



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

外科植入物聚乳酸材料中丙交酯单体含量 检测

Determination of lactide monomer residual in Poly (lactide) for Surgical implant

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 通则	1
4 方法提要	1
5 试验方法	1
6 结果处理	4
7 分析结果的表达	4
8 重复性	5
附录 A（规范性附录） 气相色谱的适应性要求	6

征求意见稿

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。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC 110）归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

征求意见稿

外科植入物聚乳酸材料中丙交酯单体含量检测

1 范围

本标准规定了外科植入物聚乳酸材料中丙交酯单体残留的检测方法。

本标准适用于能被二氯甲烷和三氯甲烷完全溶解的聚乳酸材料。本标准所述的聚D, L-丙交酯均聚物是指无定形的（即无结晶性）、由内消旋丙交酯或等摩尔的D-丙交酯和L-丙交酯（外消旋）聚合而成。

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，仅所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 8170 数值修约规则与极限数值的表示和判定
中国药典2015年版四部 0521 气相色谱法

3 通则

本标准中的室温，如无特殊规定，应为10℃~30℃

本标准中所用容器如无特殊规定，应为硅硼酸盐玻璃容器。

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，或者移液器量取。

4 方法提要

聚乳酸材料（以下简称PLA）是由丙交酯单体的开环聚合而成，其反应过程是可逆反应。使用三氯甲烷或二氯甲烷作为溶剂完全溶解样品，加入内标后，利用沉淀剂使PLA从溶液中完全析出，而内标物质、丙交酯单体保留在溶液中，离心后取上清液使用气相色谱仪-氢火焰离子检测器（FID）进行测试，从而排除PLA降解对丙交酯含量测试的干扰。

5 试验方法

5.1 试剂与材料

5.1.1 标准品的选择：根据实际样品选择合适的单体（L-丙交酯或者D, L-丙交酯）标准品，纯度应 $\geq 98\%$ 。

5.1.2 内标物质：2, 6-二甲基- γ -吡喃酮以及其它合适的内标物质，纯度应 $\geq 99\%$ 。

5.1.3 溶剂：二氯甲烷/三氯甲烷（色谱纯）丙酮（色谱纯）

5.1.4 沉淀剂（丙酮和环己烷）：丙酮和环己烷以3:16的体积比加入到烧杯中，用玻璃棒混合均匀即可。（根据实际用量情况，配制相应体积的混合液）

5.1.5 氮气：纯度大于99.95%（V/V）。

5.1.6 氢气：纯度大于99.95%（V/V）。

5.1.7 空气：经硅胶、分子筛充分干燥和净化。

注：5.1.4中沉淀剂可以选择其它可以满足沉淀聚乳酸要求的不良溶剂或者混合不良溶剂。

5.2 仪器与设备

5.2.1 气相色谱仪：配备氢火焰离子检测器（FID），附带柱加热炉，温度调节器，进样室加热器，检测器加热器以及相应的温度调节器，放大器等，推荐配备自动进样器；

5.2.2 台式高速离心机；

5.2.3 电子天平（十万分之一天平或者百万分之一天平）

5.2.4 色谱柱：典型色谱柱及操作条件见表1，或者在进行方法学验证的基础上，其他可以满足系统适用性要求的色谱柱，

5.2.5 涡旋振荡器

5.2.6 各个规格玻璃容量瓶

5.2.7 15mL 玻璃离心管

5.2.8 0.22 μ m 有机相过滤头

表1 典型色谱柱及操作条件

典型色谱柱	HP-5 30m*0.25m*0.25 μ m
标准品	D,L-丙交酯纯度标准物质 99.7%
内标	2,6-二甲基- γ -吡喃酮 纯度 \geq 99.0%
溶剂	二氯甲烷（色谱级）
沉淀剂	丙酮和环己烷混合液（3:16 体积比，色谱级）
典型仪器操作条件	进样室温度：240 $^{\circ}$ C 检测器温度：300 $^{\circ}$ C 柱流速：1.0mL/min 进样方式：自动进样器或者手动进样；进样量：3 μ L 分流比：10:1 尾吹气：25mL/min，氢气流量：40mL/min 空气流量：400mL/min。 柱温：初始温度 50 $^{\circ}$ C，保温 0min；以 15 $^{\circ}$ C/min 升温至 200 $^{\circ}$ C，保温 2min；以 20 $^{\circ}$ C/min 升温至 250 $^{\circ}$ C，保温 1.5min。

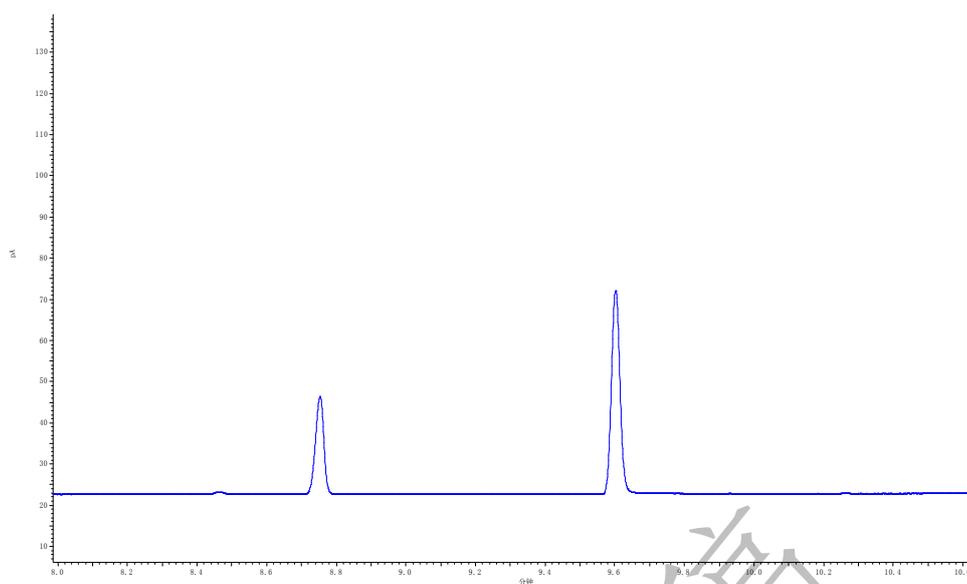


图1 丙交酯单体和内标（2, 6-二甲基- γ -吡喃酮）在 HP-5 色谱柱上的典型色谱图

5.3 分析步骤

5.3.1 系统适应性

气相色谱系统应满足《中国药典》2015年版四部中规定的系统适应性要求，详见附录A。

5.3.2 标准溶液的制备

5.3.2.1 丙交酯及内标物储备液的配制：

将丙交酯标准品在常温下放置2h，待温度恒定后，精密称取 $50\text{mg} \pm 0.01\text{mg}$ 的丙交酯标准品到50mL容量瓶中，用二氯甲烷溶解并定容，得到浓度为 $1000\mu\text{g}/\text{mL}$ 的丙交酯储备液；

精密称取 $10\text{mg} \pm 0.01\text{mg}$ 的2, 6-二甲基- γ -吡喃酮(内标物)到50mL容量瓶中，用二氯甲烷溶解并定容，得到浓度为 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 的内标储备液。

5.3.2.2 标准曲线溶液的配制：

从丙交酯储备液中分别准确移取不同体积分别转移至各10mL容量瓶1中（典型的标准曲线配置步骤详见表2）。之后，再各加入2 mL的 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 内标物母液，用二氯甲烷定容，得到一系列丙交酯中间工作液。

从一系列丙交酯中间工作液中分别精确移取0.5mL到10mL容量瓶2中，再用丙酮和环己烷混合液定容，混匀后得浓度范围为（ $0.5\mu\text{g}/\text{mL} \sim 10\mu\text{g}/\text{mL}$ ）丙交酯标准曲线溶液。

各取一定量的丙交酯标准曲线标准溶液转移至进样小瓶中，使用气相色谱仪进行测试。最后，以丙交酯标准溶液的含量与内标物含量的比值为横坐标，以丙交酯标准溶液响应值与内标物响应值的比值为纵坐标，绘制标准曲线，计算标准曲线的回归方程和决定系数 r^2 ，要求标准曲线的决定系数 $r^2 > 0.995$ 。

表2 典型的标准曲线配置步骤

标准曲线	丙交酯母液		内标体积 mL	容量瓶 1	得到中间工作溶液浓度 μg/mL	容量瓶 2	最终标准曲线溶液浓度 μg/mL
	丙交酯母液浓度	移取溶液体积 μL					
Std 1	1000 μg/mL	100	2mL (200 μg/mL 的 2,6-二甲基-γ-吡喃酮溶液)	以二氯甲烷作溶剂定容至 10mL	10	分别转移 0.5mL 至各 10mL 容量瓶 2 中, 加入混合液 (丙酮和环己烷) 作溶剂	0.5
Std 2		200			20		1
Std 3		400			40		2
Std 4		800			80		4
Std 5		1200			120		6
Std 6		2000			200		10

5.3.3 试样前处理

将样品冷却到常温, 精密称取质量为50mg的试样, 放入到10 mL的容量瓶1中, 加入浓度为200 μg/mL的内标物溶液2 mL, 再用二氯甲烷定容、摇匀, 确保样品完全溶解。

精确量取容量瓶1中的溶液0.5 mL于10mL容量瓶2中, 用丙酮和环己烷混合液定容, 混匀后静置5 min左右, 使聚乳酸沉淀, 将容量瓶2中溶液转移至玻璃离心管中, 1000 RPM的转速离心5 min, 用注射器取一定量的上清液, 使用0.22 μm的有机过滤头过滤后至进样小瓶中, 使用气相色谱仪进行测试, 根据标准曲线计算丙交酯含量。

注: 5.3中的二氯甲烷可用三氯甲烷或者其他合适的溶剂代替。

5.3.4 平行试验

按5.3.3步骤对同一试样进行平行试验。

5.3.5 空白试验

除不称取试样外, 均按5.3.3步骤进行试验。

6 结果处理

试样中丙交酯的含量按式(1)进行计算。

$$X = \frac{C \times DF \times V}{m \times 1000} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中:

X ——试样中丙交酯质量分数;

C ——试样中通过标准曲线测定丙交酯浓度, 单位为μg/mL;

m ——试样质量, 单位为mg;

DF ——稀释因子;

V ——为试样溶解定容的体积, 单位为mL。

7 分析结果的表达

以两次重复测定结果的算术平均值报告其分析结果，按照GB/T 8170的规定进行修约，结果应保留3位有效数字。

8 重复性

在同一实验室，由同一操作者使用相同的设备，按照相同的测试方法，并在短时间对同一被测对象相互独立进行测试获得的两次独立测试结果的绝对差值不超过算术平均值的15%。

征求意见稿

附 录 A
(规范性附录)
气相色谱的适应性要求

A.1 概述

本附录讨论了用于测量丙交酯的分析过程的最低要求。

A.2 背景

色谱系统的适用性试验通常包括塔理论板数、分离度、灵敏度、拖尾因子和重复性等五个参数。

按中国药典对色谱系统进行适用性试验，即用规定的对照品溶液或系统适用性试验溶液在规定的色谱系统进行试验，必要时，可对色谱系统进行适当调整，以符合要求。

A.3 最低要求

A.3.1 分离度 (R)

用于评价待测物质与被分离物质之间的分离程度，是衡量色谱系统分离效能的关键指标。可以通过测定待测物质与已知杂质的分离度，也可以通过测定待测物质与某一指标性成分（内标物质或其他难分离物质）的分离度，或将供试、品或对照品用适当的方法降解，通过测定待测物质与某一降解产物的分离度，对色谱系统分离效能进行评价与调整。

无论是定性鉴别还是定量测定，均要求待测物质色谱峰与内标物质色谱峰或特定的杂质对照色谱峰及其他色谱峰之间有良好的分离度。建议本方法中色谱峰与相邻色谱峰之间的分离度应大于1.5。分离度的计算公式为：

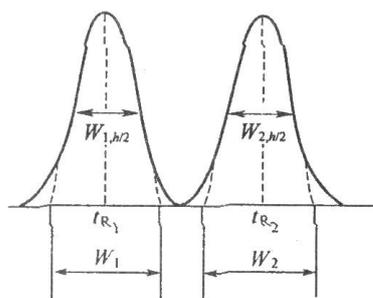
$$R = \frac{2 \times (t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2} \text{ 或者 } R = \frac{2 \times (t_{R2} - t_{R1})}{1.70 \times (W_{1,h/2} + W_{2,h/2})} \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：

t_{R2} ——相邻两色谱峰中后一峰的保留时间；

t_{R1} ——相邻两色谱峰中前一峰的保留时间；

W_1 、 W_2 及 $W_{1,h/2}$ 、 $W_{2,h/2}$ 分别为此相邻两色谱峰的峰宽及半高峰宽（如图A1）。



图A.1 分离度 (R) 示意图

A.3.2 灵敏度

用于评价色谱系统检测微量物质的能力，通常以信噪比 (S/N) 来表示。通过测定一系列不同浓度的供试品或对照品溶液来测定信噪比。定量测定时，信噪比应不小于10；定性测定时，信噪比应不小于3。

A.3.3 拖尾因子 (T)

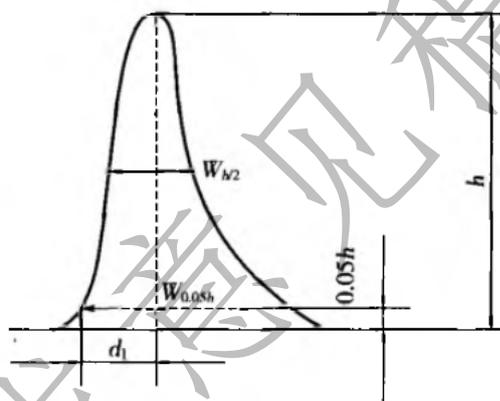
用于评价色谱峰的对称性。拖尾因子计算公式为：

$$T = \frac{W_{0.05h}}{2d_1} \dots\dots\dots (A.2)$$

式中：

$W_{0.05h}$ ——5%峰高处的峰宽；

d_1 ——峰顶在5%峰高处横坐标平行线的投影点至峰前沿与此平行线交点的距离（如图A.2）。



图A.2 拖尾因子 (T) 示意图

以峰高作定量参数时，除另有规定外，拖尾因子应在0.95~1.05之间。

以峰面积作为定量参数时，色谱峰的拖尾因子应小于或等于1.8。

A.3.4 色谱基线

建议色谱运行时的基线漂移在最初基线的5%范围内。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0661-2017 外科植入物 半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂
-

征求意见稿