

## 塑料类药包材抗氧化剂的检测分析策略

谢兰桂, 孙会敏, 杨会英, 赵霞\*, 肖新月\* (国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 综述塑料类药包材中常用抗氧化剂的种类和特性、检测方法和分析策略, 为药品及药包材行业检测人员开展药品与包材的相容性研究提供参考。方法: 基于《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》和国内外药典及相关文献资料, 对塑料类药包材抗氧化剂的类型、检测方法和分析策略进行汇总分析。结果与结论: 常用的塑料类药包材抗氧化剂类型有受阻酚类抗氧化剂、亚磷酸酯类抗氧化剂、硫代酯类抗氧化剂及复合类抗氧化剂。根据抗氧化剂的结构特点和光学性质, 常用的分析方法有红外光谱法、核磁共振法、气相色谱法、高效液相色谱法、超高效超临界色谱分析法。为全面和高效检测塑料类药包材中的抗氧化剂, 需要从提取方法、提取溶剂、定性鉴别和定量分析等多方面统筹考虑, 综合施策。塑料类药包材中抗氧化剂的分析正朝着高通量、信息化、集成化的方向发展。

**关键词:** 药包材; 抗氧化剂; 相容性; 药品安全; 质量分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)09-1002-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.005

### Analysis Strategy of Antioxidants Detection for Plastic Packaging Materials

Xie Langui, Sun Huimin, Yang Huiying, Zhao Xia\*, Xiao Xinyue\* (NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To summarize the types, characteristics, detection methods and analysis strategies of antioxidants commonly used in plastic pharmaceutical packaging materials, so as to provide references for practitioners in the pharmaceutical and pharmaceutical packaging industry to study the compatibility between drugs and packaging materials. **Methods:** Based on "Technical Guiding Principles of Compatibility Research between Chemical Injections and Plastic Packaging Materials", Chinese Pharmacopoeia, foreign Pharmacopoeias and related literatures, the types, detection methods and analysis strategies of antioxidants in plastic packaging materials were summarized and analyzed. **Results and Conclusion:** The commonly used antioxidants of plastic packaging materials include hindered phenolic antioxidants, phosphite antioxidants, thioester antioxidants and composite antioxidants. According to the structural characteristics and optical properties of antioxidants, the commonly used analytical methods include infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance, gas chromatography, high performance liquid chromatography and ultra-high performance supercritical chromatography. In order to realize comprehensive and efficient detection of antioxidants in plastic pharmaceutical

作者简介: 谢兰桂 Tel: (010) 67095095; E-mail: pharm215@126.com

通信作者: 赵霞 Tel: (010) 67095095; E-mail: rayradix@126.com

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

packaging materials, it is necessary to consider extraction methods, extraction solvents, qualitative identification and quantitative analysis, and take comprehensive measures. The analysis of antioxidants in plastic packaging materials is developing towards high throughput, informationization and integration.

**Keywords:** pharmaceutical packaging materials; antioxidant; compatibility; drug safety; quality analysis

## 1 前言

抗氧化剂常被添加至塑料材料中, 是用于抑制或降低塑料大分子的热氧化反应速度, 提高塑料材料的耐热性能, 延缓塑料材料的降解、老化过程, 延长塑料制品使用寿命的化学助剂。抗氧化剂在塑料产品中应用最为广泛, 既广泛用于各种不同分子结构的塑料材料, 也广泛用于塑料的聚合合成、造粒、储存、加工、使用各个环节。

抗氧化剂在使用过程中不断向聚合物材料表面迁移, 抗氧化剂品种选择不当或添加量过高时, 易导致抗氧化剂迁移、溶出至包装内容物<sup>[1-2]</sup>。抗氧化剂及其降解产物具有一定的毒性, 迁移至包装内药品时, 易危害药品安全<sup>[3-4]</sup>, 因此, 药包材中抗氧化剂的含量以及药包材与药品的相容性是药包材质控关注的重点。《中华人民共和国药典》2020年版9621通则“药包材通用要求指导原则”要求药物制剂在选择药包材时必须进行药包材与药物的相容性研究, 评价药包材对药物质量的影响, 研究内容包括药包材中添加剂的提取研究和药品中添加剂的迁移研究。国家药品监督管理局发布的《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》列出了塑料药包材抗氧化剂的列表和限度, 并指出若包装容器各组件所用抗氧化剂为列表收录的添加剂, 且含量低于限度, 则认为抗氧化剂的用量符合要求, 若包装容器各组件所用抗氧化剂不在列表中, 则需要提供该抗氧化剂在包装材料中使用和用量的依据。欧洲药典以白名单形式收录了部分塑料药包材抗氧化剂的信息, 并规定每种树脂添加抗氧化剂的种类不得超过3种, 单种抗氧化剂的量不得超过0.3%, 总量不得超过0.3%。鉴于药包材的安全性要求, 药包材中使用

的抗氧化剂相应具有较高的安全性要求, 抗氧化剂的选择相对而言范围较窄, 但同样面临检测是否全面, 检测是否准确的问题。本文整理了塑料类药包材抗氧化剂的基本情况, 以供药品及药包材行业检测人员开展药包材质量控制及药品与包材相容性研究使用。

## 2 抗氧化剂的种类和特性

塑料在自然环境中缓慢发生氧化降解反应, 反应遵循自由基链式反应机理<sup>[5-6]</sup>。反应过程为塑料(RH)弱键处的碳氢键(C-H)在外界环境作用下发生断裂, 产生初级自由基(R·), 初级自由基与氧气作用生成过氧自由基(ROO·), 过氧自由基进一步与塑料反应, 生成各种氧化物(ROH), 反应示意图见图1。氧化降解反应不断破坏塑料的物理、化学性能和生物安全性。氧化降解反应的活性中心是初级自由基和过氧自由基, 不断积累的过氧化物对反应起自动催化作用。阻止或减缓塑料的氧化降解反应一般采取两个办法: 一是终止已产生的活性自由基, 使其不能进行链传递反应; 二是分解生成的过氧化物, 防止产生新的引发自由基。

抗氧化剂主要通过上述两条途径阻止或减缓塑料的氧化降解反应。塑料药包材抗氧化剂除满足上述要求外, 还应具有较高的安全性, 实践中筛选出的药包材用抗氧化剂主要有三类: 受阻酚类抗氧化剂、亚磷酸酯类抗氧化剂、硫代酯类抗氧化剂。这三类抗氧化剂在作用机理上具有一定的差异性。单用一类抗氧化剂往往不能取得预期的抗氧化效果, 实践生产中常用复合类抗氧化剂, 如受阻酚类抗氧化剂复合亚磷酸酯类抗氧化剂, 以达到更为全面的抗氧化效果。

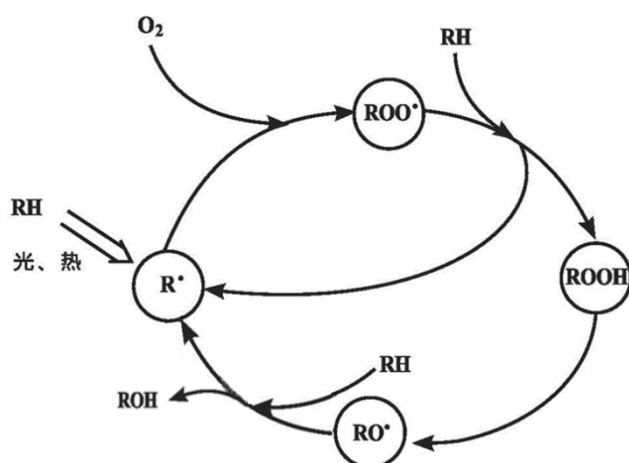


图1 塑料自氧化反应示意图

## 2.1 受阻酚类抗氧化剂

受阻酚类抗氧化剂<sup>[7-9]</sup>是塑料材料的主抗氧化剂，发挥终止活性自由基进行链传递的作用。该类抗氧化剂苯环上连有羟基，邻对位的供电子基团使羟基上的氢非常活跃。羟基上的氢活性大于塑料高分子链上的氢，与塑料材料的氧化自由基反应，阻止自由基与塑料的进一步反应，中断活性链的增长，从而阻止塑料的氧化降解。受阻酚类抗氧化剂与自由基生成的苯氧自由基较为稳定，可作为自由基捕获剂，捕获高分子聚合物氧化产生的自由基，阻止链反应。

受阻酚类抗氧化剂按分子结构可分为单酚（如BHT）、双酚（如2246、双酚A）、多酚（如1010、1076）、氮杂环多酚（如3114）等品种。单酚、双酚因分子量较低，挥发性和迁移性较大，易使塑料产品着色，使用量下降。多酚是目前塑料抗氧化剂的主导产品，其中抗氧化剂1010 [四（β-（3,5-二叔丁基-4-羟基苯基）丙酸）季戊四醇酯]是常规主抗氧化剂中相对分子质量最大（ $M_w=1178$ ）、官能团最多（4个）的抗氧化剂，具有挥发性低、不易迁移、耐萃取、热稳定性高、持效性长的特点，并且不着色，消费量最大。氮杂环多酚抗氧化剂主要品种为抗氧化剂3114，具有3个官能团，是熔点最高的抗氧化剂产品，可耐受高温生产工艺。由于分子量和熔点高，挥发性小，迁移性小，耐水抽出性好，可赋予塑料优良的耐热氧化性和耐光氧化性。

## 2.2 亚磷酸酯类抗氧化剂、硫代酯类抗氧化剂

亚磷酸酯类抗氧化剂<sup>[10-13]</sup>和硫代酯类抗氧化剂<sup>[14]</sup>是

塑料材料的辅助抗氧化剂，主要作用是分解塑料氧化生成的过氧化物。过氧化物的生成和集聚是塑料降解过程中的关键步骤，当过氧化物达到一定浓度时，过氧化物产生新的自由基，快速推进自由基氧化反应。亚磷酸酯类抗氧化剂和硫代酯类抗氧化剂分子中的磷或硫原子可将塑料氧化反应中高活性的过氧化物还原成相应的醇，自身转化为磷酸酯或 $SO_2$ 、 $SO_3$ 等。亚磷酸酯类抗氧化剂常见品种有抗氧化剂168，硫代酯类抗氧化剂应用最为广泛的是3,3-硫代二丙酸酯类。

亚磷酸酯类抗氧化剂中的磷为第V主族元素，在化学价态为三价时，磷的电子轨道上具有一对未成键的电子，表现出较强的亲核能力，对于空间位阻较小的烷基亚磷酸酯，亚磷酸酯抗氧化剂更易被亲核试剂进攻，因此亚磷酸酯抗氧化剂易发生水解。抗氧化剂168在一定的条件下会降解产生2,4-二叔丁基苯酚和三（2,4-二-叔丁基苯基）磷酸酯等降解产物<sup>[15]</sup>。

## 2.3 复合类抗氧化剂

复合类抗氧化剂<sup>[16-17]</sup>由两种或两种以上不同类型的抗氧化剂复配而成。作为氢供体捕捉过氧化自由基的主抗氧化剂与作为过氧化物分解剂的辅助抗氧化剂常复配使用，具有较强的协效作用，优于两种抗氧化剂单独使用的效果。例如，受阻酚类抗氧化剂与亚磷酸酯类抗氧化剂复合时，受阻酚类抗氧化剂捕捉过氧化自由基，将其变成过氧化物，亚磷酸酯类化合物分解过氧化物，抑制过氧化物引发的自动催化反应，避免聚合物降解。如果单独使用受阻酚类抗氧化剂，将



无法阻止过氧化物的自动催化作用,使得材料仍有发生热氧老化的风险。如果单独使用亚磷酸酯类化合物,会因其不具备捕捉过氧化自由基的能力,而无法阻止聚合物氧化降解。

复合型抗氧化剂已成为当前塑料抗氧化剂发展的主要趋势,受阻酚类抗氧化剂与亚磷酸酯类抗氧化剂配体系产品居复合抗氧化剂的主导地位。随着高分子材料产业的蓬勃发展,国内外对于高性能抗氧化剂的需求也在日益提高,未来药包材中抗氧化剂将朝着耐迁移(高相对分子质量)、多功能(复合型)和环保的方向发展<sup>[18]</sup>。

### 3 抗氧化剂的检测分析策略

塑料药包材中的抗氧化剂多属于混合添加,在塑料药包材的储存和使用过程中,抗氧化剂发挥抗氧化效果,逐步降解为降解产物,因此抗氧化剂的分析检测实质上为抗氧化剂及其降解产物的检测。在抗氧化剂及其降解产物未知的情况下,全面检测和高效检测是抗氧化剂分析检测考虑的重点。全面检测指的是可以对塑料药包材中的抗氧化剂及降解产物实现全面的检测,不遗漏抗氧化剂及降解产物。高效检测指的是利用尽可能少的检测次数检测尽可能多的抗氧化剂及降解产物。因此抗氧化剂的分析策略应围绕全面检测和高效检测而展开。总体而言,抗氧化剂的分析可以分为两个方面,一是提取,二是检测。

#### 3.1 提取

在提取阶段,实现全面检测和高效检测主要依赖于提取方法的回收率和有效性。

常用于塑料药包材中的抗氧化剂及降解产物的提取方法有回流萃取法、索氏提取法、超声波辅助萃取法、微波辅助萃取法、加速溶剂萃取法、超临界流体萃取法。提取塑料材料前,需对样品进行粉碎处理,或液氮冷却破碎,或剪碎处理。

回流萃取法分两种情形:一是基于待测物质与溶剂的相似相溶原理,使待测物质从聚合物中迁移出来;另一种是溶解沉淀,聚合物颗粒置于溶解剂加热回流,形成澄清溶液,加入聚合物沉淀剂使聚合物沉淀,离心过滤将待测物质与聚合物基质分离。萃取溶剂常选择萃取能力较强的溶剂,如三氯甲烷、二氯甲烷、甲苯、甲醇、丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、乙醇等。实际应用中常根据实际情况使用混合溶剂。该法耗费溶剂量大,但操作简单,提取效果好。谭明国等<sup>[4]</sup>采用甲苯作为

提取溶剂,以回流萃取法对三层共挤输液用袋中的抗氧化剂1010、抗氧化剂330、抗氧化剂1076、抗氧化剂168进行提取,回收率为70%~130%。张卢燕等<sup>[19]</sup>以乙腈为溶剂,回流萃取聚丙烯瓶中的抗氧化剂1076、抗氧化剂1010、抗氧化剂168以及抗氧化剂330,回收率为94.1%~98.8%。

索氏提取法主要借助于索氏提取器,利用溶剂回流和虹吸原理对待测物进行连续提取。索氏提取可实现连续化提取,萃取效率高,提取成本低,但消耗有机溶剂量大,耗费时间长。超声波萃取法借助超声波的机械效应和热效应使分子运动加速,加速溶剂对目标化合物的提取,具有萃取时间短、溶剂用量少、操作简单等优点。

微波萃取法利用微波对溶剂与固体基质混合物共同加热,使得基体物质的某些区域或萃取体系中的某些组分被选择性加热,被萃取物质从基体或体系中分离,进入介电常数较小、微波吸收能力相对差的萃取剂中。该法提取时间短、溶剂消耗量少且回收率高。通常具有高介电常数的极性分子如甲醇、水等可吸收微波辐射,用于加热萃取体系。李樾等<sup>[20]</sup>采用微波萃取法提取塑料输液包装材料与容器中抗氧化剂1010、抗氧化剂330、抗氧化剂1076、抗氧化剂168,回收率为96.8%~103.7%。王会娟等<sup>[21]</sup>以二氯甲烷为溶剂,采用微波萃取法提取聚丙烯薄膜材料中的抗氧化剂1076、抗氧化剂1010、抗氧化剂168以及抗氧化剂BHT。

加速溶剂萃取是在特定设备中,在较高的压力和温度下进行的自动化液固萃取方法。由于萃取室的压力较高,溶剂的沸点高于其常压下的沸点,加速了目标物从材料中解吸和溶解于溶剂的速度,同时高压加速了溶剂向材料内的渗透,增强了溶剂的萃取能力。相对于传统萃取方法,加速溶剂萃取具有提取时间短、溶剂用量少、回收率高和重现性好的优点,但设备成本昂贵。

超临界流体萃取法是利用超临界流体(CO<sub>2</sub>)作为提取溶剂,通过调整温度和压力改变提取溶剂的性质,实现对固体或液体中目标化合物萃取的技术。超临界流体兼有气体和液体的优势:扩散能力强、传输速度快、具有较好的溶解性。超临界流体的萃取能力取决于萃取的温度和压力,通过调节压力和温度,可将组分按溶解度大小依次萃取出来。超临界流体萃取不需要使用大量有机溶剂,是一种

环保的萃取方法,但是方法重复性有待提高、温度和压力较难控制、设备较为昂贵。

目前,药品包装材料多为聚丙烯、高密度聚乙烯以及低密度聚乙烯,材料晶体度高,分子排列紧密,提取其中的抗氧化剂具有一定的难度。总体而言,回流萃取法、索氏提取法等提取方法,操作简单,但溶剂消耗量大、提取时间长;加速溶剂萃取法和超临界流体萃取法等提取方法,自动化程度高,但设备较为昂贵且提取重现性较差;微波辅助萃取法的溶剂消耗量小、提取时间短、提取速度快、提取效率高,应用较为广泛。

### 3.2 检测方法

根据抗氧化剂的化学结构和光学特征,目前抗氧化剂的检测方法有红外光谱法、核磁共振法、气相色谱法、高效液相色谱法、超高效超临界色谱分析法。红外光谱法、核磁共振法通常用于抗氧化剂的定性分析。气相色谱法和气相色谱-质谱法主要针对于分析分子量较小、沸点低的抗氧化剂;高效液相色谱法、液相色谱-质谱法主要用于分析分子量较大、沸点高的抗氧化剂,其中高效液相色谱法、液相色谱-质谱法具有更广的适用范围。超临界流体色谱法因良好的分离分析效果也得到广泛应用。抗氧化剂的检测除了离线的分析检测模式,还有连续的分析检测模式。目前已有连续的分析检测模式借助于提取和分析检测的连续接口,实现提取和分析检测的自动化。

红外光谱法利用化学基团的特征吸收谱带定性分析化合物。红外光谱没有分离功能,反映样品中全部化合物的结构信息。参考红外标准图谱或者标准物质的红外图谱,可利用化学基团的特征吸收谱带判断材料中添加剂类型,获得快速的定性分析信息。但是相较于其他具有良好分离效果的检测技术,红外光谱不太适合作为抗氧化剂定量分析手段,实际应用情形并不多见。

核磁共振法根据化学位移定性分析化合物或根据峰面积定量分析化合物。同样,核磁共振法没有分离功能,反映样品中全部化合物的混合信息。参考核磁标准图谱或者标准物质的核磁图谱,可判断材料中添加剂类型。参考标准物质的峰面积谱,可定量计算材料中某个添加剂的含量。但是由于核磁共振法得到的是混合信息,易受待测物的复杂程度影响,同样不太适合作为抗氧化剂的定量分析手

段,实际应用情形并不多见。

气相色谱法以毛细管柱为分离柱,以气体作为流动相,以氢火焰离子化检测器、电子捕获检测器、质谱检测器等为检测器,对低沸点、易挥发的小分子量化合物进行定性定量分析。气相色谱法具有分离效果好、分析效率高、分析灵敏度高等优点,可有效完成对易挥发性抗氧化剂<sup>[22-25]</sup>的定性定量分析任务。研究人员<sup>[26]</sup>采用气相色谱-飞行时间质谱仪(GC-TOF-MS)对抗氧化剂168的降解产物进行定性分析。以电子轰击电离作为质谱离子源的气相色谱-质谱技术已有商用图谱库(NIST库),方便日常快速定性分析工作。但是,气相色谱法不适合于难挥发、强极性、大分子量和热不稳定化合物的分析,难以满足塑料药包材中不挥发性抗氧化剂的分析任务。对化合物进行衍生化处理以便适应气相测定方法,无疑将增加分析难度。

高效液相色谱法是抗氧化剂检测中应用最为广泛的方法,以色谱柱为分离柱,以液体溶剂为流动相,以紫外、质谱等为检测器,适用于大部分抗氧化剂及降解产物的定性定量分析,特别适合于高沸点、热稳定性差、难挥发的大分子量化合物的分析,具有良好的专属性、灵敏度与准确度。研究人员借助高效液相可同时测定多个抗氧化剂<sup>[27-32]</sup>及抗氧化剂的降解产物<sup>[33-35]</sup>。药包材中常用抗氧化剂1010、1076、330及168经甲苯-甲醇混合溶液微波萃取后,经HPLC分析<sup>[20]</sup>,以乙腈-四氢呋喃-水混合液为流动相,以紫外为检测器,方法准确率良好。张云等<sup>[36]</sup>采用超高效超临界色谱分析聚合物制品中7种添加剂,其中4种抗氧化剂的加标回收率为69.9%~106.6%。另外,液相色谱-质谱联用技术具有灵敏度高的测量优势,适合痕量抗氧化剂及降解产物的分析,是液相-紫外检测技术的良好补充。王成云等<sup>[37]</sup>采用电喷雾正负离子模式,在一定质量范围内进行一级质谱全扫描,利用保留时间和准分子离子精确质量数进行筛查,利用二级质谱图进行确证,完成了对21种抗氧化剂的筛查。Reingruber等人<sup>[38]</sup>分析了6种抗氧化剂(ADK Stab AO-60、Everfos 168、Kinnox 30、Irganox 3114、Irganox 1076和Cyanox 1790)的降解情况,比较高效液相-紫外与高效液相-质谱联用技术对降解产物的检测效果,发现以大气压光电离(Atmospheric-pressure Photoionization, APPI)作为电离源的高效液相-质



谱联用技术更具有检测抗氧化剂降解产物的优势,可准确评估抗氧化剂的含量。但是,对于液质联用技术而言,由于不同品牌的设计差异,目前还没有商业化的液质图谱库用于日常定性分析。

### 3.3 分析策略

对于具体药包材中抗氧化剂的分析而言,首先有必要收集尽可能多的配方和生产工艺信息,了解产品组成和生产工艺中组分变化情况,初步确定待测目标物。

其次根据药包材及抗氧化剂的情况,选择合适的提取方式和提取溶剂。回流萃取法、索氏提取法、超声波辅助萃取、微波辅助萃取对仪器的要求相对较低,其中微波辅助萃取在环保和提取效率上具有较高的优势。加速溶剂萃取、超临界流体萃取对仪器的要求相对较高,在实验室条件允许的情况下,通过对提取方法进行优化,实现提取效率最大化。提取用溶剂对提取效果具有显著的影响,提取用溶剂可用混合溶剂,通常含有两种溶剂,一种为材料的溶胀剂,另一种为抗氧化剂的溶解剂,溶胀剂和溶解剂达到合适的配比时,可得到满意的提取效果。

再次,分析人员在了解包装材料中抗氧化剂及其降解产物的情况下,可选择针对性的气相或液相方法直接分析测定。气相方法适合于半挥发性抗氧化剂及降解产物的分析,液相方法适合于无挥发性抗氧化剂及降解产物的分析。但是,通常来说,分析人员有必要借助于气质或液质筛查技术辅助鉴别抗氧化剂及其降解产物的存在情况,气质和液质联用技术均基于标准物质库开展筛查。

目前,气质联用技术有通用数据库,可直接应用。气质谱库中未收录的抗氧化剂及降解产物,需要自行建立数据库。液质联用技术暂无通用数据库。对于液质联用技术而言,即使在相同的电离模式下,不同品牌质谱仪的电离参数不同,相应准分子离子峰丰度具有差异,不利于建立统一的液质数据库。目前研究人员倾向于依靠准分子离子峰和相同碰撞能量下碎片离子的丰度建立标准物质库,即以二级质谱建立标准物质数据库,如利用三重四级杆质谱仪或飞行时间质谱仪建立质谱数据库,实现鉴定作用。实际工作中,气质数据库和液质数据库可联合使用,气质数据库可定性鉴别半挥发性的抗氧化剂和抗氧化剂的降解产物,液质数据库可定性鉴别

抗氧化剂和抗氧化剂的降解产物,两者可实现部分抗氧化剂和降解产物的相互佐证。

最后,在定性的基础上,可根据抗氧化剂及降解产物的含量,选择适当的定量分析技术。气相色谱法、高效液相色谱法、超高效超临界色谱分析法依赖于标准物质可对抗氧化剂及降解产物进行准确定量。

## 4 结论与展望

塑料类药包材较一般塑料具有更高的安全要求,因此塑料类药包材中的抗氧化剂应具有较高的安全性,当前应用于塑料类药包材的抗氧化剂主要有受阻酚类抗氧化剂、亚磷酸酯类抗氧化剂、硫代酯类抗氧化剂。塑料药包材中的抗氧化剂多属于混合添加。在塑料药包材的加工、储存和使用过程中,抗氧化剂发挥抗氧化效果,逐步降解为降解产物,因此抗氧化剂的分析检测实质上为抗氧化剂及其降解产物的分析检测。为全面和高效检测塑料类药包材中的抗氧化剂,检测人员需了解塑料类药包材的配方及生产工艺,进而选择提取方法、提取溶剂、定性鉴别和定量分析方法。

回流萃取法、索氏提取法、超声波辅助萃取法、微波辅助萃取法、加速溶剂萃取法、超临界流体萃取法均可用于药包材中抗氧化剂的提取,具体适用情形可根据实验室的条件。相比而言,微波辅助萃取法溶剂消耗量小、提取时间短、提取速度快、提取效率高,应用范围更为广泛。根据抗氧化剂的化学和光学性质,定性定量的分析有红外光谱法、核磁共振法、气相色谱法、高效液相色谱法、超高效超临界色谱分析法。在实际工作中,在了解药包材产品配方和生产工艺的基础上,有必要借助于气相质谱联用数据库和液相质谱联用数据库对抗氧化剂及降解产物做较为全面的定性检测,进而依靠标准物质定量抗氧化剂及降解产物。塑料类药包材中抗氧化剂的分析正朝着高通量、信息化、集成化的方向发展。

### 参考文献:

- [1] Fasihnia SH, Peighambardoust SH, Peighambardoust SJ, et al. Migration Analysis, Antioxidant, and Mechanical Characterization of Polypropylene-Based Active Food Packaging Films Loaded with BHA, BHT, and TBHQ[J]. J Food Sci, 2020, 85(8): 2317-2328.

- [2] Adefegha SA, Okeke BM, Oboh G. Antioxidant Properties of Eugenol, Butylated Hydroxyanisole, and Butylated Hydroxyl Toluene with Key Biomolecules Relevant to Alzheimer's Diseases-In Vitro[J]. J Food Biochem, 2021, 45 (3): 13276.
- [3] Kahl R, Kappus H. Toxicology of the Synthetic Antioxidants BHA and BHT in Comparison with the Natural Antioxidant Vitamin E[J]. Z Lebensm Unters Forsch, 1993, 196 (4): 329-338.
- [4] 谭明国. 酮洛芬醋酸钠注射液与三层共挤输液用袋的相容性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2015.
- [5] 热依扎·别坎. 不同抗氧化剂体系对聚丙烯抗氧化性能的应用研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2018.
- [6] 陆园, 战力英, 宫青海, 等. 抗氧化剂的分类、作用机理及研究进展[J]. 塑料助剂, 2016 (2): 43-50.
- [7] 王孝鹏, 陈杰. 受阻酚类抗氧化剂在塑料中的研究及应用[J]. 塑料科技, 2021, 49 (6): 96-100.
- [8] Wang YW, Li YN, Lin QB, et al. Functional and Antioxidant Properties of Plastic Bottle Caps Incorporated with BHA or BHT[J]. Materials, 2021, 14: 4545-4559.
- [9] Suh HJ, Chung MS, Cho YH, et al. Estimated Daily Intakes of Butylated Hydroxyanisole (BHA), Butylated Hydroxytoluene (BHT) and Tert-Butyl Hydroquinone (TBHQ) Antioxidants in Korea[J]. Food Addit Contam, 2005, 22 (12): 1176-1188.
- [10] 程媛媛, 陈旻, 童敏伟, 等. 亚磷酸酯类抗氧化剂的合成和发展[J]. 塑料助剂, 2016 (2): 5-10.
- [11] 陈龙然, 林彬文, 乐美华, 等. 亚磷酸酯类抗氧化剂的研究及发展趋势[J]. 广东化工, 2009, 36 (12): 86-88.
- [12] 张杰. 亚磷酸酯类抗氧化剂的合成及应用[D]. 青岛: 山东科技大学, 2017.
- [13] 林彬文, 陈龙然, 曾群. 亚磷酸酯类抗氧化剂的研究进展[J]. 塑料助剂, 2009 (4): 4-9.
- [14] 劳雪玲. 硫代双二醇的酯化产物的合成及应用[D]. 广州: 华南理工大学, 2010.
- [15] 杨岳平, 胡长鹰, 钟怀宁, 等. 抗氧化剂168的降解及其降解产物的测定[J]. 现代食品科技, 2016, 32 (6): 304-309.
- [16] 刘世军, 孙德明, 张宁宁, 等. 复合抗氧化剂对再生聚乙烯抗老化性能的影响[J]. 大庆师范学院学报, 2019, 39 (3): 33-36.
- [17] 邵强. 复合抗氧化剂含量的高效液相色谱测定[J]. 当代化工研究, 2021 (3): 46-47.
- [18] 高欣宇, 王硕. 塑料抗氧化剂的种类、现状及发展趋势[J]. 天津科技, 2010, 37 (2): 80-82.
- [19] 张芦燕, 王曼泽, 王翔宇, 等. 聚丙烯瓶装氯化钠注射液中抗氧化剂迁移量的测定[J]. 西北药学杂志, 2013 (6): 583-587.
- [20] 李槌, 孙会敏, 张烜. 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.
- [21] 王会娟, 丁利, 李忠海, 等. 微波条件下聚丙烯塑料中抗氧化剂的迁移研究[J]. 包装工程, 2013, 34 (13): 4.
- [22] 韩莹莹, 刘蔓, 朱丽辉, 等. 气相色谱-质谱联用法测定PC塑料粒子中的2种抗氧化剂[J]. 分析试验室, 2020, 39 (3): 325-329.
- [23] 张智力, 齐永润, 周婉茹, 等. 气相色谱质谱联用法快速测定食品用塑料袋中3种抗氧化剂[J]. 塑料工业, 2020, 48 (11): 119-123.
- [24] 闫玉禧, 吴玥, 王鑫, 等. 热裂解-气相色谱质谱联用法快速检测聚丙烯材料中5种抗氧化剂[J]. 汽车零部件, 2021 (1): 95-97.
- [25] 周相娟, 赵玉琪, 李伟, 等. 气相色谱/质谱法检测食品塑料包装材料中三种抗氧化剂[J]. 食品工业科技, 2010, 31 (9): 288-289.
- [26] Biedermann M, Castillo R, Riquet A-M, et al. Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography for Determining the Effect of Electron Beam Treatment of Polypropylene Used for Food Packaging[J]. Polymer Degradation and Stability, 2014, 99: 262-273.
- [27] 饶艳春, 熊炜, 朱碧君. HPLC法同时测定3种材质药用塑料瓶中5种抗氧化剂含量[J]. 中国医药导报, 2019, 16 (25): 27-31.
- [28] 王文艳, 姚羽, 郭景文. 高效液相色谱法测定甲硝唑注射液中四种外源性抗氧化剂迁移物[J]. 中国药物与临床, 2021, 21 (2): 311-313.
- [29] 蔡心怡, 王悦雯, 冯靖, 等. 药品包装材料用塑料粒料中8个常用抗氧化剂的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2020, 40 (3): 523-528.
- [30] 靳贵英, 王彩媚, 莫淑萍, 等. HPLC法同时测定药品塑料包装材料中五种抗氧化剂的含量[J]. 中国医药科学, 2018, 8 (17): 62-65.
- [31] 李晓光, 吕少风, 俞蒙, 等. HPLC法同时测定五层共

- 挤膜中4种抗氧化剂的含量[J]. 中国食品添加剂, 2015 (1): 171-175.
- [32] 陈瑜, 王丹丹, 金立. 高效液相色谱法测定塑料输液容器中四种常用抗氧化剂的含量[J]. 中国药品标准, 2013, 14 (4): 279-281.
- [33] 方旻, 林晓娟, 周建栋, 等. 塑料输液包装材料中抗氧化剂降解产物对药液的迁移研究[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23 (1): 50-52.
- [34] 邵佳琦. 塑料输液包装中常见可提取物-抗氧化剂降解产物的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [35] 菅田田, 张钦发, 刘悦悦, 等. 不同溶剂对聚丙烯中抗氧化剂168迁移规律的影响[J]. 塑料科技, 2018, 46 (11): 102-107.
- [36] 张云, 杜振霞, 于文莲. 超高效超临界色谱分析聚合物制品中的7种添加剂[J]. 色谱, 2014 (1): 52-56.
- [37] 王成云, 沈雅雯, 李成发, 等. 超高效液相色谱/静电场轨道阱高分辨质谱法快速筛查塑料食品接触材料中抗氧化剂[J]. 塑料助剂, 2017 (4): 44-52.
- [38] E Reingruber, M Himmelsbach, C Sauer, et al. Identification of Degradation Products of Antioxidants in Polyolefins by Liquid Chromatography Combined with Atmospheric Pressure Photoionisation Mass Spectrometry[J]. Polymer Degradation and Stability, 2010, 95 (5): 740-745.

(收稿日期 2022年2月13日 编辑 王雅雯)