

一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯增塑剂的迁移及影响因素分析

张崇生, 王晓园, 刘萌* (温州市食品药品检验检测院, 浙江 温州 325000)

摘要: **目的** 研究一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯在注射液中的迁移规律。**方法** 将 21 种注射液根据其性质分成 6 组, 按照临床常用浓度, 以每分钟 40 滴的速度模拟临床输液, 收集 2 h 流出液。按 DLLME-GC-MS 方法测定流出液中邻苯二甲酸酯的含量。同时考察辅料、接触时间对一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯迁移的影响。**结果** 邻苯二甲酸酯能向其中 12 种流经一次性使用输液器的注射液迁移。其中在盐酸胺碘酮注射液中, DEHP 和 DBP 的迁移量最大, DBP 的迁移量为 2.67 μg , DEHP 的迁移量为 104.8 μg 。聚山梨酯-80、乙醇、丙二醇和苯甲醇等辅料均能促进输液器中的邻苯二甲酸酯的迁移, 迁移量随辅料浓度的提高而增大。同时延长接触时间, 输液器中邻苯二甲酸酯的迁移量也随之升高。**结论** 一次性使用输液器中的邻苯二甲酸酯能向与之接触的注射液迁移。迁移量与注射液中的聚山梨酯-80、乙醇、丙二醇和苯甲醇的含量有关, 也和接触时间有关。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 一次性使用输液器; 增塑剂; 迁移

中图分类号: R284.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)01-0045-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.010

引用本文: 张崇生, 王晓园, 刘萌. 一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯增塑剂的迁移及影响因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 45-48.

Study on the Migration of Phthalate Ester Plasticizers in Single Use Infusion Set and Influence Factor Analysis

ZHANG Chongsheng, WANG Xiaoyuan, LIU Meng* (Wenzhou Institute for Food and Drug Control, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the migration of phthalate esters in single use infusion set into injections. **METHODS** Twenty-one injections were divided into 6 groups based on their properties. All injections were prepared as actual concentration needed by clinic and dripped through single use infusion set for 2 h at the rate of 40 drops per minute. The phthalate esters of the collected solution were detected by DLLME-GC-MS. The effect of excipients and contact time on the migration of phthalate esters were studied as well. **RESULTS** Phthalate esters were found migrating into 12 injections dripped through single use infusion set. The maximum migration amount of DBP or DEHP was detected in Amiodarone Hydrochloride injection. The amount of DBP in injection was 2.67 μg , while DEHP was 104.8 μg . Excipients such as tween-80, ethanol, propanediol and benzyl alcohol might accelerate the migration of phthalate esters. The migration amount of phthalate esters increased with the increasing of excipients amount. With the prolonging of contact time, the migration amount of phthalate esters would increase as well. **CONCLUSION** Phthalate esters in single use infusion set may migrate into injections with which the infusion set come into contact. The migration amount is related to the amount of tween-80, ethanol, propanediol and benzyl alcohol in injections, as well as contact time.

KEYWORDS: phthalate esters; single use infusion set; plasticizers; migration

一次性使用输液器是临床上最常用的 PVC 材质医疗器械, 我国平均每年的使用量达 50 多亿套^[1]。大多数输液器中均添加了邻苯二甲酸酯以增加输液器的柔性, 也有少数特殊用途输液器标识为未添加邻苯二甲酸酯。但是有文献报道^[2], 这 2 种类型的输液器中均检出不同类型的邻苯二甲酸酯。输液器中的邻苯二甲酸酯增塑剂在使用过程中可能通过溶解等方式进入注射液, 从而进入人体, 并对人体产生危害^[3-4]。已有文献报道^[5-7]输液器中的邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 [di-(2-ethylhexyl)

phthalat, DEHP]在使用过程中释放进入注射液。但是这些研究仅局限于少数几种注射液如紫杉醇注射液。目前尚无报道输液器中多种邻苯二甲酸酯增塑剂在不同注射液中的释放规律, 其主要原因为增塑剂释放进入注射液中的含量低, 常规检测方法无法准确测定其含量。

笔者已经建立了采用分散相液相微萃取技术联用 GC-MS 技术^[8], 测定注射液中邻苯二甲酸酯的方法。本研究将 21 种不同性质的注射液按性质分成基础输液、碱性药物、酸性药物、难溶性药

基金项目: 温州市公益性科技计划项目(Y20170691)

作者简介: 张崇生, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0577)88536561
主任药师 Tel: (0577)88509532 E-mail: 13587627800@163.com

E-mail: 1018763742@qq.com *通信作者: 刘萌, 女, 硕士, 副

物、植物提取药物和含苯甲醇类药物共 6 类，并模拟临床输液速度和输液时间，考察 6 种邻苯二甲酸酯在不同性质的注射液中的迁移规律。

1 仪器与试剂

7890A-5957C 气相色谱联用质谱仪、石英毛细管柱 HP-5MS(30 m×0.25 mm, 0.25 μm)(美国 Agilent); TDL-50B 低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); ZH-2 自动漩涡混合器(天津药典标准仪器厂); SK5200LHC 超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司); SC101-1 电热恒温鼓风干燥箱(嘉兴市新滕东成仪器厂)。

所有玻璃器皿洗净后用水淋洗 3 次，丙酮淋洗 2 次，正己烷淋洗 2 次，烘干。

6 种邻苯二甲酸酯-甲醇标准溶液 2 000 mg·L⁻¹ (美国 Sigma, 批号: LC03110): 邻苯二甲酸二甲酯(dimethyl phthalate, DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、DEHP、邻苯二甲酸丁基苄基酯(Butyl benzyl phthalate, BBP)、邻苯二甲酸二正辛酯(Dioctyl Phthalat, DNOP)。甲醇、正己烷为色谱纯; 聚山梨酯-80、苯甲醇、丙二醇苯甲酸苄酯、十六烷基三甲基溴化铵(Cetyl-methyl-ammonium bromide, CTAB)均为分析纯; 水为超

纯水; 一次性使用输液器和注射液为市售国产样品, 信息见表 1~2。

表 1 实验所用一次性使用输液器

Tab. 1 Single use infusion set in the research

编号	批号	产地	规格
I	140701	湖南	20 滴
II	140326	山东 A	20 滴
III	20140321115	山东 B	20 滴
IV	121208	浙江 A	20 滴
V	20110718	浙江 B	20 滴

2 方法

2.1 注射液的配制

根据临床用法, 将注射液用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射稀释成临床常用浓度, 见表 3。

2.2 一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯类迁移试验

将表 3 中配制的注射液模拟临床使用, 分别通过 3 套一次性使用输液器(产地: 山东 A; 批号: 140326), 调节输液速度为每分钟 40 滴, 共收集 2 h 注射液(约 240 mL, 必要时对其进行稀释)作为测定溶液。精密量取测定溶液 5.0 mL, 同时取未流经一次性使用输液器的注射液作为空白对照, 测定流出液中邻苯二甲酸酯的含量。结果在 12 种流经一次性使用注射器的注射液中检出 DBP 和 DEHP,

表 2 实验所用注射液

Tab. 2 Injections in the research

分组	注射液	规格	批号	辅料
A 基础输液	氯化钠注射液	250 mL: 2.25 g	C113103307	/
	葡萄糖注射液	5%	13060211	/
	葡萄糖注射液	10%	13072211	/
	氯化钠葡萄糖注射液	250 mL: 葡萄糖 2.5 g, 氯化钠 2.25 g	13052123	/
B 碱性药物	甲硝唑氯化钠注射液	100 mL: 甲硝唑 0.5 g, 氯化钠 0.8 g	130710041-A	/
	替硝唑氯化钠注射液	200 mL: 替硝唑 0.8 g, 氯化钠 1.8 g	13112023	枸橼酸
	利巴韦林氯化钠注射液	100 mL: 甲硝唑 0.5 g, 氯化钠 0.8 g	130203	/
	奥硝唑注射液	5 mL: 0.25 g	03120902	丙二醇
C 酸性药物	维生素 C 注射液	5 mL: 0.5 g	313011001	/
	烟酸注射液	2 mL: 20 mg	100101	/
D 难溶性药物	地塞米松磷酸钠注射液	1 mL: 5 mg	12060112	丙二醇
	氢化可的松注射液	2 mL: 10 mg	11080211	乙醇
	尼莫地平注射液	10 mL: 2 mg	20120408	乙醇
	盐酸溴己新注射液	2 mL: 4 mg	121007	乙醇
	单硝酸异山梨酯注射液	2 mL: 20 mg	20130809	丙二醇
	甘草酸二铵注射液	10 mL: 50 mg	314022701	丙二醇
E 植物提取药物	银杏达莫注射液	5 mL	130507	聚山梨酯-80
	曲可芦丁注射液	10 mL: 0.3 g	1302042	聚山梨酯-80
	醒脑静注射液	10 mL	20130303	聚山梨酯-80
F 含苯甲醇药物	盐酸林可霉素注射液	1 mL: 0.2 g	12111871	苯甲醇
	盐酸胺碘酮注射液	3ml:150mg	1305039	苯甲醇、聚山梨酯-80

注: “/” 说明书未标示。

Note: “/” not showed in the instruction.

其中以盐酸胺碘酮注射液中的迁移量最大。一次性使用输液器中的邻苯二甲酸酯在基础输液和除奥硝唑以外碱性药物注射液中无迁移；而在酸性注射液和含有乙醇、丙二醇、苯甲醇、聚山梨酯-80等的注射液中有不同程度的迁移。结果见表 4。

表 3 实验用注射液的配制

Tab. 3 Preparation of injections

分 组	编 号	注射液	稀释用注射液	浓度/ 西稀释倍数
A	A1	氯化钠注射液	/	/
	A2	葡萄糖注射液	/	/
	A3	葡萄糖注射液	/	/
	A4	氯化钠葡萄糖注射液	/	/
B	B1	甲硝唑氯化钠注射液	/	/
	B2	替硝唑氯化钠注射液	/	/
	B3	利巴韦林氯化钠注射液	/	/
	B4	奥硝唑注射液	0.9%氯化钠注射液	1 mg·mL ⁻¹
C	C1	维生素 C 注射液	0.9%氯化钠注射液	1 mg·mL ⁻¹
	C2	烟酸注射液	0.9%氯化钠注射液	1 mg·mL ⁻¹
D	D1	地塞米松磷酸钠注射液	5%葡萄糖注射液	0.4 mg·mL ⁻¹
	D2	氢化可的松注射液	5%葡萄糖注射液	0.4 mg·mL ⁻¹
	D3	尼莫地平注射液	/	0.2 mg·mL ⁻¹
	D4	盐酸溴己新注射液	5%葡萄糖注射液	0.04 mg·mL ⁻¹
	D5	单硝酸异山梨酯注射液	5%葡萄糖注射液	0.2 mg·mL ⁻¹
	D6	甘草酸二铵注射液	5%葡萄糖注射液	0.6 mg·mL ⁻¹
E	E1	银杏达莫注射液	5%葡萄糖注射液	稀释 20 倍
	E2	曲可芦丁注射液	5%葡萄糖注射液	0.6 mg·mL ⁻¹
	E3	醒脑静注射液	5%葡萄糖注射液	稀释 25 倍
F	F1	盐酸林可霉素注射液	0.9%氯化钠注射液	6 mg·mL ⁻¹
	F2	盐酸胺碘酮注射液	0.9%氯化钠注射液	1.8 mg·mL ⁻¹

表 4 一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯在不同注射液中的迁移($n=3$)

Tab. 4 Migration of phthalate esters in single use infusion set into different injections ($n=3$)

编 号	迁移量/ μg	
	DBP	DEHP
B4	0.18±0.02	1.70±0.12
C1	0.21±0.03	2.50±0.19
D1	/	1.62±0.13
D2	0.33±0.04	2.70±0.18
D3	0.53±0.04	8.40±0.42
D4	/	1.30±0.11
D5	0.41±0.04	2.26±0.19
E1	0.57±0.06	9.98±0.74
E2	0.46±0.04	8.16±0.61
E3	0.55±0.03	11.06±0.88
F1	/	2.06±0.14
F2	2.26±0.41	89.24±6.93

注：“/”未检出。

Note: “/” Not detected.

2.3 辅料对一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯类迁移量的影响

表 4 结果显示，输液器中的邻苯二甲酸酯在

含有辅料的注射液中迁移量较大，可能是由于辅料的存在造成邻苯二甲酸酯的迁移。选择注射剂中常用的辅料：乙醇、丙二醇、聚山梨酯-80、苯甲醇、焦亚硫酸钠、乙二胺四醋酸二钠(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA-2Na)、亚硫酸氢钠，按照其在注射液中的推荐使用量并结合药物的用法用量，配制成不同浓度的水溶液。取上述辅料溶液，以每分钟 40 滴的速度模拟临床输液，分别通过 3 套一次性使用输液器，收集 2 h 流出液，同时取未流经一次性使用输液器的辅料溶液作为空白对照，测定流出液中邻苯二甲酸酯的含量。结果表明，注射剂中正常使用量的焦亚硫酸钠、EDTA-2Na、亚硫酸氢钠均未引起邻苯二甲酸酯的迁移，但乙醇、丙二醇、聚山梨酯-80、苯甲醇可引起邻苯二甲酸酯迁移。结果见表 5。

表 5 辅料对一次使用输液器中邻苯二甲酸酯迁移的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 5 Effect of excipients on migration of phthalate esters in single use infusion set($\bar{x} \pm s, n=3$)

辅 料	浓度/%	DBP/ng·mL ⁻¹	DEHP/ng·mL ⁻¹
乙醇	1	/	4.89±0.42
	5	0.74±0.11	10.02±0.61
	10	2.88±0.67	17.24±1.41
丙二醇	0.1	/	7.50±0.37
	0.5	0.85±0.19	14.72±0.79
	1.0	3.06±0.16	21.16±1.81
	0.01	4.04±0.28	78.26±3.05
	0.05	5.17±0.42	104.30±4.9
聚山梨酯-80	0.1	5.93±0.55	131.70±6.9
	0.01	/	5.52±0.31
苯甲醇	0.02	/	6.27±0.30
	0.06	/	11.09±0.55

注：“/”未检出。

Note: “/” not detected.

2.4 输液时间对一次性使用输液器中邻苯二甲酸酯类迁移量的影响

选择注射液 F2，以每分钟 10 滴的速度模拟临床输液，通过一次性使用输液器(产地：山东 A；批号：140326)，每 30 min 收集该段流出液，共收集 300 min。精密量取流出液 10 mL 置 20 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，精密量取 5 mL 进行测定，每个时间点共测定 3 次，计算流出液中 DBP 的含量；另外精密量取稀释液 2 mL，置 20 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，再精密量取 5 mL 进行测定，每个时间点共测定 3 次，计算流出液中 DEHP 的含量，结果见图 1，流出液中邻苯二甲酸酯的含量随

输液时间增加而增加。其中 DBP 在 150 min 之后不再增加, 而 DEHP 在 240 min 之后不再增加。

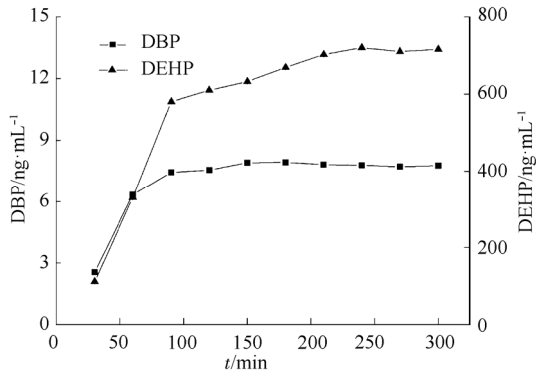


图 1 接触时间对一次性使用注射器中邻苯二甲酸酯迁移的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Effect of contact time on migration of phthalate esters in single use infusion sets($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.5 不同输液器对邻苯二甲酸酯类迁移量的影响

选择注射液 F2, 以每分钟 40 滴的速度模拟临床输液, 通过不同厂家的一次性使用输液器, 收集 2 h 流出液, 精密量取流出液 5 mL, 测定流出液中 DBP 和 DMP 的含量; 另外精密量取流出液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 再精密量取稀释液 5 mL, 测定并计算流出液中 DEHP 的量。每个厂家的输液器均测定 3 套, 计算平均值, 结果见表 6。

表 6 不同厂家一次性使用输液器在注射液 F2 中邻苯二甲酸酯的迁移量($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 6 Migration of phthalate esters in single use infusion set from different manufacturers into F2 injection($\bar{x} \pm s, n=3$)

输液器	迁移量/ μg				
	DMP	DEP	DBP	DEHP	DNOP
I	/	/	2.67 ± 0.35	104.8 ± 9.5	/
II	/	/	2.26 ± 0.41	89.24 ± 6.93	/
III	3.05 ± 0.58	/	1.33 ± 0.27	125.7 ± 7.7	/
IV	/	/	1.90 ± 0.22	78.05 ± 5.69	/
V	/	/	/	53.92 ± 4.22	/

注: “/” 未检出。

Note: “/” not detected.

3 讨论

一次性使用输液器中的邻苯二甲酸酯在本研究选择的 12 种注射液中存在迁移, 这主要是由于注射液部分辅料如乙醇、丙二醇、聚山梨酯-80、苯甲醇促进输液器中邻苯二甲酸酯的释放。且随着辅料浓度的增加, 邻苯二甲酸酯的迁移量也增加, 以浓度 $>0.05\%$ 聚山梨酯-80 最为明显。有研究

表明, 一些中药注射剂中聚山梨酯-80 的含量可达 $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[5], 因此这些注射液即使稀释 100 倍之后使用, 也可能促进输液器中邻苯二甲酸酯迁移。这也说明了输液器中的邻苯二甲酸酯能够释放进入 D、E、F 3 组注射液, 主要由注射液中的辅料所致。按照说明书推荐的使用方法配制的盐酸胺碘酮注射液, 聚山梨酯-80 的浓度可达 $3.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 故邻苯二甲酸酯在该注射液中的迁移量最大。

邻苯二甲酸酯的极性较弱, 其在水中溶解度较低, 而在有机溶剂中的溶解度较大。因此如果注射液中的有机溶剂如乙醇、丙二醇、苯甲醇能增加其在注射液中的溶解, 促进其迁移。同时, 由于聚山梨酯-80 的增溶作用, 也增加了邻苯二甲酸酯在注射液中的溶解度。

不同厂家的输液器的邻苯二甲酸酯迁移量存在较大差异, 主要和输液器中增塑剂的添加量有关。因此建议对一次性使用输液器的增塑剂使用限量进行规定, 并对其进行监督检测。

REFERENCES

- [1] 郑卫. PVC 输液器与药物相容性研究综述[J]. 中国食品药品监管, 2010, 1(8): 68-71.
- [2] PASCAL G, SEBASTIEN T, BOUSQUET C, et al., Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS [J]. J Chromatogr B, 2014, 949(6): 99-108.
- [3] SOBARZO C M, LUSTIG L, PONZIO R, et al. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on gap and tight junction protein expression in the testis of prepubertal rats [J]. Microsc Res Tech, 2009, 72(1): 868-877.
- [4] CHAUVIGNÉ F, MENUET A, LESEN L, et al. Time- and dose related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis *in vitro* [J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(4): 515-521..
- [5] ZANG E J, CHEN L, CAO J. Investigation of dissolution of DEHP in packaged infusion sets of paclitaxel injection [J]. Chian Pharmacy(中国药房), 2008, 19(9): 698-700.
- [6] 魏嫣, 黄元礼, 王丽, 等. DEHP 和 TOTM 增塑的 PVC 一次性输液器与脂肪乳注射液药物相容性研究[J]. 北京生物工程, 2016, 35(1): 41-45.
- [7] XU K, LUO H Y, QING Y, SHI Y P. Determination of leachable substances from disposable infusion set during infusion of cefotiam hydrochloride by gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Analyt Sci (分析科学学报), 2016, 32(2): 239-243.
- [8] LIU M, WANG X Y. Determination of phthalate ester plasticizers in injections passed through infusion set by dispersive liquid-liquid microextraction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(7): 926-930.

收稿日期: 2018-3-21

(本文责编: 李艳芳)