

一次性使用避光延长管中增塑剂DEHP向模拟药液迁移情况

曾念利

四川省食品药品检验检测院, 四川 成都 611730

【摘要】因一次性使用避光延长管中聚乙烯粒料中加入了一定比例的邻苯二甲酸二辛酯(DEHP),过量的DEHP进入人体可能会有一定的影响。本实验使用水和不同浓度乙醇溶液来模拟不同极性的药物通过一次性避光延长管,并模拟临床输液情况,从而动态制备相应的模拟溶液。根据增塑剂在不同溶剂中溶解度的大小,分别采取浓缩或稀释的手段将DEHP转移至甲醇溶液中,采用气相色谱法进行试验。以保留时间定性,以外标法定量。经一系列方法学验证,说明该方法准确可靠,且操作简单,大量减少有机溶剂的使用,安全、环保、有效。从模拟试验数据可见随着溶剂极性的降低,一次性使用避光延长管中DEHP向溶液的迁移量逐渐递增,因此在输液过程中,使用极性小的药物时应尽量避免使用此类物质。

【关键词】一次性使用避光延长管;邻苯二甲酸二辛酯;模拟药液;气相色谱;迁移情况

【中图分类号】R312;R826.26

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)06-0729-05

Migration of plasticizer DEHP in disposable light proof tube to simulated solution

ZENG Nianli

Sichuan Institute of Food and Drug Inspection, Chengdu 611730, China

Abstract: Due to the addition of a certain proportion of plasticizer dioctyl phthalate (DEHP) to the polyethylene pellets in the disposable light proof tubes, the excess of DEHP may have a certain effect on the human body. In this experiment, water and different concentrations of ethanol solutions are used for simulating drugs with different polarities to flow through disposable light proof tube, and the situation of clinical infusion is simulated for preparing the corresponding simulated solutions. According to the solubility of the plasticizer in different solvents, DEHP is transferred to the methanol solution by concentration or dilution. The gas chromatography was used for test. The retention time is qualitative, while the external standard method is quantified. Through a series of methodological verifications, the proposed method greatly reduces the use of organic solvents, and is proved to be accurate, reliable, simple to operate, safe, environmentally friendly and effective. The simulation test data showed that with the decrease of the polarity of the solvent, the migration of DEHP to the solution in the disposable tubes is gradually increasing. Therefore, in the process of infusion, the use of such substances should be avoided as much as possible when the drugs with small polarity are used.

Keywords: disposable light proof tube; dioctyl phthalate; simulated solution; gas chromatograph; migration

前言

一次性使用避光延长管使用聚氯乙烯(PVC)作为原料,采用共挤加工成型工艺。PVC本身具有耐腐蚀、牢固耐用、不易燃性、高强度、耐气候变化等优良特性,对氧化剂、还原剂和强酸都有很强的抵抗力^[1]。PVC可分为软PVC和硬PVC(区别为是否含柔软剂),包装、医药等行业多使用软PVC,而一次性

使用避光延长管属软PVC。软PVC在生产过程中会使用增塑剂邻苯二甲酸二辛酯(DEHP)来获得柔软性^[2],一次性使用避光延长管中的DEHP可能渗出,进入药液中,从而可能会干扰患者内分泌(影响生殖机能等),增加致癌风险,导致慢性病发生,如硬皮病、胆管癌、脑癌。2004年,瑞典和丹麦学者组成的研究小组发现PVC的DEHP和儿童过敏有相当强的关连^[3-4]。因此有必要考察一次性使用避光延长管在临床试验中DEHP溶出的情况。现有的许多检测DEHP的方法多采用气相色谱/质谱联用,对仪器要求较高;或采用液相色谱,使用较多有机试剂;或采用气相色谱结合正己烷溶解、超声波辅助提取、固相

【收稿日期】2017-12-18

【作者简介】曾念利,初级工程师,研究方向:药品包装材料检验和药品与包材相容性,E-mail: 2440384931@qq.com

萃取浓缩富集等手段进行预处理,过程繁琐^[5-7]。本研究选取3个批号的样品,用水、20%乙醇溶液、30%乙醇溶液、40%乙醇溶液模拟不同脂溶性的药物,在40℃±1℃下研究24 h DEHP的迁移情况,并采用气相色谱法检测DEHP。通过一系列方法学验证,证明本研究的测定方法准确可靠。采用气相色谱法检测DEHP的优点包括主峰峰型好,与相邻峰分离度高,操作简单,能大量减少有机溶剂的使用,安全、环保、有效。

1 试验

1.1 主要材料

一次性使用避光延长管,批号:20130904,产品型号:300 mm;批号:20130906,产品型号:1 200 mm;批号:20130905,产品型号:1 800 mm。生产单位为上海富达医用塑料有限公司。

1.2 主要试剂及对照品

甲醇(色谱纯,Fisher Scientific);乙醇(分析纯,成都市科龙化工试剂厂);DEHP对照品[邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯,CAS NO:117-81-7,中国食品药品检定研究院]。

1.3 主要仪器

电子天平(Sartorius CP224S);恒温恒湿箱(13 m³,定制,上海爱斯佩克环境设备有限公司);气相色谱仪(GC-2010-AOC-20i+s);色谱柱(30 m×0.25 μm×0.32 mm,HP-5 19091J-413)。

1.4 试样制备

取本品5支(规格:300 mm)串联,或者1支(规格:1 200 mm及1 800 mm)置40℃条件下,分别经不含DEHP的管路缓缓流过水、20%乙醇、30%乙醇、40%乙醇(各500 mL),调节流速,使通过时间为(24.0±0.5) h,收集流出液,合并,必要时加相应溶液补足500 mL。分别精密量取上述收集的溶液:水200 mL、20%乙醇200 mL、30%乙醇100 mL、40%乙醇10 mL,分别置水浴上挥至近干(余约0.5 mL),用甲醇趁热分别分次转移至10 mL量瓶中,放冷至室温,定容后摇匀,作为供试品溶液,并分别用相应的溶液制备阴性对照溶液。另精密称取DEHP对照品适量加甲醇制成每1 mL中约含10 μg的对照品溶液。

1.5 测定方法

依据照气相色谱法测定(中华人民共和国药典2010年版二部附录VE)^[8]。毛细管色谱柱以5%苯基-95%甲基聚硅氧烷为固定相,柱温起始温度为150℃,以每分钟40℃的速率升温至250℃;进样口温度250℃;火焰离子化检测器温度300℃。DEHP

的峰与其他峰之间的分离度应符合规定。精密量取制备的供试品溶液、阴性对照溶液各1 μL,注入气相色谱仪进行测定,并将供试品溶液的测定结果用阴性对照溶液测定结果进行校正,照外标法计算每支一次性使用避光延长管向上述溶液中的迁移量(μg/支)。

2 方法学验证

2.1 线性范围的确定

分别取0.000、0.424、2.120、4.240、8.480、10.600、42.400、84.800 μg/mL的DEHP对照品溶液各1 μL注入气相色谱仪,按上述条件进行试验,结果以浓度为横坐标,峰面积为纵坐标进行直线回归(图1),得到一条基本过原点直线方程($Y=2\,924.8X-1\,198.8$),相关系数为0.999 9,线性范围为0.0~84.8 μg/mL,完全满足测定要求。

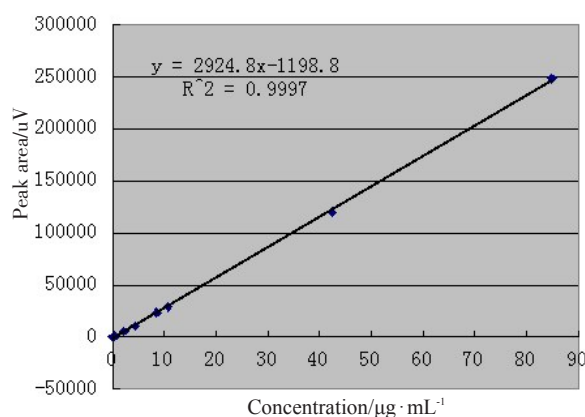


图1 线性范围

Fig.1 Linear range

2.2 检测限的确定

精密量取0.016 96 μg/mL的DEHP对照品溶液1 mL,注入气相色谱仪。其峰面积约为基线噪音3~4倍,视为检出,检测限为 1.7×10^{-5} μg。当进样量为1 μL时,检测限浓度为0.017 μg/mL,检出灵敏度高。

2.3 加样回收试验

因本品难以制备完全不含DEHP的阴性供试液,故采用向已知含量的样品中加入对照品溶液的方法进行回收试验。精密量取DEHP对照品溶液(10.6 μg/mL)2.5、10、15 mL各一份分别置具塞玻璃容器中,挥干。精密量取已知DEHP含量的溶液100 mL,摇匀。将上述溶液在水浴挥至近干(余不多于0.5 mL)后,用甲醇趁热分次分别转移至10 mL量瓶中,冷至室温,定容后摇匀,分别作为回收供试品溶液,用水空白对照液同法制备阴性供试品溶液。精密量取上述3种溶液各1 μL,

注入气相色谱仪,测定,计算,并将供试品溶液的测定结果用阴性供试品溶液测定结果进行校正,结果表明加样回收率为90.30%~105.34%,回收率好,满足方法学验证要求(表1)。

表1 回收试验结果
Tab.1 Recovery test results

No. of sample	Known content/ μg	Amount of addition/ μg	Theoretical content/ μg	Measured content/ μg	Recovery rate/%	Average recovery rate/%
1	4.49	21.2	25.69	23.630 8	90.30	98.3
2	4.49	53.0	57.49	56.943 2	98.97	
3	4.49	106.0	110.49	108.921 3	98.52	
4	4.49	159.0	163.49	171.975 5	105.34	

2.4 对照品和样品的稳定性试验

精密量取对照品溶液(10.6 $\mu\text{g/mL}$)1 μL 分别于不同时间注入气相色谱仪,结果显示对照品溶液24 h内峰面积及保留时间基本不变,可见对照品溶液在24 h内基本稳定,满足试验要求(表2)。

表2 对照品的稳定性试验结果
Tab.2 Stability test results of reference substances

Time/h	Peak area/uV	Retention time/min	Relative standard deviation/%
0	26 132	8.328	1.9
14	25 366	8.329	
16	26 865	8.330	
20	25 949	8.329	
22	26 242	8.330	
24	26 341	8.325	

2.5 对照品溶液的精密度试验

精密量取对照品溶液(10.6 $\mu\text{g/mL}$)1 μL 连续6次注入气相色谱仪,记录峰面积。结果显示峰面积和保留时间均保持稳定,满足方法学验证要求(表3)。

2.6 样品测定

取本品适量,按标准中的方法测定,结果见表4,典型图谱见图2~6。由图表可知,一次性使用避光延长管中的DHEP几乎不会迁移到水中。随着浸提液中乙醇浓度的增大,DHEP的迁移量会迅速增加。因此一次性避光延长管用于水溶性药物的输注是相对安全的,而输注含甘油或蓖麻油成分(如紫杉醇)等药物时要考虑DEHP可能带来的风险。通过气相色谱图可知,随着浸提液中乙醇浓度的增大,在同样的进样和检测条件下,DEHP的信号越来越强。说明一次性使用避光延长管在同样的温度和流速下,随着

表3 对照品精密度试验结果
Tab.3 Accuracy test results of reference substances

No. of sample injection	Peak area/uV	Retention time/min	Relative standard deviation/%
1	28 013	8.328	1.4
2	26 954	8.331	
3	27 870	8.328	
4	27 980	8.329	
5	27 341	8.329	
6	27 330	8.330	

浸提液极性降低,DEHP的迁移量随着乙醇浓度的增加而增大。

3 讨论

一次性避光延长管中DEHP的迁移量受周围环境如保存温度、药液极性、接触时间等影响而不同。目前,仅有部分国家和地区对药品包装材料中部分DEHP的迁移限量有限定,如美国、日本、欧盟^[11]。美国食品和药物管理局(FDA)于2001年9月完成对PVC医疗器械释放DEHP的安全性评价^[12],但此份文件没有针对DEHP患者接触风险采用定量评估方法,而是将接受各种疗法的患者DEHP摄入量与DEHP可耐受摄入量(TI)数值进行对比。一次性使用避光延长管参照接受各种疗法治疗成年和新生儿患者摄入的DEHP剂量上界估算值。静脉晶体溶液(如氯化钠注射液)输注时,成人(70 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为0.005 mg/kg/d,婴儿(4 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为0.03 mg/kg/d。输注需要药物载体增溶的药物(如:聚山梨酸酯80),按照生产商说明书给药:成人(70 kg),摄入的DEHP剂量上界估算值为

表4 样品测定结果

Tab.4 Sample determination results

Solvent	Sample/mm	Migration (24 h, 40 °C, dynamic)/ug · set ⁻¹			
		First	Second	Third	Average
Water	300	not detected	not detected	not detected	not detected
	1 200	not detected	not detected	not detected	not detected
	1 800	not detected	not detected	not detected	not detected
20% ethanol	300	not detected	not detected	not detected	not detected
	1 200	not detected	not detected	not detected	not detected
	1 800	not detected	not detected	3.03	1.01
30% ethanol	300	168.98	161.15	167.49	165.87
	1 200	573.31	709.21	610.94	631.02
	1 800	679.94	623.43	613.82	639.07
40% ethanol	300	3 516.99	3 353.30	3 141.67	3 337.32
	1 200	12 474.63	11 211.68	11 281.93	11 656.08
	1 800	10 723.80	13 023.93	12 321.87	12 023.20

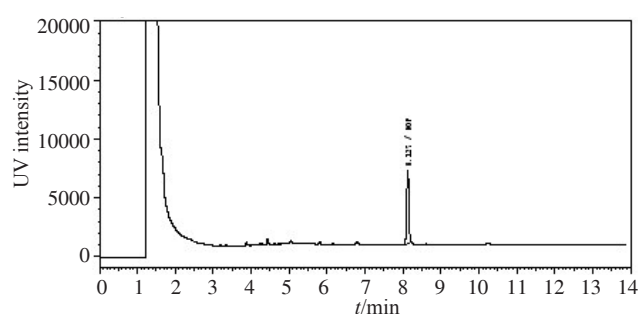


图2 对照品图

Fig.2 Typical map of reference substances

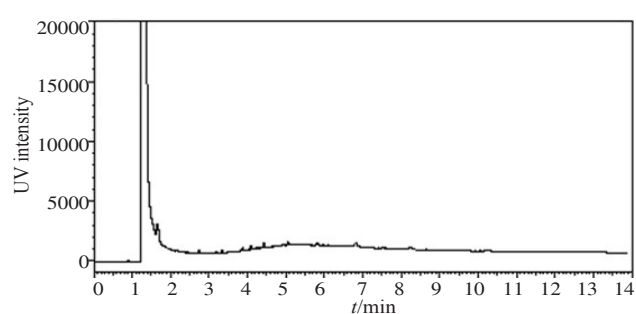


图4 20%乙醇样品图

Fig.4 Typical map of 20% ethanol sample (1 200 mm)

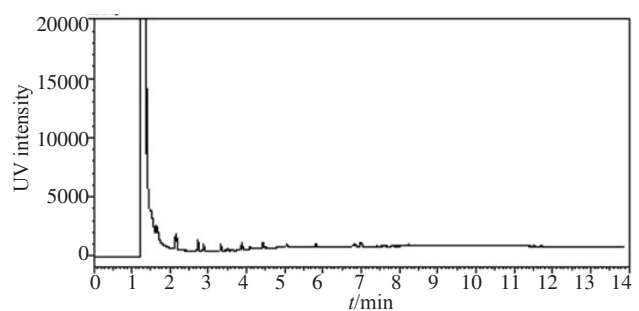


图3 水样品图

Fig.3 Typical map of water sample (1 200 mm)

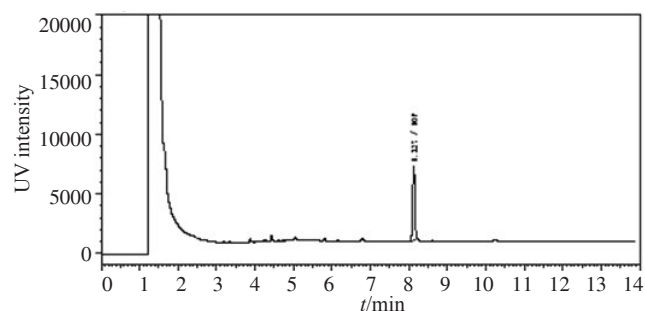


图5 30%乙醇样品图

Fig.5 Typical map of 30% ethanol sample (1 200 mm)

0.04 mg/kg/d; 婴儿(4 kg), 摄入的DEHP剂量上界估算值为0.03 mg/kg/d。日本发布的“药品和医疗设备安全”第189号信息通报, 提出DEHP的人体TI值为胃肠外途径0.04 mg/kg/d、胃肠道途径0.14 mg/kg/d, 并对医护人员提出劝告, 输注脂溶性药物输

液管和延长管等新生儿和孕妇使用产品应考虑使用替代产品^[13]。2002年9月26日欧盟医疗产品及医疗器械科学委员会(the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices SCMPMD)发布了一份报告《含有DEHP增塑的PVC的医疗器械,

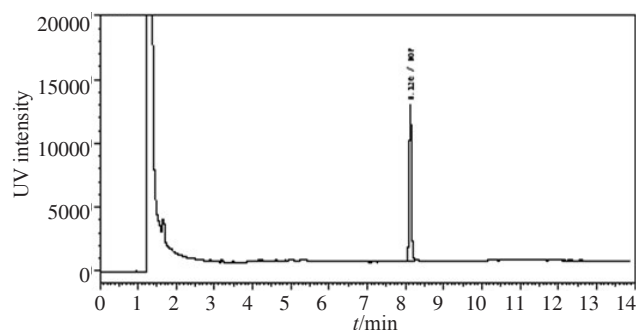


图6 40%乙醇样品图

Fig.6 Typical map of 40% ethanol sample (1 200 mm)

DEHP的毒性对新生儿及其它人群带来的风险》,考虑到缺乏在人体中的数据,此报告没有给出DEHP的人体TI值^[14]。目前我国还没有出台医疗器械中DEHP迁移量的限值。

从模拟试验可见一次性使用避光延长管中的DEHP几乎不会迁移到水中。参照美国FDA的PVC医疗器械释放DEHP的安全性评价的限值,静脉晶体溶液(如氯化钠注射液)输注时,成人(70 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为0.35 mg/d;婴儿(4 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为0.12 mg/d,因此一次性避光延长管用于静脉晶体类药物的输注是相对安全的。

随着溶剂极性的降低,DEHP向溶液的迁移量迅速增加。参照美国FDA的PVC医疗器械释放DEHP的安全性评价的限值,输注需要药物载体增溶的药物时,按照生产商说明书给药,成人(70 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为2.8 mg/d,婴儿(4 kg)摄入的DEHP剂量上界估算值为0.12 mg/d。极性介于水和30%乙醇溶液的药物输液所引起的DEHP的迁移量对成人基本是安全的。对于婴儿使用在极性介于水和20%乙醇溶液的药物也基本安全,而对于婴儿使用极性低于30%的类似药物时可能存在安全方面的风险。对与紫杉醇注射液类似的大量含有油及醇的注射剂DEHP的迁移量大,DEHP的迁移量可能超过安全范围,建议采用其他材料的一次性使用避光延长管,以减少安全隐患。

【参考文献】

- [1] 聚氯乙烯PVC生产技术与市场行情研究报告[R/OL]. (2013-09-05) [2017-11-02]. www.poreport.com
Polyvinyl chloride PVC production technology and market research report[R/OL]. (2013-09-05) [2017-11-02]. www.poreport.com
- [2] 赵春风. 邻苯二甲酸(2-乙基己)酯(DEHP)胁迫对马氏珠母贝的毒理效应研究[D]. 海口: 海南大学, 2014.
ZHAO C F. Toxicological effect of DEHP exposure on pinctada martensi[D]. Haikou: Hainan University, 2014.
- [3] 杨悠悠, 谢云峰, 田菲菲, 等. 常见食品中邻苯二甲酸酯类增塑剂含量及食品包装材料中邻苯二甲酸酯类增塑剂迁移量[J]. 色谱, 2013, 31(7): 674-678.
YANG Y Y, XIE Y F, TIAN F F, et al. Determination of phthalate plasticizers in daily foods and their migration from food packages[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2013, 31(7): 674-678.
- [4] 宋晓峰. 医用塑料增塑剂DEHP安全性研究及对策[J]. 环境卫生学杂志, 2005, 32(6): 358-361.
SONG X F. Safety research on medical plastics plasticizer DEHP and countermeasures[J]. Journal of Environmental Hygiene, 2005, 32(6): 358-361.
- [5] 柴丽月, 辛志宏, 蔡晶, 等. 食品中邻苯二甲酸酯类增塑剂含量的测定[J]. 食品科学, 2008, 29(7): 362-365.
CHAI L Y, XIN Z H, CAI J, et al. Determination of phthalate plasticizers in foods[J]. Food Science, 2008, 29(7): 362-365.
- [6] 刘丽, 牟峻, 杨左军, 等. 氯乙烯塑料中增塑剂的气相色谱/质谱法分析[J]. 分析化学, 2002, 30(3): 289-291.
LIU L, MU J, YANG Z J, et al. Analysis of plasticizer in polyvinyl chloride plastics by gas chromatography/mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2002, 30(3): 289-291.
- [7] 刘军, 朱然, 田延河, 等. 气相色谱-质谱法对食品包装材料中邻苯二甲酸酯类与己二酸酯类增塑剂的同时测定[J]. 分析测试学报, 2010, 29(9): 943-947.
LIU J, ZHU R, TIAN Y H, et al. Determination of residual fourteen kinds of phthalates and five kinds of adip-ates in food packaging materials by gas chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2010, 29(9): 943-947.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
Chinese Pharmacopoeia Commission. People's republic of China pharmacopoeia (2010 edition)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2010.
- [9] 奚廷斐. 医用PVC材料中DEHP增塑剂毒性研究进展[C]. 中华护理学会全国肿瘤护理新进展研讨会, 2012.
XI T F. Research progress on the toxicity of DEHP plasticizers in medical PVC materials[C]. National Conference on Advances in Oncology Nursing, China Nursing Society, 2012.
- [10] 马平东. 白酒“塑化剂”事件塑料制品惹的祸?[J]. 印刷技术, 2013 (2): 11-12.
MA P D. Does "liquor" plasticizer event caused by plastic products? [J]. Printing Technology, 2013(2): 11-12.
- [11] 杨晓东. PVC医疗器械中增塑剂DEHP的安全性评价[J]. 中国医疗器械杂志, 2012, 36(2): 118-120.
YANG X D. Safety assessment of DEHP from PVC medical devices [J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2012, 36(2): 118-120.
- [12] US Food and Drug Administration. Safety assessment of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [M]. Maryland: Center for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration, 2001: 1-117.
- [13] 殷敬华. 物安全性一次性医疗输注器械用聚烯烃(超低密度聚乙烯)材料介绍[R]. 郑州: 中国科学院长春应用化学研究所, 2011-03-28.
YIN J H. Introduction to polyolefin (ultra low density polyethylene) material safety disposable medical infusion instrument [R]. Zhengzhou: Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 2011-03-28.
- [14] 奚廷斐, 王春仁. 邻苯二甲酸二异辛酯增塑聚氯乙烯医疗器械的安全性评价[J]. 中国医疗器械信息, 2005, 11(2): 27-30.
XI T F, WANG C R. The safety assessment of medical devices manufactured from Di-(2-ethylhexyl) phthalate plasticized polyvinyl chloride [J]. China Medical Device Information, 2005, 11(2): 27-30.

(编辑:谭斯允)