

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

球囊扩张导管 药物涂层性能要求和试验
方法

Performance requirements and test methods for drug coating of balloon dilatation
catheters

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

(本草案完成时间：20240711)

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

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 III

引言 IV

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 要求 1

 4.1 外观 1

 4.2 药物鉴别 1

 4.3 药物含量（剂量密度） 1

 4.4 有机溶剂残留 1

 4.5 药物体外释放 2

5 试验方法 2

 5.1 外观 2

 5.2 药物鉴别 2

 5.3 药物含量（剂量密度） 2

 5.4 有机溶剂残留 2

 5.5 药物体外释放 2

6 报告 2

附录 A（资料性） 药物鉴别及药物含量（剂量密度）试验方法 3

 A.1 原理 3

 A.2 仪器和试剂 3

 A.3 系统适用性试验 3

 A.4 供试液制备 3

 A.5 紫杉醇对照品溶液制备 3

 A.6 色谱条件 3

 A.7 结果计算 3

附录 B（资料性） 有机溶剂残留试验方法 5

 B.1 原理 5

 B.2 仪器 5

 B.3 系统适用性试验 5

 B.4 供试品溶液制备 5

 B.5 对照品溶液制备 5

 B.6 参考色谱条件 5

 B.7 结果计算 5

附录 C（资料性） 药物体外释放试验方法 7

 C.1 仪器和试剂 7

 C.2 系统适用性试验 7

C.3	供试品溶液制备	7
C.4	标准溶液制备	7
C.5	色谱条件	7
C.6	结果计算	7

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用输液器具标准化技术委员会（SAC/TC 106）归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、

本文件主要起草人：

引 言

药物涂层球囊扩张导管属于以医疗器械作用为主的血管内药械组合产品。在球囊充盈过程中, 产品可将药物快速均匀地转移至血管壁以抑制平滑肌细胞增殖与迁移, 在支架内再狭窄、冠状动脉小血管或外周动脉血管原发病变等多种疾病的治疗中应用广泛。

目前, 应用于球囊扩张导管的药物活性成分主要有紫杉醇和雷帕霉素衍生物, 药物涂覆工艺包括超声波雾化喷涂、浸涂和微量移印等。球囊涂层中药物的含量和释放情况以及有机溶剂残留等性能对于产品临床使用的安全性、有效性至关重要, 国内尚无球囊扩张导管的药物涂层性能和试验方法的标准, 本文件的建立可为相关研究和评价提供参考。

本文件给出的试验方法均为推荐性方法, 附录中给出了部分试验方法的示例, 如有其他经过验证的方法也可采用, 方法验证可参照《中国药典》四部9101 分析方法验证指导原则中规定的内容进行, 一般包括: 专属性、准确度、精密度、检测限、定量限、线性和范围等, 以确保分析方法准确可靠。

本文件是在现有产品的药物种类、涂层工艺以及当前的认知水平下制定的, 随着科学技术的发展, 相关内容也将适时进行调整。

球囊扩张导管 药物涂层性能要求和试验方法

1 范围

本文件规定了球囊扩张导管药物涂层的性能要求和试验方法。

本文件适用于含有药物涂层的血管内球囊扩张导管。

本文件不适用于非血管内应用的含药物涂层的导管类产品，但上述产品的部分性能可参考本文件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

中华人民共和国药典（2020年版 四部）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

球囊扩张导管 balloon dilatation catheter

在靠近末端处装有球囊，插入动脉或静脉以扩张血管系统的一处或多处的血管内导管。

3.2

残留溶剂 residual solvents

在药物、载药基质和/或辅料的生产过程中，以及在药物球囊制备过程中使用的，但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。

3.3

血管模型 vascular model

模拟或复制临床相关并具有足够挑战性的解剖脉管系统的几何模型，产品扩张前需通过此预期解剖结构进行输送。血管模型内应有用于球囊扩张的扩张位点或连接到模型的模拟血管。

3.4

模拟血管 mock vessel

模拟在复制预期临床扩张部位的几何特性、机械特性和/或化学特性的脉管系统。

4 要求

4.1 外观

球囊表面的药物涂层应清洁、无可见污染物。

4.2 药物鉴别

在含量测定项下的色谱图中，供试液中主峰的保留时间应与对照品主峰保留时间一致（除另有规定外，允差为 $\pm 5\%$ ）。

4.3 药物含量（剂量密度）

单个球囊上药物含量（剂量密度）应符合制造商的规定。

4.4 有机溶剂残留

对药物球囊部分进行残留溶剂评价，应符合制造商的规定。

4.5 药物体外释放

对药物球囊进行药物体外释放评价，应符合制造商的规定。

5 试验方法

5.1 外观

正常视力或矫正视力在放大至少2.5倍的条件下目视检查。

5.2 药物鉴别

取样品，经适宜的溶剂浸提后，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则 0512 高效液相色谱法对药物进行定性。

目前球囊扩张导管涂层中药物活性成分主要包括紫杉醇和雷帕霉素衍生物。附录A给出了药物活性成分为紫杉醇的鉴别试验方法的示例。

5.3 药物含量（剂量密度）

取样品，经适宜的溶剂将药物完全洗脱后，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则 0512 高效液相色谱法或其他经过验证的方法对药物进行定量。

药物含量测定法通常包括高效液相色谱法（HPLC法）、紫外-可见分光光度法（UV-Vis法）等，其中HPLC法具有较好的专属性、灵敏度及准确度。附录A以示例形式给出了药物活性成分为紫杉醇的含量（剂量密度）测定方法（HPLC法），其他经过验证的分析方法也可采用。

5.4 有机溶剂残留

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则 0861 残留溶剂测定法或其他经过验证的方法对产品的残留溶剂量进行测定。

对残留溶剂的评价应结合产品的涂层配方进行。残留溶剂通常有乙醇、丙酮、乙酸乙酯等，分析方法通常包括气相色谱法（GC法）和气相色谱-质谱联用法（GC-MS法），进样方式包括顶空进样和溶液直接进样。附录B以顶空进样法为例给出了GC法测定残留溶剂的方法示例。

5.5 药物体外释放

宜选择合适的血管模型或模拟血管或释放介质，在体外将球囊充盈至指定压力并保持预期时间后卸压，按照5.3药物含量测定方法对释放系统中药物含量和/或球囊上剩余的药量进行测试。

附录C给出了使用血管模型进行药物体外释放试验的方法示例。由于产品临床预期使用部位及环境不同，适用于该产品的血管模型、模拟血管等试验用工装不同，因此药物体外释放试验可存在多种设计。该试验也可在模拟体液的温度下，选择合适的介质在多个时间点动态评估药物释放情况。

6 报告

试验报告应至少包含以下方面的信息：

- a) 供试样品生产批号、规格型号和数量的描述；
- b) 试验设备；
- c) 试验用工装（如有）信息，如模拟血管的材质、内径，导引导管的制造商信息、规格型号，血管模型的相关信息等；
- d) 试验条件；
- e) 所用试验方法的详细描述，包括样品处理和测定方法（如流动相、流速、进样体积、色谱柱等）；
- f) 试验结果；
- g) 结论。

附 录 A

(资料性)

药物鉴别及药物含量(剂量密度)试验方法

A.1 原理

药物经适宜的溶剂浸提后,采用高效液相色谱仪进行测定,将保留时间作为定性指标,采用外标法定量。

A.2 仪器和试剂

A.2.1 仪器

电子天平、高效液相色谱仪(配备紫外检测器或二极管阵列检测器)、涡旋混合器、超声波清洗器。

A.2.2 试剂

乙腈、甲醇、药物对照品、水(符合GB/T 6682《分析实验室用水规格和试验方法》要求)等。

注:除特别注明外,所有试剂均为色谱级。

A.3 系统适用性试验

A.3.1 色谱图中,紫杉醇与其相邻色谱峰的分离度应大于1.0。

A.3.2 标准曲线的相关系数应大于0.995。

A.4 供试液制备

取供试品一套,去除保护套,将球囊部分置于具塞试管中,使用充盈装置将球囊扩张(充盈压力为1~2个标准大气压),然后剪下球囊,加入一定体积(V_1)的乙腈。将球囊浸没于乙腈中,超声使药物完全溶解,涡旋混合,即为供试液。

注:乙腈的体积根据球囊规格和标示载药量推算,使供试品溶液中药物浓度在标准曲线范围内,必要时将供试品溶液定量稀释至该范围内。

A.5 紫杉醇对照品溶液制备

称取紫杉醇对照品适量于棕色容量瓶中,用乙腈溶解并定容至刻度,即得标准储备液。精密移取上述溶液适量,配制系列标准溶液。

A.6 色谱条件

A.6.1 色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶柱;

A.6.2 流动相:甲醇-水-乙腈(23:41:36);

A.6.3 柱温:35℃;

A.6.4 流速:1.0 mL/min;

A.6.5 检测波长:227 nm;

A.6.6 进样量:10 μ L。

A.7 结果计算

A.7.1 药物鉴别

分别记录标准溶液和供试品溶液中紫杉醇的保留时间,计算偏差。

A.7.2 药物含量计算

药物含量按照公式A.1计算:

$$M = C_1 \times V_1 \times n_1 \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：

M ——药物含量，单位为微克（ μg ）；

C_1 ——由标准曲线法得到的供试品中紫杉醇的浓度，单位为微克每毫升（ $\mu\text{g/mL}$ ）；

V_1 ——供试液体积，单位为毫升（ mL ）；

n ——供试液稀释倍数。

A. 7. 3 剂量密度计算

剂量密度按照公式A. 2计算：

$$D = \frac{M}{S} \dots\dots\dots (\text{A. 2})$$

式中：

D ——剂量密度，单位为微克每平方毫米（ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）；

M ——药物含量，单位为微克（ μg ），由公式A. 1计算所得；

S ——球囊表面积，单位为平方毫米（ mm^2 ），按照公式A. 3计算或使用制造商提供的数值。

其中，球囊表面积按照公式A. 3计算：

$$S = \pi dL \dots\dots\dots (\text{A. 3})$$

式中：

S ——球囊表面积，单位为平方毫米（ mm^2 ）；

d ——球囊直径，单位为毫米（ mm ）；

L ——球囊有效长度，单位为毫米（ mm ）。

附 录 B (资料性) 有机溶剂残留试验方法

B.1 原理

采用气相色谱法使目标化合物与其他组分分开，用氢火焰离子化检测器检测，并将得到的目标化合物色谱峰与外标物得到的色谱峰相比较。

B.2 仪器

气相色谱仪（配备FID检测器）、顶空进样器。

B.3 系统适用性试验

B.3.1 用待测物的色谱峰计算时，毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于5000。

B.3.2 色谱图中，待测物色谱峰与其相邻色谱峰的分度应大于1.5。

B.3.3 对照品溶液连续进样5次，所得待测物峰面积的相对标准偏差（RSD）应不大于10 %。

B.4 供试品溶液制备

取球囊扩张导管适量，去除保护套，剪取球囊部分，置于顶空瓶中，加入一定量的溶剂，密封，摇匀，即为供试品溶液。

注：溶剂选择水、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或其他适宜溶剂。根据供试品和待测溶剂的溶解度选择适宜的溶剂时，所选溶剂不干扰待测溶剂的测定。根据残留溶剂的限度规定配制供试品溶液，其浓度满足系统定量测定的需要。

B.5 对照品溶液制备

取残留溶剂对照品适量于容量瓶中，精密称定，用适宜溶剂稀释并定容至刻度，即得对照品储备液。精密移取对照品储备液适量，稀释成系列对照品溶液，分别移取一定量的对照品溶液于顶空瓶中，密封，于顶空进样器中平衡一定的时间后进样分析。

注：根据供试品中残留溶剂的实际残留量确定对照品溶液的浓度。

B.6 参考色谱条件

B.6.1 色谱柱：固定液为（6 %）氰丙基苯基-（94 %）二甲基聚硅氧烷的毛细管柱或相同分离效果的其他色谱柱。

B.6.2 柱温：初始温度40 °C维持3 min，以8 °C/min升温至100 °C，以20 °C/min升温至240 °C，维持3min。

B.6.3 进样口温度：200 °C。

B.6.4 FID检测器温度：250 °C。

B.6.5 载气：氮气，1 mL/min。

B.6.6 顶空瓶平衡温度：80 °C；平衡时间：30 min。

B.7 结果计算

每套样品中残留溶剂的量按照公式B.1进行计算：

$$W = \frac{\rho \times V_2}{n_2} \dots\dots\dots (B.1)$$

式中：

W ——每套样品中残留溶剂的量，单位为微克每套（ $\mu\text{g}/\text{套}$ ）；

ρ ——由标准曲线法得到的供试品中残留溶剂的浓度，单位为微克每毫升（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）；

V_2 ——供试品溶液的体积，单位为毫升（ mL ）；

n_2 ——供试品数量，单位为套。

征求意见稿

附 录 C

（资料性）

药物体外释放试验方法

C.1 仪器和试剂

见附录A中A.2 仪器和试剂。

C.2 系统适用性试验

见附录A中A.3 系统适用性试验。

C.3 供试品溶液制备

将适配的导引导管、止血阀等器械相连，插入血管模型并置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的水浴中。吸取适量的释放介质（如生理盐水、磷酸盐缓冲液，或添加表面活性剂、有机溶剂、防腐剂、含相关生物酶的释放介质、血清等）并使其充满血管模型和导引导管。

将导丝沿导引导管推送，使其穿过血管模型，随后将球囊沿导丝送至靶部位。使用充盈装置扩张至标称压力，保持1 min（或制造商规定时间）后卸压。

剪下球囊，加入一定体积（ V_3 ）的乙腈，然后将球囊浸没于乙腈中，超声使药物完全溶解，涡旋混合，即为供试液。

注：加入乙腈的体积应使供试品溶液中药物浓度在标准曲线范围内，必要时将供试品溶液定量稀释至该范围内。

C.4 标准溶液制备

称取紫杉醇对照品适量于棕色容量瓶中，用乙腈溶解并定容至刻度，即得标准储备液。精密移取上述溶液适量，配制系列标准溶液。

C.5 色谱条件

见附录A中A.6 色谱条件。

C.6 结果计算

药物体外释放率按照公式C.1进行计算：

$$R = \left(1 - \frac{C_2 \times V_3 \times n_3}{A}\right) \times 100\% \quad (\text{C.1})$$

式中：

R —— 药物体外释放率，%；

C_2 —— 由标准曲线法得到的供试品中紫杉醇的浓度，单位为微克每毫升（ $\mu\text{g/mL}$ ）；

V_3 —— 供试液体积，单位为毫升（ mL ）；

n_3 —— 供试液稀释倍数；

A —— 药物含量（ M ）或标示药物含量（ M' ），单位为微克（ μg ）。

公式C.1中，药物含量（ M ）为公式A.1中的计算结果，标示药物含量（ M' ）由制造商提供或按照公式C.2进行计算：

$$M' = D' \times S \quad (\text{C.2})$$

式中：

M' —— 标示药物含量，单位为微克（ μg ）；

D' —— 标示剂量密度，单位为微克每平方毫米（ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）；

S —— 球囊表面积，单位为平方毫米（ mm^2 ），按照公式A.3计算或使用制造商提供的数值。