

一次性输液器组成材料的可提取物研究

陈梦伊¹, 印 晖², 刘小慧³, 狄 斌^{1,4*}

(¹中国药科大学药物分析系, 南京 210009; ²江苏省医疗器械检验所, 南京 210012; ³上海市食品药品包装材料测试所, 上海 201203; ⁴中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009)

摘 要 针对5个不同厂家的一次性输液器进行提取试验, 采用顶空 GC-MS 对其中易挥发性物质进行分析, 采用 GC-MS 对其中挥发和半挥发性物质进行分析, 电离方式 EI, 质量扫描范围 m/z 30 ~ 650。采用香兰素作为内标物监控整个处理过程, 并分别比较液-液萃取法和固相萃取法两种提取方法的差异。提取试验分别选择 HCl, NaOH, 吐温 80, 乙醇-水溶液作为提取溶剂, 比较一次性输液器组成材料中可提取物的种类差异。结果表明, 所建立的分析测试方法可靠, 能够准确、灵敏地检测出输液器中所含的挥发性成分, 获得材料中可提取物的信息, 从而达到对一次性输液器安全性考察的目的。

关键词 一次性输液器; 提取试验; GC-MS; 挥发性物质

中图分类号 R917 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)05-0583-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170513

引用本文 陈梦伊, 印晖, 刘小慧, 等. 一次性输液器组成材料的可提取物研究[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(5):583-589.

Cite this article as: CHEN Mengyi, YIN Hui, LIU Xiaohui, et al. Study on extractables in disposable syringe materials[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(5):583-589.

Study on extractables in disposable syringe materials

CHEN Mengyi¹, YIN Hui², LIU Xiaohui³, DI Bin^{1,4*}

¹Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Medical Instrument Testing Institute of Jiangsu Province, Nanjing 210012; ³Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203; ⁴Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Ministry of Education, Nanjing 210009, China

Abstract Extraction experiment of volatile compounds in disposable syringes from five manufacturers was undertaken by GC-MS with high-space injection and semi-volatile compounds were tested by GC-MS. MS detection ranged from 30 to 650 with electron ionization (EI) source. Vanillin was used as internal standard to monitor the sample pretreatment process. Liquid-liquid extraction (LLE) and solid-phase extraction (SPE) were compared to acquire a simple processing method with more extractables in syringe materials. HCl, NaOH, Tween 80 and ethanol-aqueous solution were used as extraction solvents. The method was successfully developed to determine the unknown volatile extractables and the results were used to investigate the safety of disposable syringes comprehensively.

Key words disposable syringe; extracting test; GC-MS; volatile compounds

一次性输液器的组成部分多, 材料复杂, 虽然不是药品直接包装材料, 但由于其与药物直接接触, 发生相互作用的可能性极高, 且注射给药直接进入人体血液循环, 故其安全性需引起特别的重视^[1]。一次性输液器的安全性评价不能仅仅局限于其本身是否有能引发安全性风险的成

分(如增塑剂), 还要特别关注的是与药物是否有良好的相容性, 一次性输液器包装材料与药物之间是否有迁移或吸附的现象产生, 以及在提取溶剂中溶出的物质是否能引发安全性风险等^[2-3]。这对于全面系统地进行一次性输液器安全性评估有重要意义。

已有文献大多只关注一次性输液器对药物的吸附作用以及增塑剂的迁入^[4-6]。本研究在药物与包装材料相容性研究的基础上,对 5 个来源的一次性输液器进行提取试验,分别考察输液器组成成分中易挥发成分以及在提取溶剂(HCl, NaOH, 吐温 80, 乙醇-水溶液)中挥发和半挥发性的可提取成分的真实信息^[7-8]。其中挥发性的可提取物采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术进行定性和半定量分析。

1 材 料

1.1 试剂与药品

一次性输液器分别购自 5 个不同厂家(用代号 A-E 表示)。香兰素(分析纯)购自国药集团化学试剂有限公司,其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪 器

Thermo Scientific TRACE GC Ultra-ISQ 气相色谱-质谱联用仪配 Triplus RSH 自动进样器(美国 Finnigan 公司);DB-624 柱(60 m × 0.250 mm, 1.40 μm),HP-5ms 柱(60 m × 0.250 mm, 1.40 μm),7820A 气相色谱仪(美国 Agilent 公司);Welchrom SPE C₁₈ 固相萃取小柱(未封尾,500 mg/6 mL,美国 Welch 公司)。

2 方法与结果

2.1 易挥发性物质的提取

2.1.1 色谱-质谱条件 DB-624 柱(60 m × 0.250 mm, 1.40 μm),顶空瓶加热温度 100 ℃,平衡时间 30 min,载气为 He,流速为 1 mL/min,气化室温度为 200 ℃,进样量 0.8 mL。柱起始温度 40 ℃,保持 5 min;以 5 ℃/min 升至 180 ℃,保持 5 min;然后以 10 ℃/min 升至 220 ℃,保持 1 min。质谱离子传输管温度为 280 ℃,电离方式 EI,质量扫描范围 m/z 50 ~ 650。

2.1.2 样品处理 将一次性输液器的软管,滴头和连接处分别剪成 0.5 ~ 1.0 cm 的片段,分别称取约 1 g,精密称定,置于 20 mL 顶空瓶中,密封,进行顶空 GC-MS 检测。

2.1.3 测定结果 按照上述方法检测,对样品中存在的易挥发性物质进行分析,结果与谱库中的标准图进行比对,检索出相似度较高的物质,5 个品牌一次性输液器的检测结果见表 1。

2.2 挥发和半挥发性物质的提取

2.2.1 色谱-质谱条件 HP-5ms 柱(60 m × 0.250 mm, 1.40 μm),载气为 He,流速为 1 mL/min,气化室温度为 300 ℃,进样量 1 μL。柱起始温度 50 ℃,以 10 ℃/min 升至 200 ℃(1 min),然后以 2.5 ℃/min 升至 220 ℃(5 min),以 2.5 ℃/min 升至 250 ℃(1 min),最后以 5 ℃/min 升至 300 ℃(10 min)。质谱离子传输管温度为 300 ℃,电离方式 EI,质量扫描范围 30 ~ 650。

2.2.2 内标溶液的配制 精密称取香兰素约 100 mg,置 25 mL 量瓶中,加乙醇溶解并稀释制成浓度约为 4 mg/mL 的内标储备溶液。取适量储备溶液,加乙醇稀释得到 40 μg/mL 的内标工作溶液。

2.2.3 样品预处理 将 5 个不同厂家一次性输液管的软管部分剪成 0.5 ~ 1 cm 的片段,分别称取约 4.0 g,加入各提取溶剂 10 mL,加塞密封;以水溶液(1 mol/L HCl 溶液,1 mol/L NaOH 溶液和 1% 吐温 80 溶液)作为提取溶剂的样品,置于 80 ℃ 烘箱中,放置 12 h;80% 乙醇水溶液作为提取溶剂的样品,置于室温(25 ℃)条件下放置 24 h。

2.2.4 提取方法

2.2.4.1 液-液萃取法(LLE)

1 mol/L HCl 样品提取溶液:加入香兰素内标溶液(40 μg/mL)1 mL,定量转移至分液漏斗内,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体;再加入 5 mol/L NaOH 溶液 2.5 mL,摇匀,使水溶液成碱性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体,与之前的收集液合并,得到约 5 mL 溶液。

1 mol/L NaOH 样品提取溶液:加入香兰素内标溶液(40 μg/mL)1 mL,定量转移至分液漏斗内,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体;再加入 5 mol/L HCl 溶液 2.5 mL,摇匀,使水溶液成碱性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体,与之前的收集液合并,得到约 5 mL 溶液。

1% 吐温 80 样品提取溶液:加入香兰素内标溶液(40 μg/mL)1 mL,定量转移至分液漏斗内,加入 5 mol/L HCl 溶液 500 μL,使溶液成酸性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体;再加入 5 mol/L NaOH 溶液 1 mL,摇匀,使水溶液成碱性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下

层液体,与之前的收集液合并,得到约 5 mL 溶液。

Table 1 Information for volatile extractables in disposable syringe materials from different sources by GC-MS with high-space injection

Compd.	Peak Area(×10 ⁶)														
	Brand A			Brand B			Brand C			Brand D			Brand E		
	Connector	Pipe	Dripping funnel	Connector	Pipe	Dripping funnel	Connector	Pipe	Dripping funnel	Connector	Pipe	Dripping funnel	Connector	Pipe	Dripping funnel
Methyl chloride	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12	ND	ND
cis-2-Butene	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	2	ND	ND	ND	8	6	ND
trans-2-Butene	2	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	0	ND	ND	ND	3	ND	ND
Dichloromethane	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND	7	ND	ND
Butanol	3	ND	2	4	ND	ND	ND	ND	5	2	1	1	1	ND	ND
Acrylonitrile	35	ND	2	2	ND	ND	48	ND	8	3	ND	ND	18	ND	ND
Propionitrile	2	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND
Trichloromethane	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	2	2	2	1	3	4	3
Cyclohexane	28	49	57	4	4	2	41	5	15	3	2	ND	8	2	ND
Butenedianionitrile	2	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND	4	ND	ND	1	2	ND	ND
Methyl methacrylate	37	ND	ND	47	ND	ND	29	ND	ND	ND	ND	ND	9	ND	ND
2-Chloroethanol	11	4	13	ND	ND	ND	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2-Methyl-2-pentanol	ND	2	9	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Toluene	12	11	11	40	7	7	47	5	21	32	4	6	11	2	3
4-Ethyl-2-hexene	ND	ND	ND	15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3,5-Dimethyl-2-hexene	ND	5	ND	17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-Vinylcyclohexene	4	ND	ND	7	ND	ND	15	ND	ND	4	ND	ND	17	ND	ND
Ethyl benzene	80	14	16	133	ND	1	179	2	10	43	ND	1	84	1	1
p-Xylene	6	5	7	5	ND	2	23	3	13	14	2	2	7	1	1
Styrene	128	25	39	ND	ND	2	506	6	17	7	2	ND	245	1	3
p-Ethyl toluene	3	4	8	136	ND	ND	12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Isopropyl benzene	ND	ND	ND	7	ND	ND	ND	ND	ND	3 467	119	ND	6	ND	ND
Cyclohexanone	5 170	4 783	6 786	2 253	99	559	20 763	2 732	17 285	ND	ND	2 573	1 545	239	1 966
N-Propyl benzene	2	8	ND	ND	ND	ND	8	ND	ND	8	ND	ND	2	ND	ND
2,2,4,6,6-Pentamethyl heptane	19	23	373	7	ND	ND	69	81	137	ND	ND	ND	ND	3	7
2-Ethylhexanol	146	163	550	125	20	17	2	1	10	99	10	71	16	10	82
Phenol	21	24	27	23	10	ND	ND	ND	ND	38	12	40	4	7	13
Acetophenone	3	5	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND;Not detected

80% 乙醇水溶液样品提取溶液:加入香兰素内标溶液(40 μg/mL)1 mL,定量转移至分液漏斗内,加入纯化水 30 mL,使 80% 乙醇溶液稀释至 20%,使其能与二氯甲烷分层,加入 5 mol/L HCl 溶液 500 μL,使溶液成酸性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体;再加入 5 mol/L NaOH 溶液 1 mL,摇匀,使水溶液成碱性,加入萃取剂 2.5 mL,振摇,静置至分层,收集下层液体,与之前的收集液合并,得到约 5 mL 溶液,用二氯甲烷定容至 5 mL。

萃取剂选择二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(4:4:1)。各提取溶剂下的收集液进行 GC-MS 分析。

2. 2. 4. 2 固相萃取法(SPE)

1 mol/L HCl 样品提取溶液:用 5 mol/L NaOH 溶液将提取溶液调为 pH 7,如有沉淀,用 0.45 μmol/L 的滤膜过滤后过固相萃取小柱。

1 mol/L NaOH 样品提取溶液:用 5 mol/L HCl 溶液将提取溶液调为 pH 7,如有沉淀,用 0.45 μmol/L 的滤膜过滤后过固相萃取小柱。

1%吐温 80 样品提取溶液:用 0.45 μmol/L 的滤膜过滤后过固相萃取小柱。

80% 乙醇水溶液样品提取溶液:加入纯化水 30 mL,使 80% 乙醇溶液稀释至 20%,用 0.45 μmol/L 的滤膜过滤后过固相萃取小柱。

固相萃取小柱先用 1 倍柱管体积或 3 倍柱床体积的甲醇活化(3 ~ 5 mL/min),以同样体积去离子水(3 ~ 5 mL/min)平衡后,用含 5% ~ 50% 极性有机溶剂的缓冲水溶液以 1 ~ 2 倍柱管体积或 5 ~ 10 倍柱床体积冲洗(1 ~ 2 mL/min)。取浸提液 20 mL,以 1 mL/min 通过柱,富集完,通 N₂ 干燥。依次用乙酸乙酯和二氯甲烷洗脱样品通过 SPE

柱,2 ~ 4 倍柱床体积收集于同一浓缩管中,用 N₂ 吹至约 0.5 mL,用二氯甲烷定容至 2 mL,涡旋 30 s,转移上清液进行 GC-MS 分析。

2.2.5 测定结果 按照上述方法检测,对样品中存在的挥发和半挥发性物质进行分析,并与谱库中的标准图进行比对,各提取溶剂下可提取物的 GC-MS 检测结果分别见表 2 ~ 5。

Table 2 Information for semi-volatile extractables in disposable syringe materials from different sources in 1 mol/L HCl

Compd.	CAS	c/(μg/g)				
		Brand A	Brand B	Brand C	Brand D	Brand E
2-Methyl cyclopentanone	1120-72-5	6	50	166	41	35
Phenol	108-95-2	ND	37	ND	121	55
2-Ethyl hexanol	104-76-7	ND	14	ND	22	14
p-Methyl benzaldehyde/	104-87-0/	48	ND	ND	ND	ND
m-Methyl benzaldehyde	620-23-5					
2-Ethyl aniline	578-54-1	ND	4	ND	2	3
2,4-Hexadiene	5194-50-3	ND	ND	1	ND	ND
Ethylene glycol phenyl ether	122-99-6	ND	2	ND	ND	2
2,6-Dimethylbenzaldehyde	1123-56-4	13	ND	ND	ND	ND
Benzothiazole	95-16-9	ND	2	ND	2	ND
1,6-Heptadiene	3070-53-9	ND	7	ND	ND	ND
Phthalide	87-41-2	ND	2	ND	5	7
Dioctyl phthalate	117-81-7	4	117	3	17	23
Tetrahydrofurfuryl alcohol	97-99-4	ND	ND	ND	ND	ND
Dinonyl phthalate	84-76-4	ND	63	ND	ND	ND

Table 3 Information for semi-volatile extractables in disposable syringe materials from different sources in 1 mol/L NaOH

Compd.	CAS	c/(μg/g)				
		Brand A	Brand B	Brand C	Brand D	Brand E
Cyclohexanone	108-94-1	5	16	135	23	17
Hexanoic acid	142-62-1	ND	<1	ND	ND	ND
Phenol	108-95-2	4	52	1	431	477
2-Ethylhexyl mercaptan	7341-17-5	8	60	ND	322	147
N-Heptanol	111-70-6	ND	2	ND	ND	ND1
Benzoic acid	65-85-0	ND	ND	ND	1	<1
1,6-Heptadiene	3070-53-9	ND	7	ND	ND	ND
Phthalic anhydride	85-44-9	ND	16	ND	116	89
3-Heptyne	928-49-4	ND	8	ND	ND	ND
Phthalide	87-41-2	ND	1	ND	5	6
4-Aminobutyric acid	56-12-2	ND	ND	ND	ND	ND
2,4-Tert-butyl phenol	96-76-4	ND	ND	4	ND	ND
Butyl ethylene oxide	1436-34-6	ND	ND	ND	ND	2
4-Tert-octylphenol	140-66-9	ND	ND	2	ND	ND
2-Methyl-1-nitropane	625-74-1	ND	ND	2	ND	ND
Palmitic acid	57-10-3	ND	15	ND	7	3
1-Hepten-4-ol	3521-91-3	ND	ND	ND	ND	4
Stearic acid	57-11-4	ND	66	ND	1	2
4-Tetradecyl ester hexanoic acid	NA	ND	4	ND	ND	ND
Dioctyl phthalate	117-81-7	1	35	ND	214	179

Table 4 Information for semi-volatile extractables in disposable syringe materials from different sources in 1% Tween 80

Compd.	CAS	c/($\mu\text{g/g}$)				
		Brand A	Brand B	Brand C	Brand D	Brand E
Cyclohexanone	108-94-1	4	58	326	61	89
Phenol	108-95-2	1	24	1	49	79
2-Ethyl hexanol	104-76-7	1	20	2	28	36
Tetrahydrofurfuryl alcohol	97-99-4	ND	2	ND	ND	14
4-Hexyloxy-1-butanol	4541-13-3	ND	ND	ND	ND	30
Triphenyl phosphate (TPP)	115-86-6	ND	ND	ND	10	14
Diisooctyl phthalate	27554-26-3	ND	36	ND	62	144
(1-Hydroxy-2,4,4-trimethylpentan-3-yl) 2-methyl propionate	74367-33-2	ND	ND	ND	ND	12
Erucic acid amide	112-84-5	93	ND	19	ND	ND

Table 5 Information for semi-volatile extractables in disposable syringe from different sources materials in ethanol-water (80:20)

Compd.	CAS	c/($\mu\text{g/g}$)				
		Brand A	Brand B	Brand C	Brand D	Brand E
Cyclohexanone	108-94-1	5	83	361	64	73
2-Ethyl hexanol	104-76-7	3	73	5	71	230
2-Ethylhexyl acrylate	103-11-7	15	3	ND	ND	12
2-Nonrenoic acid	1846-70-4	ND	18	ND	ND	ND
Phthalide	87-41-2	ND	5	ND	17	31
Nonanal	60784-31-8	ND	14	ND	6	6
3,5-Tert-butyl phenol	1138-52-9	ND	ND	16	ND	10
2,4-bis (1,1-Dimethylethyl) -5-methyl phenol	497-39-2	14	15	5	9	128
1,2-Epoxy heptane	5063-65-0	ND	ND	ND	ND	23
3-Enouden-1-alkyne	74744-33-5	ND	ND	4	ND	ND
Ethylhexyl benzoate	5444-75-7	ND	42	ND	113	178
bis (4-Hydroxybenzene) 1,4-diisopropylbenzene	2167-51-3	ND	ND	3	ND	ND
bis Dodecyl phthalate	2432-90-8	7	12	6	13	5
(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate	6386-38-5	ND	ND	2	2	3
Palmitic acid	57-10-3	ND	ND	6	2	9
Dibutyl phthalate	84-74-2	ND	88	ND	278	496
Methyl octyl phthalate	91485-83-5	ND	ND	ND	26	52
4-Butoxy-1-butanol	4161-24-4	ND	ND	ND	11	111
bis Dodecyl phthalate	2432-90-8	ND	2	ND	37	503
4,4'-Methylene isocyanate	101-68-8	ND	ND	ND	ND	10
Butyl palmitate	111-06-8	ND	ND	ND	247	281
Triphenyl phosphite	101-02-0	ND	ND	ND	158	191
(-)-Menthyl diphenyl-phosphite	138374-09-1	ND	36	ND	86	ND
Isobutyl stearate	646-13-9	ND	ND	ND	122	133
Dioctylphenyl phosphate	6161-81-5	ND	226	ND	ND	ND
Dioctyl phthalate	117-81-7	63	26 715	39	78 973	80 782
Oleic acid amide	301-02-0	95	ND	11	ND	ND
11-Bromo-undecylamine	5875-26-3	15	ND	6	ND	ND
UV absorber THUV-328	25973-55-1	ND	ND	ND	ND	1 060
Erucic acid amide	112-84-5	ND	ND	820	26	32
Behenic acid amide	3061-75-4	18	ND	20	ND	ND
Dinonyl phthalate	84-76-4	ND	ND	6	ND	ND

3 讨 论

3.1 提取溶剂的选择

提取溶剂的选择要综合考虑输液器组成材料的性质、含药制剂的性质、分析方法的要求等因素。提取溶剂的化学性质(如 pH、极性)会极大地影响输液器组成材料中可提取物的种类和浓度。

为了充分考察输液器材料中挥发和半挥发性物质的组成成分,本研究选取了多种提取溶剂包括 HCl、NaOH、吐温 80 和乙醇-水。以水溶液作为提取溶剂的样品的前处理过程是在 80 ℃下进行的,这个高温过程是在模拟产品可能遇到的极端的接触条件。另外在 LLE 法萃取输液器组成成分的提取试验中反复用 HCl(5 mol/L)和 NaOH(5 mol/L)

调节 pH, 并进行多次萃取, 目的在于使输液器组成中酸性和碱性成分均能够被有效提取。

3.2 萃取溶剂的选择

二氯甲烷是一种常用的萃取剂, 考虑加入其他溶剂, 以增加萃取物的种类和浓度。本文选取了二氯甲烷、二氯甲烷-乙酸乙酯(1:1)、二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(4:4:1) 3 种萃取剂, 分别考察了采用不同萃取剂萃取输液器材料中挥发及半挥发性物质(提取溶剂分别为 HCl, NaOH, 吐温 80, 乙醇-水)的效果。结果发现乙酸乙酯的加入能够有效提高萃取物的浓度, 甲醇的加入则提高了萃取物的分离效果, 故最终选择二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(4:4:1) 作为 LLE 法处理输液器样品的萃取溶剂。

3.3 内标物的选择

由于可提取物的结构未知, 所以采用内标法实现对整个提取过程的控制和对检测结果的校正^[8]。内标物的选择要满足内标物的出峰位置不干扰其他物质的测定以及内标物在萃取剂中有良好的溶解性两条原则。本文分别选取邻二甲苯、萘和香兰素, 结果发现香兰素的出峰时间对其他物质测定无干扰, 且在二氯甲烷中溶解性良好, 故拟定为内标。

3.4 GC-MS 方法的优化

3.4.1 色谱柱的优化 在条件摸索过程中比较了

不同极性的色谱柱如中等极性的 DB-624 色谱柱、弱极性的 DB-1 色谱柱以及 HP-5ms 色谱柱分别用于一次性输液器组成材料中挥发及半挥发性物质的 GC-MS 检测。结果比较发现 HP-5ms 柱对输液器材料中可提取物的分离效果优于 DB-624 柱和 DB-1 柱, 且基线更低, 信噪比高。另外与其他两根色谱柱相比, HP-5ms 柱的热稳定性更好, 使柱流失降低, 更适合质谱分析。

3.4.2 程序升温条件的优化 由于一次性输液器中可提取物成分复杂, 结构未知, 沸点差异可能比较大, 采用等温洗脱方式可能会导致可提取物分离效果不佳, 故考虑采用程序升温。经过优化最终选择程序升温程序如“2. 1. 1”和“2. 2. 1”项下所示, 能够使各组分尽可能达到基线分离。

3.5 液-液萃取法与固相萃取法的比较

同固相萃取法相比, 液-液萃取法具有操作简便, 快速, 萃取效率较高等优势。SPE 法虽兼具有提取和浓缩富集的功能, 但操作复杂费时。图 1 表示在 HCl、NaOH、吐温 80、乙醇-水分别作为提取溶剂的提取试验中, 采用 LLE 法和 SPE 法对一次性输液器中挥发和半挥发性物质进行提取得到的结果比较。通过色谱图结果的对比发现 LLE 法可以获得更多的可提取物的信息。

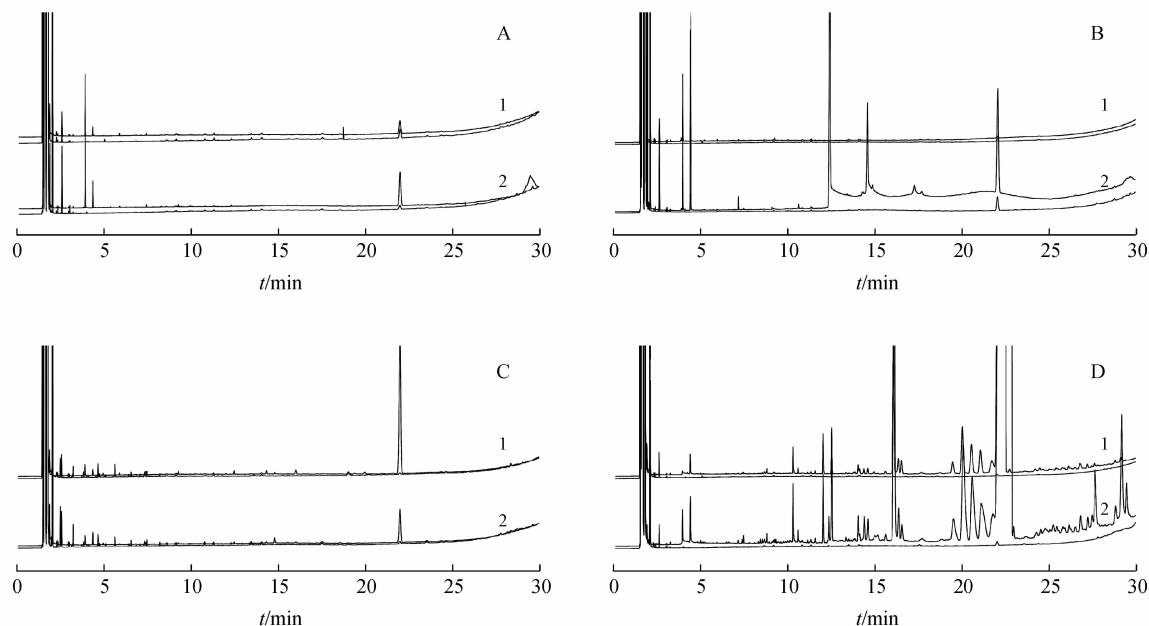


Figure 1 Chromatograms of volatile and semi-volatile compounds in disposable syringe materials in different extraction solvents after sample pretreatment (1. Solid phase extraction; 2. Liquid-liquid extraction)

A: 1 mol/L HCl; B: 1 mol/L NaOH; C: 1% Tween 80; D: Ethanol-water (80:20)

3.6 小 结

在所建立的 GC-MS 条件和适宜的提取方法下,一次性输液器组成材料中可提取物可以被灵敏、准确的检测,并能得到有效分离,通过与标准图谱的比较,本研究能够得到可提取物的结构信息。易挥发性物质的研究在输液器软管、滴斗和连接处分别进行测定,结果发现输液器材料中含有多种易挥发性物质,尤其以环己酮、异辛醇、苯乙烯等化工原料含量较高,其中异辛醇作为一种重要原料常用于制备邻苯二甲酸酯类聚氯乙烯(PVC)增塑剂,对人体有一定危害。和软管、滴斗材料相比,输液器连接处含有可提取物种类更多、浓度更高,值得格外关注。挥发及半挥发性可提取物的研究分别在酸、碱、极性提取溶剂中进行,旨在模拟含药制剂的化学性质以及产品可能遇到的接触条件。结果表明,PVC 材料输液器(品牌 B、D、E)和 TPE 材料输液器(品牌 A、C)相比,前者含有可提取物的种类和浓度明显更高,材料中含有大量的邻苯二甲酸酯类增塑剂,如邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯(DEHP)、邻苯二甲酸二正辛酯(DNOP)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)等。

本研究建立了专属且灵敏的 GC-MS 方法,针对 5 个不同品牌的一次性输液器进行可提取物研究,为药物与包装材料相容性研究以及输液器安全性考察提供了理论依据。

参 考 文 献

- [1] Liu XH, Yin H, Yan H, *et al.* Compatibility of pre-filled syringes with pharmaceutical products[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47**(3): 275 – 281.
- [2] Paskiet D, Jenke D, Ball D, *et al.* The product quality research institute (PQRI) leachables and extractables working group initiatives for parenteral and ophthalmic drug product (PODP) [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2012, **67**(5): 430 – 447.
- [3] Jenke D, Odudu A, Couch T, *et al.* Evaluation of the general solution compatibility of polymer materials used in medical devices such as syringes [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2012, **66**(4): 286 – 306.
- [4] Vieira MGA, Silva MAD, Santos LOD, *et al.* Natural-based plasticizers and biopolymer films: a review [J]. *Eur Polym J*, 2011, **47**(3): 254 – 263.
- [5] Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U, Kloas W, *et al.* A critical analysis of the biological impacts of plasticizers on wildlife [J]. *Phil Trans R Soc B*, 2009, **364**(1526): 2047 – 2062.
- [6] Zhou Q, Zhu L. Adsorption of 5 cardiovascular drugs by disposable syringe in intravenous administration via micro-pump [J]. *Chin J Clin Pharm* (中国临床药理学杂志), 2000, **9**(5): 301 – 302.
- [7] China Food and Drug Administration. Technical guidelines for the research on the compatibility of chemical medicine injection and plastic packing materials (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) [S]. 2012. 9.
- [8] Jenke D, Castner J, Egert T, *et al.* Extractables characterization for five materials of construction representative of packaging systems used for parenteral and ophthalmic drug products [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2013, **67**(5): 448 – 511.