

773

ICS 11.040.40
C 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1576—2017

组织工程医疗器械产品 可吸收生物材料植入试验

Tissue engineering medical device products—Standard practice for implantation
assessment of absorbable/resorbable biomaterials

2017-08-18 发布

2018-09-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布



目 次

前言 I

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 概要 1

4 意义和用途 1

5 实验动物和部位 2

6 植入样品 2

7 植入步骤 2

8 组织学评价 4

9 报告 4

附录 A（资料性附录） 说明 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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会归口。

本标准起草单位：中国食品药品检定研究院。

本标准主要起草人：陈亮、王召旭、邵安良、章娜、王春仁。

组织工程医疗器械产品 可吸收生物材料植入试验

1 范围

本标准规定了评价可吸收生物材料组织反应的植入试验方案。本标准仅适用于临床预期使用中,在骨或软组织内存留时间大于 30 天而小于 3 年的可吸收生物材料。

注:对于较短时间内吸收的生物材料可依据其他指定了植入时间的标准。而对于降解缓慢,3 年以上才被吸收的生物材料,宜仔细考虑本标准的适用性。降解材料引起的组织反应预计会不同于非降解吸收材料。在多数情况下,生物材料降解过程中可以观察到慢性炎症反应,但局部的组织学将在材料降解吸收后恢复或修复。因此,通常等同于“生物相容”的最低程度组织反应需要更长的植入时间。

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文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.6—2015 医疗器械生物学评价 第 6 部分:植入后局部反应试验(ISO 10993-6:2007,IDT)

GB/T 16886.11—2011 医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:2006,IDT)

3 概要

推荐优先选择小鼠、大鼠、仓鼠或家兔等小型实验动物,在严格无菌条件下,将被评价材料制成的最终样品植入其最相关的组织解剖部位。

基于特定研究的特殊考虑时,可以选择使用狗、山羊或绵羊等较大的实验动物。对实验动物种属的选择也宜考虑其在类似医疗器械/生物材料的生物学评价历史数据的可获得性,以有助于所得数据的分析和比较。

所有动物试验应在经国家批准的机构按相应的管理规定开展。

4 意义和用途

4.1 本标准作为筛选试验指南,用于评价植入人体并预期在 30 天以上、3 年内降解吸收的生物材料的局部组织反应。对本标准的说明可参见附录 A。

4.2 用于评价非吸收生物材料植入后局部反应的试验应按 GB/T 16886.6—2015 的要求进行。本部分中的试验方案与上述标准规定的用于非吸收生物材料的试验方案相似,但分析宿主反应时宜考虑生物材料的降解性和降解产物对局部组织的炎性反应以及植入部位修复过程的影响。

4.3 进行试验的生物材料宜采用预期使用的最终成品形式,包括灭菌处理。材料/生物体的比例要与器械的临床使用情况相关。材料表面积或质量与动物体重的比例推荐是临床使用比例的 1 倍、10 倍、50 倍。

4.4 在医疗器械中设计为原位聚合的材料宜以原位聚合的方式植入。不推荐单一前体成分的测试。

5 实验动物和部位

5.1 选择实验动物要考虑动物的寿命和植入周期的长短。推荐优先选择小型实验动物。记录动物的种属、性别、年龄和来源。如果使用大型动物,要提供使用依据,记录动物的来源、种属/品系、体重、年龄(已知或近似)、健康状况和运输情况。应遵守动物的使用和饲养规定。

5.2 植入位点的数量应依据植入物的尺寸和实验动物而定。植入物间的距离应充分,以能方便地制备每个植入物的组织块,并使植入物的组织反应不会发生重叠或干扰。植入物在肌肉等软组织内可以左右对称放置。在骨组织内两侧植入时要仔细考虑并合理判断。小鼠、大鼠、仓鼠和其他类似大小啮齿动物一般每侧植入物的数量不要超过 1 个。较大的实验动物,包括兔子,每侧可最多植入 5 个植入物。当植入物由颗粒、丸粒等组成时,每一份植入物视为一个植入位点。

5.3 在大型实验动物研究开展前,建议在啮齿类动物进行预实验以测定材料的预期降解速率和降解产物的分布和代谢。可行时,可对材料进行放射性标记,通过追踪放射能损失来对材料的降解进行初始预测;但是放射性标本不能用于生物相容性试验。其他追踪材料降解的方法也是可以应用的。要确定产物的代谢和排泄靶器官。推荐在开始植入试验前,进行材料浸提液的急性全身毒性试验;急性全身毒性试验应按 GB/T 16886.11—2011 的要求进行。

6 植入样品

6.1 植入样品可由试验材料的最终成品按动物试验的特定规格制备。如 4.3 的规定,材料/宿主的比例可参考人体的最终使用情况,可行时推荐采用 1 倍、10 倍和 50 倍的材料/体重比。可以使用相应规格的植入样品,如圆柱形、片状、无定形凝胶和可聚合液体等。

6.2 本部分试验方案中不必使用阳性和阴性对照。然而,试验材料植入时应伴有植入标记,或其他永久标记方法,如模板来标记植入部位,以在不同的植入时间辨认植入部位。应采用假手术部位或假手术动物。

6.3 材料应处于最终成品状态和按最终使用的要求灭菌。植入时应采用与预期最终使用相似的方式处理,例如使用特殊的镊子、特殊的套管或针、特殊的注射器等。

6.4 应详尽地描述试验材料以利于制定合适的植入试验方案。要描述材料的吸收、分布、代谢和排泄以及降解产物。应包括但不限于下列信息:

- 预期的降解方式,例如水解、酶解、吞噬作用等;
- 预期的非吸收性降解产物,如合成物的纤维、颗粒等;
- 预期的降解速率;
- 已知或预期的靶器官影响,例如肾清除,肝脏蓄积,脾或淋巴结的蓄积等。
- 对于每一个时间点,至少应使用 6 只啮齿类动物,植入位点不少于 12 个。对于大型实验动物,每一时间点至少应使用 4 只动物。推荐在初始方案中适量增加实验动物的数量以备生物材料降解速率的非预期变化。

7 植入步骤

7.1 植入

7.1.1 无菌条件下将样品植入麻醉动物。可能时,使用套管针植入样品以避免切开。如果需要切开,宜将样品植入在离切口尽量远的部位。以合适的缝线材料关闭切口。

7.1.2 试验方案中应包括采用相同植入程序但不植入材料的假手术部位或假手术动物。如果动物作为全身毒性试验的一部分,那么假手术对照须是单独的动物。

7.1.3 植入部位应进行标记,标记方式要适于在设定的降解时间段辨认植入部位。推荐使用永久的皮肤标记和模板来标记样品植入部位和假手术部位。不透射线的标本可以经由一系列放射性照片来确定植入部位。也可采用植入非吸收性标记材料,如附着于标本的或包埋在凝胶或液体中的单丝非吸收性缝线。如果植入的标记材料和样品一同使用,那么在假手术部位也应有此标记材料。植入样品部位和假手术部位应进行标记。

7.1.4 应按现行动物保护要求在标准的饲养场所饲养动物。每一动物宜有辨认标记。

7.2 术后护理

7.2.1 动物的术后护理应在经过批准的设施内,按照国家和地方的实验动物护理和使用管理的规定进行。

7.2.2 在特定的时间段内认真观察每一实验动物,并记录发现的任何临床异常。

7.2.3 如果植入部位发生感染或意外损伤,记录此信息并按 7.3 和 8.1 的规定处理植入部位和组织器官,但在对其他实验动物结果的最终分析中不能使用此数据。如果愿意,可以增加替代动物。

7.2.4 如果实验动物在规定的处理时间前死亡,记录此信息并按 7.3 和 8.1 的规定处理植入部位和组织器官,但在对其他实验动物结果的最终分析中不能使用此数据。如果死亡与麻醉相关,可以选择增加替代动物。

7.3 人道方式处死和植入物的获取

7.3.1 应按照政府法规对特定动物种属推荐的方法进行人道方式处死。取样时间点应基于材料预期的降解速率。应在材料降解过程中的不同时间点取样评价局部的组织反应,包括:

- 无降解或最低限度降解;推荐在植入后 1 周~12 周进行评价;
- 发生降解:材料降解过程中,预期的初始取样时间点应是植入材料有 50% 的质量损失或 50% 的降解产物释放时;
- 完全降解或达到稳定状态,组织修复;取样时间点应包括质量损失预期达 100% 的时间,以及预期完全愈合且组织学恢复正常时。

可以在试验研究过程中确定取样时间,如果在设定的时间内植入材料的质量损失未达到预期值,例如 50% 的质量损失没有在预期的时间点发生,就应重新估计 50% 质量损失的时间,并在新的时间点对动物进行人道方式处死后取材。宜延长时间周期来解决植入材料实际降解比预期降解更缓慢的情况,并增加取样时间点,6.4 中推荐的增加的实验动物可以用于此时增加的时间点的取样。

注:植入物降解的时间周期随材料化学组成和植入物的尺寸而变化。因此,用于检测组织反应的植入时间将与吸收速率有关。本标准不推荐单一的植入时间。

7.3.2 处死时,记录植入部位皮肤的外观,然后小心暴露最初的植入区域。植入时使用的模板和皮肤标记有助于这一操作。如果使用了标记缝线,应记录标记缝线的部位。记录材料最初植入部位所在区域组织的颜色和连续性。宜考虑使用大体病理照相,因其有助于保留充分的永久记录。围绕标记和模板取出完整的组织包膜,取材范围要扩展到能充分包含任何可辨认的残留材料。如果植入材料在植入部位已不可辨认,将取材部位扩展至包括标记物质或模板标记周围数毫米范围的正常组织。如果在其他部位发现了异常组织,应取材进行进一步的检查。将组织标本尽快转移入合适的固定剂中以便进一步的组织学处理。推荐使用乙醇、甲醛或戊二醛,但也可考虑使用冷冻等其他方法。应按 GB/T 16886.6—2015 的要求进行组织学处理。

7.3.3 尽管本部分未特别涉及全身毒性试验,但宜进行靶器官的检查以最大程度地利用动物。在处理植入部位后,要检查腹腔和胸腔脏器。肝、脾、肾、局部淋巴结、性腺和肺要以固定剂保存以备将来的需

要。如果有任何的异常发现,要进行标本的组织学检查。如果预期有颗粒释放,可参考 ASTM F1903 和 ASTM F1904 的规定用合适的方式处理靶器官以保存颗粒。

7.3.4 推荐将 7.3.3 所列的靶器官的组织进行处理以用于组织学分析,因为这些数据有助于评价全身毒性反应。尽管本部分的试验方案不能替代全身毒性试验,但推荐收集远处的器官并评价毒理学发现以最大程度地利用实验动物。同样,可以在这些动物上进行全身毒性试验所包含的血液生化 and 血液学检查,以及尿液分析。也可以考虑将这些动物数据用于规定的免疫毒性试验。

注 1: 本部分中的试验方案用于评价可吸收生物材料对动物植入部位组织的影响,该试验方案不能充分评价材料的全身毒性、致癌性、致畸性或致突变性,可依据其他标准进行评价。

注 2: 为最大程度利用本试验方案中的动物,宜记录所有的毒理学发现。可以在本试验中对全身毒性试验的一些方面进行评价并详细记录,如降解产物对靶器官的影响等。

8 组织学评价

8.1 应按 GB/T 16886.6—2015 的规定进行。可参考标准实验室程序进行植入物/组织标本的组织学制备和染色。组织和组织学切片要经合格的人员检查。

8.2 为了评价植入材料及其组织反应,应同时处理包含植入材料的整个取出物。要避免使用在包埋前溶解材料的溶剂。如果因为材料的硬度而导致不能按照标准的显微切片技术进行处理,那么应使用硬组织切片和磨片技术。在能保留标本中植入材料和周围的组织时,可以采用传统的石蜡包埋和切片。如果在固定和包埋过程中不能避免材料溶解,要采取措施标记材料在组织中的位置。

8.3 推荐按急性炎症、慢性炎症、肉芽组织形成、异物反应、异物巨细胞形成等方面来表征组织反应。要对任何材料完整性的变化给予特别注意,如固体或网状材料变成颗粒,以及特别注意样品改变而带来的组织反应的相应变化。应记录局灶性的组织丧失、坏死和肉芽肿。也要记录并单独分析非吸收性标记材料的组织反应。细胞数量可以用 0 级~4 级表示的组织学评价记分进行确定,0 级是没有细胞反应,4 级是广泛或严重反应。

8.4 随着材料的降解,材料的形态会随之而发生变化,从而导致细胞反应随之改变。因此,记录每个时间点的材料形态和组织反应是非常重要的。

9 报告

报告应包括以下信息:

- a) 植入物,应描述植入材料、尺寸、质量、植入形状和形态、降解模式、降解时的材料特性,如游离颗粒、长纤维、无定形凝胶、结晶度的变化,以及植入和取出的困难程度等。
- b) 应记录灭菌方法和为植入采用的处理方式。
- c) 描述使用的动物,年龄、性别、品系和体重。应描述植入方法。应有说明异常临床表现、感染或死亡的检查记录。应报告引起异常死亡的原因。
- d) 要记录植入时间、人道方式处死方法、组织获取技术、组织和器官的大体观察和标记缝线的辨认等。
- e) 应描述组织学评价的方法,以及植入部位和靶器官组织学评价的结果。组织学分析应包括对急性炎症、慢性炎症、异物巨细胞形成和包括坏死等其他异物反应表现的评分。
- f) 应记录取出材料的形态。

附 录 A
(资料性附录)
说 明

A.1 本试验方案为评价可吸收、可降解生物材料引起的局部组织反应,在已有的评价体内植入固体和多孔材料组织反应的标准基础上做了修改。针对固体和致密材料的试验方法,其试验结果具有意义和重复性,且已应用了很长时间。

A.2 可吸收或可降解生物材料的组织反应不同于不可吸收的材料,对其植入试验结果的可重复性及意义的评价还不充分。可能不会形成纤维包裹,但可能会发现降解材料或吞噬降解产物的细胞。在许多情况下,这可能以慢性炎症反应出现。

A.3 为了评价材料降解期间,材料完全降解以及组织愈合并恢复至正常组织学时的组织反应,在这些试验中有必要延长植入时间。这一时间周期随不同类型的材料会跨度很大,有可能超过1年。

A.4 某些材料可能会刺激骨和其他组织长久的重塑,而某些材料可能吸收缓慢以致3年后还有相当的残留。用于组织重塑而缓慢降解的材料,也可用本标准描述的类似试验方案进行研究,但是评价的终点可以是植入部位预期形成正常组织,而不是材料的完全降解。对这些预期为组织重塑的材料,植入宜至少包括两个时间段,第一是达到近50%的整合与重塑时,其次是完成最终预期的重塑和修复的组织反应时。另一方面,对于缓慢降解的材料,植入也至少包括两个时间段,第一是发生近50%的质量损失或降解产物释放时,其次是生物反应显示恢复至正常组织学时,如假手术部位的组织学反应。例如,对于骨沉积和重塑的磷酸钙类陶瓷而言,在残留材料中观察到正常的重塑骨时,可以认为达到了100%的终点。

A.5 本试验方案并不能解决亚慢性或慢性全身毒性试验的所有问题,但建议在本试验中按全身毒性试验的要求,对可获得的与全身毒性有关的信息进行分析。全身毒性研究中建议的动物数量要大于评价局部组织反应的试验所需的动物数量。因此,某些情况下用于评价局部组织反应的动物可以作为慢性全身毒性试验的动物亚群。要本着获取最多信息的目的来使用研究中的每一只实验动物。

A.6 充分预测降解速率和确定50%的降解发生时间可能是很困难的。只要不损害动物福利或干扰预期的生物反应,影像技术、不透射线的标记或手术观察等方法都是可行的。

参 考 文 献

- [1] ASTM F 1903 Practice for Testing for Biological Responses to Particles in vitro
 - [2] ASTM F 1904 Practice for Testing the Biological Responses to Particles in vivo
 - [3] Cohen, J., "Assay of Foreign Body Reaction," J. Bone Jt. Surg., 41A:152-166, 1959
 - [4] Laing, P. G., Ferguson, A. B., and Hodge, E. S., "Tissue Reaction in Rabbit Muscle Exposed to Metallic Implants," J. Biomed. Mater. Res., 1:135-149, 1967
 - [5] Ferguson, A. B. Jr., Laing, P. G., and Hodge, E. S., "The Ionization of Metal Implants in Living Tissues," J. Bone Jt. Surg., 42A:77-90, 1960
 - [6] Hooper, K. A., Macon, N. D., and Kohn, J., "Comparative Histological Evaluation of New Tyrosine-Derived Polymers and Poly(L-Lactid Acid) as a Function of Polymer Degradation," J. Biomed. Mater. Res., 41:443-454, 1998
 - [7] Gogolewski, S., Jovanovic, M., Perren, S. M., Dillon, J. G., Hughes, M. K., "Tissue Response and In Vivo Degradation of Selected Polyhydroxyacids; Polylactides (PLA), Poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA)," J. Biomed. Mater. Res. 27: 1135-1148, 1993
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
组 织 工 程 医 疗 器 械 产 品
可 吸 收 生 物 材 料 植 入 试 验
YY/T 1576—2017

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

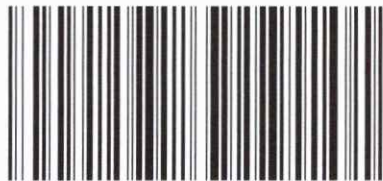
*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 14 千字
2017年11月第一版 2017年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-32548 定价 18.00 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)68510107



YY/T 1576-2017