

环氧乙烷残留量测定

- 参考标准
- GB/T 16886.7-2015医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量

GB/T 14233.1-2022 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

- 器械分类
- 短期接触

在24h以内一次、多次或重复使用或接触的器械

长期接触

在24h以上30d以内一次、多次或重复长期使用或接触的器械

持久接触

超过30d以上一次、多次或重复长期使用或接触的器械

- 允许限量
- 短期接触

EO 对患者的平均日剂量不应超过4mg

ECH 对患者的平均日剂量不应超过9mg

长期接触

EO 对患者的平均日剂量不应超过2mg/d

此外最大剂量：前24h不应超过4mg，前30d不应超过60mg

ECH 对患者的平均日剂量不应超过2mg/d

此外最大剂量：前24h不应超过9mg，前30d不应超过60mg

持久接触

EO 对患者的平均日剂量不应超过0.1mg/d

此外最大剂量：前24h不应超过4mg，前30d不应超过60mg，一生中不应超过2.5g

ECH 对患者的平均日剂量不应超过0.4mg/d

此外最大剂量：前24h不应超过9mg，前30d不应超过60mg，一生中不应超过10g

其他器械

参考GB/T16886.7-2015之4.3.5和4.3.6

医用输液、输血、注射器可参考GB/T 14233.1-2022

产品标准有要求的参考相应的产品标准

对于接触时间较长，实际检测难以采用模拟使用浸提法时，建议采用极限浸提法检测，EO允许限量值可参考4mg，ECH允许限量值可参考9mg

- 气相色谱的评价
- 分离度R: ≥ 2.0

容量因子 k': ≥ 1.5

拖尾因子T: ≤ 1.8

标准曲线: $RSD \leq 5\%$

至少制备 3 份标准液

基线漂移: 建议色谱运行时在最初基线的5%范围
- 来源GB/T 16886.7-2015附录A

回收率接收限: 参考《中国药典》2020年版四部通则9101: 表2

- 分析方法验证
- 准确度

样品加标回收

有证标准物质

至少用3个浓度水平，每个浓度分别制备3份

精密度

重复性: $RSD \leq 5\%$ ，至少用3个不同浓度平行制备3份

中间精密度: 至少用两个独立随机事件（如日期、分析人员、设备等）来评价，宜报告标准差、相对标准差（变异系数）和置信区间

耐用性/再现性: 相同的样品在不同的条件下测定结果的再现性程度（如已进行了中间精密度，不再进行在线性试验）

线性: 相关系数 ≥ 0.95

至少5个系列浓度的标准溶液，须包含被测物质浓度范围

方法检出限MDL

基于信噪比确定: 3:1

基于标准差确定: 结果的标准差 $\times$ 自由度t

定量限QL

基于信噪比确定: 10:1

基于标准差确定: $5 \times MDL$

来源GB/T 16886.7-2015附录B

GB/T 14233.1-2022: 配制1 μ g/mL~20 μ g/mL至少5个系列浓度

- 标准溶液
- 来源

购买有证标准物质

保存容器

选择带PTFE内衬垫的玻璃密封容器

保存期

EO: 通过稳定性研究来确定有效期，否则，所有的标准物宜在当天制备

ECH: 在冰箱温度贮存至少 14d 是稳定的，更长保存时间须经验证

工作标准液应当天配制

特殊要求

盛有标准溶液管瓶，其顶端空间应少于总体积的 10%

如果容量瓶需要暂时贮存，可将其倒置，倒置时标准溶液最稳定

稳定性接受要求可参考《中国药典》2020年版四部通则9101: 表2

- 样品运输与保存
- 尽量缩短从取出样品到开始浸提样品之间的时间

应将样品冷冻密封、运输和贮存。样品隔夜送达时应贮存于干冰中，容器在整个运输过程中、直至在实验室打开包装时应始终保持有干冰

直接从灭菌批产品中取样并立刻置于顶空瓶中，密封后送至实验室进行分析

可以浸提样品并将浸提液送到实验室进行分析。如果浸提液是水，运输中浸提液应始终保持 $<10^{\circ}\text{C}$

- 样品浸提
- 方法选择依据: 短期接触器械 ($\leq 24\text{h}$)、长期接触器械 (24h~30d) 推荐使用模拟使用浸提法

取样量

尽可能完整浸提整件样品

器械太大而不能完整浸提时,可能要选择几个有代表性的器械组件进行浸提

含有几种不同的材料，每一组分占样品总质量的比例宜与该组分总质量占被测器械总质量的比例一致

选择经评价证明是器械上残留含量最高的一个组分进行试验

浸提介质

一般用水作为浸提介质

浸提容器

具有 PTFE 衬垫的硅橡胶塞和 PTFE 薄膜的平底螺纹瓶

浸提体积

浸提液能浸没整件样品，且浸提容器的液面上空间应少于总体积的10%。

样品和浸提液的比率不应降低检测灵敏度，样品检出限不得超过接收限值要求

浸提时间

应大于或等于产品使用一次所用的最长时间，但不得少于1h

浸提温度

全部或部分与人体接触的器械，在 37°C (体温)下浸提，不与人体直接接触的器械，在 25°C (室温)下浸提

浸提液保存

将浸提液从样品中分离出来,密封于有 PTFE 衬垫的瓶中盖紧，其顶端空间应少于总体积的10%。

浸提液可在冰箱 ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) 中贮存。有效期和贮存时间应经验证

如果产品使用前需要进行预处理,浸提前也要经同样的预处理

- 极限浸提法
- 方法选择依据: 持久接触器械 ($> 30\text{d}$)，推荐使用极限浸提法

取样量

将与人体接触的EO相对残留量最高的部件，截为5mm长碎块，取1.0g放入20mL萃取容器中

浸提方式

准确加入5mL水，密封，在 60°C 平衡浸提40min后顶空进样

浸提次数

再次浸提测得环氧乙烷的量小于首次浸提测得值的 10%，或浸提到测得的累积残留量无显著性增加，即可结束浸提。

结果计算

每次浸提测得值的总和

参照GB/T 14233.1-2022

- 供试液测试
- 模拟使用浸提法

取适量的浸提液至顶空瓶中，恒温平衡处理后，取上部气体进样，经气相色谱仪分析测试

极限浸提法

样品经平衡浸提后，直接顶空进样

取样体积、顶空条件和气相色谱条件应与标准曲线绘制时一致

作者: 许遵洲、梁佩莹、郭翠红
审核: 陈丽华