

PVC/LDPE 复合包装中 13 种化学物的迁移及安全评估

罗任杰¹, 汪钰文², 黎永乐³, 林勤保¹

(1.暨南大学 包装工程研究所, 广东 珠海, 519070; 2.武汉轻工大学 机械工程学院, 武汉 430023;
3.深圳市计量质量检测研究院, 广东 深圳, 518116)

摘要: **目的** 利用超高效液相色谱-串联质谱法 (UPLC-MS/MS), 对 PVC/LDPE 复合硬片包装中 13 种化学物向葡萄糖酸钙锌口服溶液及其模拟液的迁移进行研究, 并进行安全性评估。 **方法** 配制体积分数为 0.6%, 1.25%, 2.5% 的乳酸溶液作为食品模拟液, 按照 GB 31604.1—2015 的要求进行迁移实验。将口服液原液、模拟液浸泡液经过滤后进样, 分别以 H-ESI+ 和 H-ESI- 模式进行定量分析, 并对结果采用毒理学关注阈值分析法 (TTC) 进行安全风险评估。 **结果** 口服液及其食品模拟物中的 13 种化学物在其对应浓度范围线性良好, R^2 均大于 0.99, 各个物质在 3 个浓度水平的加标回收率范围为 82.7%~120%, 相对标准偏差为 1.1%~11%; 各物质的迁移量均低于 GB 9685—2016、TTC 的规定限量及计算得到的理论允许迁移量。 **结论** 文中研究的检测方法可以灵敏、准确地测定葡萄糖酸钙锌口服溶液及其模拟液中 13 种目标化学物的迁移量。13 种化学物来源可分为有意添加的塑料添加剂、非有意添加物以及溶剂残留, 对其分别单独进行安全评估, 结果显示, 最大迁移量均低于限量要求, 且暴露量均低于 TTC 法计算出的最大日摄入量。

关键词: 口服液; PVC/LDPE 复合包装; 超高效液相色谱-三重四级杆质谱法; 迁移; 毒理学关注阈值; 食品药品安全

中图分类号: R927.2; TS202.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2021)17-0029-10

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2021.17.004

Migration of 13 Chemicals in PVC/LDPE Composite Packaging and Their Safety Assessment

LUO Ren-jie¹, WANG Yu-wen², LI Yong-le³, LIN Qin-bao¹

(1. Packaging Engineering Institute, Jinan University, Zhuhai 519070, China;
2. School of Mechanical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China;
3. Shenzhen Academy of Metrology & Quality Inspection, Shenzhen 518116, China)

ABSTRACT: The purpose of this paper is to study the migration of 13 chemicals from PVC/LDPE composite hard tablet into calcium zinc gluconate oral solution and its simulants by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and to assess their safety. Prepare lactic acid solution with volume fraction of 0.6%, 1.25% and 2.5% as food simulation solution, and conduct migration test according to the requirements of GB 31604.1—2015. The original oral solution and its simulants after immersion are filtered and injected. Quantitative analysis is carried out in

收稿日期: 2021-01-03

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1603204); 广东省动植物与食品进出口技术措施研究重点实验室开放课题 (IQT201804)

作者简介: 罗任杰 (1996—), 男, 暨南大学硕士生, 主攻食品与药品包装。

通信作者: 林勤保 (1968—), 男, 博士, 暨南大学研究员, 主要研究方向为食品与药品包装。

H-ESI+ and H-ESI- modes respectively. The results are assessed by means of threshold of toxicological concern (TTC). The 13 chemicals in oral solution and its food simulant have good linearity in their corresponding concentration range, R^2 is greater than 0.99, the spike-and-recovery range of each substance at three concentration levels are 82.7%-120%, and the relative standard deviation is 1.1%-11%. The migration amount of each substance is lower than the specified limit in GB 9685-2016 and TTC and the calculated theoretical allowable migration amount. The detection method studied in this paper can sensitively and accurately determine the migration of 13 target chemicals in calcium zinc gluconate oral solution and its simulants. The sources of 13 chemicals can be divided into intentionally added plastic additives, non-intentionally added substances and solvent residues. Their safety assessment is conducted separately. The results show that the maximum migration amount is lower than the limit requirements, and the exposure amount is lower than the maximum daily intake calculated by TTC method. Therefore, it is preliminarily considered that the safety risk is low.

KEY WORDS: oral solution; PVC/LDPE composite packaging; ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry method; migration; threshold of toxicological concern; food and drug safety

长期以来,药品安全问题都是全社会关注的热点和焦点。除了药品自身含有的添加成分^[1]外,药品包装材料中有毒有害物质向药品的迁移也是造成药品污染的重要途径之一。药品包装材料与其所包装药品有可能发生相互影响,包装材料可释出一些有害物质,从而损害机体组织^[2]。这些有毒有害物质主要来自树脂本身、材料单体、裂解物,以及塑料制品在制造过程中添加的稳定剂、增塑剂和着色剂等^[3]。另外,塑料包装被药品长期浸泡腐蚀可能导致脱片,这无疑又增加了风险物迁出的可能性。

除此之外,来自非有意添加物(Non intentionally added substance, NIAS)的安全风险也值得警惕。NIAS指所用物质残留的杂质,或制造过程中形成的反应中间体及分解产物和副反应产物^[4]。在药品中,包装中的迁出物可能会与药品中的活性成分及添加剂等发生相互作用。一方面,药品中的活性成分可能会发生降解或被吸附,导致有效成分含量降低而影响药品的疗效^[5];另一方面,药品中的活性成分或添加剂可能会导致包装中的风险物发生降解,这些降解产物的毒副作用也可能会给公众用药带来严重的安全隐患。

口服溶液包装中可能含有的目标化学物包括酰胺类、酯类、酸类、酚类和醛类共5类,其中以酯类和酰胺类目标化学物为主要成分,这些成分大多为塑料添加剂(包括增塑剂、紫外吸收剂和抗氧剂)。对于这些塑料添加剂,国内外已进行了一些相关的研究,包括邻苯二甲酸酯^[6-8]、脂肪酸酰胺^[9-10]、紫外吸收剂等^[11]。这些塑料添加剂可能会进入食品中产生安全问题,因此,针对这些风险物的化学检测方法也随之被建立起以进行定量的安全性分析。Liu等^[12]利用高效液相色谱-串联质谱联用在线固相萃取法测定了环境水样中的9种苯并三唑类紫外稳定剂;Lyu等^[13]通过气相色谱/质谱法对聚乙烯包装材料中脂肪酸酰胺及其衍生物进行了鉴定和定量;

Naumoska等^[14]采用超高效液相色谱-质谱联用技术(UHPLC-MS)测定了各类高分子材料中油酸酰胺的迁移;李舟等^[15]介绍了同时测定多种邻苯二甲酸酯的方法;张宪臣等^[16]结合微波辅助萃取法,利用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速测定了食品接触塑料制品中邻苯二甲酸酯及其他化学物;对于其他类别的物质,赵娇娇^[17],刘兰^[18],顾娟红^[19]等也分别建立了相应的方法来测定二十二烷酸、衣康酸与1-甲基-2-吡咯烷酮的含量。

文中研究是在已有的定性报告基础上继续进行定量分析。采用超高效液相色谱-串联质谱法技术(Ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry)准确地测定出PVC/LDPE复合硬片包装中口服溶液及其模拟液中13种酯类、酰胺类、酸类及紫外吸收剂的迁移含量。同时,结合TTC和Cramer分类,尝试对PVC/LDPE复合硬片包装口服溶液中的13种风险化学物进行安全风险评估,以期PVC/LDPE复合硬片包装口服液中风险化学物的安全风险评估提供借鉴和参考。

1 实验

1.1 仪器与试剂

主要仪器:超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用仪(UHPLC-MS/MS),Thermo ultimate 3000,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;电热鼓风干燥箱,DHG-9145A,上海一恒科技有限公司;电热恒温水浴震荡槽,DKZ,上海一恒科技有限公司;电子天平(准确度等级I),DQUINTIX224-1NC,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;专业实验室pH计,STARTER 5000,奥豪斯国际贸易(上海)有限公司。

主要试剂:供试试剂有乳酸,优级纯(G.R.),广东广试试剂科技有限公司;甲醇,色谱纯,(德国)默克股份两合公司;甲酸,分析纯,广东广试试剂科

技有限公司；葡萄糖酸钙锌口服溶液（批号 1810001，1904003，1807038），某制药有限公司；葡萄糖酸钙锌口服溶液空包装（批号 1902042，1809017，1804005），某制药有限公司；C18 固相萃取柱（尺寸为 5 mm × 2.1 mm，色谱填料粒径为 0.5 μm），沃特世科技（中国）有限公司；邻苯二甲酸二异丁酯（DIBP）（CAS No.84-69-5，纯度 99%），油酸酰胺（CAS No.301-02-0，纯度 70%），衣康酸（CAS No.97-65-4，纯度 99%），二十二酸（CAS No.112-85-6，纯度 85%），均购于麦格林试剂（上海）有限公司；对苯二甲酸二辛酯（DOTP）（CAS No.6422-86-2，纯度 97%），三苯基氧化膦（CAS No.791-28-6，纯度 98%），邻苯二甲酸二甲酯（DMP）（CAS No.84-69-5，纯度大于 99%），均购于阿拉丁试剂（上海）有限公司；2-羟基-4-正辛氧基二苯甲酮（紫外线吸收剂 UV-531）（CAS No.1843-05-6，纯度 99%），1-甲基-2-吡咯烷酮（CAS No.872-50-4，纯度 99%），三乙胺（CAS No.121-44-8，纯度大于 99%），均购于北京百灵威超精细材料有限公司；四乙二醇二甲基丙烯酸酯（EGDMA）（CAS No.109-17-1，纯度 90%），硬脂酰胺（CAS No.124-26-5，纯度 90%），壬二酸二（2-乙基己基）酯（CAS No.103-24-2，纯度 96%），均购于梯希爱（上海）化成工业发展有限公司；实验用水为屈臣氏蒸馏水。

1.2 方法

1.2.1 口服液前处理

按厂家实际生产工艺分别选取了 2018 年 7 月、

2018 年 10 月、2019 年 4 月生产的 3 个批次的葡萄糖酸钙锌口服溶液作为研究对象，批号分别为 1807038，1810001，1904003。口服溶液经 0.22 μm 有机膜过滤后每组取 3 个平行样。

1.2.2 迁移模拟物的确定

食品模拟物的选择应当考虑以下几个方面^[20]：模拟物应能反映食品的迁移特性；模拟物内迁移物的分析测试应简易可行；模拟物应能反映食品与包装材料的相互作用；模拟物应能反映迁移物在真实食品中的稳定性。基于以上原则，文中实验选择该葡萄糖酸钙锌口服溶液中的酸性主要成分乳酸作为食品模拟液。

1.2.3 目标物的确定

根据对该公司生产的聚氯乙烯和低密度聚乙烯液体药用复合硬片包装的葡萄糖酸钙锌口服溶液的定性分析，该口服溶液中可能来源于包装的污染物一共有 20 种，大多作为塑料添加剂而存在，按化学性质可分为酰胺类、酯类、酸类和酚类等。由于口服溶液具有酸性，因此部分酸性物质的响应不稳定，线性程度差，回收率不稳定。另外，在进行质谱方法优化过程中发现，一些醛类物质和酯类物质难以离子化，不适合采用液相方法。基于以上 2 种情况，最终选择 13 种化学物作为目标分析物，其质谱参数及定量离子见表 1。

1.2.4 迁移条件

按 GB 31604.1—2015^[21]进行迁移实验。分别量取 4.96，10.30，20.60 mL 乳酸，加蒸馏水稀释至 1000 mL，混匀，得到体积分数为 0.6%，1.25%，2.5%的

表 1 13 种目标化学物的质谱参数及定量离子
Tab.1 Parameters and quantitative ions of mass spectrometry of the 13 target chemicals

序号	名称	离子源模式	母离子(<i>m/z</i>)	子离子对 (<i>m/z</i>)	碰撞电压/V
1	油酸酰胺	H-ESI+	282.417	247.321/265.375	12.877/11.74
2	硬脂酰胺	H-ESI+	284	88.125/102.125	23.32/22.82
3	壬二酸二酯	H-ESI+	413	171.125/283.292	15.952/11.276
4	DMP	H-ESI+	195	163/190.726	53.694/55
5	DIBP	H-ESI+	301.088	240.238/245.071	17.85/14.81
6	DOTP	H-ESI+	413.212	295.208/381.083	26.23/5.8
7	EGDMA	H-ESI+	353	267.155/321	22.944/5.253
8	1-甲基-2-吡咯烷酮	H-ESI+	100	57.982/95.726	44.3/55
9	三乙胺	H-ESI+	102	58.042/74.125	21.68/15.4
10	衣康酸	H-ESI-	128.95	13.72/8.79	17.316/28.625
11	二十二酸	H-ESI-	339	163.196/182.958	28.547/36.592
12	三苯基氧化膦	H-ESI+	279.088	173.042/200.97	33.85/26.61
13	紫外吸收剂 UV531	H-ESI-	325.175	183.042/211.042	35.54/31.16

注：子离子对数据中，/前表示第 1 个子离子的质荷比，/后表示第 2 个子离子的质荷比；碰撞电压数据中，/前表示击碎第 1 个子离子所需的碰撞电压，/后表示击碎第 2 个子离子所需的碰撞电压

乳酸溶液。并按照标准要求用 1902042, 1809017, 1804005 等 3 个批次的口服液空包装盛装模拟液, 根据样品的实际使用情况选择迁移温度为 40 °C, 接触时间为 10 d, 并设置对应浓度的乳酸作为空白对照。模拟液经过 0.22 μm 滤膜过滤后用 UPLC-MS/MS 检测。

1.3 标准溶液配制

标准品储备液: 准确称取标准品二十二酸、衣康酸各 10 mg, 经 60 °C 水浴加热溶解 20 min, 用甲醇配置质量浓度为 100 mg/L 的标准溶液母液, 置于 0~5 °C 储存备用; 同时, 准确称取 10 种标准物各 1000 mg, 用甲醇配置质量浓度为 1000 mg/L 的标准溶液母液, 置于 0~5 °C 储存备用。另将上述储备液逐级稀释为 1 mg/L 的标准溶液, 用于质谱条件优化。

标准品工作液: 分别移取衣康酸和二十二酸标准品储备液各 1 mL 于 10 mL 容量瓶, 用体积分数为 1.25% 的乳酸水溶液配制成 0.1~10 mg/L 的标准品工作液, 经 0.22 μm 滤膜过滤, 储存温度为 0~5 °C, 储存期为 5 d。

混合标准品工作液: 准确移取余下 10 种标准品储备液各 1 mL 于 100 mL 容量瓶, 用体积分数为 1.25% 的乳酸水溶液配制成 0.02~10 mg/L 的混合标准工作溶液, 经 0.22 μm 滤膜过滤, 储存温度为 0~5 °C, 储存期为 5 d。

1.4 LC-MS/MS 条件

液相条件: ACQUITY UPLC BEH C18 液相色谱柱 (2.1 mm×50 mm, 1.8 μm), 柱温为 30 °C, 进样室温度为 20 °C; 进样量为 2 μL; 流速为 0.3 mL/min。在梯度洗脱程序中, 流动相 A 为甲醇溶液, 流动相 B 为一级水。当 0~1 min 时, 体积分数为 30% 的甲醇, 体积分数为 70% 的一级水保持 1 min; 当 1~1.5 min 时, 甲醇溶液的体积分数由 30% 升至 50%, 保持 1 min; 当 2.5~3 min 时, 甲醇溶液的体积分数由 50% 升至 90%, 保持 2 min; 当 5~5.5 min 时, 甲醇溶液的体积分数由 90% 降至 30%, 保持 1.5 min。

质谱条件: 离子源类型为 H-ESI+, 正电喷雾电压为 3500 V, 离子源温度为 200 °C, 离子传输管温度为 320 °C, 鞘气为 13 L/h, 辅助气为 3 L/h; 离子源类型为 H-ESI-, 正电喷雾电压为 2500 V, 离子源温度为 200 °C, 离子传输管温度为 320 °C, 鞘气为 13 L/h, 辅助气为 3 L/h。

1.5 药品中溶剂残留量的安全性评估

《中华人民共和国药典》2020 年版《0861 残留溶剂测定法》^[22]中规定, 药品中的残留溶剂指在原料药或辅料的生产及在制剂制备过程中使用的, 但在工艺过程中未能完全去除有机溶剂。在该标准中, 1-甲

基-2 吡咯烷酮属于第 2 类溶剂 (应当限制使用), 使用限度为 0.053%; 三乙胺为第 3 类溶剂 (药品 GMP 或其他质量要求限制使用), 使用限度为 0.5%。将规定限度转化为对应的限量, 得到 1-甲基-2 吡咯烷酮为 530 mg/kg, 三乙胺为 5000 mg/kg。

1.6 基于毒理学安全阈值法的安全性评估

毒理学评估阈值法 (Threshold of toxicological concern, TTC) 作为一种新的风险评估手段, 其基本观点是所有化学物质都有 1 个基于暴露量的安全阈值, 尽管该物质缺乏毒理学数据, 但当人体的暴露量低于该物质的 TTC 阈值时, 该物质对健康造成的危害可能性很低, 认为无需进行毒理学关注^[23-24]。TTC 法用于低暴露量化学物质的评估已被证实具有充分的科学性^[25], 国内外已有研究将 TTC 法应用于食品及食品接触材料的风险评估^[26-28]。

1.6.1 计算暴露量

化学物的暴露量按照美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出的每日估计摄入量 (EDI)^[29], 由式 (1) 计算得到。

$$EDI = M \times FI \times CF \quad (1)$$

式中: EDI 为每日摄入量 (mg/(人·d)); FI 为每人每日食物消费量 ((人·d)/kg), 依实际食用情况而定; M 为理论允许最大迁移量 (mg/kg), 由迁移试验得到; CF 为消费因子, 指与特定包装材料所接触的食品占食品总摄入量的百分数^[30]。

1.6.2 确定毒理学安全阈值

在应用 TTC 进行评估的过程中, 需确定未知因素的毒性等级^[31]。CRAMER 等^[32]建立的化学物质分类体系和分类流程, 按毒性大小将化学物划分为 CramerI, CramerII 和 CramerIII 等 3 类, 其中, 以 CramerIII 类物质毒性最高。

如果有足够的证据表明目标化学物不属于以下 4 个类别之一, 则认为分类是恰当的^[33]。否则, 除了化学结构外, 还需考虑体外试验结果以判断其基因遗传毒性。

1) TTC 数据库中充分涵盖的化合物 (如无机化学物、金属和有机物等化学物质);

2) 高效致癌物质 (黄曲霉毒素、氧化偶氮化合物、亚硝基化合物、联苯胺类);

3) 具有对 DNA 直接基因毒性的结构警示化学物质;

4) 乙酰胆碱酯酶抑制剂 (如有机磷化合物、氨基甲酸酯类)。

MUNRO 等^[34]通过研究 Cramer 与 TTC 关注阈值的关系, 对 3 个类别的 Cramer 物质建立对应的毒理学关注阈值, CramerI, CramerII, CramerIII 分别为每人每日的暴露量为 1800, 540, 90 μg。至于未知峰

的安全阈值，如果确定未知峰属于 TTC 的应用范围，可以使用 0.15 $\mu\text{g}/(\text{人}\cdot\text{d})$ 的最保守 TTC 安全阈值；如果可以确定未知峰不含基因毒性的警告结构，TTC 安全阈值可提高到 18 $\mu\text{g}/(\text{人}\cdot\text{d})$ ；如果能排除未知峰属于有机磷类物质，TTC 的安全阈值可提高到 180 $\mu\text{g}/(\text{人}\cdot\text{d})$ ；如果可以排除未知峰属于有机卤类物质，则 TTC 的安全阈值可提高到 540 $\mu\text{g}/(\text{人}\cdot\text{d})$ ^[28, 35]。

文中采用 Toxtree 平台中的 Cramer 决策树对 13 种目标物进行分类，同时结合上述原则对安全阈值进行确定，最终对 PVC/LDPE 葡萄糖酸钙锌口服液复合包装中 13 种化学物进行初步安全评估。

2 结果与分析

2.1 质谱条件优化

分别将 13 种目标分析物的单独标准品储备液配制成浓度为 1 mg/L 的标准液，以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速注入质谱仪，在正离子模式下进行扫描，确定目标化学物的分子离子、定性和定量离子，并优化质谱的各项参数，13 种酯类及酰胺类目标化学物质质谱参数优化结果见表 1。

2.2 检出限、线性范围和线性方程

由于所配混合标准溶液中衣康酸、二十二酸的浓度不能涵盖其线性范围，且受到储备液浓度的限制，因此分别配置 0.1~10 mg/L 的衣康酸、二十二酸标准品工作液在相同条件下进行实验。

在仪器正常工作条件下，以对照品质量浓度 (X) 为横坐标，峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归，得到 13 种待测化学物的检出限、定量限及线性方程。结果显示，该 13 种成分在相应的范围内线性关系良好，见表 2。

2.3 加标回收率及精密度

在体积分数为 1.25% 的空白乳酸模拟液中添加 13 种口服溶液中的目标化学物进行回收试验，并分别重复 3 次，进行精密度试验，结果见表 3。13 种分析物的加标回收率均在 80%~120%，且精密度在 1.0%~11.0%，说明该 13 种样品的加标回收率和精密度符合测试标准和方法学的验证要求。

2.4 口服液中目标物迁移的检测结果

由于葡萄糖酸钙锌口服溶液含有大量的无机盐，直接接入质谱仪会对其造成损害，因此，为了保护仪器，前 1 min 不连接质谱仪进行无机盐排除。在排盐过程中有 5 种非挥发性物质洗脱出峰，分别是对苯二甲酸二辛酯 (DOTP)、1-甲基-2-吡咯烷酮、三乙胺、衣康酸、壬二酸二酯，剩下的 8 种目标分析物的检测结果见表 4。13 种目标分析物在乳酸模拟物中的迁移结果见表 5。对比不同的包装批次发现，不同批次的包装迁出情况大致相同，其结果上的细微差异可能是由于包装的生产工艺、储存方式等因素。对于乳酸模拟物的迁移实验，3 种浓度的乳酸 pH 值在 3.3~3.7，变化较小，不会对目标化学物的迁移产生影响。由表 5

表 2 13 种目标化学物的线性方程、相关系数、检出限及定量限($n=3$)
Tab.2 Linear equations, correlation coefficients, limits of detection and limits of quantification of the 13 target chemicals ($n=3$)

物质	线性方程	线性范围/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	R^2	检出限/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	定量限/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
油酸酰胺	$Y=4.73\text{E}2X+3.8524\text{E}4$	20~1000	0.9985	5	20
硬脂酰胺	$Y=3.589\text{E}X+2.291\text{E}4$	500~10000	0.9915	300	500
壬二酸二酯	$Y=1.285\text{E}2X+5.811\text{E}2$	5~500	0.9910	2	5
DMP	$Y=2.0604\text{E}X+.361\text{E}3$	500~10000	0.9937	200	500
DIBP	$Y=1.595\text{E}3X+3.04\text{E}4$	50~1000	0.9961	20	50
DOTP	$Y=6.850\text{E}3X+9.5532\text{E}5$	20~1000	0.9930	10	20
EGDMA	$Y=2.142\text{E}X+7.91\text{E}2$	5~500	0.9910	2	5
1-甲基-2-吡咯烷酮	$Y=3.453\text{E}2X+1.516\text{E}4$	10~500	0.9989	5	10
三乙胺	$Y=1.6092\text{E}4X+7.45\text{E}3$	2~100	0.9951	1	2
衣康酸	$Y=8.39648\text{E}X+2.38845\text{E}4$	800~10000	0.99998	250	800
二十二酸	$Y=6.12\text{E}1X+7.516\text{E}5$	100~2000	0.9969	50	100
三苯基氧化膦	$Y=2.368\text{E}4X+3.244\text{E}5$	10~1000	0.9993	5	10
紫外线吸收剂 UV-531	$Y=2.404\text{E}3X+1.572\text{E}6$	20~1000	0.9996	5	20

注：X 表示质量浓度 (mg/kg)；Y 表示离子对峰面积

表 3 13 种目标化学物的加标回收率及精密度($n=3$)
Tab.3 Spike-and-recovery value and precision of 13 target chemicals ($n=3$)

物质名称	加标浓度/ ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	回收率/ %	RSD/%
油酸酰胺	0.05	83.8	7.8
	0.2	97.7	5.1
	1	100.6	7.4
硬脂酰胺	0.5	100.2	1.6
	5	106.1	7.3
	10	84.1	5.3
壬二酸二(2-乙基己基)酯	0.01	93.0	4.7
	0.05	112.6	8.5
	0.2	96.3	5.8
邻苯二甲酸二甲酯(DMP)	0.5	106.2	1.0
	2	111.5	1.7
	10	81.6	1.8
邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)	0.05	84.9	1.2
	0.5	97.0	3.2
	1	98.9	1.3
对苯二甲酸二辛酯(DOTP)	0.05	119.7	7.4
	0.5	82.3	4.4
	1	85.1	1.8
四乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)	0.02	107.2	2.3
	0.1	116.3	8.8
	0.5	99.8	8.5
1-甲基-2-吡咯烷酮	0.02	92.3	8.8
	0.1	109.5	3.8
	0.5	80.9	4.3
三乙胺	0.002	104.1	3.6
	0.05	102.4	7.2
	0.1	99.8	1.0
衣康酸	0.8	98.1	6.6
	2	100.3	4.6
	10	99.9	1.0
二十二酸	0.1	104.1	4.2
	0.5	91.5	2.8
	1	98.2	2.0
三苯基氧化膦	0.01	82.7	9.0
	0.2	115.7	10.9
	0.5	106.3	9.4
紫外吸收剂 UV-531	0.02	115.2	6.2
	0.2	110.0	1.5
	1	84.9	1.1

表 4 3 种不同批次口服溶液中 8 种目标化合物的迁移量
Tab.4 Migrations of 8 target analytes from three different batches of oral solutions

物质名称	迁移量/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		
	1807038	1810001	1904003
油酸酰胺	—	—	—
硬脂酰胺	0.227	0.215	0.216
DMP	—	—	—
DIBP	—	—	—
EGDMA	0.004	0.003	0.002
二十二酸	0.07	0.06	0.06
三苯基氧化膦	0.07	0.07	0.07
紫外吸收剂 UV-531	0.150	0.142	—

可知,三乙胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮的迁移结果分布较零散,这是由于在包装生产过程中溶剂的残留导致,溶剂残留具有随机性。最后,对口服液溶液的和乳酸模拟物的迁移结果进行比较发现,三苯基氧化膦和爽滑剂的迁移在真实药品和模拟物中存在一定的差异,三苯基氧化膦在乳酸模拟物中具有更大的迁移量。由表 4 可知,油酸酰胺未能在检出范围内检出,而在乳酸模拟物(表 5)中却有不同程度的检出,而硬脂酰胺则是在乳酸模拟物中下降了迁移量。产生这些现象的原因可能是口服溶液中某些物质对这 2 种爽滑剂的迁移产生了影响,也可能是活性物质与这两者发生了反应,对于这一点,需要进一步的探究。

以批次 1809017 的口服液包装向浓度为 1.25% 乳酸模拟物的迁移结果为例,对该款口服液包装的污染源进行分类比较,见图 1。在这些迁出物当中,有意添加成分(intentionally added substance, IAS)塑料添加剂占了大部分,包括爽滑剂油酸酰胺和硬脂酰胺、增塑剂 DMP 和 DIBP、紫外吸收剂 UV-531、交联剂 EGDMA 等。这些添加剂种类数目多,迁移量大,又难以避免,是药品包装安全关注的主要点。非有意添加物是另一个重要污染源,该试验中三苯基氧化膦和二十二酸检出的是非有意添加物。三苯基氧化膦是有机合成的中间体,常以医药中间体的形式存在;而二十二酸可能来源于山嵛酸甘油酯或其他山嵛酸基化合物的降解。非有意添加物的迁移量要比有意添加物的迁移量低,但并未低到可以忽视的水平,甚至三苯基氧化膦(见表 5)的迁移量比一些塑料添加剂更高,这表示口服液包装不只要关注有意添加物的风险,同时应警惕源自非有意添加物的风险。另外,表 5 中还检测到了 2 种用于包装生产的溶剂(三乙胺与 1-甲基-2-吡咯烷酮),这表明溶剂残留也是药品可能要面对的污染源之一。

表 5 3 种不同批次复合包装中 13 种化学物向不同浓度乳酸模拟液的迁移量
Tab.5 Migrations of 13 chemicals into lactic acid simulants with different concentrations from three different batches of composite packaging

物质名称	迁移量/(mg·L ⁻¹)								
	1804005			1809017			1902042		
	0.6%	1.25%	2.5%	0.6%	1.25%	2.5%	0.6%	1.25%	2.5%
油酸酰胺	—	—	—	—	0.44	0.43	0.32	0.29	0.39
硬脂酰胺	0.11	0.09	0.09	0.05	0.09	0.08	0.06	0.05	0.05
DMP	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DIBP	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DOTP	0.39	0.30	0.40	0.59	0.36	0.68	0.46	0.66	0.54
壬二酸二酯	0.03	0.04	0.01	—	0.02	0.01	0.04	0.04	0.01
EGDMA	0.13	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.02	—
1-甲基-2-吡咯烷酮	—	—	—	—	0.33	0.20	—	—	—
三乙胺	0.21	—	—	—	—	—	0.12	—	—
衣康酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—
二十二酸	0.2	0.07	0.07	0.07	0.05	0.06	0.002	0.01	0.01
三苯基氧化膦	0.15	0.15	0.14	0.14	0.15	0.15	0.17	0.18	0.15
紫外吸收剂 UV-531	—	—	—	0.21	—	0.24	—	—	—

注：0.6%，1.25%，2.5%分别表示不同体积分数的乳酸模拟液

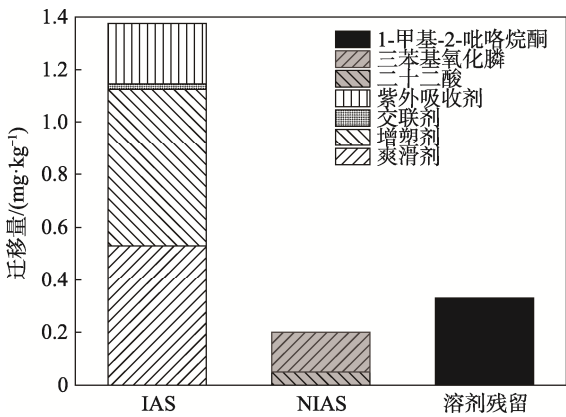


图 1 体积分数为 1.25%的乳酸模拟物中 1809017 批次包装迁出物的来源分类

Fig.1 Source classification of batch No.1809017 package migrants in lactic acid simulant with volume fraction of 1.25%

2.5 口服液包装的初步安全性评估

2.5.1 暴露评估

采用毒理学关注阈值分析方法（TTC）对 13 种风险物进行毒理学评估。将迁移试验得到的各目标风险物的最大迁移量代入式（1），计算得到暴露量的 EDI 值，结果见表 6。

M 取迁移试验得到的最大迁移量（mg/kg）；FI 取口服液说明书中成人每日最大摄入量 30 mL，折合质量 33 g；考虑到该 PVC/PE 复合片材基本只用于口服液包装，消费因子 CF 取最大值 1。

采用 Toxtree 平台中的 Cramer 决策树对所检测物质的毒性进行评估并分类，分类结果见表 6。其中，三苯基氧化膦属于有机磷，因此需进一步判断其毒性。三苯基氧化膦属于低毒性有机磷化合物，具有一定的神经毒性，但没有资料显示其具有遗传毒性，因此文中认为三苯基氧化膦是不具有基因毒性警告结构的有机磷化合物，对应的 TTC 安全阈值为 18 μg/(人·d)。

2.5.2 安全性评估

风险物的安全评估需要结合暴露量、有关限量及 Cramer 分类下的 TTC 理论安全阈值。PVC/LDPE 复合硬片包装口服溶液中 13 种风险物的安全性评估结果见表 6，其限量值参考了《中华人民共和国药典》^[22]、GB 9685—2016^[36]、EU10—2011^[4]。CramerI，CramerII，CramerIII 化合物的 TTC 阈值分别为 1.8，0.54，0.09 mg/(人·d)。该 PVC/LDPE 复合包装中 13 种风险物在口服溶液中的最大迁移量低于对应的限量，且暴露量均低于理论允许最大摄入量（EDI），因此，初步评估该 13 种化合物的安全风险较低。

表 6 13 种目标化学物的最大迁移量与法规限量及 TTC 限量的比较
Tab.6 Comparison of the maximum migration of 13 target chemicals with regulatory and TTC limits

物质名称	最大迁移量/ (mg·kg ⁻¹)	限量/(mg·kg ⁻¹)	CRAMER 分类	EDI 计算值/ (mg·人 ⁻¹ ·d ⁻¹)	TTC 安全阈值/ (mg·人 ⁻¹ ·d ⁻¹)
DMP	—	—	I	—	
DIBP	—	—	I	—	
DOTP	0.68	60	I	0.022	
壬二酸二酯	0.04	—	I	0.0013	1.8
EGDMA	0.13	—	I	0.043	(I 类)
三乙胺	0.21	5300	I	0.069	
衣康酸	—	—	I	—	
二十二酸	0.2	—	I	0.0066	
油酸酰胺	0.44	按生产需要适量使用	III	0.015	
硬酯酰胺	0.23	按生产需要适量使用	III	0.0076	
1-甲基-2-吡咯烷酮	0.33	530	III	0.011	0.09 (III 类)
紫外吸收剂 UV-531	0.24	6 SML(T)	III	0.0079	
三苯基氧化膦	0.64	—	III	0.0051	0.018 (有机磷化合物)

3 结语

采用超高效液相色谱-串联质谱法,对 PVC/LDPE 复合硬片包装中 13 种风险化学物向葡萄糖酸钙锌口服溶液及其模拟液的迁移进行了研究,并采用毒理学关注阈值分析法(TTC)对 13 种风险化学物进行了安全风险评估。对迁移结果进行比较发现,有意添加成分占有所有污染物的比例最大,是包装的首要关注点;非有意添加物也具有一定的迁移量,是另一个重要的污染物来源。另外,2 种用于包装生产用溶剂(三乙胺与 1-甲基-2-吡咯烷酮)的检出结果显示,溶剂残留也是药品安全的污染来源之一。安全性评估结果显示,PVC/LDPE 复合硬片包装向葡萄糖酸钙锌口服溶液迁移的 13 种风险物化学物,其最大迁移量均低于限量要求,且暴露量均低于 TTC 法计算出的最大日摄入量(EDI)。

参考文献:

- [1] 牛娜. 食品防腐剂检验检测技术的研究现状及进展[J]. 食品安全导刊, 2018(34): 68—70.
NIU Na. Research Status and Development of Food Preservative Testing Technology[J]. China Food Safety Magazine, 2018(34): 68—70.
- [2] 张芳艳, 赵欣欣, 余萍. 药品包装材料存在的问题及其对用药安全的影响[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 10—12.
- [3] 陈志锋, 潘健伟, 储晓刚, 等. 塑料食品包装材料中有害有害化学残留物及分析方法[J]. 食品与机械, 2006(2): 3—7.
CHEN Zhi-feng, PAN Jian-wei, CHU Xiao-gang, et al. Test and Analysis Methods for Chemical Contaminants in Plastic Food Packaging Materials[J]. Food & Machinery, 2006(2): 3—7.
- [4] EU 10/2011, Plastic Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food[S].
- [5] 张凯, 许淑文. 塑料包装材料对药品质量和安全性的影响[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 465—467.
ZHAN Kai, XU Shu-wen. Influence of Plastic Packaging Materials on Quality of Medicines[J]. Drugs & Clinic, 2013, 28(3): 465—467.
- [6] HAJI HARUNARASHID N Z I, LIM L H, HARUNSANI M H. Phthalate Sample Preparation Methods and Analysis in Food and Food Packaging: a Review[J]. Food Analytical Methods, 2017, 10(12): 3790—3814.
- [7] ARFAEINIA L, DOBARADARAN S, NASRZADEH F, et al. Phthalate Acid Esters (PAEs) in Highly Acidic Juice Packaged in Polyethylene Terephthalate (PET) Container: Occurrence, Migration and Estrogenic Activity-Associated Risk Assessment[J]. Microchemical Journal, 2020(155): 104719.
- [8] 徐向华, 丁卓平, 陶宁萍, 等. 邻苯二甲酸酯的安全

ZHANG Fang-yan, ZHAOXin-xin, YU Ping. Issues of Drug Packaging Materials and Influence on Drug Safety[J]. China Pharmaceuticals, 2012, 21(16): 10—12.

- 性及其在食品中的检测[J]. 现代科学仪器, 2008(3): 32—35.
- XU Xiang-hua, DING Zhuo-ping, TAO Ning-ping. Safety Evaluation of Phthalic Acid Esters and Its Determination in Food[J]. *Drugs & Clinic*, 2008(3): 32—35.
- [9] HALDEN R. Plastics and Health Risks[J]. *Annual Review of Public Health*, 2010(31): 179—194.
- [10] 郭长彬, 宋宏锐. 内源性睡眠诱导物质油酰胺的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2000(4): 68—72.
- GUO Chang-bin, SONG Hong. The Development of Oleamide-An Endogenous Sleep-Inducing Lipid[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2000(4): 68—72.
- [11] 王杰, 黎海华, 黎永乐, 等. 食品接触材料中紫外吸收剂迁移研究进展[J]. 广东化工, 2018, 45(2): 115—116.
- WANG Jie, LI Hai-hua, LI Yong-le, et al. Research Progress of Immigration for UV Absorbent in Food Contact Materials[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2018, 45(2): 115—116.
- [12] LIU R, RUAN T, WANG T, et al. Determination of Nine Benzotriazole UV Stabilizers in Environmental Water Samples by Automated On-Line Solid Phase Extraction Coupled with High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry[J]. *Talanta*, 2014(120): 158—166.
- [13] LYU G, WANG L, LIU J, et al. Method for Determination of Fatty Acid Amides in Polyethylene Packaging Materials-Gas Chromatography/Mass Spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2009, 1216(48): 8545—8548.
- [14] NAUMOSKA K, JUG U, METLIČAR V, et al. Oleamide, a Bioactive Compound, Unwittingly Introduced into the Human Body through Some Plastic Food/Beverages and Medicine Containers[J]. *Foods*, 2020(9): 549.
- [15] 李舟, 蔡小军, 向铮. GC-MS 同时测定药品及其包装中 16 种邻苯二甲酸酯类化合物[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(2): 106—109.
- LI Zhou, CAI Xiao-jun, XIANG Zheng. GC—MS Method for Determination of 16 Kinds of PAEs in Drugs and its Packaging Materials[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2018, 48(2): 106—109.
- [16] 张宪臣, 张朋杰, 时成玉, 等. 微波辅助萃取-超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法快速测定食品接触塑料制品中 48 种污染物残留[J]. 色谱, 2018, 36(7): 634—642.
- ZHANG Xian-chen, ZHANG Peng-jie, SHI Cheng-yu, et al. Rapid Determination of 48 Contaminant Residues in Food Contact Plastic Products by Ultra Performance Liquid Chromatography Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry Coupled with Microwave-assisted Extraction[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2018, 36(7): 634—642.
- [17] 赵娇娇, 刘静, 周益峰. 气相色谱法测定二十二烷酸含量[J]. 中国计量学院学报, 2015, 26(4): 458—461.
- ZHAO Jiao-jiao, LIU Jing, ZHOU Yi-feng. Determination of Behenic Acid by Gas Chromatography (GC)[J]. *Journal of China Jiliang University*, 2015, 26(4): 458—461.
- [18] 刘兰, 黄筱萍, 熊大维, 等. 利用高效液相色谱法同时测定土曲霉发酵液中衣康酸及残糖[J]. 江西科学, 2014, 32(6): 865—868.
- LIU Lan, HUANG Xiao-ping, XIONG Da-wei, et al. Simultaneous Determination of Itaconic Acid and Saccharides in Itaconic Acid Fermentation Broth of *Aspergillus Terreus* by High Performance Liquid Chromatography[J]. *Jiangxi Science*, 2014, 32(6): 865—868.
- [19] 顾娟红, 周佳, 钱凯, 等. 高效液相色谱法测定纺织品中的 N,N-二甲基乙酰胺以及 1-甲基-2-吡咯烷酮[J]. 印染助剂, 2018, 35(7): 61—64.
- GU Juan-hong, ZHOU Jia, QIAN Kai, et al. Determination of N,N-dimethylacetamide and 1-methyl-2-pyrrolidinone in Textiles by High Performance Liquid Chromatography[J]. *Textile Printing and Dyeing Additive*, 2018, 35(7): 61—64.
- [20] 李挥, 墨伟, 范斌, 等. 食品包装材料迁移试验方法和食品模拟物选择[J]. 塑料助剂, 2008(2): 13—17.
- LI Hui, MO Wei, FAN Bin, et al. Migration Test of Plastics Packaging Materials and Selection of Food Simulants[J]. *Plastic Additives*, 2008(2): 13—17.
- [21] GB 31604.1—2015, 食品安全国家标准食品接触材料及制品迁移试验通则[S].
- GB 31604.1—2015, National Standard for Food Safety: General Rules for Food Contact Material and Product Migration Test[S].
- [22] 国家药典委员会.《中国药典》2020 版《0861 残留溶剂测定法》[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 116—120.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition, Determination of Residual Solvents 0861[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 116—120.
- [23] KOSTER, RENNEN, LEEMAN, et al. A Novel Safety Assessment Strategy for Non-Intentionally Added Substances (NIAS) in Carton Food Contact Materials[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2014, 31(3): 422—443.
- [24] SANDER K, ALAN R B, RICHARD C, et al. Application of the TTC Concept to Unknown Substances Found in Analysis of Foods[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(8): 1643—1660.
- [25] DEWHURST I, RENWICK A G. Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Challenges and approaches[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, 65(1): 168—177.

- [26] 陈燕芬. PVC 密封圈中 ESBO 的迁移研究和 TTC 安全评估方法的初步建立[D]. 广州: 暨南大学, 2015: 39—40.
- Chen Yan-fen. Migration of the Epoxidized Soybean Oil from PVC Gaskets and Establishment of Threshold of Toxicological Concern[D]. Guangzhou: Jinan University, 2015: 39—40.
- [27] LINDA R, ROSITSA S, FALKO P, et al. Testing the Thresholds of Toxicological Concern Values Using a New Database for Food-Related Substances[J]. Toxicology Letters, 2019(314): 117—123.
- [28] 李克亚, 胡长鹰, 钟怀宁, 等. 食品包装纸中的饱和烃矿物油向食品模拟物 Tenax 的迁移和安全评估[J]. 现代食品科技, 2016, 32(2): 302—308.
- LI Ke-ya, HU Chang-ying, ZHONG Huai-ning, et al. Migration and Safety Assessment of Mineral Oil Saturated Hydrocarbons from Food Packaging Paper Into-Tenax[J]. Modern Food Science & Technology, 2016, 32(2): 302—308.
- [29] NERIN C, ALFARO P, AZNAR M, et al. The Challenge of Identifying Non-Intentionally Added Substances from Food Packaging Materials: aReview[J]. Analytica Chimica Acta, 2013(775): 14—24.
- [30] FDA-2020-D-1925, Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations[S].
- [31] BAL-PRICE A, CROFTON K M, LEIST M, et al. International Stakeholder NETwork (ISTNET): Creating a Developmental Neurotoxicity (DNT) Testing Road Map for Regulatory Purposes[J]. Archives of Toxicology, 2015, 89(2): 269—287.
- [32] CRAMER G M, FORD R A, HALL R L. Estimation of Toxic Hazard-A Decision Tree Approach[J]. Food and Cosmetics Toxicology, 1976, 16(3): 255—276.
- [33] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment[Z]. Part D: Framework for Exposure Assessment, 2016.
- [34] MUNRO I C, FORD R A, KENNEPOHL E, et al. Correlation of Structural Class with No-Observed-Effect Levels: a Proposal for Establishing a Threshold of Concern[J]. Food and Chemical Toxicology, 1996, 34(9): 829—867.
- [35] RENNEN M A J, KOSTER S, KRUL C A M, et al. Application of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Concept to the Safety Assessment of Chemically Complex Food Matrices[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(4): 933—940.
- [36] GB 9685—2016, 食品安全国家标准食品接触材料及制品用添加剂使用标准[S].
- GB 9685—2016, National Standard of Food Safety for the Use of Additives in Food Contact Materials and Product[S].