

1650

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1716—2020

组织工程医疗器械产品 陶瓷和矿物质 支架的表征

Tissue engineering medical device products—Characterization of
ceramic and mineral based scaffolds

2020-06-30 发布

2021-06-01 实施



国家药品监督管理局 发布

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 (SAC/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:王安琪、冯晓明、柯林楠、王春仁、黄元礼。

组织工程医疗器械产品 陶瓷和矿物质 支架的表征

1 范围

本标准给出了组织工程医疗器械产品中具有生物相容性的陶瓷和矿物质基支架的化学、物理、生物性能及机械性能的表征方法。

本标准适用于含有陶瓷和矿物质支架结构的终产品性能分析,以及支架生产过程中涉及的原材料、颗粒、预成型块体的综合评价。

注:生物分子、细胞、药物或是具有生物活性组分的释放性能未涵盖于本标准范围内。

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 1964 多孔陶瓷压缩强度试验方法

GB/T 1966 多孔陶瓷显气孔率、容重试验方法

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与定量

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 19587 气体吸附 BET 法测定固态物质比表面积

GB/T 19973.1 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的测定

GB/T 21650.1 压汞法和气体吸附法测定固体材料孔径分布和孔隙度 第1部分:压汞法

GB/T 21650.2 压汞法和气体吸附法测定固体材料孔径分布和孔隙度 第2部分:气体吸附法分析介孔和大孔

GB/T 21650.3 压汞法和气体吸附法测定固体材料孔径分布和孔隙度 第3部分:气体吸附法分析微孔

GB 23101.1 外科植入物 羟基磷灰石 第1部分:羟基磷灰石陶瓷

GB/T 27761 热重分析仪失重和剩余量的试验方法

GB/T 27762 热重分析仪质量示值校准的试验方法

GB/T 30758 耐火材料 动态杨氏模量试验方法(脉冲激振法)

YY/T 0683 外科植入物用 β -磷酸三钙

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)四部

3 术语和定义

YY/T 1445—2016 中界定的以及下列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 中的某些术语和定义。

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 pores

固体结构中未被固相物质占据的空间。孔隙可为通孔(也称开孔, 固体内通过两个或两个以上的孔口与外表面连通)、半通孔(与周围孔隙具有一个连通处)或闭孔(固体内与外表面不具有任何连通性)。

注：改写于 YY/T 1445—2016, 定义 3.23、3.26、3.24。

3.3

宏孔 macropore

尺寸大于 $100\ \mu\text{m}$ 的孔。

3.4

微孔 micropore

尺寸为 $100\ \text{nm}\sim 100\ \mu\text{m}$ 的孔。

3.5

纳米孔 nanopore

尺寸为 $2\ \text{nm}\sim 100\ \text{nm}$ 的孔。

3.6

通透性 permeability

支架允许液体、微粒或者气体通过的能力。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.28]

3.7

孔隙度 porosimetry

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

3.8

孔隙率 porosity

多孔材料孔隙体积与表观体积的比率。通常以百分数表示。

注：改写于 YY/T 1445—2016, 定义 3.29。

3.9

支架 scaffold

用于替代、修复或再生组织的支持物, 具有促进细胞迁移、结合、输送, 或生物活性因子输送功能。

[YY/T 1445—2016, 定义 3.22]

3.10

比表面积 specific surface area

单位质量固体或粉末的孔隙、裂纹、裂缝等所有表面和内部面积的总和。

4 总则

本标准为组织工程医疗器械用陶瓷和矿物质基支架的化学、物理和机械性能提供可选测试方法。包括但不限于：成分、物理性能、化学性能、机械性能、可吸收或可降解性能以及有效的灭菌技术。

本标准中涉及的性能指标和所引用的测试方法尽管不能确保终产品的临床使用和监管上的安全有效性,但是可用于确保既定支架产品性能的一致性。

5 化学性能表征

5.1 概述

化学性能指材料的化学特性。化学性能检测为支架化学组分提供了必要信息,包括但不限于:组分种类、分子大小、纯度以及支架表面化学特性。应尽量选择药用或医用级原料进行支架制备,或终产品应满足医用支架的相应要求。若采用非医用级原材料,则制造商应采用相应的标准检测方法验证其产品的质量以及生物相容性。

5.2 化学成分

可用于材料化学成分的检测方法包括但不限于:X-射线荧光光谱法、原子吸收分光光度法[《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0406]、红外分光光度法[《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0402],以及X-射线衍射法[《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0451]。

注:X-射线衍射法只是测试化学组分的间接分析方法,在有同型异构体、非晶相以及有机组分存在时,它不能提供准确信息。

5.3 有机组分含量

5.3.1 有机组分包括合成以及天然有机化合物。很多方法均可用于有机组分的定量分析。热重分析法是用于易挥发、易燃烧材料以及组分中灰分含量测定的通用方法。样品中水分,包括表面水分以及通过化学键结合的水分会影响热重分析法中测得的失重值。热重分析法的测试应依据 GB/T 27762、GB/T 27761以及《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0661。

5.3.2 应依据《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0500 色谱法对产品中有机组分含量进行测定。低原子量组分可选测试方法包括:气相色谱与质谱联用、液相色谱与质谱联用或与飞行时间质谱联用。高相对分子质量组分的可选测试方法包括:分子排阻色谱法和电泳法。进行测试前应使用合适的有机溶剂对样品进行清洗或提纯预处理。

5.4 吸/放热性能

可依据 GB/T 19466.1~19466.3 以及《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0661 使用差式扫描量热法或热分析法以评价产品的热性能,不同相之间的反应以及随温度变化的动力学性能。

5.5 杂质、残留及污染物

5.5.1 化学杂质及残留是生产过程中产生的预期或未预期的污染。其限量应取决于产品特性及预期用途。

5.5.2 应对可能影响产品安全有效性的杂质进行测定。典型杂质种类包括但不限于:生产过程中使用的酸、溶剂、未反应完全的原料组分、痕量元素、金属杂质及内毒素。

5.5.3 无机残留:应依据《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0800 限量检测法以及 0400 光谱法,使用电感耦合等离子体质谱法,电感耦合等离子体原子发射光谱法,原子吸收分光光度法等,对支架中微量金属杂质进行鉴别。样品中金属元素总量的检测应依据《中华人民共和国药典》(2015年版)四部 0821 重金属检查法。金属杂质的最大允许限量应符合 YY/T 0683、GB 23101.1 以及《中华人民共和国药典》的相关规定。超出规定的部分应列在相应技术文件中。

5.5.4 无机残留:可以使用有机溶剂萃取测定样品中的有机杂质,并依据《中华人民共和国药典》(2015

年版)四部 0521 使用气相色谱与质谱联用法对低原子量易挥发物进行定性和定量分析。

5.6 酸碱度

5.6.1 支架引起的周围溶液酸碱度变化直接影响细胞以及组织的新陈代谢,是其性能评价的重要指标。

5.6.2 可通过浸提法制备饱和溶液。将一定质量或体积的支架浸泡在含有定量纯水的封闭容器中,将该容器置于 37 °C 恒温,搅拌直至体系酸碱度稳定(一般为 18 h~24 h)。取出样品并使用校准的酸碱度计对该溶液的 pH 进行检测。同法测试空白样品。

5.6.3 若样品在液体中发生分解,应过滤并取滤液进行检测。

注:为确保溶液饱和度,应在制备过程中加入足量样品。可通过选择不同的质量/体积比进行测试以确定饱和点。体外酸碱度测试并不能完全代表体内环境。然而,它是细胞培养过程中以及材料植入后可能出现的局部酸碱度变化的重要指标,尤其是低离子浓度条件下可能出现的较大酸碱度变化。

5.7 支架表面化学成分

5.7.1 如有扩散、对材料的化学处理、涂层或药物组分的引入以及夹杂的存在,支架表面的化学成分可能与基体不同。

5.7.2 应通过适宜的检测方法对材料的表面成分进行验证,如 X 射线光电子能谱、飞行时间二次离子质谱等。

5.7.3 在进行支架表面分析时,应特别注意样品的准备和前处理。

6 物理性能表征

6.1 密度

6.1.1 基体材料的密度值可用于计算支架的孔隙率。陶瓷和矿物质材料的密度主要取决于材料成分以及加工过程。

6.1.2 可依据《中华人民共和国药典》(2015 年版)四部 0601 相对密度测定法对材料密度进行检测。易溶解或降解的材料应需特别注意。

6.1.3 材料的理论密度值也可通过已知的化学成分及组成计算获得。

6.2 孔隙率

6.2.1 应依据 GB/T 1966 以及 GB/T 21650.1~21650.3 对支架的显气孔率以及宏孔、微孔或是纳米孔的孔隙率进行测试。

6.2.2 总孔隙率包括通孔、半通孔以及闭孔,通透性和连通性则主要取决于结构中的通孔及半通孔。

6.3 孔隙分析

6.3.1 应依据 GB/T 21650.1~21650.3 对支架中孔隙的尺寸和分布进行分析。一般认为支架的孔隙结构均匀分布,具有各向同性。在特殊情况下,当结构中存在的各向异性孔隙时,应明确其分布情况(如取向轴)。

6.3.2 也可使用光学显微镜、电子显微镜以及显微计算机断层扫描对孔隙进行宏观和微观分析。

6.4 比表面积

6.4.1 比表面积是相对于样品质量的表面积(m^2/g)。建议依据 GB/T 21650.1 采用压汞法或是依据 GB/T 19587 采用气体吸附法并根据对支架的比表面积进行分析。出于方法局限性,当压汞法不适用

时,推荐气体吸附法。需注意这两种方法都不适用于闭孔的检测。

6.4.2 在使用气体吸附法进行检测时,氦气具有更高灵敏性,而氮气只可用于最小比表面积为 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 样品的检测。

6.4.3 压汞法对被基体材料包覆的孔隙不敏感,因而更适用于表面开孔的检测。它一般用于表面孔隙尺寸为 $2.5 \text{ nm} \sim 100 \text{ }\mu\text{m}$ 内孔隙的测试。应选用其他方法对宏孔进行测试。

6.5 通透性

可参考 ASTM E128 对支架的通透性,即内部连通性进行评价。各向异性支架在不同轴向具有不同的通透性。因而应记录测试时的进样方式,例如进样轴向等。通透性可由通过支架的体积流量 Q 进行表述。

6.6 结晶度

可依据《中华人民共和国药典》(2015 年版)四部 0451 X 射线衍射仪法对材料进行晶相和结晶度进行测试。在相同测试条件下通过比较待测相中一个或多个特征峰强度以计算混合材料中不同相组分比例。为了结果的准确性,通常需知道样品和标准品的质量吸收常数。

7 生物性能表征

7.1 可吸收性/可降解性

7.1.1 应按照 GB/T 16886.14 对支架的生物可降解性进行评价。体内模型的建立应与支架的体积、预期用途以及使用位置相适宜。

7.1.2 支架的体内寿命应表述为相对支架尺寸的函数。应通过组织学切片以及显微镜对残留材料进行分析。可通过体内试验中的离散时间点推算支架的降解时间。

7.1.3 如果支架的降解时间大于 3 年,则认为该支架不可降解。若支架材料中的 95% 以上成分参与了新陈代谢,则认为该支架已被完全吸收。

7.1.4 应通过如组织形态计量学或组织化学等方法对残余材料进行定性和定量分析。

7.2 生物负载

应依据 GB/T 19973.1 评价灭菌前支架的生物负载。

7.3 内毒素

7.3.1 应依据《中华人民共和国药典》(2015 年版)四部 1143 对支架细菌内毒素的进行测试。推荐采用鲎试剂法。

7.3.2 对内毒素引起细胞因子表达的分析是一种基于细胞分析的替代方法。根据细胞源的不同,细胞因子的表达也不尽一致。这种方法一般需要评价不止一种反应性较强的细胞因子,并与阳性和阴性对照进行比较。

7.3.3 由于细胞因子通常与某些材料表面紧密结合,从支架中提取细胞因子非常困难,且提取物质也会影响到试验结果。因此,应在样品中加入已知量细胞因子对提取过程进行验证。

8 机械性能表征

8.1 概述

可对干态或处于湿平衡态的样品进行机械性能测试,可参考 ASTM F1634 对样品进行预处理。体

外实验的预处理通常使用 37 ℃ 条件下的盐溶液。机械性能的测试应使用具有相同形状、尺寸的同批号样品。每个样品只能使用一次。应记录测试进行条件如在空气中或是模拟生理条件进行检测、样品浸泡于溶液中的时间等。应尽可能使用相同几何形状以及取向的样品进行性能测试。推荐使用直径为 10 mm、长度为 20 mm 的柱状样品。由于矿物质或陶瓷基支架可能为各向异性,因此,机械性能的检测结果应包含施加应力方向与样品几何形状的关系。推荐对各向异性支架结构进行多轴向的机械性能测试。

8.2 压缩强度

应依据 GB/T 1964,并参考 ASTM C1424 或 ASTM D1621 在单轴恒定载荷条件下对支架的压缩强度进行测试。

8.3 弹性模量

可通过准静态压缩试验对含有有机组分支架的弹性模量进行测试。然而,由于有机组分的黏弹性,可能出现非线性应力-应变曲线。若发生这种情况,应改变压缩速度或使用多种频率进行动态机械压缩。测试方法应依据 GB/T 30758,或参考 ASTM E1876 或 ASTM C1198。

参 考 文 献

- [1] ASTM C1198 Test Method for Dynamic Young's Modulus, Shear Modulus, and Poisson's Ratio for Advanced Ceramics by Sonic Resonance.
 - [2] ASTM C1424 Test Method for Monotonic Compressive Strength of Advanced Ceramics at Ambient Temperature.
 - [3] ASTM D1621 Test Method for Compressive Properties of Rigid Cellular Plastic.
 - [4] ASTM E128 Test Method for Maximum Pore Diameter and Permeability of Rigid Porous Filters for Laboratory Use.
 - [5] ASTM E1876 Test Method for Dynamic Young's Modulus, Shear Modulus, and Poisson's Ratio by Impulse Excitation of Vibration.
 - [6] ASTM F1983-14 Standard Practice for Assessment of Selected Tissue Effects of Absorbable Biomaterials for Implant Applications.
 - [7] ASTM F2883-11 Standard Guide for Characterization of Ceramic and Mineral Based Scaffolds used for Tissue-Engineered Medical Products (TEMPs) and as Device for Surgical Implant Applications.
 - [8] Xiaoyan Zheng, Junfeng Hui, Hui Liu et al. Fabrication of novel biodegradable porous bone scaffold based on amphiphilic hydroxyapatite nanorods. *Materials Science and Engineering C* 75 (2017) 699-705.
 - [9] Yingying Du Haoming Liu Qin Yang et al. Selective laser sintering scaffold with hierarchical architecture and gradient composition for osteochondral repair in rabbits. *Biomaterials* 137 (2017) 37-48.
 - [10] N. Johari, HR Madaah Hosseini and A. Samadikuchaksaraei. Optimized composition of nanocomposite scaffolds formed from silk fibroin and nano-TiO₂ for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering C* 79(2017)783-792.
 - [11] M Araujo, R Viveros A philippart et a. Bioactivity, mechanical properties and drug delivery ability of bioactive glass-ceramic scaffolds coated with a natural-derived polymer. *Materials Science and Engineering C* 77 (2017) 342-351.
 - [12] Three dimensionally printed bioactive ceramic scaffold osseointegration across critical-sized mandibular defects. *Journal of Surgical Research* 223(2018)115-122.
 - [13] Qingfeng Zhu, Zuiyiye Ablikim, Tong Chen et al. The preparation and characterization of HA/b-TCP biphasic ceramic from fish bones. *Ceramics International* 43 (2017) 12213-12220.
 - [14] Martin Trunec and Zdenek Chlup. Subtractive manufacturing of customized hydroxyapatite scaffolds for bone regeneration. *Ceramics International* 43(2017) 11265-11273.
 - [15] Joao Henrique Lopes, Jessie Aparecida Magalhaes, Rubia Figueredo Gouveia et al. Hierarchical structures of b-TCP/45S5 bioglass hybrid scaffolds prepared by gelcasting. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 62(2016) 10-23.
 - [16] Preparation and characterization of HA/TCP biphasic porous ceramic scaffolds with pore-oriented structure. *Ceramics International* 43 (2017) 11780-11785.
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
组织工程医疗器械产品 陶瓷和矿物质
支架的表征

YY/T 1716—2020

*

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

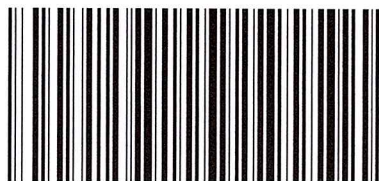
*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2020 年 7 月第一版 2020 年 7 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-34809 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 1716-2020