

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

聚氯乙烯医疗器械中偏苯三酸三辛酯
(TOTM) 溶出量测试方法

Test method for trioctyl triphthalate (TOTM) released from PVC medical devices

(征求意见稿)

(本草案完成时间: 2020.6)

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。

建议本标准自发布之日起 12 个月实施。

- 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：

本文件主要起草人：

征求意见稿

引 言

偏苯三酸三辛酯（TOTM）是一种新型的增塑剂，可用于替代聚氯乙烯（PVC）一次性使用医疗器械中常用的邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（DEHP）增塑剂。目前，已有多种以TOTM作为增塑剂的PVC医疗器械获得官方批准上市，但世界各国包括ISO组织并没有建立起如DEHP这样相对成熟的毒理学评估结果，同时目前的临床接触量评估数据研究文献也远没有DEHP充分。因此，各国对TOTM的使用仍持非常慎重的态度，基本上所有上市产品都需要根据器械临床实际应用情况，由制造商提供自己产品的毒理学数据推导的人体耐受值资料及产品临床接触量评估的研究资料。

本指南给出了在模拟实际使用的条件下，以TOTM增塑的PVC为原料制成的医疗器械与临床使用液体接触后，增塑剂TOTM溶出量测定的化学分析方法。

医疗器械在使用中病人所接受的TOTM的量与临床接触方式有关，本指南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，本指南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TOTM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/质谱联用法（GC-MS）、液相色谱/质谱联用法（LC-MS）等。

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指南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TOTM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TOTM是脂溶性的。当输注脂类药物、血液或血液成分时，宜进行TOTM溶出量试验，以确定PVC器械是否适合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用TOTM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偏苯三酸三辛酯（TOTM）溶出量测试方法

1 范围

本文件描述了在模拟实际使用的条件下，以TOTM增塑的PVC为原料制成的医疗器械与临床输注液体接触后，测定增塑剂TOTM溶出量的化学分析方法。

本文件适用于以TOTM增塑的PVC为原料制成的医疗器械。

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

本文件没有需要界定的术语和定义。

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TOTM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、湿度和作用方式等）。

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0.9373 g/mL~0.9378 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。

乙醇水混合液作为浸提溶剂的试验一般可作为血路器具TOTM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。

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拟临床使用条件下制备浸提液。

4.3 以脂类药物或其他浸提溶剂制备浸提液

当器械预期在临床使用中接触脂类药物或其他介质（如营养物质或其他体液）时，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 高效液相色谱法（HPLC）测定 TOTM 溶出量

5.1 原理

采用高效液相色谱法（HPLC），根据TOTM标准溶液中TOTM的保留时间对样品液中的TOTM进行定性；配制TOTM工作标准溶液，采用高效液相色谱法（HPLC），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的TOTM进行定量。

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。选用其他浸提溶剂制备的样品液，需结合必要的方法学研究，来确定浸提液的预处理方法及分析方法的适用性。

5.2 仪器与材料

高效液相色谱仪（HPLC）；偏苯三酸三辛酯（TOTM）标准品（CAS号：3319-31-1）；乙腈：色谱纯；乙醇：色谱纯。

5.3 标准溶液

取TOTM标准品约10 mg，精密称定（精确至0.1 mg），用乙醇稀释至10 mL，得到浓度约为1000 μ g/mL的标准储备液，再以密度为0.9373 g/mL~0.9378 g/mL乙醇水为溶剂，采用逐级稀释法，使用上述标准储备液配制至少5个浓度在0.5 μ g/mL~20 μ g/mL范围的工作标准溶液。

5.4 样品浸提液

以乙醇水混合液作为浸提溶剂制得的样品液可直接进样分析，必要时进行稀释。

5.5 高效液相色谱条件（推荐）

色谱柱：Waters XBridge Shield RP 18 3.5 μ m 4.6 \times 150 mm；

柱温35 $^{\circ}$ C。

进样量：20 μ L。

检测波长：205 nm。

流动相：乙腈。

流速：1.5mL/min。

5.6 测定及结果分析

5.6.1 定性分析

通过测定TOTM标准溶液，可以确定TOTM色谱峰在当前高效液相色谱条件下的保留时间。样品液检出的色谱峰与标准溶液色谱峰的保留时间一致，可判断样品中TOTM的存在。

5.6.2 定量分析

采用外标法，使用4.5高效液相色谱条件，分别对6.3中工作标准溶液和6.4中的样品浸提液进行分析，建立工作标准曲线及回归方程，并计算浸提液中TOTM的含量。

6 气相色谱/质谱联用法（GC-MS）测定 TOTM 溶出量

6.1 原理

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

6.2 仪器与材料

气相色谱/质谱联用仪（GC/MS）；离心机；偏苯三酸三辛酯（TOTM）标准品（CAS号：3319-31-1）；正己烷：色谱纯；饱和氯化钠溶液。

6.3 工作标准溶液

取TOTM标准品约20 mg，精密称定（精确至0.1 mg），用正己烷稀释至10 mL，得到浓度约为2000 μ g/mL的标准储备液，再以正己烷为溶剂，采用逐级稀释法，使用上述标准储备液配制至少5个浓度在0.5 μ g/mL~10 μ g/mL范围的工作标准溶液。

6.4 样品浸提液的预处理

6.4.1 血液接触器械浸提液

6.4.1.1 以乙醇/水混合液件为浸提溶剂的浸提液

取2 mL 3.2.1制备的浸提液，加入2 mL正己烷溶剂，涡旋混合萃取1 min，静置1 min，取上层清液作为检验液。如出现乳浊情况，加入1 mL饱和氯化钠溶液，重复涡旋混合萃取1 min，静置1 min，取上层清液作为检验液。必要时可进行稀释。

6.4.1.2 以血液或血液成分作为浸提溶剂的浸提液

取2 mL 3.2.2制备的浸提液，加入2 mL正己烷溶剂，涡旋混合萃取1 min，3000 rpm离心10 min，取上清液作为检验液。必要时可进行稀释。

6.4.2 脂类药物或其他浸提溶剂制备的浸提液

应根据所选用的药物或浸提溶剂，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。

由于临床输注药物种类繁多，当参考4.5所给出的条件进行TOTM溶出量测定时，宜进行与之密切相关的方法学验证，如药物主成分等不对TOTM的测定产生干扰、在测得TOTM溶出浓度附近的回收率等。

6.5 气相色谱/质谱条件（推荐）

- 色谱柱：TG-5MS 石英毛细管柱 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m。
- 柱温：150 $^{\circ}$ C保持1 min，然后以20 $^{\circ}$ C/min的速度升温至330 $^{\circ}$ C，保持5 min。
- 进样口温度：300 $^{\circ}$ C。
- EI 离子源温度：230 $^{\circ}$ C。
- 四级杆温度：150 $^{\circ}$ C。
- 辅助加热温度：340 $^{\circ}$ C。
- 电子能量：70 eV。
- 进样体积：1 μ L。
- 分流比：10:1。
- 载气：氦气，纯度 \geq 99.999%；流速：1 mL/min。
- 测定方式：选择离子检测（SIM），m/z= 57、71、113、305。

6.6 测定及结果分析

6.6.1 定性分析

通过测定TOTM标准溶液，可以确定TOTM色谱峰在当前气质条件下的保留时间和4个TOTM特征离子以及特征离子的丰度比。样品液检出的色谱峰与标准溶液色谱峰的保留时间一致，并且质谱图中4个TOTM特征离子均出现，且丰度比与标准溶液中TOTM的特征离子的丰度比一致，相对丰度 $>$ 50%，允许 \pm 10%偏差；相对丰度在20%~50%之间，允许 \pm 15%的偏差；相对丰度 $<$ 20%，允许 \pm 20%偏差，则可判断样品中TOTM的存在。

6.6.2 定量分析

采用外标法，选择TOTM的定量选择离子为m/z=305，分别对5.3中工作标准溶液和按5.4方法处理后的样品检验液进行分析，建立工作标准曲线及回归方程，并计算浸提液中TOTM的含量。