



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1550.2—2019

一次性使用输液器具与药物相容性研究指南 第2部分：可沥滤物研究 已知物

Guidance of study on the compatibility of infusion equipments and pharmaceutical products—Part 2: Leachable known—Substance

2019-07-24 发布

2020-08-01 实施

国家药品监督管理局 发布



前 言

YY/T 1550《一次性使用输液器具与药物相容性研究指南》已经或计划发布以下部分：

- 第1部分：药物吸附研究；
- 第2部分：可沥滤物研究 已知物；
- 第3部分：可沥滤物研究 未知物。

本部分为 YY/T 1550 的第2部分。

本部分按照 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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本部分由山东省医疗器械产品质量检验中心负责起草,苏州百特医疗用品有限公司参加起草。

本部分主要起草人：沈永、骆红宇、刘娟华、许凯、陈方。

引 言

医疗器械的可沥滤物(leachable substance)是指在临床使用过程中,从医疗器械中释放出的化学物质的统称。可沥滤物研究一般用于毒理学风险评定,除此之外某些可沥滤物可能引起拟输注药物特性的变化,因此,在进行可沥滤物研究时首先要对浸提液的外观等特性进行考察。

本部分的已知可沥滤物系指一次性输注器具产品原材料及生产过程引入或添加的物质,在临床使用过程可能会溶解到药液中,如PVC输液器中的增塑剂、避光输液器中着色剂。对于可沥滤物中已知物的确立可以通过以下方式获得:

- 1) 配方信息、加工助剂信息、灭菌剂(如有)等信息;
- 2) 相关接触途径接触性质的文献研究。

由于一次性输注器具和拟输注的药品种类繁多,且不同输注器械在临床的应用情况有很大的差异,因此对于无法按照临床使用情况制备检验液的样品,可以使用模拟浸提或极限浸提用于可沥滤物中已知物的研究。因可沥滤物种类繁多,本部分不可能给出一种适用于全部可沥滤物的分析方法。目前,常用的分析方法主要包括HPLC、LC-MS、GC-MS、GC-AAS和ICP-MS法,前四种方法主要用于评价有机可沥滤物,后两种方法主要用于无机迁移物,尤其是金属元素的定性、定量。在可沥滤物中的已知物研究时,选择的方法学应经过全面的方法学验证,包括准确度、精密度、专属性、检测限、定量限、线性及范围和耐用性等。

一次性使用输液器具与药物相容性研究指南

第2部分：可沥滤物研究 已知物

1 范围

YY/T 1550 的本部分给出了在临床输注条件下或模拟临床实际输注条件下，一次性使用输液器具与药物接触过程中可沥滤物中已知物的研究方法。

本部分适用于特定输液器具与拟输注的药物或经论证所选择的模拟溶剂进行的已知可沥滤物研究。

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 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料
中华人民共和国药典 2015年版

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

可沥滤物 leachable substance

某一医疗器械或材料在临床使用过程中能释放出的物质。

[GB/T 16886.12—2017, 定义 3.10]

3.2

可浸提物 extractables

某一医疗器械或材料用浸提溶剂和/或在至少与预期临床使用相同的严格的条件下浸提时，能释放出的物质。

3.3

模拟浸提 simulated-use extraction

通过评价在常规使用某一器械过程中，病人或使用接受可沥滤物质水平而使用的一种模拟产品使用的浸提方法。

注：由分析实验室确认并证实模拟使用浸提是在对预期使用提供最大挑战的条件下进行的。模拟产品使用的方法是，在考虑了器械所接触的组织、接触温度和接触时间，假定为最严的可能接触分类。

3.4

极限浸提 exhaustive extraction

随后的浸提至浸提液中的可浸提物质的量小于第一次浸提液中10%检出量的浸提。

注：对残留量完全回收是不可能的，所以用极限浸提的定义。

4 试验方法

4.1 浸提液的制备

4.1.1 总则

拟输注的药物是最佳的提取溶剂,但是输注器具和拟输注的药品种类繁多,且不同输注器械在临床的应用情况有很大的差异。因此对于无法按照临床使用情况制备检验液的样品如中心静脉导管,或者药品中某些成分对已知可沥滤物分析存在干扰时,可以使用模拟浸提或极限浸提等研究方式。无论采取何种浸提液制备方法,均需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。

4.1.2 浸提液制备的方法

4.1.2.1 使用药物制备浸提液

取拟研究器械及药物,按药物使用说明书或临床调研给出的常用输注方式进行浸提液制备。制备参数需考虑给药剂量、输注载体(如氯化钠注射液、葡萄糖注射液等)、稀释方式、输注方式(如重力式滴注、输注泵给药、从注射件给入)、输注速度、输注温度。如需要,采用临床适用的输注载体,配制符合临床实际的药物输注液体3份。其中2份输注液体通过输注器具,按药物使用说明书或临床调研给出的常用输注方式进行输注,收集流出液,作为供试品溶液。另一份配制好的药物输注液体置相同条件下贮存相同时间,作为药物对照组溶液。

4.1.2.2 使用替代溶剂制备浸提液

若进行模拟浸提应综合考虑该医疗器械在临床实际使用中参数条件,如时间、温度、作用方式等。首先应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。模拟溶剂的选择应综合考虑拟研究器械在临床上接触药物的极性和酸碱度等其他特性。

4.2 已知物可沥滤物研究

4.2.1 方法学考察项目

4.2.1.1 概述

宜采用经确认的试验方法对可沥滤物中的已知物进行测定,一般可优先考虑国家标准或者行业标准推荐的方法或者经同行评议的测定方法,目前常用的分析方法主要包括 HPLC、LC-MS、GC-MS、GC-AAS 和 ICP-MS 法,前四种方法主要用于评价有机可沥滤物,后两种方法主要用于无机迁移物,尤其是金属元素的定性、定量。

4.2.1.2 专属性

药物制剂中的辅料、有关物质、浸提液制备时的输注载体、输注器具中潜在溶出物可能对待测物溶出量测定产生干扰,宜采用适宜的方法对专属性进行验证。

4.2.1.3 线性范围

线性是指在设计的范围内,测定响应值与样品中被测物浓度呈比例关系的程度。范围是指分析方法能达到一定的精密度、准确度和线性要求时的高低浓度或量的区间。选择的方法应保证待测样品中的浓度在其线性范围内,同时范围的设定应考虑毒理学评估数值,建议至少用5个浓度。

4.2.1.4 检测限

检测限是指样品中被测物能被检测出的最低量,方法的检出限应满足待测物的毒理学评估数值要求。应采用适宜的方法考察检测限,应满足其毒理学评估数值要求,评估方法宜按《中华人民共和国药典》(2015年版 四部 9101)进行。

4.2.1.5 定量限

定量限是指样品中被测物能被定量测定的最低量,其测定结果应符合准确度和精密度的要求。应采用适宜的方法考察定量限,评估方法宜按《中华人民共和国药典》(2015年版 四部 9101)进行。

4.2.1.6 精密度

宜采用适宜的方法考察拟采用含量测定方法的精密度,评估方法宜按《中华人民共和国药典》(2015年版 四部 9101)进行。

4.2.1.7 准确度

宜采用适宜的方法验证结果的准确度,如加标回收率试验,在没有被测物质的空白样品基质中加入定量的标准物质,按样品的处理步骤分析得到的结果与理论值的比值。若采用加标回收率试验,加标样品的浓度应覆盖线性范围的高中低浓度。

4.2.2 样品测定

取标准对照溶液和按照 4.1.2 制备的供试品溶液及药物对照组溶液,按经 4.2.1 方法学考察确认的含量测定方法进行测定,记录相应的响应信号值。

4.2.3 结果计算

根据标准对照的浓度和相应的响应信号值拟合标准线性方程,将被测物响应信号值带入线性方程。计算可沥滤物中被测物的浓度,进而计算出该种物质在一整套样品中的溶出量。

5 研究报告内容

研究报告应包含但不限于下述内容:

- a) 研究报告应至少包括的信息:
 - 1) 药物及输注器具来源、批号等相关信息;
 - 2) 一次性使用输注器具的添加剂、加工助剂及灭菌剂等信息。
 - b) 详细的实验过程叙述及实验结果,包括方法学考察的方案论述及实验结果和结论;
 - c) 可沥滤物研究的结果及讨论;
 - d) 研究的参考文献。
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
一次性使用输液器具与药物相容性研究指南
第 2 部分：可沥滤物研究 已知物
YY/T 1550.2—2019

*

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

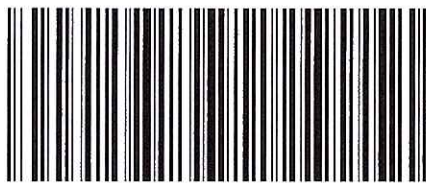
*

开本 880×1230 1/16 印张 0.5 字数 10 千字
2019 年 8 月第一版 2019 年 8 月第一次印刷

*

书号：155066·2-34358 定价 16.00 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 1550.2—2019