

GFZB

医用高分子制品分会标准

GFZB 002-2016

输液输血器具用 TOTM增塑聚氯乙烯(PVC)专用料

2016-12-22发布

2017-07-01实施

中国医疗器械行业协会医用高分子制品分会 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 主要内容与适用范围	1
2 规范性引用文件	1
3 技术要求	1
4 试验方法	3
5 标志、包装、运输、贮存	5
附录 A (规范性附录)试样要求	6
附录 B (规范性附录)化学试样	7
附录 C (规范性附录)醇溶出物	8
附录 D (资料性附录)材料应用指南	10
附录 E (资料性附录)检测方法	11
附录 F (资料性附录)十三项邻苯二甲酸类物质	12
参考文献	13

前 言

本标准按照 GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

本标准的某些内容可能涉及专利，本标准的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由中国医疗器械行业协会医用高分子制品分会提出。

本标准由中国医疗器械行业协会医用高分子制品分会标准化技术管理委员会归口。

本标准主要起草单位：深圳恒方大高分子材料科技有限公司、江苏亚邦天龙医用新材料有限公司、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、上海康德莱企业发展集团股份有限公司、山东新华安得医疗用品有限公司、成都市新津事丰医疗器械有限公司、武汉智迅创源科技发展股份有限公司、浙江伏尔特医疗器械股份有限公司。

本标准主要起草人：陆锋、徐龙平、盛丰、李未扬、高亦岑、田晓雷、田兴龙、吴其玉、苏卫东。

本标准首次发布 2016 年。

引 言

近年来,以邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯(DEHP)为增塑剂的医用聚氯乙烯(PVC)塑料的安全性受到越来越广泛的关注,偏苯三酸三(2-乙基己基)酯(TOTM)作为替代DEHP的增塑剂,具有与DEHP类似的增塑效率和可加工性能,以及更低的毒性和迁移性,在国际国内得到了越来越广泛的应用。本标准规范了输液输血器具用TOTM增塑聚氯乙烯(PVC)专用料的相关应用。

本标准所涉及的以TOTM增塑的医用PVC专用料的安全性是基于现有的认知和检验方法。由于TOTM增塑PVC塑料的安全性与诸多因素相关,因此,对于安全性的研究还需要更长期的积累和深入,需予进一步关注和完善。

输液输血管器具用 TOTM 增塑聚氯乙烯(PVC)专用料

1 主要内容与适用范围

本标准规定了输液输血管器具用 TOTM 增塑聚氯乙烯（PVC）专用料的技术要求、试验方法、包装、标志、贮存和运输。

本标准仅适用于以聚氯乙烯树脂为主体，偏苯三酸三（2-乙基己基）酯（TOTM）和环氧大豆油为增塑剂，加入必要的助剂，经混合、塑化而制成的输液输血管器具用塑料。

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的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 2411-2008 塑料邵氏硬度试验方法
- GB/T 1040.3-2006 塑料拉伸性能的测定第3部分：薄膜和薄片的试验条件
- GB/T 2917.1 以氯乙烯均聚和共聚物为主的共混物及制品在高温时放出氯化氢和任何其他酸性产物的测定刚果红法
- GB/T 4615 聚氯乙烯树脂中残留氯乙烯单体含量测定方法
- GB/T 6678 化工产品采样总则
- GB/T 9345.5 塑料灰分的测定第5部分聚氯乙烯
- GB 14232.1 人体血液及血液成分袋式塑料容器第1部分：传统型血袋
- GB/T 14233.1 医用输液、输血、注射器具检验方法第一部分：化学分析方法
- GB/T 14233.2 医用输液、输血、注射器具检验方法第二部分：生物试验方法
- GB 15593-1995 输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料
- GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验
- GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价第12部分：样品制备与参照样品种
- GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价第5部分：体外细胞毒性试验
- GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验
- GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价第11部分：全身毒性试验

3 技术要求

3.1 材料要求

3.1.1 增塑剂：仅限于使用 TOTM 和环氧大豆油，且环氧大豆油的重量百分比应小于 10%。

3.1.2 有害物质控制：生产所用的原料及辅料应控制并不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的和未经毒理学评估的物质，参见附录 NA.2。

3.2 理化性能

3.2.1 物理性能应符合表1之规定。

表1 物理性能要求

项目	指标
硬度（邵氏A）	标称值±2
拉伸强度（MPa）	≥标称值
断裂伸长率（%）	≥标称值
180℃热稳定时间（min）	≥40

3.2.2 化学性能应符合表2之规定。

表2 化学性能要求

检测项目		指标	
水溶出物化学性能	还原物质（0.02 mol/L KMnO ₄ 消耗量），ml/20mL	≤0.3	
	酸碱度（与空白对照液pH值之差）	≤1.0	
	色泽	澄明无色	
	重金属，μg/mL	≤0.3	
	锌，μg/mL	≤0.4	
	紫外光吸收（200~360 nm）	≤0.3	
	不挥发物，mg/100 mL	≤2.0	
	金属元素	Ba, Cr, Cu, Pb 总含量，mg/L	<1
		Sn, Cd, 每种，mg/L	<0.1
		Al, mg/L	<0.05
粒料化学性能	灰分，mg/g	≤1	
	氯乙烯单体，mg/kg	≤1	
	邻苯二甲酸酯含量 ^[1] ，mg/kg	≤500	
醇溶出物 ^[2]	TOTM 溶出量，mg/100ml	≤10	
[1]：邻苯二甲酸酯类物质参见附录 NC。			
[2]：当本标准产品应用于血袋时的检测项目。			

3.3 生物相容性

按GB/T 16886.1对输液输血器具用TOTM增塑聚氯乙烯（PVC）专用料进行生物学评价，评价结果应符合表3要求。

表3 生物相容性

项目	指标	试验方法
热原	无致热原	4.3.1
溶血	溶血率<5%	4.3.2
急性全身毒性	无急性全身毒性反应	4.3.3

细胞毒性	细胞毒性反应不大于 1 级	4.3.4
皮内反应	试验样品与溶剂对照平均记分之差应 不大于 1.0	4.3.5
迟发型超敏反应 (最大剂量法)	无迟发型超敏反应	4.3.6

GB/T 14233.2规定的生物学试验方法应认为是GB/T 16886中规定的方法的补充。

生物学评价试验选择应基于材料所制造器械的具体用途。

4 试验方法

4.1 物理性能

4.1.1 试样制备见附录 A。

4.1.2 硬度

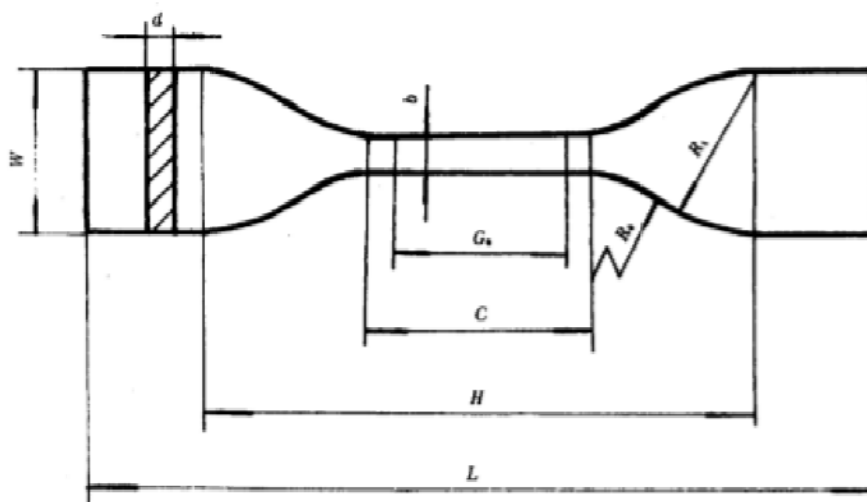
按 GB/T 2411 规定进行。硬度单位采用邵氏 A，施加负荷 1.00 ± 0.01 kg，时间 15 s，试验点不得少于 5 个。

4.1.3 拉伸强度和断裂伸长率

试样尺寸见表 4；试验速度（空载）： 250 ± 50 mm/min。测试方法按 GB/T 1040.3-2006 中的规定进行。

表 4 试样尺寸

mm



符号	名称	尺寸	公差	符号	名称	尺寸	公差
L	总长 (最小)	115	-	d	厚度	2.0	± 0.2
H	夹具间距离	80	± 5	b	中间平行部分宽度	6	± 0.4
C	中间平行部分长度	33	± 2	R_0	小半径	14	± 1
G_0	标距 (或有效部分)	25	± 1	R_1	大半径	25	± 2
W	端部宽度	25	± 1				

4.1.4 180℃热稳定时间

按 GB/T 2917.1 规定进行。

4.2 化学性能

4.2.1 试样制备见附录 A。

4.2.2 水溶出物化学性能

4.2.2.1 检验液与空白对照液的制备按附录 B 进行。

4.2.2.2 还原物质、酸碱度、重金属、锌、紫外光吸收、不挥发物、金属（元素）：

按GB/T 14233.1中的规定进行。

4.2.2.3 色泽

取检验液50mL置于纳氏比色管中，以白色物作背景，在日光灯下，目视比较检查，不得比对照蒸馏水浑浊。应澄明、无色。

4.2.3 灰分

按GB/T 9345.5中B法规定进行。

4.2.4 氯乙烯单体

按GB/T 4615规定进行。

4.2.5 邻苯二甲酸酯类含量

按附录NB.2进行。

4.2.6 醇溶出物

4.2.6.1 检验液的制备按照附录 C 规定进行。

4.2.6.2 检验方法按照附录 C 规定进行。

4.3 生物相容性

4.3.1 热原

按照GB/T 14233.2规定的方法进行试验。

4.3.2 溶血

按照GB/T 14233.2规定的试验方法进行。

4.3.3 急性全身毒性

按照GB/T16886.11规定的试验方法进行。

4.3.4 细胞毒性

按照GB/T16886.5规定的试验方法进行。

4.3.5 皮内反应

按照GB/T16886.10规定的试验方法进行。

4.3.6 迟发型超敏反应

按照GB/T16886.10规定的试验方法进行。

5 标志、包装、运输、贮存

5.1 标志

在每袋包装袋上应有清晰、牢固的标志。标明生产厂名称、商标、产品名称、型号、批号、制造日期、重量、产品标准号。并附有生产厂质量检验部门的产品合格证。

5.2 包装

粒料应密封于内包装袋内，外包装袋用牛皮纸、聚乙烯与聚丙烯塑料编织布复合塑料袋。也可按供需双方协商的包装形式及计量包装。

5.3 运输

粒料为非危险品。在运输和装卸过程中严禁使用铁钩等锐利工具，切忌抛掷。运输工具应保持清洁、干燥并备有厢棚或苫布。运输时不得与沙土、碎金属、煤炭及玻璃等混合装运，更不可与有毒及腐蚀性或易燃物混装；严禁在阳光下暴晒或雨淋。

5.4 贮存

粒料应贮存在通风、干燥、清洁的仓库内。贮存时远离热源，并防止阳光直射。

附 录 A
(规范性附录)
试样要求

A.1 试样制备

A.1.1 取样方法

取样按GB/T 6678规定，采样的单元数按GB/T 6678中表2的规定，采样单元以包装袋计，允许在生产线或包装线上抽取均匀的、有代表性的样品。采样量至少3kg，将所取的样品混合均匀，在采样袋上注明生产厂名、产品名称、型号、批号及取样日期。

A.1.2 试样制备方法

按A.1.1取样的粒料经混和后，在温度为 160 ± 3 °C的小型开炼机上炼塑5~8 min，再在温度为 $160 \sim 165$ °C的热板压机中压料，从预热升温、加压约10~15 min，再在压力下通冷却水冷却、出模。试样应透明，表面应平整、光洁。

A.2 试样厚度要求见表 5。

表 5

试验项目	试样厚度 (mm)
硬度	>5
拉伸强度与断裂伸长率	2.0 ± 0.2
水溶出物化学性能	0.45 ± 0.05

附 录 B
(规范性附录)
化学试验

B.1 检验液的制备

取面积为 300 cm^2 (二面相加总面积为 600 cm^2)，厚度为 $0.45\pm 0.05\text{ mm}$ 的片状样品均匀部分，依次用肥皂水、自来水、蒸馏水洗净后，晾干，剪切成 1 cm^2 的碎片，然后加入玻璃容器中，按样品总表面积(cm^2)与水(mL)之比为2:1的比例加入pH值为5.5~6.5的蒸馏水300 mL，以适当方法密封后，置于压力蒸汽灭菌器中，在 $121\pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 加热20min，加热结束后将样品与液体分离，冷却至室温作为检验液。

B.2 空白对照液制备

以不加试片的同批蒸馏水，同法操作，制备空白对照液。

附 录 C
(规范性附录)
醇溶出物

C.1 试剂

C.1.1 乙醇：体积分数为95.1%至96.6%，密度 ρ 从0.8050 g/mL至0.8123 g/mL。

C.1.2 浸提溶剂：用液体比重天平测定密度 ρ 为0.8930 g/mL至0.9130 g/mL的乙醇水混合液。

C.1.3 偏苯三酸三(2-乙基己基)酯：透明油状液体，密度 ρ 为0.9870g/mL至0.9970 g/mL，折光率：1.485 (25℃)。

C.2 标准溶液制备

C.2.1 溶液1

在乙醇(C.1.1)中溶解1g TOTM(C.1.3)，用乙醇稀释至100 mL。

C.2.2 溶液2

用乙醇稀释10 mL的溶液1(C.1.1)至100 mL。

C.2.3 标准溶液A至E

- a) 溶液A：用浸提溶剂(C.1.2)稀释20 mL溶液2(C.1.2)至100 mL(TOTM含量：20 mg/100 mL)。
- b) 溶液B：用浸提溶剂稀释10 mL溶液2至100 mL(TOTM含量：10 mg/100 mL)。
- c) 溶液C：用浸提溶剂稀释5 mL溶液2至100 mL(TOTM含量：5 mg/100 mL)。
- d) 溶液D：用浸提溶剂稀释2 mL溶液2至100 mL(TOTM含量：2 mg/100 mL)。
- e) 溶液E：用浸提溶剂稀释1 mL溶液2至100 mL(TOTM含量：1 mg/100 mL)。

C.3 标准曲线法

在220 nm~260nm范围内，用浸提溶剂作参照液，测量标准溶液(C.2.3)的最大吸光度，绘出吸光度对TOTM浓度的曲线(溶液A点的数据可删除，因为该点吸光度较高，可能超过仪器使用量程)。

C.4 浸提步骤

将浸提溶剂加热到37℃，通过空塑料血袋的采血管注入血袋内至公称容积的一半，将血袋中的空气全部排出，封住采血管，将其水平浸入(37±1)℃的水浴中(60±1)min，不加振动。从水浴中取出血袋轻轻倒转10次，将内装液移至一只玻璃烧瓶中。

用浸提溶剂作参照液，测量在220~260nm范围内的最大吸光度。

C.5 结果表示

将塑料血袋中获得的结果（见C. 4）和标准溶液吸光度校准曲线（见C. 3）比较，测定可浸提的TOTM的量。

GFZB

附 录 D
(资料性附录)
材料应用指南

D.1 材料基本分类

产品用途可按表6分类。

表 6

试验项目	指标		
	输液（血）薄膜料	输液（血）导管料	输液（血）滴斗料
硬度（邵氏 A）	≤ 85	≤ 85	≥ 70
拉伸强度, MPa	≥ 13	≥ 13	≥ 13
断裂伸长率, %	≥ 250	≥ 250	≥ 200

D.2 有害物质

有害物质依据现行的欧盟《化学品的注册、评估、授权和限制》法规, Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH法规) 及欧盟电子电气设备中限制使用某些有害物质指令, The Restriction of the use of Certain Hazardous Substances in Electrical and Electronic Equipment (RoHS指令)。

若出现版本更新, 则以最新版本为依据。

附录 E (资料性附录) 检测方法

E.1 环氧大豆油的检测方法

按照欧洲药典7.0版中3.1.14《用于静脉输注用水溶液所用容器的、基于塑化聚氯乙烯的材料, Materials Based on Plasticised Poly(vinyl chloride) for Containers for Aqueous solutions for Intravenous Infusion》中描述的测试方法进行。

E.1.1 样品制备

将待测样品切成边缘最大尺寸不大于1cm的碎片。取2.0g待测样品,加入200ml不含过氧化物的乙醚溶液,回流冷凝8小时。通过过滤将残留物B与溶液A分开。

将溶液A在30℃的水浴中减压蒸干。将残留物溶解于10ml甲苯溶液中(溶液A1)。

E.1.2 试验方法

用TLC硅胶板GF₂₅₄(厚度1mm),使用薄层色谱法进行检查。

对照液:制备浓度为0.1mg/ml的环氧大豆油对照液,溶剂为甲苯溶液。

向30mm×3mm的色谱板上,点样0.5ml溶液A1。向色谱板上点样对照液5μl。用甲苯溶液在15cm的轨道上展开。将色谱板小心地干燥。

将色谱板暴露于碘蒸气5分钟。检视色谱图,标出对应于环氧大豆油(RF=0)的谱带。取下对应于这个区域的硅胶面积。同样,取下相应的硅胶面积作为空白对照。将2个样品分别加40ml甲醇溶液振摇15分钟。过滤,用2份甲醇溶液(每份10ml)冲洗,将冲洗液加入到滤液中,蒸干。2个残留物质量间的差值不得超过10mg。

E.2 邻苯二甲酸酯类物质的检测方法

E.2.1 方法一:

按照EN 14372:2004《儿童专用护理用品-餐具和喂养器具的安全要求及测试》中描述的方法进行。

E.2.2 方法二:

按照SN/T 1779-2006《塑料血袋中邻苯二甲酸酯类增塑剂的测定 气相色谱串联质谱法》中描述的方法进行。

附 录 F
(资料性附录)
十三项邻苯二甲酸酯类物质

F.1 十三项邻苯二甲酸类物质

按照欧盟最新发布的《关于限制在电子电器设备中使用某些有害成分的指令, Restriction of Hazardous Substances》(即RoHS指令)及《化学品的注册、评估、授权和限制, Regulation concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals》(即REACH法规)共列入13项邻苯类物质: 邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、邻苯二甲酸(2-乙基己基酯)(DEHP)、邻苯二甲酸丁酯苯酯(BBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、邻苯二甲酸二(C6-8支链)烷基酯, 富C7(DIHP)、邻苯二甲酸(C7-11支链与直链)烷基酯(DHNUP)、邻苯二甲酸二甲氧乙酯、邻苯二甲酸二异戊酯(DIPP)、邻苯二甲酸正戊基异戊基酯、邻苯二甲酸二戊酯(DPP)、邻苯二甲酸十二烷基酯(包括支链与直链)、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸二(C6-C10)烷基酯。

若出现版本更新, 则以最新版本为依据。

参 考 文 献

- 1) GB 15593-1995: 《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》
- 2) 欧盟《化学品的注册、评估、授权和限制》法规,Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH 法规)
- 3) 欧盟电子电气设备中限制使用某些有害物质指令, The Restriction of the use of Certain Hazardous Substances in Electrical and Electronic Equipment (RoHS 指令)
- 4) 欧洲药典 7.0 版, European Pharmacopoeia 7.0
- 5) EN 14372:2004 儿童使用和护理用品 - 餐具和喂养器具 - 安全要求及测试项目, Child use and care articles - Cutlery and feeding utensils - Safety requirements and tests
- 6) SN/T 1779-2006 《塑料血袋中邻苯二甲酸酯类增塑剂的测定 气相色谱串联质谱法》
- 7) 《PVC 体外循环管中 TOTM 溶出量的测定》, 广东省医疗器械质量监督检验所三水中心