

医用硅橡胶导管的表面改性及其亲水性和抗菌性研究

张素文, 邱秀菊, 孟建文, 李红梅*

(山东省药学院 山东省医用高分子材料重点实验室, 山东 济南 250101)

摘要:对硅橡胶导管进行表面改性, 制备具有亲水和抗菌功能的医用硅橡胶导管, 并对其性能进行表征。结果表明: 与未改性导管相比, 改性导管的摩擦系数减小90%以上, 亲水性明显改善; 水浸泡7 d后改性导管仍具有较好的润滑性, 且涂层与导管表面的粘合性较好; 改性导管对金黄色葡萄球菌具有良好且持久的抗菌性, 能满足临床应用要求, 具有良好的应用前景。

关键词: 医用导管; 硅橡胶; 表面改性; 亲水性; 抗菌性

中图分类号: TQ336.6; TQ333.93

文献标志码: A

文章编号: 1000-890X(2019)08-0611-04

DOI: 10.12136/j.issn.1000-890X.2019.08.0611

硅橡胶具有良好的生物相容性和理化性能, 对人体组织无刺激性、无毒性, 机体排异反应极少, 广泛应用于医疗器械领域, 尤其在医用导管方面的应用比例逐年增大^[1]。大部分介入导管与体液、血液、血管相接触, 因此要求导管表面具有一定的亲水润滑性, 避免其在人体管腔中运动时对管壁和血细胞等组织造成损伤。此外, 导尿管类产品在使用过程中可能会引起一定的炎症反应。报道^[2-3]称, 超过75%的医疗内尿路感染是由导尿管引起的, 因此开发具有亲水和抗菌功能的导管对临床具有重要意义。

医用硅橡胶虽具有良好的生物相容性, 但因表面疏水性极强, 其应用受到限制。为了更好地应用于介入器械领域, 医用硅橡胶制品除提升自身性能及设计合理结构外, 表面改性成为改善其表面润滑性、提高抗菌功能的重要手段^[4]。现有医用硅橡胶制品表面改性的方法工艺繁琐, 价格较高, 其临床应用受到限制。

本工作对硅橡胶导管进行表面改性, 制备具有亲水和抗菌功能的医用硅橡胶导管, 并对其性

能进行表征。

1 实验

1.1 主要原材料

硅橡胶导管, 山东省医疗器械研究所中试厂产品; 异丙醇, 分析纯, 天津市百世化工有限公司产品; 四氢呋喃, 分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司产品; 非离子型表面活性剂, 自制; 利福平, 原料药, 青岛新广源生物科技有限公司产品; 壳聚糖, 食品级, 济南海得贝海洋生物工程有限公司产品; 聚乙烯吡咯烷酮(PVP), 牌号K90, 分析纯, 上海厚诚精细化工有限公司产品; 营养琼脂培养基, 青岛高科园海博生物技术有限公司产品; 金黄色葡萄球菌, 编号CMCC6003, 广州微生物研究所产品。

1.2 试验步骤

(1) 将硅橡胶导管预处理后用乙醇超声清洗10 min, 取出后用蒸馏水冲洗干净, 烘干备用。

(2) 复配溶剂的制备。在容器中依次加入去离子水、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯和N,N-二甲基甲酰胺(体积比为25/2/1/1/1), 搅拌5 min, 混合均匀后加入1.5%的自制非离子型表面活性剂及醋酸, 搅拌10 min至混合均匀, 放置30 min消泡后备用。

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2018GSF118052)

作者简介: 张素文(1981—), 女, 山东无棣人, 山东省药学院工程师, 硕士, 主要从事医用高分子制品的研究。

*通信联系人(271295443@qq.com)

(3) 抗菌溶液(A液)的制备。向复配溶剂中加入1%利福平,搅拌均匀后备用。

(4) 亲水溶液(B液)的制备。向复配溶剂中加入壳聚糖,在 $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速下搅拌30 min,加入PVP,搅拌1 h,消泡备用。

(5) 将硅橡胶导管浸渍A液,至导管表面均匀附着红色溶液后室温晾干,制得抗菌的改性导管。

(6) 抗菌的改性导管浸渍B液一次或2次,每次约30 s,直至导管表面均匀附着亲水涂层,再在 $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下干燥2 h,制得亲水抗菌的改性导管。

1.3 测试表征

1.3.1 粘度

采用NDJ-8S型数字显示粘度计(上海精密科学仪器有限公司产品)测试B液的粘度,采用1号转子,转子转速为 $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,试验温度为 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.3.2 摩擦因数

以水为介质,采用XM-2型摩擦因数测定仪(承德试验机有限责任公司产品)测试导管的摩擦因数。

1.3.3 涂层牢固度

将1 cm长的改性导管分别浸泡于等量去离子水中,于1,2,3,4,5,6和7 d后取浸泡液,然后用UV-2501P型紫外分光光度计(日本岛津公司产品)测定其在250 nm处的吸光度,同时做空白对照试验,以此表征浸泡液中PVP浓度随浸泡时间的变化。

1.3.4 抑菌环试验

将1 cm长的改性导管分别浸泡于去离子水中,每天换水,在浸泡1,2,3,6,8和14 d后分别进行抑菌环试验,测试其抑菌性能。

在平皿中倒入已灭菌的琼脂培养基,待其凝固后在固定位置打孔,然后用接种针将 $10^7 \text{ 个} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的金黄色葡萄球菌悬液均匀涂覆在整个培养基表面。之后将1 cm长的改性导管紫外灭菌2 h后插入打好的孔中,同时用未改性导管做空白对照。最后在平皿上盖稍大一号的平皿,置于 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱培养24 h,测量抑菌环直径。

2 结果与讨论

2.1 溶剂体系的选择

溶剂的选择原则是能够溶解抗菌剂和聚合

物,提高涂层与导管表面的粘合性能且易于挥发。现有资料报道^[5-7]中,涂层溶液使用的溶剂多数为纯有机溶剂体系,污染较大,影响操作人员身体健康。本试验溶剂中85%以上为水分,有少量异丙醇、四氢呋喃等有机溶剂,在良好溶解各添加物质、提高涂层粘合性能的同时,有效降低了环境污染,有利于规模化生产。此外,试验显示,自制的表面活性剂对改善涂层与导管表面的粘合及导管表面的润滑性起到了重要作用。

2.2 亲水涂层溶液的粘度

通过浸渍或喷涂的方法对导管表面进行涂覆时,要求涂层溶液的粘度在合适范围内,才能保证涂层的牢固性^[8]。溶液粘度过低不利于涂层的附着,溶液粘度过高会使涂层过厚,附着量过大,从而影响其与橡胶基体的粘合力。

亲水涂层溶液粘度随放置时间的变化及溶液使用效果如表1所示。

表1 亲水涂层溶液粘度随放置时间的变化及溶液使用效果

项 目	放置时间/d				
	0	1	7	14	21
溶液粘度/ ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	105	103	95	80	76
浸涂次数	1	1	1	2	2
涂层亲水效果	良好	良好	良好	较好	较差

从表1可以看出:亲水涂层溶液制备后的7 d内其粘度在 $95 \sim 105 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之间,溶液较稳定,使用效果良好;放置7 d后,溶液粘度下降较明显,使用效果也明显变差。这是因为溶液中的壳聚糖为可降解聚合物,随着放置时间延长逐渐酸解,溶液粘度逐渐下降,当溶液粘度降至 $80 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下时,由于涂层的附着量较少,即使增加涂覆次数,最终制得的改性导管表面亲水性仍较差。因此,配置溶液的初始粘度应在 $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 左右,且需在7 d内用完。

2.3 改性导管摩擦因数

摩擦因数是表征导管表面润滑性的重要指标。摩擦因数越小,说明导管表面润滑性越好,临床使用过程中对腔道壁造成的运动损伤越小。凭手感可以粗略测试改性前后导管的亲水性。未改性导管浸入水中30 s后,手感其表面的摩擦力较大,上下滑擦时毫无润滑性;改性导管浸水后,表

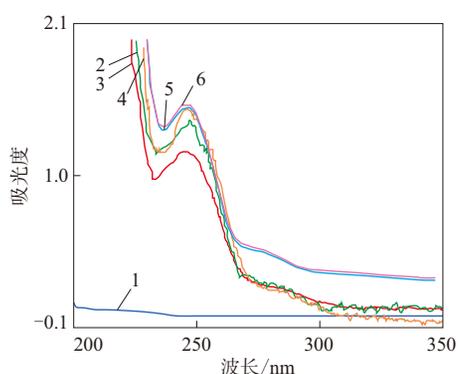
面立即形成一层亲水薄膜,手感光滑,表面阻力明显下降。测试改性前后导管(在水中浸泡1 d后)的摩擦因数分别为1.250和0.100。由此可知,改性导管的摩擦因数减小90%以上,亲水性明显改善。

将改性导管在水中浸泡一定时间后,取出测试其摩擦因数,结果如下:浸泡1,2,3,4,5,6和7 d后改性导管的摩擦因数分别为0.100,0.140,0.150,0.152,0.153,0.153和0.153。由此可见:浸泡前3 d,改性导管的摩擦因数增大较明显,由0.100增至0.150;超过3 d后,改性导管的摩擦因数趋于稳定。分析认为,摩擦因数的变化主要是因为亲水涂层中存在PVP,PVP是医疗领域常用的水溶性高分子化合物,无毒无害,具有优异的溶解特性和生物相容性^[9]。改性导管入水浸泡初期,亲水涂层中未进入到壳聚糖与PVP互穿网络体系中的低相对分子质量短链PVP会慢慢溶解到水中,造成改性导管的摩擦因数短时间增大;浸泡3 d后,剩余的较高相对分子质量长链PVP仍贯穿于壳聚糖与PVP形成的网络体系中,与导管表面结合仍较牢固,因此改性导管的摩擦因数变化不明显。浸泡7 d后改性导管摩擦因数为0.153,相比于未改性导管,改性导管仍具有较好的润滑性。

2.4 改性导管涂层牢固度

为考察亲水涂层的牢固性,测试改性导管在去离子水中浸泡一段时间后,浸泡溶液中PVP紫外吸光度的变化,结果如图1所示。

由图1可见:浸泡前3 d,浸泡溶液中250 nm处



浸泡时间/d: 1—0; 2—1; 3—2; 4—3; 5—4; 6—5; 7—6。

图1 改性导管不同浸泡时间浸泡溶液中PVP的吸光度

PVP的吸光度由0(空白)增至1.55左右,说明溶液中PVP浓度增大较明显;浸泡超过3 d后,浸泡溶液中PVP的吸光度逐渐稳定;浸泡7 d后,浸泡溶液中PVP的吸光度仍维持在1.60以下,这与改性导管浸泡一段时间后摩擦因数的变化趋势相吻合,说明浸泡3 d内改性导管涂层中PVP脱落较明显,浸泡3 d后改性导管涂层中PVP与橡胶基体的粘合状态趋于稳定,延长浸泡时间对改性导管涂层的润滑性影响不大。

2.5 改性导管抑菌性能

导尿管在临床使用过程中发生的相关尿路感染是一种常见的医疗内感染,其中金黄色葡萄球菌是导致感染的常见菌种^[10]。本试验选用金黄色葡萄球菌进行改性导管的体外抗菌试验,结果如图2所示。

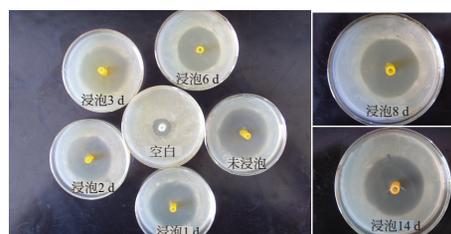


图2 改性导管的抑菌环试验结果

从图2可以看出,改性导管对金黄色葡萄球菌具有良好的抑菌性,而未改性导管(空白)则不具有抗菌性。

未改性导管和改性导管浸泡0,1,2,3,6,8和14 d后的抑菌环直径分别为6.0,22.8,21.9,20.5,19.8,19.3,19.5和19.2 mm。由此可知:与未改性导管相比,改性导管具有良好的抗菌性,且浸泡14 d后改性导管的抗菌性仍较好;随着浸泡时间延长,改性导管的抑菌环直径减小,抗菌作用减弱,这与导管表面的抗菌成分减少有关。

3 结论

(1)与未改性导管相比,改性导管表面的摩擦因数减小90%以上,亲水性明显改善。

(2)水浸泡7 d后的改性导管仍具有较好的润滑性,且涂层与导管表面的粘合性较好。

(3)改性导管对金黄色葡萄球菌具有良好且

持久的抗菌性,能满足临床应用要求,具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 张承焱. 硅橡胶在生物医学领域的应用[J]. 有机硅材料, 2002, 16(6): 14-17.
- [2] Priyadarshini Singha, Jason Locklin, Hitesh Handa. A Review of the Recent Advances in Antimicrobial Coatings for Urinary Catheters[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 50: 20-40.
- [3] Dorota Kowalczyk, Agata Przekora, Grazyna Ginalska. Biological Safety Evaluation of the Modified Urinary Catheter[J]. Materials Science and Engineering C, 2015, 49: 274-280.
- [4] Yilgör E, Yilgör I. Silicone Containing Copolymers: Synthesis, Properties and Applications[J]. Progress in Polymer Science, 2014, 39(6): 1165-1195.
- [5] 时晓曼, 刘国柱, 李昕跃. 乙酸乙酯溶胀处理在医用硅橡胶导管亲水改性中的研究与应用[J]. 化工新型材料, 2016, 44(7): 234-236.
- [6] Kondyurina I, Nechitailo G S, Svistkov A L, et al. Urinary Catheter with Polyurethane Coating Modified by Ion Implantation[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2015, 342: 39-46.
- [7] Dorota Kowalczyk, Grazyna Ginalska, Joanna Golus. Characterization of the Developed Antimicrobial Urological Catheters[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2010, 402(1-2): 175-183.
- [8] 罗西友, 夏毅然, 赵成如, 等. 介入治疗导管表面润滑处理研究[J]. 山东生物医学工程, 2003, 22(2): 32-34.
- [9] 马婷芳, 史铁钧. 聚乙烯吡咯烷酮的性能、合成及应用[J]. 应用化工, 2002, 31(3): 16-19.
- [10] 罗鹰, 桂学文, 苏钢锋. 留置导尿管相关性尿路感染的病原菌分布及治疗策略[J]. 浙江创伤外科, 2018, 23(3): 482-483.

收稿日期: 2019-02-16

Study on Surface Modification, Hydrophilicity and Antibacterial Property of Medical Silicone Rubber Catheter

ZHANG Suwen, HOU Xiuju, MENG Jianwen, LI Hongmei

(Shandong Academy of Pharmaceutical Science, Ji'nan 250101, China)

Abstract: The medical silicone rubber catheter with good hydrophilicity and antibacterial property was prepared by surface modification of silicone rubber catheter, and its properties were tested. The results showed that, compared with the unmodified catheter, the friction coefficient of modified catheter was reduced by 90% or more, and the hydrophilicity was significantly improved. After being soaked in water for 7 days, the modified catheter still possessed good surface lubricity, and the adhesion between the modification coating layer and the catheter surface was good. The modified catheter had good and lasting antibacterial effect on staphylococcus aureus, which met the requirements of clinical application and had a great application prospect.

Key words: medical catheter; silicone rubber; surface modification; hydrophilicity; antibacterial property

测试橡胶材料抗开裂性能的装置 由核工业理化工程研究院申请的专利(公开号 CN 107247066A, 公开日期 2017-10-13)“测试橡胶材料抗开裂性能的装置”, 提供了一种测试橡胶材料抗开裂性能的装置。其特点是老化箱的前端设有可开合的玻璃门, 老化箱内左侧设有热源, 老化箱内顶端设有第1热风箱、底端设有第2热风箱, 第1和第2热风箱均与热源相通, 第1热风箱的顶端设有呈矩阵分布的下喷头, 第2热

风箱的底端设有呈矩阵分布的上喷头; 转筒设置在第1和第2热风箱之间, 转筒呈水平状态设置, 转筒内设有供热气流通的空腔, 转筒左侧通过密封旋转接头连接在热源右侧的供热支管上, 转筒右侧设有驱动机构, 转筒右侧筒壁上设有与空腔相连通的通气孔, 转筒外壁上设有呈螺旋状设置的定位槽。该装置可使样品在老化过程中受热均匀。

(本刊编辑部 赵 敏)