

YY/TXXXX《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》行业标准编制说明

一、工作简况

1、任务来源

根据药监综械注〔2022〕47号文《国家药监局综合司关于印发2022年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》的安排，由全国医用输注器械标准化技术委员会（SAC/TC 106）负责归口，山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江苏百赛飞生物科技有限公司、苏州苏大卫生与环境技术研究有限公司负责制定YY/T XXXX《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》行业标准（项目编号：N2022117-T-jn）。

2、工作过程

2022.01.10在标管中心网站发出关于征求《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》医疗器械行业标准申请立项项目意见的通知后，得到了各相关单位广泛关注。SAC/TC106秘书处根据前期对该标准的预研情况，并于2月21日召开了工作组扩大会议，广泛邀请行业内相关单位参加，会上江苏百赛飞介绍了《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》初稿，参会公司介绍了各自带涂层产品情况，包括技术要求中评价涂层的相关指标和试验方法等，并对标准中相关内容进行了深入的讨论，确定了工作方案。会后，综合考量了各单位在行业内技术水平、注册产品市场覆盖率等多因素基础上，筛选成立了由8个单位组成的工作组，其中，生产企业5家，牵头起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院，其余参与单位：江苏百赛飞生物科技有限公司、苏州苏大卫生与环境技术研究有限公司、乐普（北京）医疗器械股份有限公司、波科国际医疗贸易（上海）有限公司、鼎科医疗技术（苏州）有限公司、健适医疗器械（无锡）有限公司和美敦力（上海）管理有限公司。2022年4月27日召开第一次工作组视频会议，会议上认真讨论了YY/T XXXX《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》的内容和回复意见，经讨论形成了标准草案稿并确定验证方案。各标准起草小组对标准草案稿进行验证并于6月底完成了初步验证报告，在分析验证结果和对标准内容进行充分讨论后，形成了征求意见稿。

于2022年7月8日发出征求意见稿，并同步在中检院标管中心网站公示，面向社会进行两个月广泛征求意见。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

1、标准修订的意义和工作背景

植介入医疗器械已经深入渗透到心脑血管疾病等重大疾病治疗领域。由于医疗器械接触人体首先是通过表面与生物环境发生作用，其表面性质直接影响或决定其使用过程中的功能性，因此，通过对医疗器械表面进行不同功能涂层的修饰，改变其表面性质，提高其生物相容性和功能性已成为现代医疗器械应用中的关键环节。随着医疗水平的提升，器械的国产化和高品质的发展，功能性涂层的需求日益增加，呈现出爆发式发展趋势，医疗器械涂层市场迅速扩大。

为减少器械与血管之间的摩擦，润滑涂层已广泛用于血管内导管、导丝和输送系统等血管介入器械表面。润滑涂层在血管介入器械的应用可以改善介入器械表面生物相容性、减少对血管壁的损伤并防止血管痉挛、降低介入过程对血液层流动的干扰，使介入器械更好地通过迂曲血管部位并降低手术的难度。另外亲水性涂层可以将血管器械装置之间的摩擦力降低 90%~99%（10 至 100 倍）。涂层是通过一定的物理和/或化学作用附着在器械表面，因此，涂层与器械表面结合的牢固度是决定涂层产品使用有效性和安全性的前提，在某些情况下，涂层可能会自器械表面分离产生颗粒物从而导致不良事件发生。近年来相继报道关注涂层剥落，其危害包括患者体内涂层碎片的残留，局部组织反应和血栓形成，甚至包括肺、心肌栓塞、栓塞性中风、组织坏死和死亡等严重不良事件。

由此可见，牢固度是导管/导丝涂层设计时必须考虑的重大问题，是确保相关涂层产品安全性和有效性的重要前提。

2、国内外标准现状

介入导丝、导管及输送系统在临床使用时通常会在血管内来回移动从而准确到达病变部位，其润滑涂层的稳定性贯穿产品整个生命周期，也是产品安全性、有效性评价技术审评重点关注内容之一。针对血管内导管/导丝涂层牢固度试验方法，国际上各国包括 ISO 组织尚未建立起统一的涂层牢固度试验方法，国内均没有现行的血管内导管/导丝涂层牢固度试验方法的相关国家、行业标准。企业间的涂层牢固度试验方法差异较大。

3、标准编制原则

首先本标准按照 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》制定。

4、确定标准主要内容的论据

目前，亲水润滑涂层是整个医疗器械功能性涂层中市场需求较大的一类，主要应用于各种医用导管导丝产品中。润滑涂层的机理，即通过对导管或导丝表面进行改性处理，使

得导管或导丝表面附着一层亲水润滑性涂层。涂液成分通常包含亲水分子、溶剂以及交联剂等，常见的亲水分子有聚乙烯吡咯烷酮（PVP）和聚丙烯酰胺（PAM）等亲水性聚合物。在处理工艺方面常采用浸涂等涂覆工艺，通过光固化或热固化的方式使底涂、面涂依次在导管或导丝表面固化形成亲水涂层，有些导管或者导丝在涂覆之前还会增加前处理工序。起草工作组对亲水润滑涂层的机理及处理工艺进行研究后，结合导管和导丝产品在临床上的预期使用制定了包括外观检查法、摩擦力测试法、不溶性微粒测试法、化学性能测试法在内的四种方法。标准内容的具体制定情况说明如下：

1 范围

按照标准立项的本意设定测试的对象，也就是本标准中制定的试验方法的界定范围，即本标准涉及的亲水润滑涂层仅指利用聚合物制备的与基材表面化学结合的亲水润滑涂层，不包括其他类型的涂层如载药涂层、可降解涂层等。

本标准适用于带亲水润滑涂层的血管内导管、导丝。该标准范围界定清晰、明确，不会产生歧义。

本标准打破了以往仅从外观性能判断涂层牢固度的局限，在范围中明确四种测试方法的名称，包括外观检查法、摩擦力测试法、不溶性微粒测试法、化学性能测试法四种方法，多维度提供了涂层牢固度试验依据。一般情况下，单一的评价方式对涂层牢固度并不能起到准确的判断，此时需要结合产品临床用途和试验目的综合考虑，选择合适的试验方法。

3 术语和定义

为了方便理解本标准的测试对象，在术语和定义部分制定了三个相关术语和定义，分别是“亲水润滑涂层”、“涂层润滑性”和“涂层牢固度”，结合产品特点和工艺特征，针对性地解释说明了本标准制定的方法对象。其中对涂层牢固度定义为涂层与医疗器械表面结合的程度，更易理解标准的制定目的。

4 涂层牢固度试验方法

4.1 通则

通则中列举了四种不同的试验方法，但同时也在此部分内容的最后增加了注，内容是“也可采用经验证的其他方法”，原因是因产品种类的多样性和产品生产工艺以及临床使用的不同，本标准并未限制采用其他适用的方法对亲水润滑涂层的牢固性进行评价。

4.2 外观检查法

此方法制定的目的是在亲水润滑涂层浸润后，对模拟临床使用或者摩擦力测试后的导管或导丝表面进行一个直观的检查。常见的涂层缺陷情况如图1所示。

- 溶胀：涂层吸水胀大形成的不平整部分。
- 破损：基材表面涂层发生点状、片状、条状等不同形式的脱落。

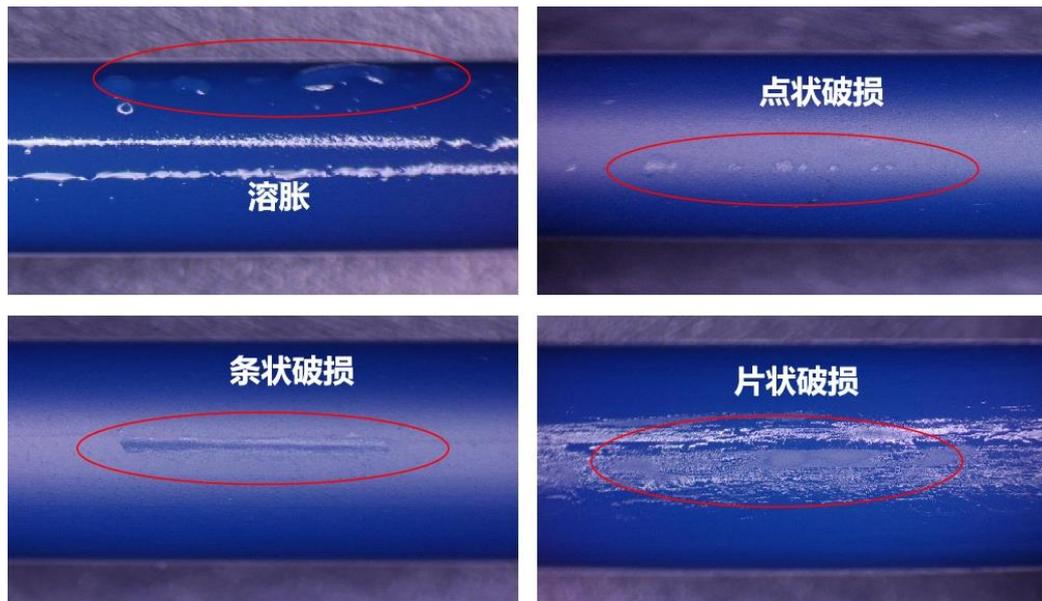


图1 典型的涂层缺陷示意图

由于亲水润滑涂层大多是透明涂层，且厚度仅有几微米到几十微米，有时即使在高倍显微镜下也很难分辨出涂层剥落的情况。因此本方法中除了在正文部分给出具体的测试样品制备方式，还增加了附录A染色法，通过对涂层染色以达到可以通过显微镜直接进行管观察。

4.3 摩擦力测试法

通过对润滑涂层表面进行摩擦力或摩擦系数测试的方法是较为普遍的一种测试方法。目前可参考的标准有YY/T1536《非血管内导管表面滑动性能评价用标准试验模型》。在对含亲水润滑涂层的导管、导丝产品进行多次摩擦后，分析摩擦力或摩擦系数的变化，可在一定程度上来反映涂层的牢固度。该方法的测试模型中设定了较多试验参数或条件，比如恒定的夹持力、摩擦硅胶片的参数、测试时的拉伸速率、水浴的温度、摩擦次数等。在最后测试完成后的数据处理上不仅仅需要记录实测的摩擦力数值或摩擦系数数值，还制定了摩擦力/摩擦系数的曲线趋势分析，从而更直观地反映亲水润滑涂层在严苛摩擦条件下的牢固度，详见附录B。另外，为了方便理解摩擦力测试方法的原理，还在正文中对“法向夹持力”和“一次摩擦”进行了阐释。同时经摩擦力试验测试后的样品还可以通过外观检查法检查涂层剥落的情况，从而更好地反映涂层牢固性。

4.4 不溶性微粒测试法

由于血管内导管或导丝在临床使用中需要与配套器械或者人体血管组织进行来回摩擦，在摩擦过程中可能会产生颗粒物的脱落，因此本标准中制定不溶性微粒测试法，目的就是通过收集涂层剥落产生的颗粒数来直接反映涂层剥落的情况。

在血管模型的选择上增加了附录C，参照ASTM F2394和YY/T0807列举了常用的几种血管模型，如图2所示。因临床使用广泛且病变部位多样，本标准中也注明在血管模型的选择上也可采用经验证的其他血管模型。如图3所示的用于神经血管和外周血管的模型。

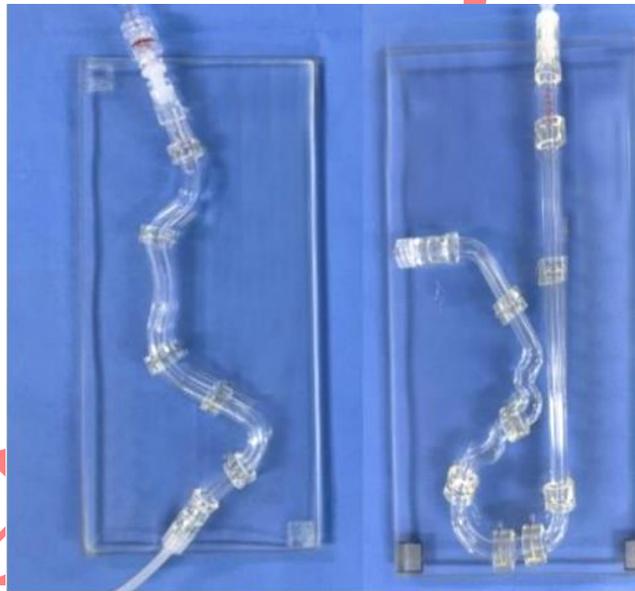
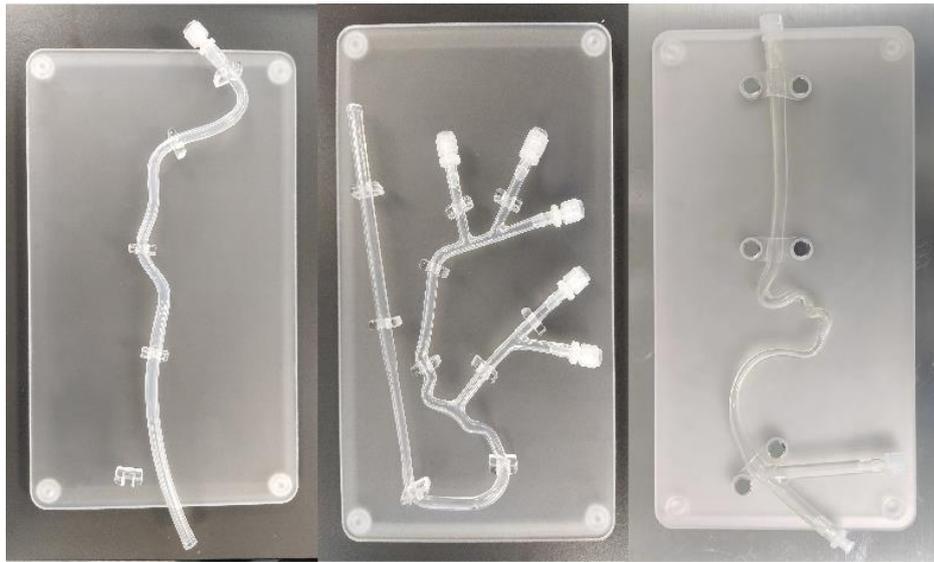


图2 血管模型示意图



图3 神经血管模型（左）和外周血管模型（右）

检验液的制备：根据产品临床使用时进入血管位置及复杂程度不同，选择浸泡法或模型法，参考附录D和附录E进行检验液的制备，并参考了YY/T1556和中国药典0903不溶性微粒检查法对制备的检验液进行微粒检验。

其中附录D是通过涂层浸泡后进行震荡的方式来收集检验液，试验中需要设置空白对照组，震荡时间依据临床使用时长确定。

在附录E中采用血管模型摩擦法对导管或导丝在适宜的血管模型内进行多次的推送和回撤。需要注意的是，推送次数和推送的速度可能会对结果产生影响。这个在标准中均以注释的形式进行了说明。

4.5化学性能测试法

若脱落的成分溶解或形成亚微级或纳米级粒子，无法通过微粒计数检出，可根据产品的临床用途和试验目的，参考附录F进行检验液的制备，选用适宜的化学性能表征（如还原物质、蒸发残渣、紫外吸光度等），来评估涂层的脱落情况。并注意：

1：制备检验液时优先选择不破坏涂层的方式，并尽可能只浸提与人体直接和/或间接接触的部分。

2：浸提时，尽量保证样品所有表面都被萃取到。制样过程不污染样品。

三、主要试验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果

本次验证是基于YY/TXXXX 草案稿《血管内导管导丝 涂层牢固度试验方法》中的方法制定和实施的。验证以导引导丝，球囊导管，亲水涂层导丝，造影导丝等产品作为验证对象，通过山东省医疗器械和药品包装检验研究院、江苏百赛飞生物科技有限公司、苏州苏大卫生与环境技术研究所有限公司、乐普（北京）医疗器械股份有限公司、波科国际医疗贸易（上海）有限公司、鼎科医疗技术（苏州）有限公司、健适医疗器械（无锡）有限公司和美敦力（上海）管理有限公司8家单位，分别对涂层牢固度试验方法进行了方法学验证。主要试验分析如下：

1) 外观检查法

首先对验证样品进行初步检查，确认样品表面干净、平整、无缺陷。对样品进行浸润、摩擦、染色后进行外观检查。其中摩擦方法选择了摩擦力测试法和模拟血管模型使用。模拟血管模型选择ASTMF2394中X2.2和X2.4两组模型。按临床使用方法将导管或导丝的含涂层部分在模型中反复推送和回撤。然后使用染色法对涂层的摩擦部分进行染色处理，处理后在放大一定倍数的显微镜下目视检

查涂层部分有无脱落、皲裂等现象，验证结果见验证报告。

2) 摩擦力测试法

在摩擦力测试法试验中，验证试验采用邵氏 A 硬度为 55 的硅胶片，控制表面粗糙度 Ra 数值为 $0.6 \pm 0.2 \mu\text{m}$ ，恒定夹持力设置为 2~5N，提升速度设置为 200~600 mm/s，循环次数选择至少 10 次。按照上述条分别对亲水涂层导管和导丝进行了验证。详见验证报告。

3) 不溶性微粒测试法

针对两种不同检验液制备方法，分别按照标准草案稿中的方法对验证样品进行了方法验证。在模型的选择上也是选择了推荐的两种模型均进行了验证以充分证明标准方法制定的合理性，需要注意的是在验证试验之前需要详细确认导管和导丝亲水润滑涂层的位置，以防止外来颗粒物的引入造成对验证结果的干扰。详细验证情况见验证报告。

4) 化学性能测试法

按照标准草案稿中的方法对验证样品进行了方法验证。导管按内外表面积总和与纯化水的比为 $2 \text{ cm}^2 : 1 \text{ mL}$ ，导丝按重量与纯化水的比为 $0.2 \text{ g} : 1 \text{ mL}$ 取浸提液，浸提液在 $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ 下浸提 24 h，然后对浸提液进行紫外吸收、还原物质和蒸发残渣的测试，详细验证情况见验证报告。

综述：

本次验证由各起草单位采用资料验证和试验验证相结合的方式对标准中所列各方法进行了详细的验证。通过验证结果及分析，表明标准所确定的技术指标是合理的，所列方法是可靠的可行性的。

该标准的应用，有助于含亲水润滑涂层的血管内导管 导丝产品适应新的生产要求和监管需要。本标准给出的试验方法可操作性强，按标准进行试验，企业可不必再进行方法学试验，可降低企业成本负担。从而使该类产品在市场上取得良好的经济效益，并可加强相关产品质量控制。为该类器械生产、检测、质量监管和把关提供了强有力的支撑和技术支持。

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

迄今为止，经检索标准信息网（山东标准馆）、ISO 官网、CEN 官网、美国 ASTM 等官网，目前针对血管内导管、导丝涂层牢固度的试验方法，并未有国际标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本标准与有关的现行法律、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

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议

本标准是试验方法标准，依据《医疗器械标准管理办法》等相关要求，建议作为推荐性行业标准。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）

考虑到该标准为推荐性标准，因此建议该标准发布后 12 个月实施。

标准发布后，秘书处挂靠单位-山东院将在标准实施日期前，采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯，解答标准中相关技术难点和疑点，指导标准的实施。通过这些措施，该标准在发布之日起后 12 个月的过渡期内，足以完成其贯彻和实施。

九、废止现行有关标准的建议

无。

十、其他应予说明的事项

无。

标准起草工作组

2022年6月21日