



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0927—2014

聚氯乙烯医疗器械中邻苯二甲酸二 (2-乙基己基)酯(DEHP)溶出量测定指南

Guidance of determination for
di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices

2014-06-17 发布

2015-07-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发 布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本标准起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准主要起草人:孙光宇、秦冬立、李文静。

引 言

邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是聚氯乙烯(PVC)一次性使用医疗器械比较常用的增塑剂之一。它可以提高塑料的柔软性和耐寒性,降低软化温度,改善加工性能。

DEHP 及其他邻苯二甲酸酯类化合物对人体产生的潜在副作用在科学界已引起广泛讨论并引发争论。尽管 DEHP 的毒性及致畸、致癌作用已在实验动物身上得到了很好的证实,然而该化合物在人体中是否会产生同样的作用目前仍然是有争议的。

目前,DEHP 的人体允许接受限量已经有了研究结果,有关医疗器械中允许接受限量的国际标准正在制定中。器械在使用中病人所接受的 DEHP 的量与临床接触方式有关。因此本标准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,本标准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 DEHP 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/质谱仪联用法(GC/MS)、液相色谱/质谱仪联用法(LC-MS)、可见紫外分光光度法等。本标准以气相色谱/质谱仪联用法(GC/MS)和可见紫外分光光度法作为基本方法,并给出试验程序。

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标准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 DEHP 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 DEHP 是脂溶性的,当输注脂类药物、血液或血液成分时,宜进行 DEHP 溶出量试验,以确定 PVC 器械是否适合于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于用 DEHP 增塑的 PVC 器械输送时,可以采用本标准给出的方法作为评价内容之一。

聚氯乙烯医疗器械中邻苯二甲酸二 (2-乙基己基)酯(DEHP)溶出量测定指南

1 范围

本标准给出了在模拟实际使用条件下,以聚氯乙烯(PVC)为原料制成的医疗器械与临床使用液体接触后,增塑剂 DEHP 溶出量测定的化学分析方法。

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 本标准中的室温,如无特殊规定,应为 10℃~30℃。

3.2 本标准中试验用水应符合 GB/T 6682 的要求。

3.3 本标准中所用容器如无特殊规定,应为硅硼酸盐玻璃容器。

3.4 本标准中所涉及的量取,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 浸提液的制备原则

4.1 总则

对 PVC 材料制造的医疗器械中 DEHP 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。

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

对于接触血液或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 g/mL~0.937 8 g/mL(20℃,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(注射体积、滴速等)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。

注:乙醇水混合液作为浸提溶剂的试验一般可作为血路器具 DEHP 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,除非产品标准中另有规定,可考虑采用人体血液或血液成分作为浸提液进行进一步试验(见 4.2.2)。

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

对于接触血液或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),可用含有一定量肝素及 EDTA 盐等抗凝的血液或血液成分在模拟临床使用条件下制备浸提液。

4.3 以氯化钠注射液和/或葡萄糖注射液稀释脂类药物作为浸提溶剂制备浸提液

临床最常用的药物输注载体为氯化钠注射液和葡萄糖注射液,当器械(如输液器、延长管)预期用于输注以它们作为载体配制的输注液体时,一般可考虑采用临床实际所输注液体作为浸提溶剂,使其与临床使用(注射体积、滴速等)相同的方式和条件进行浸提(可采用经论述的代表临床最不利的一种实际输注液体及浸提方式和条件),也可采用经过论证的其他替代液作为浸提溶剂,然后取部分浸提液作为试验液。

4.4 以其他浸提溶剂制备浸提液

当器械预期在临床使用中接触 4.2 和 4.3 以外的其他介质时,如营养物质或其他体液,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 气相色谱/质谱仪联用法(GC/MS)测定 DEHP 溶出量

5.1 原理

采用气相色谱/质谱法(GC/MS)总离子流色谱图(TIC)扫描方式,根据 DEHP 标准溶液中 DEHP 的保留时间、特征离子以及特征离子丰度比对样品液中的 DEHP 进行定性;配制 DEHP 工作标准溶液,采用气相色谱/质谱法(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 DEHP 进行定量。

5.2 试剂

5.2.1 乙醇:分析纯。

5.2.2 正己烷:色谱纯。

5.2.3 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)标准品:纯度不低于 99.0%,CAS 号:117-81-7。

5.3 仪器和设备

5.3.1 气相色谱质谱联用仪(GC/MS)。

5.3.2 真空干燥箱。

5.4 工作标准溶液

5.4.1 取 DEHP 标准品约 20 mg,精密称定(精确到 0.1 mg),用正己烷稀释至 10 mL,得到浓度约为 2 000 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液(2 $^{\circ}\text{C}$ ~10 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中贮存,有效期 1 个月)。

5.4.2 取上述标准储备液,以正己烷为溶剂,采用逐级稀释法,配制至少 5 个浓度在 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ~200 $\mu\text{g/mL}$ 范围的工作标准溶液(2 $^{\circ}\text{C}$ ~10 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中贮存,有效期 1 个月)。

5.5 样品浸提液的预处理

5.5.1 血液接触器械浸提液的预处理

5.5.1.1 以乙醇/水混合液作为浸提溶剂的浸提液

取一定体积 4.2.1 制备的浸提液在 50℃ 下真空干燥。干燥完全后,冷却至室温,然后加入等体积的正己烷,涡旋溶解 1 min,得到检验液。

5.5.1.2 以血液或血液成分作为浸提溶剂的浸提液

取 0.5 mL 4.2.2 制备的浸提液置离心管中,加入 2 mL 正己烷溶剂,涡旋混合萃取 1 min,3 000 转/min 离心 10 min,取上清液作为检验液。

5.5.2 以氯化钠注射液和/或葡萄糖注射液稀释输注药物作为浸提溶剂的浸提液

取一定体积 4.3 制备的浸提液在 50℃ 下真空干燥。干燥完全后,冷却至室温,然后加入等体积的正己烷,用涡旋混合器涡旋溶解约 1 min,静置,取上清液作为检验液。

注:由于临床输注药物种类繁多,当参照 5.6 所给条件进行 DEHP 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应对 DEHP 的测定产生干扰,在测得 DEHP 溶出浓度附近的回收率等。

5.5.3 其他浸提溶剂的浸提液

应根据所选用的浸提溶剂,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。

5.6 气相色谱/质谱条件(推荐)

色谱柱:HP-5MS 石英毛细管柱 30 m×0.25 mm×0.25 μm。

柱温:150℃ 保持 0.5 min,然后以 20℃/min 的速度升温至 280℃,保持 7 min。

进样口温度:280℃。

EI 离子源温度:230℃。

四级杆温度:150℃。

辅助加热温度:280℃。

电子能量:70 eV。

进样体积:1 μL。

分流比:5:1。

载气:氮气,纯度≥99.999%;流量:1.5 mL/min。

测定方式:全扫描总离子图(TIC)定性,选择离子检测(SIM)定量。

5.7 测定及结果分析

5.7.1 定性分析

通过测定 DEHP 标准溶液,可以确定 DEHP 色谱峰在当前气质条件下的保留时间(单位为分钟,示例见图 1)和 DEHP 特征离子(这些特征离子应包括 $m/z=70$ 、83、104、112、149、167 和 279)以及特征离子的丰度比(示例见图 2)。样品液检出的色谱峰(示例见图 3)与标准溶液色谱峰的保留时间一致,并且样品扣除背景的质谱图中 DEHP 的全部特征离子均出现(示例见图 4),且丰度比与标准溶液中 DEHP 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,允许有±15%的偏差;相对丰度<20%,允许±20%偏差,则可判断样品中 DEHP 的存在。

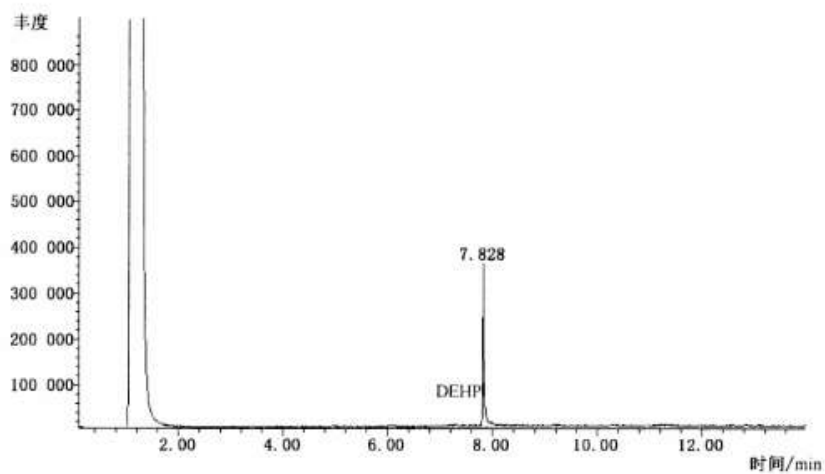


图 1 DEHP 标准溶液总离子流(TIC)色谱图示例

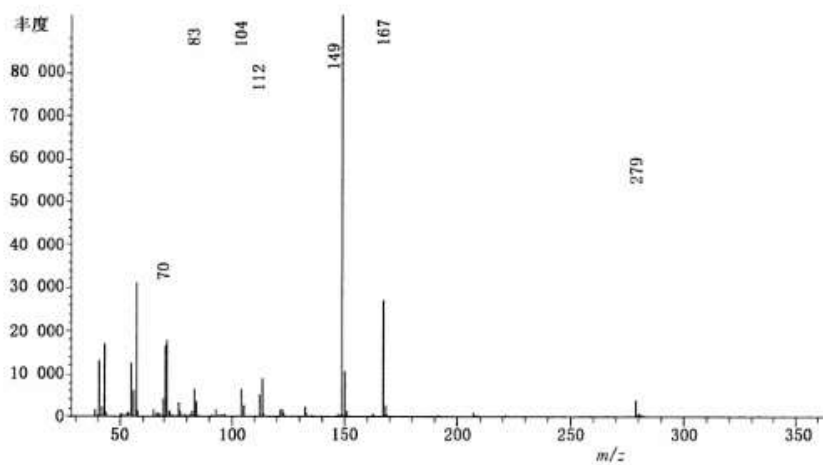


图 2 DEHP 标准溶液全扫描质谱图示例

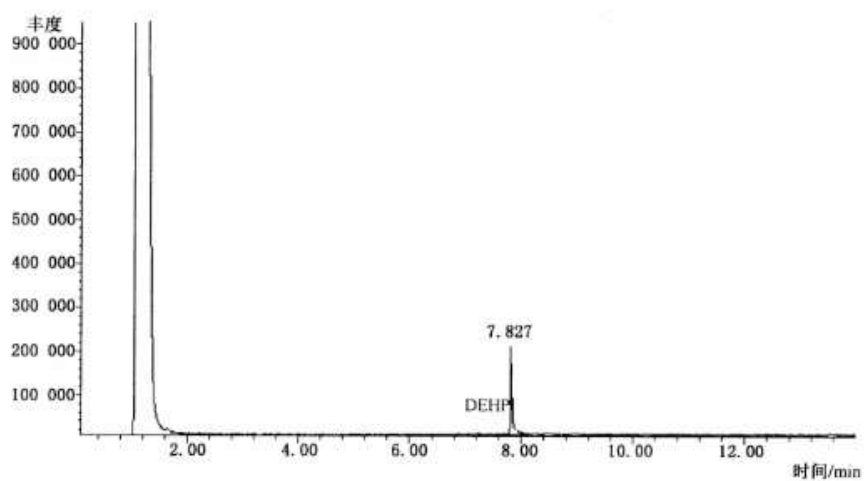


图 3 样品液总离子流(TIC)色谱图示例

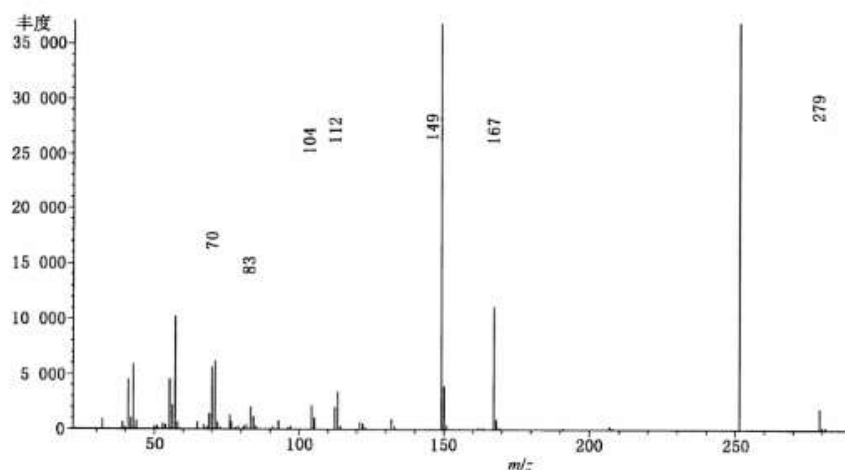


图4 样品液全扫描质谱图示例

5.7.2 定量分析

采用外标法,选择 DEHP 的定量选择离子为 $m/z=149$,在气相色谱/质谱仪的 SIM 扫描模式下,分别对工作标准溶液(5.4.2)和按 5.5 方法处理后的样品液进行分析,建立工作标准曲线及回归方程,并计算样品浸提液中 DEHP 的含量。

6 紫外法测定 DEHP 溶出量

6.1 原理

配制 DEHP 工作标准溶液,采用紫外分光光度法,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 DEHP 进行定量。

注:本法仅适用于以乙醇水混合液作为浸提溶剂制得的样品液。当产品组件中含其他非 PVC 材料时,可能会对测定产生干扰。

6.2 工作标准溶液配制

6.2.1 用液体比重天平(或精度相当的设备)配制密度为 $0.805\,0\,\text{g/mL}\sim 0.812\,3\,\text{g/mL}$ ($20\,^{\circ}\text{C}$) 的乙醇溶液。

6.2.2 取 DEHP 标准品约 $1\,\text{g}$ (精确到 $0.1\,\text{mg}$),用乙醇溶液(密度 $0.805\,0\,\text{g/mL}\sim 0.812\,3\,\text{g/mL}$)稀释至 $100\,\text{mL}$,得到浓度为 $10\,000\,\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液。

6.2.3 用乙醇溶液(密度 $0.805\,0\,\text{g/mL}\sim 0.812\,3\,\text{g/mL}$)作溶剂,配制至少 5 个浓度在 $10\,\mu\text{g/mL}\sim 100\,\mu\text{g/mL}$ 范围的工作标准溶液。

6.3 测定及结果计算

6.3.1 在 $272\,\text{nm}$ 处,用浸提溶剂(见 4.2.1)作为参照液,测量标准溶液的吸光度值,得到工作曲线和回归方程。

6.3.2 取按 4.2 制备的浸提液,在 $272\,\text{nm}$ 处测得样品液吸光度值,通过回归方程计算出 DEHP 的含量。

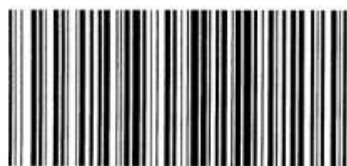
中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
聚 氯 乙 烯 医 疗 器 械 中 邻 苯 二 甲 酸 二
(2-乙 基 己 基) 酯 (DEHP) 溶 出 量 测 定 指 南
YY/T 0927—2014

*
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)64275323 发 行 中 心: (010)51780235
读 者 服 务 部: (010)68523946
中 国 标 准 出 版 社 泰 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 10 千 字
2014 年 12 月 第 一 版 2014 年 12 月 第 一 次 印 刷

*
书 号: 155066 • 2-27570 定 价 18.00 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 0927-2014