

# 药用铝箔中可挥发性残留物的测定及来源研究

李颖, 尹光, 赵霞\*, 肖新月\* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 分析研究市售药用铝箔中可挥发性残留物的含量及其来源, 探索相应改进策略。方法: 建立顶空气相色谱分析外标法, 并对33批药用铝箔样品中可挥发性残留物含量进行测定。结果: 药用铝箔中直接添加类可挥发性残留物包含异丙醇和乙二醇乙醚, 其对应的检出含量分别为0.03~1.49 mg/m<sup>2</sup>和0.02~0.36 mg/m<sup>2</sup>, 均<0.50 mg/m<sup>2</sup>。反应生成的可挥发性残留物包含丙酮、甲醇、乙醇、异丁醇和正丁醇, 其中丙酮的检出含量为0.01~0.04 mg/m<sup>2</sup>, 推测可能来源于油墨中稀释剂异丙醇的高温氧化; 其他醇类物质的检出含量范围0.01~9.78 mg/m<sup>2</sup>, 由生产工艺推测, 其来源是保护层形成过程中氨基树脂的交联反应产物。结论: 市售药用铝箔整体质量参差不齐。控制保护层原料的选择和生产工艺是改善甲醇、异丁醇和正丁醇残留偏高的较优方法。

**关键词:** 药用铝箔; 可挥发性残留物; 顶空气相色谱法; 挥发物测定; 药品包装材料

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0921-13

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.010

## Determination and Source Research of Volatile Residues in Medicinal Aluminum Foil

Li Ying, Yin Guang, Zhao Xia\*, Xiao Xinyue\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To analyze and study the content and source of volatile residues in commercially available medicinal aluminum foil and explore corresponding improvement strategies. **Methods:** An external standard method for headspace gas chromatography was established and the content of volatile residues in 33 batches of medicinal aluminum foil samples was determined. **Results:** The direct-added volatile residues in medicinal aluminum foil include isopropanol and ethyl glycol ether, and their corresponding contents detected are 0.03-1.49 mg/m<sup>2</sup> and 0.02-0.36 mg/m<sup>2</sup>, both of which are less than 0.50 mg/m<sup>2</sup>. The volatile residues produced by the reaction include acetone, methanol, ethanol, isobutanol and n-butanol. The content detected from acetone is 0.01-0.04 mg/m<sup>2</sup>, which may derive from the high temperature oxidation of isopropanol, the diluent in the ink. The content detected from the other alcohols ranges from 0.01 to 9.78 mg/m<sup>2</sup>. It is inferred from the production process that the residues come from the cross-linking reaction of the amino resin during the formation of the protective layer. **Conclusion:** The quality of commercially available medicinal aluminum foil remains different. Controlling the raw material selection and production process of the protective layer are good

作者简介: 李颖 Tel: (010) 67095095; E-mail: liyingbit@nifdc.org.cn

通信作者: 赵霞 Tel: (010) 67095110; E-mail: rayradix@126.com

肖新月 Tel: (010) 67095721; E-mail: xiaoxy@nifdc.org.cn

ways to decrease the residual high levels of methanol, isobutanol and n-butanol.

**Keywords:** medicinal aluminum foil; volatile residues; headspace gas chromatography; determination of volatile substances; pharmaceutical packaging materials

药用铝箔，亦称泡罩包装用铝箔，它是由铝箔基材、印刷层、保护层和黏合层组成<sup>[1-2]</sup>。其与吸塑成型后的透明塑料硬片黏合，即形成独立的密封包装，可用于片剂、丸剂、胶囊等固体药品的包装<sup>[3-4]</sup>。采用凹版印刷技术及辊涂法在药用铝箔的一面印制文字或图案，随后涂布保护层（由Over Print涂料构成，简称OP保护剂），可防止表面油墨脱落并提高铝箔抗侵蚀能力<sup>[5]</sup>；在铝箔的另一面涂布黏合层（原料为Vinyl Chloride胶黏剂，简称VC胶黏剂），用于药用硬片热合，以达到密封药品的目的<sup>[6]</sup>。

药用铝箔的黏合层和保护层在生产过程中，除对应成膜材料外，还需要添加多种助剂，以完成膜层在铝箔表面的涂覆<sup>[5,7]</sup>。其中，保护层通常由2种或2种以上树脂在涂覆过程中发生交联反应而形成，在此过程中会产生小分子的交联副产物。后续工艺中需要采用一定高温的干燥工艺以除去残留助剂和小分子<sup>[3,8]</sup>。然而，各种可挥发物质将会不可避免地在成型的药用铝箔中有所残留。挥发物的残留，存在包装药品后污染药品的可能性。在现行《国家药包材标准》中药用铝箔（YBB00152002-

2015）仅对“挥发物”的总含量作了规定，而未对残留物的种类和其相应限度加以限定<sup>[9]</sup>。

本研究测定了市售33批药用铝箔中的可挥发性残留物，将其归类并进行了来源分析。所得结果可为药用铝箔的标准提高和质量安全控制提供参考。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Agilent 7890A气相色谱仪和顶空进样器（安捷伦科技公司）；电子天平（精度0.1 mg，特勒-托利多公司）。

### 1.2 试剂

丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、乙酸正丙酯、乙酸异丁酯、正丙醇、乙酸丁酯、异丁醇、正丁醇、乙二醇乙醚（纯度均>99.0%，均为阿拉丁试剂公司），苯、甲苯、乙苯、对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯（均为色谱纯）。

N,N-二甲基甲酰胺（色谱纯，天地公司）。

### 1.3 样品

收集国内23个厂家的市售药用铝箔样品共33批，具体信息详见表1。

表1 33批样品信息

编号	样品名称	生产企业编号	批号
1	药用铝箔	A	A1910017
2	药用铝箔	A	B1912033
3	药用铝箔	A	B1912038
4	药用铝箔	B	190801-08
5	药用铝箔	B	190819-03
6	药用铝箔	C	L43191210
7	药用铝箔	D	L91212110
8	药用铝箔	D	PTP2019070045
9	药用铝箔	F	19-11-071

续表 1

编号	样品名称	生产企业编号	批号
10	药用铝箔	G	201911334
11	药用铝箔	H	YB2001068
12	药用铝箔	I	19101715
13	药用铝箔	J	202001093
14	药用铝箔	J	201909022
15	药用铝箔	K	D20200204-39
16	药用铝箔	L	19B1162
17	药用铝箔	L	PTP2019070530
18	药用铝箔	M	190902B24-047
19	药用铝箔	N	20190928
20	药用铝箔	O	20191220
21	药用铝箔	P	C2019110852
22	药用铝箔	P	C2019120291
23	药用铝箔	P	C2019120563
24	药用铝箔	Q	200316061
25	药用铝箔	R	P1912242
26	药用铝箔	S	19101002
27	药用铝箔	T	190404
28	药用铝箔	U	201911059P
29	药用铝箔	V	L 170313-3
30	药用铝箔	W	PTP20200115-9
31	药用铝箔	X	20190809
32	药用铝箔	Y	20051401
33	药用铝箔	Z	1903150202

## 2 方法与结果

### 2.1 试验方法

参照《国家药包材标准》包装材料溶剂残留量测定法(YBB00312004-2015),定量测定方法选用外标法进行测定<sup>[9]</sup>。

#### 2.1.1 对照品溶液配制

精密量取丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、乙酸正丙酯、乙酸异丁酯、正丙醇、乙酸丁酯、异丁醇、正丁醇、乙二醇乙醚各约0.5 g,置1 L量瓶中,加N,N-二甲基甲酰胺定容,即得混合对照品溶液1,其中各成分浓度见表2。

表2 混合对照品溶液1中各成分浓度

成分	浓度 / (mg/mL)
丙酮	0.4842
乙酸甲酯	0.4852
乙酸乙酯	0.4904
甲醇	0.4896
异丙醇	0.4983
乙醇	0.4974
乙酸正丙酯	0.4888
乙酸异丁酯	0.4913
正丙醇	0.5097
乙酸丁酯	0.5051
异丁醇	0.5083
正丁醇	0.5020
乙二醇乙醚	0.5277

精密量取苯、甲苯、乙苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯各约10 mg, 置1 L量瓶中, 加N,N-二甲基甲酰胺定容, 即得混合对照品溶液2, 其中各成分浓度见表3。

表3 混合对照品溶液2中各成分浓度

溶剂	浓度 (μg/mL)
苯	9.8
甲苯	10.0
乙苯	10.2
对二甲苯	9.3
间二甲苯	10.4
邻二甲苯	10.2

### 2.1.2 供试品制备

每批次样品各取300 cm<sup>2</sup>, 将样品裁成约10 mm × 30 mm的片条, 装入20 mL顶空瓶中, 加盖密封。

### 2.1.3 气相色谱条件

色谱柱: HP-INNOWAX (60 m × 0.25 mm,

0.50 μm); 载气: 高纯N<sub>2</sub>; 载气流速: 0.8 mL/min; 进样口: 温度260 °C, 进样量: 1 μL, 分流比60:1; 柱温: 65 °C保持12 min, 10 °C/min升温到150 °C, 保持10 min, 100 °C/min升温到250 °C, 保持2 min, 火焰检测器温度: 290 °C。顶空条件: 顶空温度100 °C; 样品平衡时间: 60 min; 进样体

积: 1 mL。

#### 2.1.4 线性关系和检出限

分别取“2.1.1”项制备的混合对照品溶液1和2适量,用N,N-二甲基甲酰胺逐级稀释配制系列梯度浓度的对照品溶液。按“2.1.3”项条件测定峰

面积,用峰面积( $y$ )对分析物质量浓度( $x$ )进行线性回归,绘制标准曲线,得到回归方程和相关系数( $r$ ),并且逐一稀释分析物浓度,以信噪比 $S/N \geq 3$ 对应的最低浓度为检测限,以信噪比 $S/N \geq 10$ 对应的最低浓度为定量限,结果见表4。

表4 混合对照品溶液1和2的线性结果以及检出限和定量限

待测成分	回归方程	$r$	线性范围/(mg/mL)	定量限/( $\mu$ g/mL)	检出限/( $\mu$ g/mL)
丙酮	$y=107.820x+9.202$	0.9992	0.045~8.994	38.7	4.8
乙酸甲酯	$y=68.598x+3.054$	0.9993	0.049~10.108	48.5	19.4
乙酸乙酯	$y=97.335x+3.025$	0.9997	0.049~10.148	49.0	19.6
甲醇	$y=79.073x-8.990$	0.9987	0.049~10.108	49.0	19.6
异丙醇	$y=123.580x-11.552$	0.9990	0.050~10.148	50.0	10.0
乙醇	$y=115.760x-11.779$	0.9989	0.050~10.104	50.0	9.9
乙酸正丙酯	$y=125.650x+1.849$	0.9999	0.049~10.104	48.9	9.8
乙酸异丁酯	$y=143.200x+0.588$	0.9999	0.049~10.232	49.1	9.8
正丙醇	$y=140.120x-11.966$	0.9993	0.051~10.232	51.0	10.2
乙酸丁酯	$y=136.480x-0.493$	1.0000	0.051~10.188	50.8	10.1
异丁醇	$y=152.910x-11.700$	0.9994	0.050~10.188	50.2	10.2
正丁醇	$y=140.000x-9.404$	0.9996	0.050~10.108	50.2	5.0
乙二醇乙醚	$y=88.529x-28.072$	0.9958	0.058~11.669	52.8	10.6
苯	$y=1321.414x-0.859$	1.0000	0.008~0.521	4.2	2.1
甲苯	$y=1303.928x-0.798$	1.0000	0.008~0.491	3.9	2.0
乙苯	$y=1294.886x-0.605$	1.0000	0.008~0.525	4.2	2.1
对二甲苯	$y=1297.553x-0.595$	1.0000	0.008~0.492	3.9	2.0
间二甲苯	$y=1295.090x-0.646$	1.0000	0.008~0.527	4.2	2.1
邻二甲苯	$y=1301.987x-0.653$	1.0000	0.008~0.507	4.1	2.0

#### 2.1.5 回收率试验

取药用铝箔300 cm<sup>2</sup>,将样品裁成约10 mm × 30 mm的片条,装入20 mL顶空瓶中,放入烘箱内100 ℃,烘24 h,冷却后,精密加入适量对照品溶液,同法制备6份样品,再按“2.1.3”项下

色谱条件进样测定,结果混合对照品溶液1中各种物质回收率为96.91%~113.16%,RSD为2.30%~5.05%;混合对照品溶液2中各种物质回收率为101.13%~101.42%,RSD为1.36%~1.60%;结果见表5。

表5 回收率试验结果 ( $n=6$ )

待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%	待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
丙酮	48.42	46.78	96.61	96.91	3.02	异丁醇	50.83	57.91	113.93	111.57	2.30
	48.42	47.30	97.68				50.83	55.91	109.99		
	48.42	44.66	92.23				50.83	55.53	109.26		
	48.42	46.88	96.81				50.83	56.68	111.51		
	48.42	46.85	96.75				50.83	55.58	109.35		
	48.42	49.10	101.40				50.83	58.65	115.39		
乙酸甲酯	48.52	46.43	95.70	97.22	3.99	正丁醇	50.20	57.30	114.14	113.16	2.57
	48.52	47.27	97.42				50.20	55.59	110.73		
	48.52	45.37	93.50				50.20	55.61	110.79		
	48.52	46.45	95.74				50.20	58.77	117.08		
	48.52	46.69	96.23				50.20	55.43	110.41		
	48.52	50.80	104.71				50.20	58.14	115.81		
乙酸乙酯	49.04	49.41	100.75	101.22	3.87	乙二醇乙醚	52.77	58.63	111.11	110.93	3.55
	49.04	48.96	99.84				52.77	56.89	107.80		
	49.04	47.98	97.83				52.77	56.60	107.26		
	49.04	49.49	100.92				52.77	59.35	112.46		
	49.04	48.60	99.11				52.77	57.55	109.05		
	49.04	53.40	108.88				52.77	62.20	117.88		
甲醇	48.96	56.22	114.83	112.92	3.78	苯	50.45	50.63	100.35	101.13	1.36
	48.96	55.04	112.42				50.45	51.51	102.10		

续表 5

待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%	待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
异丙醇	48.96	51.59	105.38	109.83	3.66	甲苯	50.45	51.25	101.58	101.32	1.42
	48.96	56.33	115.05								
	48.96	54.80	111.93								
	48.96	57.72	117.88								
	49.83	54.35	109.07								
乙醇	49.83	52.45	105.26	109.76	2.94	乙苯	49.96	50.39	100.66	101.40	1.51
	49.83	53.32	107.00								
	49.83	54.86	110.09								
	49.83	55.12	110.62								
	49.83	58.27	116.93								
乙酸正丙酯	49.74	54.67	109.91	103.25	3.47	对二甲苯	49.96	50.39	100.86	101.39	1.51
	49.74	54.44	109.45								
	49.74	51.91	104.36								
	49.74	56.62	113.83								
	49.74	54.17	108.90								
	49.74	55.77	112.11				49.96	49.67	99.43		
	48.88	51.04	104.42								
	48.88	49.93	102.14								
	48.88	47.80	97.79								
	48.88	51.75	105.87								

续表 5

待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%	待测成分	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
乙酸异丁酯	48.88	49.55	101.38	106.46	5.05	间二甲苯	50.12	49.84	99.44	101.42	1.50
	48.88	52.74	107.90								
	49.13	52.53	106.93								
	49.13	51.04	103.89								
	49.13	49.43	100.61								
	49.13	53.10	108.08								
	49.13	50.75	103.29								
	49.13	54.11	110.14								
	50.97	53.27	104.50								
	50.97	50.97	100.00								
正丙醇	50.97	50.22	98.54	101.20	3.06	邻二甲苯	51.83	52.30	100.91	101.41	1.60
	50.97	50.51	99.09								
	50.97	50.62	99.32								
	50.97	53.89	105.74								
	50.51	54.38	107.66								
	50.51	52.77	104.48								
	50.51	51.63	102.21								
	50.51	55.04	108.98								
	50.51	52.51	103.95								
	50.51	57.28	113.39								
乙酸丁酯	50.51	54.38	107.66	106.78	3.83		51.83	52.93	102.11		
	50.97	50.22	98.54								
	50.97	50.51	99.09								
	50.97	50.62	99.32								
	50.97	53.89	105.74								
	50.51	54.38	107.66								
	50.51	52.77	104.48								
	50.51	51.63	102.21								
	50.51	55.04	108.98								
	50.51	52.51	103.95								



2.1.6 精密度

取“2.1.1”项下的混合对照品溶液1和2适量，各6份，按“2.1.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果混合对照品溶液1和2中各种物质峰面积的RSD见表6，表明仪器精密度良好。

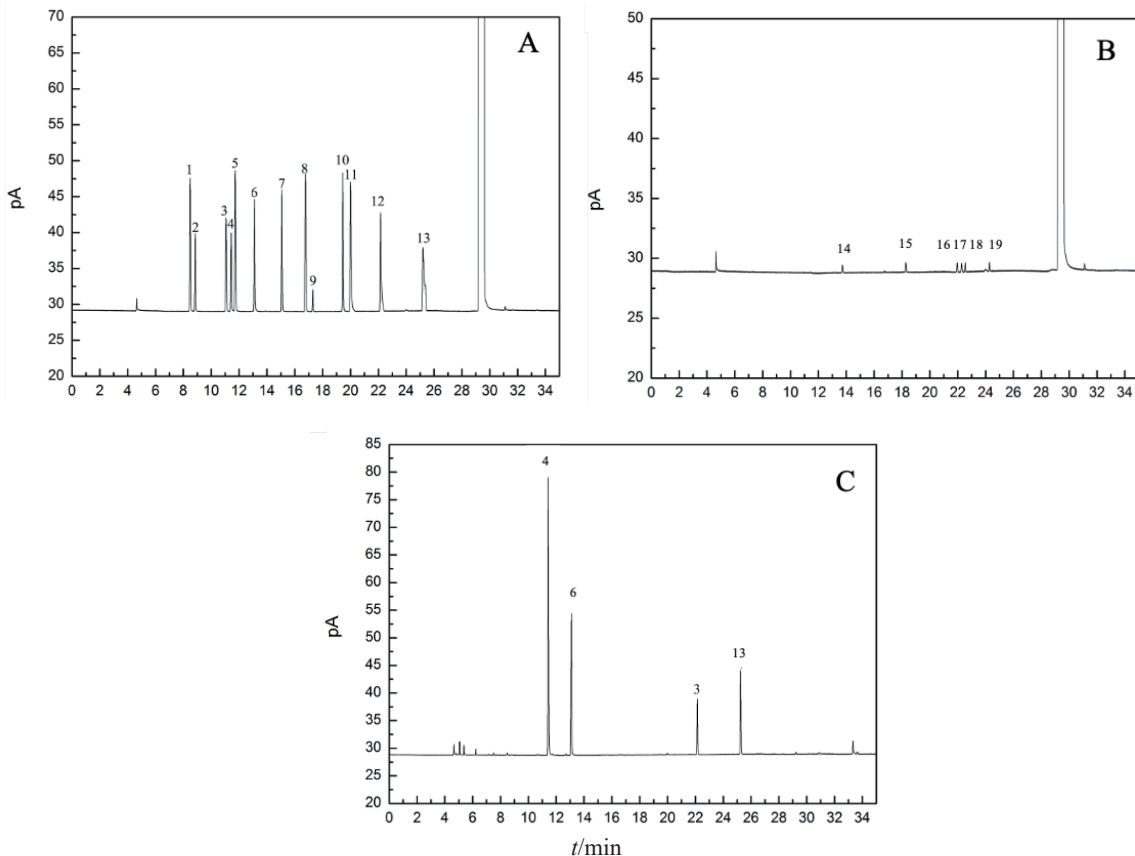
2.2 药用铝箔中可挥发性残留物测定结果

2.2.1 顶空气相色谱结果

混合对照品1和2以及典型的供试品溶液色谱图结果见图1。

表6 精密度试验结果 (n=6)

待测成分	峰面积 RSD/%	待测成分	峰面积 RSD/%	待测成分	峰面积 RSD/%
丙酮	1.76	乙酸异丁酯	2.26	苯	1.96
乙酸甲酯	1.56	正丙醇	2.70	甲苯	1.65
乙酸乙酯	1.65	乙酸丁酯	2.53	乙苯	2.84
甲醇	1.64	异丁醇	3.07	对二甲苯	2.95
异丙醇	2.04	正丁醇	3.34	间二甲苯	2.83
乙醇	1.78	乙二醇乙醚	3.26	邻二甲苯	2.52
乙酸正丙酯	1.91				



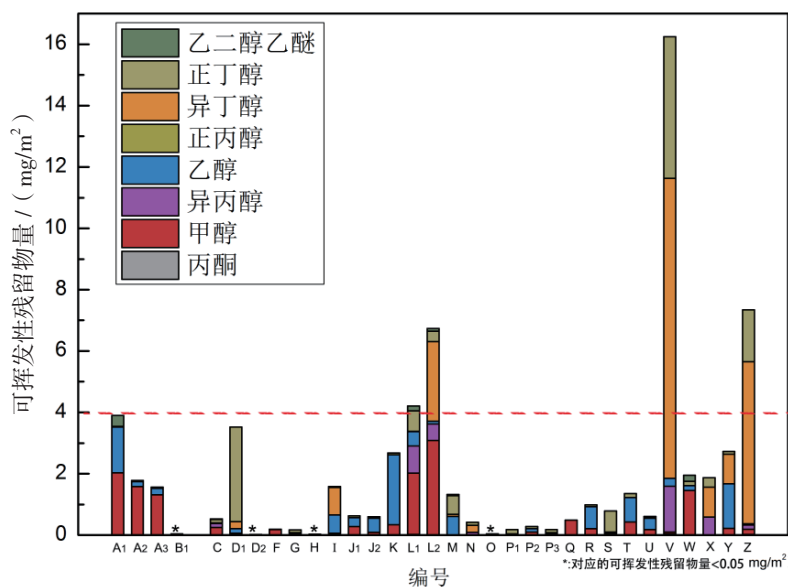
1. 丙酮; 2. 乙酸甲酯; 3. 乙酸乙酯; 4. 甲醇; 5. 异丙醇; 6. 乙醇; 7. 乙酸正丙酯; 8. 乙酸异丁酯; 9. 正丙醇; 10. 乙酸丁酯; 11. 异丁醇; 12. 正丁醇; 13. 乙二醇乙醚; 14. 苯; 15. 甲苯; 16. 乙苯; 17. 对二甲苯; 18. 间二甲苯; 19. 邻二甲苯。

图1 混合对照品溶液1(A)、混合对照品溶液2(B)和典型样品(C)的气相色谱图

## 2.2.2 可挥发性残留物结果统计

经外标法测定和计算后,以单位面积产生的可挥发性残留物质量为计量单位,33批样品均未检出苯类残留物,而对应的可挥发性残留物测定结果汇总见图2和表7。其中可挥发性残留物总

含量 $<4\text{ mg/m}^2$  [《药用铝箔》(YBB00152002-2015)中“挥发物”的总含量限度值]的样品总共有29批,其中1批(编号为B<sub>2</sub>)未检出可挥发性残留物;另外4批总含量均大于 $4\text{ mg/m}^2$ ,其中最高可达 $16.25\text{ mg/m}^2$ 。



注: \* 表示对应的可挥发性残留物量 $<0.05\text{ mg/m}^2$ 。

图2 33批样品的可挥发性残留物的测定结果

表7 33批药用铝箔的可挥发性残留物检出情况

单位:  $\text{mg/m}^2$

编号	丙酮	甲醇	异丙醇	乙醇	正丙醇	异丁醇	正丁醇	乙二醇乙醚	可挥发性残留物总含量
B <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	0.02	-	0.02
H	-	-	-	-	-	-	0.03	-	0.03
B <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	0.04	-	0.04
O	-	-	-	-	-	-	0.04	-	0.04
G	-	0.03	-	0.05	-	-	0.09	-	0.16
P <sub>1</sub>	0.02	0.02	-	-	-	-	0.14	-	0.18
P <sub>3</sub>	0.01	0.04	-	0.03	-	-	0.10	-	0.18
F	-	0.18	-	-	-	-	0.01	-	0.20
P <sub>2</sub>	-	0.10	-	0.11	-	-	0.07	-	0.28
N	-	-	0.09	-	-	0.23	0.10	-	0.43
Q	-	0.49	-	-	-	-	-	-	0.49

续表7

编号	丙酮	甲醇	异丙醇	乙醇	正丙醇	异丁醇	正丁醇	乙二醇乙醚	可挥发性残留物总含量
C	-	0.25	0.13	0.02	-	-	0.11	0.02	0.54
J <sub>2</sub>	-	0.09	-	0.46	-	-	0.05	-	0.60
U	-	0.18	-	0.37	0.03	-	0.03	-	0.60
J <sub>1</sub>	-	0.28	-	0.29	-	-	0.06	-	0.64
S	-	0.05	-	0.05	-	-	0.69	-	0.79
R	-	0.21	-	0.72	-	-	0.06	-	0.99
M	-	-	-	0.61	-	0.07	0.61	0.04	1.34
T	-	0.43	-	0.80	-	-	0.12	-	1.35
A <sub>3</sub>	-	1.32	-	0.20	-	-	-	0.04	1.56
I	-	0.03	0.03	0.60	-	0.89	0.03	-	1.58
A <sub>2</sub>	-	1.58	-	0.16	-	-	-	0.04	1.78
X	0.01	-	0.58	-	-	0.97	0.31	-	1.88
W	-	1.45	-	0.16	-	-	0.14	0.20	2.30
K	-	0.34	-	2.28	-	-	0.06	-	2.69
Y	-	0.22	-	1.45	-	0.97	0.09	-	2.74
D <sub>1</sub>	-	0.06	-	0.15	-	0.23	3.08	-	3.52
A <sub>1</sub>	-	2.03	-	1.49	-	-	0.02	0.36	3.89
L <sub>1</sub>	0.02	2.00	0.89	0.46	-	0.01	0.67	0.16	4.21
L <sub>2</sub>	0.01	3.08	0.53	0.09	-	2.60	0.34	0.08	6.72
Z	0.02	0.17	0.14	0.04	-	5.28	1.70	-	7.35
V	0.04	0.06	1.49	0.26	-	9.78	4.62	-	16.25

注：按可挥发性残留物总含量由低到高排序；“-”表示未检出。

从表7可看出：丙酮等8种物质在药用铝箔中检出，其中正丁醇检出率88%、甲醇检出率76%、乙醇检出率70%、异丁醇检出率30%、异丙醇和乙二醇乙醚检出率均为24%、丙酮检出率21%，同时异丁醇的含量最高可达到9.78 mg/m<sup>2</sup>。

### 3 讨论

#### 3.1 可挥发性残留物来源分析

药用铝箔的生产工艺流程，如图3所示<sup>[2,8,10]</sup>。

由图3可知，保护层和黏合层涂布以及印刷3个工艺环节是可挥发性残留物的主要来源。结合具体生产工艺可知，可挥发性残留物可来源于直接添加的各种助剂；也可来源于制备生产过程中所发生反应的副产物，例如保护层树脂的交联反应。

##### 3.1.1 直接添加类可挥发性残留物

直接添加类可挥发性残留物指来源于生产工艺中添加的各种溶剂/助剂（例如稀释剂、脱水剂

等)的残留。所添加的溶剂/助剂<sup>[11]</sup>:乙酸乙酯、异丙醇、乙苯、二甲苯(包含邻、间二甲苯)、正丙醇和乙二醇乙醚等。乙酸乙酯是黏合层主原料氯醋树脂的常用溶剂;异丙醇、正丙醇和乙二醇乙醚是油墨调配中常用的稀释剂;二甲苯是作为保护层

的主原料氨基树脂合成过程中的常见脱水剂。结合“2.2”中结果发现,在经历了两道干燥工艺后,该类可挥发性残留物可得到相对充分的挥发,乙酸乙酯和苯类残留物均未检出,其他直接添加类可挥发性残留物的检出量均 $<0.50\text{ mg/m}^2$ 。

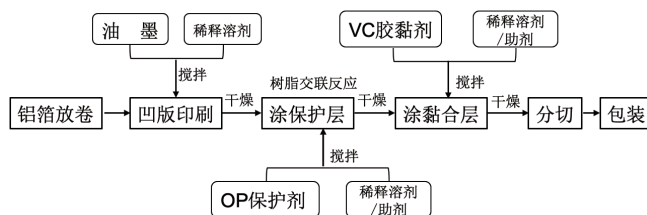


图3 药用铝箔工艺流程示意图

### 3.1.2 反应生成的可挥发性残留物

反应生成的可挥发性残留物指来源于生产工艺中发生的高温氧化和交联反应中所产生的副产物,包括丙酮、甲醇、乙醇、异丁醇和正丁醇<sup>[12]</sup>。

#### (1) 氧化反应生成的可挥发性残留物

从可挥发性残留物结果(表7)中不难发现,若出现异丙醇,则一般出现丙酮。作为稀释剂的异丙醇,在药用铝箔的高温烘干溶剂过程中,极有可能进一步发生氧化反应生成丙酮。

#### (2) 交联反应生成的可挥发性残留物

现有药用铝箔的保护层是以氨基树脂为主要原料,通过与其他树脂交联反应最终成膜所得。经调研和红外光谱测定后,33批产品的保护层分别为丙烯酸-氨基树脂和氨基树脂-聚酯树脂。其中的氨基树脂均为经过醇类醚化处理后且具有能够发生交联反应官能团的醚化氨基树脂<sup>[13-15]</sup>。根据醚化过程所用醇的种类进行分类,可分为丁醇醚化氨基树脂、异丁醇醚化氨基树脂、甲醇醚化氨基树脂和混合(常见组合:甲醇和正丁醇、正丁醇和异丁醇,以及甲醇和乙醇)醚化氨基树脂。在高温环境下,OP层原料在催化剂作用下,可在较短时间内形成一层致密的涂层,在该过程中醚化氨基树脂可与OP层原料中的其他树脂发生交联反应,同时其自身也会产生交联反应。在上述两个反应中,均产生小分子的“ROH”醇类化合物,“R”取决于所用醚化氨基树脂的具体类型,例如甲醚化氨基树脂交联成膜时即产生甲醇<sup>[5]</sup>。需要特别指出的是,对于混合醚化氨基树脂,由于混合醚化程度和配比的波

动,发生交联后产生的醇类物质的量也会发生对应变化。由此可知,药用铝箔可挥发性残留物中的甲醇、乙醇、正丁醇和异丁醇均来源于不同种类的醚化氨基树脂的交联过程。

反应生成的可挥发性残留物,除丙酮含量较少外,其余物质均不同程度残留于药用铝箔中,甲醇、异丁醇和正丁醇的残留存在含量 $>3\text{ mg/m}^2$ 的情况。对比相同厂家不同批次该类残留物的种类和含量(例如A厂的3批样品结果),发现来源于混合醚化氨基树脂的醇类受到了原料物质中甲醇和乙醇化情况的影响,出现了较大差异。由此可知,该类可挥发性残留物的控制需从保护层的原料选择和生产工艺中进行完善。

### 3.2 结论

本研究测定了多批药用铝箔中的可挥发性残留物,经分析发现其可分为直接添加类和反应生成类可挥发性残留物。直接添加类可挥发性残留物包含异丙醇、乙二醇乙醚,对应的检出含量均 $<0.50\text{ mg/m}^2$ 。

反应生成类可挥发性残留物中包含丙酮、甲醇、乙醇、异丁醇和正丁醇,其中丙酮可能来源于油墨中稀释剂异丙醇的高温氧化;剩余醇类物质则来源于保护层对应的不同种类的醚化氨基树脂交联反应。控制保护层的原料选择和生产工艺是降低此类残留物含量的较优方法。

### 参考文献:

[1] Kerry J. Aluminium Foil Packaging[J]. Packaging

- Technology, 2012, 66 (3-4): 163-177.
- [2] 李启奖, 周立军. 原铝对药品包装用铝箔质量的影响[J]. 印刷杂志, 2005 (2): 66-69.
- [3] 张红梅. 药品包装铝箔印刷工艺分析[J]. 塑料包装, 2004, 14 (4): 41-43.
- [4] 洪亮, 程利伟. 浅谈药品泡罩包装材料及设备[J]. 印刷世界, 2007 (10): 37-39.
- [5] 张红军, 周忠武. PTP铝箔OP保护剂的固化机理及影响因素[J]. 印刷技术, 2012 (14): 44-46.
- [6] 朱敏娜, 姜鑫, 李勇, 等. 2015年版《国家药包材标准》药用铝箔之溶剂型丙烯酸酯类黏合剂涂布量差异试验的探讨[J]. 中国药品标准, 2018, 19 (2): 115-119.
- [7] 白冰. 铝箔印刷用油墨及粘合剂涂布量的控制[J]. 广东印刷, 2004 (2): 72-73.
- [8] 邓桂芳. 探究药用铝箔泡罩包装印刷的工艺技术[J]. 塑料包装, 2016, 26 (5): 17-24.
- [9] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 104, 287.
- [10] 周敬凯. 谈谈彩色PTP药用铝箔的生产[J]. 中国包装工业, 1996 (6): 19.
- [11] 刘登良. 涂料工艺: 上册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 124, 620, 827-828.
- [12] 施宁. 氨基交联剂新进展: 氨基交联剂的反应性(三)[J]. 上海涂料, 2003, 14 (5): 11-15.
- [13] 孙培勤, 魏雨, 赵科, 等. 中醚化三聚氰胺树脂的合成及其在丙烯酸环氧树脂中的应用[J]. 涂料工业, 2007, 37 (8): 34-37.
- [14] 曾平, 谢维跃, 蒋健. 高度醚化三聚氰胺甲醛树脂的合成[J]. 精细石油化工进展, 2013 (5): 50-53.
- [15] 陈细容, 陈国咨, 邱星林, 等. 聚酯印铁涂料[J]. 中国涂料, 2001 (2): 37-38.

(收稿日期 2022年2月15日 编辑 王雅雯)