低密度聚乙烯包装药品标签中胶水成分迁移研究

王晓龙[1]，施　敏[1]，练荣伟[1]，董志奎[2*]，王如伟[3*]

（1. 扬子江药业集团南京海陵药业有限公司，江苏南京 210049；2. 中药制药工艺技术国家工程研究中心，江苏南京 210049；3. 克服递药屏障高端制剂全国重点实验室，江苏泰州 225300）

摘要：对低密度聚乙烯包装药品中一个含量大于 0.05%的未知杂质进行结构鉴定与来源分析。以盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液为模型药物，采用制备型 HPLC 法分离、纯化其中的未知目标杂质，再通过高分辨质谱、核磁共振、红外光谱技术确证该杂质的结构。结果显示，该未知杂质被确定为苯甲醇。经推导和验证，确定该目标杂质来源于产品标签中的胶水成分，并非药品本身的降解杂质。该研究可为低密度聚乙烯包装药品中未知杂质的鉴别和类似品种的质量控制提供参考。

关键词：低密度聚乙烯包装材料；盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液；标签；杂质；结构确证

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)11-1459-05

引用：王晓龙，施　敏，练荣伟，等．低密度聚乙烯包装药品标签中胶水成分迁移研究［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1459-1463．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.013

Investigation of Migration of a Pharmaceutical Label Adhesive Component through Low-Density Polyethylene Package

WANG Xiaolong[1], SHI Min[1], LIAN Rongwei[1], DONG Zhikui[2*], WANG Ruwei[3*]

(*1. Nanjing Hailing Pharmaceutical Co., Ltd., Yangtze River Pharmaceutical Group, Nanjing 210049; 2. National Engineering Research Center for Pharmaceutical Technology of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210049; 3. National Key Lab. of Advanced Drug Formulations for Overcoming Delivery Barriers, Taizhou 225300*)

ABSTRACT: To identify the structure and trace the source of an unknown impurity with a content slightly greater than 0.05% in low-density polyethylene packaged drugs. Using levosalbuterol hydrochloride nebuliser solution as the model drug, the unknown target impurity was separated and purified via preparative HPLC, and its structure was confirmed by high-resolution mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy. The results showed that the unknown impurity was phenylmethanol, which was originated from glue components in the product label rather than a degradation product of the drug itself. It could be classified as a general impurity with no new high-toxicity structure. This study provides a reference for the identification of unknown impurities in low-density polyethylene packaged drugs and quality control of similar products.

Key Words: low-density polyethylene packaging material; levosalbuterol hydrochloride nebuliser solution; label; impurity; structure confirmation

药品安全性一直是制药企业在药品整个生命周期中关注的重点。化学药品生产过程中使用的包装组件可能与液体发生相互作用，导致浸出物的产生和累积，而浸出物会在液体中持续存在并最终传递至终产品中，可能影响产品质量和 / 或患者安全[1]。与其他材料相比，低密度聚乙烯因具有洁净度高、杂质少、抗冲击性能优良等优点，在药品包装中被广泛使用[2]。适宜的药品包装材料能为药品提供保

收稿日期：2025-05-11

作者简介：王晓龙，硕士，从事化学药品的分析和质量研究。

通信作者：董志奎，硕士，副主任药师，从事化学药品药学研究与开发。王如伟，教授，博士生导师，从事大健康产业布局和药品研究。

护性、功能性和便利性[3]。基于产品设计需求，低密度聚乙烯包装材料组合油墨标签的使用非常频繁，由此产生了油墨及胶水成分的迁移风险，对所包装的药品形成污染，损害人体健康。这一问题日益受到国内外医药行业的重视[4—5]。

随着对药物安全的日益关注，杂质研究已成为药品质量控制的重要环节[6]。本课题组在前期研究时发现低密度聚乙烯包装药品中存在 1 个含量大于 0.05％的未知杂质峰，此前未见相关报道。因此，为保证用药安全，本研究分别采用高分辨质谱（high resolution mass spectrum，HRMS）、NMR 和 IR 法对该未知杂质进行结构判断与来源分析，以期为后续相关质量控制研究提供参考。

1　仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪、1290 型 LC & Q-TOF G6545B 型高分辨质谱检测仪（美国 Agilent 公司）；AVANCE NEO 400 型核磁共振仪（德国 Bruker 公司）；XS205DU 型分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；FD-A12N-50/80 型冷冻干燥机［冠森生物科技（上海）有限公司］。

盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液（扬子江药业集团有限公司，规格为 3 mL ∶ 0.63 mg，批号 24012411）；乙腈、甲醇为色谱纯，磷酸为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　纯度检测用色谱条件

使用高效液相色谱仪对样品溶液和分离得到的目标杂质进行 HPLC 纯度检测。

色谱柱 ZORBAX Bonus-RP 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1％磷酸水溶液，B 为磷酸、乙腈、甲醇和水（体积比 1 ∶ 350 ∶ 350 ∶ 300），梯度洗脱（0—15 min，A 91.5％；15—15.01 min，A 91.5％—0；15.01—20 min，A 0；20—20.01 min，A 0—91.5％；20.01—30 min，A 91.5％）；检测波长 220 nm；柱温 35 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。

2.2　制备型液相色谱条件

使用高效液相色谱仪分离并检测样品溶液中的目标杂质。

色谱柱 HPLCONE 10 C_{18} 柱（20 mm×250 mm，10 μm）；柱温 25 ℃；流速 10 mL/min。流动相和检测波长同“**2.1**”项。

2.3　杂质的分离和纯化

每次取 200 支样品，采用“**2.2**”项下制备型液相色谱法进行分离、纯化，将所得目标杂质进行冻干处理，直至富集得到约 10 mg。取纯化后的目标杂质与原样品溶液，分别采用“**2.1**”项下色谱条件检测，结果如图 1 所示。可见，目标杂质的保留时间与原样品中待鉴定的未知杂质保留时间一致。

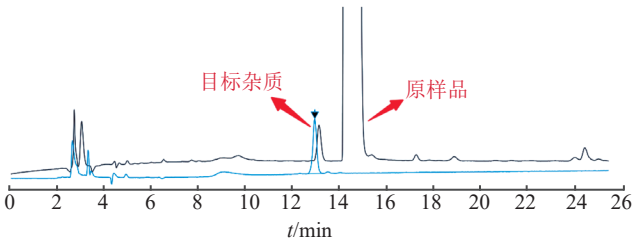


图 1　目标杂质以及原样品溶液的 HPLC 定位图

Fig.1　HPLC Location Maps of the Target Impurity and Sample Solution

2.4　杂质的结构鉴定

2.4.1　HRMS 分析

对上述纯化的目标未知杂质进行 HRMS 检测。一级质谱检测结果显示，此杂质的分子离子为 $[M]^+$，质荷比（*m*/*z*）为 108.14，推测分子式为 C_7H_8O。

2.4.2　NMR 分析

对目标未知杂质进行 NMR 检测，氢谱与碳谱测定数据如表 1 所示，氢谱与碳谱如图 2 所示。

由氢谱与碳谱数据可知，目标未知杂质 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的检测结果与苯甲醇的质子数和碳数一致。通过核磁共振图谱的相关信号解析目标

表 1　目标未知杂质的氢谱和碳谱测定结果

Tab.1　Hydrogen Spectrum and Carbon Spectrum Determination Results of the Target Unknown Impurity

氢谱				碳谱		
δ	质子数	峰形	归属	δ	碳类型	归属
7.322 ～ 7.437	4	m	H1、H2、H4、H5	143.01	季碳	C6
7.266 ～ 7.309	1	m	H3	128.53	叔碳	C2、C4
5.328 ～ 5.357	1	t	H8	127.14	叔碳	C3
4.618 ～ 4.632	2	d	H7	126.97	叔碳	C1、C5
				63.59	仲碳	C7

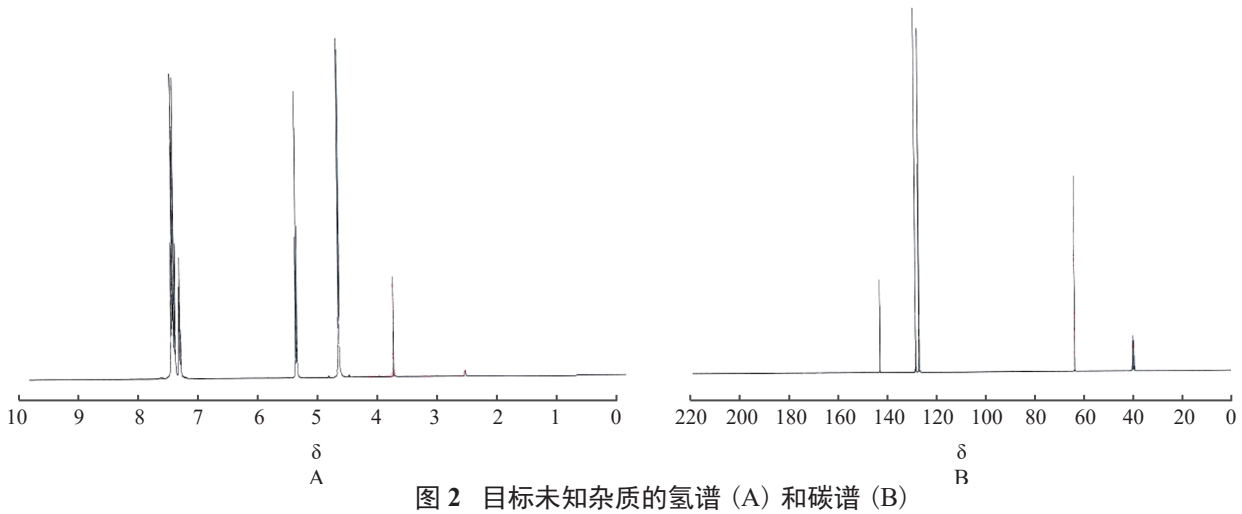


图 2 目标未知杂质的氢谱（A）和碳谱（B）

Fig.2 ^{1}H NMR Spectrum (A) and ^{13}C NMR Spectrum (B) of the Unknown Target Impurity

未知杂质的结构，结合上述 HRMS 的分析结果，确定目标杂质的化学结构，结果如图 3 所示。

2.4.3 IR 分析

对目标杂质进行 IR 检测，结果如图 4 所示。苯甲醇的红外光谱特征主要由其羟基（—OH）、苯环及亚甲基（—CH_2—）等官能团的振动吸收峰组成。由图 4 可知，未知杂质在 3 300 cm^{-1} 处有宽吸收峰，峰形宽且强，对应羟基的 O—H 键伸缩振动，由分子间氢键作用所致，是苯甲醇重要的特征峰；在 3 000 ～ 3 100 cm^{-1} 处有中等强度尖锐峰，为苯环上的 C—H 键伸缩振动所致，在 1 450 ～ 1 500 cm^{-1} 处出现多个中等强度吸收峰，为苯环的 C=C 骨架振动所致，提示结构中存在苯环；在 2 850 ～ 2 950 cm^{-1} 有中等强度吸收峰，对应—CH_2—基团中 C—H 的对称和不对称伸缩振动；在 1 050 ～ 1 250 cm^{-1} 有中等强度吸收峰，对应 C—O 单键的伸缩振动，与羟基相连的亚甲基相关。综上所述，该杂质的 IR 数据与苯甲醇相符。

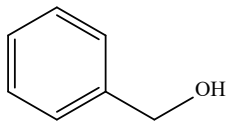


图 3 目标杂质的化学结构

Fig.3 Chemical Structure of the Target Impurity

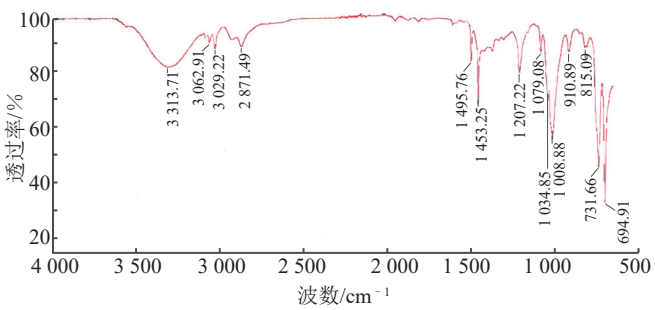


图 4 目标杂质红外光谱图

Fig.4 IR Spectrum of the Target Impurity

2.5 杂质的来源分析

根据上述研究结果，确定目标未知杂质为苯甲醇。该类产品中的杂质一般为降解杂质、工艺杂质、包材引入杂质和 / 或标签引入杂质。为进一步明确杂质来源，进行如下分析与研究。

从本品主成分的化合结构及降解途径，理论上不存在生成苯甲醇的可能。结合本品高温破坏试验结果（图 5A），未见图谱中有与杂质定位溶液色谱峰保留时间一致的色谱峰，故排除目标杂质为药液降解产生的可能。同时，通过对本品工艺路线的梳理，排除工艺引入苯甲醇的可能。因此，初步断定苯甲醇来源于包材或标签。

本品包材采用低密度聚乙烯材质。近年来，国家药品监督管理局药品审评中心已发布多项针对包装材料和容器的指导原则[7]，围绕包装材料与容器特性对比、药品与包装材料相容性研究展开，旨在

提升药品包装材料的风险意识。低密度聚乙烯与药液接触时，其中含有苯环结构的醇、酸或酯等可能会发生迁移而污染药品[8]。

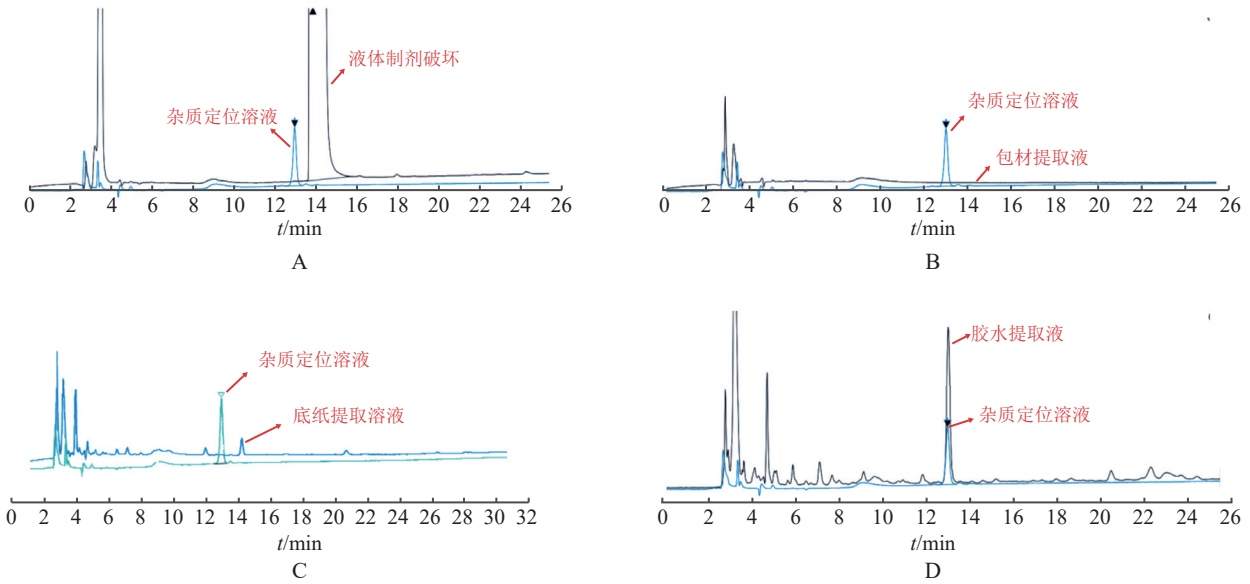
本品标签由胶水、底纸与油墨等材料构成，其加工制造过程中可能使用光引发剂、增塑剂等物质[5]。这些物质虽没有直接接触包装内的药液，但在长期贮存过程中会发生缓慢的迁移，因而存在污染内容物的风险，造成药品安全隐患[9—10]。

因此，本研究采用 80 ℃水浴对本品包材及标签中使用的胶水、底纸进行提取试验，并采用“**2.1**”项下色谱条件对提取液进行检测，所得色谱图如图 5B ～ 5D 所示。由图 5D 可见，胶水提取液中存在明显与杂质定位溶液色谱峰保留时间一致的色谱峰，而图 5B 包材提取液与图 5C 底纸提取液中均未见与杂质定位溶液色谱峰保留时间一致的色谱峰，故推断目标杂质来源于胶水。

经与标签供应商咨询确证，该标签胶水组成中含有作为溶剂使用的苯甲醇成分，进一步证实目标杂质来源于胶水。

3　总结

本研究采用制备型高效液相色谱技术对低密度聚乙烯包装药品中的未知杂质进行富集、分离与纯化，获得高纯度目标杂质后，通过高分辨质谱、核磁共振及红外光谱技术确证其结构并追溯来源。结果表明，该杂质源自标签胶水迁移，并非药品自身降解产物。结构分析证实其属于常规杂质，不含高毒性基团。但苯甲醇作为醇类化合物，可透过低密度聚乙烯材质迁入药液，进而引发药品质量安全风险。该研究成果为低密度聚乙烯包装的同类药品质量控制研究提供了新的思路与方法。



A—新制制剂高温破坏试验；B—包材提取试验；C—底纸提取试验；D—胶水提取试验。

图 5　目标杂质来源调查

Fig.5　Investigation on Source of the Target Impurity

参考文献：

[1]　国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）[EB/OL]．(2020-10-21)[2024-11-05]．https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4a0976f697130b65077f3b1380502997.

[2]　SAUTER D W, TAOUFIK M, BOISSON C. Polyolefins, a success story [J]. *Polymers* (Basel), 2017, **9**(6): 185.

[3]　林黄静，田绍琼，梅　蕾，等．药品包装材料的研究进展[J]．中国医药工业杂志，2023, **54**(3): 339-346.

[4]　DUPÁKOVÁ Z, DOBIÁS J, VOTAVOVÁ L, *et al*. Occurrence of extractable ink residuals in packaging materials

used in the Czech Republic [J].*Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, **27**(1): 97-106.

[5] 李 晴. 复合包装材料中印刷油墨的化学物迁移与危害[J]. 化学工程与装备, 2023, (5): 253-254.

[6] 万君玥, 陈 华, 尹 婕. 化学药品中杂质的基因毒性评估策略以及相关分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(4): 557-571.

[7] 张灵娜, 陈晴宇, 黄榕珍, 等. 注射剂包装材料和容器中等变更的研究验证要点分析[J] 中国医药工业杂志, 2025, **56**(1): 136-141.

[8] 罗 琳, 余 成, 陈 岚, 等. 吸入溶液用低密度聚乙烯瓶及其粒料中可提取邻苯二甲酸酯的检测[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(8): 1043-1047.

[9] NORWOOD D L. Understanding the challenges of extractables and leachables for the pharmaceutical industry – Safety and regulatory environment for pharmaceuticals[J]. *Am Pharm Rev*, 2007, **10**(1): 32-39.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2018-04-26)[2024-11-05]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a38135dfe72524a15d357e060f2b82d4.

(上接第 1411 页)

[7] 常 铖, 刘梦婷, 张 权, 等. 长期传代培养人脐带间充质干细胞免疫调节功能的比较[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, **42**(4): 609-619.

[8] LV F J, TUAN R S, CHEUNG K M C, *et al*. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2014, **32**(6): 1408-1419.

[9] 张凌云, 刘 缨. 细胞衰老检测指标及衰老模型研究进展[J]. 生命科学研究, 2022, **26**(3): 264-270.

[10] 齐乃松, 郭 建, 王 雪, 等. 软琼脂克隆形成实验评价药物体外抑瘤性与成瘤性[J]. 药物分析杂志, 2017, **37**(3): 444-450.

[11] WANG J L, LI R. Effects, methods and limits of the cryopreservation on mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, **15**(1): 337.

[12] 白尚星. 不同培养基对人脐带间充质干细胞生物学特性的影响[J]. 中国实用医药, 2014, **9**(14): 6-8.

[13] ZHANG M Q, ZHAO Y, WANG L, *et al*. Study of the biological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells after long-time cryopreservation[J]. *Cell Tissue Bank*, 2022, **23**(4): 739-752.

[14] ULLAH I, SUBBARAO R B, RHO G J. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective[J]. *Biosci Rep*, 2015, **35**(2): e00191.