ICS 11.040.40
C 48

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY 0484—2004/ISO 14949:2001

外科植入物　双组分加成型硫化硅橡胶

Implants for surgery—Two-part addition-cure silicone elastomers

(ISO 14949:2001,IDT)

2004-07-16 发布　　2005-08-01 实施

国家食品药品监督管理局　发布

数码防伪

前　言

本标准等同采用 ISO 14949:2001《外科植入物——双组分加成型硫化硅橡胶》。

本标准的附录 A 和附录 B 是规范性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心提出并归口。

本标准主要起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准主要起草人:施燕平、吴平。

引　言

市场上常见的硅氧烷有多种形态和配方。硅氧烷硫化产品常用金属自由基和(或)大气湿气作为硫化剂。本标准描述了那些具有临床植入应用史的一系列双组分加成型硫化(铂催化剂)的硅氧烷。制定本标准是为了适应外科植入硅橡胶的原材料、配方、工艺、特性检验和形成文件等标准化的需求。

双组分加成型硫化硅橡胶是一种热固性弹性体,并作为一种双组分(无交联)产品进入市场的。这两个组分在成形前以一定的比例充分混合,通过挤出、模压或注射并在相应的温度下使其交联成形。

外科植入物　双组分加成型硫化硅橡胶

1　范围

本标准规定了生产(部分或全部)外科植入物用双组分加成型硫化高粘稠或液体硅橡胶的特性和相应的试验方法。

2　规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB/T 529—1999　硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定(裤形、直角形和新月形试样)(eqv ISO 34-1:1994)

GB/T 6031—1998　硫化橡胶或热塑性橡胶硬度的测定(10～100 IRHD)(idt ISO 48:1994)

GB/T 9869—1997　橡胶胶料硫化特性的测定(圆盘振荡硫化仪法)(idt ISO 3417:1991)

GB/T 16584—1996　橡胶　用无转子硫化仪测定硫化特性(eqv ISO 6502:1991)

GB/T 16886.1—2001　医疗器械生物学评价　第1部分:评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)

GB/T 16886.5-2003　医疗器械生物学评价　第5部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999,IDT)

ISO 527-2:1993　塑料　拉伸性能的测定　第2部分:模压和挤压塑料试验条件

3　术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

催化剂　catalyst

有机金属络合物。典型的包括由碳、氢、氧、氯或硅(不包括芳香环)元素任何适当组合而成的铂取代物,它用于引发聚合物与交联剂之间的化学反应。

注:催化剂可以在硅的低聚物、聚合物或它们的混合物[如 $RMe_2SiO(SiMe_2O)_x(SiMeR'O)_ySiMe_2R$,其中 R 和 R′是甲基或乙烯基]中分散开。

3.2

交联剂　crosslinking agent

单体、聚合物、硅或它们的任何组合体。其典型结构是 $R''Me_2SiO(SiMe_2O)_x(SiMeRO)_ySiMe_2R''$。典型的 R″是甲基或氢,它可在硫化期间向平行聚合物链提供一个交联链接。

注:建议在硫化前用过量的 SiH(不要求)以保证硫化完全并且无残留的乙烯基硫活性物存在,这样才能提供良好的弹性体稳定性。

3.3

填料　filler

补强剂　reinforcing agent

(只适用于本标准)硅或高纯度的无确定形态的二氧化硅。

注1:市场上买到的这些添加剂有气相二氧化硅和沉淀二氧化硅。

注2:二氧化硅能用甲硅烷基化的试剂处理,例如:分子式为 Me_xSiX 或 Me_2SiX_2 的试剂,这里 X 指羟基,或分子式

为 $HOMe_2SiO(SiMe_2O)_p(SiMeRO)_qSiMe_2OH$ 聚硅氧烷齐聚物，这里 R 是甲基或乙烯基。

注 3：能显影的试剂（例如：$BaSO_4$）对弹性体可能有增强的特性。

3.4

抑制剂　inhibitor

具有减慢或中止化学反应（如交联）作用的化合物或材料。

3.5

批　lot，batch

在一个或多个工序中生产的一定量的材料，所生产的材料可以认为是均质的。

注：对于连续生产过程，该术语表示一个确定的、特性均匀的生产部分。

3.6

制造商　manufacturer

生产最终医疗器械的公司。

3.7

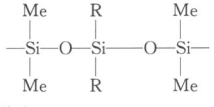
原材料　row materials

用来生产双组分加成型硫化硅橡胶的材料。

3.8

硅橡胶　silicone elastomer

由基本上为硅氧烷重复单元制得的硅氧烷聚合物经交联而成的合成橡胶。



其中：

R 是乙烯基、氟基、羟基、烷基或其他适宜的有机基团；

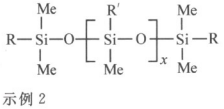
Me 是 $—CH_3$。

3.9

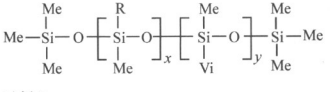
硅氧烷聚合物　silicone polymer

任何具有 $RMe_2SiO(SiMe_2O)_x(SiMeR'O)_ySiMe_2R$ 结构的中分子量或高分子量的聚合物或聚合物的混合物，这里 R 典型的有：甲基、乙烯基或羟基，但也可能是氟基、苯基或其他基团，R′典型的有：甲基、乙烯基，但也可能是氟基、苯基或其他基团。

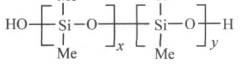
示例 1



示例 2



示例 3



其中：

Vi 是—CH=CH_2；

Me 是—CH_3。

R 和 R′是甲基、乙烯基、氟基或其他适宜的有机基团。

注：聚合物的这一定义说明其取代基团非常多，本标准这样给出定义的目的是不限制取代基的数量或种类；但本标准只针对具有临床前生物相容性数据（见第 5 章）和国际上已经确立并有安全使用史的植入材料。

3.10

供方　supplier

生产和（或）供应用于生产研究中的医疗器械的双组分硅橡胶的公司。

3.11

处理剂　treating agent

用于涂覆在二氧化硅外表面的单体、低聚物或聚合物，以降低二氧化硅的反应活性。

3.12

双组分加成型硫化硅橡胶　two-part addtion-cure silicone elastomer

通过硅氧烷聚合物链的交联而成的弹性体，这种交联是通过具有乙烯基官能团的乙烯基硅氧烷聚合物与含 SiH 官能团的含氢硅氧烷交联剂间的加成反应实现的。

示例

$$\equiv Si-CH=CH_2 + H-Si\equiv \xrightarrow[\text{催化剂}]{\text{铂络合物}} \equiv Si-CH_2-CH_2-Si\equiv$$

聚合物（液体）　交联剂（液体）　弹性体（固体）

其中≡表示 Si 的其余化合价。

4　配方

4.1　成分

应使用表 1 所规定配方的原材料。

表 1　双组分加成型硫化硅橡胶的一般配方

成　分	百分比范围/(%，质量分数)
硅氧烷聚合物	60～80
补强剂	<40
交联剂	1～5
催化剂	<0.5
抑制剂	<1.0

4.2　原材料评定

在产品开发过程中和定期审核（至少每年或每 10 个生产批一次）中，双组分加成型硅橡胶的供方应按以下评定原材料。

a)　聚合物的结构和功能性

所用聚合物的结构和功能性应以一个适宜的方法来确定，如核磁共振波谱分析。（详见[2]）。

b)　二氧化硅纯度

所用二氧化硅的纯度应用元素分析或其他方法进行评定，其结果宜表述为（Si 的测得质量或理论质量，mg）×100=Si(%，质量分数)。

c)　处理剂结构和纯度

所用处理剂的结构和纯度应以一个适宜的方法来确定，如用红外光谱学。（详见[2]）。

d)　交联剂结构

所用交联剂的结构应以一个适宜的方法来确定，如用红外光谱学。（详见[2]）。

e) 抑制剂纯度

所用抑制剂的纯度应以一个适宜的方法来确定，质量分数应大于95%。（详见[2]）。

f) 抑制剂结构

所用抑制剂的结构应以一个适宜的方法来确定，如用红外光谱学。（详见[2]）。

5 生物相容性

硫化硅橡胶的生物学性能和物理性能主要取决于配方中所含的双组分原料。加工条件也会影响（挤出或模压）硅氧烷部件的生物学性能和物理性能。生产的确认和一致性宜是供方质量体系的范畴。为了保证最终产品性能的一致性，制造商宜保证供方有措施按照GB/T 19001、ISO 14969和GMP控制加工参数和配方参数。另外，过程确认宜包括生物学评价，因为生产也可能会引入污染，其官能性引入到硅橡胶中也会影响生物学活性。

应按照GB/T 16886.1进行生物相容性评价。

6 特性与检验

6.1 试片制备

试片厚度为(2±0.2) mm，并按照GB/T 529制备，必要时采用推荐的硫化时间与二次硫化时间。

6.2 鉴别

为了分析硫化后的硅橡胶，应至少在一个审核期对橡胶试片进行下列试验：用红外吸收光谱检验弹性试片，用固体的多反射法记录光谱。在相应的(2 962±5)cm^{-1}、(2 906±5) cm^{-1}、(1 260±5) cm^{-1}和(1 094±5) cm^{-1}至(1 022±5) cm^{-1}处宜有最大吸收。

6.3 纯度检验

6.3.1 金属污染

双组分加成型硫化硅橡胶的每一生产批应检验金属污染。应检验硫化后的弹性体并符合下列金属杂质的要求。如果这些金属之一包括在配方成分中(如$BaSO_4$)，不应作为杂质检验。

——Al≤200×10^{-6}

——P、Ti、Fe≤50×10^{-6}

——Na、Mg、Ca≤100×10^{-6}

——Sb、Ge、Mn、Pb、Sn、Cr、Bi、V、Ag、Co、Ni、Cu、Zr、Ba、As、Zn、Se、Cd、Hg、Ti≤10×10^{-6}

注：极限值是每个元素的极限值。

6.3.2 微粒污染

双组分加成型硫化硅橡胶的每一生产批应由供方检验微粒污染。应按照推荐的程序制备100 mm×100 mm×2 mm试片，当在10×放大条件下按照适宜的方法检验时，微粒污染应符合表2所示的微粒污染范围。

表2 微粒污染

微粒大小/μm	微粒数量
≥400	无
399～300	最大2
299～200	最大4
199～100	最大4

6.3.3 细胞毒性

每一生产批应按照 GB/T 16886.5 检验细胞毒性，供试材料周围或整个培养基应无细胞病变反应。

6.3.4 正己烷溶出物

应按照附录 A 所给方法进行正己烷溶出物测定。该试验应在生产批上进行，至少应周期性进行。浸提蒸发后残留物应不超过 3%的质量分数。

6.3.5 挥发物的测定

应按照附录 B 给出的方法进行挥发物的测定。该试验应在生产批上进行，至少应周期性进行。挥发物应不超过 2.0%的质量分数。

6.4 硫化速度

供方应按照 GB/T 9869 和 GB/T 16584 检验每一双组分加成型硫化硅橡胶的生产批的硫化速度。应按照供方推荐的步骤制备样品。硫化速度应在供方推荐的硫化温度下用适当的流变技术(如用振荡盘式流变计)测定。使用流变技术时，达到 90%的最终转矩所需时间应作为产品的技术条件。

注：可以使用振荡流变计，来测量混合材料从其液体状态向弹性材料转变时所产生的转矩。

6.5 物理机械性能和特性

每一双组分加成型硫化硅橡胶的生产批应检验其硫化后的机械性能。应按照供方推荐的步骤制备试样。应规定硫化条件(时间与温度)和二次硫化(如果有)条件。

供方应指出下列按照 ISO 527-2、GB/T 529 和 GB/T 6031 标准测定相应的机械性能：

——扯断伸长率(%)；

——断裂拉伸强度(MPa)；

——100%伸长模量(MPa)；

——撕裂强度，方法 B (kN/m)；

——硬度(IRHD)；

——相对密度，或比重(kg/m^3)。

7 文件形成

7.1 数据文件

供方应能根据要求提供各类型双组分加成型硫化硅橡胶的数据文件，至少应包括下列信息：

a) 原材料供方的名称、地址和电话号码；

b) 产品相关文献；

c) 推荐的在其未开封容器中贮存未交联材料的方法和条件以及该条件下的贮存期；

d) 推荐的硫化方法，包括推荐的组分 A 和组分 B 混合方法和比例、推荐的硫化条件(时间和温度)和推荐的二次硫化(如果有)条件；

e) 性能范围，规定的技术指标和试验方法，包括硫化或二次硫化条件；

f) 推荐的灭菌方法，包括不推荐的灭菌方法；

g) 任何已知的使用限定和(或)有关不推荐应用的说明；

h) 硫化后硅橡胶的生物学性能和物理性能，包括样品制备条件。生物学性能宜提供生物相容性试验数据摘要；

i) 达到 90%最终转矩所需时间应作为产品技术条件的一部分(GB/T 9869)。

7.2 分析证书

供方应提供每一加成型硫化硅橡胶的生产批的分析证书，按照第 6 章所列规范和要求所进行试验结果的一览表，并提供一段表述："此双组分加成型硫化硅橡胶符合 YY 0484 中规定的试验要求"。

附 录 A
（规范性附录）
正己烷溶出物的测定

A.1 目的

在欧洲药典[1]中给出了概要描述了“正己烷溶出物”试验，用以测定硅橡胶中正己烷溶出物。

本附录给出了更为详细的标准化的定量方法（采用欧洲药典试验）以保证结果的重现性和可比性。

A.2 原理

在正己烷中从硫化后材料（硅橡胶）浸提出的物质进行回流冷凝，以百分质量分数报告结果。

A.3 样品制备

A.3.1 总则

应考虑两种情况：

——未硫化弹性体（未加工）；

——加工后的硫化弹性体（管路等）。

A.3.2 未硫化弹性体

为获得（2±0.2）mm 均匀厚度的试片以进行物理试验（如撕裂强度，按 GB/T 529），应对材料进行硫化。

硫化条件（温度、时间、压力、二次硫化）对结果有直接影响，应予以记录并给出结果。

硫化后将试片切成 5 mm×5 mm 小片，注意第 A.6 章所给实验措施。

样品形状会直接影响试验结果，因此建议切成上述尺寸。如选择其他尺寸，在结果中应予以报告。

A.3.3 已加工的“硫化”弹性体

对于管路或其他加工材料，推荐采用上述样品尺寸，各情况的尺寸都应予以报告。

A.4 试剂

所有试剂应至少是“试剂级”或“分析”纯。

A.4.1 n-正己烷。

A.4.2 异丙醇，用于材料和台架的清洗。

A.5 仪器与玻璃器皿

宜使用下列仪器和玻璃器皿：

A.5.1 25 mL 移液管，A 级。

A.5.2 六只 500 mL 玻璃烧瓶，能承受 450℃最大温度。

A.5.3 500 mL 烧瓶，带有磨砂玻璃接头。

A.5.4 100 mL 玻璃容量烧瓶。

A.5.5 100 mL 玻璃烧杯。

A.5.6 冷凝器。

A.5.7 烧结的玻璃滤斗（孔隙率 4）。

A.5.8 真空过滤烧瓶。

A.5.9 真空泵，过滤用。

A.5.10 电热玻璃烧瓶加热器。

A.5.11 恒温水浴，在通风橱下加热至100℃。

A.5.12 通风干燥箱，100℃～105℃。

A.5.13 软木环，玻璃烧瓶用。

A.5.14 干燥器，含有带指示剂的硅胶。

A.5.15 聚四氟乙烯(PTFE)，切割平面和膜。

A.5.16 解剖刀，或其他能均匀切成5 mm×5 mm样品的装置。

A.5.17 分析天平(精度0.1 mg)。

A.6 实验措施

为了保证安全，建议采取以下措施：

——如果切样前材料上有灰尘，用去离子水冲洗并用吸水纸轻轻擦拭干燥，并用高纯氮气冲洗；

——认真清洁材料和用于切割弹性体的台架；

——用一个洗瓶和异丙醇冲洗玻璃器具；

——干燥前用正己烷冲洗玻璃器具；

——用正己烷均匀地冲洗冷凝器；

——干燥剂指示剂变色后，尽快更换。

A.7 步骤

A.7.1 实验数量

应进行三个平行实验，即应进行三个回流。

A.7.2 浸提

将材料均匀切成约5 mm×5 mm小段。

用正己烷冲洗各玻璃烧瓶内部，装入2.0 g(精确称量)材料和100 mL正己烷(用量筒)，玻璃接头处加PTFE膜。

在回流冷凝器下煮沸该混合液4 h。

具塞各玻璃瓶并置于软木环上。

在冷凝器仍处于连接状态下冷却烧瓶1 h。

A.7.3 过滤

通过一个玻璃滤斗(孔隙度4)快速过滤各烧瓶的内容物。用5 mL n-正己烷冲洗各玻璃烧瓶、烧结玻璃滤斗三次，收集滤出物至一只100 mL容量烧瓶中加正己烷至刻度并混匀。

A.7.4 蒸发

蒸发前约2 h，将100 mL的烧杯(事先称重并作了永久性标识)放入100℃～105℃通风干燥箱中1 h，在干燥器中冷却1 h。

取三只100 mL容量烧瓶，用一支移液管各移入25 mL按A.7.3制得的溶液。将烧杯放入一个沸水浴中，蒸发约1 h。再在100℃～105℃通风干燥箱中干燥含有残留物的烧杯1 h，在干燥器中冷却烧杯1 h。

A.7.5 称量

从干燥器逐一取出含有残留物的烧杯，用分析天平对各烧杯称量。

A.8 计算

用下式计算各烧杯的百分残留量：

$$\text{残留量}(\%) = (m_r - m_i) \times 400/m_i$$

式中：

m_c——空烧杯质量；

m_r——烧杯＋残留物的质量；

m_i——弹性体原始质量。

记录：

a) 各结果；

b) 三个实验的平均值；

c) 标准偏差；

d) 相对标准偏差。

A.9 技术要求

残留物，用百分数(质量分数)表示，应≤3%。

附 录 B
（规范性附录）
挥发物的测定

B.1 目的

本附录规定测定硅橡胶中挥发物的定量技术。

本标准的方法采用欧洲药典，但比之更为详细，以保证结果的重现性和可比性。

B.2 原理

对硫化后材料进行干燥、加热、称量来测定挥发物。

B.3 样品制备

按第 A.3 章所给方法。

B.4 试剂

异丙醇，至少是“试剂级”或“分析”纯。用于清洗材料和台架。

B.5 仪器与玻璃器皿

B.5.1 铝盘，直径 86 mm，高 25 mm。

B.5.2 干燥器，含有带指示剂的硅胶。

B.5.3 解剖刀，或其他能均匀切成 5 mm×5 mm 样品的装置。

B.5.4 通风干燥箱，设定在 200℃。

B.5.5 分析天平，精度 0.1 mg。

B.6 实验措施

为了保证安全，建议采取以下措施：

——认真清洁材料和用于切割弹性体的台架；

——干燥剂指示剂变色后，尽快更换。

B.7 步骤

B.7.1 实验数量

应进行三个平行实验，即应进行三个回流。

B.7.2 干燥弹性体样品

将约 30 g 材料均匀切成约 5 mm×5 mm 小段。分别将约 10 g 均匀分布于（避免试片粘连）三个铝盘中。再置于干燥器中 48 h。

B.7.3 干燥铝盘

次日，将三只事先称量的铝盘置于干燥箱中 200℃下 4 h，再在干燥器中 1 h。

B.7.4 弹性体样品干燥箱加热

在干燥器中干燥 48 h 后，分别将 10 g 精确称量的材料(B.7.2)移入三个干燥过的空盘(B.7.3)中。然后将其置于干燥箱中 200℃下 4 h，再在干燥器中 1 h。

B.7.5 称量

从干燥器逐一取出含有残留物的烧杯，用分析天平对各铝盘称量。

B.8 计算

用下式计算各烧杯的百分挥发物：

$$挥发物(\%) = [\ m_i - (m_f - m_t)] \times 100/m_i$$

式中：

m_t——空铝盘质量；

m_i——弹性体原始质量；

m_f——铝盘＋材料的质量。

记录：

a) 各结果；

b) 三个实验的平均值；

c) 标准偏差；

d) 相对标准偏差。

B.9 技术要求

硅橡胶挥发物含量，用%(质量分数)表示，应≤2%。

参 考 文 献

[1] 欧洲药典,3.1.9节,容器制造和容器用材料,专著:瓶塞和管路用硅橡胶,第三版,2000

[2] 有机硅分析化学,A. Lee Smith(ed), Wiley & Sons,1991,ISBN 0-471-51624-4

[3] GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求(idt ISO 9001:2000)

[4] ISO 14969:1999 质量体系 医疗器械 ISO 13485 和 ISO 13488 应用指南

中华人民共和国医药
行业标准
外科植入物　双组分加成型硫化硅橡胶
YY 0484—2004/ISO 14949:2001
*
中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045
网址 www.bzcbs.com
电话:68523946　68517548
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230　1/16　印张 1　字数 22 千字
2004年10月第一版　2004年10月第一次印刷
*
书号:155066·2-15949　定价 12.00 元

如有印装差错　由本社发行中心调换
版权专有　侵权必究
举报电话:(010)68533533

YY 0484-2004