

· 监管技术 ·

应用HPLC-FLD法对倍丙酯注射液生产所用塑料组件中6个多环芳烃的提取及迁移研究

于亮, 张雯, 李兆明, 张琳, 颜红, 刘林, 徐伟娜, 刘燕, 张岱州, 刘葵葵*
(山东省药学科学院 山东省化学药物重点实验室, 济南 250101)

摘要 目的: 按照《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》和《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》要求, 对生产所用塑料组件中可能含有的6个多环芳烃类物质(PAHs)进行模拟提取及安全评估, 并应用迁移试验对下游产品倍丙酯注射液中的相关成分进行测定。方法: 采用高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLD法), 使用Kromasil 100-5-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)色谱柱, 流动相为乙腈-水(70:30, v/v), 流速1.2 mL·min⁻¹, 柱温35℃, 进样量60 μL。FLD激发波长(Ex)分别为270 nm(萘)、250 nm(菲、蒽)、238 nm(芘)、286 nm(苯并[α]蒽)、262 nm(苯并[α]芘), FLD发射波长(Em)分别为335 nm(萘)、380 nm(菲、蒽)、390 nm(芘)、397 nm(苯并[α]蒽)、413 nm(苯并[α]芘)。结果: 6个PAHs在各自浓度范围内线性关系良好($r \geq 0.9979$); 检测限为0.005~0.037 ng; 回收率在99.86%~102.16%, RSD < 4% (n=9)。密封件的提取试验结果显示, 50%乙醇溶液中能检出多个PAHs, 而pH 10缓冲液及注射液的高温高压提取液中能检出微量萘。注射液的迁移试验结果显示, 倍丙酯注射液只能迁移进入微量萘, 迁移量远低于分析评价阈值(AET)。结论: 所用HPLC-FLD法简便、准确, 专属性强, 灵敏度高, 可适用于生产所用塑料组件模拟提取液和注射液中6个PAHs的含量测定。

关键词: 多环芳烃; 高效液相色谱-荧光检测法; 生产所用塑料组件; 倍丙酯注射液; 模拟提取试验; 迁移试验

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0934-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.011

Research on Extraction and Migration of Six Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Plastic Components Used in Production of Propyl Gallate Injections by HPLC-FLD

Yu Liang, Zhang Wen, Li Zhaoming, Zhang Lin, Yan Hong, Liu Lin, Xu Weina, Liu Yan, Zhang Daizhou, Liu Kuikui* (Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Drugs, Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250101, China)

Abstract Objective: Under the requirements of “*Technical Guide for the Compatibility Study of the Plastic Component System Used in Production of Chemical Drug Injections (Trial)*” and “*Technical Guidelines for the Study of Compatibility Between Chemicals and Elastomer Seals (Trial)*”, simulated extraction and safety

evaluation of six polycyclic aromatic hydrocarbons that may be contained in the plastic components used in production were carried out. The relevant components in the downstream product of propyl gallate Injections were determined by the migration test. **Methods:** Kromasil 100-5-C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm) chromatographic column was used and the high performance liquid chromatography-fluorescence detection method (HPLC-FLD) was performed, injection volume was 60 μL and the column temperature was 35°C with acetonitrile-water (70 : 30, v/v) as mobile phase at the flow rate of 1.2 mL·min⁻¹. The excitation wavelengths of fluorescence detector were 270 nm (naphthalene), 250 nm (phenanthrene, anthracene), 238 nm (pyrene), 286 nm (benzo[α] anthracene) and 262 nm (benzo[α] pyrene) respectively, and the emission wavelengths were 335 nm (naphthalene), 380 nm (phenanthrene, anthracene), 390 nm (pyrene), 397 nm (benzo[α] anthracene) and 413 nm (benzo[α] pyrene) respectively. **Results:** The six PAHs had a good linear relationship within their respective concentration range ($r \geq 0.9979$), and the detection limits were in the range of 0.005-0.037 ng. The recoveries were in the range of 99.86%-102.16%. RSDs were no more than 4% ($n=9$). The extraction test results of seals showed that multiple PAHs could be detected in 50% ethanol solutions, while a trace of naphthalene could be detected in pH10 buffers and HTHP (high temperature and high pressure) extracts of injection. The result of injection migration test showed that the propyl gallate Injections could be only migrated into trace naphthalene, and the migration amount was far lower than analytical evaluation threshold (AET). **Conclusion:** The HPLC-FLD method used in the experiment is simple, accurate, specific, and sensitive. It can be used to determine the content of six PAHs in the simulated extraction and Injections of plastic components used in production.

Keywords: PAHs; HPLC-FLD; plastic components used in production; propyl gallate injections; simulated extraction test; migration test

众所周知，多环芳烃类物质（Polycyclic Aromatic Hydro-carbons, PAHs）大多数具有致癌性、遗传毒性及致突变性。食品行业已对其含量进行了严格控制。欧盟委员会 835/2011号文件、德国《食品和商品法》和我国《食品安全国家标准食品中污染物限量》（GB 2762—2017）都规定了PAHs的最高限量值。

近年来，医药行业中弹性体密封件可能夹带一系列的高毒物质（例如PAHs、N-亚硝胺类、邻苯二甲酸酯类和2-巯基苯并噻唑，其中PAHs的引入可能是由于添加炭黑造成的）已是业界共识。而药品的液体制剂在生产过程中不可避免地会与橡胶密封件、热塑性弹性体密封件直接接触，导致相关浸出物的产生和积累，而且由于注射液直接进入体液循环，风险级别最高，由此带来的安全性问题已受到广泛关注。2018年，国家药品监督管理局发布《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》^[1]（以下简称《指导原则》）中指出，药品与密封件之间应具有良好的相容性，并在附件中列出了密封件添加剂品种清单，旨在生产的源头控制风险。另外，为配合化学药品注射剂仿

制药质量和疗效一致性评价工作的开展，规范化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究，2020年国家药品监督管理局发布《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》^[2]（以下简称《技术指南》），其正式实施填补了国内化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究的一大空白，助力国内医药产品质量的进一步提升。

在进行浸出物研究时，首先，应通过浸出物的毒性数据、每日最大用药剂量以及制剂包装情况计算其分析评价阈值（Analytical Evaluation Threshold, AET^[1]，其数值由制剂中浸出物的最大允许浓度给出，此阈值以上的浸出物均应定性及定量）；其次，对弹性体密封件进行模拟提取，根据提取液中浸出物含量与AET的比较，决定是否进行后续的迁移研究；最后，对浸出结果进行安全评价，根据浸出物含量与AET的比较，判定浸出物水平对人体产生的风险是否可被接受。

由于涉及注射液生产所用塑料组件所含PAHs的有关文献暂未报道，故本研究按照《指导原则》和《技术指南》的有关规定，利用化合物毒性数据

和每日最大用药剂量建立6个PAHs在倍丙酯注射液中的AET,并将其与塑料组件中的模拟提取量及注射液中的迁移量作对比,对生产过程及终产品进行安全评估。但是,受生产车间塑料组件更换频率及注射液产量等因素制约,AET无法计算获得,塑料组件中PAHs的提取量亦无法与其AET值横向对比,故本研究将注射液浸出物最大允许浓度作为AET值,重点关注倍丙酯注射液灌装前后的迁移量是否安全。

目前PAHs的检测技术主要有高效液相色谱法^[3-5]、气质联用法^[6-12]、电化学法等^[13-14],其中气质联用仪检测灵敏度高,对PAHs的检出限约为0.3~0.65 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[15],但设备昂贵。本研究采用的高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)简便易用,可以对注射液样品直接进样测定,且荧光检测器(Fluorescent Detector, FLD)对PAHs的专属性强,检测灵敏度与质谱相当,故选择其为最终方法。

1 仪器与试剂

1260-高效液相色谱仪(安捷伦公司),配备Agilent G1321B荧光检测器;XPR10/A-电子天平(梅特勒托利多公司,精密密度 $\geq 1/100$ 万)、TE612-L-电子天平(赛多利斯公司,精密密度 $\geq 1/10$ 万)、KQ-700DE-超声清洗机(昆山仪器公司)、DRK137A-高温蒸煮锅(山东德瑞克公

司)、双列四孔恒温-水浴锅(精宏公司)。

倍丙酯注射液(国内厂家A,规格5 mL:60 mg,分为车间1、2共2批,批号分别为21100101、21100102,每批又分为灌装前、灌装后样品,灌装前样品未与生产所用塑料组件接触,灌装后样品已与其接触);软连接管、灌装线管、硅胶垫圈和聚四氟垫圈等生产所用塑料组件购自不同生产企业,分别组装于两车间。

对照品:萘(批号20181025,纯度100%)购自国药集团化学试剂公司;苯并[α]蒽(批号JY2TD-MF,纯度98%)购自TCI试剂公司;菲(批号LT60R55,纯度95%)、蒽(批号LC80Q57,纯度98.5%)、芘(批号LLC0R53,纯度98%)、苯并[α]芘(批号LH40T161,纯度96%)购自百灵威科技有限公司;乙腈(色谱纯)购自天津市康科德科技有限公司。

2 AET值的计算

由化合物的毒性数据(LD_{50} 、NOEL、NOAEL等),计算其对应的人每日允许暴露量(Permitted Daily Exposure, PDE^[11]),计算公式: $\text{NOEL} = \text{LD}_{50}/2000$ ^[16], $\text{PDE} = \text{NOEL} (\text{或NOAEL}) \times \text{体质量} / (F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5)$ ^[17]。再根据本品每日最大用量(15 mL),计算其AET,计算公式: $\text{AET} = \text{PDE}/\text{每日最大用量}$ ^[1]。

各PAHs计算所得的PDE及AET值见表1。

表1 多环芳烃 AET 结果汇总

PAHs	毒性数据*	PDE/($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	AET/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	对照品溶液浓度/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
萘	NOAEL: $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	1000	66666.67	66.75
芘	NOAEL: $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	625	41666.67	43.11
蒽	NOEL: $1000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	8333.33	55555.6	53.19
菲	LD_{50} : $56\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.1167	7.778	7.242
苯并[α]芘	LD_{50} : $250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.0521	3.472	0.686
苯并[α]蒽	LD_{50} : $250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.0521	3.472	0.683

注: * 毒性数据通过 www.toxinfo.io 获取,萘、芘、蒽收录于 IRIS - Integrated Risk Information System 数据库;菲、苯并[α]芘收录于 HSDB® - Hazardous Substances Data Bank 数据库;苯并[α]蒽未收录,本研究中其毒性数据等同苯并[α]芘。

3 方法与结果

3.1 对照品储备液及混合对照品溶液的制备

3.1.1 对照品储备液

取对照品萘、蒽、芘、菲、苯并[α]芘与苯并[α]蒽适量，精密称定，加乙腈溶解并定量稀释制成每1 mL中约含萘66.67 μg、蒽55.56 μg、芘41.67 μg的混合储备液①及每1 mL中约含菲0.78 μg、苯并[α]芘0.07 μg、苯并[α]蒽0.07 μg的混合储备液②。

3.1.2 混合对照品溶液

分别精密移取混合储备液① 0.1 mL和混合储备液② 1 mL，置同一100 mL量瓶中，乙腈定容，摇匀，即得。

3.2 供试品溶液的制备

3.2.1 模拟提取溶液

pH 3缓冲液：取氯化钾2.99 g，加水190 mL溶解，再加0.1 mol·L⁻¹盐酸2.10 mL，加水定容至200 mL，即得。

pH 10缓冲液：取磷酸氢二钠2.84 g加至200 mL水中，再加入氢氧化钠0.03 g，摇匀，即得。

50%乙醇溶液：取无水乙醇100 mL和水100 mL混合，即得。

3.2.2 模拟提取试验供试品溶液

软连接管提取供试品溶液：取软连接管约1 g，剪碎，洗净，分别加pH 3缓冲液、pH 10缓冲液、50%乙醇溶液和灌装前倍丙酯注射液各5 mL，

40 ℃水浴加热24 h，得采用4种提取溶剂制得的软连接管提取供试品溶液。

灌装线管提取供试品溶液：取灌装线管约1 g，剪碎，洗净，分别加pH 3缓冲液、pH 10缓冲液、50%乙醇溶液和灌装前倍丙酯注射液各5 mL，40 ℃水浴加热24 h，采用4种提取溶剂制得的灌装线管提取供试品溶液。

硅胶垫提取供试品溶液：取硅胶垫约1 g，剪碎，洗净，分别加pH 3缓冲液、pH 10缓冲液、50%乙醇溶液和灌装前倍丙酯注射液各5 mL，40 ℃水浴加热24 h，采用4种提取溶剂制得的硅胶垫提取供试品溶液。

聚四氟垫提取供试品溶液：取聚四氟垫约1 g，剪碎，洗净，分别加pH 3缓冲液、pH 10缓冲液、50%乙醇溶液和灌装前倍丙酯注射液各5 mL，40 ℃水浴加热24 h，采用4种提取溶剂制得的聚四氟垫提取供试品溶液。

3.2.3 迁移试验供试品溶液

取灌装前、灌装后的倍丙酯注射液适量，即为迁移试验供试品溶液。

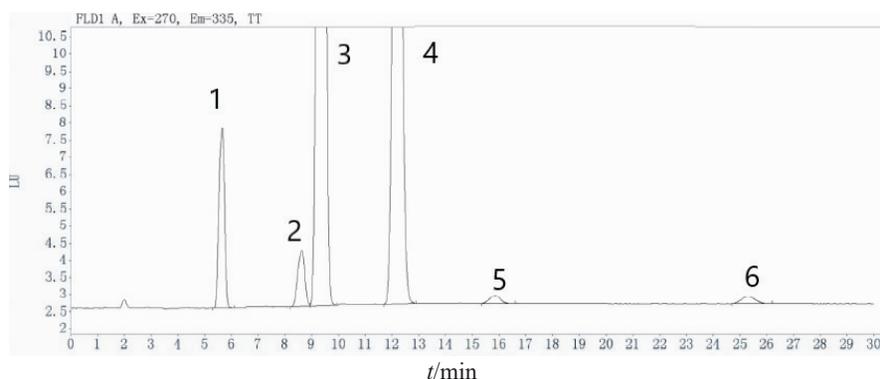
3.3 色谱条件

采用Kromasil 100-5-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱，流动相为乙腈-水 (70 : 30, v/v)，流速1.2 mL·min⁻¹，柱温35 ℃，进样量60 μL；检测器为荧光检测器 (FLD)，FLD波长切换见表2。在上述色谱条件下，对照品溶液的色谱图见图1。

表2 荧光检测器的激发、发射波长切换表

t/min	PAHs	激发波长 /nm	发射波长 /nm
0~6.5	萘	270	335
6.5~10	菲、蒽	250	380
10~13	芘	238	390
13~20	苯并[α]蒽	286	397
20~30	苯并[α]芘	262	413

注：激发及发射波长切换时间以待测物质保留时间为准。



注：1~6分别为萘、菲、蒽、芘、苯并[α]蒽、苯并[α]芘。

图1 PAHs混合对照品溶液色谱图

3.4 方法学验证

3.4.1 定量限、检测限、线性范围

分别精密移取“3.1.2”项下PAHs混合对照品溶液适量，用乙腈逐级稀释，依法测定，分别得萘、蒽、芘、菲、苯并[α]芘、苯并[α]蒽的

定量限 ($S/N \approx 10$) 和检测限 ($S/N \approx 3$)。另取“3.1.1”项下PAHs各储备液适量，用乙腈逐级稀释，依法测定，以峰面积 (A) 为纵坐标，浓度 (C) 为横坐标，绘制工作曲线，各PAHs在各自范围内线性关系良好， $r \geq 0.9979$ ，见表3。

表3 PAHs的线性关系、LODs、LOQs

PAHs	线性范围 / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	线性回归方程	相关系数	定量限 /ng	检测限 /ng
萘	1.869~80.100	$A=1.1651C+0.2902$	1.0000	0.112	0.037
菲	0.652~8.690	$A=11.934C-0.5469$	0.9998	0.039	0.013
蒽	0.234~63.828	$A=11.934C-0.5469$	1.0000	0.014	0.005
芘	0.276~51.732	$A=11.161C+0.9082$	1.0000	0.017	0.006
苯并[α]蒽	0.343~1.030	$A=9.7297C-0.4793$	0.9990	0.021	0.005
苯并[α]芘	0.342~1.025	$A=11.946C-0.7361$	0.9979	0.021	0.005

3.4.2 仪器精密度

取“3.1.2”项下PAHs混合对照品溶液，依

法连续测定6次，记录峰面积，各PAHs峰面积的RSD $\leq 4\%$ ，表明仪器精密度良好。结果见表4。

表4 PAHs对照品溶液仪器精密度

PAHs	连续进样6次的峰面积		RSD/%
	测定值	平均值	
萘	78.59, 78.1, 77.66, 77.25, 77.17, 77.06	77.64	0.78
菲	30.34, 30.24, 30.07, 29.98, 30.3, 29.89	30.14	0.61
蒽	651.69, 653.41, 649.3, 648.83, 649.3, 643.9	649.41	0.50
芘	515.53, 505.3, 498.94, 500.45, 498.45, 494.09	502.13	1.49
苯并[α]蒽	6.19, 6.24, 6.14, 6.55, 6.22, 6.28	6.27	2.31
苯并[α]芘	7.87, 7.22, 7.63, 7.71, 7.21, 7.39	7.51	3.64

3.4.3 溶液稳定性

取“3.1.2”项下PAHs混合对照品溶液，分别在0、2、4、6、8、10、12、24、48 h时间点依法

测定，记录峰面积，RSD≤3%，表明混合对照品溶液在0~48 h内稳定。结果见表5。

表5 PAHs 混合对照品溶液稳定性

PAHs	0~48 h 峰面积		RSD/%
	测定值	平均值	
萘	78.38, 78.84, 78.58, 78.72, 79.05, 79.48, 79.61, 79.12, 80.49	78.97	0.54
菲	29.97, 29.87, 29.99, 30.07, 30.17, 30.17, 30.52, 30.17, 30.74	30.06	0.66
蒽	656.26, 644.79, 648.46, 651.19, 653.55, 656.10, 659.24, 651.99, 657.92	652.43	0.71
芘	467.68, 494.37, 486.74, 486.24, 486.61, 488.17, 490.05, 493.8, 497.07	485.32	1.71
苯并[α]蒽	6.45, 6.18, 6.44, 6.45, 6.53, 6.36, 6.39, 6.40, 6.46	6.37	1.61
苯并[α]芘	7.27, 7.36, 7.38, 7.58, 7.42, 7.71, 7.34, 7.61, 7.75	7.46	2.08

3.4.4 回收率

精密移取“3.1.1”项下混合储备液① 1 mL及混合储备液② 10 mL至同一100 mL量瓶，乙腈定容，摇匀，得加样溶液。精密移取倍丙酯注射液灌装前样品5 mL共9份，平均分为3组，分别置10 mL量瓶中，每组分别精密加入加样溶液0.8、1.0

和1.2 mL，乙腈定容，摇匀，即得3种浓度的回收率测试液。取上述溶液依法测定，记录峰面积，计算回收率。结果显示，PAHs的平均回收率范围在99.86%~102.16%，RSD<4%，说明准确度良好。结果见表6。

表6 PAHs 回收率结果 (n=9)

PAHs	含量		回收率 /%	RSD/%
	加入量 /ng	测得量 /ng		
萘	534.000	524.560, 553.110, 542.427	102.16	2.27
	667.500	706.805, 692.771, 687.691		
	801.000	800.664, 805.257, 823.946		
菲	57.935	57.456, 56.074, 55.291	99.86	3.79
	72.419	77.925, 73.174, 73.894		
	86.902	86.395, 87.327, 87.210		
蒽	425.520	432.970, 440.886, 432.780	101.81	2.11
	531.900	565.586, 534.287, 533.592		
	638.280	641.906, 653.783, 632.597		
芘	344.882	329.054, 346.938, 334.583	100.97	3.61
	431.102	460.443, 445.628, 443.938		
	517.322	532.351, 527.618, 505.024		
苯并[α]蒽	5.492	5.630, 5.621, 5.328	101.11	2.09
	6.832	6.892, 6.925, 6.859		
	8.238	8.531, 8.490, 8.146		
苯并[α]芘	5.466	5.348, 5.667, 5.389	100.87	2.10
	7.285	7.306, 7.362, 7.343		
	8.199	8.471, 8.449, 8.136		

3.5 结果与分析

供试品溶液, 进样后记录色谱图, 并计算PAHs含量。结果见表7、表8。

3.5.1 模拟提取试验结果与分析

取“3.2.2”项下两车间塑料组件的模拟提取

表7 不同车间塑料组件中 PAHs 提取结果

塑料组件	提取溶剂	PAHs 含量 / (ng · g ⁻¹)					
		萘	菲	蒽	芘	苯并[α]蒽	苯并[α]芘
软连接管(车间1)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	8.237	71.596	4.833	11.234	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—
软连接管(车间2)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	16.046	72.529	4.960	11.279	1.384	—
	注射液	—	—	—	—	—	—
灌装线管(车间1)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	20.357	150.184	8.248	22.746	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—
灌装线管(车间2)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	22.960	152.378	8.551	23.622	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—
硅胶垫圈(车间1)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	< 定量限	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	11.992	9.634	0.774	2.408	—	—
	注射液	< 定量限	—	—	—	—	—
硅胶垫圈(车间2)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	4.82	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	12.803	9.574	0.758	3.243	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—

续表 7

塑料组件	提取溶剂	PAHs 含量 / (ng · g ⁻¹)					
		萘	菲	蒎	芘	苯并[α]蒎	苯并[α]芘
聚四氟垫圈(车间1)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	—	2.036	—	—	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—
聚四氟垫圈(车间2)	pH 3 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	pH 10 缓冲液	—	—	—	—	—	—
	50% 乙醇溶液	—	2.303	—	—	—	—
	注射液	—	—	—	—	—	—

注：“—”表示未检出。

表 8 应用不同溶剂对各塑料组件中 PAHs 的提取结果

溶剂	软连接管	灌装线管	硅胶垫圈	聚四氟垫圈
pH 3 的酸性提取液	—	—	—	—
pH 10 的碱性提取液	—	—	提取到微量萘	—
脞丙酯注射液(高温高压, 121 °C × 1 h)	—	—	提取到极微量萘	—
50% 乙醇溶液	软连接管、灌装线管、硅胶垫中提取到菲及微量萘、蒎、芘、苯并[α]蒎, 聚四氟垫圈中提取到微量菲			

注：“—”表示未检出。

结果表明, 50%乙醇溶液模拟提取液中含有微量的萘、菲、蒎、芘及苯并[α]蒎, 其他水系提取液中基本未检出PAHs, 表明PAHs类物质可能不易迁移进入水系注射液中。

3.5.2 迁移试验结果与分析

取“3.2.3”项下两车间迁移试验供试品溶液, 进样后记录色谱图, 并计算PAHs迁移量。结果见表9。

表 9 浸出物样品中 PAHs 迁移量

PAHs	车间 1		车间 2		AET/ (ng · mL ⁻¹)
	灌装前	灌装后	灌装前	灌装后	
萘	—	3.255	—	—	66666.67
芘	—	—	—	—	7.778
蒎	—	—	—	—	555555.6
菲	—	—	—	—	41666.67
苯并[α]芘	—	—	—	—	3.472
苯并[α]蒎	—	—	—	—	3.472

注：“—”表示未检出。

结果表明, 车间1所生产的倍丙酯注射液在灌装后检出了微量萘, 但其迁移量小于定量限值, 且远远小于萘的AET值; 车间2生产的注射液在灌装后未检测到PAHs。表明两车间生产的倍丙酯注射液不易发生PAHs的迁移, 且均未超过分析评价阈值, 是安全的。

4 结论讨论

本研究紧扣《指导原则》进行相关模拟提取试验和迁移试验, 并应用HPLC-FLD法测定提取液和注射液中PAHs的含量。所建方法灵敏度高, 为各物质在其最大吸收波长下DAD信号值的10~100倍, 各PAHs的检出限能达到 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 左右。本法简单、可靠, 适用于《指导原则》中要求需特殊关注的生产所用塑料组件中PAHs的提取及迁移测定, 药包材相容性分析领域暂未见类似文章。

本法仅针对《指导原则》所列PAHs进行研究, 当需要研究全部可提取物时应首先对全部可提取物采用GC-MS或HPLC-MS进行半定量分析, 建立方法的AET, 然后对超过AET的可提取物进行鉴定, 对经鉴定确认结构的可提取物采用对照品/内标法进行定量或半定量测定。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局2018年第14号通告 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[S]. 2018.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局2020年第33号通告 化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)[S]. 2020.
- [3] Yousefi SM, Shemirani F, Ghorbanian SA. Hydrophobic Deep Eutectic Solvents in Developing Microextraction Methods Based on Solidification of Floating Drop: Application to the Trace HPLC/FLD Determination of PAHs [J]. *Chromatographia*, 2018, 81(8): 1201-1211.
- [4] 张晓芸, 刘露遥, 丁逸梅. RP-HPLC法测定药用胶塞中16种多环芳烃含量并作模拟提取研究[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(3): 170-174.
- [5] 饶竹, 李松, 何森, 等. 高效液相色谱-荧光-紫外串联测定土壤中16种多环芳烃[J]. *分析化学*, 2007, 35(7): 954-958.
- [6] Tala W, Chantara S. Use of Spent Coffee Ground Biochar as Ambient PAHs Sorbent and Novel Extraction Method for GC-MS Analysis[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(13): 13025-13040.
- [7] 周星彤, 张燕. 气相色谱-质谱联用法测定橡胶塞中的15种多环芳烃[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 11(26): 3228-3232.
- [8] 姚尚进, 蒋晓, 李博雅, 等. GC-MS-MS与LC-MS-MS综合评测空气中多环芳烃和烟草特有亚硝胺NNK在人体的暴露[C]//第21届全国色谱学术报告会及仪器展览会会议论文集. 中国化学会. 兰州, 2017: 859.
- [9] 谢沙, 魏凤, 毕军平, 等. 气相色谱-质谱法测定土壤中15种多环芳烃[J]. *绿色科技*, 2021, 23(22): 104-109.
- [10] 曲亚南, 严群, 柯军. 气相色谱-质谱联用法对药用胶塞中8种多环芳烃浸出物的测定[J]. *医疗装备*, 2021, 34(21): 43-45.
- [11] GB/T 29614-2021, 硫化橡胶. 多环芳烃含量的测定[S]. 2021.
- [12] 张罗红, 黄婉莎, 张欣, 等. 药用橡胶塞中17种多环芳烃测定方法[J]. *包装工程*, 2021, 42(17): 10-19.
- [13] 李锡东, 丁华. 多环芳烃检测方法研究进展[J]. *橡胶工业*, 2017, 64(2): 123-127.
- [14] 周实. 基于石墨烯量子点传感器的细胞电化学方法构建及对多环芳烃细胞毒性的研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2020.
- [15] 王岚, 高翔宇, 杨海文, 等. 快速溶剂萃取-气相色谱-质谱法测定土壤中12种半挥发性有机物[J]. *化学分析计量*, 2021, 30(7): 29-33.
- [16] APIC. Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants[S]. 2000.
- [17] ICH. Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1)[S]. 2019.

(收稿日期 2021年12月6日 编辑 郑丽娥)