

1631

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0513.2—2020
代替 YY/T 0513.2—2009

同种异体修复材料 第 2 部分：深低温冷冻骨和冷冻干燥骨

Allogeneic grafts—Part 2: Deep-frozen bone grafts and
freeze-dried bone grafts

2020-06-30 发布

2021-06-01 实施



国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 产品分类、型号和规格 1

5 原材料要求及外源因子控制 2

6 要求 2

7 试验方法 3

8 标签、说明书 4

9 包装、运输和储存 5

附录 A（规范性附录） 同种异体骨产品的供体要求 6

附录 B（资料性附录） 同种异体骨骨密度测量方法 7

附录 C（资料性附录） 冻干骨残余水量测量方法 8

参考文献 9

前 言

YY/T 0513《同种异体修复材料》分为以下部分：

- 第1部分：组织库基本要求；
- 第2部分：深低温冷冻骨和冷冻干燥骨；
- 第3部分：脱矿骨。

本部分为 YY/T 0513 的第2部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分是对 YY/T 0513.2—2009《同种异体骨修复材料 第2部分：深低温冷冻骨和冷冻干燥骨》的修订。本部分代替 YY/T 0513.2—2009。与原标准相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 标准名称修改为“同种异体修复材料 第2部分：深低温冷冻骨和冷冻干燥骨”；
- 删除了“范围”中“该产品适用于人体骨修复的手术治疗”表述（见第1章，2009年版的第1章）；
- 增加了“规范性引文 GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验”（见第2章，2009年版的第2章）；
- 修改了“冷冻干燥骨”术语，与美国组织库协会（AATB）的组织库（STB）标准一致（见第3章，2009年版的第3章）；
- 删除了“3.2、3.3、3.6、3.7、3.8、3.9、3.10”，因其未在正文中出现（2009年版的第3章）；
- 修改了“规格”，不再规定产品最小单体具体尺寸，强调应标明装量及定制产品尺寸（见第4章，2009年版的第4章）；
- 修改“原材料要求”为“原材料要求及外源因子控制”，其中 5.1 改为符合附录 A 的要求；5.2 对生产工艺的要求中增加了应符合的法规要求；将 5.3 移至产品生物学评价部分 6.7.5（见第5章、第6章，2009年版的第5章）；
- 修改了“规格”要求的内容（见第6章，2009年版的第6章）；
- 修改了“含水量”要求，与 AATB 标准一致（见第6章，2009年版的第6章）；
- 将无菌要求提前到 6.6（见第6章，2009年版的第6章）；
- 生物学评价中增加了热原试验（见第6章）和热原试验方法（见第7章）；
- 修改了“植入试验”，明确了局部植入及长期原位植入试验的要求及注意事项（见第6章，2009年版的第6章）；
- 增加了“免疫学试验”的要求（见第6章）及“免疫学试验”的方法（见第7章）；
- 增加了“皮内反应试验”的要求（见第6章）及“皮内反应试验”的方法（见第7章）；
- 增加了“全身急性毒性试验”的要求（见第6章）及“全身急性毒性试验”的方法（见第7章）；
- 增加了“亚慢性毒性试验”的要求（见第6章）及“亚慢性毒性试验”的方法（见第7章）；
- 删除了“检验规则”（2009年版的第8章）；
- 修改“标志、说明书”为“标签、说明书”并修改内容，以符合法规要求，另将“包装、运输、储存”列为条款第9章（见第8章、第9章，2009年版的第9章）；
- 增加了“包装、运输、贮存”中温度及贮存时限要求，与 STB 标准相一致（见第9章，2009年版的第9章）；
- 修改了“包装”内容（见第9章，2009年版的第9章）；
- 删除了“附录 A（资料性附录）同种异体骨的参考规格”（见 2009 年版的附录 A）；
- 删除了原“附录 C（资料性附录）同种异体骨植入试验方法”和“附录 E（规范性附录）骨样品酸

碱度检验方法”，其相关内容合并为标准正文的“植入试验”和“酸碱度”（见第 6 章、第 7 章，2009 年版的附录 A、附录 C）；

——附录 A 为规范性附录，附录 B、附录 C 为资料性附录（见附录 A、附录 B、附录 C，2009 年版的附录 B、附录 D、附录 F）；

——修改了附录 C 中 C.3、C.5 的内容（见附录 C，2009 年版的附录 F）。

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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由中国食品药品检定研究院归口。

本部分起草单位：山西省医用组织库、中国食品药品检定研究院、中国人民解放军总医院。

本部分主要起草人：李宝兴、赵亚平、邵亚明、王鲜梅、徐丽明、邵安良、郭全义、冯晓明、奚廷斐。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——YY/T 0513.2—2009。



同种异体修复材料

第2部分：深低温冷冻骨和冷冻干燥骨

1 范围

YY/T 0513 的本部分规定了深低温冷冻骨和冷冻干燥骨的术语和定义、产品分类、型号和规格、原材料要求及外源因子控制、要求、试验方法、标签、说明书、包装、运输和储存的要求。

本部分适用于人类骨组织制备的深低温冷冻骨和冷冻干燥骨产品。

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 16886.1 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 16886.5 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 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验
- 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 16886.20 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/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
- YY 0033 无菌医疗器械生产管理规范
- YY 0236 药品包装用复合膜(通则)
- 中华人民共和国药典(2015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

同种异体骨修复材料 allogeneic bone grafts

从人类不同个体内获取与制备的骨组织。

3.2

深低温冷冻骨 deep-frozen bone grafts

制备前、制备后均保存在低于-40℃环境中的骨产品。

3.3

冷冻干燥骨 freeze-dried bone grafts

经冻干制备后其中残余水量为小于6%(失重法)的骨产品。

4 产品分类、型号和规格

4.1 分类

4.1.1 按用途分为3类：通用型(非结构性植骨)、骨性内植物、大段骨关节(结构性植骨)等。

4.1.2 按加工工艺分为:冷冻干燥骨(简称冻干骨,代号 DG)、深低温冷冻骨(简称深冻骨,代号 SD)。

4.1.3 按组织结构及解剖形态可分为松质骨、皮质骨、混合骨(皮松质骨)、长骨、骨干、骨关节等。

4.1.4 按加工形状分为骨条、骨块、骨板、骨粉、骨钉、骨笼等。

4.1.5 分类代码:由产品“工艺+结构+形状”共三段描述性词语的每个字首个拼音字母大写缩写构成,形式为:××-××-××。例如:“DG-SZ-GT”代表“冻干松质骨条”;“SD-SZ-GT”代表“深冻松质骨条”。

4.2 规格

应以重量、体积或长度进行标识,特殊形状应标明几何尺寸。

5 原材料要求及外源因子控制

5.1 同种异体骨的供体应符合附录 A 的要求。

5.2 同种异体骨应进行病毒等外源因子污染的控制。

6 要求

6.1 规格

同种异体骨产品规格应不超出标示值的±10%或满足用户提出的加工规格。

6.2 外观

外观白色或微黄,骨形态结构清晰,应观察不到骨髓和血液成分附着。

6.3 密度

冻干松质骨 $0.17\text{ g/cm}^3 \sim 0.45\text{ g/cm}^3$,冻干皮质骨 $1.43\text{ g/cm}^3 \sim 2.23\text{ g/cm}^3$ 。

6.4 酸碱度

产品浸提液 pH 为 5.5~7.5。

6.5 含水量

冻干骨残余水量小于 6%(失重法)。

6.6 无菌

应无菌。

6.7 生物学评价

6.7.1 总则

应按照 GB/T 16886.1 进行生物学评价。

6.7.2 细胞毒性试验

应不大于 1 级。

6.7.3 致敏试验

应无致敏反应。

6.7.4 热原试验

应无热原反应。

6.7.5 遗传毒性试验

应无遗传毒性。

6.7.6 植入试验

分为皮下短期植入,按照 GB/T 16886.6 选择合适的实验动物,试验周期 12 周,植入材料周围组织应无明显嗜中性细胞聚集及组织坏死;长期原位植入按照 GB/T 16886.6 选择合适的实验动物,试验周期不少于 26 周,植入材料应与相邻宿主骨形成骨结合,无异常病理反应。

注 1: 可使用已上市产品作对照样品,按同样方法植入,实验材料与对照材料的病理应无显著差异。

注 2: 为排除人类骨组织与实验动物因种属差异产生的不良反应,可结合材料在人体临床应用中的表现综合评价。

6.7.7 免疫学试验

应无明显免疫排斥反应。

6.7.8 皮内反应试验

应无皮内刺激反应。

6.7.9 全身急性毒性试验

应无全身急性毒性反应。

6.7.10 亚慢性毒性试验

应无亚慢性毒性反应。

7 试验方法

7.1 规格

采用符合精度要求的天平或量具进行检测,结果应符合 6.1 的要求。

7.2 外观

肉眼观察,结果应符合 6.2 的要求。

7.3 密度

参照附录 B 进行检测,结果应符合 6.3 的要求。

7.4 酸碱度

按照《中华人民共和国药典》(2015 年版 四部)0631 pH 测定法进行。取 2 g 冻干松质骨或 2 g~10 g 皮质骨浸泡入 20 倍容积新煮沸并放冷的纯化水(pH 5.5~7.0),超声振荡 10 min 后静置 10 min,

利用酸度计测定其上清液的 pH,重复 3 次,取平均值。结果应符合 6.4 的要求。

7.5 冻干骨残余水量

参照附录 C 进行残余水量的检测,结果应符合 6.5 的要求。

7.6 无菌

按照《中华人民共和国药典》(2015 年版 四部)1101 无菌检查法进行无菌检查,结果应符合 6.6 的要求。

7.7 细胞毒性试验

按照 GB/T 16886.5 进行,结果应符合 6.7.2 的要求。

7.8 致敏性试验

按照 GB/T 16886.10 进行,结果应符合 6.7.3 的要求。

7.9 热原试验

按照《中华人民共和国药典》(2015 年版 四部)1142 热原检查法进行,结果应符合 6.7.4 的要求。

7.10 遗传毒性试验

按照 GB/T 16886.3 进行,结果应符合 6.7.5 的要求。

7.11 植入试验

按照 GB/T 16886.6 进行,结果应符合 6.7.6 的要求。

7.12 免疫学试验

按照 GB/T 16886.20 进行,结果应符合 6.7.7 的要求。

7.13 皮内反应试验

按照 GB/T 16886.10 进行,结果应符合 6.7.8 的要求。

7.14 全身急性毒性试验

按照 GB/T 16886.11 进行,结果应符合 6.7.9 的要求。

7.15 亚慢性毒性试验

按照 GB/T 16886.11 进行,结果应符合 6.7.10 的要求。

8 标签、说明书

8.1 标签

8.1.1 标签包括:产品追溯性标签、灭菌指示签、检验合格证/签。宜有包含产品信息的条形码。

8.1.2 产品标签应不易被揭掉、修改及磨损。

8.1.3 产品标签至少应有以下内容:

- a) 产品名称、型号、规格或装量等;

- b) 注册人及生产企业的名称、地址及联系方式；
- c) 医疗器械注册证编号及生产许可证编号；
- d) 生产日期，有效期和产品编号；
- e) 单包装的开启方法、产品贮存方法及必要的警示、注意事项；
- f) 如因尺寸原因不能完全包含上述内容，应在标签中标明“其他内容详见说明书”。

8.2 产品说明书

8.2.1 产品说明书随产品装入产品最小包装单元内。

8.2.2 产品说明书应包括以下内容：

- a) 产品名称、型号、规格或装量；
- b) 注册人及生产企业名称、地址、联系方式；
- c) 医疗器械生产许可证编号、医疗器械注册证编号、产品技术要求编号；
- d) 产品性能、主要结构组成或成分、适用范围；
- e) 禁忌症、注意事项、警示或提示的内容；
- f) 产品使用说明；
- g) 产品储存、运输条件；
- h) 生产日期，使用期限或者失效日期；
- i) 说明书的编制或者修订日期。

9 包装、运输和储存

9.1 包装

9.1.1 单包装

- a) 产品单包装为至少两层塑料袋，依次密封套装；
- b) 塑料袋材料应为医用级塑料，应满足 GB/T 19633.1 及 YY 0236 药品包装用复合膜(通则)的要求，采用 PAPE 材质，厚度不小于 8 μm ；
- c) 塑料袋应热熔密封，热熔宽度不小于 5 mm；塑料袋密封破损不得出厂；包装袋打开后应有不可复原的痕迹；
- d) 也可采用符合 YY 0033 要求的其他形式包装材料。

9.1.2 外包装

产品外包装宜采用硬板纸盒或有相当强度的其他材质包装。

9.2 运输及储存

9.2.1 冻干骨产品常温运输；深冻骨产品应放入温度不高于 10 $^{\circ}\text{C}$ 保温容器中运输，48 h 内送达用户。

9.2.2 冻干骨产品室温或室温以下环境储存，应在产品有效期内使用。深冻骨产品：储存于 -20 ~ -40 $^{\circ}\text{C}$ 环境时 6 个月内使用；储存于不高于 -40 $^{\circ}\text{C}$ 环境时 24 个月内使用，如储存时间超过 24 个月，应予以验证。

附 录 A
(规范性附录)
同种异体骨产品的供体要求

A.1 供体病史

下列情况为供体排除条件：

- a) 病史、体检、化验或尸检证明有明显的活动性感染；
- b) 恶性肿瘤；
- c) 病毒性肝炎、梅毒、艾滋病或艾滋病高度可能(供体来自艾滋病高发地区,有性病、吸毒、同性恋史)；
- d) 自体免疫性疾病；
- e) 所取组织中含有数量可引起有害反应的毒性物质；
- f) 病因不明的严重疾病,严重营养不良；
- g) 长期接受激素治疗；
- h) 存在或疑似由感染性原因所致的中枢神经退行性病变(如阿尔茨海默病、克-雅病或家族性克雅病和多发性硬化症病史),包括痴呆；
- i) 准备获取组织的部位存在感染、病变或曾接受过放射治疗。

A.2 供体年龄

供体年龄 15 岁~50 岁(女性)和 15 岁~55 岁(男性)；当产品用于结构支撑时,供体应无骨质疏松。当骨产品被用于充填时没有年龄限制。

A.3 供体血清学检验

下列指标应为阴性：

- a) 艾滋病病毒抗体(HIV-1/2-Ab)(酶标法)；
- b) 乙型肝炎病毒表面抗原(HBs-Ag)(酶标法)；
- c) 丙型肝炎病毒抗体(HCV-Ab)(酶标法)；
- d) 梅毒试验(快速血浆反应素环状卡片试验,RPR 或 TRUST)；
- e) 如为活存供体,应加做乙型肝炎病毒核心抗体检验。

注 1: 如为非活供体,可用其由组织材料的提取物或浸提液,选择经过验证的方法进行 a)~d) 的检测；所有上述检验使用有生产批准文号和国定合格的诊断试剂。

注 2: HIV 病毒可采用 PCR 方法进行核酸检测。

附 录 B
(资料性附录)
同种异体骨密度测量方法

B.1 抽取 15 个孔隙率高、中、低各三分之一的松质骨骨块(5 mm×5 mm×5 mm)和 6 个皮质骨骨柱(直径 5 mm,长 40 mm)作为检测样本。

B.2 称量每个冷冻干燥后的松质骨和皮质骨样本的质量;千分尺精确测量其尺寸,计算出每个样本的体积,得出每个样本密度,单位用 g/cm³ 表示,取平均值,按式(B.1)和式(B.2)计算。

$$\rho = \frac{m}{v} \dots\dots\dots (B.1)$$

式中:
 ρ ——骨样本密度,单位为克每立方厘米(g/cm³);
 m ——骨样本质量,单位为克(g);
 v ——骨样本体积,单位为立方厘米(cm³)。

$$\rho_{\text{平均}} = \sum_{\rho_{1-n}} / n \dots\dots\dots (B.2)$$

式中:
 $\rho_{\text{平均}}$ ——骨样本平均密度;
 $\sum_{\rho_{1-n}}$ ——骨样本密度算术和;
 n ——骨样本量。

计算结果取小数点后两位。

B.3 因受供体解剖部位、年龄差异,操作误差的影响,骨的密度值不强求统一,本标准只给出参考测定方法及范围。

附 录 C
(资料性附录)
冻干骨残余水量测量方法

C.1 检测前准备

检测前准备如下：

- a) 白纱手套 1 副；
- b) 与水分测定仪匹配的天平秤盘 1 个；
- c) 将水分测定仪调整至水平,开机预热 1 h,200 g 标准砝码校准。

C.2 取样

随机抽取辐照前混合骨小块产品(适量)3 袋。

C.3 检测及计算

检测步骤如下：

- a) 将水分测定仪设定在 90 °C,加 1 个天平秤盘,预热至自动停止,冷却至室温；
- b) 迅速打开 1 袋待测产品,用镊子辅助将骨小块均匀铺洒在秤盘上,盖测定仪罩,待水分测定仪数据稳定后读取初始质量值 W_0 。设定温度:90 °C,时间:10 min~15 min,并开启加热；
- c) 当水分测定仪读数停止变化时,立即读取终点质量值 W_1 与残余水量值 R ；
- d) 第二、第三个样品的测量,重复 C.3b)~C.3c) 步骤,并做好记录；
- e) 计算 3 个样品残余水量的算术平均值,即为此批样品的残余水量值。

注 1: 残余水量值 R 是直读值。

注 2: 也可应用其他经过验证的方法进行检测。

C.4 检测频度

在正常连续使用冻干机的情况下,应对批产品进行检测。如遇更换关键部件、大修冻干机或生产工艺做重大调整时,应对冻干工艺进行再验证。

参 考 文 献

- [1] GB/T 36988《组织工程用人源组织操作规范指南》
 - [2] 《全国艾滋病检测技术规范》(2004 年版),中国疾病预防控制中心,2004.8
 - [3] 《医疗器械监督管理条例》(2014 年修订版,国务院令第 650 号,2014 年 03 月 07 日发布)
 - [4] 《医疗器械生产质量管理规范》(食品药品监督管理总局 2014 年第 64 号,2015 年 01 月 16 日发布)
 - [5] 《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》(食品药品监督管理总局,2015 年第 102 号)
 - [6] 《医疗器械说明书和标签管理规定》(食品药品监督管理总局令第 6 号,2014 年 07 月 30 日发布)
 - [7] 《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证指导原则》(食品药品监督管理总局 2011 年 03 月 24 日发布)
 - [8] 关于无源植入性医疗器械产品注册申报若干技术问题的说明(2009-7-30,医疗器械技术审评中心)
 - [9] 李宝兴等,同种组织移植与组织库原子能出版社,2010.8
 - [10] 孙世荃,李宝兴,同种异体骨移植引起的疾病传播.中国骨肿瘤骨病.2003,2:333-335
 - [11] Standards for tissue banking, American Association of Tissue Banks (AATB), 13th Edition 2012[组织库标准,美国组织库协会(AATB),第 13 版,2012],可以从以下网页获得:<<http://www.aatb.org/AATB-Standards-for-Tissue-Banking>>
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
同种异体修复材料
第2部分:深低温冷冻骨和冷冻干燥骨
YY/T 0513.2—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

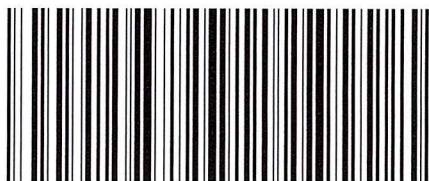
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字
2020年7月第一版 2020年7月第一次印刷

*

书号: 155066·2-34867 定价 24.00 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 0513.2—2020