



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—20XX

体外循环器械中双酚基丙烷（BPA）残留量 测定方法

Guidance of determination for 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (BPA) released
from Extracorporeal Circulation Devices

（征求意见稿）

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

引言..... III

1 范围..... 1

2 规范性引用文件..... 1

3 通则..... 1

4 浸提液的制备..... 1

5 推荐的测定方法..... 2

附录 A（资料性附录） 双酚 A 标准色谱图..... 4

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》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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用体外循环设备标准化技术委员会（SAC/TC 158）归口。

本文件起草单位：广东省医疗器械质量监督检验所。

本文件主要起草人：

引 言

2,2-双(4-羟基苯基)丙烷（双酚A（BPA）），主要用于生产聚碳酸酯、环氧树脂、聚砜树脂、聚苯醚树脂、不饱和聚酯树脂等多种高分子材料。体外循环医疗器械中的血液透析器、血液透析滤过器、氧合器、血液透析管路等的外壳或者部件大部分属于聚碳酸酯材质，某些血液透析器和透析滤过器等器械还采用聚砜树脂作为膜材料，因此可能含有双酚A单体残留。

资料表明，双酚A属低毒性化学物。动物试验发现双酚A有模拟雌激素的效果，即使很低的剂量也能使动物产生雌性早熟、精子数下降、前列腺增长等作用。此外，有资料显示双酚A具有一定的胚胎毒性和致畸性，可明显增加动物卵巢癌、前列腺癌、白血病等癌症的发生。

目前，我国体外循环医疗器械产品中的国家标准和行业标准中均未规定双酚A限量要求。

本文件规定了体外循环医疗器械中双酚A残留量的试验方法。另外，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标准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。

本文件主要包括引言、范围、规范性引用文件、浸提液的制备、推荐的测定方法等几部分内容。

本文件参考了医疗器械常规性能测试方法的国际标准。

本文件不涉及动物和临床研究的相关要求，对BPA的残留量测定研究可作为制造商质量体系的一部分。

体外循环器械中双酚基丙烷（BPA）残留量测定方法

1 范围

本文件规定了聚碳酸酯、聚砜树脂或其它可引入双酚A材料制造的体外循环器械产品中双酚A残留量测定方法。

本文件适用于使用双酚A作为原料生产的聚碳酸酯、聚砜树脂或其它可引入双酚A材料制造的体外循环器械产品。

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。凡是注日期的引用文件，仅注明日期的版本适用于本文件。凡是不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药典 第四部 0512 高效液相色谱法

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB/T 16886.18, 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征

3 浸提液的制备

3.1 总则

对使用双酚A作为原料生产的体外循环器械中双酚A残留量的浸提液的制备，应考虑该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、温度和作用方式等。

本文件的所提到的40%乙醇水混合液（体积比）为推荐的浸提溶剂，也可使用其他验证的严于临床试验的提取溶剂；对于临床使用时间较长的器械，（>24小时/次），可采用极限浸提方式。

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。

3.2 加严浸提

根据体外循环产品材料、临床使用特点，是否易于切割，参照GB/T 16886.18，可选择下述推荐的加严浸提方法：

3.2.1 样品分割

取样品切成1cm长的段，加入玻璃容器内，按0.2g/mL的比例加40%乙醇水混合液（体积比），在37℃下以150r/min密封振摇，24h（器械使用时间<24h/day），或采用严于单个器械临床最长使用时间的浸提时间，然后取部分浸提液作为试验液。

3.2.2 样品不分割

以40%乙醇水混合液（体积比）为浸提介质，采用在一个或多个维度下，严于临床使用条件的浸提参数进行浸提。这些浸提参数包括：浸提温度、浸提时间、浸提比例、浸提方式（如循环、内腔充满等方式）、是否动态浸提及其动态参数等。

3.3 模拟浸提

根据器械临床接触性质，参照 GB/T16886.18，对器械进行模拟浸提。模拟浸提的参数选择一般需考虑临床实际接触介质、接触时间、温度、接触方式等参数。

某些情况下可能很难完全采用与临床实际接触性质完全相同的实验参数，尤其是接触介质，如血液接触，可能需要采用其它替代血液介质完成浸提，如采用牛血浆代替。因而，该情况下的模拟浸提实际上是更加接近于临床实际的一种浸提方式。

由于器械在临床使用过程中存在较大差异，尤其是体外循环器械实际接触介质，可能除了包括血液以外，还可能包括种类繁多的其它输注或交换液体的直接或间接接触，在进行模拟浸提时，若试验介质在第4章规定的试验条件下产生干扰，宜采用经方法学论证的其它条件。

4 推荐的测定方法

4.1 高效液相色谱法

4.1.1 试剂和材料

双酚 A 标准品 ($C_{15}H_{16}O_2$, CAS 号: 80-05-7): 纯度 > 99%; 乙腈: 色谱纯; 无水乙醇。

4.1.2 仪器和设备

- a) 高效液相色谱仪: 配备紫外检测器的;
- b) 恒温振荡器;
- c) 蠕动泵;
- d) 分析天平。

4.1.3 工作标准溶液

分析天平精密称定 0.2 g 双酚 A 标准品，用 40%乙醇水混合液溶解，用容量瓶定容至 100ml，摇匀；用 40%乙醇水混合液稀释，配制成 100 mg/L 的标准储备液。

用标准储备液配制浓度范围在 0.05~1.00 mg/L 的双酚 A 系列标准溶液，至少配制 5 个浓度。

4.1.4 液相色谱条件

- a) 色谱柱: C18 柱 (250 mm×4.6mm)或等效色谱柱;
注: 如采用等效色谱柱，其色谱条件可能不一致。
- b) 流动相: 50%乙腈-50%水;
- c) 柱箱温度: 35℃;
- d) 流速: 1mL/min;
- e) 检测器: 波长: 280nm。

4.1.5 测定及结果分析

5.1.5.1 标准溶液和样品的测定

分别取配制好的标准溶液、空白试液和浸提液 1mL，置于 1.5mL 液相瓶中或手动进样，推荐进样量 20μl，密封测定。

5.1.5.2 定量分析

采用外标法，分别对工作标准溶液、空白试液和浸提液进行分析，建立工作标准曲线及回归方程，并计算样品浸提液中双酚 A 的含量。

a) 绘制标准工作曲线

以标准工作曲线中双酚 A 浓度为横坐标，以对应的峰面积为纵坐标，绘制标准工作曲线，得到线性方程。标准溶液色谱图参见附录 A

按式（1）计算回归参数：

$$y = a \times x + b \quad \dots \dots \dots (1)$$

式中：

y---标准工作溶液中双酚 A 的峰面积；

a---回归曲线的斜率；

x---标准工作溶液中双酚 A 浓度，单位为毫克每升或毫克每千克（mg/L 或 mg/kg）；

b---回归曲线的截距。

对空白试液和样品浸提液依次进样，扣除空白值，得到双酚 A 色谱峰峰面积。

b) 结果计算

样品浸提液中双酚 A 的浓度 c 按式（2）计算。

$$c = (y - b) / a \quad \dots \dots \dots (2)$$

式中：

c---样品浸提液中双酚 A 的浓度，单位为毫克每升或毫克每千克（mg/L 或 mg/kg）；

y---样品浸提液中双酚 A 的峰面积；

b---回归曲线的截距；

a---回归曲线的斜率。

由式（2）得到的样品浸提液中双酚 A 浓度，根据浸提液制备中的浸提液的体积，通过数学换算计算出双酚 A 的残留量，单位以“mg/kg”或“mg/套”表示。计算结果以平行测定值的算术平均值表示，保留两位有效数字。

4.2 其他方法

有些复杂器械的样品浸提液色谱图可能会出现其它色谱峰。可采用气相色谱-质谱联用（GC-MS），液相色谱-质谱联用（LC-MS）测定法进行定性及进一步的定量检测，需要另外验证方法的可靠性。

附 录 A
(资料性附录)
双酚 A 标准色谱图

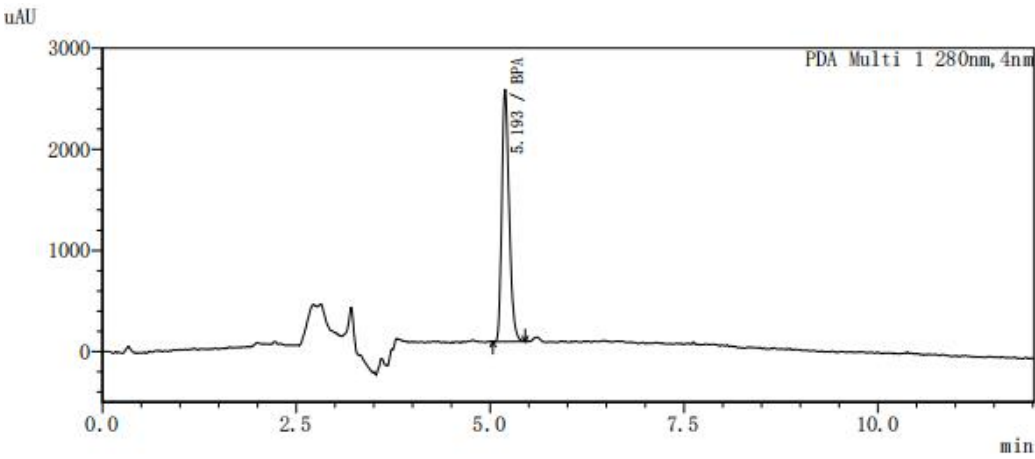


图 A.1 双酚 A ((1 mg/L)) 标准色谱图