

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

# 医用聚碳酸酯材料中 2,2-二(4-羟基苯基) 丙烷(双酚 A)残留量测定方法

Determination of 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) residues in  
medical polycarbonate materials

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

2022 年 7 月

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

## 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。

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。

本文件由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC 248）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、

本文件主要起草人：

征求意见稿

## 引 言

本文件是为医用聚碳酸酯材料中2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(双酚A)残留量的测定提供指导性方法。医用聚碳酸酯材料是分子链中含有碳酸酯基的高分子聚合物,根据酯基的结构可分为脂肪族、芳香族、脂肪族-芳香族等多种类型。芳香族聚碳酸酯较其它类型聚碳酸酯材料有较好的机械性能,被广泛应用于医疗领域。

双酚A为芳香族聚碳酸酯材料的合成单体之一,聚碳酸酯在生产过程中可能会有双酚A单体残留。临床使用时聚碳酸酯医疗器械中残留的双酚A单体有迁移至患者体内的风险。双酚A被引入人体后可能会导致糖尿病、心脑血管及生殖系统等疾病,从而影响身体的正常机能,所以监测医用聚碳酸酯材料中双酚A单体残留量是非常有必要的。

# 医用聚碳酸酯材料中 2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(双酚 A)残留量测定方法

## 1 范围

本文件规定了医用聚碳酸酯材料中 2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(双酚 A)残留量测定方法。  
本文件适用于医用聚碳酸酯材料中 2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(双酚 A)残留量测定。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### 极限浸提 exhaustive extraction

进行多步骤浸提,直到在后续浸提步骤中通过重量分析法(或通过其他方法实现)测得的浸提物质的量小于首次浸提测得量的10%。

[来源:ISO 10993-18:2020, 3.15]

### 3.2

#### 加严浸提 exaggerated extraction

与临床使用条件下相比,预期会导致更多或更大量化学成分释放的浸提。

注:重要的是确保加严浸提不会导致所浸提材料或物质产生化学变化。

[来源:ISO 10993-18:2020, 3.14]

### 3.3

#### 模拟浸提 simulated extraction

使用一种模拟临床使用的方法进行的浸提。

注:进行模拟使用浸提的目的是估计在临床使用期间预期从医疗器械释放的物质的类型和量。模拟使用浸提旨在生成一个可浸提物谱,其代表最坏情况下的可沥滤物谱,即所有可沥滤物也是可浸提物,并且所有单个可浸提物的水平至少等于所有单个可沥滤物的水平。

[来源:ISO 10993-18:2020, 3.35, 有修改]

## 4 通则

4.1 本文件中的室温,如无特殊规定,应为 10℃~30℃。

4.2 本文件中试验用水应符合 GB/T 6682 中二级水的要求。

4.3 本文件中所用容器,如无特殊规定,应为硅硼酸盐玻璃容器。

4.4 本文件中所涉及的术语“精密量取”,指量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精密度要求。

## 5 浸提液制备

## 5.1 总则

本文件优先推荐采用极限浸提的方式测定医用聚碳酸酯材料中双酚A的残留量。如果经毒理学风险评估残留量风险不可接受，则应结合器械临床使用时间、接触溶液性质等使用情况，考虑最不利情形，采用加严浸提或模拟浸提评估器械中双酚A的释放量。宜对浸提液制备方法进行论证，证明所选用的浸提条件代表器械在预期使用中带给患者的最大风险。

## 5.2 极限浸提

称取医用聚碳酸酯材料0.5 g（器械切成约0.3 cm×0.3 cm的小块）于玻璃离心管中，加入2.5 mL二氯甲烷，涡旋至完全溶解，加入2.5 mL甲醇，涡旋（约10 min）使聚碳酸酯材料完全析出后以2700 g离心20 min，取浸提液至玻璃试管。连续浸提3次，合并浸提液，氮气浓缩至干（或真空离心浓缩至干），精密量取加入2.00 mL甲醇，涡旋溶解，经0.45 μm滤膜过滤，即得样品供试液（样品供试液应及时测定）。平行制样两份，同法制备空白。

## 5.3 加严浸提

加严浸提严于临床使用条件的浸提，该方式获得的结果可能大于或等于患者在实际临床使用过程中可能接受到的剂量。如果该方式获得的双酚A的释放量超过毒理学评估允许限量值时，可结合器械临床使用情况进行分析或考虑采用模拟浸提（5.4）制备浸提液进行进一步试验。

加严浸提可考虑以下一个或多个条件：

- 浸提温度超过临床使用温度；
- 浸提时间超过临床使用时间；
- 浸提溶剂原则上浸提能力大于临床接触介质的浸提能力，如接触血液的器械可选用甲醇、乙醇、乙醇水混合液等。

## 5.4 模拟浸提

采用经论述的代表临床最不利的一种实际接触的液体及浸提条件进行浸提，然后取部分浸提液进行试验。

浸提溶剂的选择在考虑有利于后续分析的基础上，应优先选择临床使用或接触的介质：

- 临床短期输注药物的器械，可选取实际输注药物作为浸提溶剂；
- 临床接触血液或血液成分的器械，可选取含有一定量肝素或EDTA盐等抗凝的血液或血液成分作为浸提溶剂。

由于器械在临床使用过程中存在较大差异，实际接触介质种类较多，在进行模拟浸提时，若试验介质在第6章规定的试验条件下产生干扰，宜采用经方法学论证的其他条件。

# 6 测定及结果分析

## 6.1 总则

多种分析方法可用于测定双酚A的残留量。典型的方法包括液相色谱法、液相色谱/质谱联用法、气相色谱法、气相色谱/质谱联用法。由于医用聚碳酸酯材料的牌号及其相关的医疗器械种类繁多，且不同器械在临床的应用情况差异较大，在某些情况下，已发表的文献方法包括本文件所给出的方法不一定适用于所有材料/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”是指对医用聚碳酸酯材料/器械在特定浸提介质及条件下获得的浸提液进行双酚A残留量分析时，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。本文件以高效液相色谱-荧光法作为推荐性基本方法，并给出试验程序。

## 6.2 高效液相色谱-荧光法

### 6.2.1 仪器与材料

高效液相色谱仪-荧光检测器、离心机、双酚A对照品 (CAS: 80-05-7)、乙腈 (色谱纯)、甲醇 (色谱纯)、二氯甲烷 (色谱纯)、乙酸 (分析纯)、乙酸铵 (分析纯)。

### 6.2.2 溶液配制

溶液配制方法如下:

- a) 醋酸铵缓冲溶液: 称取 1.54 g 乙酸铵于 1 L 容量瓶中, 用水溶解, 加入 5 mL 乙酸, 稀释、定容, 经 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后使用;
- b) 系列对照品溶液: 精密称定双酚 A 对照品约 0.01 g 于 10 mL 容量瓶, 加入甲醇溶解、稀释、定容, 即得双酚 A 对照品储备液。精密移取双酚 A 对照品储备液适量, 采用逐级稀释法配制至少 5 个浓度在 0.02 mg/L~1 mg/L 范围的系列对照品溶液。

### 6.2.3 高效液相色谱条件

高效液相色谱条件 (推荐) 如下:

- a) 色谱柱:  $\text{C}_{18}$  柱, 柱长 150 mm, 内径 4.6 mm 或等效柱;
- b) 柱温: 30°C;
- c) 进样量: 10.0  $\mu\text{L}$ ;
- d) 激发波长: 232 nm; 发射波长: 314 nm;
- e) 流动相: A 乙腈; B 醋酸铵缓冲溶液。洗脱梯度见表 1。

表1 洗脱梯度表

时间 (min)	A (%)	B (%)	流速 (mL/min)
0	35	65	1.0
15	45	55	1.0
20	100	0	1.5
25	100	0	1.5
30	35	65	1.0
35	35	65	1.0

### 6.2.4 测定

按照 6.2.3 高效液相色谱条件, 对双酚 A 系列对照品溶液及样品供试液 (浸提液) 进行测定。

注: 如样品供试液中双酚 A 浓度超出线性范围上限则进行适当稀释。

### 6.2.5 结果分析

采用外标法, 分别对系列对照品溶液及样品供试液进行分析, 建立标准曲线及回归方程, 并计算供试样品中双酚 A 含量。

## 7 试验报告

试验报告应包括以下信息:

- a) 试验目的的描述;
- b) 试验材料或器械的描述;
- c) 试验方法及验证的详细描述;
- d) 试验结果。