## 国家药监局关于发布贴敷类医疗器械中17种化学药物识别及含量测定补充检验方法的公告（2022年第12号）

发布时间：2022-01-26

　　根据《医疗器械监督管理条例》第七十六条规定，国家药监局审核批准《贴敷类医疗器械中17种化学药物识别及含量测定补充检验方法》，现予发布。
　　特此公告。

　　附件：贴敷类医疗器械中17种化学药物识别及含量测定补充检验方法

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　国家药监局
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　2022年1月25日

附件

贴敷类医疗器械中17种化学药物

识别及含量测定补充检验方法

**1 适用产品范围**

本方法适用于以物理升温、物理退热、穴位压力刺激或者磁场作用等原理的贴敷类医疗器械。品名举例：远红外治疗贴、医用冷敷贴、医用退热贴、冷敷凝胶、磁疗贴、穴位压力刺激贴等。

本方法不适用于以铁粉氧化升温致热为工作原理的热疗贴、热灸贴等产品。

**2 规范性引用文件**

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 通则**

3.1本方法中的室温，如无特殊规定，应为10 ℃～30 ℃。

3.2本方法中试验用水应符合GB/T 6682的要求。

3.3本方法中所用容器如无特殊规定，应为硅硼酸盐玻璃容器。

3.4本方法中所涉及的量取，应使用符合相应国家标准规定的准确度要求的移液管量取。

**4 测定方法**

**4.1 概述**

高效液相色谱仪的二极管阵列检测器（DAD）能够进行全波长扫描，灵敏度较高，且应用普遍、易于操作。高分辨的一级（MS）、二级质谱（MS2）数据能够给出更加准确可靠的结构信息。本方法采用高效液相色谱法（HPLC）进行初筛，高分辨液质联用法（HRMS/MS）或等效的液质联用法进行验证，验证后的阳性样品采用高效液相色谱法（HPLC）进行含量测定。

**4.2 供试液的制备**

取样品1贴，撕开不粘层，展开，贴在定量滤纸上，用剪刀裁去多余滤纸，然后将样品剪成0.5 cm×0.5 cm的小片，置于150 mL烧瓶中，加入甲醇适量将样品完全浸没，70 ℃回流两次，每次2 h。将浸提液转移至100 mL容量瓶中，用少量甲醇洗涤样品三次，合并洗涤液至容量瓶中，用甲醇定容至刻度，摇匀。取上述溶液经0.2 μm微孔滤膜过滤后作为供试液，必要时可进行适当倍数的稀释。

**4.3高效液相色谱法**

**4.3.1 仪器与试剂**

**4.3.1.1 仪器**

高效液相色谱仪，配有二极管阵列检测器。

**4.3.1.2 试剂**

a）甲醇：色谱纯，CAS# 67-56-1；

b）乙腈：色谱纯，CAS# 75-05-8；

c）磷酸：分析纯，CAS# 7664-38-2；

d）17种药物信息见表1。

**表1　17种药物信息**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 名称 | CAS号 | 分子式 |
| 1 | 氨基比林 | 58-15-1 | C13H17N3O |
| 2 | 甲氧苄啶 | 738-70-5 | C14H18N4O3 |
| 3 | 对乙酰氨基酚 | 103-90-2 | C8H9NO2 |
| 4 | 泼尼松 | 53-03-2 | C21H26O5 |
| 5 | 氢化可的松 | 50-23-7 | C21H30O5 |
| 6 | 地塞米松 | 50-02-2 | C22H29FO5 |
| 7 | 水杨酸甲酯 | 119-36-8 | C8H8O3 |
| 8 | 醋酸泼尼松 | 125-10-0 | C23H28O6 |
| 9 | 醋酸可的松 | 50-04-4 | C23H30O6 |
| 10 | 酮洛芬 | 22171-81-5 | C16H14O3 |
| 11 | 萘普生 | 22204-53-1 | C14H14O3 |
| 12 | 醋酸地塞米松 | 1177-87-3 | C24H31FO6 |
| 13 | 保泰松 | 50-33-9 | C19H20N2O2 |
| 14 | 氟比洛芬 | 5104-49-4 | C15H13FO2 |
| 15 | 布洛芬 | 15687-27-1 | C13H18O2 |
| 16 | 吲哚美辛 | 53-86-1 | C19H17ClNO4 |
| 17 | 双氯芬酸钠 | 15307-79-6 | C14H10Cl2NNaO2 |

**4.3.2**药物**对照品储备溶液的配制**

分别取4.3.1.2中17种药物对照品各约10 mg，精密称定，置10 mL棕色容量瓶中，加入甲醇溶解后定容，摇匀，配制成浓度为1 mg/mL的药物**对照品储备溶液**。

**4.3.3高效液相色谱条件（推荐）**

4.3.3.1色谱柱：XBridge BEH Shield RP18 2.5 μm4.6×150 mm，或其他等效色谱柱。

4.3.3.2柱温：35 ℃，样品室温度：10 ℃；

4.3.3.3流速：1 mL/min；

4.3.3.4检测波长：220 nm，扫描范围：190 nm～400 nm；

4.3.3.5进样量：10 μL。

4.3.3.6流动相：A（pH 3.0的磷酸水溶液）B（甲醇：乙腈 1：1），梯度条件见表2。

**表2　HPLC法流动相梯度条件**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间（min） | A（%） | B（%） |
| 0 | 94 | 6 |
| 8 | 45 | 55 |
| 20 | 45 | 55 |
| 25 | 10 | 90 |
| 26 | 10 | 90 |
| 26.5 | 94 | 6 |
| 30 | 94 | 6 |

**4.3.4系统适应性试验**

**4.3.4.1 分离度**

取4.3.2中17种药物**对照品储备溶液**各0.1 mL于10 mL容量瓶中，加甲醇稀释至刻度，制成浓度为10 mg/L的混合对照溶液，取10 μL注入液相色谱仪，记录色谱图，17种对照品的色谱峰与相邻色谱峰之间的分离度应大于1.5。

**4.3.4.2 灵敏度**

取4.3.2中17种药物**对照品储备溶液**适量，分别用甲醇稀释至表3中“检出限（LOD）”的浓度，取10 μL注入液相色谱仪，记录色谱图，17种对照品的色谱峰信噪比（S/N）均应大于3:1。

**表3　17种药物灵敏度要求**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 编号 | 名称 | 检出限LOD （mg/L） |
| 1 | 氨基比林 | 1.5 |
| 2 | 甲氧苄啶 | 0.2 |
| 3 | 对乙酰氨基酚 | 0.2 |
| 4 | 泼尼松 | 0.2 |
| 5 | 氢化可的松 | 0.2 |
| 6 | 地塞米松 | 0.2 |
| 7 | 水杨酸甲酯 | 0.5 |
| 8 | 醋酸泼尼松 | 0.5 |
| 9 | 醋酸可的松 | 0.5 |
| 10 | 酮洛芬 | 0.2 |
| 11 | 萘普生 | 0.05 |
| 12 | 醋酸地塞米松 | 0.5 |
| 13 | 保泰松 | 0.5 |
| 14 | 氟比洛芬 | 0.5 |
| 15 | 布洛芬 | 0.5 |
| 16 | 吲哚美辛 | 0.5 |
| 17 | 双氯芬酸钠 | 0.2 |

**4.4高分辨液质联用法**

**4.4.1 仪器与试剂**

**4.4.1.1 仪器**

高分辨液质联用仪

**4.4.1.2 试剂**

a）甲醇：质谱纯，CAS# 67-56-1；

b）乙酸铵：质谱纯，CAS# 631-61-8；

c）17种药物对照品同4.3.1.2 d）。

**4.4.2对照品溶液配制**

同4.3.4.1中浓度为10 mg/L的混合对照溶液配制。

**4.4.3色谱条件（示例）**

4.4.3.1色谱柱：Hypersil Gold 100×2.1 mm 1.9 μm，或其他等效色谱柱。

4.4.3.2 柱温：40 ℃，样品室温度：10 ℃；

4.4.3.3 流速：0.2 mL/min；

4.4.3.4 检测波长：220 nm；

4.4.3.5进样量：2 μL。

4.4.3.6 流动相：A（10 mmol/L乙酸铵的水溶液）B（甲醇），梯度条件见表4。

**表4　HPLC-HRMS/MS法流动相梯度条件**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间（min） | A （%） | B （%） |
| 0 | 90 | 10 |
| 1 | 90 | 10 |
| 7 | 5 | 95 |
| 11 | 5 | 95 |
| 12 | 90 | 10 |
| 15 | 90 | 10 |

**4.4.4质谱条件（示例）**

4.4.4.1 仪器型号：Themo Q-Exactive Focus型高分辨液质联用仪。

4.4.4.2 离子源：ESI扫描模式：正负切换；

4.4.4.3 鞘气：30 arb辅助气：8 arb 吹扫气：0 arb；

4.4.4.4 电喷雾电压：3.0 kV；

4.4.4.5 毛细管温度：320 ℃；

4.4.4.6 传输透镜电压：55.0 %；

4.4.4.7 辅助气加热温度：300 ℃；

4.4.4.8 17种药物测定参数见表5。

**表5　17种药物检测模式、二级能量及碎片离子**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 名称 | 检测模式 | m/z | 碎片信息 | 能量（NCE） |
| 1 | 氨基比林 | ﹢ | 232.1444 | 113\*,139,187,217 | 20 |
| 2 | 甲氧苄啶 | ﹢ | 291.1452 | 123\*,201,245,261,275 | 50 |
| 3 | 对乙酰氨基酚 | ﹢ | 152.0706 | 65,92,110\*,134 | 50 |
| 4 | 泼尼松 | ﹢ | 359.1853 | 147\*,237,313,341 | 25 |
| 5 | 氢化可的松 | ﹢ | 363.2176 | 97,121\*,173,267,309,327,345 | 25 |
| 6 | 地塞米松 | + | 393.2072 | 147,237,319,337,355\*,373 | 15 |
| 7 | 水杨酸甲酯 | ﹣ | 151.0390 | 75,91\*,93,119,121 | 60 |
| 8 | 醋酸泼尼松 | ﹢ | 401.1959 | 147,237,295\*,313,341,383 | 18 |
| 9 | 醋酸可的松 | ﹢ | 403.2115 | 101,163 \*,325,343,361 | 25 |
| 10 | 酮洛芬 | ﹢ | 255.1017 | 105,177,209\* | 21 |
| 11 | 萘普生 | ﹢ | 231.1017 | 170,185\* | 20 |
| 12 | 醋酸地塞米松 | ﹢ | 435.2177 | 147,237,309,397\*,415 | 15 |
| 13 | 保泰松 | ﹢ | 309.1598 | 120,146,160 \*,211 | 35 |
| 14 | 氟比洛芬 | - | 243.0817 | 199\* | 20 |
| 15 | 布洛芬 | ﹣ | 205.1223 | 159\* | 10 |
| 16 | 吲哚美辛 | ﹣ | 356.0684 | 111,297,312\* | 10 |
| 17 | 双氯芬酸钠 | ﹣ | 294.0094 | 250\* | 10 |

**注：\*为基峰**

**4.5药物识别及其含量测定**

取4.2制备的供试液及4.3.4.1制备的10 mg/L的混合对照溶液，按照4.3.3的方法进样分析。将二者结果进行对比，以保留时间（tR）及190 nm~400 nm的紫外光谱图一致性作为初筛依据。

取可能含有药物的供试液及相应药物对照品溶液，按照4.4.3、4.4.4的方法进样分析。将供试液与对照品溶液的母离子及碎片离子信息进行对比，二者一致则确认该样品中含有相应的药物成分。

取4.3.2中阳性样品中所含药物的对照品储备溶液，配制成系列浓度的标准溶液，按照4.3.3的方法进样分析。绘制浓度-峰面积标准曲线，根据峰面积计算样品中药物的量。图1给出了17种药物的典型色谱图。



**图1　17种药物典型色谱图**

**4.6其他药物识别方法**

本方法中给出了17种药物的识别和含量测定方法，如关注其他可能添加的药物，也可采用经方法学验证的方法进行分析。

**5 结果判定**

供试液中不得检出上述17种药物成分（检出限见表3）。

**起草单位**：山东省医疗器械和药品包装检验研究院

**复核单位**：深圳市药品检验研究院

安徽省食品药品检验研究院