



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX—20XX

聚氯乙烯医疗器械中乙酰柠檬酸三丁酯 (ATBC) 溶出量的测定

The test for acetyl tributyl citrate(ATBC) released from PVC medical devices

20XX-XX-XX 发布

20XX-XX-XX 实施

目 次

前 言 I

引 言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 浸提液的制备原则 1

 4.1 总则 1

 4.2 血液或血液成分接触器械浸提液的制备 1

 4.3 其他介质接触器械浸提液的制备 1

5 气相色谱-质谱联用法（GC-MS）测定 ATBC 溶出量 2

 5.1 原理 2

 5.2 仪器与材料 2

 5.3 工作标准溶液 2

 5.4 样品浸提液的预处理 2

 5.5 气相色谱-质谱条件（推荐） 2

 5.6 测定及结果分析 2

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这些专利的责任。

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：

引 言

乙酰柠檬酸三丁酯（ATBC）是一种低毒性的新型增塑剂，可用于替代聚氯乙烯（PVC）一次性使用医疗器械常用的邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（DEHP）增塑剂。目前，国内已有多种以ATBC作为增塑剂的PVC医疗器械获得官方批准上市。与传统增塑剂DEHP相比，ATBC虽然毒性低，但含有此类增塑剂的PVC医疗器械在实际应用中，同样存在ATBC随药物迁移至人体的可能。因此，相关制造商在进行产品的安全性评价时，须根据器械的临床使用情况，提供由毒理学数据推导的人体耐受值资料以及产品临床接触量评估的研究资料。

本文件给出了在模拟实际使用的条件下，以ATBC增塑的PVC医疗器械与临床使用液体接触后，增塑剂ATBC溶出量的测试方法。

在医疗器械的使用中，病患可耐受的增塑剂溶出量与器械的临床接触方式有关，本文件不可能给出一种适用于全部接触方式的分析方法。因此，本文件建议尽量采用模拟临床使用的方式制备浸提液，同时给出了用于ATBC测试的推荐性分析方法——气相色谱-质谱联用法（GC-MS）。

由于PVC医疗器械的种类繁多，且不同器械在临床上的应用情况存在较大差异，在某些情况下，已发表的文献中方法（包括本文件所给出的方法）不一定适用于所有PVC器械。因此，任何表明其分析可靠的方法都可以适用。“分析可靠”是指对PVC医疗器械在特定浸提介质及条件下获得的浸提液进行ATBC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。

当PVC医疗器械预期在实际使用中接触脂类药物、血液或血液成分等介质时，宜进行ATBC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ATBC增塑的PVC器械输注药物时，可采用本文件给出的方法作为评价内容之一。

聚氯乙烯医疗器械中乙酰柠檬酸三丁酯（ATBC）溶出量的测定

1 范围

本文件规定了以乙酰柠檬酸三丁酯（ATBC）增塑的聚氯乙烯（PVC）为原料制成的医疗器械，在模拟实际使用的条件下，与临床输注液体接触后，测定增塑剂ATBC溶出量的化学分析方法。

本文件适用于以ATBC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ATBC的浸提液的制备，应考虑该产品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、温度和作用方式等）。

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产品在预期使用中带给患者的最大风险。若无特殊规定，本文件中试验用水均应符合GB/T 6682中二级水的要求。

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

对于接触人体血液或人体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。

采用密度为0.9373 g/mL~0.9378 g/mL的乙醇水混合液作为浸提溶剂的试验一般可作为输血器具ATBC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，可考虑采用4.2.2进行补充试验，除非产品标准中另有规定。

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

对于接触人体血液或人体血液成分的医疗器械，可用含有一定量肝素及乙二胺四乙酸（EDTA）盐等抗凝的人体血液或人体血液成分在模拟临床使用条件下制备浸提液。

注：也可采用经验证后的其他浸提溶剂。

4.3 其他介质接触器械浸提液的制备

当器械预期在临床使用中接触其他介质（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 气相色谱-质谱联用法（GC-MS）测定 ATBC 溶出量

5.1 原理

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，根据ATBC标准溶液中ATBC的保留时间、特征离子以及特征离子丰度比对样品液中的ATBC进行定性；配制ATBC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ATBC进行定量。

5.2 仪器与材料

气相色谱-质谱联用仪（GC-MS），离心机，乙酰柠檬酸三丁酯（ATBC）标准品（CAS号：77-90-7），正己烷（色谱纯），0.9%氯化钠溶液。

5.3 工作标准溶液

取ATBC标准品约20 mg，精密称定（精确至0.01 mg），用正己烷稀释至10 mL，得到质量浓度约为2000 $\mu\text{g/mL}$ 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个质量浓度在0.2 $\mu\text{g/mL}$ ~3 $\mu\text{g/mL}$ 范围的工作标准溶液。

5.4 样品浸提液的预处理

5.4.1 血液或血液成分接触器械的浸提液

5.4.1.1 以乙醇/水混合液作为浸提溶剂的浸提液

取2mL 4.2.1制备的浸提液，加入8 mL 0.9%氯化钠溶液，加入2 mL正己烷溶剂，涡旋混合萃取10 min，静置分层后，取上层有机相溶液作为检验液。必要时可对浸提液进行稀释。

5.4.1.2 以血液或血液成分作为浸提溶剂的浸提液

取2 mL 4.2.2制备的浸提液，加入8 mL 0.9%氯化钠溶液，加入2 mL正己烷溶剂，涡旋混合萃取1 min，3000 r/min离心10 min，取上清液作为检验液。必要时可对浸提液进行稀释。

5.4.2 其他介质接触器械的浸提液

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4.3所给出的条件进行ATBC溶出量测定时，宜进行与之密切相关的方法学验证，如药物主成分等不应干扰ATBC的测定产生干扰、在测得ATBC溶出浓度附近的回收率等。

5.5 气相色谱-质谱条件（推荐）

色谱柱：固定相一般为5%二苯基/95%二甲基聚硅氧烷。

柱温：45℃保持3 min，然后以20℃/min的速度升温至300℃，保持5 min。

进样口温度：300℃。

EI离子源温度：230℃。

四级杆温度：150℃。

辅助加热温度：300℃。

电子能量：70 eV。

进样体积：1 μL 。

分流比：20:1。

载气：氮气，纯度 $\geq 99.999\%$ ；流速：1 mL/min。

测定方式：选择离子检测（SIM）， $m/z=43$ 、129、185、295。

注：也可采用其他经方法学验证的气相色谱-质谱条件。

5.6 测定及结果分析

5.6.1 定性分析

通过测定ATBC标准溶液，可以确定ATBC色谱峰在当前气质条件下的保留时间和4个ATBC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ATBC特征离子均出现，且丰度比与标准溶液中ATBC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 $20\% \sim 50\%$ 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ATBC的存在。

5.6.2 定量分析

采用外标法，选择ATBC的定量选择离子为 $m/z=185$ ，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ATBC的含量。