



团 体 标 准

T/ CAMDI 034—2020

医疗器械生物学评价
带亲水聚合物涂层医用导管：样品制备

Biological evaluation of medical devices

Medical catheter with hydrophilic polymer coating: Sample preparation

2020-02-01发布

2020-08-01实施

中国医疗器械行业协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 试验样品及对照样品选择	1
5 试验样品及对照样品制备	1
6 样品浸提液制备	2
7 记录	3
附录 A（资料性附录）亲水聚合物涂层及其应用	4
附录 B（资料性附录）鉴别涂层完整性的方法	5
参考文献	6

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 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。

本标准由中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会提出。

本标准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委员会归口。

本标准主要起草单位：苏州大学卫生与环境技术研究所、江苏百赛飞生物科技有限公司、成都市新津事丰医疗器械有限公司、西脉国际医疗股份有限公司、江苏脉动医疗器械科技有限公司。

本标准主要起草人：方菁崑、李业、田兴龙、袁成龙、杨洋。

本标准首次发布于 2020 年。

医疗器械生物学评价

带亲水聚合物涂层医用导管：样品制备

1 范围

本标准规定了以聚氨酯、尼龙、硅胶、乳胶、聚氯乙烯、氟塑料、聚烯烃等为基材的带有亲水聚合物涂层的医用导管的术语、样品选择、样品制备及涂层完整性鉴别方法，是该类产品生物学评价样品制备的专用要求。

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标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于标准。

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：样品制备与参照材料

GB/T 16886.18 医疗器械生物学评价第 18 部分：材料化学表征

3 术语和定义

本标准采用下列术语和定义，GB/T 16886 的术语适用于本标准。

3.1

亲水聚合物涂层 hydrophilic polymer coating

通过一定的涂覆工艺形成的可牢固附着于材料表面的、具有纳米级或微米级厚度的、富含极性亲水官能团的聚合物薄膜结构。

4 试验样品及对照样品选择

试验应在最终产品、取自最终产品中有代表性的样品或与最终产品以相同的工艺过程制得的材料、或者以上样品或材料制备的适合的浸提液中进行。当需要浸提液进行试验时，采用相同的试验样品选择程序。试验样品的选择应予以论证。

参照样品和标准样品均可作为生物学评价试验中的对照样品。选用参照样品时尽可能考虑与试验样品相同的材料类别（包括基材和涂层），并对其予以识别和方法确认。

5 试验样品及对照样品制备

取样应包括涂层材料和基质材料，即使基质材料不与组织接触。优先采用不破坏涂层且又有代表性的取样方式，取与人体直接或间接接触的部分（如：整件取样）；如果取样过程有可能破坏涂层暴露基材，需提供这种方式对评价该产品生物学安全的影响的分析；取样过程不应污染样品。

6 样品浸提液制备

6.1 总则

如果试验程序要求用器械的浸提液，所用浸提介质和浸提条件应与最终产品的属性和使用以及试验目的相适应：

- 6.1.1 加严和极限浸提条件适用于识别聚合物器械危害的情况；
- 6.1.2 模拟使用浸提适用于人体健康风险评价中得出安全系数；
- 6.1.3 极限浸提适用于长期使用的植入性器械的安全性评估，用以估计器械释放给患者的化学物。
- 6.1.4 在使用加严或极限浸提的产品试验中如显示的毒性反应符合要求，则不需要再采用模拟使用浸提对器械进行检验。

6.2 浸提容器

浸提过程应在无菌、化学惰性的容器中进行。

6.3 浸提条件和方法

6.3.1 浸提条件建立在通常可行并经论证为一个标准化方法的基础之上，在多数情况下为产品使用的适当加严的条件。应在下列之一的条件下进行浸提，采用其它温度和时间时需验证合理性。

- a) $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ ， $(72\pm 2)\text{ h}$ ；
- b) $(50\pm 2)^\circ\text{C}$ ， $(72\pm 2)\text{ h}$ ；
- c) $(70\pm 2)^\circ\text{C}$ ， $(24\pm 2)\text{ h}$ ；
- d) $(121\pm 2)^\circ\text{C}$ ， $(1\pm 0.1)\text{ h}$ 。

对于细胞毒性试验，当选用含血清培养基作为浸提介质时，应选用 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ ， $(24\pm 2)\text{ h}$ 的条件；若器械与人体接触时长 $>24\text{ h}$ ，可选用 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ ， $(72\pm 2)\text{ h}$ 的条件。

6.3.2 在选择浸提条件时应考虑器械材料的物理化学特性、可沥滤物或制造过程中的残留物。

6.3.3 只在体温下使用的材料，宜在能使浸提物达到最大量而不使材料降解的温度下进行。

6.3.4 大于临床使用的浸提温度，请结合聚合物热力学温度参数（见表 1）和实验目的谨慎采用；聚合物涂层与聚合物基材表面暴露出的分子之间通过共价或非共价形式连接，基材若经历热力学温度会伴随分子链的运动，则会影响其与涂层分子之间的相互作用，从而影响涂层牢固度。聚合物基材的热力学温度参数举例如下：

表 1 聚合物基材的玻璃化温度、粘流温度、熔化温度、热变形温度或分解温度

材质	T_g ($^\circ\text{C}$)	T_f ($^\circ\text{C}$)	T_m ($^\circ\text{C}$)	HDT ($^\circ\text{C}$)	T_d ($^\circ\text{C}$)
聚丙烯	-10~-20	160~175	168-176	107~121	350
聚氯乙烯	77-90	160-180	75-89	55-90	130-170

注 1：由于聚合物的主链结构、取代基团的空间位阻、侧链柔性、分子间力、共混或共聚、交联程度、分子量或者增塑剂以及外力等凡是影响高分子链柔顺性的因素，都会影响聚合物的热力学温度。因此实际测量值可能与参考值有较大的差异，以实际测量值为准。

6.3.5 不采用高压蒸汽灭菌的带涂层的导管，不宜采用 121°C 作为浸提温度。

6.3.6 按照表面积计算使用的介质质量，并确保浸提介质能充分接触材料/器械的外表面和内表面（若有）。若材料厚度 $<0.5\text{ mm}$ ，应选用 $6\text{ cm}^2/\text{mL}$ ；若材料厚度 $\geq 0.5\text{ mm}$ ，应选用 $3\text{ cm}^2/\text{mL}$ 。

6.3.7 浸提介质

浸提介质的选择需适用于特定生物学试验系统，同时能满足实验目的。

- a) 极性浸提介质：水、生理盐水、无血清培养基；

b) 非极性浸提介质：符合各国药典质量规定的新鲜精制植物油（如棉籽油或芝麻油）；

注 1：也可使用其他适合于器械的性质和应用或适合于危害识别方法的浸提介质，前提是它们对材料或生物学系统作用是已知的。

注 2：细胞毒性试验中优先使用含血清培养基作为浸提介质，因为含血清培养基能支持细胞生长并具有极性和非极性介质特性。

注 3：浸提介质不应诱导涂层溶解或破坏。

6.3.8 浸提温度的选择除了关注产品/材料本身，还应考虑所用介质的耐受温度。浸提时间需根据产品/材料实际与人体接触时间及试验目的调整。模拟浸提、加速浸提、加严浸提和极限浸提的明确界定，需要分析可浸出物或可沥滤物后才能明确区分。

6.3.9 浸提过程应在震荡或循环的条件下进行。模拟临床使用浸提时震荡或循环的力度应不影响正常涂层的牢固度；当认为静态条件适宜时，应对试验方法加以论证、规定并出具报告。

6.3.10 如可能，液体浸提液应在制备后立即使用，以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。浸提液如存放超过 24 h，则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

6.3.11 不应调整浸提液的 pH，浸提液不应过滤和离心，除非给出理由。

6.3.12 需增加浸提平行样，用于鉴别涂层的完整性，确认所选浸提参数的合理性。如不增加平行样，需采用不污染浸提液的方式取出样品进行观察。如果发现涂层剥脱、松解等完整性受损表现，结合实验目的和风险识别，确定实验是否需要继续，如继续，将浸提结果体现在最终报告中。

7 记录

样品和样品制备记录应包括但不限于：

a) 材料的类型、材料组成（若已知）、材料来源、器械、器械的组成部分或组件；

注 1：可通过书面描述、绘图、照片或其他全部或部分方法满足这一要求。

b) 批号（如适用）；

c) 加工、清洁或灭菌处置的说明（如适用）；

d) 浸提方法，包括浸提介质、浸提比例、浸提条件、搅动方法以及任何偏离本部分规定的条件；

e) 如采用浸提方式，需描述浸提前后浸提液的性状及浸提前后涂层的完整性变化。

附 录 A
(资料性附录)
亲水聚合物涂层及其应用

亲水聚合物涂层：为了改进硅油、甘油等润滑剂在使用时容易从器械表面游离、剥落或溶解的问题，亲水聚合物涂层以化学键结合的方式作用于基材表面，通过直接表面接枝聚合或以底涂作为中间层连接，为亲水聚合物提供化学交联点，形成了类似互穿网络的结构，在基材表面形成润滑、牢固、持久的涂层。该涂层能吸收并保存水分，显著降低摩擦力，具有非常好的润滑作用，可以减轻患者的不适感和避免插入过程中由于黏膜和组织细胞损伤引起的并发症。

医用导管的材料大部分都是疏水的，亲水聚合物涂层是以有限的结合力固定在导管基材的表面，正是这种结合力的强弱在很大程度上决定了带亲水涂层医用导管在应用过程中的性能，如润滑性、牢固性等。

亲水涂层与导管基材之间的结合力与基材的性质有很大的关系。常见的医用导管基材种类包括聚氨酯、尼龙、硅胶、乳胶、聚氯乙烯、氟塑料、聚烯烃等聚合物，基于这些基材的医用导管分类举例如表 A1 所示。通常情况下，基材表面的自由能越低，亲水涂层越难结合。例如，像 PP/PE/含硅聚合物、含氟聚合物这些表面自由能很低的基材，其表面很难形成牢固的亲水性涂层，在这种情况下，涂层与基材的结合力往往比较弱。

表 A.1 常见的医用导管举例

基材	医用导管举例
聚氨酯	导丝外套、导尿管、留置针套管、中心静脉导管、鼻饲导管、胃内窥镜导管、引流管、J型导管
尼龙	球囊导管、微导管、导引导管、造影导管、输尿管导引鞘、导管鞘
硅胶	导尿管、气管插管
乳胶	导尿管
聚氯乙烯	导尿管、气管插管、吸痰管、胃管
氟塑料	导管鞘
聚烯烃	输尿管鞘芯

基于上述分析，我们在对带亲水聚合物涂层医用导管进行生物学评价时，生物学试验样品的制备需充分关注制样条件对涂层与基材结合力的影响。尤其是涉及到非临床使用环境的条件选择时，要以尽量不破坏涂层与基材之间的结合力为原则。

在各种医疗器械生物学评价的制样条件中，温度是最容易对涂层和基材结合力产生影响的因素。由形成医用导管的聚合物基材通常具有各种热力学温度参数，也就是说，在某些特定温度下，聚合物基材会经历分子链的运动，同时伴随中物理形态的转变，这种由于温度引起的基材热力学转变往往会影响涂层与基材的结合，严重时会发生涂层的不正常脱落。在生物学评价的制样过程中以上情形是需要关注的。

附 录 B
(资料性附录)
鉴别涂层完整性的方法

B.1 方法 1：显微镜法鉴别涂层完整性

B.1.1 步骤

浸提前在显微镜20×(或更高倍数)下观察涂层的完整性和均一性；按照标准条款6选择浸提条件；浸提结束后在显微镜20×(或更高倍数)下观察涂层的变化；描述不完整发生的程度、位置及数量，并保存照片。

注1常见的不完整状态有：溶胀、条纹、点状脱落、片状脱落、完全脱落等；实际变化以照片为准。

B.2 方法 2：染色法鉴别涂层完整性

B.2.1 染色溶液配制

用纯化水配置 1% m/v的刚果红染液。

B.2.2 对照组

- a) 常温下，将样品浸入到纯化水中浸润1小时（或模拟临床使用时间）；
- b) 将润湿处理后的样品浸入到 1%刚果红染液中，30秒后取出；
- c) 用纯化水将表面残留染液冲洗干净；
- d) 显微镜或肉眼检查导管涂层部分表面的刚果红染色情况。

B.2.3 实验组

- a) 按照标准条款6选择浸提条件；
- b) 将浸提后的样品浸入到 1%刚果红染液中，30秒后取出；
- c) 用纯化水将表面残留染液冲洗干净；
- d) 显微镜或肉眼检查导管涂层部分表面的刚果红染色情况；
- e) 描述不完整发生的程度、位置及数量，并保存照片。

注1常见的不完整状态有：溶胀、条纹、点状脱落、片状脱落、完全脱落等；实际变化以照片为准。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价第 12 部分：样品制备与参照材料
- [2] GB/T 16886.1—2011 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
- [3] GB/T 16886.18—2005 医疗器械生物学评价第 18 部分：材料化学表征
- [4] 高分子物理，何曼君、张红东编著，第三版
- [5] 介入导丝表面亲水超滑涂层的制备及性能研究，姜玲梅，2017 年