

使用 GC/MSD 系统分析袋式塑料静脉输液器中的可萃取/可浸出化合物

应用简报

制药行业

作者

Diana M. Wong 和 Roger L. Firor
安捷伦科技有限公司
2850 Centerville Road,
Wilmington, DE 19808

摘要

两台安捷伦 5977A 系列 GC/MSD 系统可用于分析袋式塑料静脉输液器中的可萃取与可浸出化合物。本文研究以下两种类型的静脉输液袋：150 mL 葡萄糖输液袋（已过期）和 1 L 氯化钠输液袋（加热后）。使用顶空进样和液体进样的互补技术进行的研究显示，具有潜在毒性的添加剂（如邻苯二甲酸酯增塑剂）已从静脉输液袋转移至输液中。研究中使用 7697A 顶空进样器和 7890A GC 系统结合 5977A MSD 完成高温分析。研究中使用 MMI 7890A GC 系统与 5977A MSD 的联用分析溶剂萃取液。单离子监测 (SIM) 用于确认化合物转移。



Agilent Technologies

前言

药物包装材料具有多种优点，但使用这些材料可能存在药物受到包装污染的风险。一般使用聚合材料对药品进行生产、存储和管理。这些聚合组分实现了产品保鲜、高效运输、超长保质期以及低廉的价格。包装和药物产品之间的相互作用会影响药物质量。包装材料含有添加剂（可萃取物），它有可能向外转移并以可浸出物形式在药品中积聚。在可萃取物分析中，包装材料暴露在极端条件下（高温和适当溶剂）以促进生成最坏条件下的浸出曲线。在可浸出物分析中，药品在正常条件下被分析以便观察实际的化合物转移。可萃取物和可浸出物的典型来源为塑性和弹性组分、标签中的油墨和粘合剂以及在加工、储存和灭菌过程中产生的降解产物。为使消费者免受包装产品中副产物有害转移的影响，仔细评估潜在的风险是非常必要的。

监管机构对肠外和眼科药品 (PODP) 及其容器密封系统 (CCS) 的制造投入了越来越多的关注。药品中发现的可浸出物可能会影响药品的安全性、质量和功效。美国食品与药品管理局 (FDA) 已在发现可浸出物诱导的患者敏感性之后正式全面着手解决可萃取物和可浸出物问题。产品质量研究所 (PQRI) 也针对可萃取物和可浸出物领域提供了评估、法规指导和安全阈值。美国药典 (USP) 提供了与药物包装/给药系统相关的可萃取物 (USP <1663>) 与可浸出物 (USP <1664>) 的评估设计与分析的基本信息。USP <1663> 和 <1664> 对包装材料中可萃取物和可浸出物分析不作强制性要求，仅提供一般性指南。国际标准化组织 (ISO <10993>) 还提供了医疗器械生物学评价的可选测试。

袋式静脉输液器中的可萃取物具有较大研究价值，因为包装类型与给药途径高度相关，且包装与药物组分之间极有可能产生相互作用。塑料静脉输液袋和输液管通常由聚氯乙烯 (PVC) 制成，以确保储存和运输过程中不会破损。聚氯乙烯是一种坚硬、易碎且不易弯折的物质，因此增塑剂（主要是邻苯二甲酸酯）的添加是为其变得柔软。然而，柔性 PVC 袋的使用也引发了对有害增塑剂浸出到输液中的关注。

PVC 型医疗设备平均含有 20–40% 的双-2-乙基己基邻苯二甲酸酯 (DEHP)，这种塑化剂有可能在加热或搅动时浸入接触溶液中 [1]。DEHP 是脂溶性化合物，也是疑似致癌物与肝毒素 [2]。DEHP 具有疏水性，在水、0.9% 氯化钠 (NaCl) 或 5% 葡萄糖溶液中检出量极少甚至无法检出 [3]。环孢霉素和血液等某些药物制剂在制备于静脉注射液中时具有加剧 DEHP 浸出的最高风险 [4-6]。环孢霉素输液中含有大量 Kolliphor（聚氧乙烯蓖麻油），它是一种非离子表面活性剂，可引起 DEHP 的剥离 [4,7]。因此，本文中对使用静脉输液袋的 Kolliphor-NaCl 溶液进行了研究。

本文使用两种样品引入技术以及 GC/MS 分析研究了两种不同袋式静脉输液器中的挥发性和半挥发性可萃取物和可浸出物（图 1）。输液袋和输液管中的可萃取化合物研究在高温（顶空 GC/MS）下以溶剂萃取 (MMI GC/MS) 模式进行。在溶剂排空模式下使用 MMI 实现大体积进样，从而高灵敏度地鉴定输液中的低浓度可浸出物。研究中使用了一个过期的 150 mL 葡萄糖静脉输液袋、一个加热后的 1 L NaCl 静脉输液袋以及输液管进行注射液和混悬注射液中的可萃取物/可浸出物分析。将 Kolliphor 加入 NaCl 溶液中用于构建医疗设施中使用的输液模型。使用扫描和 SIM 分析研究静脉输液袋及其输液中的化合物转移。

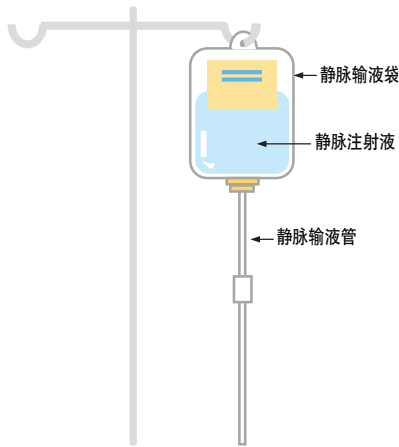


图 1. 袋式静脉输液器示意图

实验部分

材料和仪器

实验采用 7697A 顶空进样器和 7890A GC 系统结合 5977A MSD (顶空 GC/MS) 在高温下对袋式静脉输液器进行了分析。实验采用多模式进样口 7890A GC 结合 5977A MSD (MMI GC/MS) 的大体积进样技术分析袋式静脉输液器中的溶剂萃取液。150 mL 5% 葡萄糖静脉输液袋、1 L 0.9% NaCl 静脉输液袋和静脉输液管均由主要制造商处获得。葡萄糖输液袋已过期 8 年。NaCl 静脉输液袋在 100 °F 下加热 58 天。静脉输液管已过期 3 年。二氯甲烷 (650463)、正己烷 (34859) 和 Kolliphor EL (C5135) 购自 Sigma-Aldrich 公司。

使用顶空 GC/MS 分析袋式静脉输液器

样品前处理

用水淋洗塑料静脉输液袋以去除所有残留。将静脉输液袋和输液管分别置于单独的 10 mL 顶空瓶中进行分析，瓶中含有 0.40 g 的 1.0 cm² 塑料静脉输液袋或 0.2 g 的 1.0 cm 输液管。在顶空分析前对输液 (3 – 5 mL) 在室温下进行蒸发浓缩。在顶空 GC/MS 分析前使用氮气吹扫所有样品瓶，并使用高性能 PTFE 钳口盖密封样品瓶。

顶空 GC/MS 系统参数

实验在 85、100、150、200、250 和 275 °C 下对静脉输液袋和输液管进行研究。顶空、GC 和 MSD 系统的参数相似 (表 2)，其中顶空柱温箱、定量环和传输线温度改变显示在表 1 中。

表 1. 不同温度研究中的顶空 GC/MS 参数

顶空温度 (°C)						
柱温箱	85	100	150	200	250	275
定量环	85	100	150	200	250	275
传输线	100	120	170	220	270	285

表 2. 在 275 °C 时使用顶空 GC/MS 的仪器参数

顶空	Agilent 7697A
样品瓶加压气体	氮气
定量环体积	1.0 mL
样品瓶待机流速	50 mL/min
传输线	0.53 mm 内径去活熔融石英管
HS 柱温箱温度 ^a	275 °C
HS 定量环温度 ^a	275 °C
HS 传输线温度 ^a	285 °C
样品瓶平衡时间	25 min, 2 级振摇
气相色谱运行时间	80 min
样品瓶	10 mL, PTFE/硅橡胶隔垫
样品瓶填充模式	流速到压力
样品瓶填充压力	15 psi
定量环填充模式	自定义
定量环填充增压速率	20 psi/min
定量环最终压力	1.5 psi
定量环平衡时间	0.05 min
载气控制模式	GC 载气控制
萃取模式	单次
萃取后排空	开
进样后吹扫	100 mL/min 持续 1 min
GC	Agilent 7890A
进样口	分流/不分流进样口
衬管	0.75 mm 超高惰性直型锥形衬管 (部件号 5190-4048)
进样口温度 ^b	280 °C
进样口流速	恒流, 1.3 mL/min
分流比	15:1
载气	氮气
柱箱温控程序	在 35 °C 下保持 3 min, 然后以 5 °C/min 升至 350 °C, 保持 3 min
色谱柱	HP-5msUI, 30 m × 0.25 mm, 0.5 μm (部件号 19091S-133UI)
MSD	Agilent 5977A
传输线	280 °C
质谱离子源	280 °C
质谱四极杆	175 °C
调谐	atune.u
扫描	15 - 700 amu, 2.5 次扫描/s
阈值	0
增益因子	1.0
软件	安捷伦 MassHunter B.07.01

^a 根据可萃取物研究中采用的温度而变化 (表 1)

^b 100 °C 和 120 °C 分别用于 HS 柱温箱温度为 85 °C 和 100 °C 时

袋式静脉输液器中的溶剂萃取液分析

MMI GC/MSD 系统参数

使用大体积液体进样技术进样 10 微升萃取液。溶剂去除向导用于开发溶剂排空模式下的 DCM 萃取液和正己烷萃取液的起始参数。表 3 列出了所使用的相似 GC 和 MSD 参数 (除非另有说明)。DCM 和正己烷萃取物分别在 0.6 - 2.0 分钟和 0.15 - 0.30 分钟的溶剂排空时间范围内进行研究。改变 MMI 的初始保持时间以便匹配溶剂排空时间。

表 3. DCM 萃取液的 MMI GC/MS 仪器参数

GC	Agilent 7890A
进样口	多模式 (MMI) 进样口, CO ₂ 冷却
模式	溶剂排空
进样口程序*	以 600 °C/min 的速度从 -5 °C (0.7 min) 升至 325 °C (5 min)
衬管	4 mm 内径超高惰性衬管 (部件号 5190-3162)
进样口排空	100 mL/min (5 psi) 持续 0.7 min
载气	氮气
分流出口吹扫流速	60 mL/min (3.15 min 时)
柱箱温控程序	在 50 °C 下保持 3 min, 然后以 6 °C/min 升至 340 °C, 保持 5 min
色谱柱	安捷伦 HP-5ms UI, 30 m × 250 μm, 0.25 μm (部件号 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A
传输线	280 °C
质谱离子源	300 °C
质谱四极杆	175 °C
调谐	atune.u
扫描	29 - 700 amu, 2.2 次扫描/s
阈值	150
增益因子	1.0
软件	安捷伦 MassHunter B.07.00

*初始温度和初始保持时间根据溶剂萃取液不同而变化

静脉输液袋的溶剂萃取

将 0.4 g 静脉输液袋剪成 1 cm² 的小块后置于 12 mL 的棕色样品瓶中，并使用 5.0 mL 溶剂（DCM 或正己烷）进行萃取。将溶剂中的静脉输液袋超声 5 - 8 小时后在室温下静置 8 天。随后采用 MMI GC/MS 分析有机层。

输液的溶剂萃取

采用 5.0 mL 溶剂（DCM 或正己烷）在 12 mL 棕色样品瓶中将 5 mL 葡萄糖（或 NaCl）溶液超声萃取 5 - 8 小时，并在室温下静置 24 小时。随后采用 MMI GC/MS 分析有机层。

Kolliphor-NaCl 溶液的溶剂萃取

将 0.3 g 的 1 L 静脉输液袋剪成 1 cm² 的小块后浸没在装有 500 μL Kolliphor EL 和 10 mL 0.9% NaCl 溶液的 12 mL 棕色样品瓶中。使用 5.0 mL 溶剂（DCM 或正己烷）对 5 mL Kolliphor-NaCl 溶液超声萃取 5 小时，并在室温下静置 24 小时。随后采用 MMI GC/MS 分析有机层。

化合物鉴定

实验采用 MSD 化学工作站数据分析软件 F.01.01、MassHunter 未知物分析软件 B.07.00 以及 AMDIS 2.72 等软件进行化合物表征。所有化合物的质谱图均采用 NIST 谱库 2.2 进行匹配。对质谱匹配度 ≥ 80 的化合物进行重点考虑，并且将匹配度最高的化合物用于研究。

结果与讨论

顶空 GC/MS 和 MMI GC/MS 的互补实现了袋式静脉输液器中可萃取物和可浸出物的全面分析。顶空取样器采用较高样品平衡温度简化了包装材料中可萃取物的分析，同时溶剂排空模式中的 MMI 实现了药品中低浓度可浸出物的大体积进样。使用顶空进样的优点是能够严密控制样品瓶环境并最大限度减少样品前处理。顶空样品瓶可在需要时采用惰性气体保障样品完整性，实现危险化学品安全进样，控制交叉污染以及简化样品净化。

实验采用顶空 GC/MS 系统鉴定塑料静脉输液袋和输液管中的 PVC 添加剂和塑化剂（表 4 - 6，图 2 - 4）。DEHP、苯甲酮、棕榈酸、硬脂酸和苯乙酮是静脉输液管中鉴定出的增塑剂示例。实验在 150 mL 静脉输液袋中鉴定出了 DEHP、二叔丁基对甲酚（BHT）和苯乙酮。而在 1 L 静脉输液袋中鉴定出了 BHT 和 Metilox。苯甲酮是一种致癌性紫外线稳定剂 [8,9]。苯乙酮是一种应用于涂料、油墨和粘合剂中的树脂 [11]。棕榈酸和硬脂酸是润滑剂 [12]。Metilox 是用于 PVC 中的抗氧化剂 [13]。在高温下（85 和 100 °C）使用顶空分析葡萄糖溶液后并未观察到溶液中含有可浸出物。如果溶液中存在浸出物，那么其浓度应低于顶空进样器所能捕捉到的最小浓度。

表 4. 在 250 °C 下使用顶空 GC/MS 鉴定出的静脉输液管中的可萃取化合物

保留时间 (min)	鉴定出的化合物	来源
3.82	苯 (1)	残留溶剂
6.37	甲苯 (2)	残留溶剂
13.47	苯乙酮 (3)	涂料、油墨和粘合剂中的树脂
15.90	萘 (4)	残留溶剂
17.97	2-甲基萘 (5)	残留溶剂
18.27	邻苯二甲酸酐 (6)	增塑剂
19.41	联苯 (7)	中间体
22.73	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (8)	增塑剂
23.35	苯甲酮 (9)	紫外线稳定剂
24.37	苯甲酸-2-乙基己酯 (10)	紫外线稳定剂
27.47	棕榈酸 (11)	助滑剂、润滑剂
29.84	硬脂酸 (12)	助滑剂、润滑剂
34.03	双-2-乙基己基邻苯二甲酸酯 (DEHP) (13)	增塑剂
36.38	双-2-乙基己基间苯二甲酸 (14)	增塑剂

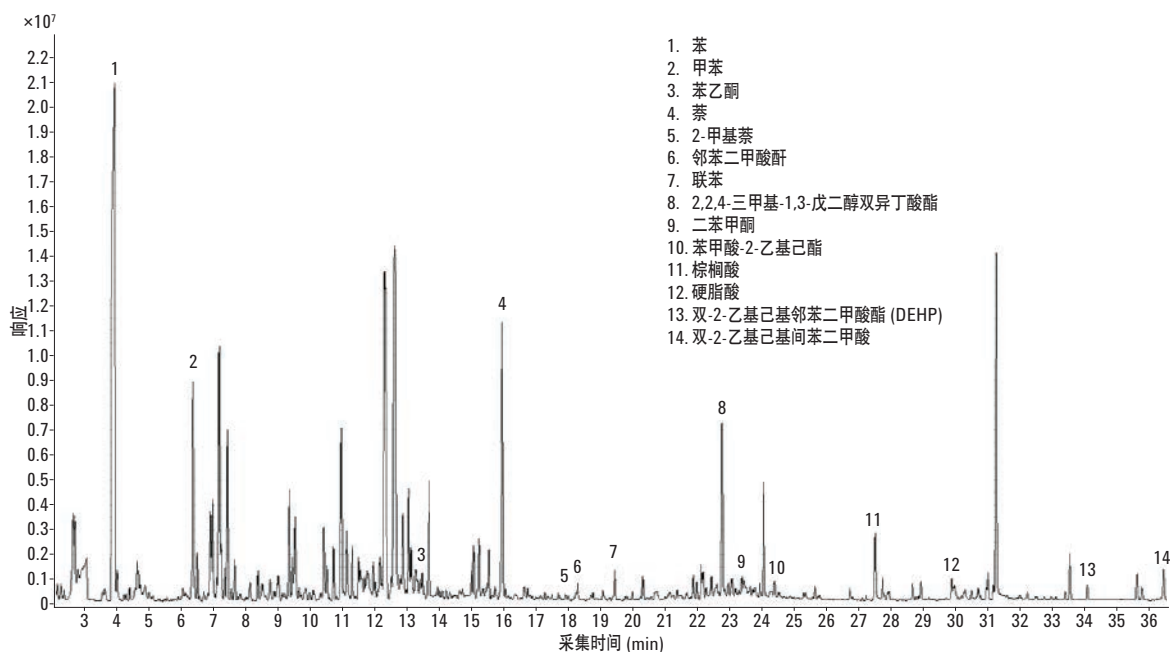


图 2. 静脉输液管可萃取物在 250 °C 下的顶空 GC/MS 分析

表 5. 在 275 °C 下使用顶空 GC/MS 鉴定出的 150 mL 静脉输液袋中的可萃取化合物

保留时间 (min)	化合物	来源
6.81	甲苯 (1)	残留溶剂
11.08	苯乙烯 (2)	残留溶剂
17.05	苯乙酮 (3)	涂料、油墨和粘合剂中的树脂
22.00	苯并噻唑 (4)	橡胶硫化剂
29.68	丁羟甲苯 (BHT) (5)	抗氧化剂
31.68	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (6)	增塑剂
34.24	苯甲酸-2-乙基己酯 (7)	增塑剂
39.44	邻苯二甲酸二丁酯 (8)	增塑剂
49.54	双-2-乙基己基邻苯二甲酸酯 (DEHP) (9)	增塑剂

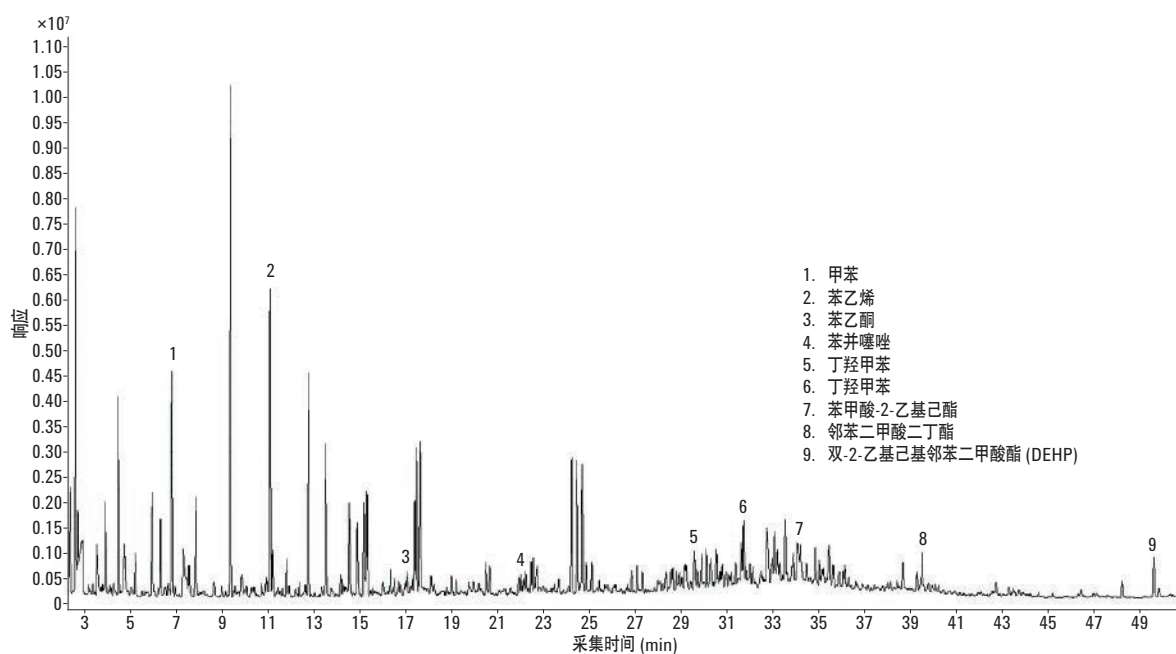


图 3. 150 mL 静脉输液袋可萃取物在 275 °C 下的顶空 GC/MS 分析

表 6. 在 250 °C 下使用顶空 GC/MS 鉴定出的 1 L 静脉输液袋中的可萃取化合物

保留时间 (min)	化合物	来源
16.96	苯乙酮 (1)	油墨、涂料和粘合剂中发现的树脂
26.82	二苯醚 (2)	残留溶剂
28.50	2,6-二叔丁基-1,4-苯醌 (3)	增塑剂
29.59	丁羟甲苯 (BHT) (4)	抗氧化剂
31.51	邻苯二甲酸二乙酯 (5)	增塑剂
31.59	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (6)	增塑剂
34.15	苯甲酸-2-乙基己酯 (7)	增塑剂
35.42	3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛 (8)	残留溶剂
37.47	邻苯二甲酸二异丁酯 (9)	增塑剂
38.97	Metilox (10)	增塑剂
39.34	邻苯二甲酸二丁酯 (11)	增塑剂

Metilox: 3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯丙酸甲酯

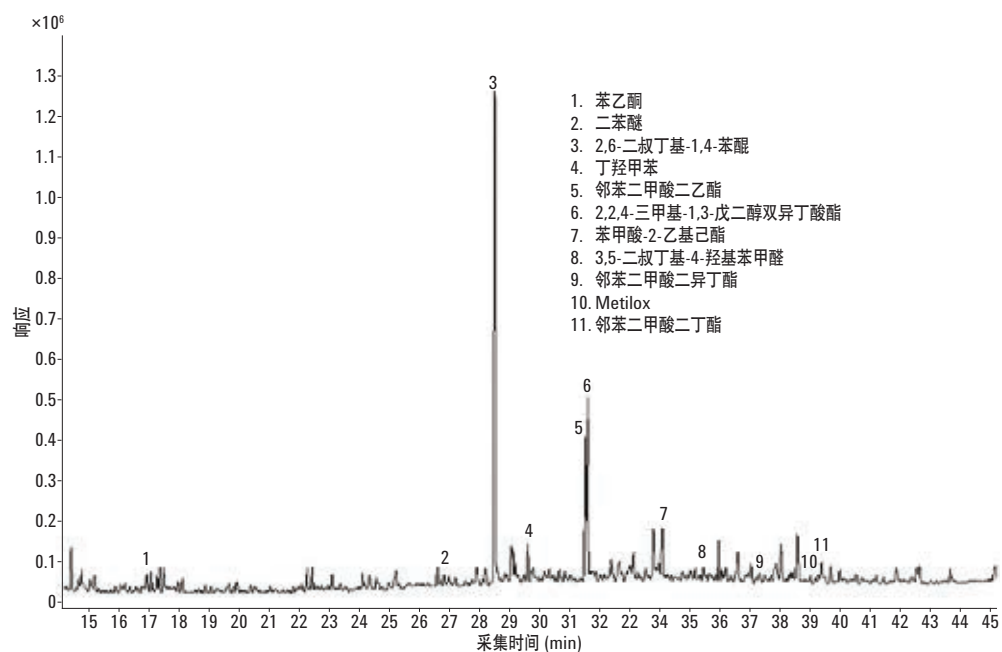


图 4. 1 L 静脉输液袋可萃取物在 250 °C 下的顶空 GC/MS 分析

溶剂排空模式下的 MMI 实现了对静脉输液袋系统中低浓度的可萃取物/可浸出物及其液体萃取液的分析。可浸出物通常以低浓度形式存在，这使得大体积进样具有极大优势。

实验采用 MMI GC/MS 研究过期葡萄糖袋式静脉输液器因储存时间过长而导致的潜在增塑剂转移。葡萄糖溶液和静脉输液袋的 DCM 和正己烷萃取液中已鉴定出了 DEHP 和 DEHA (表 7 - 8, 图 5 - 6)。SIM 数据则确定了 DEHP 和 DEHA 的潜在转移 (图 5C)。

表 7. 使用 MMI GC/MS 鉴定葡萄糖静脉输液袋的 DCM 萃取液中的可萃取物/可浸出物

保留时间 (min)	静脉输液袋	葡萄糖溶液	毒性
20.58	十六烷 (1)		
20.89	丁羟甲苯 (2)		
22.58	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (3)		
23.38	苯甲酮 (4)		致癌物
27.50	邻苯二甲酸异丁酯 (5)		
28.26	7,9-二叔丁基-1-氧杂螺(4.5)癸-6,9-二烯-2,8-二酮 (6)		
29.19	2-巯基苯并噻唑 (7)		
29.22	棕榈酸 (8)		
30.23	棕榈酸异丙酯 (9)		
32.72	棕榈酸丁酯 (10)		
34.58	对甲氧基肉桂酸异辛酯 (11)		
34.91	邻苯二甲酸丁酯 (12)		
35.58	DEHA (13)	DEHA (13)	致癌物
36.81	邻苯二甲酸二(3-辛)酯 (14)		
37.50	DEHP (15)	DEHP (15)	内分泌干扰物
47.15	Irgafos 168 (16)		
48.81	三(2,4-二-叔-丁基苯基)磷酸酯 (17)		

BHT: 丁羟甲苯

DEHA: 己二酸二(2-乙基)己酯

DEHP: 双(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯

Irgafos 168: 三(2,4-二-叔-丁基苯基)亚磷酸酯

表 8. 使用 MMI GC/MS 鉴定葡萄糖静脉输液袋的正己烷萃取液中的可萃取物/可浸出物

保留时间 (min)	静脉输液袋	葡萄糖溶液	毒性
25.34	十六烷 (1)		
27.39	7,9-二叔丁基-1-氧杂螺(4.5)癸-6,9-二烯-2,8-二酮 (2)		
28.09	邻苯二甲酸二丁酯 (3)		
34.51	DEHA (4)	DEHA (4)	致癌物
36.47	DEHP (5)	DEHP (5)	内分泌干扰物
48.07	三(2,4-二-叔-丁基苯基)磷酸酯 (6)		

DEHA: 己二酸二(2-乙基)己酯

DEHP: 双(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯

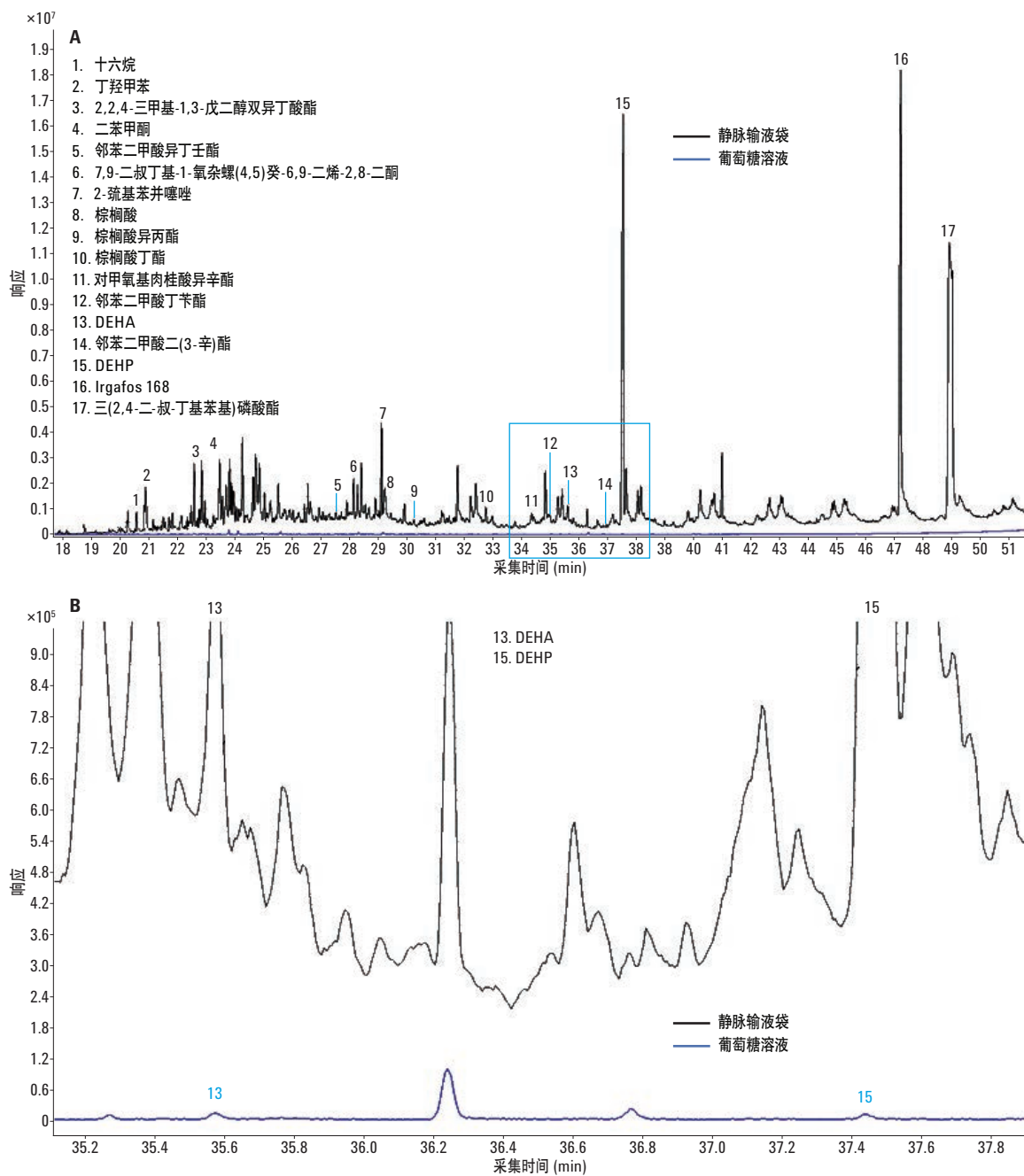


图 5. 经 DCM 萃取后的葡萄糖静脉输液袋可萃取物/可浸出物的 MMI GC/MS 分析。其中 150 mL 静脉输液袋中鉴定出的可萃取物 (A) 的方框区域放大图显示于 (B) 中。葡萄糖溶液 (B) 中鉴定出的可浸出物 DEHA 和 DEHP 的 SIM 分析结果 (C) 显示于下一页

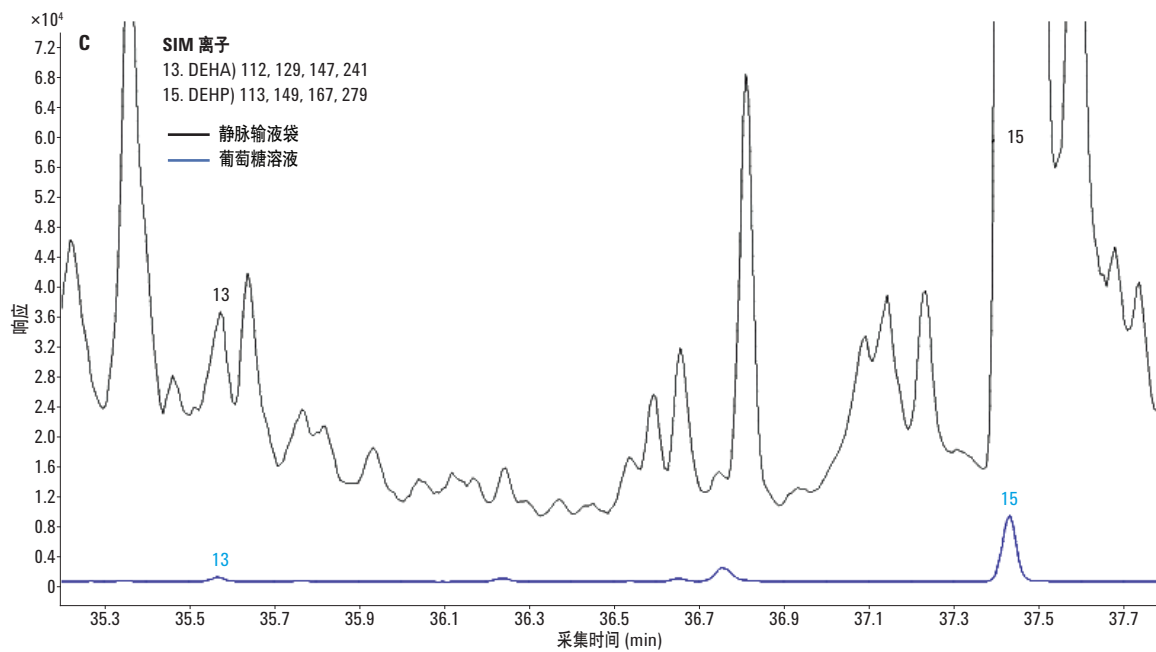


图 5C. 经 DCM 萃取后的葡萄糖静脉输液袋可萃取物/可浸出物的 MMI GC/MS 分析。DEHA 和 DEHP 的 SIM 分析结果

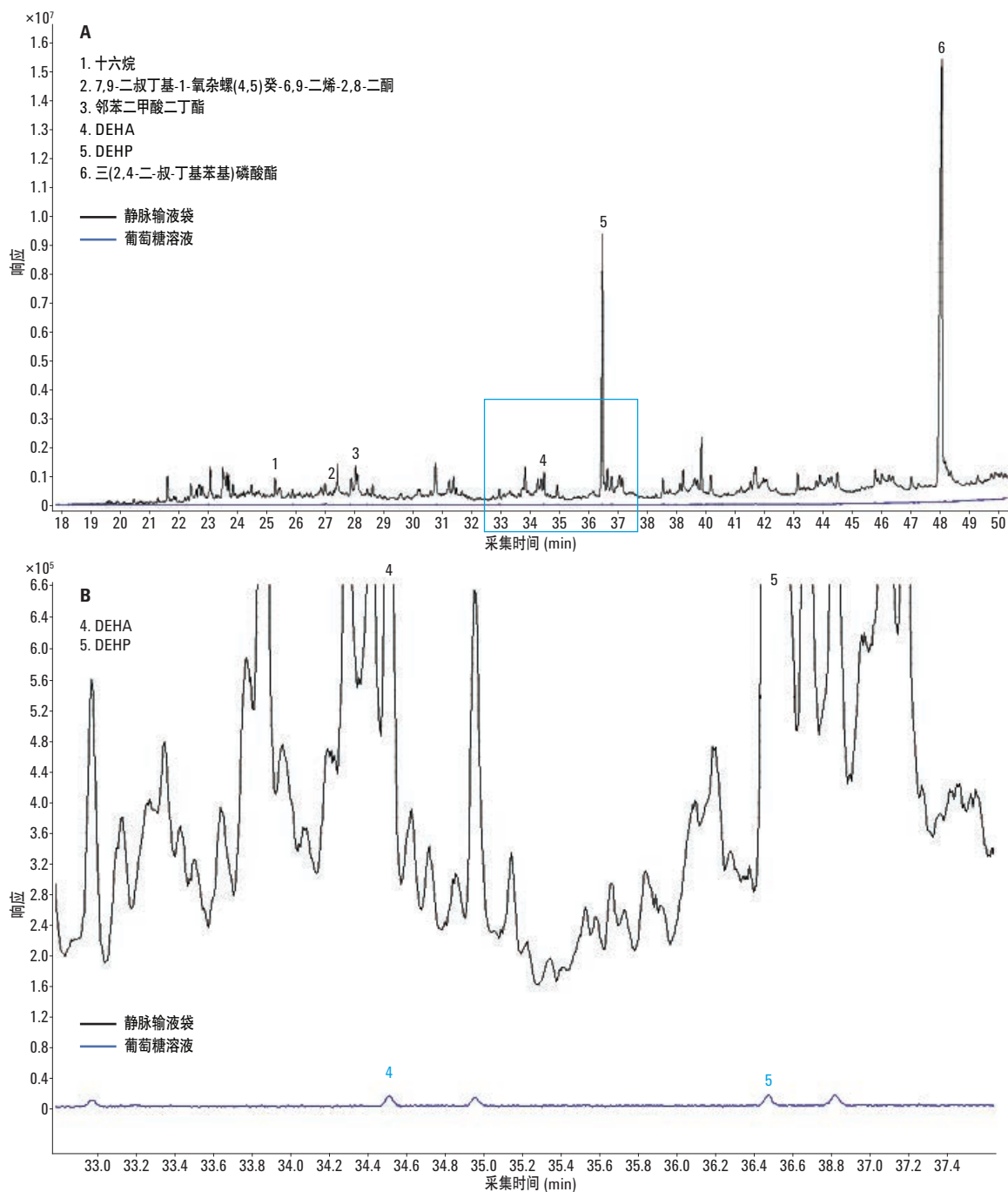


图 6. 经正己烷萃取后的葡萄糖静脉输液袋可萃取物/可浸出物的 MMI GC/MS 分析。其中 150 mL 静脉输液袋中鉴定出的可萃取物 (A) 的方框区域放大图显示于 (B) 中。(B) 为葡萄糖溶液中鉴定出的可浸出物结果

实验采用 MMI GC/MS 研究 NaCl 和 Kolliphor-NaCl 静脉输液袋因加热而导致的潜在化合物转移。静脉输液袋和 NaCl 溶液的 DCM 和正己烷萃取液中已鉴定出了增塑剂 (表 9 - 10, 图 7 - 8)。NaCl 溶液和静脉输液袋中则鉴定出了邻苯二甲酸二丁酯。Kolliphor-NaCl 溶液增强了 2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯塑化剂的浸出。相似的邻苯二甲酸酯塑化剂在相同保留时间处被鉴定出, 因为它们的碎裂模式相似, 因此需要采用 GC/QTOF 进行进一步鉴定。例如 NaCl 袋式静脉输液器的 DCM 萃取液在 27.01 分钟处可能含有邻苯二甲酸二异丁酯或 6-乙基-2-辛基邻苯二甲酸丁酯。

NaCl 和 Kolliphor-NaCl 溶液中鉴定出了 DEHA 和双-2-丙基戊基邻苯二甲酸酯, 但在静脉输液袋中则不存在这两种塑化剂。由于加热或密切接触造成的相互作用, 有可能形成新的可浸出物。

表 9. 使用 MMI GC/MS 鉴定 NaCl 和 Kolliphor-NaCl 静脉输液袋的 DCM 萃取液中的可萃取物/可浸出物

保留时间 (min)	静脉输液袋	NaCl 溶液	Kolliphor-NaCl 溶液
18.27	二苯醚 (1)		
20.37	BHT (2)		
22.11	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (3)		2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (3)
27.01	邻苯二甲酸二异丁酯 (4)	6-乙基-3-辛基邻苯二甲酸丁酯 (8)	
28.24	Metilox (5)		
28.56	邻苯二甲酸二丁酯 (6)	邻苯二甲酸二丁酯 (6)	邻苯二甲酸丁基环丁酯 (9)
35.12	磷酸三苯酯 (7)		

Metilox: 3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯丙酸甲酯
BHT: 丁羟甲苯

表 10. 使用 MMI GC/MS 鉴定 NaCl 和 Kolliphor-NaCl 静脉输液袋的正己烷萃取液中的可萃取物/可浸出物

保留时间 (min)	静脉输液袋	NaCl 溶液	Kolliphor-NaCl 溶液
20.42	丁羟甲苯 (1)		
22.06	2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯 (2)		
22.67	苯甲酮 (3)		
26.9	4-庚基邻苯二甲酸异丁酯 (4)		
28.14	Metilox (5)		
28.44	邻苯二甲酸二丁酯 (6)	邻苯二甲酸丁基环丁酯 (8)	3-己基邻苯二甲酸丁酯 (11)
34.89		DEHA (9)	DEHA (9)
35.12	磷酸三苯酯 (7)		
36.86		双-2-丙基戊基邻苯二甲酸酯 (10)	双-2-丙基戊基邻苯二甲酸酯 (10)

Metilox = 3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯丙酸甲酯
DEHA = 己二酸二(2-乙基)己酯
BHT = 丁羟甲苯

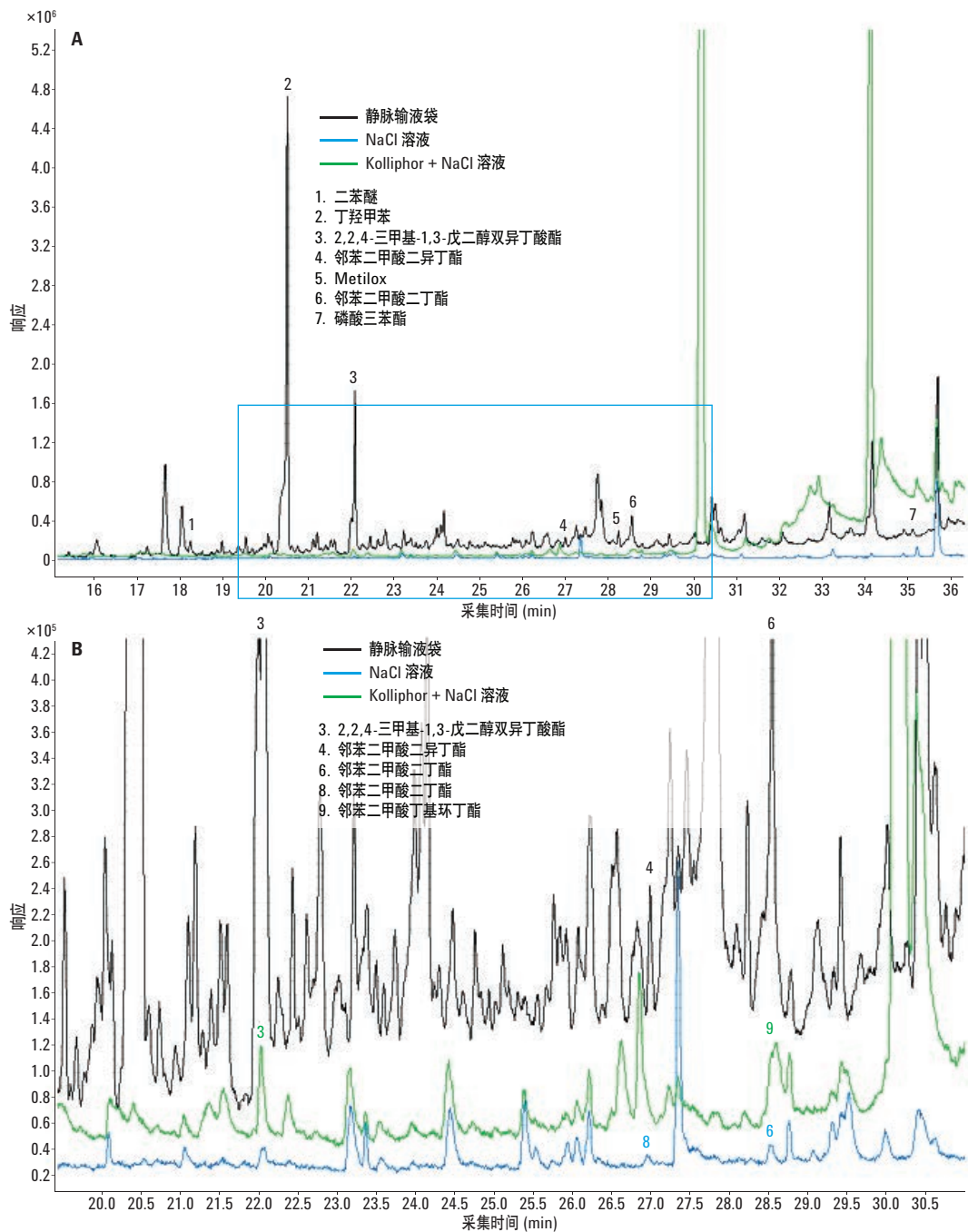


图 7. 经 DCM 萃取后的 NaCl 和 Kolliphor-NaCl 静脉输液袋可萃取物/可浸出物的 MMI GC/MS 分析。其中 1 L 静脉输液袋中鉴定出的可萃取物 (A) 的方框区域放大图显示于 (B) 中。NaCl 中鉴定出的可浸出物 (蓝色) 和 Kolliphor-NaCl 溶液中鉴定出的可浸出物 (绿色) 均显示于 (B) 中

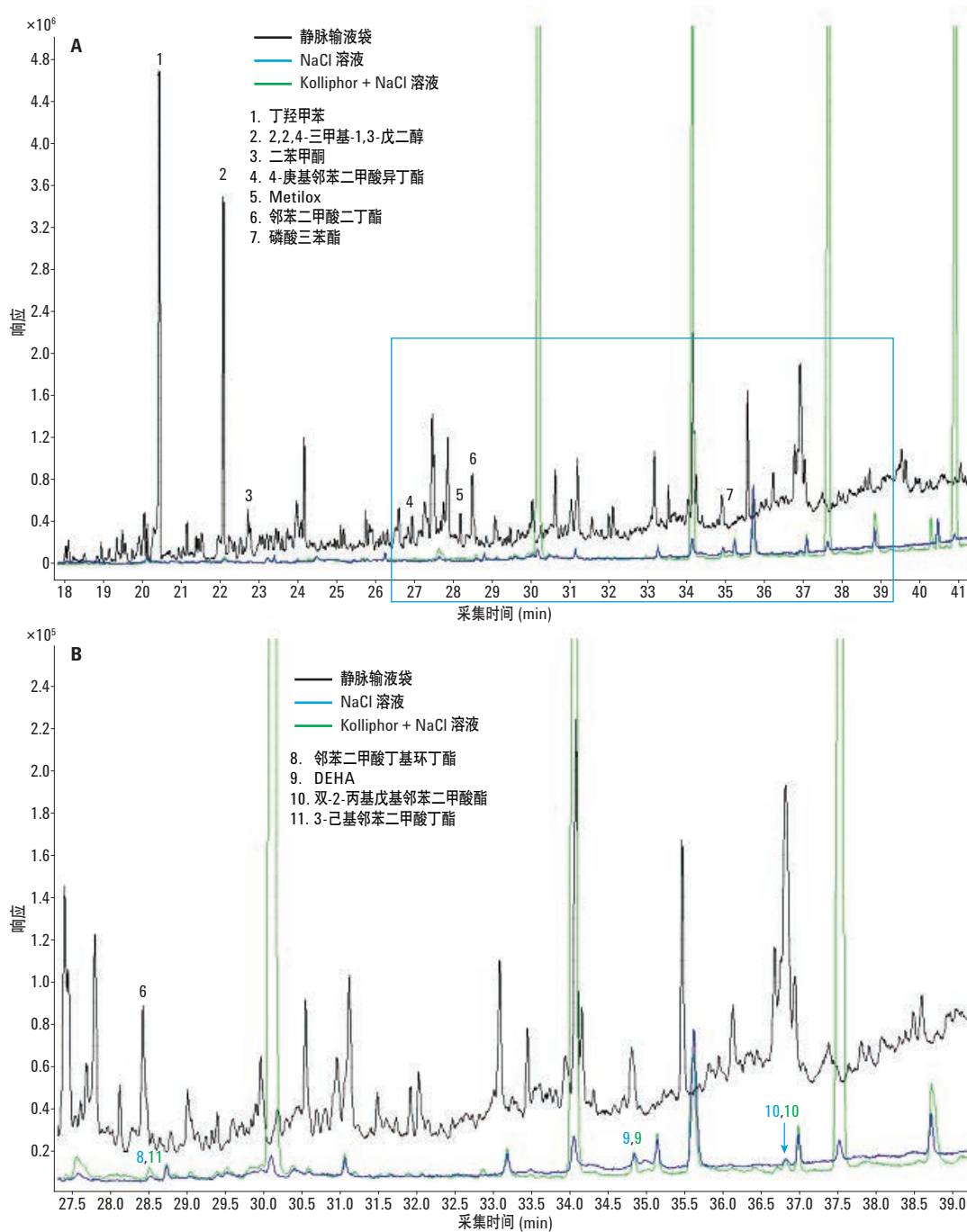


图 8. 经正己烷萃取后的 NaCl 和 Kolliphor-NaCl 静脉输液袋可萃取物/可浸出物的 MMI GC/MS 分析。其中 1 L 静脉输液袋中鉴定出的可萃取物 (A) 的方框区域放大图显示于 (B) 中。NaCl 和 Kolliphor-NaCl 溶液中鉴定出的可浸出物均显示于 (B) 中

顶空 GC/MS 和 MMI GC/MS 实现了本研究使用的袋式静脉输液器中塑化剂的全面分析。例如，仅在采用顶空 GC/MS 时鉴定出苯并噻唑，而仅在采用 MMI GC/MS 时才能对 150 mL 静脉输液袋中的甲酮、棕榈酸和 Irgafos 168 实现表征。磷酸三苯酯是仅采用 MMI GC/MS 才能在 1 L 静脉输液袋中鉴定出的一种增塑剂 [15]。

检测限或能够实现的最低检测浓度是可萃取物与可浸出物分析中的主要问题之一。PQRI 提供了有助于确定定量限的定义。将低于 0.15 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的安全性阈值 (SCT) 定义为可浸出物阈值，此值表示从可能致癌到非致癌毒性作用的安全性影响可忽略不计。基于 SCT 的分析评价阈值 (AET) 规定，鉴定出的任意可萃取物和/或可浸出物浓度等于或大于 5.0 $\mu\text{g}/\text{天}$ 时，应对其潜在的毒理学评估结果进行报告。制造商声称静脉输液袋和输液管中均不含 DEHP、乳胶和 PVC。虽然 1 L 静脉输液袋中未鉴定出 DEHP，但有可能使用了其他邻苯二甲酸酯增塑剂替代物。葡萄糖袋式静脉输液器中仍可鉴定出 DEHP，这说明 DEHP 浓度低于 0.15 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的 SCT 浓度。

本研究主要以定性为目的。未来研究将着眼于可浸出物的定量分析中。这可能是一个挑战，因为纯标准品可能很难找到。一个可能的方法是使用三种或四种与本研究中化合物结构相似的易获得化合物，计算标准品响应因子的平均值并将其应用于未知物计算中。

结论

顶空 GC/MS 与 MMI GC/MS 分析的结合提供了从药物包装转移至药品的化合物的全面鉴定方法。顶空进样器简化了包装材料可萃取物分析的前处理步骤，而 MMI 的大体积进样能力则实现了对低浓度可浸出物的鉴定。本应用简报中使用的两个 GC/MSD 系统将辅助用户鉴定袋式塑料静脉输液器（包括标注不含 DEHP 的袋式静脉输液器）中可能存在的增塑剂以及其他可萃取物/可浸出物。

参考文献

1. S. D. Pearson, L. A. Trissel. "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components" *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **50**, 1405–1409 (1993).
2. J. A. Tickner, *et al.* "Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review" *Am. J. Ind. Med.* **39**, 100–111 (2001).
3. B. Demoré, *et al.* "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution" *J. Clin. Pharm. Ther.* **27**, 139–142 (2002).
4. M. A. Gotardo, M. Monteiro. "Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions" *J. Pharm. Biomed. Anal.* **38**, 709–713 (2005).
5. R. Venkataramanan, *et al.* "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous cyclosporine solution" *Am. J. Hosp. Pharm.* **43**, 2800–2802 (1986).
6. R. J. Jaeger, R. J. Rubin. "Migration of a Phthalate Ester Plasticizer from Polyvinyl Chloride Blood Bags into Stored Human Blood and Its Localization in Human Tissues" *N. Engl. J. Med.* **287**, 1114–1118 (1972).
7. B. Maas, C. Huber, I. Kramer. "Plasticizer extraction of Taxol-infusion solution from various infusion devices. Pharm" *World Sci.* **18**, 78–82 (1996).
8. D. N. *et al.* "Activity related to the carcinogenicity of plastic additives in the benzophenone group" *J. UOEH* **28**, 143–156 (2006).
9. M. C. Rhodes, *et al.* "Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice" *Food Chem. Toxicol.* **45**, 843–851 (2007).
10. A. L. Branen. "Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene" *J. Am. Oil Chem. Soc.* **52**, 59–63 (1975).
11. L. J. Taylor, J. W. Tobias. 1973 Oct. 23. Degradable plastics containing dual-function additive system. (1976). US patent 3,941,759.
12. T. C. Askwith, A. Cameron, R. F. Crouch. "Chain Length of Additives in Relation to Lubricants in Thin Film and Boundary Lubrication" *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* **291**, 500–519 (1966).
13. K. H. Hornbach, *et al.* 2011 Aug. 11. Storage-stable aqueous emulsions and liquid blends with low viscosity as stabilizers. US Patent 2011/0196082 A1.
14. A. E. Goulas, *et al.* "Migration of di-(2-ethylhexylexyl)Adipate Plasticizer from Food-Grade Polyvinyl Chloride Film into Hard and Soft Cheeses" *J. Dairy Sci.* **83**, 1712–1718 (2000).
15. M. Rahman, C. S. Brazel. "The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges" *Prog. Polym. Sci.* **29**, 1223–1248 (2004).

更多信息

这些数据代表典型结果。有关我们的产品与服务的详细信息，请访问我们的网站 www.agilent.com。

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：800-820-3278

400-820-3278（手机用户）

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com

安捷伦对本资料可能存在的错误或由于提供、展示或使用本资料所造成的间接损失不承担任何责任。

本文中的信息、说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2015

2015年4月2日，中国出版

5991-5616CHCN



Agilent Technologies