약제학회지 (1986), 제16권 제3호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 16, No. 3, 106~109 (1986)

폴리염화비닐 의료용기의 가소제의 정량 및 용출에 관한 연구

이 민 화
서울대학교 약학대학
(1986년 8 월 22일 접수)

Analytical Studies on Leaching of Plasticizers from Medical Grade Polyvinyl Chloride Containers

Min Hwa Lee
College of Pharmacy, Seoul National University
(Received August 22, 1986)

The elution of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from flexible bags into human blood or transfusion was studied.

The conditions of determination of DEHP using high performance liquid chromatography (HPLC) was established as follows: Condition I-column, μ-Bondapak^{TM} C_{18}; mobile phase, methanol: water=91 : 9 ; flow rate, 1.2m*l*/min; wavelength, 254nm; injection volume, 10μl. Condition II-column, Lichorsorb RP-18(10μm); mobile phase, methanol: water=94 : 6 ; flow rate, 1.1m*l*/min; wavelength, 254nm; injection volume, 10μl.

DEHP was found to be migrating from PVC blood and total parentral nutrient bags into methanol, but not into anti, coagulant drug solution.

폴리염화비닐 (PVC)은 각종 포장재료로서 뿐만 아니라 의료용 管이나 혈액저장용 bag, 정맥주사용 수액 bag등 의료용기에도 많이 이용되고 있다. 폴리염화비닐에는 유연성을 부여하기 위하여 20~40% (중량비)의 가소제를 첨가하고 있는데 그 중에는 phthalic acid 유도체인 di(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP)도 사용된다.

di(2-ethylhexyl) phthalate는 rat에서 장기 독성연구에 의하면 간암유발의 가능성이 있는 등 그 간독성이 문제로 되고 있으며 hemodialysis를 받는 환자에서 혈중에 상당량의 di(2-ethylhexyl) phthalate가 나타남을 보고하고 있어 이의 안전성이 크게 문제로 제기되고 있다[1-4]. 그러므로 PVC 의료용기의 경우 가소제로 쓰이는 di(2-ethylhexyl) phthalate의 leachability를 생각하지 않을 수 없으며 특히 혈액저장용 bag으로부터의 di(2-ethylhexyl) phthalate의 leachability는 그 의료용기의 품질에 결정적 역할을 할 것이다.

본 연구는 우선 di(2-ethylhexyl) phthalate의 HPLC에 의한 정량법을 검토하였으며 얻은 결과를 보고하는 바이다.

실 험 방 법

시약

di(2-ethylhexyl) phthalate (東京化成), di-*n*

이 논문은 1985년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 연구되었기에 문교 당국에 감사 드립니다.

-octyl phthalate(東京化成), methanol (E. Merck, chromatography 용)을 사용하였다.

기기

(I) Waters Assoc. M-490 programmable multi-wavelength detector, Waters Assoc. M-45 pump, Perkin-Elmer Sigma chromatography data station과 (II) Waters Assoc. M-440 absorbance detector, Waters Assoc. 6000A pump, Pye Unican PU 4810 computing integrator를 사용하였다.

Di(2-ethylhexyl) phthalate의 정량법

di-*n*-octyl phthalate (DOP) 0.931g을 정확히 달아 methanol에 용해하여 정확히 100m*l*로 하고 이 액 1m*l*를 정확히 50m*l*로 하여 내부표준액으로 한다.

따로 di(2-ethylhexyl) phthalate 표준품 193.2mg을 정확히 취하여 50m*l* 용량플라스크에 넣고 methanol에 용해하여 정확히 50m*l*로 한다. 다시 이 액 2m*l*를 정확히 50m*l* 용량 플라스크에 취하여 methanol로 희석하여 정확히 50m*l*로 한다 (154.6μg/m*l*).이 액을 0.5, 1.0, 1.5, 2.0및 2.5m*l*를 정확히 취하여 각각에 내부표준액 2.0 m*l*씩을 넣고 methanol로 희석하여 정확히 8.0 m*l*로 하여 각 농도의 검액에 대하여 다음의 조건으로 HPLC를 행하여 얻은 chromatogram으로부터의 peak와 내부표준액의 peak 높이의 比와 주입한 di(2-ethylhexyl) phthalate의 양으로부터 검량선을 얻었다.

HPLC조건: HPLC는 다음의 2가지 조건에서 시행하였다.

제 1 조건— HPLC는 기기 (I)을 사용하였으며 칼람은 μ-Bondapak™ C_{18}, 이동상은 methanol-water(91 : 9) 사용하였고 유속은 1.2m*l*/min.,감도는 0.015 aufs, 기록속도는 0.5cm/min.로 하여 10μ*l*를 주입하여 254 nm에서 검출하였다.

제 2 조건—기기 (II)를 사용하였으며 칼람은 Lichorsorb RP-18 (10μm), 이동상은 methanol-water(94 : 6)를 사용하였고 유속은 1.1m*l*/min., 감도는 0.01 aufs, 기록속도는 0.5cm/min.로 하여 10μ*l*를 주입하여 254 nm에서 검출하였다.

Plastic 용기에서의 Di(2-ethylhexyl) phthalate의 용출

시중에 유통되고 있는 혈액 bag (400m*l*용량) 및 total parenteral nutrient(TPN) bag (1000m*l* 용량)에 methanol 100m*l*를 가하여 상온에서 24시간 방치한 후 내용액을 취하여 수욕상에서 증발건고시킨 후 잔사를 methanol 5m*l*에 용해하고 다시 일정 비율로 희석하여 위의 HPLC 제 2 조건에서와 같이 행하여 검량선으로부터 용출된 di(2-ethylhexyl) phthalate의 양을 구하였다.

동시에 TPN bag에 용출용매로 30% methanol을 사용하여 위에서와 같이 조작하여 그 중에 함유되어 있을 가능성이 있는 di(2-ethylhexyl) phthalate를 정량하였다.

실험결과 및 고찰

정량법

동일 시료에 대하여 제 1 조건과 제 2 조건에서 행하여 얻은 chromatogram은 각각 Fig.1 및 Fig.2에서와 같으며 그림에서 보는 바와 같이 resolution 등은 정량에 충분하였다. 또한 각 농도에서 얻은 chromatogram으로 검량선을 작성하

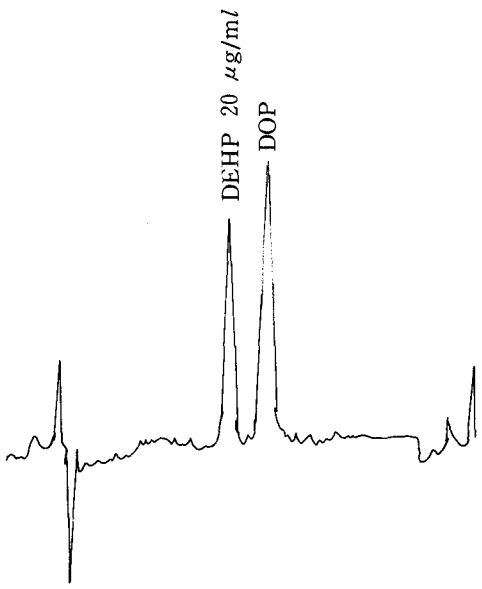

Figure 1—Chromatogram of a methanolic solution containing DEHP and DOP obtained from HPLC condition I.

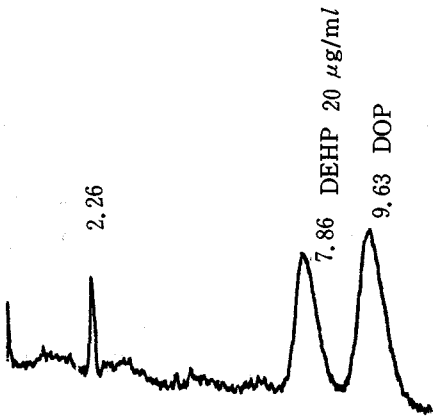

Figure 2—Chromatogram of a methanolic solution containing DEHP and DOP obtained from HPLC condition II.

면 Fig.3 및 Fig.4에서와 같으며 검량선에서 보는 바와 같이 제 1 조건 및 제 2 조건에서 동일하게 주입농도 10~40μg/ml에서 직선성을 나타내고 있다. 제 1 조건에서는 $y=0.0393x+0.04$ (r=0.999)를 얻었으며 제 2 조건에서는 $y=0.0376x-0.035$ (r=0.995)이었다.

두 조건에서 모두 정량할 수 있을 것으로 생각되며 본 실험에서는 제 2 조건으로 실험하였다. 또

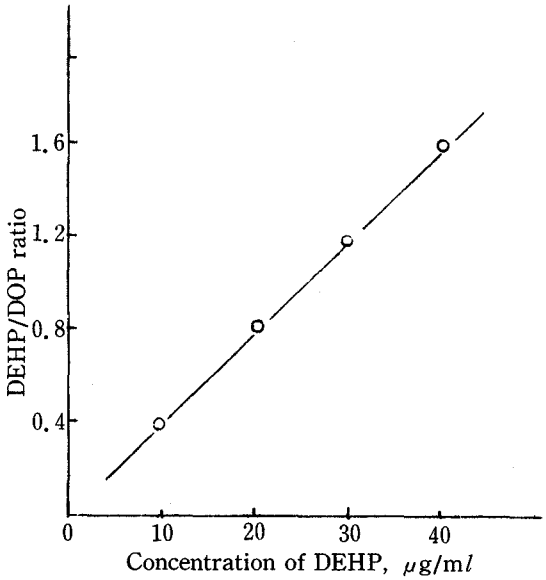

Figure 3—Typical standard curve for the analysis of DEHP in methanolic solution under HPLC condition I.

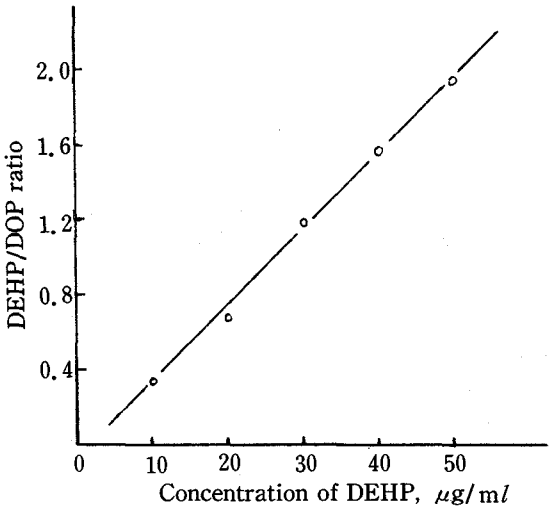

Figure 4—Typical standard curve for the analysis of DEHP in methanolic solution under HPLC condition II.

Table I은 시료를 10회 반복하여 시험하여 얻은 결과로 정량의 재현성은 양호하였다.

Plastic 용기에서의 Di(2-ethylhexyl) phthalate의 용출

혈액 bag 및 TPN bag을 10% methanol 및 TPN bag을 30% methanol로 용출하여 얻은 검액에 대하여 HPLC를 행하여 얻은 chromatogram은 Fig.5와 같다. retention time 7.42

Table I—*Reproducibility for Determination method of Di(2-ethylhexyl) phthalate by HPLC.*

No. of test	Found (%)
1	101.5
2	100.3
3	97.6
4	98.9
5	101.2
6	100.1
7	97.2
8	99.0
9	99.6
10	101.8
Mean	99.7
Standard deviation	1.571

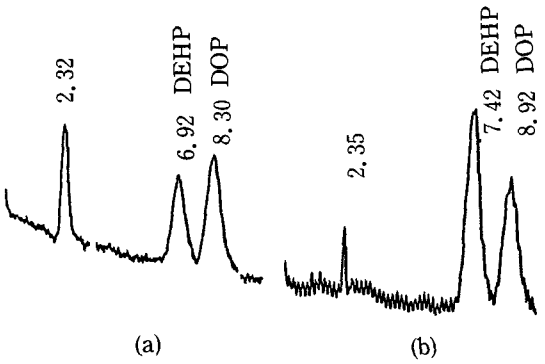

Figure 5—Chromatograms following extraction of a TPN bag with 100% methanol(a) and 30% methanol solution(b).

분에서 나타나는 di (2-ethylhexyl) phthalate의 양을 구하면 혈액 bag에서 100% methanol에 용출된 양은 3.91mg, 30% methanol에 용출된 양은 3.38mg으로 약간의 차이를 보인다. 그러나 100% methanol에서의 혈액 bag 및 TPN bag에서의 용출량은 3.91mg 및 7.85mg으로 큰 차이를 나타내고 있다(Table II).

Table II – *Extent of Leaching of DEHP by Methanolic Solution for One Day in Blood and TPN Bags.*

Sample	Amount of DEHP leached(mg)	
	30% methanol	100% methanol
Blood bag	3.38	3.91
TPN bag	–	7.85

시중에 판매되고 있는 혈액 bag의 항응고 내용약액에서는 di(2-ethylhexyl) phthalate가 검출되지 않았다.

그러나 methanol에서 상당량이 용출되는 것으로 보아 앞으로 그 용출량이 인체에 미치는 영향등에 대하여는 계속 추구해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

결 론

1. 폴리염화비닐의 가소제로 들어 있는 di (2-ethylhexyl) phthalate의 HPLC에 의한 정량법으로 μ-Bondapak^{TM} C_{18} 칼람 및 이용상으로서 methanol 91 v/v%를 사용하는 방법과 Lichorsorb RP-18 (10μm) 칼람 및 이동상으로서 methanol 94 v/v%를 사용하는 두가지 방법을 개발하였다.

2. 위의 방법으로 혈액 bag 및 TPN bag에서의 methanol에 의한 di-(2-ethylhexyl) phthalate의 용출량은 100% methanol에서 각각 3.91mg 및 7.85mg으로 bag의 종류에 따라 차이를 나타내었다.

3. 혈액 bag의 항응고 내용약액에서는 di (2-ethylhexyl) phthalate는 검출되지 않았다.

문 헌

1) S.C. Amundson, *J. Chromatogr. Sci.*, **16**, 170(1978)
2) S.V. Kevy and M.S. Jacobson, *Environ. Health Prospect*, **45**, 57(1982)
3) A.F. Kaul, P.F. Souney, and T. Osathanondh, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **16**, 689(1982)
4) W.M. Kluwe, J.K. Haseman, J.F. Douglas, and J.E. Huff, *J. Toxicol, Environ. Health*, **10**, 797(1982)
5) K. Ono, R. Tatsukawa, and T. Wakimoto, *JAMA*, **234**, 948(1975)
6) R.J. Jaeger, and R.J. Rubin, *New Engl. J. Med.*, **287**, 1114 (1972)
7) V.V. Bhujle P.D. Nair, and K. Sreenivasan, *Analyst*, **311**, 101 (1984)
8) G.M. Pollack, R.L. Slaughter, J.I. Buchanan, and D.D. Shen, *J. Chromatogr.*, **311**, 101(1984)