

計畫編號：DOH88-TD-1060

行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫

塑膠容器釋出物之檢測方法及其對
兩種大型輸注液品質之效應

研究報告

執行機構：私立高雄醫學大學

計畫主持人：詹道明

研究人員：張立青

執行期間：87年7月1日至88年6月30日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

目次

摘要 (中文摘要)	
(英文摘要)	
本文	
壹、前言	1
貳、材料與方法	3
參、結果與討論	13
肆、結論與建議	19
伍、參考文獻	20
陸、圖、表	24

圖次

圖一、BHT 之 UV 圖譜	24
圖二、DEHP 之 UV 圖譜	25
圖三、DOP 之 UV 圖譜	26
圖四、標準品 HPLC 層析圖	27
圖五、含 Xylene 檢品之 GC 圖譜	28

表次

Table 1 Regression analysis for determination of BHT、 DEHP spiked in normal saline	29
Table 2 Validation data of HPLC assay procedure	29
Table 3 Concentration of DEHP、BHT in normal saline solution	30
Table 4 Leaching of DEHP by polysorbate 80 and alcohol	31
Table 5 Temperature Effect on Leaching of BHT and DEHP from Plastic Containers	32
Table 6 Penetration of Xylene from oily markers through LVP plastic containers	33

附錄

誌謝	34
----	----

中文摘要

塑膠材質容器常被用來作為藥品包裝，特別是大型輸注液。台灣地區所使用之塑膠容器有聚氯乙烯、聚丙烯及多層膜材質容器。針對台灣地區所使用之大型塑膠容器裝生理食鹽水，是否含有塑膠製程中之添加劑 Butylated hydroxytoluene (BHT)、Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 進行檢測，並且探討製劑可能之添加劑乙醇和 polysorbate 80 及溫度對於塑膠容器添加劑釋出之影響。

結果顯示塑膠瓶裝生理食鹽水中聚氯乙烯、聚丙烯及多層膜材質容器並未含有可檢測量之 BHT 及 DEHP 等添加物。10%乙醇的添加並未影響塑膠容器中添加劑的釋出效應。1% Polysorbate 80 對於塑膠中添加劑的釋出會隨著時間而增加。另外溫度之高低會影響塑膠容器中添加劑存在生理食鹽水中量的多寡。以 24°C 及 37°C 儲存 28 天為例，溫度對於塑膠容器裝生理食鹽水中所含添加劑之量無差異性存在。油性彩色筆配方所使用之有機溶媒(Xylene)可滲透大型輸注液容器進入溶液中。

關鍵詞：塑膠容器，大型輸注液，添加劑，滲透性

ABSTRACT

Plastic materials are commonly used in the packing of pharmaceutical products, especially for parenteral solution. Investigation of normal saline solution in plastic containers in Taiwan area indicated possible additives leaching from containers. The main migration products found in the solution were phthalic ester and phenolic antioxidant. The leaching effect of BHT and DEHP in the large parenteral solution with PVC, PP and ML containers were examined.

Results indicated that BHT and DEHP in the PVC, PP and ML plastic containers were under detectable. No leaching effect was observed after 10% alcohol addition. 1% polysorbate 80 can promote the release of additive from plastic containers. For 28 days storage in 24°C and 37°C respectively, indicating insignificant migration in normal saline in plastic containers with respect to storage at room temperature. A preliminary result showed that the organic solvent (xylene) in the oily marker formulation could penetrate the LVP container wall into the solution.

Keywords: Plastic container, Large volume parenteral, Additives, Diffusibility

壹、前言

塑膠容器由於具有操作方便、異物少、低微生物污染率及易於處理等優點，所以漸漸的有取代玻璃容器使用於藥品、食品、化粧品之趨勢。雖然塑膠容器所具有之優點，足以取代玻璃容器，但是其缺點包括會透氣使材質易於變質、製造過程中所添加之可塑劑 (Plasticizer)、安定劑 (Stabilizer)、塑膠單體 (Monomers) 等會釋出於內容物中造成各種問題(Sarbach C. *et al.*, 1996)，同時當塑膠與藥品或生物溶液接觸時，會產生藥品的吸附作用及藥物與塑膠容器產生交互作用等變化(Pearson SD. *et al.*, 1993)。

在國外，聚氯乙稀(Polyvinyl chloride； PVC)材質軟袋使用於大型輸注液非常普遍，因此自 1970 年代開始就有一些關於可塑劑溶出於藥品溶液之報告。而近年來臺灣各藥廠相繼的改變原包裝，將大型輸注液由玻璃瓶裝改為塑膠瓶包裝，如此可免除玻璃瓶於搬運過程中易於破損及重量方面的問題。在臺灣所使用之塑膠瓶材質，除了國外使用之聚氯乙稀外，還包括有多層膜軟袋 (Multilayer； ML) 及聚丙烯 (Polypropylene； PP) 瓶等三種。

不論是多層膜，聚丙烯或聚氯乙稀都屬於聚合物(Polymers)即是一般所稱之塑膠。為了配合塑膠之利用，在製造過程中常需添加(一)可塑劑：使材質柔軟，易於加工，例如聚氯乙稀中可加入高達 40%的 Diethylhexyl phthalate (DEHP)；(二)安定劑：用以減低塑膠材料之裂解；(三)滑劑：增加滑性減低流動阻力；(四)熱安定

劑：減少加熱過程之熱裂解。目前已有多篇關於這些添加劑釋出於內容物中(Dinox AL. *et al.*, 1988; Ho YC. *et al.*, 1995)的報告，但是在國內所使用於大型輸注液之三種材質塑膠瓶，是否也有添加劑釋放於大型輸注液中，是一個值得探討的問題。尤其是 DEHP 加在聚氯乙烯中的量高達 40%，一旦進入人體中，DEHP 會累積在肝臟、肺臟、脂肪組織，及對細胞造成毒性作用，甚至引起肝毒性、致癌性、致突變性等都可能發生(Ganning AE. *et al.*, 1984)。另外 Butylated hydroxytoluene (BHT)使用於塑膠中，作為安定劑，具有抗氧化作用，其使用濃度依使用之塑膠種類之不同，約在 0.1~1%之間，BHT 也被指出具有促進致癌性(Witch HP. *et al.*, 1986)。所以本實驗乃針對國內生產之塑膠瓶裝生理食鹽水進行測試，檢測是否含有可塑劑 DEHP，及酚系抗氧化劑 BHT，並且探討界面活性劑 Polysorbate 80、乙醇及溫度對於 DEHP、BHT 之釋出效應。

貳、材料與方法

一. 試藥及材料

1. Butylated hydroxytoluene (BHT) : Sigma Chemical Co. 試藥特級。
2. Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) standard : 和光純藥工業株式會社。
3. Di-n-octyl phthalate (DOP) : 和光純藥工業株式會社 試藥一級。
4. Ethanol absolute : Merck LC 級。
5. n-Hexane : Labscan Limited。
6. Polysorbate 80 : 和光純藥工業株式會社 試藥級。
7. Sodium chloride : 島久藥品株式會社 試藥級。
8. Sodium sulfate anhydrous (無水硫酸鈉) : FSA Laboratory A.R. grade。
9. PP1 : A 藥廠所使用 PP 材質裝生理食鹽水。
10. PP2 : B 藥廠所使用 PP 材質裝生理食鹽水。
11. PP3 : C 藥廠所使用 PP 材質裝生理食鹽水。
12. ML1 : A 藥廠所使用 Multilayer 材質裝生理食鹽水。
13. PVC1 : D 藥廠所使用 PVC 材質裝生理食鹽水。
14. G1 : E 藥廠所使用玻璃材質裝生理食鹽水。

* 本試驗為避免實驗過程之污染，一切實驗用器材皆使用玻璃容器。

二.儀器與設備

(一) 高效液相層析儀：Waters 510; Millipore, U.S.A.

1.層析管： μ Bondapak™ C18 125Å 10 μ m, (3.9 mm × 300 mm)

HPLC column

2.檢測器：Waters 486 turnable absorbance detector, Millipore,

波長固定於 230 nm

3.Baseline 815 Chromatography Workstation Version 3.30。

(二)減壓濃縮器：BUCHI LABORATORIUMS-TECHNIK AG，德國。

(三) 分光光度計：U-2001 Spectrophotometer, Hitachi Instruments, Inc.

(四) Milli-Q SP Reagent Water System：Millipore 公司，美國。

(五) 精密天平：Mettler AT200，瑞典。

三、標準品溶液之配製

(一) Butylated hydroxytoluene (BHT): 精確稱取 6 mg BHT，將其溶於 100 ml 之 Acetonitrile 中，配成標準原液 (Stock solution)。

(二) Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)：精確稱取 10 mg DEHP，將其溶於 100 ml 之 Acetonitrile 中，配成標準原液 (Stock solution)。

(三) 內部標準品溶液之製備：精確稱取 70.0 mg 之 DOP，

加 Acetonitrile 至 200 ml，使之溶解，再取 100 ml 溶液，加 Acetonitrile 至 1 liter，使其濃度為 35.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，做為內部標準品溶液。

(四) 基礎溶液之製備：稱取 45.0 g 之 Sodium chloride 加水至 5 liters，溶解，製成生理食鹽水。

四、樣品溶液之配製

本研究主要是參考幸保文治(幸保文治, 1989)之方法，將瓶裝(包括聚丙烯、多層膜軟袋、聚氯乙烯及玻璃四種材質)之生理食鹽水 500 ml 移置於分液漏斗中，加入 n-hexane 200 ml，激烈震搖 10 分鐘使之混合，靜置後，取 n-hexane 層(上層)，以同樣方法反覆操作三次，合併 hexane 層，以無水硫酸鈉脫水過濾，濾液於 40~45 $^{\circ}\text{C}$ 減壓濃縮後，於殘留物中再精確的加入內部標準品溶液，最後定容至 1.0 ml，供作檢液。

五、最適檢測方法之建立

(一) UV 吸收光譜測定

取 DEHP、BHT、DOP 之標準品溶液，以分光光度計於波長 320~200 nm 掃瞄此三種物質，同時以溶媒 Acetonitrile 為 Reference，測定吸收光譜，以決定其吸收峰。

(二) 以高效液相層析儀檢測

高效液相層析條件

1.層析管：μBondapak™ C18 125Å 10μm ,(3.9 mm × 300 mm)

HPLC column

2.移動相溶液：Acetonitrile：Water (4：1)

3.流速：1.7 ml/min

4.檢出器：UV 230 nm

5.注入量：20 μl

六、標準曲線 (Standard curve) 及檢量線 (Calibration curve) 之建立

(一) 標準曲線之製作

取 DEHP 標準原液，以 Acetonitrile 稀釋至不同濃度 (4.0, 8.0, 12.0, 20.0, 40.0, 60.0, 80.0, 100.0 ppm)。取 BHT 標準原液，以 Acetonitrile 稀釋至不同濃度 (2.4, 4.8, 7.2, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0, 60.0 ppm)。加入定量之內部標準品溶液，各取 20 μl 注射高壓液相層析儀分析，每一濃度均重複三次。分別以 DEHP、BHT 對內部標準品之波峰面積比為縱軸(y)，DEHP、BHT (μg/ml)之濃度為橫軸作圖，經線性迴歸分析得標準曲線。

(二) 檢量線之建立法

1. Butylated hydroxytoluene (BHT)：取 BHT 標準原液，以

Acetonitrile 稀釋至不同濃度 (5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0 ppm) 之標準溶液各 1.0 ml 分別加入 500 ml 之生理食鹽液，置於分液漏斗中加入 200 ml 之 n-Hexane，激烈震搖 10 分鐘使之混合，靜置之，取 n-hexane 層(上層)，以同樣方法反覆操作三次，合併 n-hexane 層，以無水硫酸鈉脫水過濾，濾液於 40~45°C 減壓濃縮後，於殘留物中再精確的加入內部標準品溶液定容至 1.0 ml，供作檢液，每一添加量作三重覆，以上述 HPLC 條件分析。以 BHT 對內部標準品之波峰面積比為縱軸(y)，BHT($\mu\text{g/ml}$)之濃度為橫軸，經線性迴歸分析得檢量線。

2.Di-(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP)：取 DEHP 標準原液，以 Acetonitrile 稀釋至不同濃度 (5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0 ppm) 之標準溶液各 1.0 ml 分別加入 500 ml 之生理食鹽液置於分液漏斗中加入 200 ml 之 n-hexane，激烈震搖 10 分鐘使之混合，靜置之，取 n-hexane 層(上層)，反覆操作三次，合併 n-hexane 層，以無水硫酸鈉脫水過濾，濾液於 40~45°C 減壓濃縮後，於殘留物中再精確的加入內部標準品溶液定容至 1.0 ml，供作檢液，每一添加量作三重覆，以上述 HPLC 條件分析。以 DEHP 對內部標準品之波峰面積比為縱軸(y)，DEHP($\mu\text{g/ml}$)之濃度為橫軸，經線性迴歸分析得檢量線。

七、檢量線精密度之測定法

為評估所使用方法之精密度(Precision)、準確度(Accuracy)及再現性(Reproducibility)，以兩種不同濃度之 DEHP、BHT 溶液進行同日內分析(Intraday assay)及異日間分析(Interday assay)。

(一) 同日內分析

取二種含不同濃度之 BHT 及 DEHP 各 1.0 ml (即 10.0 ppm, 50.0 ppm 之 BHT、DEHP)分別加入 500 ml 之生理食鹽水，置於分液漏斗中，加入 200 ml 之 n-hexane，激烈震搖 10 分鐘使之混合，靜置之，取 n-hexane 層(上層)，以同樣方法反覆操作三次，合併 n-hexane 層，以無水硫酸鈉脫水過濾，濾液於 40~45°C 減壓濃縮後，於殘留物中，再正確的加入內部標準品溶液，定容至 1.0 ml，供作檢液，以上述五(二)HPLC 條件分析。每一濃度重覆 3 次。由 BHT 或 DEHP 對內部標準品之波峰面積比，代入上述六(二)所建立之檢量線，來反求出其濃度(ppm)，而由實驗所得數據來評估本法同日內分析之精密度。

(二) 異日間分析

連續四天取二種含不同濃度之 BHT 及 DEHP 各 1.0 ml (即 10.0 ppm, 50.0 ppm 之 BHT、DEHP)分別加入 500 ml 之生

理食鹽液置於分液漏斗中加入 200 ml 之 n-hexane，激烈震盪 10 分鐘使之混合，靜置之，取 n-hexane 層(上層)，以同樣方法反覆操作三次，合併 n-hexane 層，以無水硫酸鈉脫水過濾，濾液於 40~45°C 減壓濃縮後，於殘留物中再正確的加入內部標準品溶液，定容至 1.0 ml，供作檢液，以上述五(二)HPLC 條件分析。每一濃度作三重覆。由 BHT 或 DEHP 對內部標準品之波峰面積比，代入上述六(二)所建立之檢量線，來反求出其濃度(ppm)，而由實驗所得數據來評估本法異日間分析之精密度。

八、生理食鹽液中 BHT，DEHP 添加回收率之探討

為評估本研究所使用之萃取法，對於溶出於生理食鹽水中之 BHT，DEHP 能否達到定量性萃取及萃取的準確度。分別加入定量之 BHT，DEHP 各 10.0 ppm 及 50.0 ppm 於生理食鹽水中，與檢體相同抽取濃縮方法操作，以 HPLC 分析，比對檢量線定量，以探討其相對萃取回收率。

九、檢液之分析

取依四、樣品溶液配製法中所配製之各種檢品溶液 20 μ l，分別注入高效液相層析儀分析，重覆三次，由各標的成分與內部標準品吸收峰面積比值，比對檢量線定量求出檢體中所含有之 BHT、DEHP 實際含量。每一檢出之產品，以改變流

動相比率及降低流速，比較其滯留時間確認。每家產品各作 3 個檢品並計算其平均值及標準偏差。

十、10% 乙醇對於塑膠容器之效應

取市售 500 ml 生理食鹽水大型輸注液 PP1、PP2、PP3、ML1、PVC1 產品，抽出 50 ml 生理食鹽水，回注入 50 ml 乙醇，使其塑膠瓶中之生理食鹽水含 10% 乙醇，加入後按摩及振搖瓶身一分鐘，使其充分混合作用。抽出溶液 10.0 ml，並於其後 4, 8, 24 小時分別抽出溶液 10.0 ml，且於抽取前按摩及振搖瓶身一分鐘。抽出溶液分別加入 n-hexane 10 ml 粹取濃縮，於殘留物中加入內部標準品溶液，定容至 1.0 ml，供作檢液，每一不同檢品各作三瓶，以 HPLC 分析。以各標的成分對內部標準品之吸收峰面積比，代入上述七(三)所建立之檢量線定量。

十一、1% polysorbate 80 對於塑膠容器之效應

取市售 500 ml 生理食鹽水大型輸注液 PP1、PP2、PP3、ML1、PVC1 五種產品，各抽出 5 ml，再回注入 5 ml Polysorbate 80，使其塑膠瓶中之生理食鹽水含 1% Polysorbate 80 溶液，加入後按摩及振搖瓶身一分鐘，使其充分混合。抽出溶液 10.0 ml，並於其後 4, 8, 24 小時分別抽出溶液 10.0 ml，且於抽取前按摩及振搖瓶身一分鐘。抽出溶液分別加入 n-hexane 10 ml

粹取濃縮，於殘留物中加入內部標準品溶液，定容至 1.0 ml，供作檢液，每一不同檢品各作三瓶。以 HPLC 分析。以各標的成分對內部標準品之吸收峰面積比，代入上述七(三)所建立之檢量線定量。

十二、溫度對於塑膠容器之效應

(一) 24°C 儲存試驗

取市售 500 ml 生理食鹽水大型輸注液 PP1、PP2、PP3、ML1、PVC1 等五種產品各 4 瓶，儲存於 24°C 恆溫恆濕箱中 28 天，取出檢體，冷卻後依四、樣品溶液配製法處理檢體定量至 1.0 ml，取各種檢品溶液 20 μ l，分別注入高效液相層析儀分析，重覆三次。由各標的成分與內部標準品面積比值，比對檢量線定量求出檢體中所含有之 BHT、DEHP 實際含量。

(二) 37°C 儲存試驗

取市售 500 ml 生理食鹽水大型輸注液 PP1、PP2、PP3、ML1、PVC1 等五種產品各 4 瓶，儲存於 37°C 恆溫恆濕箱中 28 天，取出檢體，冷卻後依四、樣品溶液配製法處理檢體定量至 1.0 ml，取各種檢品溶液 20 μ l，分別注入高效液相層析儀分析，重覆三次。由各標的成分與內部標準品面積比值，比對檢量線定量求出檢體中所含有之 BHT、DEHP 實際含量。每種產品各作 6 個檢品並計算其平均值及標準偏差。

十三、油性彩色筆對以塑膠材質為容器之大型輸注液品質 影響之初步探討

取 2 袋 500 ml 注射用水，分別以雄獅奇異筆 200 型（配方含 Xylene）及 250 型（配方不含 Xylene）分別在袋的一面均勻塗滿。將此 2 袋檢品靜置 4 小時後，各取出 150 ml 內溶液，以 25 ml Heptane 萃取。Heptane 層液以無水硫酸鈉脫水過濾。再以氣相層析儀(GC)分析 Heptane 中 Xylene 含量，並計算 500 ml 注射用水中含有之 Xylene 量。

參、結果與討論

一、吸收波長之選定

由於本計畫所欲測定之物質有 BHT、DEHP 二種，包括內部標準品 DOP 則有三種物質，在紫外光吸收光譜儀偵測最適當之吸收波長(λ)，所得之吸收光譜如圖一、圖二、圖三所示。以強度而言，波長 230 nm 左右有最大吸收，故選擇吸收波長為 230 nm。

二、內部標準品之選定

參考 Pollack (Pollack GM. *et al*, 1984) 選擇極性較低之 Di-n-octyl phthalate (DOP) 作為其內部標準品，其滯留時間約為 20.2 分鐘，可與標準品完全分離且出現在標準品之後，可避免與檢品抽出物質互相干擾(圖四)。

三、BHT、DEHP 之 HPLC-UV 層析圖

由貳、五(二)之高效液相層析條件之下所得之層析圖(圖四)，peak 1 為 BHT，其滯留時間為 4.1 分鐘，peak 2 為 DEHP，其滯留時間為 16.6 分鐘，peak 3 為 DOP，其滯留時間為 20.2 分鐘，可知在此層析條件下可將三者完全分開。

四、標準曲線及檢量線之建立

依據貳、六(一)之方法建立 BHT、DEHP 以 DOP 作為

內部標準品之標準曲線及依據貳、六(二)之方法建立 BHT、DEHP 以 DOP 作為內部標準品之檢量線。檢測含量範圍 5~75 $\mu\text{g/ml}$ ，所得之線性迴歸程式如 Table 1 所示：X 為 DEHP(或 BHT)之濃度($\mu\text{g/ml}$)，Y 為 DEHP(或 BHT)對內部標準(DOP)之吸收峰面積比。

五、檢量線之精密度

為評估檢量線之精密度及準確度，以二種濃度 10.00 ppm 及 50.00 ppm 之 BHT 溶液及 DEHP 溶液各 1 ml，加入生理食鹽水中，依檢體處理方式操作。以 HPLC 分析，結果如 Table 2 所示。

六、生理食鹽水中 BHT，DEHP 萃取回收率之探討

分別加入定量之 BHT，DEHP 於生理食鹽水中，與檢體相同抽取濃縮方法，以 HPLC 分析，其結果分別為 10.0 ppm BHT 回收率 97.58%；50.0 ppm BHT 回收率 105.58%；10.0 ppm DEHP 回收率 104.86%；50.0 ppm DEHP 回收率 102.29% (Table 2)。

七、市售生理食鹽水中 BHT、DEHP 之含量測定

將市售五種生理食鹽水經過抽取濃縮之後，以含內部標準品溶液溶出殘留物，經過 HPLC 加以分析，可以發現三家

藥廠所生產之 PP 材質、PVC 材質、ML 材質裝之生理食鹽水均未檢出含 DEHP 及 BHT (Table 3)。而玻璃瓶裝生理食鹽水做為空白試驗，也未檢出 DEHP 及 BHT。利用 n-Hexane 作為抽取溶媒，抽出存在於生理食鹽水中之物質，經過 HPLC 分析後，由檢品的檢測圖譜中發現，檢品於滯留時間 3-6 分鐘時，有幾支相當大的吸收峰出現。因此，塑膠瓶裝注射用生理食鹽水中，可能有一些塑膠瓶釋出物質存在，此是一個值得深入探討的問題。

有一些報告指出，儲存在 PVC 材質軟袋中的血液會以 0.25 ± 0.03 mg/100ml 的速度累積 DEHP，使得輸血的人接受相當濃度的 DEHP (Jaeger RJ. *et al.*, 1972)。腎衰竭病患在進行血液透析的過程，每天約接受 32~90mg 之 DEHP (Kevy S. *et al.*, 1983)。而大型注射劑加入小型注射劑，其佐劑亦會促使 DEHP 釋出於溶液中 (Waugh WN. *et al.*, 1991)，甚至在我們的水源、土壤及食物中都可檢出 DEHP (Yin MC. *et al.*, 1996)。因此對於塑膠瓶裝注射用生理食鹽水中在檢測範圍下的 DEHP 含量與上述各種情形互相比較則少的多。

BHT 是 FDA 核准使用於食品方面的抗氧化劑。根據衛生署公告 BHT 使用於食品的用量為 0.01~0.75g/Kg，在我們平時所食用之加工食品中即可能添加微量之 BHT。故在塑膠瓶裝注射用生理食鹽水中在所檢測範圍下的 BHT 含量與這些情況相比較，其量便顯的非常少，應不會對人體造成影響。

八、1% Polysorbate 80 對塑膠容器之影響

根據報告指出界面活性劑會促進 PVC 材質軟袋釋出 DEHP。但是對於國內所使用之 PP 材質塑膠容器及 ML 材質塑膠容器之相關報告較少。因此在本實驗中加入 1% Polysorbate 80 於各種材質之塑膠容器裝生理食鹽水中，在此使用 1% Polysorbate 80 是因為 1% 為 Polysorbate 80 之使用極量。結果如 Table 4 所示而且發現只有 PVC 材質軟袋裝溶液在經過分析後，發現有 DEHP 釋出，而且其濃度比未添加 Polysorbate 80 增加甚多，故 Polysorbate 80 有明顯促進 DEHP 之釋出 (Table 4)。且此結果也支持 Moorhath (Moorhatch, P. *et al.*, 1974) 所得之結果。其他藥廠所使用之 PP 材質塑膠容器及 ML 材質塑膠容器，依本方法操作則未檢出 DEHP 或 BHT。可能原因為 Polysorbate 80 是一種界面活性劑，存在時會使 DEHP 在水中的溶解度增加，因此一些含有界面活性劑以增加藥品溶解之製劑，在與 PVC 材質裝大型輸注液混合使用時，或以 PVC 材質作輸液組套時，應考慮在此同時亦增加可塑劑溶解於溶液中，跟著輸注液進入人體。因為已知可塑劑並非牢固的與塑膠單體進行鍵結，而是與聚合體形成微弱引力，會從 PVC 釋出，使 PVC 性質改變。

九、10% 乙醇濃度對塑膠容器之影響

根據 Corley 等人 (Corley, J.H. *et al.*, 1977) 於 1977 年發表，

乙醇會促進 PVC 材質軟袋釋出 DEHP。而對於國內所使用之 PP 材質塑膠容器及 ML 材質塑膠容器，乙醇對其影響又如何呢？因此在本實驗中分別加入 10% 乙醇於各種材質之塑膠容器中，依本方法檢測 DEHP 或 BHT (Table 4)。10% 乙醇處理後之各種材質之塑膠容器，可能因其釋出之濃度未達檢出量，故未檢出。

十、溫度對塑膠容器之影響

儲存在 PVC 軟袋中的血液，因為儲存溫度升高，使得溶在血中的 DEHP 量增加 (Lickly, T.D. *et al.*, 1990)。因此可知溫度對於添加劑釋放到溶液中是有其影響力。塑膠容器裝生理食鹽水的製造過程中，使用高壓蒸氣滅菌溫度為 121°C，15 分鐘，在如此高溫下，也必定促使添加劑釋放到內容物中，但是當溫度回復室溫時，其添加劑在溶液中的量又如何？因此本研究將塑膠容器裝生理食鹽水置於 24°C 及 37°C 恆溫箱中經過 28 天後，以檢液處理方式操作。結果顯示只有 ML 經過分析後，發現 24°C 處理後之結果與 37°C 處理者有差異，而其他則無差異存在 (Table 5)。

十一、油性彩色筆對塑膠容器之影響

初步實驗結果顯示無論是含有 Xylene 之油性彩色筆或配方中不含有 Xylene 之油性彩色筆，它們塗佈在軟袋外層後，

軟袋內之溶液均可化驗到 Xylene (圖五)，只是含量高與低的差別(Table 6)。雖然本實驗塗佈面積廣，會增加滲透的機率，但是市場上許多的油性彩色筆所使用的有機溶媒配方成分不盡相同，對塑膠材質容器的滲透性，想必有差異。如果要深入瞭解必須做更多的試驗方能確定。

肆、結論與建議

結論：

- 一. 在使用之檢品中沒有檢出 BHT 或 DEHP。
- 二. 在 PVC 為容器之檢品中添加 1% Polysorbate 80 後，可檢出 DEHP，且檢出量會隨著儲存時間增加而增加。
- 三. 多層膜為容器之檢品經 37°C 儲存 28 天後可檢出 BHT。
- 四. 經以油性彩色筆處理之檢品，其內容物可檢出 Xylene。
- 五. 由上述結果可知以塑膠材質為大型輸注液容器時，其內之添加劑對內容物品質是有影響，但是程度仍有待更詳細探討。

建議：

- 一. 探討各種小型注射劑添加劑（例如：Diazepam inj. 中之 PG）對塑膠容器添加劑之效應。
- 二. 探討市面上各類油性彩色筆配方使用之有機溶媒對塑膠容器之滲透性，及對容器添加劑之效應。
- 三. 評估長期使用大型輸注液病人可能接受到塑膠容器添加劑的量，及其可能引起的效應。

伍、參考文獻

Allwood MC, Martin H. The Extraction of Diethylhexyl Phthalate (DEHP) from Polyvinyl Chloride Components of Intravenous Infusion Containers and Administration Sets by Paclitaxel Injection. *Int J Pharm* 1996, 127:65-71.

Corley JH, Needham TE, Sumner ED, Mikeal R. Effect of Various Factors on the Amount of Plasticizer in Intravenous Solutions Packages in Flexible Bags. *Am J Hosp pharm* 1977, 34:2559-2264.

Dinox AL, Hernandez RJ, Gray I, Harte B. Release of Components from a Plastic Container during Microwave Heating. *Packing Tech & Sci* 1988, 1(3):117-121.

Ganning AE, Brunk U, Dallner G. Phthalate Esters and Their Effect on the Liver. *Hepatology* 1984, 4(3):541-547.

Ho YC, Yam KL, Young SS, Zambetti PF. Comparison of Vitamin E, Irganox 1010 and BHT as Antioxidants on Release of Off-flavour from HDPE Bottles. *J Plastic Film & Sheeting* 1995, 10(3):194-212.

Jaeger RJ, Rubin RJ. Migration of a Phthalate Ester Plasticizer from Polyvinyl Chloride Blood Bag into Stored Human Blood and its Localization in Human tissue. *N Engl J Med* 1972, 287:1114-1118.

Kevy S, Jacobson M. Hepatic Effect of the Leaching of Phthalate Ester Plasticizer and Silicon. *Contr Nephrol* 1983, 36:82-89.

Lickly TD, Bell CD, Cehr KM. The Migration of Irganox 1010 Antioxidant from High-density Polyethylene and Polypropylene into a Series of Potential Fatty-food Simulants. *Food Addit Contam* 1990, 7(6):805-814.

Mazur IH, Stennett DJ, Egging PK. Extraction of Diethylhexyl Phthalate from Total Nutrient Solution-Containing Polyvinyl Chloride Bags. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 1989, 13(1):59-62.

Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between Drugs and Plastic Intravenous Fluid Bags, part II: Leaching of Chemicals from Bags Containing Various Solvent Media. *Am J Hosp Pharm* 1974, 31:149-152.

Masyoshi H, Tosinobu A, Hironobu K. Particles of Di(2-ethylhexyl) phthalate in Intravenous Infusion Fluid Migrating from Polyvinyl Chloride Bags. *Chem Pharm Bull* 1977, 25(7):1791-1796.

Needham TE, Luzzi LA. Particulate Matter in Polyvinyl Chloride Intravenous Bags. *N Engl J Med* 1973, 289:1256.

25 卷第 1 號 別刷 p99-107.

Pearson SD, Trissel LA. Leaching of Diethylhexyl Phthalate from Polyvinyl Chloride Containers by Selected Drugs and Formulation Components. *Am J Hosp Pharm* 1993, 50:1405-1409.

Pollack GM, Slaughter RL, Buchanan JF, Shen DD. High-Performance Liquid Chromatographic Procedure for the Determination of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in Human Blood Specimens. Problems of Variable-Extraction Yield and the Use of Standard Addition for Calibration. *J Chromatogr* 1984, 311:101-108.

Sarbach C, Yagoubi N, Sauzieres J, Renaux CH, Ferrier D, Postaire E. Migration of Impurities from a Multilayer Plastics Container into a Parenteral Infusion Fluid. *Int J Pharm* 1996, 140:169-174.

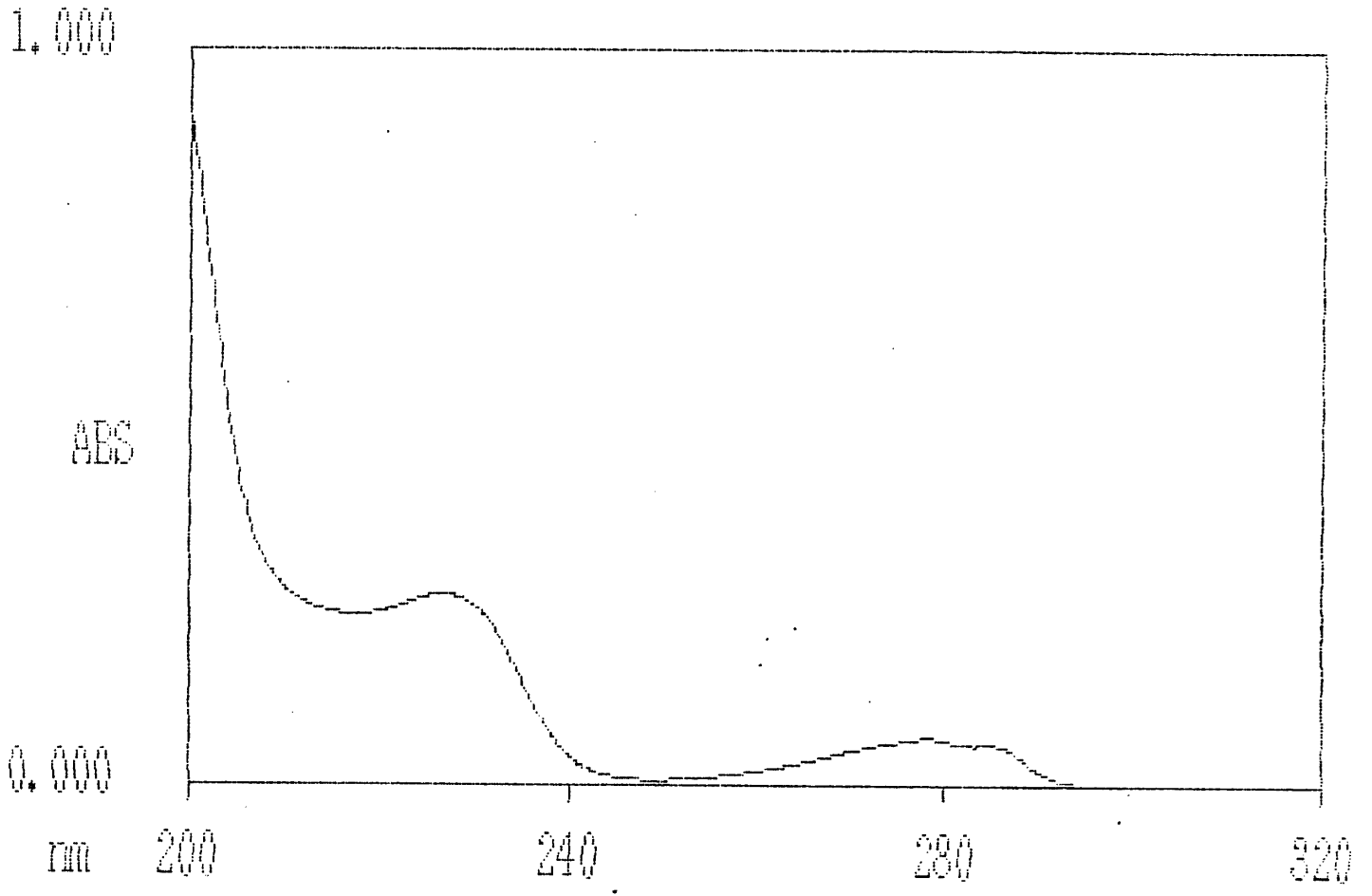
Waugh WN, Trissel LA, Stella VJ. Stability, Compatibility, and Plasticizer Extraction of Taxol (NSC-125973) Injection Diluted in Infusion Solutions and stored in Various Containers. *Am J Hosp Pharm* 1991, 48:1520-1524.

Witchi HP. Enhanced Tumor Development by Butylated Hydroxytoluene (BHT) in the Liver, Lung and Gastro-intestinal Tract. *Food Chem Toxicol* 1986, 24(10/11):1127-1130.

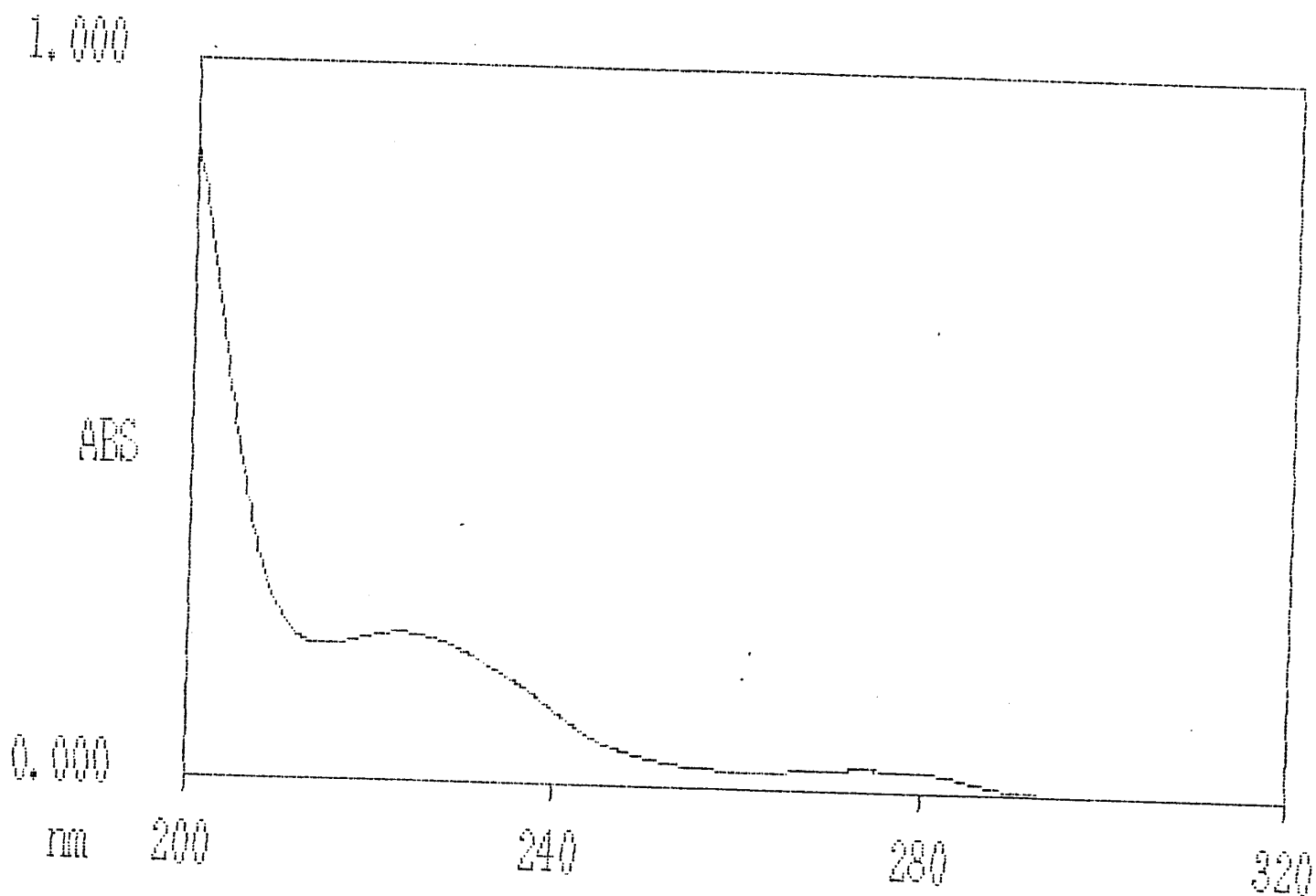
Yin MC, Su' KH. Investigation on Risk of Phthalate Ester in Drinking Water and Marketed Food. J Food and Drug Anal 1996, 4(4):313-318.

陸、圖、表

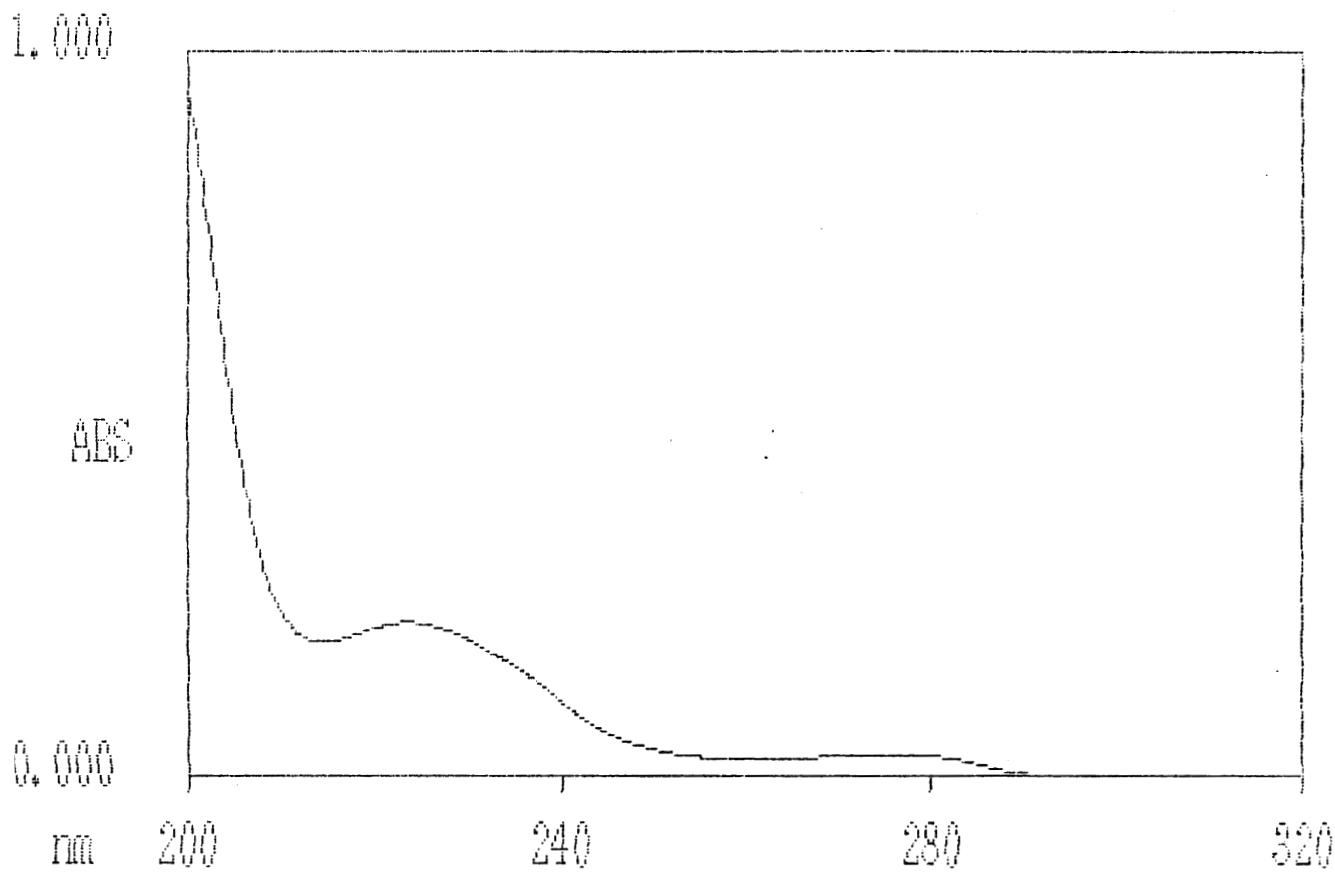
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.



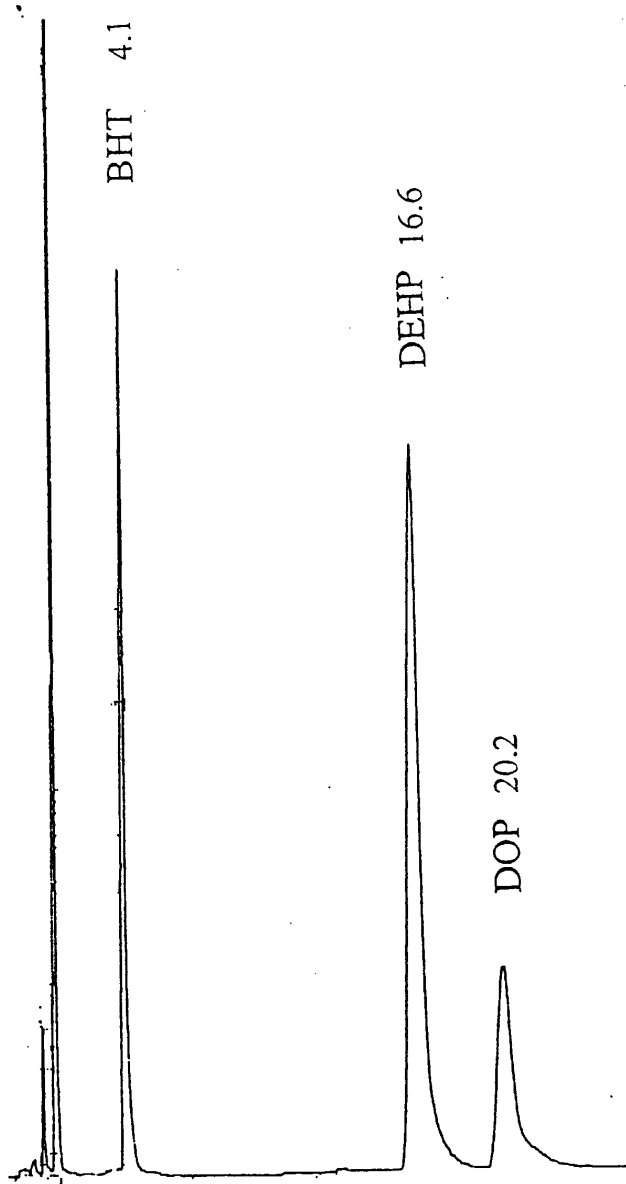
圖一、BHT 之 UV 圖譜



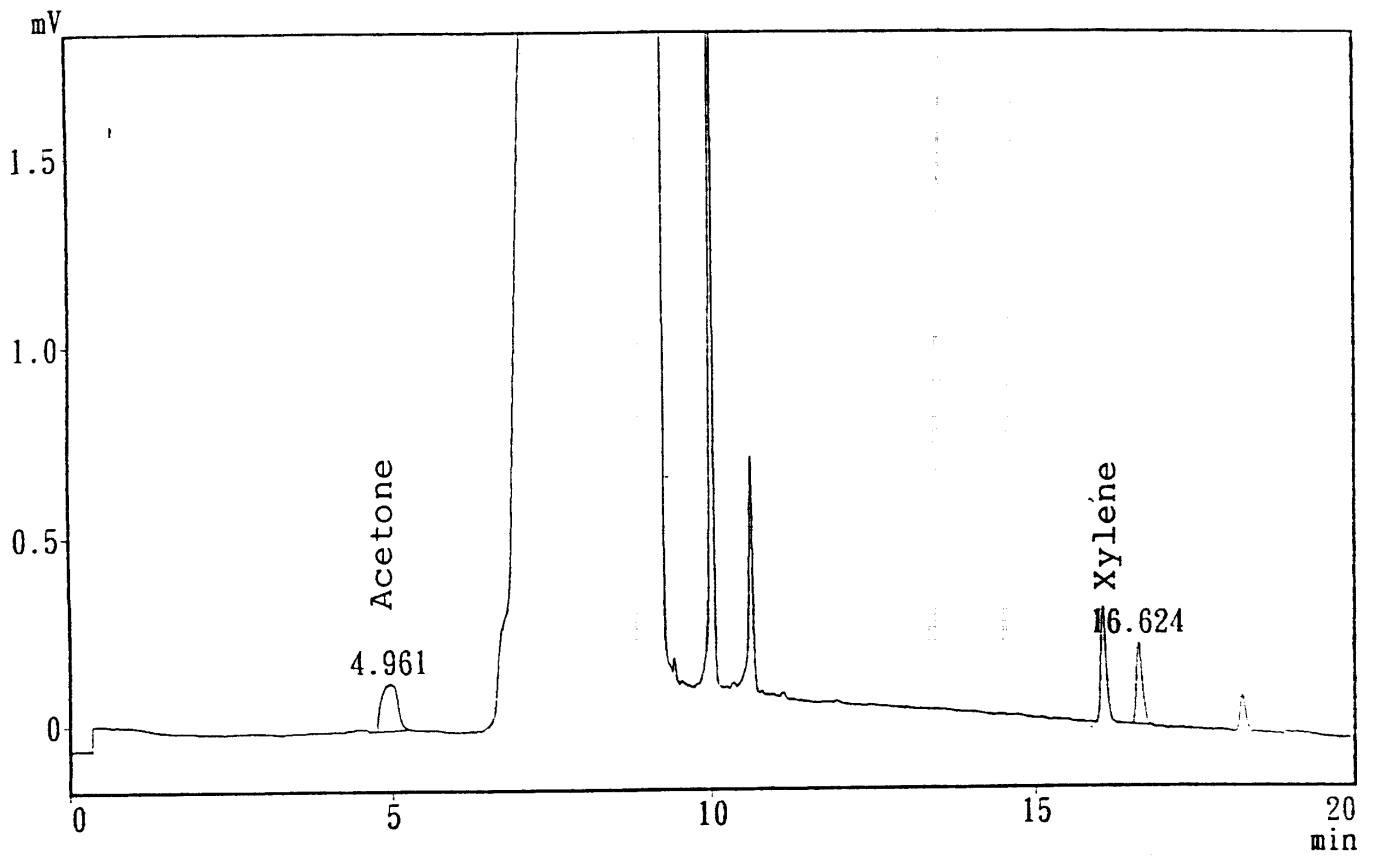
圖二、DEHP 之 UV 圖譜



圖三、DOP 之 UV 圖譜



圖四、標準品 HPLC 層析圖



圖五、含 Xylene 檢品之 GC 圖譜

Table 1 Regression analysis for determination of BHT、DEHP spiked in normal saline

| Sample substance | Concentration range (μg/ml) | Linear regression equation (Y = ax + b) | Correlation coefficient (r) |
|------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|
| BHT | 5~75 | Y=0.0093120716216X+0.013699518 | 0.993 |
| DEHP | 5~75 | Y=0.0317563392X+(-0.046913509) | 0.998 |

Table 2 Validation data of HPLC assay procedure

| Sample | Concentration (μg/ml) | Average concentration (±SD) (μg/ml) | C.V.(%) Intraday-assay | C.V.(%) Interday-assay | Relative recovery (%) |
|--------|-----------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| BHT | 10.00 | 10.02±0.08 | 0.55 | 1.02 | 97.58 |
| | 50.00 | 50.07±0.43 | 0.36 | 1.14 | 105.58 |
| DEHP | 10.00 | 10.44±0.16 | 1.04 | 1.89 | 104.86 |
| | 50.00 | 49.59±0.98 | 0.60 | 2.73 | 102.29 |

S.D. standard deviation ; C.V. coefficient of variation

Table 3 Concentration of DEHP、BHT in normal saline solution

| Substance | PP1 | PP2 | PP3 | PVC1 | ML1 |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|
| DEHP
($\mu\text{g}/\text{bag}$) | --- | --- | --- | --- | --- |
| BHT
($\mu\text{g}/\text{bag}$) | --- | --- | --- | --- | --- |

--- : below detectable

Table 4 Leaching of DEHP by polysorbate 80 and alcohol

| Component | Bag | <u>DEHP concentration ($\mu\text{g}/\text{bag}$) at indicated time</u> | | | |
|-------------------|-------|---|------------------|--------------------|---------------------|
| | | 0 hr | 4 hr | 8 hr | 24 hr |
| 1% Polysorbate 80 | PVC 1 | 691.5 \pm 7.7 | 2083.5 \pm 5.6 | 5547.0 \pm 120.4 | 10361.0 \pm 189.7 |
| | PP1 | --- | --- | --- | --- |
| | PP2 | --- | --- | --- | --- |
| | PP3 | --- | --- | --- | --- |
| | ML1 | --- | --- | --- | --- |
| 10 % Ethanol | PVC 1 | --- | --- | --- | --- |
| | PP1 | --- | --- | --- | --- |
| | PP2 | --- | --- | --- | --- |
| | PP3 | --- | --- | --- | --- |
| | ML1 | --- | --- | --- | --- |

--- : below detectable

Table 5 Temperature Effect on Leaching of BHT and DEHP from Plastic Containers

| Temp.
(n=4)
($\mu\text{g}/\text{bag}$) | <u>24°C</u> | | <u>37°C</u> | |
|--|-------------|-----|-------------|-----------------|
| | DEHP | BHT | DEHP | BHT |
| PP1 | --- | --- | --- | --- |
| PP2 | --- | --- | --- | --- |
| PP3 | --- | --- | --- | --- |
| ML1 | --- | --- | --- | 6.36 \pm 0.50 |
| PVC1 | --- | --- | --- | --- |

--- : below detectable

Table 6 Penetration of Xylene from oily markers through LVP plastic containers

| Type of marker | Total amount of Xylene in 500 ml solution (ng) |
|----------------|--|
| 200 | 27.50 |
| 250 | 193.98 |

附錄

誌謝：

Table 6 及圖五之試驗結果由南光化學製藥股份有限公司 許明哲先生提供。上述結果之公開使用應取得該公司及計畫主持人同意。