



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1616—2018
代替 YY/T 0606.5—2007

组织工程医疗器械产品 生物材料支架的性能和测试指南

Tissue engineering medical device products— Standard guide for
characterization and testing of biomaterial scaffolds

2018-11-07 发布

2019-11-01 实施



国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 I

引言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 3

4 支架化学性质和测试方法 4

5 支架物理性质和测试方法 5

6 支架机械性质和测试方法 7

7 生物学试验和评价 8

8 支架降解性能和试验 9

9 灭菌 9

10 质量保证..... 9

附录 A（资料性附录） 支架孔隙率的表征 11

附录 B（资料性附录） 补充的支架材料性能和测试 12

参考文献 14

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 YY/T 0606.5—2007《组织工程医疗产品 第 5 部分：基质及支架的性能和测试》，与 YY/T 0606.5—2007 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 标准名称修改为《组织工程医疗器械产品 生物材料支架的性能和测试指南》；
- 范围修改为“给出了生物材料支架的性能和测试指南”；
- 规范性引用文件中删除了版本年号；
- 术语和定义中删除了“天然材料”、“基质”条款；
- 删除了“基质的性能和测试”章节；
- 增加了“5.2 图像分析”条款；
- 在“7.2 生物学试验和评价”条款下增加了 n)、o)、p)、q) 等 4 项内容；
- 在“8 支架降解性能和试验”章增加了 8.6 条款；
- 修改了附录 B。

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。

本标准由国家药品监督管理局提出。

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 (SCA/TC 110/SC 3) 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、奚廷斐、王春仁、范成相。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为：

- YY/T 0606.5—2007。

引 言

本标准致力于提供与支架性能相关的材料特性表征的技术和试验方法,涵盖了支架本体物理、化学、力学和表面特性等方面。这些特性可能影响细胞在支架上的存留、细胞活性和组织形成、生物活性因子的输送、最终产品生物相容性和生物活性等,对组织工程医疗器械产品的效果具有重要意义。

支架可由金属、陶瓷、聚合物、天然或复合材料构成,可以是实心的或多孔的、刚性的或凝胶状的,支架可降解吸收或不降解吸收,支架可能经过表面处理。由此可见支架的种类和性能十分广泛,并且每一种组织工程医疗器械产品的支架是独特的,本标准列出了可能适用的测试方法,但不限于这些。推荐本标准的使用者查看这里所列的参考文献,以及国家药品监督管理部门和其他管理机构的相关技术指导原则或规范,并进行文献查询来确定与评价特定支架材料相关的其他技术和试验方法。最终确定的合适的测试方法,可以不限于本标准中描述的这些方法。

本标准的编写参考了 ASTM F2150—2013 标准“Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue—Engineered Medical Products”,将给出一个框架去评价可能用作支架的材料,包括金属、陶瓷、聚合物和复合物等,包括可吸收和不可吸收的材料。关于这些生物医用材料本体和表面性能的评价,GB、ISO、ASTM 已经发布了许多测试方法,所以本标准致力于囊括这些方法。本标准对组织工程医疗器械产品中支架的性能及其测试提供相关标准和试验方法帮助。但组织工程医疗产品可应用的材料数量如此之多,以至于没有一项通用准则去选择应进行的材料测试。本标准没有列出所有有关的支架安全要求,因此需要确立特定用途支架的安全要求。

组织工程医疗器械产品 生物材料支架的性能和测试指南

1 范围

本标准给出了生物材料支架的化学性质和测试方法、物理性质和测试方法、机械性质和测试方法、生物学试验和评价、降解性能和试验、灭菌、质量保证等内容。

本标准适用于制备组织工程医疗器械产品的生物材料支架的性能评价。

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 528 硫化橡胶或热塑性橡胶 拉伸应力应变性能的测定

GB/T 1033.1 塑料 非泡沫塑料密度的测定 第1部分:浸渍法、液体比重瓶法和滴定法

GB/T 1033.2 塑料 非泡沫塑料密度的测定 第2部分:密度梯度柱法

GB/T 1033.3 塑料 非泡沫塑料密度的测定 第3部分:气体比重瓶法

GB/T 1034 塑料 吸水性的测定

GB/T 1040.1 塑料 拉伸性能的测定 第1部分:总则

GB/T 1040.2 塑料 拉伸性能的测定 第2部分:模塑和挤塑塑料的试验条件

GB/T 1040.3 塑料 拉伸性能的测定 第3部分:薄膜和薄片的试验条件

GB/T 1040.4 塑料 拉伸性能的测定 第4部分:各向同性和正交各向异性纤维增强复合材料的试验条件

GB/T 1041 塑料 压缩性能的测定

GB/T 1448 纤维增强塑料压缩性能试验方法

GB/T 1632.1 聚合物稀溶液黏数和特性黏数测定

GB/T 1632.3 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第3部分:聚乙烯和聚丙烯

GB/T 1632.5 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第5部分:热塑性均聚和共聚型聚酯(TP)

GB/T 1634.1 塑料 负荷变形温度的测定 第1部分:通用试验方法

GB/T 1634.2 塑料 负荷变形温度的测定 第2部分:塑料、硬橡胶和长纤维增强复合材料

GB/T 2547 塑料 取样方法

GB/T 3356 定向纤维增强聚合物基复合材料弯曲性能试验方法

GB/T 3358.1 统计学词汇及符号 第1部分:一般统计术语与用于概率的术语

GB/T 3358.2 统计学词汇及符号 第2部分:应用统计

GB/T 3358.3 统计学词汇及符号 第3部分:实验设计

GB/T 3682 热塑性塑料熔体质量流动速率和熔体体积流动速率的测定

GB/T 6379.1 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第1部分:总则与定义

GB/T 6379.2 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第2部分:确定标准测量方法重复性与再现性的基本方法

- GB/T 6425 热分析术语
- GB/T 8813 硬质泡沫塑料压缩性能的测定
- GB/T 9341 塑料 弯曲性能的测定
- GB 11415 实验室烧结(多孔)过滤器 孔径、分级和牌号
- GB/T 11546.1 塑料 蠕变性能的测定 第1部分:拉伸蠕变
- GB 16352 一次性医疗用品 γ 射线辐射灭菌标准
- GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验
- GB/T 16886.3 医疗器械生物学评价 第3部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
- GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择
- GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验
- GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验
- GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第9部分:潜在降解产物的定性和定量框架
- GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验
- GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验
- GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品
- GB/T 16886.13 医疗器械生物学评价 第13部分:聚合物降解产物的定性和定量
- GB/T 16886.14 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性和定量
- GB/T 16886.15 医疗器械生物学评价 第15部分:金属与合金降解产物的定性和定量
- GB/T 16886.16 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计
- GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立
- GB/T 16886.18 医疗器械生物学评价 第18部分:材料化学表征
- GB/T 16886.19 医疗器械生物学评价 第19部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征
- GB/T 16886.20 医疗器械生物学评价 第20部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法
- GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
- GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
- GB/T 18279.2 医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第2部分:GB 18279.1 应用指南
- GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
- GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分:建立灭菌剂量
- GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南
- GB 18281.1 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分:通则
- GB 18281.2 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分:环氧乙烷灭菌用生物指示物
- GB 18281.3 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第3部分:湿热灭菌用生物指示物
- GB 18281.4 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第4部分:干热灭菌用生物指示物
- GB 18281.5 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第5部分:低温蒸汽甲醛灭菌用生物指示物
- GB/T 19000 质量管理体系 基础和术语
- GB/T 19001 质量管理体系 要求
- GB/T 19466.1 塑料 差式扫描量热法(DSC)第1部分:通则
- GB/T 19466.2 塑料 差式扫描量热法(DSC)第2部分:玻璃化转变温度的测定
- GB/T 19466.3 塑料 差式扫描量热法(DSC)第3部分:熔融和结晶温度及热焓的测定
- GB/T 19500 X射线电子能谱分析方法通则

- GB/T 19633.1 最终灭菌医疗器械包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求
- GB/T 19633.2 最终灭菌医疗器械包装 第2部分:成形、密封和装配过程的确认的要求
- GB/T 21864 聚苯乙烯的平均分子量和分子量分布的检测标准方法 高效体积排阻色谱法
- GB/T 22364 纸和纸板弯曲挺度的测定
- YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求
- YY/T 0474 外科植入物用 L-丙交酯树脂及制品体外降解试验
- YY/T 0595 医疗器械 质量管理体系 YY/T 0287—2003 应用指南
- YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用
- YY/T 0771.2 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制
- YY/T 0771.3 动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认
- YY/T 0771.4 传播性海绵状脑病(TSE)因子的去除和/或灭活及其过程确认分析的原则
- YY/T 1445—2016 组织工程医疗器械产品术语
- 中华人民共和国药典(2015年版 第四部)
- ISO 899-2 塑料 蠕变性能的测定 第2部分:三点载荷蠕变(Plastics—Determination of creep behaviour — Part 2: Flexural creep by three-point loading)
- ISO 1628-2 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第2部分:聚氯乙烯树脂 [Plastics Determination of the viscosity of polymers in dilute solution using capillary viscometers — Part 2: Poly(vinyl chloride) resins]
- ISO 1628-4 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第4部分:注塑和挤出的聚碳酸酯材料 [Plastics Determination of the viscosity of polymers in dilute solution using capillary viscometers — Part 4: Polycarbonate (PC) moulding and extrusion materials]
- ISO 1628-6 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第6部分:甲基丙烯酸甲酯聚合物 (Plastics Determination of viscosity number and limiting viscosity number — Part 6: Methyl methacrylate polymers)

3 术语和定义

YY/T 1445—2016 界定的术语和定义适用于本文件。为了便于使用,以下重复列出了 YY/T 1445—2016 中的一些术语和定义。

3.1

生物活性因子 bioactive agent

器械含有的、器械表面具有的或器械内填充的任何可诱导目的性组织或细胞反应的分子成分。

注:生长因子、抗生素等都是典型的生物活性因子。但不包括诱发局部有限生物活性的器械结构成分或降解副产品。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.41]

3.2

孔隙 pore

固体结构中固有或造成的网状通道和开放空间。

注:通孔是指与周围孔隙具有两个或两个以上连通处的孔隙。半通孔是指与周围孔隙具有一个连通处的孔隙。闭孔是指与周围孔隙不具有连通处的孔隙。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.23、3.26、3.24]

3.3

孔隙率 porosity

有孔材料孔隙体积与表观体积的比率。

注：通常以百分数表示。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.29]

3.4

孔隙测量法 porometry

通过润湿性液体在压力自变量下的位移应变量,测定相对于液体流动方向上的孔隙直径分布的方法。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.30]

3.5

孔隙率测量法 porosimetry

通过非润湿性液体(代表物水银)在压力自变量下侵入有孔材料的应变量,测定孔隙体积和孔隙大小分布的方法。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.31]

4 支架化学性质和测试方法

4.1 概述

化学性质是物质的化学成分特征。化学测试可提供支架的化学成分信息。化学测试方法包括提供组成分子大小、性质、产品纯度或支架表面化学性质的方法。

4.2 杂质鉴定

4.2.1 化学杂质是预期的和非预期的污染物。杂质的可接受度是随杂质的性质和支架在体外或体内的应用目的而变化的。杂质和污染物更精确的定义以及它们的意义可参见 ASTM E1298。

4.2.2 具有生物学意义的预期杂质应通过适当的分析手段监测。典型的这类杂质包括加工助剂或溶剂、未反应的交联剂、残留单体、内毒素、灭菌残留物,用于生产胶原、弹性蛋白或其他天然衍生产物的残留溶液等,这些杂质因其化学性质和相对浓度而可能影响细胞或组织反应。

4.2.3 杂质可以采用红外光谱、核磁共振、气相色谱与质谱联用技术或其他合适的分析方法进行鉴定或定量检测。

4.2.4 一般来说,当支架与可能存在的污染物能完全共同溶解时,杂质容易分离。如果支架不能溶解,选择合适的溶剂萃取尤为重要。

4.2.4.1 溶解/溶剂化:如果对于特殊材料缺乏已知或已建立的溶解溶剂,可参考 ASTM D5226 以获得为溶解支架材料确定合适溶剂的指南。注意样品不应溶于可能带入污染物或干扰分析的溶剂。

4.2.4.2 残留物的萃取可参考 ASTM G120 中的方法进行。萃取液可在适当浓缩后采用色谱分析仪进行分析。

4.2.5 预期杂质含量应定量测定和报告分析方法的检出限。溶剂和萃取样品都应提供单位质量试验样品中预期杂质数量的结果,可以用含量(%), $\mu\text{g/g}$ 、 mg/kg ,或是 ng/g 、 $\mu\text{g/kg}$ 等单位表示。

4.2.6 下列分析方法可适用于预期杂质的定性定量检测。

4.2.6.1 推荐气相色谱技术用来检测挥发性、分子量相对低的杂质或污染物。合适的试验方法可参见 ASTM F1884。

4.2.6.2 在定量检测低分子量挥发性杂质或污染物时,气相色谱可与其他定性定量分析方法联用,如红外光谱或质谱,以确定其组成。有关方法可参见 ASTM D6420 和 ASTM E1642。

4.3 分子量测定

4.3.1 对于聚合物材料(合成的或天然的)的分子量及其分布可用凝胶渗透色谱(GPC)或体积排除色谱(SEC)来测定。其他如特性黏数、光散射和膜渗透压测定法也可采用。

4.3.2 在任何上述试验中,支架的溶剂溶解特性都对选择合适的分子量测定方法具有重要影响。如果对于特殊材料缺乏已知或已建立的溶解溶剂,为溶解支架材料确定合适溶剂可参见 ASTM D5226。

4.3.3 下列试验方法可能适用于支架的分子量测定。

注:下列 GPC/SEC 方法仅可适用于线性聚合物。枝化聚合物宜使用光散射技术。

4.3.3.1 如适用,聚苯乙烯的平均分子量和分子量分布的 GPC 或 SEC 检测方法应符合 GB/T 21864 的要求。适用时,其他聚合物材料的分子量及其分布的 GPC 或 SEC 检测方法也可参见 ASTM D6474、ASTM D3016 和 ASTM D6579 的内容。GPC 或 SEC 的溶剂系统及校准标准聚合物种类应在试验结果中标出。

4.3.3.2 特性黏数测定应符合 GB/T 1632.1 试验总则的要求,并在适用时,应按 GB/T 1632.3、GB/T 1632.5、ISO 1628-2、ISO 1628-4 或 ISO 1628-6 的要求进行。在报告结果中应包括测试温度、溶剂系统和样品浓度。

4.3.3.3 对于线性和枝化聚合物,宜采用光散射方法进行测定(可参考 ASTM D4001)。

4.3.3.4 如果材料不能溶解,熔体流变学测量可以代替溶液性质的测量获得材料分子量和分子量分布。应按 GB/T 3682 的要求测定熔体流动速率。

4.4 化学试验

适用时,应按《中华人民共和国药典》(2015)第四部的相应试验要求进行下列化学试验(见表 1)。适用时也可参考补充的化学试验(参见附录 B 的表 B.1)。

表 1 化学试验

试验名称	《中华人民共和国药典》(2015)第四部项目号
分光光度法	0401、0402、0405、0406
黏度测定法	0633
重金属检查法	0821
干燥失重测定法	0831
水分测定法	0832
热分析法	0661
质谱法	0431
核磁共振波谱法	0441

5 支架物理性质和测试方法

5.1 概述

物理性质是可改变的不涉及化学成分变化的物质性质。物理试验基于观察和测量来测定物理性质,包括提供孔隙率、结晶度、密度或支架材料表面物理性质等信息的试验。

5.2 图像分析

可参考 ASTM F2603 指南规定的一般要求进行图像分析。

5.3 孔隙率表征

5.3.1 概述

下列测试方法用于评价和表征组织工程医疗器械产品的支架的孔隙率(关于这些测试方法性质、意义和适用性的进一步讨论参见附录 A)。

5.3.2 孔隙率测量法

5.3.2.1 孔隙率压汞测量的方法可参见 ASTM D4404。

5.3.2.2 孔隙率测量法宜报告的试样数据如下:

- a) 平均孔径和标准差,单位为微米(μm);
- b) 孔径范围或分布,单位为微米(μm);
- c) 孔隙率 P ,数值以 10^{-2} 或 % 表示,按下述公式计算:

$$P = \frac{V_u}{1/D_b} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

V_u —— 侵入(空)单位总体积,单位为立方厘米每克(cm^3/g);

D_b —— 容积密度,单位为克每立方厘米(g/cm^3)。

计算结果表示到小数点后一位。

5.3.3 孔隙测量法

5.3.3.1 孔隙率毛细管流动法测定最大孔径或泡点孔径应符合 GB 11415 的要求。适用时,平均流量孔径的测定可参见 ASTM F316 的内容。

5.3.3.2 孔隙测量法报告的试样数据宜包括最大孔径或泡点孔径(单位为微米, μm)、平均流量孔径(单位为微米, μm)和孔大小范围和/或分布(单位为微米, μm)。

5.3.4 透气性

5.3.4.1 支架透气性测定的方法可参见 ASTM D6539。

5.3.4.2 报告的试样数据宜包括平均透气性系数,单位为达西($0.99 \mu\text{m}^2$)或毫达西($0.0099 \mu\text{m}^2$)。

注:在上述孔隙率、孔隙测量和透气性试验中,大块样品可能需要薄化(例如显微切片机或其他切片技术),以便能将合适的试样放置在仪器中。这种情况下宜调整样品厚度为具有实用性的厚度,并在试验结果中报告。如果样品是各向异性的,宜在各个方向上单独获取孔隙率测量、孔隙测量或透气性试验的样品。

5.4 玻璃化转变温度、熔融温度和结晶度

5.4.1 这些性质可以影响支架的机械性质。测定这些性质对确保支架材料机械性质的一致性和鉴定不同批次间的变化是合适的。

5.4.2 支架玻璃化转变温度、熔融温度或结晶度的测量应按下述一项或多项适用标准的要求进行: GB/T 6425、GB/T 19466.1、GB/T 19466.2、GB/T 19466.3。适用时,热物理性能相关术语可参见 ASTM E1142,差式扫描量热计的热流校准可参见 ASTM E968 的内容。

注:结晶度也可用 X 射线衍射测量。

5.5 其他物理试验

5.5.1 吸水性试验应符合 GB/T 1034 的要求。

5.5.2 密度测量应按下述一项或多项适用标准的要求进行:GB/T 1033.1、GB/T 1033.2、GB/T 1033.3。

5.5.3 表面性质:支架表面表征的程度取决于支架材料的性质和它的特殊用途。X 射线电子能谱分析的试验应按下述适用标准的要求进行:GB/T 19500。适用时,表面分析时的样品制备和固定可参考 ASTM E1078 和 ASTM E1829,俄歇电子能谱分析方法可参见 ASTM E996,并推荐参考相关的支架表面性质表征方法指南。

5.5.4 膜透气性:如果支架做成膜状,透气性试验可参见 ASTM F1249 的测定方法。推荐参考膜透气性测定方法的相关文献。

5.5.5 适用时,应按《中华人民共和国药典》(2015)第四部的相应试验要求进行下列物理试验(见表 2)。还可参见补充的物理试验(参见附录 B 的表 B.2)。

表 2 物理试验

试验名称	《中华人民共和国药典》(2015)第四部项目号
可见异物检查法	0904
结晶性检查法	0981
粒度和粒度分布测定法	0982

6 支架机械性质和测试方法

6.1 概述

6.1.1 机械性质是载荷作用下物质的性质。

6.1.2 机械性质测试应在与预期操作条件或预期使用条件相似的环境中进行。一般的体外环境应符合 YY/T 0474 的规定。样品需要预处理时,可参见 ASTM F1634 的方法。

6.1.3 宜依据支架的形状和测试设备的种类和大小,来选择合适的样品放置方法。

6.2 压缩性

取决于支架的力学性能和尺寸特性,压缩性有必要用下列一种或多种方法测试:GB/T 1041、GB/T 1448或 GB/T 8813。

6.3 拉伸性

取决于支架的力学性能和尺寸特性,拉伸性应用下列一种或多种方法测试:GB/T 528、GB/T 1040.1、GB/T 1040.2、GB/T 1040.3 或 GB/T 1040.4。适用时,硬质泡沫塑料的拉伸性测试可参见 ASTM D1623。

6.4 弯曲性

取决于支架的力学性能和尺寸特性,弯曲性有必要用下列一种或多种方法测试:GB/T 1634.1、GB/T 1634.2、GB/T 3356、GB/T 9341 或 GB/T 22364。适用时,悬臂梁法测定塑料的表观弯曲模量测试可参见 ASTM D747,编织物的弯曲硬度测试可参考 ASTM D1388。

6.5 蠕变

如果材料的使用需要材料在恒载荷下仍保持机械强度,适用时,应按下列一种或多种方法的要求进行测试:GB/T 11546.1、ISO 899-2。适用时,压缩蠕变试验可参见 ASTM D2990。

6.6 其他机械性能测试

可参见补充的机械试验(参见附录 B 的表 B.3)。

7 生物学试验和评价

7.1 概述

许多生物材料的体内反应已经通过长期的动物实验和临床使用进行了详尽表征。然而,当一种生物材料有新应用或材料物理形状改变时,应用下述指南和试验方法进行评价试验。

7.2 生物学试验和评价

GB/T 16886——这项标准包括一系列组成部分,应根据支架测试评价的目的选择相关部分,包括:

- a) 第 1 部分:评价与试验(GB/T 16886.1);
- b) 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验(GB/T 16886.3);
- c) 第 4 部分:与血液相互作用试验选择(GB/T 16886.4);
- d) 第 5 部分:体外细胞毒性试验(GB/T 16886.5);
- e) 第 6 部分:植入后局部反应试验(GB/T 16886.6);
- f) 第 9 部分:潜在降解产物的定性和定量框架(GB/T 16886.9);
- g) 第 10 部分:刺激与致敏试验(GB/T 16886.10);
- h) 第 11 部分:全身毒性试验(GB/T 16886.11);
- i) 第 12 部分:样品制备与参照材料(GB/T 16886.12);
- j) 第 13 部分:聚合物降解产物的定性和定量(GB/T 16886.13);
- k) 第 14 部分:陶瓷降解产物的定性和定量(GB/T 16886.14);
- l) 第 15 部分:金属与合金降解产物的定性和定量(GB/T 16886.15);
- m) 第 16 部分:降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计(GB/T 16886.16);
- n) 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(GB/T 16886.17);
- o) 第 18 部分:材料化学表征(GB/T 16886.18);
- p) 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征(GB/T 16886.19);
- q) 第 20 部分:免疫毒理学评价(GB/T 16886.20)。

7.3 微生物学试验

微生物学试验应符合《中华人民共和国药典》(2015)第四部的要求(见表 3)。

表 3 微生物学试验

试验名称	《中华人民共和国药典》(2015)第四部项目号
抗生素微生物检定法	1201
热原检查法	1142

表 3 (续)

试验名称	《中华人民共和国药典》(2015)第四部项目号
细菌内毒素检查法	1143
无菌检查法	1101

7.4 其他试验

制造中使用的动物组织及其衍生物的试验评价应符合 YY/T 0771.1、YY/T 0771.2、YY/T 0771.3、YY/T 0771.4 的要求。这一系列标准描述了动物衍生产品,如透明质酸、胶原、明胶和腹水来源单克隆抗体等的特殊评价要求。根据产品的成分和用途还可参考更为密切的指南,附录 B 表 B.4 补充了其他一些生物学评价试验。

8 支架降解性能和试验

8.1 宜解释支架降解机理。

8.2 支架在体内或细胞培养条件下降解时,取决于材料性质和处理过程,上述的许多化学、物理、机械或生物学性能将发生变化。应详尽表征在实际操作条件或预期使用条件下发生的性能变化。而且,支架的性能和体外降解会受到灭菌的影响。因此,推荐在灭菌后再次评价可能受影响的支架性能对设计的依从性。

8.3 降解可在模拟预期用途的特定受控的体外或体内条件下进行。当材料的降解性质主要是水解时,应按 YY/T 0474 的规定,以 37℃、一定 pH 值的条件来体外模拟生理条件。

8.4 除了以上提到的适用的化学、物理、机械和生物学试验外,可能还需要其他的补充试验得出在预期使用条件下相关支架性能的改变,可参见 ASTM D1042 和 ASTM F2025 的内容。

8.5 降解和降解产物的评价试验应按下述一项或多项适用标准的要求进行:GB/T 16886.9、GB/T 16886.13、GB/T 16886.14、GB/T 16886.15。

8.6 力学载荷可影响支架降解速率。对力学载荷对可吸收支架的影响,如对蠕变和疲劳的影响表征可参考标准 ASTM F2902。

8.7 需要时也可进行支架降解加速试验。加速试验指南可参见 ASTM F1634 和 ASTM F1980。

9 灭菌

一般灭菌方法、测试和质量保证应按下述一项或多项适用标准的要求进行:GB 16352、GB 18278.1、GB 18279.1、GB/T 18279.2、GB 18280、GB 18280.1、GB 18280.2、GB/T 18280.3、GB 18281.1、GB 18281.2、GB 18281.3、GB 18281.4、GB 18281.5。辐射灭菌方法的综合论述还可参见相关文献。

10 质量保证

10.1 试验确证

应该确定每一试验方法的精确度和偏倚。确定精确度和偏倚应按下述一项或多项适用标准的要求进行:GB/T 6379.1、GB/T 6379.2、GB/T 3358.1、GB/T 3358.2、GB/T 3358.3。

10.2 抽样

应根据 GB/T 2547 或同等效力的指南确定每一批支架材料抽样样本和程序的要求。

10.3 包装/储存条件

10.3.1 产品应按 GB/T 19633、GB/T 19633.1、GB/T 19633.2 或 YY/T 0771.2 的规定处理和包装。

10.3.2 最高/最低温度：应在包装上清楚标明产品能安全暴露而无损害的最高和最低温度条件。

10.3.3 贮存期限：应在包装上清楚标明包装产品在最高温度下安全贮存，不影响产品功能和完整性的最长期限。

10.3.4 灭菌方法和灭菌有效期限：应在包装上清楚标明灭菌方法和灭菌有效期限。

10.4 生产过程控制

10.4.1 概述

合格的生产过程控制是非常需要的，也是商业生产销售组织工程医疗器械产品的要求。达到合格生产质量控制应符合下述要求

10.4.2 质量管理体系

10.4.2.1 GB/T 19000——本标准表述了 GB/T 19000 系列标准中质量管理体系的基础，并确定了相关的术语。

10.4.2.2 GB/T 19001——本标准对有下列要求的组织规定了质量管理体系要求：

- a) 需要证实其有能力稳定地提供满足顾客和使用的法律法规要求的产品；
- b) 通过体系的有效应用，包括体系持续改进的过程以及保证符合顾客与适用的法律法规要求，旨在增强顾客满意。

10.4.2.3 医疗器械质量管理体系

YY/T 0287——本标准对需要证实其有能力提供持续满足顾客要求和适用于医疗器械和相关服务的法规要求的医疗器械和相关服务的组织，规定了质量管理体系要求。本标准的主要目的是便于实施经协调的质量管理体系的法规要求。

YY/T 0595——本标准提供的指南有助于满足 YY/T 0287 标准要求和开展医疗器械的设计和开发、生产、安装和服务以及相关服务的设计、开发和提供的组织的质量管理体系的制定、实施和保持。本标准提供的指南涉及众多种类的医疗器械和相关服务的质量管理体系，包括有源的、无源的、植入的和非植入的以及体外诊断医疗器械。

附 录 A
(资料性附录)
支架孔隙率的表征

A.1 概述

支架的孔隙结构将影响细胞和组织在支架内的生长。支架的通透性将影响细胞、细胞营养物和废物经支架的运输和分布。组织响应因素,如氧分压和微血管形成等,也将受植入支架的孔隙大小和孔隙相互连通程度的影响。与简单的切片技术相比,渗透技术能评价完整支架内孔隙连通的大小和程度。因而,渗透技术能表征支架孔隙的空间性质和相关的细胞组织穿透能力。

A.2 支架孔隙率的表征

A.2.1 渗透技术中的流动和侵入是评价支架孔隙渗透特征的两种基本方法。流动测定,也就是孔隙测定,通常应用可完全经过孔隙结构的气体或/和液体的流动来表征支架孔隙特性;然而,孔隙率测量,即液体侵入开放孔隙的测量,就不仅限于完全穿透的孔隙,对半通孔和通孔都进行了测量。因此,支架的特性有可能造成这两种测定方法的孔隙率数据明显不同,在结果中应注明孔隙率测定的试验方法。但这两种测试方法数据的结合,可相当程度的了解影响植入物氧分压和微血管形成的半通孔的存在情况。

A.2.2 流动孔隙测定法只限于测量允许气体或液体通过的通孔。因为试验气体或液体必须完全通过,所以孔隙测量法描述了孔隙最窄连通处的特性。代表性的结果为平均孔径和孔径分布。由于孔隙测定法测量最狭窄处,因此这种方法不能提供包含孔隙最狭窄处两端孔隙的孔隙总体积的有关信息。而且孔隙测定法不能测量闭孔或半通孔的尺寸和空间分布。孔隙测定法的结果确定了试样作为屏障对微粒的有效性。典型的孔隙测定法能测量 $0.013\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ 的孔径,具体取决于设备的精度和材料的特性。孔隙测定法是非破坏性、无毒的试验方法。

A.2.3 侵入测试方法测量支架对外开放能被液体(典型液体为水银)渗透的孔隙。随着压力增加,液体侵入更多的小孔隙,从而可测量侵入液体的体积变化。这样的侵入不能区分半通孔和通孔,两者都被测量。而且,这种侵入模式限定测量仅通过小孔隙与外部相通的内部孔隙的体积。因为也测量了穿过孔隙的液体体积,所以这种测试方法能得到某一结构向外开放的孔隙总体积,及支架的孔隙表面积和表观密度/容积密度。侵入测试方法能测量 $0.003\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ 的孔径,具体取决于设备的精度和材料的特性。

附 录 B
(资料性附录)
补充的支架材料性能和测试

B.1 补充的支架化学试验

见表 B.1。

表 B.1 补充的美国药典化学试验

试验号	试验描述
〈232〉	杂质元素——限量
〈233〉	杂质元素——程序
〈381〉	注射弹性体封闭剂——物理化学测试程序
〈851〉	分光光度法和光散射(分子量)

B.2 补充的支架物理试验

见表 B.2。

表 B.2 补充的美国药典物理试验

试验号	试验描述
〈616〉	容积密度和摇实密度
〈661〉	容器——生物学测试(聚酯、聚乙烯和眼用聚合物)
〈699〉	固体的密度
〈701〉	分解
〈741〉	融程或温度
〈776〉	光学显微镜
〈846〉	特定表面积
〈1045〉	生物技术衍生物品(也许对天然材料有用)
〈1181〉	扫描电镜(表面表征)

B.3 补充的支架机械试验

见表 B.3。

表 B.3 补充的美国药典机械试验

试验号	试验描述
〈881〉	抗张强度(纤维或膜)

B.4 补充的生物学试验

见表 B.4。

表 B.4 补充的美国药典生物学试验

试验号	试验描述
〈87〉	生物学活性体外试验,包括聚合材料可浸提物
〈88〉	生物学反应性——体内
〈1045〉	生物技术衍生物品(可用于天然材料)
〈1211〉	物品灭菌和无菌保证

参 考 文 献

- [1] ASTM F2027 08(2016)Standard Guide for Characterization and Testing of Raw or Starting Biomaterials for Tissue—Engineered Medical Products
- [2] Von Recum, AF, Editor, “Handbook of Biomaterials Evaluation Scientific, Technical, and clinical testing of implant materials ” Macmillan Publishing Co., New York, NY, USA, Second Edition, 1986
- [3] Shoichet MS and Hubbell JA, Editors, “Polymers for Tissue Engineering,” VSP, Utrecht, The Netherlands, 1998
- [4] Lanza RP, Langer R and Chick WL, Editors, “ Principles of Tissue Engineering”, Academic Press Inc., R.G.Landes Company, Austin, Texas, USA, Second edition, 2000
- [5] Ratner BD and Porter SC, “Surfaces in Biology and Biomaterials: Description and Characterization” in Interfacial Phenomena and Bioproducts, J.L Brash and P.W.Wojciechowski, Eds. Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 57-84, 1996, pp.57-84
- [6] Ratner BD and Castner DG , “Surface Analysis for Biomaterials and Biological Systems,” in Surfaces, Vacuum and Their Applications I. Hernandez—Calderon and R. Asomoza, Editors, AIP Press, Woodbury, 1996, pp.524-529
- [7] Crank J and Park GS, Editors, “ Diffusion in Polymers,” Academic Press, New York, NY, USA, 1968
- [8] Burg KJL and Shalaby SW, “Radiation Sterilization of Medical and Pharmaceutical devices” in Radiation Effects of Polymers: Chemical & technological Aspects, ACS washington DC, 240-245, 1996
- [9] Williams DF , “The Williams Dictionary of Biomaterials” , Liverpool University Press, Liverpool, UK, 1999
- [10] ASTM D747 Test Method for Apparent Bending Modulus of Plastics by Means of a Cantilever Beam
- [11] ASTM D1042 Test Method for Linear Dimensional Changes of Plastics Under Accelerated Service Conditions
- [12] ASTM D1388 Standard Test Method for Stiffness of Fabrics
- [13] ASTM D1623 Standard Test Method for Tensile And Tensile Adhesion Properties Of Rigid Cellular Plastics
- [14] ASTM D2990 Standard Test Methods for Tensile, Compressive, and Flexural Creep and Creep—Rupture of Plastics
- [15] ASTM D3016 Standard Practice for Use of Liquid Exclusion Chromatography Terms and Relationships
- [16] ASTM D4001 Standard Test Method for Determination of Weight Average Molecular Weight of Polymers By Light Scattering
- [17] ASTM D4404 Standard Test Method for Determination of Pore Volume and Pore Volume Distribution of Soil and Rock by Mercury Intrusion Porosimetry
- [18] ASTM D5226 Standard Practice for Dissolving Polymer Materials
- [19] ASTM D6420 Standard Test Method for Determination of Gaseous Organic Compounds by Direct Interface Gas Chromatography Mass Spectrometry

- [20] ASTM D6474 Standard Test Method for Determining Molecular Weight Distribution and Molecular Weight Averages of Polyolefins by High Temperature Gel Permeation Chromatography
 - [21] ASTM D6539 Standard Test Method for Measurement of Pneumatic Permeability of Partially Saturated Porous Materials by Flowing Air
 - [22] ASTM D6579 Standard Practice for Molecular Weight Averages and Molecular Weight Distribution of Hydrocarbon and Terpene Resins by Size Exclusion Chromatography
 - [23] ASTM E968 Standard Practice for Heat Flow Calibration of Differential Scanning Calorimeters
 - [24] ASTM E996 Practice for Reporting Data in Auger Electron Spectroscopy and X-Ray Photoelectron Spectroscopy
 - [25] ASTM E1078 Standard Guide for Specimen Preparation and Mounting in Surface Analysis
 - [26] ASTM E1142 Standard Terminology Relating to Thermophysical Properties
 - [27] ASTM E1298 Standard Guide for Determination of Purity, Impurities, and Contaminants in Biological Drug Products
 - [28] ASTM E1642 Standard Practice for General Techniques of Gas Chromatography Infrared (GC/IR) Analysis
 - [29] ASTM E1829 Standard Guide for Handling Specimens Prior to Surface Analysis
 - [30] ASTM F316 Standard Test Methods for Pore Size Characteristics of Membrane Filters by Bubble Point and Mean Flow Pore Test
 - [31] ASTM F1249 Standard Test Method for Water Vapor Transmission Rate Through Plastic Film and Sheeting Using a Modulated Infrared Sensor
 - [32] ASTM F1634 Standard Practice for In-Vitro Environmental Conditioning of Polymer Matrix Composite Materials and Implant Devices
 - [33] ASTM F1884 Standard Test Method for Determining Residual Solvents in Packaging Materials
 - [34] ASTM F1980 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Medical Device Packages
 - [35] ASTM F2025 Standard Practice for Gravimetric Measurement of Polymeric Components for Wear Assessment
 - [36] ASTM F2603 Standard Guide for Interpreting Images of Polymeric Tissue Scaffolds
 - [37] ASTM F2902 Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants
 - [38] ASTM G120 Standard Practice for Determination of Soluble Residual Contamination in by Soxhlet Extraction
 - [39] Omstead DR, Baird LG., Christenson L, Moulin GD, Tubo R., et al, "Voluntary Guidance for the development of tissue-engineered products," *Tissue Engineering*, 1998, 4(3):239-266
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
组织工程医疗器械产品
生物材料支架的性能和测试指南
YY/T 1616—2018

*

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

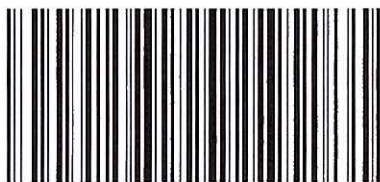
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 34 千字
2018年11月第一版 2018年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-44918 定价 26.00 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 1616-2018