

静脉营养输液袋中 DEHP 的溶出量研究

付步芳

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 建立测定一次性使用静脉营养输液袋中增塑剂邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯(DEHP)溶出量的方法。方法: 采用气相色谱-质谱联用仪对一次性使用静脉营养输液袋 DEHP 溶出量进行定量分析, 优化了色谱与质谱实验条件。结果: 用该法测定出了一次性使用静脉营养输液袋 DEHP 溶出量小于 $3 \text{ mg} \cdot \text{套}^{-1}$ 。结论: 本方法灵敏度高, 重复性好, 简便可行, 可用于静脉营养输液袋的质量控制。

关键词: 药品包装材料; PVC 塑料; 静脉营养输液袋; 邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯(DEHP); 增塑剂; 溶出; 气相色谱; 质谱
中图分类号: R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 0254-1793(2011)10-2005-03

Determination of DEHP dissolving out of parenteral nutrient containers for single use

FU Bu-fang

(National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To establish a method for quantitative determination of DEHP dissolving out of parenteral nutrient containers for single use. **Method:** GC-MS was used to quantitatively determine DEHP dissolving out of parenteral nutrient containers. GC and MS test conditions were optimized. **Results:** The amount of DEHP dissolving out of every parenteral nutrient containers for single use is not more than 3 mg . **Conclusion:** The method is sensitive, simple and good stability, which can be used for the quality control of parenteral nutrient containers for single use.

Key words: pharmaceutical packing material; PVC plastic; parenteral nutrient containers; di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP); plasticizer; dissolving out; GC; MS

DEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate), 即邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯, 分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$, 无色油状液体, 沸点 370°C (常压), 不溶于水, 溶于乙醇、乙醚、矿物油等大多数有机溶剂。是一种增塑性能优良的增塑剂, 在聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 塑料中应用极为广泛。

以 DEHP 增塑的 PVC 软塑料广泛用来制造包括一次性使用静脉营养输液袋在内的一次性使用输液、输血及其他医用管路器具。近年来, 在欧洲 CE 认证时, 对输液器中包括 DEHP 在内的 6 种邻苯二甲酸酯类化合物的限量都有明确规定。国标 GB 14232.1-2004 人体血液及血液成分袋式塑料容器第 1 部分: 传统型血袋 [1]、GB15593-1995 输血(液)器具用软聚氯乙烯塑料 [2] 都对 DEHP 的限量做了明确规定, 例如在 GB 14232.1-2004 中规定醇溶出物 (DEHP) 应不大于 $15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

本文对一次性使用静脉营养输液袋中溶出的增塑剂 DEHP 的量进行了分析。

1 仪器与试剂

气质联用仪: 岛津 GCMS-QP2010, 天平: 梅特勒-托利多 AE240。

脂肪乳注射液 (英脱利匹特): 含量 20%, 华瑞制药有限公司; 葡萄糖注射液: 含量 50%, 华瑞制药有限公司; 复方氨基酸注射液: 含量 8.5%, 华瑞制药有限公司; 氯化钠注射液: 含量 0.9%, 石家庄四药有限公司; 多种微量元素注射液 (安达美): 批准文号: 国药准字 H32023907; 脂溶性维生素注射液 (维他利匹特): 批准文号: 国药准字 H32023138; 注射用水溶性维生素 (水乐维他): 批准文号: 国药准字 32023002; 氯化钾注射液: 10 mL: 1 g; 二氯甲烷: 含量 $\geq 99.8\%$, 美国 DIMA 公司; DEHP (邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯) 对照品: 含量 99.9%, 批号

201001, 中国食品药品检定研究院; 样品名称: 一次性使用静脉营养输液袋, 公称容量 3000 mL, 生产批号 20100721, 失效日期 20120720。

2 实验方法

2.1 药液配制 按大众化的营养配方配制药液并在玻璃瓶中混合均匀, 备用, 见表 1。

表 1 药液配方
Tab 1 Drug formula

名称(name)	添加量(added)
生理盐水(sodium chloride)	1500 mL
葡萄糖注射液(glucose injection)	250 mL
脂肪乳注射液(fat emulsion injection)	250 mL
复方氨基酸注射液(amino acid compound injection)	500 mL
氯化钾注射液(potassium chloride injection)	30 mL
多种微量元素注射液(multi-trace elements injection)	1 支(10 mL)
脂溶性维生素注射液(fat soluble vitamin injection)	1 支(10 mL)
注射用水溶性维生素(water-soluble vitamin for injection)	2 支

2.2 样品浸提方法 量取上述浸提药液 3000 mL, 从一次性使用静脉营养输液袋的加药液导管加入到输液袋中, 室温下放置 24 h 后, 将浸提后的药液从输液导管中流出, 于玻璃瓶中放置。

2.3 样品溶液制备 选用二氯甲烷作为萃取溶剂。量取浸提后的药液(“2.2”样品浸提方法) 10 mL 和二氯甲烷 10 mL 于分液漏斗中, 反复振荡 3 min 后静置分层, 取下清液用 0.45 μm 有机滤膜过滤后上气质联用仪测试。

2.4 标准溶液制备 用玻璃容器分别量取按“2.1”项下方法配制的溶液 1000, 500, 500, 100, 100 mL, 分别准确加入 DEHP 1.0, 2.5, 5.0, 2.5, 5.0 mg, 混合均匀使充分溶解, DEHP 的浓度分别为 1, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。室温下放置 24 h 后, 按“2.3”项下的方法进行萃取和过滤。不加 DEHP, 同法制备空白对照液。

2.5 回收率试验溶液制备 用玻璃容器分别量取按“2.1”项下方法配制的溶液 100 mL, 100 mL, 分别准确加入 DEHP 1.5, 2.5 mg, 混合均匀使充分溶解, DEHP 的浓度分别为 15, 25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。室温下放置 24 h 后, 按“2.3”项下的方法进行萃取和过滤。

2.6 重复性实验溶液制备 用玻璃容器量取按“2.1”项下方法配制的溶液 100 mL, 准确加入 DEHP 2.5 mg, 混合均匀使充分溶解, DEHP 的浓度为 25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。室温下放置 24 h 后, 按“2.3”项下的方法进行萃取和过滤。

2.7 GC/MS 测试 色谱与质谱条件: 色谱柱: RTX

-5MS 30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μm , 载气: 氦气, 99.999%; 进样口温度: 120 $^{\circ}\text{C}$; 柱温: 120 $^{\circ}\text{C}$, 保持 2 min, 以 10 $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 260 $^{\circ}\text{C}$, 保持 6 min, 再以 10 $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 280 $^{\circ}\text{C}$, 保持 1 min 柱流量: 1.0 mL $\cdot \text{min}^{-1}$; 进样方式: 分流, 分流比: 10:1, 进样量 1 μL , 离子源: EI, 电离电压 70 eV, 溶剂切除时间 4.5 min; 离子源温度 210 $^{\circ}\text{C}$, 接口温度 280 $^{\circ}\text{C}$; 测定方式: SIM, DEHP 定量离子: 149, 167, 57。

分别取空白溶液, 标准溶液, 样品溶液, 回收率试验溶液, 重复性试验溶液进 GC/MS 测试。

3 结果与讨论

3.1 系统适应性 分析 DEHP 的理论塔板数为 888083, 拖尾因子 0.966, 分离因子 1.592。

3.2 线性 按“2.7”项下色谱条件分别测定系列标准溶液, 以标准溶液的浓度 X ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 以峰面积 Y 为纵坐标, 绘制标准曲线, 得 DEHP 的线性回归方程:

$$Y = 1.162 \times 10^5 X + 2.192 \times 10^5 \quad r = 0.9968$$

线性范围为 1 ~ 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

3.3 回收率实验和精密度实验 测定一次性使用静脉营养输液袋中溶出 DEHP 的回收率在 95% ~ 105% 之间, RSD 在 2% 以下。

3.4 重复性实验 取按“2.6 重复性实验溶液制备”项下配制的溶液进 GC/MS 测试, 重复进样 5 次, 得到峰面积均值为 3039548, RSD% 为 1.4%, 说明该方法的重复性良好。

3.5 样品测定结果 根据谱图分析和与标准物质比对, 可知 DEHP 的峰出现在保留时间 18.40 min 左右, 用外标法对样品溶液中的 DEHP 进行定量, 样品溶液中 DEHP 的含量测试结果低于校正曲线的最小浓度点(最小浓度点为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

样品溶液中 DEHP 的含量 $< 1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 每个一次性使用静脉营养输液袋 DEHP 的溶出量 $< 1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \times 3000 \text{ mL} = 3 \text{ mg}$

4 结语

根据美国食品药品监督管理局器械与辐射健康中心在 2001 年发表的《PVC 医疗器械中迁移出的 DEHP 的安全性评价》报告 [6], 成人对 DEHP 的耐受摄入量(tolerable intake, TI, 指某种化合物在一定的时间内接触而没有出现不良反应的剂量) 为 600 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{day}^{-1}$ (非肠道摄入)。

成人(按 70 kg 计算) 对 DEHP 的耐受摄入量 = 600 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1} \times 70 \text{ kg} \cdot \text{人}^{-1} = 42 \text{ mg} \cdot \text{人}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$, 根据“3.4”项下方法的计算结果, 每个一次

性使用静脉营养输液袋 DEHP 的溶出量 < 3 mg。

按成人每天使用一个输液袋输液 3000 mL 计算,使用 1 个一次性使用静脉营养输液袋所摄入的 DEHP 的量远小于成人对 DEHP 的耐受摄入量。

本文按照大众化的营养配方配制药液,根据一次性使用静脉营养输液袋的临床使用条件使药液滴出并收集,然后分析滴出的药液中溶出的 DEHP 的量。该方法灵敏度高,重复性好,简便可行,可用于静脉营养输液袋的质量控制。

参考文献

1 General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China (国家质量监督检验检疫总局). Plastics collapsible containers for human blood and blood components - part 1: conventional containers (人体血液及血液成分袋式塑料容器 第 1 部分: 传统型血袋), GB 14232.1 - 2004

2 Administration of Quality Supervision and Inspection of China (国家质量技术监督局). Plasticized polyvinyl chloride compounds for transfusion (infusion) equipment (输血(液)器具用软聚氯乙烯塑料), GB15593 - 1995

3 Safety Assessment of Di (2 - ethylhexyl) phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. FDA report Center for Devices and Radiological, U. S. Health, Food and Drug Administration: 2001

(本文于 2011 年 3 月 14 日收到)

欢迎订阅 2012 年《药物分析杂志》

《药物分析杂志》是中国科学技术协会主管,中国药学会主办,中国食品药品检定研究院承办,药物分析杂志编辑委员会编辑出版,国内外公开发行的专业性学术期刊。本刊由始创于 1951 年的《药检工作通讯》发展而来,1981 年更名为《药物分析杂志》,2005 年由双月刊改为月刊,是中国自然科学核心期刊和中国中文核心期刊。主要栏目有论著、交流、综述、论坛、信息等。主要报道药物分析学科最新研究成果,探讨药物分析新理论,介绍药物分析新进展,传播药物分析新技术,推广药物分析新方法。发表文章涵盖药物分析学科涉及的所有范畴,包括药物研制、药品生产、临床研究、药物安全、质量评价、市场监督等所涉及的药物分析学科的研究论文、研究简报、学术动态与综述评述等。主要作者读者为从事科研和应用以及高等教育的药物分析学科专业技术人员。

本刊获 2006 年、2007 年、2008 年中国科协精品科技期刊工程项目 C 类项目资助,获 2009 年中国科协精品科技期刊示范项目证书,2010 年、2011 年再度获得中国科协精品科技期刊工程 C 类项目资助。为中国自然科学核心期刊、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、全国统计源期刊,被国内外主要检索系统收录。

本刊为月刊,大 16 开本,国内外公开发行。每期定价 30 元,全年定价 360 元,国内邮发代号: 2 - 237。

本刊坚持质量第一、面向广大读者,以独特的深度与广度展示我国药物分析的现状与发展。欢迎广大读者到当地邮局订阅,欢迎有关专业人员集体订购,价格从优。并欢迎为本刊推荐发行者(价格另议)。

国外读者请同中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱)联系。

本刊已将创刊以来的文章制成光盘,需要者请与本刊联系。

本刊联系方式:

地址:北京市东城区天坛西里 2 号中国食品药品检定研究院《药物分析杂志》编辑部(100050)

联系人:刘小帅

电话:(010) 67095772, (010) 67058427 - 8; 传真:(010) 67012819 - 4

网址: www.ywfxzz.cn 浏览网址: www.nicbbp.org.cn

E-mail: ywfx@nicbbp.org.cn

《药物分析杂志》编辑部