ICS 11.040.30

中国医疗器械行业协会
China Association for Medical Devices Industry

团　　体　　标　　准

T/ CAMDI 2101/CD—XXXX

聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定

Test method for residual of 1,4-Butanediol from medical device based on polyurethane

（征求意见稿 CD）

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。

XXXX－XX－XX 发布　　XXXX－XX－XX 实施

中国医疗器械行业协会　　发布

目　次

前　言 II
引　言 III
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 通则 1
5 供试品溶液配制 1
6 推荐的测定方法-气相色谱质谱法 1
7 报告 2

征求意见稿

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。

本文件由中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会标准化技术管理委员会归口。

本文件起草单位：中国科学院长春应用化学研究所、威海洁瑞医用制品有限公司、威高集团有限公司、万华化学集团股份有限公司、江西省医疗器械检测中心。

本文件主要起草人：石恒冲

本文件首次发布于 XXXX 年。

征求意见稿

引　言

医用聚氨酯可分为聚酯型和聚醚型，主要有聚酯/聚醚多元醇、异氰酸酯、扩链剂、各类助剂（抗氧剂、润滑剂）等制备得到。医用聚氨酯材料具有优良的生物相容性、可黏合性和抗血栓性，同时还具有优良的力学性能，可广泛应用于人工心脏、肾脏、人造皮肤、绷带、辅料、药物控释、介入治疗导管、计划生育用品等。在医用聚氨酯合成过程中通常引入单体 1,4-丁二醇作为扩链剂，上述引入的单体 1,4-丁二醇可能在聚氨酯中存在残留或聚氨酯原料在加工成型中分解产生的 1,4-丁二醇，在临床使用过程中器械接触的介质的多样性和复杂性可能会导致残留 1,4-丁二醇迁移，可能对人体存在安全风险，摄入该物质可以短时间促进多种激素的释放和可能引起皮肤及眼刺激等。

多种分析方法可用于测定聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定，典型的方法包括气相色谱法（GC）、气相色谱/质谱仪联用法（GC/MS）等。本标准以 GC/MS 作为基本方法，并给出试验程序。

征求意见稿

聚氨酯（PU）医疗器械中1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定

1 范围

本文件描述了医用聚氨酯材料中1,4-丁二醇残留单体的测定方法。

本文件仅适用于人工心脏、肾脏、人造皮肤、绷带、辅料、药物控释、介入治疗导管、计划生育用品等所用1,4-丁二醇作为合成单体之一医用聚氨酯材料中1,4-丁二醇残留量的测定。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

本文件没有需要界定的术语和定义。

4 通则

4.1 本文件中的室温，如无特殊规定，应为10 ℃~30 ℃。

4.2 本文件所用容器如无特殊规定，应为硅硼酸盐玻璃容器。

5 供试品溶液配制

5.1 混合溶剂配制：精密量取N,N-二甲基甲酰胺20 mL，氯仿20 mL置于50 mL锥形瓶中混合待用。

5.2 供试品的溶液配制：精密称取供试品约0.10 g置于10 mL容量瓶中，加入适量混合溶剂，超声至完全溶解，冷却至室温，定容至刻度，待用。根据供试品实际情况，可按0.10 g加10 mL的比例加混合溶剂调整取样量。

6 推荐的测定方法-气相色谱质谱法

6.1 试验方法原理

将医用聚氨酯置于溶于N,N-二甲基甲酰胺（DMF）和氯仿混合液进行超声溶解，溶解过程不会造成聚氨酯分解，然后将此提取液通过气相色谱-质谱仪测定聚氨酯溶液中没有被聚合的或聚氨酯原料在加工成型中分解产生的1,4-丁二醇含量。

6.2 试剂

1,4-丁二醇（纯度≥99 %，CAS:110-63-4），N,N-二甲基甲酰胺（色谱纯，CAS: 68-12-2），氯仿（色谱纯，CAS: 67-66-3）。

6.3 仪器和设备

气相色谱-质谱联用仪（GC-MS）：EI源，电子分析天平（感量：0.1 mg和1 μg），数控超声波清洗

器。

6.4 工作标准溶液

精密称取对照品 1,4-丁二醇（BDO）0.10 g，置于 100 mL 容量瓶中，加 DMF 和氯仿混合液（体积比 1:1）定容，制备浓度为 1.00 mg/mL 的对照品储备溶液，置于 4 ℃冰箱保存待用。利用 DMF 和氯仿混合液（体积比 1:1）对储备溶液采用逐级稀释法配制质量浓度分别为 50 μg/mL、20 μg/mL、10 μg/mL、2.5 μg/mL 和 1 μg/mL 的系列标准溶液。

6.5 气相色谱-质谱参考条件

a) 色谱柱：键合/交联聚乙二醇固定相石英毛细管柱 30 m×0.25 mm×0.25 μm，或相当色谱柱；

b) 色谱条件：进样口温度，220 ℃，80 ℃（保持 2 min），以 10 ℃/min 升温至 240 ℃，保持 4 min；载气：高纯氦（纯度≥99.999 %），柱流量：1 mL/min，恒流模式，进样量：1 μL，进样方式：不分流，溶剂延迟时间：8.5 min；

c) 质谱条件：离子源温度：230 ℃，四极杆温度：150 ℃、电离方式：EI 电离、电离能量：70eV、扫描方式：SIM 模式、定性定量离子选择：*m/z* 71、*m/z* 42。

6.6 测定与结果分析

6.6.1 标准溶液和供试品测定

分别取配制好的系列标准溶液和供试品提取液进样分析，利用峰面积和浓度建立工作曲线。

6.6.2 定量分析

将标准系列工作液分别注入气相色谱-质谱联用仪中，测定相应的 1,4-丁二醇的色谱峰面积，以标准工作液的质量浓度为横坐标，以 *m/z* 71 基峰的峰面积为纵坐标，绘制标准曲线。

将试样溶液注入气相色谱-质谱联用仪中，得到相应的 1,4-丁二醇的 *m/z* 71 基峰峰面积，根据标准曲线得到待测液中 1,4-丁二醇的质量浓度。

6.6.3 结果分析表述

供试品中 1,4 －丁二醇的残留量按下式计算：

$$X = \frac{c \times V}{m \times 1000}$$

式中：

X ——供试品中 1,4-丁二醇残留量， mg/g；

c ——测定样品液中 1,4-丁二醇含量，μg/mL；

V ——试样定容体积，mL；

m ——样品重量，g；

1000 ——换算系数；

计算结果以重复性条件下获得的两次独立测定结果的算术平均值表示，结果保留三位有效数字。

6.6.4 精密度

在重复条件下获得的两次独立测定结果的绝对差值不得超过算术平均值的 10 %。

7 报告

试验报告应包括以下几项：

a） 受试聚氨酯的来源、类型、型号；

b） 使用气相色谱质谱装置及操作步骤与本标准规定的内容的任何差别；

c） 1,4-丁二醇单体含量，以 mg/g 表示。

征求意见稿

《聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定》团体标准编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据医械协医高字[20XX] XXX 号的有关内容，团体标准《聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定》列入“20XX 年中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会团体标准制修订项目”。

本标准由 XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 负责起草。

2. 关于标准名称和标准体系的说明

标准名称：聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定

标准体系：医用聚氨酯可分为聚酯型和聚醚型，主要有聚酯/聚醚多元醇、异氰酸酯、扩链剂、各类助剂（抗氧剂、润滑剂）等制备得到。医用聚氨酯材料具有优良的生物相容性、可黏合性和抗血栓性，同时还具有优良的力学性能，可广泛应用于人工心脏、肾脏、人造皮肤、绷带、辅料、药物控释、介入治疗导管、计划生育用品等。在医用聚氨酯合成过程中通常引入单体 1,4-丁二醇作为扩链剂，上述引入的单体 1,4-丁二醇可能在聚氨酯中存在残留或聚氨酯原料在加工成型中分解产生的 1,4-丁二醇，在临床使用过程中器械接触的介质的多样性和复杂性可能会导致残留 1,4-丁二醇迁移，可能对人体存在安全风险，摄入该物质可以短时间促进多种激素的释放和可能引起皮肤及眼刺激等。针对医用聚氨酯中残留 1,4-丁二醇含量的测定方法，目前尚未有相关国家/行业/团体标准，在此基础上制定该标准。

3. 工作过程

中国科学院长春应用化学研究所负责本标准制订工作，确定工作任务后，第一时间召开会议布置起草工作，并确定了本文件的起草单位、起草小组人员。2021 年 3 月 30 日，标准起草组通过在浙江桐乡召开第一次项目组研讨会，对标准草案进行了讨论，对标准的编号形式、标准名称、标准验证的条件、样品选取、验证仪器要求、验证方案、标准文本内容等进行了详细讨论，并对标准的验证工作进行了具体安排。2021 年 5-6 月，中国科学院长春应用化学研究所以气相色谱质谱联用仪作为基本测试方法，用于测定聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体，通过线性关系、精密度、重现性、检测限、定量限、准确性等进行检测。2021 年 5 月至 8 月，标准起草小组成员对标准进行了试验验证，通过试验验证确认了标准试验方法的可

征求意见稿

行性，并对试验数据进行了分析，为标准规定的试验步骤提供了技术支撑。2021 年 7 月 15 日，标准起草组在苏州召开第二次项目组研讨会，对前期验证的结果进行了确认，并对标准具体的试验方案进行了讨论，并对部分验证数据进行讨论。

2021 年 8 月 15 日前对本次会议纪要修改，形成征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

（一）关于标准名称的确定

聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体的测定

（二）产品介绍

医用聚氨酯材料具有优良的生物相容性、可黏合性和抗血栓性，同时还具有优良的力学性能，可广泛应用于人工心脏、肾脏、人造皮肤、绷带、辅料、药物控释、介入治疗导管、计划生育用品等。

（三）国内现状

医用聚氨酯在上述器械中有着广泛应用，但是在医用聚氨酯合成过程中通常引入单体 1,4-丁二醇作为扩链剂，上述引入的单体 1,4-丁二醇可能在聚氨酯中存在残留或聚氨酯原料在加工成型中分解产生的 1,4-丁二醇，在临床使用过程中器械接触的介质的多样性和复杂性可能会导致残留 1,4-丁二醇迁移，可能对人体存在安全风险。目前尚未有相关国家/行业/团体标准对聚氨酯中残留 1,4-丁二醇含量的测定方法。

（四）标准内容说明

1 关于极限浸提的说明

参照GB/T 14233.1-2020《医用输液、输血、输注器具检验方法 第一部分：化学分析方法》和GB/T 16886.7-2001 《医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》，针对医疗器械聚氨酯（PU）原料特性和1,4-丁二醇的理化特性和生物学评价安全性，经过谨慎的分析和严格的验证，采用溶剂极限浸提法对聚氨酯（PU）医疗器械中1,4-丁二醇（BDO）残留单体进行测定。

极限浸提法是一种可接受的替代方法，能提供有用的信息，器测得的结果表示大于或等于患者可以接受的剂量。因为这种浸提法排除了时间对剂量测定的影响，不能保证所测得的大部分残留量在与器械接触的第一天或第一个月未释放给患者。然而，当极限浸提法检测的样品符合适用的限度，并且残留量显示是在要求的范围之内时，则不必再用模拟使用浸提法检测样品，极限浸提法用于测定样品上的全部残留量。谨慎的分析过程表明，在对供试材料的验证过程中，

征求意见稿

采用溶剂溶解方式，可测定样品中全部单体残留量，可达到极限浸提目的。

2 关于分析方法的说明

多种方法可用于测定1,4-丁二醇残留单体含量，典型的方法包括高效液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC）、气相色谱/质谱仪联用法（GC/MS）等。气相色谱/质谱仪联用法（GC/MS）是现行检测行业中一种高效、精准、灵敏的检测手段，广泛应用于食品、药品、化妆品、医疗器械产品等痕量的检测。本标准以气相色谱/质谱仪联用法作为基本方法，并给出可靠的分析试验程序。

“分析可靠”是指对医用聚氨酯在特定浸提介质及条件下获得的浸提液进行1,4-丁二醇残留量分析时，所选择的方法具有足够的精密度、重复性、再现性和良好的线性。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

经过标准起草单位和验证单位等三家单位分别对进行验证，均采用标准中的给出的相关方法进行聚氨酯中 1, 4-丁二醇残留单体的测定，本标准所列试验方法准确、可靠、可操作性强。

验证结果比较：

1 线性关系

验证结果表明：在 1μg/mL~100μg/mL 范围内，线性相关系数均在 0.9995 以上，展现良好线性关系。

2 精密度

验证结果表明：验证单位所用气相色谱/质谱仪联用（GC/MS）测定 1, 4-丁二醇标准溶液，精密度 RSD%结果分别为 1.30%、2.16%、5.67%，均符合试验方法要求。

3 重复性

验证结果表明：验证单位采用标准提供方法，对同一份供试品进行重复性验证，RSD%结果分别为 2.66%、2.84%、3.89%，重复性良好。

4 准确度

验证结果表明：验证单位参照《中国药典》2020 年版四部通则中 9101 药品质量标准分析方法验证指导原则中对于回收率验证方法的要求，采用低、中、高三种浓度进行方法回收率验证试验，低、中、高三种浓度回收率结果均在 95%~106%之间，证明该方法具有良好的准确性，结果如下表：

征求意见稿

	①	②	③	*RSD%*
低	97.5%	101%	103.61%	3.04
中	96.5%	95%	99.79%	2.52
高	97.9%	106%	101.25%	4.00

表 1 低、中、高浓度回收率验证结果

5 再现性

验证结果表明：验证单位按照标准所提供试验方法，分别对 BASF Elastollan® 1190A10 聚氨酯热塑性弹性体粒料进行含量测定，含量测定分别为结果再现性良好，RSD%为 3.61，

	①	②	③	*RSD%*
含量(mg/g)	0.120	0.120	0.128	3.61

表 2 再现性验证结果

综上所述，本标准所提供聚氨酯（PU）医疗器械中 1,4-丁二醇（BDO）残留单体测定方法准确、可靠、高效。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

目前国内外暂无相关标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准的制订过程中，未出现重大分歧意见。

七、其他应予说明的事项

无

团体标准起草工作组
2021 年 08 月 19 日

征求意见稿

参考文献

1、 GB/T 14233.1-2020《医用输液、输血、输注器具检验方法 第一部分：化学分析方法》；
2、GB/T 16886.7-2001 《医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》；
3、《中华人民共和国药典》2020年版 四部通则中 9101 药品质量标准分析方法验证指导原则。

征求意见稿