



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1854—2022

聚氯乙烯医疗器械中偏苯三酸三辛酯 (TOTM)溶出量测试方法

Test method for trioctyl triphthalate (TOTM) released from PVC medical devices

2022-08-17 发布

2023-09-01 实施

国家药品监督管理局 发布



前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、成都市新津事丰医疗器械有限公司、山东中保康医疗器具有限公司、山东省药学科学院。

本文件主要起草人：许凯、田兴龙、张敏、朱小敏、吴长岩、路志浩、凌霞、孙钰朋、孟建文。

引 言

偏苯三酸三辛酯(TOTM)是一种新型的增塑剂,可用于替代聚氯乙烯(PVC)一次性使用医疗器械中常用的邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)增塑剂。目前,已有多种以 TOTM 作为增塑剂的 PVC 医疗器械获得官方批准上市,但世界各国包括 ISO 组织并没有建立起如 DEHP 这样相对成熟的毒理学评估结果,同时目前的临床接触量评估数据研究文献也远没有 DEHP 充分。因此,各国对 TOTM 的使用仍持非常谨慎的态度,基本上所有上市产品都需要根据器械临床实际应用情况,由制造商提供自己产品的毒理学数据推导的人体耐受值资料及产品临床接触量评估的研究资料。

本文件给出了在模拟实际使用的条件下,以 TOTM 增塑的 PVC 为原料制成的医疗器械与临床使用液体接触后,增塑剂 TOTM 溶出量测定的化学分析方法。

医疗器械在使用中病人所接受的 TOTM 的量与临床接触方式有关,本文件不可能给出一种适用于全部接触方式的分析方法。也正因为如此,本文件建议尽量采用模拟临床使用的方式制备浸提液。多种分析方法可用于测定 TOTM 的溶出量。典型的方法包括气相色谱法(GC)、液相色谱法(HPLC)、气相色谱/质谱联用法(GC-MS)、液相色谱/质谱联用法(LC-MS)等。

由于 PVC 材料的医疗器械种类繁多,且不同器械在临床的应用情况有很大的差异,在某些情况下,已发表的文献方法包括本文件所给出的方法不一定适用于所有器械。因此,任何表明其分析可靠的方法都可以使用。“分析可靠”是指对 PVC 器械在特定浸提介质及条件下获得的浸提液进行 TOTM 溶出量分析时,所选择的方法具有足够的精密度、准确性、线性、灵敏度和选择性。

PVC 器械中 TOTM 是脂溶性的。当输注脂类药物、血液或血液成分时,宜进行 TOTM 溶出量试验,以确定 PVC 器械是否适合输注特定液体并按风险管理的要求进行评价。

制药企业在确定特定药物是否适合用 TOTM 增塑的 PVC 器械输送时,可以采用本文件给出的方法作为评价内容之一。

聚氯乙烯医疗器械中偏苯三酸三辛酯 (TOTM)溶出量测试方法

1 范围

本文件规定了以偏苯三酸三辛酯(TOTM)增塑的聚氯乙烯(PVC)为原料制成的医疗器械,在模拟实际使用的条件下,与临床输注液体接触后,测定增塑剂 TOTM 溶出量的化学分析方法。

本文件适用于以 TOTM 增塑的 PVC 为原料制成的医疗器械。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

3 术语和定义

本文件没有需要界定的术语和定义。

4 浸提液的制备原则

4.1 总则

对 PVC 材料制造的医疗器械中 TOTM 的浸提液的制备,应考虑该医疗器械在临床中的使用情况选择适宜的浸提液制备方法(如浸提溶剂、时间、温度和作用方式等)。

宜对浸提液制备方法进行论证,证明器械所选用的浸提条件代表产品在预期使用中带给患者的最大风险。

若无特殊规定,本文件中试验用水均应符合 GB/T 6682 中二级水的要求。

4.2 血液或血液成分接触器械浸提液的制备

4.2.1 以乙醇水混合液作为浸提溶剂制备浸提液——基本试验

对于接触人体血液或人体血液成分的医疗器械(如输血器、透析器、氧合器和血液循环装置等),一般可考虑采用密度为 $0.937\ 3\ \text{g/mL}$ ~ $0.937\ 8\ \text{g/mL}$ ($20\ ^\circ\text{C}$,用液体比重天平或精度相当的设备配制)的乙醇水混合液替代血液作为浸提溶剂,使其以与临床使用相同的方式和条件进行浸提,然后取部分浸提液作为试验液。

采用密度为 $0.937\ 3\ \text{g/mL}$ ~ $0.937\ 8\ \text{g/mL}$ 的乙醇水混合液作为浸提溶剂的试验一般可作为血路器具 TOTM 溶出量的筛选试验。如果试验结果超过了人体最大允许接受剂量,可考虑采用 4.2.2 进行补充试验,除非产品标准中另有规定。

4.2.2 以血液或血液成分作为浸提溶剂制备浸提液——补充试验

对于接触人体血液或人体血液成分的医疗器械,可用含有一定量肝素及乙二胺四乙酸(EDTA)盐等抗凝的人体血液或人体血液成分在模拟临床使用条件下制备浸提液。

注:也可采用经验证后的其他浸提溶剂。

4.3 脂类药物或其他介质接触器械浸提液的制备

当器械预期在临床使用中接触脂类药物或其他介质(如营养物质或其他体液)时,可采用经论述的代表临床最不利的一种实际接触的液体(或其他替代液)及浸提方式和条件进行浸提,然后取部分浸提液作为试验液。

5 高效液相色谱法(HPLC)测定 TOTM 溶出量

5.1 原理

采用高效液相色谱法(HPLC),根据 TOTM 标准溶液中 TOTM 的保留时间对样品液中的 TOTM 进行定性;配制 TOTM 工作标准溶液,采用高效液相色谱法(HPLC),得到标准溶液的工作曲线和回归方程。同法对样品液进行测定,利用回归方程对样品液中的 TOTM 进行定量。

本法仅适用于以密度为 0.937 3 g/mL~0.937 8 g/mL 的乙醇水混合液作为浸提溶剂制得的样品液。选用其他浸提溶剂制备的样品液,需结合必要的方法学研究,来确定浸提液的预处理方法及分析方法的适用性。

5.2 仪器与材料

高效液相色谱仪(HPLC);偏苯三酸三辛酯(TOTM)标准品(CAS 号:3319-31-1);乙腈:色谱纯;乙醇:色谱纯。

5.3 标准溶液

取 TOTM 标准品约 10 mg,精密称定(精确至 0.1 mg),用无水乙醇稀释至 10 mL,得到质量浓度约为 1 000 μ g/mL 的标准储备液,再以无水乙醇为溶剂,采用逐级稀释法,使用上述标准储备液配制至少 5 个质量浓度在 0.5 μ g/mL~20 μ g/mL 范围的工作标准溶液。

5.4 样品浸提液

以密度为 0.937 3 g/mL~0.937 8 g/mL 乙醇水混合液作为浸提溶剂制得的样品液可直接进样分析,必要时进行稀释。

5.5 高效液相色谱条件(推荐)

色谱柱:填料为极性内嵌氨基甲酸酯官能团的十八烷基键和亚乙基桥杂化颗粒。

柱温:35 $^{\circ}$ C。

进样量:20 μ L。

检测波长:205 nm。

流动相:乙腈。

流速:1.5 mL/min。

注:也可采用其他经方法学验证的高效液相色谱条件。

5.6 测定及结果分析

5.6.1 定性分析

通过测定 TOTM 标准溶液,可以确定 TOTM 色谱峰在当前高效液相色谱条件下的保留时间。样品液检出的色谱峰与标准溶液色谱峰的保留时间一致,可判断样品中 TOTM 的存在。

5.6.2 定量分析

采用外标法,使用 5.5 高效液相色谱条件,分别对 5.3 中工作标准溶液和 5.4 中的样品浸提液进行分析,建立工作标准曲线及回归方程,并计算浸提液中 TOTM 的含量。

6 气相色谱/质谱联用法(GC-MS)测定 TOTM 溶出量

6.1 原理

采用气相色谱/质谱联用法(GC-MS)选择性离子监控(SIM)扫描方式,根据 TOTM 标准溶液中 TOTM 的保留时间、特征离子以及特征离子丰度比对样品液中的 TOTM 进行定性;配制 TOTM 工作标准溶液,采用气相色谱/质谱联用法(GC-MS)选择性离子监控(SIM)扫描方式,得到标准溶液的工作曲线和回归方程。同法对样品液进行测定,利用回归方程对样品液中的 TOTM 进行定量。

6.2 仪器与材料

气相色谱/质谱联用仪(GC/MS);离心机;偏苯三酸三辛酯(TOTM)标准品(CAS 号:3319-31-1);正己烷:色谱纯;饱和氯化钠溶液。

6.3 工作标准溶液

取 TOTM 标准品约 20 mg,精密称定(精确至 0.1 mg),用正己烷稀释至 10 mL,得到质量浓度约为 2 000 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液,再以正己烷为溶剂,采用逐级稀释法,使用上述标准储备液配制至少 5 个质量浓度在 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ~10 $\mu\text{g/mL}$ 范围的工作标准溶液。

6.4 样品浸提液的预处理

6.4.1 血液或血液成分接触器械的浸提液

6.4.1.1 以乙醇/水混合液作为浸提溶剂的浸提液

取 2 mL 4.2.1 制备的浸提液,加入 2 mL 正己烷溶剂,涡旋混合萃取 1 min,静置 1 min,取上层清液作为检验液。如出现乳浊情况,加入 1 mL 饱和氯化钠溶液,重复涡旋混合萃取 1 min,静置 1 min,取上层清液作为检验液。必要时可进行稀释。

6.4.1.2 以血液或血液成分作为浸提溶剂的浸提液

取 2 mL 4.2.2 制备的浸提液,加入 2 mL 正己烷溶剂,涡旋混合萃取 1 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液作为检验液。必要时可进行稀释。

6.4.2 脂类药物或其他介质接触器械的浸提液

应根据所选用的药物或浸提溶剂,结合必要的方法学研究,来确定浸提液的预处理方法,以证明分析方法的可靠性。

由于临床输注药物种类繁多,当参考 4.3 所给出的条件进行 TOTM 溶出量测定时,宜进行与之密切相关的方法学验证,如药物主成分等不应干扰 TOTM 的测定产生干扰、在测得 TOTM 溶出浓度附近的回收率等。

6.5 气相色谱/质谱条件(推荐)

色谱柱:固定相一般为 5%二苯基/95%二甲基聚硅氧烷。

柱温:150 °C 保持 1 min,然后以 20 °C/min 的速度升温至 330 °C,保持 5 min。

进样口温度:300 °C。

EI 离子源温度:230 °C。

四级杆温度:150 °C。

辅助加热温度:340 °C。

电子能量:70 eV。

进样体积:1 μL。

分流比:10:1。

载气:氦气,纯度≥99.999%;流速:1 mL/min。

测定方式:选择离子检测(SIM), $m/z = 57, 71, 113, 305$ 。

注:也可采用其他经方法学验证的气相色谱/质谱条件。

6.6 测定及结果分析

6.6.1 定性分析

通过测定 TOTM 标准溶液,可以确定 TOTM 色谱峰在当前气质条件下的保留时间和 4 个 TOTM 特征离子以及特征离子的丰度比。样品液检出的色谱峰与标准溶液色谱峰的保留时间一致,并且质谱图中 4 个 TOTM 特征离子均出现,且丰度比与标准溶液中 TOTM 的特征离子的丰度比一致,相对丰度>50%,允许±10%偏差;相对丰度在 20%~50%之间,允许±15%的偏差;相对丰度<20%,允许±20%偏差,则可判断样品中 TOTM 的存在。

6.6.2 定量分析

采用外标法,选择 TOTM 的定量选择离子为 $m/z = 305$,分别对 6.3 中工作标准溶液和按 6.4 方法处理后的样品检验液进行分析,建立工作标准曲线及回归方程,并计算浸提液中 TOTM 的含量。

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
聚氯乙烯医疗器械中偏苯三酸三辛酯
(TOTM)溶出量测试方法
YY/T 1854—2022

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

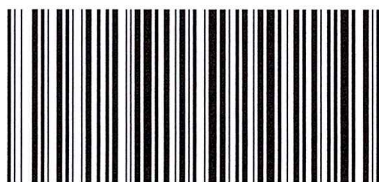
*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2022年8月第一版 2022年8月第一次印刷

*

书号: 155066·2-36719 定价 20.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1854-2022



码上扫一扫 正版服务到