



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1550.3—2024

一次性使用输液器具与药物相容性研究 指南 第3部分：可沥滤物研究 未知物

Guidance of study on the compatibility of infusion equipments and pharmaceutical
products—Part 3: Leachable study—Unknown substance

2024-07-08 发布

2025-07-20 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 III

引言 IV

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 通则 2

5 试验方法 2

 5.1 浸提液的制备 2

 5.2 未知可沥滤物表征 3

 5.3 样品测定 4

 5.4 结果计算 4

6 研究报告内容 4

参考文献..... 5

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。

本文件是 YY/T 1550《一次性使用输液器具与药物相容性研究指南》的第3部分。YY/T 1550 已经发布了以下部分：

- 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。

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、苏州百特医疗用品有限公司、山东中保康医疗器具有限公司。

本文件主要起草人：张敏、骆红宇、沈永、刘洪英、吕沙沙、刘敏、陈方、刘莉莉。

引 言

医疗器械的化学表征一般包括确定产品的组成成分研究(如产品结构、成分、理化特性等)、浸提研究(extractable study)、可沥滤物研究(leachable study)等,可沥滤物研究是医疗器械化学表征的重要内容。可沥滤物(leachables)是指医疗器械或材料在临床使用过程中释放出的物质的统称,一般包括灭菌残留剂、工艺残留物、降解产物以及材料中的单体及添加剂(包括稳定剂、抗氧化剂、增塑剂、着色剂等)等。按照可沥滤物研究体系不同,可分为根据相关信息识别的已知可沥滤物(target leachables)和根据未知物研究体系鉴别的未知可沥滤物(unspecified or unknown leachables)。

开展未知可沥滤物研究可用于识别潜在的已知可沥滤物,也可以用于支持生物学评价。制造商基于输液器具临床使用的风险,综合评定开展未知可沥滤物研究的必要性。本文件提供了一次性使用输液器具与药物相容性研究时开展未知可沥滤物研究的一般要求,并不代表开展未知可沥滤物研究是必要流程。

未知可沥滤物研究一般需要考虑有机物和无机物,其中有机物根据其挥发性定性地分为三类:挥发性有机物(VOC)、半挥发性有机物(SVOC)和非挥发性有机物(NVOC)。尽管同一种化学物质通常能够采用多种技术检测,但用于筛选上述三类有机可沥滤物的分析技术各不相同。未知可沥滤物的分析方法不同于已知物研究,选择的未知物分析系统宜参照 GB/T 16886.18—2022 开展适宜的方法学验证。

YY/T 1550《一次性使用输液器具与药物相容性研究指南》拟由三个部分构成。

- 第1部分:药物吸附研究。目的在于确立模拟临床输液条件下或临床输液条件下,一次性使用输液器具与药物接触过程中对药物吸附的研究方法。
- 第2部分:可沥滤物研究已知物。目的在于确立模拟临床输液条件下或临床输液条件下,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。
- 第3部分:可沥滤物研究未知物。目的在于确立模拟临床输液条件下或临床输液条件下,一次性使用输液器具与药物接触过程中可沥滤物中未知物的研究方法。

一次性使用输液器具与药物相容性研究 指南 第3部分:可沥滤物研究 未知物

1 范围

本文件描述了在模拟临床输液条件下或临床输液条件下,一次性使用输液器具与药物接触过程中可沥滤物中未知物的研究方法。

本文件适用于需要开展未知可沥滤物研究的特定输液器具,需要时,与经论证的药物替代溶剂或拟输液的药物,开展未知可沥滤物研究。其他输注器具如需评价时,参考使用。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

分析评价阈值 analytical evaluation threshold; AET

阈值,当低于该阈值时,分析人员无需为了潜在的毒理学评估而对可浸提物或可沥滤物进行定性、定量或报告。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.2]

3.2

筛选分析方法 analytical screening method

一种旨在发现、定性和半定量估计试验样品中浓度超过既定报告阈值(如 AET)的所有相关分析物的方法。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.4]

3.3

定性 identification

为有机化合物赋予分子结构和化学名称,为无机化合物赋予组成元素或视情况赋予分子结构及其化学名称的过程。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.19]

3.4

定量 quantification

确定样品中分析物浓度的过程。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.30]

3.5

半定量分析 semi-quantitative analysis

通过使用一种或多种替代物质的响应来提供分析物的浓度,并且需要特别说明分析物和替代物相对响应的分析方法。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.32]

3.6

安全性关注阈值 safety concern threshold;SCT

阈值,当低于该阈值时,可沥滤物(或可浸提物作为可能的可沥滤物)的剂量极低,以至于因致癌和非致癌毒性反应而产生的安全性影响可忽略不计。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.34]

3.7

毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern;TTC

成分的接触水平,低于该接触水平时对人体健康无明显风险。

[来源:GB/T 16886.18—2022,3.39]

4 通则

在一次性使用输液器具与药物相容性研究中,未知可沥滤物研究的目的是生成可沥滤物谱,以识别具有潜在风险的已知可沥滤物。由于输液器具在临床使用过程中接触药物的多样性,很多药物处方及其有关物质的复杂性会不利于后续未知可沥滤物的定性定量分析,因此未知可沥滤物研究应优先选择替代溶剂进行可浸提物研究以获取可浸提物谱,该谱至少与器械的可沥滤物谱一样全面。可浸提物谱是对可沥滤物谱的过高估计,尤其是对可沥滤物浓度的过高估计,为毒理学风险评估提供了保守的边际。但是,过于严苛的浸提条件可能导致可浸提物谱发生变化,因此应注意限制过高估计的程度。

当所研究的临床输注药物处方比较单一,且药物及其有关物质预计对分析影响较小,也可在实验室条件下直接采用药物浸提获取可沥滤物液,并直接利用筛选分析方法进行可沥滤物研究。

开展未知可沥滤物研究可用于识别潜在的已知可沥滤物,也可用于支持生物学评价。本文件提供了一次性使用输液器具与药物相容性研究时开展未知可沥滤物研究的一般要求,并不代表开展未知可沥滤物研究是必要流程。

5 试验方法

5.1 浸提液的制备

5.1.1 使用替代溶剂制备浸提液

应综合考虑该医疗器械在临床实际使用中的参数条件,如时间、温度、作用方式等。制备方法应进行论证,以证明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。替代溶剂的选择需综合考虑拟研究器械在临床上所接触药物的极性和酸碱度等特性。浸提溶剂需制备三份,其中两份按照经论证的浸提方式制备浸提液,另一份置相同条件下贮存相同时间作为对照组溶液。

5.1.2 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液方式进行浸提液制备。制备参数需考虑给药剂量、输液载体(如氯化钠注射液、葡萄糖注射液等)、稀释方式、输液方式(如重力式滴注、输液泵给药、从注射件给入)、输液速度、输液温度。如需要,采用临床适用的输液载体,配制符合临床实际的药物输注液体三份,其中两份通过输液器具、按药物使用说明书或临床调研给出的常用输液方式制备浸提液,另一份置相同条件下贮存相同时间作为对照组溶液。

注:鉴于一般情况下药物处方中原料药和辅料及其杂质对未知物分析体系的潜在影响,浸提液的制备通常采用替代溶剂法。对于简单处方药物,如拟采用药物制剂直接制备浸提液,宜慎重考虑和论述药物制剂本身对未知物分析体系带来的干扰,以及某些情况下,来自输液载体包装系统的潜在干扰。

5.2 未知可沥滤物表征

5.2.1 概述

未知可沥滤物的表征需同时考虑有机物和无机物,未知可沥滤物表征与已知可沥滤物(目标可沥滤物)测定相比,最大不同之处在于一套可靠的未知物分析体系(即筛选分析方法)的建立。

未知物分析体系为多种分析技术联合、同时采用未知物扫描模式以实现未知物发现的体系。分析体系需在现有技术水平上,符合毒理学风险评估原则下,保证对浸提物的可靠发现、鉴别和定量,即分析体系需保证具有足够的灵敏度和分离各种潜在可沥滤物的能力,同时可完成未知物的半定量。

未知物分析体系的建立需要考虑系统适用性、方法学考察、定性和定量研究等方面,其中系统适用性是开发、建立未知物分析体系的重点。

5.2.2 AET 的建立

进行未知可沥滤物分析前应确定并论证 AET,AET 最好来源于基于安全性的阈值(如 TTC)。

从基于剂量的阈值(例如 TTC)到基于浓度的阈值(AET)的转换,所需输入包括:

- a) 医疗器械临床使用的频率和持续时间;
- b) 用于产生可浸提物谱的各种浸提条件;
- c) 分析方法的不确定度。

AET 按公式(1)计算:

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF} \dots\dots\dots (1)$$

式中:

A ——为了生成浸提液而浸提的医疗器械的数量;

B ——浸提液的体积,单位为毫升(mL);

C ——医疗器械的临床接触量(用户在正常临床实践中,一天内接触的器械数量);

DBT——基于剂量的阈值(例如,TTC 或 SCT 在选择可支持风险评估的特定阈值时,宜咨询毒理学家),单位为微克每天($\mu\text{g}/\text{d}$);

UF ——不确定因子,可用来解释用于估算浸提液中可浸提物浓度的筛选方法的分析不确定度。对于 GC/MS 系统,通常可以直接采用 2 作为 UF 值;对于 LC/MS 系统,由于浸提物之间的响应因子差异较大,通常考虑采用这一组参考物质单位浓度的响应值差异来评估 AET。

此外,个别金属元素的每日允许暴露量(PDE)虽然已建立,但适用于所有金属的基于剂量的阈值(DBT)尚未建立。因此,AET 仅适用于有机可浸提物或可沥滤物的研究。金属元素等无机物的阈值宜参考相关 TTC、PDE 等数据,结合医疗器械的临床接触量来进行计算。

5.2.3 系统适用性考察

系统适用性宜参照 GB/T 16886.18—2022 进行考察,以确定分析系统和参数是否适合于研究体系,试验中可采用经论证和确认的替代化合物,对建立和确认组成未知物分析体系的每种分析技术进行系统适用性验证。系统适用性验证考虑的重点包括但不限于以下内容。

- a) 灵敏度,分析方法的定量限应小于或等于 AET。验证中应对选择的替代参考物质分别评价,定量限的具体评价方法可参照相关分析方法学标准,尽可能确保所有物质的定量限均小于 AET。
- b) 特异性,即在样品中存在其他可预期成分的情况下,能够明确评估分析物的能力;评价方法对

特定浓度下的一组替代参考物质进行分析,评价系统对这组物质的分离能力。

5.3 样品测定

取标准对照溶液(或采用一种或多种分析替代物制成的溶液)和按 5.1 制备的浸提液及对照组溶液,按照经 5.2 方法学确认的未知可沥滤物表征方法进行测定,记录相应的响应信号值,对超过 AET 的物质进行定性和半定量/定量分析。

5.4 结果计算

根据标准对照溶液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代入线性方程。计算可沥滤物中被测物的浓度,进而计算出该物质在一整套样品中的溶出量。

6 研究报告内容

研究报告应包含但不限于下述内容:

- a) 研究报告至少包括的信息:
 - 1) 药物(或替代溶剂)及输液器具来源、批号等相关信息,
 - 2) 一次性使用输液器具的添加剂(如可能)、加工助剂及灭菌剂等信息,
 - 3) 适用时,输液器具和所研究药物的相关临床使用信息;
- b) 浸提条件及论证信息(例如,浸提介质的选择、浸提持续时间和周期、浸提温度等);
- c) 系统适用性测试及其结果的文件记录;
- d) 报告阈值(如 AET)的值及其论证;
- e) 生成的定性数据(例如,可浸提物的特性,包括对定性流程的描述);
- f) 生成的定量数据(例如,可浸提物的浓度,包括对定量流程的描述);
- g) 详细的试验过程叙述及试验结果;
- h) 研究的参考文献。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.18—2022 医疗器械生物学评价 第 18 部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征
-