材料研究与应用　2022,16(3):455-459
Materials Research and Application

http://mra.ijournals.cn
Email:clyjyyy@gdinm.com

DOI:10.20038/j.cnki.mra.2022.000317

生物可降解封堵器中锡残留量的检测方法

向有缘,王书晗*,彭俊,柯浩奇
(深圳市药品检验研究院(深圳市医疗器械检测中心),广东 深圳 518052)

摘要: 为准确测定生物可降解封堵器中微量残留的锡,采用石墨炉原子吸收法(GFAAS)和电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)对生物可降解封堵器产品中锡残留量进行测定,最后就两种检测方法进行对比分析。测定结果表明:两种检测方法均能达到准确测定的条件要求,测试值接近分别为27和31 $\mu g \cdot g^{-1}$,显著低于行业标准限量值150 $\mu g \cdot g^{-1}$;相比于ICP-AES法,GFAAS法具有更低的检出限、定量限,以及更高的精密度,因而更加适用于生物可降解封堵器产品中锡残留量的测定。两种检测方法均具有分析快速、准确、便捷和准确性好等特点,可为相关标准方法研究及方法精密度和准确度评定提供参考。

关键词: 生物可降解封堵器;锡残留量;检测;石墨炉原子吸收法;电感耦合等离子体原子发射光谱法
中图分类号: TQ320.77　　**文献标志码:** A　　**文章编号:** 1673-9981(2022)03-0455-05

引文格式: 向有缘,王书晗,彭俊,等. 生物可降解封堵器中锡残留量的检测方法[J]. 材料研究与应用,2022,16(3):455-459.
XIANG Youyuan, WANG Shuhan, PENG Jun, et al. Determination Method of Tin Residue in Biodegradable Occluder[J]. Materials Research and Application, 2022, 16(3): 455-459.

封堵器属于一种植入物用器械,被广泛应用于房间隔缺损、室间隔缺损等常见先天性心脏病的临床介入治疗中[1]。采用镍钛金属材料制备的封堵器在应用中会有引发后期并发症的不良效用,且存在着手术治疗上的限制[1-2]。为了尽可能地减少封堵器在植入后产生的多种不良并发症,同时保证封堵器的较好治疗效果,采用生物可降解材料制备的生物可降解封堵器在近年来的研究和应用中引起了较多关注[2]。聚乳酸(Polylactic acid,PLA)作为一类新型的可吸收无毒生物医用材料,在人体内具有较好的生物相容性和生物降解性能,在生物医学领域的应用方面有着广阔的应用前景[3-5]。采用PLA材料制备的可吸收房间隔缺损封堵器,具有较好的生物可降解性能,属于一类生物可降解封堵器产品。聚乳酸也被称为聚丙交酯,通常采用乳酸合成丙交酯和丙交酯开环聚合两步流程来合成[6-7]。用于开环聚合过程的催化剂种类较多,其中含锡化合物是常用的一种,如辛酸亚锡[8]、四苯基锡[9]等。在精制工艺去除含锡催化剂的过程中,锡残留量过多会影响植入物用PLA的生物相容性和生物降解性能,且人体内锡的残留累积到一定程度时引起肠胃疾病的几率较大。因此,为保证生物可降解封堵器产品的质量符合使用要求,降低植入物用PLA的健康风险,评估测定生物可降解封堵器产品中的锡残留量尤为重要。

目前,对于PLA中锡残留量的测定方法已有相关报道,但大多是对于原材料中残留锡的检测,较少对于PLA材质产品中锡残留量检测方法的研究。已报道的相关研究中,邓翎等[10]使用火焰原子吸收光谱法建立了测定聚乳酸基外科植入物中残留锡的分析方法,赵国琴等[11]探索了一种适用于测定聚乳酸辅料中锡残留量的苯芴酮光度法,王世亮等[12]建立了一种可用于测定药用辅料聚乳酸中残留锡的石墨炉原子吸收光谱法。对于PLA材质生物可降解

收稿日期: 2021-09-18
基金项目: 深圳市战略性新兴产业和未来产业发展专项资金项目(201908161544);高风险医疗器械可沥滤物研究及标准化科技创新团队项目(2021TDB29)
作者简介: 向有缘(1995-),男,湖南怀化人,硕士,从事医疗器械理化检验工作,E-mail:2865203230@qq.com。
通信作者: 王书晗(1982-),女,内蒙古赤峰人,博士,高级工程师,从事医疗器械产品的检测、方法开发及标准化工作,E-mail:21174040@qq.com。

封堵器中锡残留量的测定相比文献中对辅料PLA中锡残留量测定更加具有实际意义，降低原材料应用的安全风险更加具有针对性。对于产品中残留锡的安全限量值，已有国家相关标准规定，其中食品中锡的限量值为250 mg·kg^{-1}、饮料类的锡限量值为150 mg·kg^{-1}[13]。PLA中催化剂残留锡的限量值也有行业相关标准YY/T 0661-2017和YY/T 0510-2009做了严格的规定，其中外科植入物用聚乳酸树脂中的残留锡限量值应不大于150 μg·g^{-1}[14-15]。同时，使用该材料生产的生物可降解封堵器产品中锡残留量也应低于原材料行业标准中锡的残留限量值。

先采用微波消解方式对PLA材料生物可降解封堵器进行消解，通过微波快速升温及密闭系统内部高压消解有效结合，避免了封堵器中残留微量锡元素的挥发损失。另外，微波消解也具有用酸量少、消解时间短、消解效率高的优点，该法使用广泛，能够很好地满足封堵器中锡残留量测定的样品前处理要求[16-17]。然后采用石墨炉原子吸收法(GFAAS)和电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)，对封堵器中的锡残留量进行测定。最后通过方法学验证评估了测定方法的可行性和准确性，通过检测结果对比试验评估了产品的符合性。两种检测方法具有测试快捷、简便、准确度高的优点[18-19]，检出限和定量限较低，精密度和回收率均满足中国药典2020年版中的相关要求。GFAAS法和ICP-AES法，可为测定生物可降解封堵器中锡残留量的标准方法研究，以及方法精密度和准确度评定提供参考。

1 实验部分

1.1 材料与试剂

样品为聚乳酸材质可吸收房间隔缺损封堵器(生产有效期内的产品)。试剂为锡标准储备液(国家有色金属及电子材料分析测试中心，1000 μg·mL^{-1})，硝酸(市售产品，优级纯)，磷酸二氢铵(市售产品，优级纯)。

1.2 仪器与设备

仪器：原子吸收分光光度计(PerkinElmer，PinAAcle 900T)，电感耦合等离子体-原子发射光谱仪(ICP-AES，PerkinElmer，Avio 200)。

设备：微波消解系统(CEM，MARS5)，纯水器(Milli-Q Gradient)，电子天平(瑞士梅特勒-托利多，MS 204S/01)，锡无极放电灯(PerkinElmer，N3050675)。

1.3 样品前处理

准确称取0.1 g封堵器产品试样，加入微波消解罐中，同时加入5 mL硝酸，按照消解程序(表1)消解试样。消解完成并冷却后将消解液转至25 mL容量瓶中，使用少量的硝酸(浓度2%)洗涤消解罐3次，合并洗涤液，用2%的硝酸定容至刻度。随后，根据测定需要稀释消解液，作为试样待测液。同法制备试样空白、平行样。

表1 微波消解程序

Table 1 Microwave digestion procedures

功率/W	百分比/%	升温时间/min	控制温度/℃	斜率控制/(℃·min^{-1})
1600	100	2	120	6
1600	100	6	160	8
1600	100	15	190	8

1.4 仪器工作条件

GFAAS法工作条件：波长286.33 nm，狭缝0.7 nm，积分方式为峰面积，积分时间3.0 s，灯电流225 mA，原子化温度2200 ℃，背景校正方式为塞曼。

ICP-AES法工作条件：波长189.927 nm，延迟时间30 s，气体流速12 L·min^{-1}，辅助气流速0.2 L·min^{-1}，雾化气流速0.6 L·min^{-1}，高频发生器功率1300 W。

1.5 标准曲线的建立

1.5.1 GFAAS法

用2%硝酸逐级稀释锡标准储备液，配制浓度为100 μg·L^{-1}的校准曲线储备溶液。先将原子吸收分光光度计开机，预热待测锡元素灯，进行石墨炉优化。选择磷酸二氢铵作为测试时的基体改进剂，仪器自动稀释浓度为0、20、40、60、80、100 μg·L^{-1}的系列锡标准溶液。以标准系列溶液中锡的浓度为横坐标，相应的吸光度值为纵坐标，经线性拟合建立校准曲线。

1.5.2 ICP-AES法

分别配置0、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 mg·L^{-1}的不同浓度系列锡标准溶液。先将ICP-AES开机预热，点燃等离子体，待其运行稳定后，完成光谱初始化。将系列锡标准溶液按浓度由低到高的顺序分别由蠕动泵吸入，仪器自动测定各个浓度对应的特征谱线强度值。以标准系列溶液中锡的浓度为横坐标，相应的谱线强度值为纵坐标，经线性拟合建立校

准曲线。

2　结果与讨论

2.1　GFAAS 法测定生物可降解封堵器产品中锡残留量

2.1.1　校准曲线及方法检出限和定量限

在仪器最佳测试条件下,每个浓度的溶液平行测定 2 次,取其平均值作为该点的吸光度值,拟合得到校准曲线如图 1 所示。从图 1 可见,随着溶液中锡浓度升高,对应吸光度值也在逐渐变大。锡浓度与对应吸光度值呈现出了较好的线性关系,线性回归方程为 $y=0.0043x+2\times10^{-5}$,线性相关系数为 0.999 638。

按照样品分析步骤,对空白溶液进行平行测定 11 次。以 3 倍的测试值标准偏差对应含量计算出该方法的检出限,以 10 倍的测试值标准偏差对应含量计算出该方法的检出限和定量限,检出限为 0.29 μg·L^{-1}、定量限为 0.97 μg·L^{-1}。

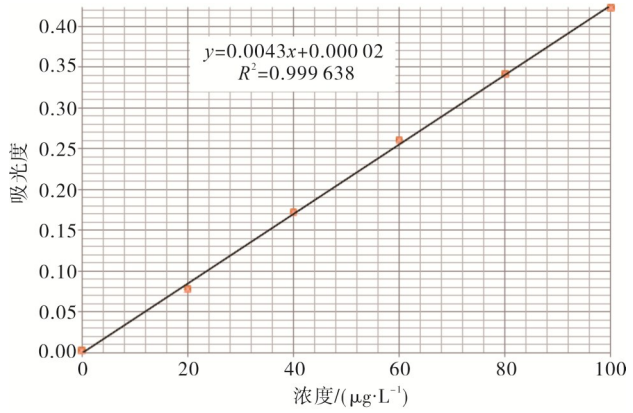

图 1　GFAAS 法的校准曲线

Figure 1　Calibration curve for GFAAS method

2.1.2　方法精密度(RSD)及回收率

在仪器最佳测试条件下,对同一测试溶液做 7 次平行测定,锡含量的测试结果分别为 19.36、19.20、19.56、19.82、19.14、19.25、18.99 μg·L^{-1},平均值为 19.33 μg·L^{-1},RSD(n=7)为 1.45%。

回收率试验测试结果列于表 2。由表 2 可知,回收率的平均值为 103.8%,RSD(n=6)为 1.19%。依据中国药典(2020 年版 第四部),对待测定成分含量 100 μg·g^{-1}的加标回收率限度为 85%—110%,测试回收率结果满足检测要求。

表 2　GFAAS 法回收率测试结果表

Table 2　Recovery results for GFAAS method

组别	本底值 /μg	加标量 /μg	测试加标量 /μg	回收率 /%
1	104.3	15.0	15.4	102.7
2	97.2	15.0	15.6	104.0
3	92.6	15.0	15.9	106.0
4	107.9	15.0	15.4	102.7
5	101.2	15.0	15.6	104.0
6	103.0	15.0	15.5	103.3
平均值	—	—	—	103.8
RSD	—	—	—	1.19

2.2　ICP-AES 法测定生物可降解封堵器产品中锡残留量

2.2.1　校准曲线及方法检出限和定量限

在仪器最佳测试条件下,对系列溶液进行测试,经拟合得到校准曲线,结果如图 2 所示。从图 2 可见,锡浓度与对应特征谱线强度值呈现出较好的线性关系,线性回归方程为 $y=1.0001x-0.0002$,线性相关系数为 0.999 968。

按照样品分析步骤,制备出空白溶液并平行测定 11 次,由测试结果计算得到该方法的检出限和定量限,检出限为 2.68 μg·L^{-1}、定量限为 8.94 μg·L^{-1}。

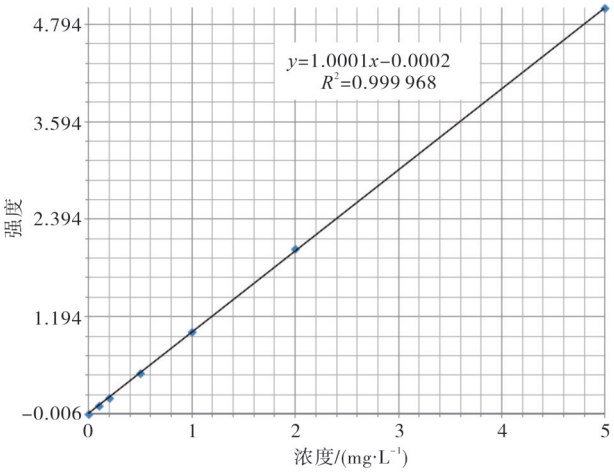

图 2　ICP-AES 法的校准曲线

Figure 2　Calibration curve for ICP-AES method

2.2.2　方法精密度及回收率

在仪器最佳测试条件下,对同一试样做 6 次平行测定,锡含量的测试结果分别为 0.239、0.233、

0.224、0.227、0.223、0.230 mg·L^{-1}，平均值为0.229 mg·L^{-1}，RSD(n=6)为2.63%。回收率试验测试结果列于表3。由表3可知，回收率的平均值为96.1%，RSD(n=6)为1.39%。

表3 ICP-AES法回收率测试结果表

Table 3 Recovery results for ICP-AES method

组别	本底值/μg	加标量/μg	测试加标量/μg	回收率/%
1	104.3	15.0	14.6	97.3
2	97.2	15.0	14.3	95.3
3	92.6	15.0	14.2	94.7
4	107.9	15.0	14.6	97.3
5	101.2	15.0	14.6	97.3
6	103.0	15.0	14.2	94.7
平均值	—	—	—	96.1
RSD	—	—	—	1.39

2.3 封堵器产品中锡残留量测定及检测方法的比较分析

每种分析方法平行测定两个试样，取两者的平均值作为最终的锡残留量测定值，结果列于表4。由表4可知，GFAAS法测得的锡残留量为27 μg·g^{-1}，而ICP-AES法测得的锡残留量为31 μg·g^{-1}。

表4 生物可降解封堵器产品中锡残留量测定结果表

Table 4 Determination results of tin residues in biodegradable occluder products

方法	试样	测试值/(μg·g^{-1})	平均值/(μg·g^{-1})
GFAAS法	1	26.17	27
	2	28.06	
ICP-AES法	1	29.08	31
	2	32.91	

采用GFAAS法和ICP-AES法测定生物可降解封堵器中残留锡含量，在仪器最佳测试条件下得到的校准曲线线性相关系数均达到0.999以上，满足了样品测试所需的线性条件。两种分析方法所测得的检出限和定量限较低，表明两种方法均能够满足样品中微量残留锡的测定。GFAAS法所得的检出限和定量限明显低于ICP-AES法的，表明GFAAS法测试含量范围更宽。两种分析方法的精密度值均小于5%，表明两种方法均可满足样品分析所需精密度的要求，而GFAAS法的精密度更好。两种分析方法的回收率平均值均在85%—110%之间，GFAAS法的回收率相对ICP-AES法更高，回收率的精密度值小于5%，符合样品分析所需的回收率范围条件。

3 结论

通过微波消解的方式对样品进行前处理，采用GFAAS法和ICP-AES法测定产品中的锡残留量，测试方法简便、快速、灵敏度高、可行性较好，适用于生物可降解封堵器中微量残留锡的测定。GFAAS法及ICP-AES法测得封堵器中锡残留量分别为27和31 μg·g^{-1}，均低于行业标准中的限量值150 μg·g^{-1}，产品满足使用要求及安全要求。相比于ICP-AES法，GFAAS法检出限和定量限更低，方法精密度更好，且实际应用中的仪器设备价格更低、维护成本也相对较低，更加适用于生物可降解封堵器中锡残留量的测定。

参考文献：

[1] 邵泽华，范太兵.生物可降解封堵器研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志，2021，35(1)：93-97.

[2] 邓姗姗，易岂建.室间隔缺损封堵器的临床应用及研究进展[J].儿科药学杂志，2021，27(9)：55-59.

[3] 李良，李国明.聚乳酸的合成现状及在生物医学领域中的应用[J].安徽化工，2001(6)：15-18.

[4] ULERY B D，NAIR L S，LAURENCIN C T. Biomedical applications of biodegradable polymers [J]. Journal of Polymer Science Part B：Polymer Physics，2011，49(12)：832-864.

[5] LOPES M S，JARDINI A L，FILHO R M. Poly(lactic acid) production for tissue engineering applications[J]. Procedia Engineering，2012，42：1402-1413.

[6] 任建鹏，何崇伟，周锦霞，等.超临界CO_2中合成PLA及PLGA研究进展[J].塑料科技，2010，38(10)：101-105.

[7] REN Jie. Biodegradable poly(lactic acid)：Synthesis，modification，processing and applications[M]. Beijing：Tsinghua University Press，2011.

[8] 韦运韩，张鹏鹏.丙交酯开环聚合合成聚乳酸的研究[J].大众科技，2018，20(5)：43-45.

[9] 由英才，鲁格，申玉晖，等.聚乳酸的合成应用及降解的研究[J].中国生物医学工程学报，1985，4(4)：244-248.

[10] 邓翔，梁洁，袁暾，等.火焰原子吸收光谱法测定聚乳酸基外科植入物中的残留锡[J].中国药事，2014，28(12)：1318-1321.

[11] 赵国琴，高永清，储成顶，等.苯芴酮光度法测定聚乳

酸辅料中Sn残留量[J].安徽医科大学学报, 2004, 39(1):76-78.
[12] 王世亮,储成顶,俞敏,等.石墨炉原子吸收光谱法测定药用辅料聚乳酸中残留锡[J].理化检验(化学分册), 2008, 44(6):527-528.
[13] 国家卫生和计划生育委员会,国家食品药品监督管理总局.GB 2762-2017食品安全国家标准—食品中污染物限量[S].北京:中国标准出版社, 2017.
[14] 全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会.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[S].北京:中国医药科技出版社, 2017.
[15] 全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会.YY/T 0510-2009 外科植入物用无定形聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂[S].北京:中国医药科技出版社, 2009.
[16] 马瑾.微波消解技术在分析化学中的应用[J].化纤与纺织技术, 2021(1):74-75.
[17] 周勇义,谷学新,范国强,等.微波消解技术及其在分析化学中的应用[J].冶金分析, 2004, 24(2):30-36.
[18] 张欢欢,刘兴,王继勇,等.石墨炉原子吸收分光光谱法测定粮食中镉含量的方法确认[J].粮食加工, 2021, 46(4):89-91.
[19] 张磊,王晓艳,朱丽,等.电感耦合等离子体原子发射光谱法测定TC4钛合金中主量元素铝和钒[J].理化检验(化学分册), 2011, 47:721-722.

Determination Method of Tin Residue in Biodegradable Occluder

XIANG Youyuan, WANG Shuhan*, PENG Jun, KE Haoqi
(Shenzhen Institute of Drug Inspection (Shenzhen Medical Device Testing Center), Shenzhen 518052, China)

Abstract: In order to accurately determine trace residual tin in biodegradable occluders, graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS) and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES) were used to determine the residual tin content in biodegradable occluder products. Finally, the two detection methods were compared and analyzed. The measurement results show that the two detection methods can meet the requirements for accurate determination, and the test values are close to 27 $\mu g \cdot g^{-1}$ and 31 $\mu g \cdot g^{-1}$, which are significant lower than the industry standard limit value of 150 $\mu g \cdot g^{-1}$. Compared with the ICP-AES method, the GFAAS method has lower detection limits, quantification limits and higher precision, so it is more suitable for the determination of tin residues in biodegradable occluder products. Both of the two detection methods have the characteristics of rapid analysis, accuracy, convenience and good accuracy, which can provide reference for the research of relevant standard methods and the evaluation of method precision and accuracy.

Key words: biodegradable occluder; tin residue; detection; graphite furnace atomic absorption spectrometry; inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry

(学术编辑:黎小辉)