

GC-MS/MS 法测定医疗器械用聚氨酯材料中 1,4-丁二醇残留量

刘婷婷 向婧 胡红刚 皮璟渔 张芬

(江西省医疗器械检测中心 江西南昌 330029)

摘要:建立了采用气相色谱-串联三重四极杆质谱(GC-MS/MS)测定医疗器械用聚氨酯(TPU)材料中 1,4-丁二醇(BDO)残留量的方法。样品采用混合溶剂极限浸提后,以 VF-WAXms 毛细管柱色谱柱(30 m×0.25 mm×0.25 μm)为分析柱,以 EI 电离源的三重四极杆质谱在选择离子检测扫描模式(SIM 模式)下测定,外标法定量。结果表明,该方法在 5 μg/mL~100 μg/mL 浓度范围内线性关系良好($R \geq 0.999 5$),检出限为 0.10 μg/kg($S/N=3$);在 3 个加标水平下的平均回收率为 99.79%~103.61%($n=6$),相对标准偏差为 1.23%~3.45%。该法能够为医疗器械用聚氨酯(TPU)材料中 BDO 残留量的测定提供技术支持。

关键词:1,4-丁二醇(BDO);聚氨酯(TPU);GC-MS/MS;残留量;医疗器械

中图分类号:O657.7

Determination for residual of 1,4-Butanediol from medical device based on polyurethane by GC-MS/MS

LIU Tingting, XIANG Jing, HU Honggang, PI Jingyu, ZHANG Fen

(Jiangxi Center of Medical Device Testing, Nanchang Jiangxi, 330029, China)

Abstract: A method for determining the amount of 1,4-butanediol (BDO) residues in polyurethane (TPU) material for medical devices using gas chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry (GC-MS/MS) was established. After extraction, dissolution and filtration of mixed solvents, the samples were determined by VF-WAXms capillary column column (30 m×0.25 mm×0.25 μm) as the analytical column, and the triple quadrupole mass spectrometry of the EI ionization source was determined in the selected ion detection scanning mode (SIM mode), and the external standard was quantified. The results showed that the method had a good linear relationship in the concentration range of 5 μg/mL-100 μg/mL ($R \geq 0.999 5$), and the detection limit was 0.10 μg/kg ($S/N=3$). The average recovery rate at the three spike levels was 99.79%-103.61% ($n=6$), and the relative standard deviation was 1.23%-3.45%. This method provides technical support for the determination of BDO residue in polyurethane materials for medical devices.

Keywords: 1,4-butanediol(BDO); Polyurethane(TPU); GC-MS/MS; Residue; Medical device

0 引言

1,4-丁二醇(1,4-butanediol, BDO)是四直链二元醇,常温下为具有良好吸湿性和柔软性的无色油状液体。BDO 作为大宗化学产品,应用广泛,根据其理化性质可用作溶剂、增湿剂、明胶软化剂和吸水剂等。其更重要的应用是可作为化工中间体,BDO 是一种用途广泛的化工原料,与适量一元酸生成的酯类是热塑性聚氨酯的高效增塑剂,采用此类增塑剂的聚氨酯材料因具备强度高、耐热性、耐溶剂等优良的品质而被广泛应用于医疗器械材料。有文献报道^[1-3],增塑剂的作用类似于人工荷尔蒙,能够促使女性性早熟并危害男性生殖能力,长期大量接触或摄取会导致肝癌,BDO 在人体内可代谢产生 γ-羟

基丁酸,过量的 γ-羟基丁酸具有强烈的镇静和麻醉作用。使用 BDO 增塑剂的医疗器械产品随着临床应用可能会导致残留 BDO 迁移而进入人体,存在安全隐患。

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(抗氧化剂、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、人工肾脏、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

第一作者 E-mail:569016063@qq.com

基金项目:江西省药品监督管理局科研项目(2022JS13)

收稿日期:2023-09-16

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,摄入该物质可短时间内促进多种激素的释放,引起皮肤及眼刺激等。

国家标准 GB 4806.6—2016^[4]、GB 4806.10—2016^[5]及 GB 9685—2016^[6]中均规定了 1,4-丁二醇特定迁移量限量指标为 ≤ 5 mg/kg。国家市场监督管理总局及国家卫生健康委员会已于 2021 年 2 月 22 日发布了国家标准 GB 31604.51—2021,规定采用气相色谱法检测食品接触材料中的 1,4-丁二醇迁移量。查阅相关资料发现,关于采用具有高准确度、高灵敏度的气相色谱-质谱法测定食品接触材料中 1,4-丁二醇迁移量鲜有报道^[7],且尚无对医疗器械用聚氨酯材料中增塑剂 BDO 残留量研究的相关报道,本文采用气相色谱-串联三重四极杆质谱 (GC-MS/MS) 测定 BDO 残留量,以为医疗器械的质控和监管提供技术支持。

1 实验部分

1.1 仪器、材料与试剂

7890B-7000C 型三重四极杆气质联用仪 (安捷伦科技有限公司);ME5 型超微量电子天平 (赛多利斯);VORTEX WX 型涡旋混合器 (意大利 VELP 公司);ML204T 型电子天平 (梅特勒);KQ-300VDE 型双频数控超声波清洗器 (昆山超声仪器有限公司);TGL-10B 型低温高速离心机 (湖南湘仪);液体进样瓶 (2 mL);微量玻璃注射器。

1,4-丁二醇 (纯度:99.80%,来源:Stanford Analytical Chemicals Inc);三氯甲烷 (色谱纯);N,N-二甲基甲酰胺 (色谱纯);丙酮 (分析纯)。

1.2 实验条件

1.2.1 色谱条件

色谱柱:VF-WAXms 毛细管柱色谱柱 (30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μ m);升温程序:初始温度为 80 $^{\circ}$ C,保持 2 min,以 20 $^{\circ}$ C/min 升温至 150 $^{\circ}$ C,以 10 $^{\circ}$ C/min 升温至 240 $^{\circ}$ C,保持 6 min;进样口温度:220 $^{\circ}$ C;载气:高纯氮气 (纯度 $\geq 99.999\%$);柱流速:1.0 mL/min,恒流模式;进样方式:不分流进样;进样体积:1 μ L。

1.2.2 质谱条件

电离方式:电子轰击源 (EI),电离能量为 70 eV;离子源温度:230 $^{\circ}$ C;传输线温度:230 $^{\circ}$ C;溶剂延迟时间:8.5 min;采用选择离子检测扫描模式 (SIM),选择离子 m/z 42, m/z 71, m/z 57,定量离子 m/z 42。

1.3 标准溶液的制备

1.3.1 储备液

BDO 标准储备液 (1 000 μ g/mL):精密称取 25

mg (精确至 0.1 mg) 1,4-丁二醇标准品,用混合溶剂 (三氯甲烷:N,N-二甲基甲酰胺体积比 1:1) 溶解,定容至 25 mL 容量瓶,此溶液的 1,4-丁二醇含量为 1 000 μ g/mL,于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中保存备用。

1.3.2 标准系列工作液

分别准确吸取 BDO 标准储备液 (浓度为 1 000 μ g/mL) 1.000、0.800、0.500、0.250、0.200、0.150、0.100、0.050 mL 于 8 支 10 mL 容量瓶中,用混合溶剂定容至刻度,混匀,即每毫升此标准工作液系列分别含 1,4-丁二醇 100、80、50、25、20、15、10、5 μ g。

1.4 供试品溶液的制备

准确称取混匀试样 1.0 g (精确至 0.1 mg),置于 100 mL 容量瓶中,加入 95 mL 混合溶剂,超声至完全溶解,静置冷却至室温,加混合溶剂定容至刻度线,摇匀,移取 10 mL 溶液至具塞玻璃离心管中,在低温-5 $^{\circ}$ C 下 4 000 r/min 离心 10 min,取上清液经 0.22 μ m 有机滤膜过滤后待测。

1.5 测定

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 TIC 谱图响应值,以标准工作液的质量浓度为横坐标,以 m/z 42 基峰的响应值为纵坐标,绘制标准曲线。同时吸取相同体积供试品溶液,测得响应值与标准曲线比较定量。

按照上述条件测定供试品溶液、标准工作溶液和试剂空白,试样待测液和 1,4-丁二醇标准品的目标化合物在相同保留时间处 ($\pm 0.5\%$) 出现,并且对应质谱碎片离子的质荷比与标准品的质谱图一致,可定性目标分析物。

2 结果与讨论

2.1 提取方法的选择

由于医疗器械用聚氨酯塑形后,规格尺寸差异较大,而传统提取方式受限于试样的均匀性及其与溶剂的接触面积,难以获得较高的提取效率。本试验参照 GB/T 16886.7—2015《医疗器械生物学评价》,采用极限浸提法,排除了时间对剂量测定的影响,当极限浸提法检测的样品符合适用限度,且残留量在规定范围内时,不必再用模拟使用浸提法检测样品,极限浸提法适用于测定使用时长不确定的医疗器械产品。

2.2 浸提溶剂的选择

BDO 易溶于丙酮、甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、三氯甲烷、二甲基亚砷等常用有机溶剂,微溶于乙醚溶剂。由于乙醚和甲醇不具备极限浸提溶剂要求,故不考虑选用这 2 种溶剂。

本试验比对了三氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、

二甲基亚砜 3 种溶剂的浸提效果,发现样品在 3 种溶剂中均能溶解,溶解效果依次为:二甲基亚砜、三氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺。但是,由于二甲基亚砜的吸湿性和高沸点不适用于气相质谱法,故排除;三氯甲烷具有毒性及挥发性,而 N,N-二甲基甲酰胺与三氯甲烷相比,溶解聚氨酯材料的速率较慢,经过谨慎地分析,本试验考虑将 2 种溶剂混合使用。并考察三氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺二者按体积比 1:0、1:1、1:2、1:3 的比例浸提样品的溶解速度,结果显示,随着 N,N-二甲基甲酰胺含量的增加,溶解速率减缓,且二者体积比为 1:0 和 1:1 时,溶解速率相近,故根据环境及成本考量,选择将三氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺 1:1 混合作为浸提溶剂。

2.3 色谱柱的选择

本试验选用 VF-WAXms 石英毛细管柱色谱柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm)、弱极性 HP-5 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 和中极性 DB-624ms 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×1.4 μm) 对 BDO 标准溶液进行分析。通过总离子流图比较对 BDO 及 2 种溶剂三氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺等主要成分的分离效果、保留时间和响应峰形。通过对 3 种色谱柱的试验条件进行优化,从而得到最佳色谱图。

结果显示,弱极性 HP-5 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 出峰时间较为靠前,BDO 与 DMF

溶剂峰无法完全分开,且峰形拖尾。中极性 DB-624ms 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×1.4 μm) 和 VF-WAXms 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 都可实现 2 种溶剂峰、杂质与 BDO 的有效分离且响应峰形较好,同一浓度标准溶液几乎获得相同的响应值。但对各组分的保留时间进行比较,结果显示,中极性 DB-624ms 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×1.4 μm) 测定 BDO 保留时间为 13.8 min, VF-WAXms 石英毛细管柱测定 BDO 保留时间为 9.3 min, 中极性 DB-624ms 石英毛细管柱 (30 m×0.25 mm×1.4 μm) 测定 BDO 延长了测定时间,考虑到节约能耗和降低成本,故选用 VF-WAXms 石英毛细管柱色谱柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 进行试验。

2.4 色谱条件的选择

TIC 峰的保留时间、响应值和分离度主要受载气流速、初始温度及升温速率等色谱条件的影响,综合上述因素,选择最优测定条件如“1.2”实验条件。标准溶液浓度为 25 μg/mL,在 SIM 模式下 BDO 保留时间为 9.312 min, TIC 离子流图如图 1 所示。参照 SCAN 模式下全扫描质谱图,选取 m/z 42, m/z 71, m/z 57 作为定性离子质荷比,选取 m/z 42 为定量离子质荷比 (丰度比 42:71:57 为 100:64:30), 确定 1,4-丁二醇的色谱条件。

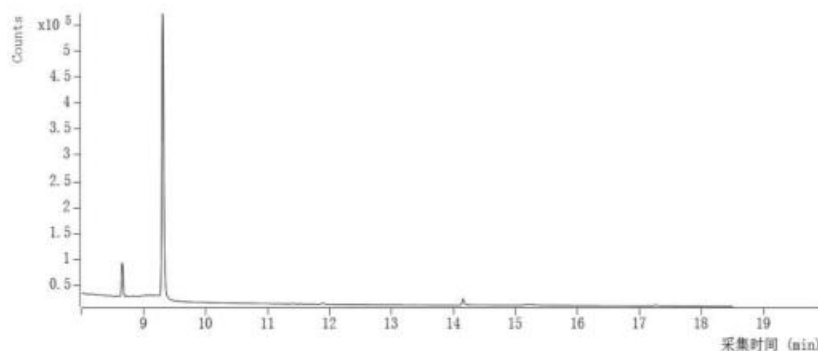


图 1 SIM 模式下 BDO 标准溶液 TIC 离子流图 (溶剂延迟 8.5 min)

Fig.1 The TIC diagram of the BDO standard in SIM mode (solvent delay was 8.5 min)

2.5 方法学验证结果

2.5.1 方法的线性范围及检出限

按“1.2”色谱条件将系列标准工作液分别进样分析,测定其响应值。以待测物质的质量浓度为横坐标,响应值为纵坐标,进行线性回归。计算较低浓

度的标准工作液信噪比,取信噪比大于 3.0 的最低浓度作为检出限。结果表明,在 5 μg/mL~100 μg/mL 范围内均呈良好的线性关系,定量限和检出限分别为 0.05 μg/g 和 0.01 μg/g,具体数据见表 1。

表 1 线性关系及检出限

Table 1 Linear relationship and detection limits

线性回归方程	相关系数	线性范围	检出限	定量限
$y=12\ 502x+124\ 371$	$R^2=0.999\ 5(n=8)$	5 μg/mL~100 μg/mL	0.01 μg/g	0.05 μg/g

2.5.2 回收率及精密度试验

针对聚氨酯热塑性弹性体粒料(TPU 粒料)进行 3 个水平加标试验(100 $\mu\text{g/g}$ 、150 $\mu\text{g/g}$ 、200 $\mu\text{g/g}$)。取同一批次相同样品,分别加入相应浓度的标准溶液及溶剂,按照“1.4”方法制备,在选定的测试条件下

进行分析,每个添加水平平行 6 次并计算残留量。结果如表 2 所示,回收率为 99.79%~103.61%($n=6$),相对标准偏差为 1.23%~3.45%。试验结果表明,此方法的回收率及精密度均为良好。

表 2 回收率结果
Table 2 Recovery rate results

加标浓度 ($\mu\text{g/g}$)	添加量 (μg)	本底值 (μg)	测定值(μg)						平均值 (μg)	回收率 (%)	RSD (%)
			1	2	3	4	5	6			
100	136.383	161.100	300.984 3	322.460 0	305.572 9	320.822 4	300.285 4	299.175 4	308.216 7	103.61	3.45
150	178.449	134.250	310.649 4	309.436 1	316.067 2	317.591 1	310.446 0	308.050 8	312.040 1	99.79	1.23
200	230.802	107.400	341.760 6	332.567 4	353.052 5	348.050 2	340.833 5	338.296 0	342.426 7	101.25	2.11

2.5.3 样品测定结果

本试验选用的产品为企业送检 2 款聚氨酯热塑性弹性体粒料(TPU 粒料)产品,按照“1.4”方法制备供试品溶液,按照“1.2”色谱条件进行测定,测得残留量分别为 1.66 mg/g 和 0.127 mg/g 。

3 结论

目前,尚无关于测定医疗器械用聚氨酯材料中 BDO 残留量的研究报道。针对医疗器械用聚氨酯材料特性和 BDO 的理化特性,本试验采用极限浸提法对医疗器械用聚氨酯材料中 BDO 残留单体进行提取,用高灵敏度的气相色谱-串联三重四极杆质谱法(GC-MS/MS)进行 BDO 残留量分析,BDO 检出限最低可达到 0.01 $\mu\text{g/g}$,3 个水平的回收率均值在 99.8%~103.6%,相对标准偏差小于 3.5%。本次 BDO 方法学验证为 3 家具有科研能力的实验室协作完成,验证结果表明,本测定方法具有相同精度的分析结果。

本文建立了医疗器械用聚氨酯材料中 BDO 残留量的气相色谱-串联三重四极杆质谱 (GC-MS/MS)测定方法,该方法操作简单、定性定量准确、灵敏度高、重现性好,能够满足医疗器械生产企业和检测机构的实际检测需求,可为有关部门实施医疗器械行业安全监管和风险预警提供技术支持。

参考文献

[1] 陈香云,丁燕.食品接触材料中 1,4-丁二醇迁移量的测定[J].云南化工,2021,48(5):67-68.
CHEN X Y,DING Y.Determination of migration of 1,4-butanediol in food contact materials[J].Yunnan Chemical Industry,2021,48(5):67-68.(in Chinese)

[2] 明文勇,段琦,亢建平,等.1,4-丁二醇反应研究进展[J].山东化工,2016,45(14):37-39.
MING W Y,DUAN Q,KANG J P,et al.Research progress of 1,4-butanediol reaction[J].Shandong Chemical Industry,2016,45(14):37-39.(in Chinese)

[3] 张学晶,赵晓甫,蔡立鹏,等.气相色谱-质谱法测定食品接触用涂料及涂层中 1,4-丁二醇含量[J].食品安全导刊,2020,19(27):64-66.
ZHANG X J,ZHAO X F,CAI L P,et al.Determination of 1,4-butanediol content in food contact paints and coatings by gas chromatography-mass spectrometry [J].Food Safety Guide,2020,19(27):64-66.(in Chinese)

[4] GB4806.6—2016 食品安全国家标准 食品接触用塑料树脂[S].

[5] GB4806.10—2016 食品安全国家标准 食品接触用涂料及涂层[S].

[6] GB9685—2016 食品安全国家标准 食品接触材料及制品用添加剂使用标准[S].

[7] GB31604.51—2021 食品安全国家标准 食品接触材料及制品 1,4-丁二醇迁移量的测定[S].