕捉活性游离基,中断连锁反应,从而降低药用复合膜被氧化的速率^[16-18]。抗氧化剂易从药用复合膜中迁移到药品中,对人体健康存在潜在危害,故控制药用复合膜中抗氧化剂的含量至关重要。

常亮等^[19]采用高效液相色谱(HPLC)法测定药用

表2 3种苯二胺类化合物方法学考察结果与限度

Tab. 2 Results of the methodological investigation and limits of three types of phenylenediamine compounds

苯二胺类 化合物	回归方程	<i>r</i> (<i>n</i> = 7)	线性范围 (μg)	精密度试验结果的 <i>RSD</i> (%, <i>n</i> = 6)	加样回收试验(%, <i>n</i> = 9)		限度 (%)
					\bar{X}	<i>RSD</i>	
邻苯二胺	$Y = 3\ 026.03X - 5\ 053.46$	0.999 5	0.996 8 ~ 99.680 0	1.68	89.74	1.70	1.275
对苯二胺	$Y = 2\ 936.18X - 5\ 564.23$	0.999 5	0.991 4 ~ 99.140 0	1.74	89.71	1.45	0.2
间苯二胺	$Y = 2\ 988.44X - 5\ 150.78$	0.999 6	1.003 8 ~ 100.380 0	1.90	89.20	1.68	0.7

复合膜中4种抗氧化剂(抗氧化剂1010、抗氧化剂330、抗氧化剂1076、抗氧化剂168)的含量,结果这4种抗氧化剂在0.02~0.3 μg 的进样量下有良好的线性关系($r = 0.999\ 9$)、精密度、稳定性、重复性。采用HPLC法测定药用复合膜及其原料膜中的抗氧化剂,由表3可知,药用复合膜中分别含有2~4种抗氧化剂,总含量在1.102~1.807 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 之间,且其主要来源于聚乙烯原料膜。样品的质量为1.19~1.32 g,则样品中抗氧化剂的总含量为0.01%~0.02%,符合聚烯烃类包装材料中单个抗氧化剂及其总量均不得超过0.3%的要求^[20]。表明HPLC法可用于检测药用复合膜中抗氧化剂的含量,为抗氧化剂的监管提供切实、可行的方法。

表3 药用复合膜中4种抗氧化剂含量测定结果($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)^[19]

Tab. 3 Results of the content determination of four antioxidants in medicinal composite films ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)^[19]

生产企业	抗氧化剂1010	抗氧化剂330	抗氧化剂1076	抗氧化剂168	总含量
1	0.291	0.047	0.198	0.566	1.102
2	0.511	-	-	0.720	1.231
3	0.162	0.120	0.561	0.607	1.450
4	0.101	-	0.872	0.834	1.807
5	0.237	-	0.555	0.627	1.419

注: - 为未检出。

Note: - refers to not detected.

2.3 荧光增白剂

荧光增白剂按其化学结构可分为吡啶啉型、香豆素型、萘二甲酰亚胺型、苯并噁唑型和三嗪氨基二苯乙炔型^[21]。一般荧光增白剂分为2类,一类为水溶性增白剂,主要用于纸张、涂料、洗衣粉、棉织物等的增白;另一类为脂溶性增白剂,主要用于化学纤维、塑料等的增白^[22]。荧光增白剂可与人体内的蛋白质结合,很难通过正常代谢排出体外,在体内产生蓄积作用,会对肝脏造成严重损害,甚至有致癌风险,故对药用复合膜中荧光增白剂进行定量检测有重要意义。检测荧光增白剂的方法有紫外灯照射观测法^[23-24]、荧光分光光度法、液相色谱法^[25-26]、液相色谱串联质谱法^[27],可为药用复合膜中荧光增白剂的监管提供有效手段。

左军凤等^[28]采用超高效液相色谱(UPLC)法同时检测药用复合膜中7种水溶性荧光增白剂的含量。方法

学考察结果显示,线性关系良好($r = 0.998\ 6 \sim 0.999\ 7$),检测限为0.17~1.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$,定量限为0.55~3.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。同时测定多种药用复合膜中荧光增白剂的含量,其中聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜与纸/铝/聚乙烯药用复合膜中检出2种荧光增白剂,其他样品中均未检出荧光增白剂。表明UPLC法可用于药用复合膜中水溶性荧光增白剂的常规分析。

贺针华等^[29]采用HPLC法对9种脂溶性荧光增白剂进行了检测,通过系统适用性试验发现该方法对9种荧光增白剂的分离效果良好;线性关系良好($r > 0.999$);回收率为96.1%~108.1%,相对标准偏差(*RSD*)为1.1%~5.1%;少数样品中检出了荧光增白剂FWA184,FWA367,FWA393。

2.4 增塑剂

增塑剂是一种广泛用于塑料、造纸、油墨等的高分子材料助剂,可改善高分子材料的性能。药品包装材料中也会加入增塑剂,以增加其可塑性和柔韧性。但随着药品与药品包装材料长时间的接触,增塑剂会逐渐迁移到药品中,通过药品进入人体,对人体健康造成危害^[30-36]。目前,增塑剂的检测在食品包装材料、儿童玩具、化妆品和书皮领域研究较多,在药品包装材料领域研究较少,故增塑剂在药品包装材料领域的研究力度需加大。

饶艳春等^[37]建立了测定药用复合膜中12种增塑剂残留量的GC-MS法,方法学考察结果见表4。同时,采用正己烷溶剂超声法提取了聚酯/铝/流延聚丙烯、聚酯/铝/聚乙烯、纸/铝/聚乙烯、双向拉伸聚丙烯/铝/聚乙烯、铝/聚乙烯5种药用复合膜,均表现出良好的重复性, $RSD \leq 4.0\%$ ($n = 9$)。药用复合膜中全部检出了磷酸三丁酯和邻苯二甲酸二丁酯,部分检出了乙酰柠檬酸三丁酯和邻苯二甲酸二-2-乙基己基-酯。表明GC-MS法可用于检测药用复合膜中增塑剂的残留量,为药用复合膜中增塑剂的检测提供了有效方法。

2.5 溶剂残留

在药用复合膜的生产过程中,未能完全除去有机溶剂,如丙酮、丁酮、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯类溶剂。这些有机溶剂残留在药用复合膜中会迁移到药品中,一定程度危害人体健康^[38]。《国家药包材

表4 12种增塑剂线性关系考察、检测限与定量限确定结果^[37]

Tab. 4 Results of the linear relation test, limits of detection and limits of quantification of 12 plasticizers^[37]

增塑剂	回归方程	r	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	检测限 (ng/g)	定量限 (ng/g)
乙二酸二甲酯	$Y=107.79X+3890.37$	0.9987	0.05~1.00	3	13
己二酸二乙酯	$Y=138.93X+3970.77$	0.9991	0.05~1.00	3	12
磷酸三丁酯	$Y=259.15X+3123.50$	0.9981	0.01~1.00	3	10
己二酸二丁酯	$Y=83.08X+1080.03$	0.9989	0.01~1.00	6	24
邻苯二甲酸二丙酯	$Y=477.70X+5468.43$	0.9990	0.02~1.00	2	9
邻苯二甲酸二丁酯	$Y=440.12X+6546.16$	0.9986	0.01~1.00	2	8
乙烷柠檬酸三丁酯	$Y=99.15X+1517.06$	0.9987	0.02~1.00	7	24
邻苯二甲酸丁基苄基酯	$Y=120.35X+1351.31$	0.9986	0.01~1.00	8	30
己二酸二-2-乙基-己基-酯	$Y=104.78X+2053.77$	0.9989	0.02~1.00	12	38
磷酸三辛酯	$Y=163.36X+4763.03$	0.9982	0.05~1.00	11	36
邻苯二甲酸二-2-乙基己基-酯	$Y=149.63X+2801.24$	0.9986	0.01~1.00	10	34
邻苯二甲酸二正辛酯	$Y=218.23X+7574.16$	0.9984	0.05~1.00	10	35

标准:药用复合膜、袋通则》YBB00132002—2015及《中华人民共和国国家标准:包装用塑料复合膜、袋干法复合、挤出复合》GB/T10004—2008均规定,溶剂残留总量不得过5.0 mg/m²,其中苯类溶剂不得检出。因此,对药用复合膜中溶剂残留的检测至关重要,常用检测方法有GC法、GC-MS法、吹扫捕集-GC-MS法和固相萃取-GC-MS法^[39-43]。

陈超等^[44]采用GC-MS法筛查药用复合膜中32种残留溶剂,结果显示,32种残留溶剂均有良好的线性关系和较低检测限(见表5)。同时,测定油墨、原料溶剂、黏合剂及终产品中残留溶剂的含量,确定终产品中残留溶剂的来源。通过多渠道分析,为企业建立了原辅料的残留溶剂谱,从而有针对性地改进生产工艺,用于药用复合膜的质量控制。

3 存在问题

虽然药用复合膜的安全性一直被广泛关注,但其具体评价指标仍存在不足。黏合剂中的甲苯二异氰酸酯会转化为芳香胺,目前研究的芳香胺类化合物较少,其他种类的芳香胺是否会影响药用复合膜的安全性有待进一步研究。抗氧化剂及增塑剂的添加能提高药用复合膜的性能,目前检测的抗氧化剂和增塑剂种类仍有限,需扩大更多种类的抗氧化剂和增塑剂的检测。残留溶剂检测方面,根据《包装材料溶剂残留测定法》YBB00312004—2015,扩大残留溶剂检测的种类有待进一步商榷。由于药用复合膜的化学成分复杂,检测方法也需进一步成熟。目前已有检测方法有GC-MS法和HPLC法,这2种方法操作简单、快速。但GC法应用较少,其核心部位是毛细管柱,新型固相气相毛细管技术

表5 32种残留溶剂线性关系考察与检测限确定结果^[44]

Tab. 5 Results of the linear relation test and limits of detection of 32 residual solvents^[44]

残留溶剂	回归方程	r	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	检测限 (ng/mL)
甲环己烷	$Y=7.013 \times 10^6 X + 15071$	0.9996	7.7~770	0.395×10^{-2}
丙酮	$Y=7.901 \times 10^6 X + 6157$	0.9998	0.788~78.8	0.102×10^{-3}
乙酸甲酯	$Y=2.547 \times 10^6 X + 6153$	0.9996	0.934~93.4	0.485×10^{-3}
四氯化碳	$Y=1.264 \times 10^6 X + 3904$	0.9998	1.594~159.4	0.121×10^{-1}
乙酸乙酯	$Y=1.264 \times 10^6 X + 115592$	0.9994	45~4500	0.768×10^{-4}
甲醇	$Y=4.284 \times 10^6 X - 44148$	0.9997	39.6~3960	0.120×10^{-3}
丁酮	$Y=1.328 \times 10^6 X - 31952$	0.9996	40.25~4025	0.698×10^{-2}
异丙醇	$Y=6.059 \times 10^6 X + 25806$	0.9996	0.789~78.9	0.177×10^{-4}
乙醇	$Y=5.053 \times 10^6 X + 60178$	0.9998	0.79~78.9	0.189×10^{-4}
苯	$Y=1.185 \times 10^6 X + 58431$	0.9999	0.874~87.4	0.212×10^{-2}
乙酸丙酯	$Y=8.110 \times 10^6 X + 33392$	0.9991	13.84~1384	0.649×10^{-4}
4-甲基-2-戊酮	$Y=3.070 \times 10^6 X + 1746$	0.9993	0.80~80.0	0.443×10^{-2}
三氯甲烷	$Y=3.507 \times 10^6 X + 5367$	0.9991	1.471~147.1	0.221×10^{-2}
正丙醇	$Y=5.076 \times 10^6 X + 6986$	0.9990	1.386~138.6	0.790×10^{-4}
甲苯	$Y=1.156 \times 10^6 X + 8690$	0.9998	0.865~86.5	0.235×10^{-2}
1,4-二氧六环	$Y=2.283 \times 10^6 X + 2095$	0.9999	1.034~103.4	0.176×10^{-1}
乙酸丁酯	$Y=1.294 \times 10^6 X + 30201$	0.9992	8.8~880	0.398×10^{-2}
1,2-二氯乙烷	$Y=4.327 \times 10^6 X + 5244$	0.9991	1.26~126	0.746×10^{-2}
2-己酮	$Y=2.051 \times 10^6 X + 1744$	0.9992	14.024~140.24	0.656×10^{-2}
乙苯	$Y=1.322 \times 10^6 X + 7128$	0.9998	0.875~87.5	0.294×10^{-2}
对二甲苯	$Y=1.067 \times 10^6 X + 6195$	0.9997	0.861~86.1	0.320×10^{-2}
正丁醇	$Y=3.237 \times 10^6 X + 1865$	0.9996	0.81~81.0	0.175×10^{-2}
间二甲苯	$Y=1.049 \times 10^6 X + 5747$	0.9994	0.86~86.0	0.375×10^{-2}
邻二甲苯	$Y=7.458 \times 10^6 X + 4004$	0.9992	0.88~88.0	0.226×10^{-2}
环戊酮	$Y=5.449 \times 10^6 X + 3646$	0.9990	0.947~94.7	0.748×10^{-2}
异戊醇	$Y=2.173 \times 10^6 X + 905$	0.9994	0.809~80.9	0.453×10^{-2}
丙二醇甲醚醋酸酯	$Y=7.706 \times 10^6 X + 95$	0.9998	0.97~97.0	0.448×10^{-2}
乙二醇乙醚	$Y=1.032 \times 10^6 X + 294$	0.9996	0.93~93.0	0.427×10^{-2}
正戊醇	$Y=2.981 \times 10^6 X + 999$	0.9993	0.811~81.1	0.471×10^{-2}
环己酮	$Y=4.853 \times 10^6 X + 1376$	0.9996	0.947~94.7	0.267×10^{-2}
壬醛	$Y=4.947 \times 10^7 X + 21$	0.9995	0.83~83.0	0.383×10^{-2}
1,3-二叔丁基苯	$Y=7.533 \times 10^6 X + 2864$	0.9998	0.86~86.0	0.735×10^{-2}

有待进一步开发使用。

4 结语

本研究中以药用复合膜的原材料及生产工艺为出发点,分析黏合剂、抗氧化剂、荧光增白剂、增塑剂及残留溶剂5种助剂的添加对药用复合膜安全性的影响。结果显示,药用复合膜中芳香胺类化合物的迁移量均小于欧盟限量要求;苯二胺类化合物的检测结果均小于限度要求;虽在药用复合膜中检出了抗氧化剂,但含量均满足《欧洲药典》的标准要求;多数样品均未检出荧光增白剂;12种药用复合膜中全部检出了磷酸三丁酯和邻苯

二甲酸二丁酯,其中磷酸三丁酯具有神经毒性,会损害人体健康,但目前药品包装材料中尚无增塑剂限度的规定;多数样品中溶剂残留总量小于 5.0 mg/m^2 ,但仍有少量样品超出了此限度。故应从多方面综合评价药用复合膜的安全性。

参考文献

- [1] 赵术顺,李翠. 测量系统分析在药用铝箔及药用复合膜生产企业中的应用[J]. 印刷技术,2018(1):52-57.
- [2] 蔡荣. 软包装材料在药品包装中的应用[J]. 上海包装,2005(3):45-47.
- [3] 郭培荣. 药品包装用复合膜包装市场的特点[N]. 中国包装报,2013-02-25(006).
- [4] 张启峻,曹光华. 复合膜在药品包装中的应用[J]. 印刷技术,2008(16):52-53.
- [5] 李勇安,蔡弘,金宏,等. 药品包装实用手册[M]. 北京:化学工业出版社,2003:73-124.
- [6] 赵江. 药品包装材料的抗冲击性能检测[J]. 现代制造,2007(11):52-53.
- [7] 范珺. 包装材料耐冲击性能验证和提升要点[J]. 中国包装,2015(11):55-57.
- [8] 孟琳. 复合包装材料剥离强度的检测方法[J]. 塑料包装,2013,23(6):36-39.
- [9] 陆刚. 绿色环保化学粘合剂的性能特点及其应用[J]. 西部皮革,2017,39(3):29-36.
- [10] 邱建辉,张继源,生楚君. 粘合剂实用技术[M]. 北京:化学工业出版社,2004:1-318.
- [11] 修玉英,王功海,罗钟瑜. 硅烷改性聚氨酯丙烯酸酯的合成研究[J]. 中国胶粘剂,2006,15(8):1-4.
- [12] 佚名. 西欧聚氨酯胶粘剂发展方向[J]. 广东涂料与胶粘剂,2004(6):5.
- [13] 康兴,熊康. 液相色谱-质谱法测定复合塑料食品包装材料中2,4-二氨基甲苯[J]. 中国科技信息,2019(18):84.
- [14] 邹茹,朱碧君,常亮,等. GC-MS法测定药用复合膜中25种初级芳香胺的迁移量[J]. 中国新药杂志,2021,30(7):649-653.
- [15] 张璞,吴红洋,曹沙,等. 药用复合膜中苯二胺含量测定及限度标准研究[J]. 中国药业,2020,29(23):43-45.
- [16] 李樾,孙会敏,张焯. 塑料输液包装材料与容器中抗氧化剂含量测定方法的建立及其在注射液中的迁移研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(19):1699-1705.
- [17] 刘兴兰,王晓兰,杨婧. LC-MS/MS测定注射用头孢噻肟钠包装所用胶塞中抗氧化剂1076的迁移量[J]. 药物分析杂志,2017,37(11):2101-2105.
- [18] 朱海燕,张广湘,郑杰. 聚烯烃滴眼剂瓶中4种抗氧化剂含量测定及迁移研究[J]. 医疗装备,2015,28(16):24-25.
- [19] 常亮,陈珍珍,朱碧君. 药用复合膜中抗氧化剂含量及其原材料来源研究[J]. 江西中医药大学学报,2021,33(4):89-92.
- [20] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 9.0[M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2016:395.
- [21] 董仲生. 荧光增白剂的应用和其使用安全性[J]. 中国洗涤用品工业,2011(4):31-39.
- [22] 张居舟,纪水琳,蔡茶梅,等. 高效液相色谱法同时测定塑料和纸质包装材料中6种荧光增白剂[J]. 色谱,2017,35(11):1198-1203.
- [23] GB 31604.47-2016,食品安全国家标准:食品接触材料及制品纸、纸板及纸制品中荧光增白剂的测定[S].
- [24] 屈鹏峰,傅武胜,刘文菁,等. 纱布吸附-紫外灯照射法测定食品接触纸及其制品中荧光增白剂[J]. 中国食品卫生杂志,2016,28(3):352-355.
- [25] 蒋艳,周良春,李双琦,等. 高效液相色谱法测定塑料制品中五种荧光增白剂[J]. 广州化工,2016,44(17):137-139.
- [26] 王天娇,吴平谷,胡争艳,等. UPLC-FLD/PDA双检测器串联测定纸质食品包装材料中11种荧光增白剂[J]. 卫生研究,2016,45(4):663-667.
- [27] 吕水源,张云,唐庆强,等. LC-MS/MS测定塑料食品接触材料中荧光增白剂[J]. 食品工业,2014,35(10):251-255.
- [28] 左军凤,贺针华,熊马剑,等. 超高效液相色谱法测定药用复合膜中7种水溶性荧光增白剂[J]. 分析测试学报,2020,39(9):1098-1104.
- [29] 贺针华,左军凤,熊马剑,等. 高效液相色谱法检测药用复合膜中荧光增白剂[J]. 药物分析杂志,2020,40(9):1645-1652.
- [30] 高静,李红玉,马瑾玮,等. 国内外增塑剂的研究与发展趋势[J]. 化工技术与开发,2019,48(12):49-52.
- [31] 邓彬. 环境中邻苯二甲酸酯类的危害及污染治理研究[J]. 科技视界,2016(4):256.
- [32] 李桂香,郎茜,浦亚清. 邻苯二甲酸酯类的危害及其降解途径的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2016,25(3):39-40.
- [33] 周丽佳,杜英英,吴元. 包书膜中邻苯二甲酸酯的暴露风险评估[J]. 标准科学,2018(4):165-168.
- [34] 李昭静,韩晓波,于得江. 环保增塑剂的应用及发展趋势[J]. 山东化工,2019,48(10):79-80.
- [35] 郭毅. 塑料包装有害物质分析[J]. 化工管理,2018(22):105-106.
- [36] 石美荣. 食品包装材料中有毒有害物质的迁移研究[J]. 现代食品,2019(23):10-12.
- [37] 饶艳春,朱碧君,左军凤,等. 气相色谱-质谱法测定药用复合膜中12种增塑剂残留量[J]. 中国医药导报,2020,17(24):20-23.
- [38] 白璐,廖林川,颜有仪,等. 挥发性有机溶剂的危害及滥用[J]. 法律与医学杂志,2005,12(2):134-135.
- [39] 刘瑾,李建华,陈桂良. GC顶空进样法和溶液直接进样法检测盐酸多巴酚丁胺中有机溶剂残留量的方法比较[J]. 药物分析杂志,2006,26(1):120-123.
- [40] 喻亮宇,黄海萍. 顶空气相色谱法同时测定药品包装用复合膜材料中14种残留溶剂量[J]. 中国药品标准,2018,19(3):191-195.
- [41] 车文军,沈珺,王燕芹,等. 静态顶空/气相色谱-质谱