

# 一次性无菌注射器的浸出有机物研究

管璐晗\*, 赵静, 张颖(重庆华邦制药有限公司, 重庆 401121)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4256-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.10

**摘要** 目的:研究一次性无菌注射器(简称一次性注射器)与有机助溶剂接触后的浸出有机物,确定其结构并测定含量。方法:采用含橡胶活塞的三件式一次性注射器及不含橡胶活塞的二件式一次性注射器与注射剂中常用的乙醇、丙二醇、聚乙二醇400及甘油等有机助溶剂接触,采用高效液相色谱-二极管阵列检测器、质谱确定浸出有机物的结构;模拟已上市注射剂处方,以高效液相色谱法定量测定一次性注射器分别与5%~20%乙醇溶液、20%~60%丙二醇溶液及20%~60%聚乙二醇400溶液接触后浸出有机物的含量。结果:三件式一次性注射器与甘油接触后无明显浸出有机物;与乙醇、丙二醇及聚乙二醇400接触后有有机物浸出,其中乙醇中浸出量最高;二件式一次性注射器与上述有机助溶剂接触均无浸出物出现。浸出有机物来源于注射器中的橡胶活塞,为增塑剂邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP)。一次性注射器与不同浓度的有机助溶剂接触5 min以内,浸出的DEHP含量均低于1.5 μg/ml,远低于人体可耐受的日摄入量。结论:采用一次性注射器注射含有有机助溶剂的注射剂,短时间内使用安全性风险较低。  
**关键词** 一次性无菌注射器;浸出物;邻苯二甲酸二异辛酯;含量测定

## Study on the Organic Extract of Disposable Sterile Syringe

GUAN Lu-han, ZHAO Jing, ZHANG Ying(Chongqing Huapont Pharm. Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study organic extract after disposable sterile syringe contact with organic cosolvent, and to determine its molecular structure and content. METHODS: Three-piece disposable sterile syringes containing rubber piston and two-piece disposable sterile syringes without rubber piston contacted with ethanol, propylene glycol, glycerol and polyethylene glycol 400, etc. which were usually used in injection. The HPLC-DAD and mass spectrometry were adopted to confirm its molecular structures of organic extract. By simulating the formulation of injection in the market, HPLC method was adopted to study the content of extract after disposable sterile syringes contacted with 5%-20% ethanol, 20%-60% propanediol and 20%-60% polyethylene glycol 400. RESULTS: There was no obvious extract after three-piece disposable sterile syringes contacted with glycerol. The extract was found after three-piece disposable sterile syringes contacted with ethanol, propylene glycol and polyethylene glycol 400, among which the content of ethanol was the highest. No extract was found after two-piece disposable sterile syringes contacted with above organic cosolvents. The extract derived from rubber piston of syringe and was plasticizer DEHP. The content of DEHP was less than 1.5 μg/ml within five minutes after the syringe contacted with organic solutions with different concentrations; it was far below the tolerable daily intake of DEHP. CONCLUSIONS: The security risk of the injections which contain organic solvent by using disposable sterile syringe is in low level relatively for a short time.

**KEYWORDS** Disposable sterile syringe; Extract; DEHP; Content determination

一次性无菌注射器(以下简称一次性注射器)是一种临床上广泛使用的医疗器械,由新西兰医生科林默多克于1956年发明。一次性注射器成本低、不易损坏、便于运输,杜绝了交叉感染风险,占据了世界上大部分注射器市场。目前,常见的一次性注射器主要是由塑料外套、塑料杆芯及橡胶活塞组合构成的三件式注射器,并在注射器套筒内加入了硅油作为润滑剂;此外,国内外上市的还有一种二件式注射器,采用塑料活塞与杆芯一体式推杆,即不含黑色橡胶活塞,进一步提高了生产、使用及销毁的便利性。

根据国家食品药品监督管理总局药品审评中心发布的《一次性使用输注器具产品注册技术审查指导原则》及《一次性注射器出口质量控制指南》的要求,一次性注射器的相关配件及材质主要包括聚丙烯外套、聚丙烯或聚乙烯杆芯、橡胶活塞及润滑硅油<sup>[1-3]</sup>。因而采用一次性注射器吸取、溶配及注射含有有机助溶剂的注射液及溶配溶剂时,应重点关注浸出有机

物的成分与潜在的生物学危险。为此,本研究分别以含橡胶活塞的三件式一次性注射器和不含橡胶活塞的二件式一次性注射器为注射装置,研究其与常见注射用有机助溶剂乙醇、丙二醇、聚乙二醇400(PEG400)及甘油等的相容性,利用高效液相色谱-二极管阵列检测器、质谱对可能浸出的有机物进行结构鉴定,并定量测定一次性注射器与不同浓度的常用有机助溶剂接触后浸出的有机物含量。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC 20A型高效液相色谱系统,包括LC-20AT四元泵、SIL-20A自动进样器、SPD-M20A二极管阵列检测器、LabSolutions色谱工作站(日本岛津公司);API3000型高效液相色谱三重四极杆串联质谱联用仪,包括电喷雾离子源(ESI源)、Analyst 1.4.2质谱工作站(美国Applied Biosystems公司)。

### 1.2 药品与试剂

邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、无水乙醇、丙二醇、PEG400及甘油(批号:20120705、

\* 工程师, 硕士。研究方向: 药物分析与质量标准。电话: 023-67886982。E-mail: glhmail2000@aliyun.com

20120901、20121218、20130418、20130119、20130511、20130211,分析纯)均为成都科龙化工试剂厂产品;邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)及抗氧化剂1330[阿拉丁试剂(上海)有限公司,批号:G1211031、J1215012、J1218048、28723,分析标准物质,纯度:>99.5%];乙腈为色谱纯,水为超纯水。

### 1.3 注射器

三件式一次性注射器(带橡胶活塞,河南曙光健士医疗器械集团有限公司,批号:110422);二件式一次性注射器(苏州碧迪医疗器械有限公司,批号:1202256)。

## 2 方法与结果

目前上市的绝大部分注射液基质及冻干粉末溶配所用的溶剂基本为水性溶剂,常用的包括注射用水、0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液;一次性注射器与水性溶剂的相容性良好,浸出有机物的风险较低。如果注射液处方中主药的溶解性较差,则需要在注射液处方或溶配溶剂中加入一些有机溶剂作为助溶剂,常用的有供注射用甘油、乙醇、丙二醇及PEG等溶剂。根据参考文献<sup>[9]</sup>,处方或溶配溶剂中添加了有机助溶剂的部分已上市产品见表1。

表1 处方或溶配溶剂中含有有机助溶剂的部分已上市产品  
Tab 1 Some marketed products containing organic cosolvents in formulation or solvents

名称	处方	溶配溶剂	原研企业
注射用左旋苯丙氨酸氮芥	主药50 mg,聚维酮20 mg	产品附带10 ml溶配溶剂,处方中含丙二醇60%、乙醇5%、柠檬酸钠0.2 g, pH 6.5~7.0	Glaxo SmithKline
美索巴莫注射液	主药浓度为100 mg/ml;处方中含PEG300 50%, pH 4~5		A.H. Robbins
帕立骨化醇注射液	主药浓度为5 μg/ml;处方中含丙二醇30%、乙醇20%		Abbott
戊巴比妥钠注射液	主药浓度为50 mg/ml;处方中含丙二醇40%、乙醇10%, pH 9.5		Abbott
注射用盐酸氯氮草	主药100 mg	产品附带溶配溶剂,处方中含丙二醇20%、聚山梨酯80 4%、苯乙醇1.5%、马来酸1.6%, pH 3.0	ICN
苯妥因钠注射液	主药浓度为50 mg/ml;处方中含丙二醇40%、乙醇10%, pH 10~12.3		Elkins-Simm

根据以上分析,采用无水乙醇、丙二醇、PEG400及甘油等注射剂中常用有机助溶剂与一次性注射器进行相容性考察。

### 2.1 色谱条件与质谱条件

色谱条件:色谱柱为Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相A为水,流动相B为乙腈,采用梯度洗脱(0~11 min A为50%→0, >11~35 min A为0, >35~45 min A为50%),流速为1.0 ml/min;检测器为二极管阵列检测器,检测波长为280 nm及190~400 nm;柱温为50 ℃。质谱条件:ESI源,正离子检测,喷雾电压为5 000V,离子源温度为350 ℃,母离子碰撞能量为15 V。

### 2.2 一次性注射器与不同有机助溶剂的相容性考察

将三件式一次性注射器和二件式一次性注射器中的硅油洗净,分别吸取无水乙醇、丙二醇、PEG400及甘油各5 ml,于25 ℃放置3 min,摇匀,精密量取上述溶液10 μl注入色谱仪,按“2.1”项下色谱条件测定,记录色谱,色谱图见图1。

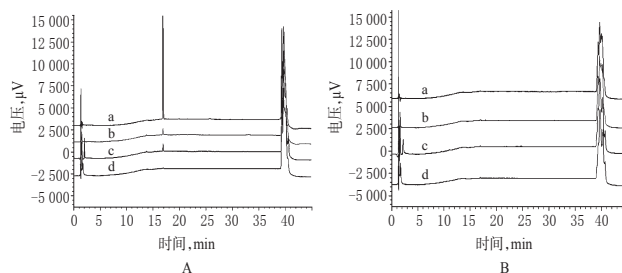


图1 一次性注射器与多种有机助溶剂相容性的高效液相色谱图

A. 三件式一次性注射器;B. 二件式一次性注射器;a. 无水乙醇;b. 丙二醇;c. 聚乙二醇400;d. 甘油

Fig 1 HPLC chromatograms of the compatibility of disposable sterile syringe with various organic cosolvents

A. Three-piece disposable plastic syringe; B. Two-piece disposable plastic syringe; a. absolute ethanol; b. propylene glycol; c. PEG400; d. glycerin

由图1可见,三件式一次性注射器吸取无水乙醇、丙二醇与PEG400,于25 ℃放置3 min后,在保留时间(RT)16.88 min处有明显浸出物色谱峰出现,其在无水乙醇中含量最高,约为丙二醇与PEG400中含量的20倍;三件式一次性注射器与甘油的相容性良好,于190~400 nm波长范围内未检出明显色谱峰。二件式一次性注射器与无水乙醇、丙二醇、PEG400与甘油的相容性良好,于190~400 nm波长范围内均未检出明显色谱峰。

### 2.3 浸出物的来源分析与结构鉴定

分别精密称取邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯及DEHP等增塑剂适量,用异丙醇定量稀释制成各约含5 μg/ml的增塑剂混合对照品溶液。另分别精密称取BHA、BHT、抗氧化剂1330适量,加适量四氢呋喃使溶解,用异丙醇定量稀释制成各约含5 μg/ml的抗氧化剂混合对照品溶液。将三件式一次性注射器洗净分拆,分别将塑料外套、塑料杆芯及橡胶活塞置于10 ml无水乙醇中浸泡,于25 ℃放置3 min后,摇匀,作为供试品溶液。精密量取上述溶液各10 μl注入色谱仪,按“2.1”项下色谱条件测定,记录色谱,色谱图见图2;同时采集RT16.88 min浸出物峰的紫外光谱图,见图3。此外,收集RT16.88 min时色谱馏分,采用针泵将其注入质谱系统内,确定分子离子峰,进行碰撞裂解,采集子离子扫描质谱图,见图4。

由图2可见,RT16.88 min浸出物来源于三件式一次性注射器中的橡胶活塞组件;而塑料外套及塑料杆芯的化学惰性良好,置无水乙醇中浸泡后,于190~400 nm波长范围内,均未检出明显色谱峰。通过与橡胶中常用添加剂的混合对照品定性,RT16.88 min浸出物与DEHP的RT一致,紫外光谱一致;同时分别对RT16.88 min浸出物进行质谱分析,结果显示,RT16.88 min浸出物分子离子峰为 $m/z$  391.8,为DEHP的[M+H]离子峰,且其子离子扫描质谱图与对照品一致,碎片离子 $m/z$  279.5及 $m/z$  279.5分别为1个辛烷基断裂后的离子峰及其脱水离子峰,碎片离子 $m/z$  167.1及 $m/z$  149.5分别为2个辛烷基断裂后的离子峰及其脱水离子峰。因此,RT16.88 min浸出物应为DEHP。

### 2.4 DEHP测定标准曲线

精密称取DEHP适量,用异丙醇定量稀释制成质量浓度约

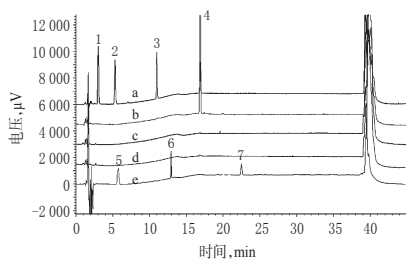


图2 相容性高效液相色谱图

a. 增塑剂对照品; b. 橡胶活塞与无水乙醇; c. 塑料杆芯与无水乙醇; d. 塑料外套与无水乙醇; e. 抗氧化剂对照品; 1. 邻苯二甲酸二甲酯; 2. 邻苯二甲酸二乙酯; 3. 邻苯二甲酸二丁酯; 4. DEHP; 5. BHA; 6. BHT; 7. 抗氧化剂 1330

Fig 2 HPLC chromatograms of compatibility

a. plasticizer control; b. rubber piston and absolute ethanol; c. plastic pole core and absolute ethanol; d. plastic coat and absolute ethanol; e. antioxidants control; 1. DMP; 2. DEP; 3. DBP; 4. DEHP; 5. BHA; 6. BHT; 7. antioxidants 1330

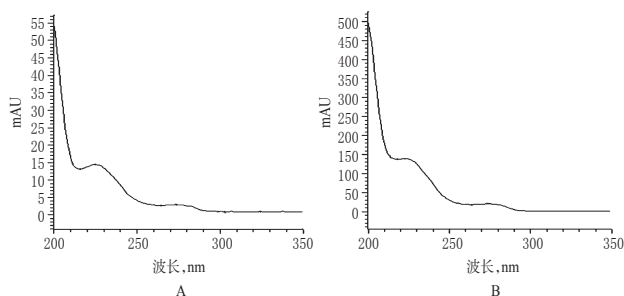


图3 紫外光谱图

A. DEHP; B. 供试品 RT16.88 min 浸出物

Fig 3 UV spectrum

A. DEHP; B. RT 16.88 min extract of test sample

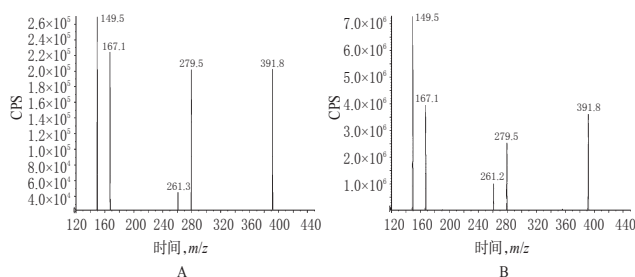


图4 浸出物子离子扫描质谱图

A. DEHP; B. 供试品 RT16.88 min 峰分子

Fig 4 Daughter ion scanning spectrum of extract

A. DEHP; B. RT 16.88 min peak of test sample

为0.2、0.5、1、2、5、10  $\mu\text{g/ml}$  的系列对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件,进样100  $\mu\text{l}$ 测定,每一质量浓度平行进样3次。以DEHP质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归分析,得回归方程为: $y=13\ 070.7x+906.9$  ( $r=0.999\ 98, n=6$ )。结果表明,DEHP检测质量浓度的线性范围为0.2~10  $\mu\text{g/ml}$ 。

### 2.5 DEHP测定重复性和溶液稳定性试验

取“2.4”项下质量浓度分别为0.2、5、10  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件,精密量取100  $\mu\text{l}$ 注入色谱仪,重复进样6次;另每隔2 h测定1次,连续测定7次。结果DEHP峰面积的RSD均小于1.5%,表明本方法测试重复性良好,12 h内溶液稳定性良好。

### 2.6 DEHP定量限和检测限考察

精密称取DEHP适量,用异丙醇定量稀释制成质量浓度分别为0.02、0.08  $\mu\text{g/ml}$  的溶液,按“2.1”项下色谱条件,精密量取100  $\mu\text{l}$ 注入色谱仪,每一质量浓度平行进样6次。结果DEHP质量浓度为0.02  $\mu\text{g/ml}$  时,主峰信噪比约为3,峰面积的RSD为3.6% ( $n=6$ ); DEHP质量浓度为0.08  $\mu\text{g/ml}$  时,主峰信噪比约为10,峰面积的RSD为1.7% ( $n=6$ )。表明DEHP在本试验条件下检测限及定量限分别为0.02、0.08  $\mu\text{g/ml}$ 。

### 2.7 不同有机助溶剂中浸出DEHP的定量分析

分别配制体积分数5%~20%的乙醇溶液、20%~60%的丙二醇溶液及20%~60%的PEG400溶液,将三件式一次性注射器洗净后,分别吸取上述溶液各2 ml,分别于25  $^{\circ}\text{C}$ 放置1、3、5、10 min,摇匀。精密量取上述溶液100  $\mu\text{l}$ 注入色谱仪,按“2.1”项下色谱条件测定,记录峰面积,代入回归方程计算各样品溶液中浸出的DEHP的量,结果见表2(表中ND表示未检出)。

表2 一次性注射器与不同有机助溶剂接触后DEHP的浸出量测定结果( $\mu\text{g/ml}$ )

有机助溶剂	体积分数	放置时间, min			
		1	3	5	10
乙醇	5%	ND	0.03	0.08	0.16
	10%	0.04	0.09	0.12	0.23
	20%	0.07	0.36	0.76	1.12
丙二醇	20%	ND	ND	ND	ND
	40%	ND	ND	ND	ND
	60%	ND	ND	0.04	0.11
PEG400	20%	ND	ND	ND	ND
	40%	ND	ND	ND	ND
	60%	ND	ND	0.06	0.13

### 3 讨论

DEHP作为一种性能优良的增塑剂,广泛添加在聚丙烯、聚乙烯及橡胶中,以改善高分子材料的柔软性。但DEHP是一种内环境干扰物,具有广泛的不良反应,可引起动物肝脏毒性、肾脏毒性和睾丸萎缩,但其对人体可能的影响仍存在争议。美国FDA对DEHP的安全性评价研究报告指出,DEHP会浸出到和医疗器械接触的溶液中,浸出的量取决于温度、溶液的组成成分和接触的时间等因素;同时美国FDA认为,DEHP可耐受的日摄入量为600  $\mu\text{g/kg}^{[5]}$ 。

因为塑料制品在日常生活中的广泛应用,人们每天几乎都会接触DEHP,但其接触量极低<sup>[6-8]</sup>。同时DEHP也广泛用于生产包括一次性注射器、静脉输液袋、输液管路、透析袋等塑料医疗器械之中,故患者因为医学治疗的需要可能会接触高水平的DEHP。目前,塑料医疗器械中DEHP的浸出迁移研究主要集中在输液袋等聚氯乙烯(PVC)制品,且主要考察DEHP在水性基质的注射液中的迁移浸出<sup>[9-10]</sup>;对于DEHP在一次性注射器中浸出,特别是吸取含有乙醇及丙二醇等有机助溶剂的注射液时DEHP的浸出未见报道。

本试验结果表明,采用一次性注射器注射吸取含有乙醇、丙二醇及PEG400等有机助溶剂时,主要浸出物为DEHP,乙醇中浸出量最高,其来源为一次性注射器中的橡胶活塞。一次性注射器与模拟已上市注射剂处方的有机助溶剂接触5 min内,浸出的DEHP的量均低于1.5  $\mu\text{g/ml}$ ,远低于其可耐受的日摄入量,故采用一次性注射器吸取、注射含有有机助溶剂的注射

# 利多卡因对肺缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应因子的影响

倪程耀\*, 陈 新, 吴胜军(浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4259-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.11

**摘要** 目的:研究利多卡因对肺缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应因子的影响。方法:取90只大鼠随机均分为假手术组、模型组和预处理(1 mg/kg)组,除假手术组外其余各组大鼠建立左肺缺血再灌注损伤模型,预处理组大鼠建模前15 min注射利多卡因。各组大鼠均于缺血30 min、再灌注60 min、再灌注120 min时采集标本,检测支气管肺泡灌洗液的蛋白总量(TP)、白细胞(WBC)数目、中性粒细胞(PMN)比例,肺组织的湿/干质量(W/D)比值及其组织匀浆中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1、IL-6和IL-8的含量。结果:与假手术组比较,模型组大鼠再灌注60、120 min时和预处理组再灌注120 min时TP、WBC数量、PMN比例、W/D比值及肺组织匀浆中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及IL-8含量均明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,预处理组大鼠再灌注60、120 min时TP、WBC数量、PMN比例、W/D比值及肺组织匀浆中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及IL-8含量均明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:利多卡因可能通过抑制免疫反应改善大鼠肺缺血再灌注损伤。

**关键词** 肺缺血再灌注损伤;炎症反应因子;利多卡因;大鼠

## Effects of Lidocaine on Inflammatory Factor in Lung Ischemia-reperfusion Model Rats

NI Cheng-yao, CHEN Xin, WU Sheng-jun (The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of lidocaine on inflammatory factor in lung ischemia-reperfusion model rats. METHODS: 90 rats were randomly divided into sham operation group, model group and pretreatment group (1 mg/kg). Left lung ischemia-reperfusion model was established in those groups except for sham operation, and pretreatment group was given lidocaine intravenously 15 min before modeling. The samples were collected 30 min after ischemia, 60 min and 120 min after reperfusion. TP, WBC and PMN proportion of bronchoalveolar lavage fluid, W/D, the contents of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-8 in tissue homogenate were determined. RESULTS: Compared with sham operation group, TP, WBC and PMN proportion of bronchoalveolar lavage fluid, W/D, the contents of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-8 in lung tissue homogenate were increased significantly 60 and 120 min after reperfusion in model group and 120 min after reperfusion in pretreatment group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, TP, WBC, PMN proportion, W/D, the contents of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-8 in lung tissue homogenate were decreased significantly in pretreatment group 60 and 120 min after reperfusion; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Lidocaine might improve lung ischemia-reperfusion injury through inhibiting immunological reaction.

**KEYWORDS** Lung ischemia-reperfusion injury; Inflammatory factor; Lidocaine; Rats

液,短时间内使用安全性风险较低。此外,对于新生儿或需长期注射含有高浓度的乙醇及丙二醇等有机溶剂的注射液的患者而言,为进一步降低DEHP浸出风险,避免DEHP的不必要摄入及在体内的累积,可采用不含橡胶活塞的二件式注射器进行注射。

### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.YY/T 0242-2007 医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料[S].2007-12-01.
- [2] 国家食品药品监督管理局.YY/T 0114-2008 医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料[S].2008-12-01.
- [3] 中国国家标准化管理委员会.YY/T 0243-2003 一次性使用无菌注射器用活塞[S].2003-01-01.
- [4] Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations[J]. *Pharmaceutical Research*, 2004, 21(2): 219.

\*副教授,博士。研究方向:药物新剂型、中药制剂。电话:0312-5971107。E-mail:hld78@sohu.com

- [5] Center for Devices and Radiological Health. *Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices*[S].2002.
- [6] 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的测定[J].*色谱*,2013,31(7):674.
- [7] 贾芳,李慧勇,王继才,等.食品包装用PVC瓶盖垫片中增塑剂DEHP的迁移研究[J].*包装工程*,2011,32(1):60.
- [8] 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.
- [9] 熊梅瑾,费小凡,陈聪,等.LC-MS/MS测定注射用聚氯乙烯袋中注射液的邻苯二甲酸二异辛酯[J].*华西药学杂志*,2008,23(1):92.
- [10] 奚廷斐,王春仁.邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP)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.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-04-15)