ICS 11.040.40
C 35

1494

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1640—2018

外科植入物　磷酸钙颗粒、制品和涂层溶解性的试验方法

Implants for surgery—Standard test method for dissolution testing of calcium phosphate granules, fabricated forms and coatings

2018-12-20 发布　　2020-01-01 实施

国家药品监督管理局　发布

刮涂层 查真伪

目　　次

前言 …… Ⅰ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 1
4　意义与应用 …… 1
5　溶媒 …… 1
6　分析参数 …… 2
7　分析程序 …… 2
8　溶解仪器 …… 2
9　试验样品的准备 …… 3
10　监测 pH 和钙离子浓度变化的程序 …… 4
11　报告 …… 5
附录 A（资料性附录）　原理 …… 6
参考文献 …… 7

前　言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用重新起草法参考 ASTM F1926—2014《外科植入物　磷酸钙颗粒、制品和涂层溶解性的试验方法》编制。

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(SAC/TC 110)归口。

本标准起草单位:天津市医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人:马春宝、李沅、李佳、姜熙。

外科植入物　磷酸钙颗粒、制品和涂层溶解性的试验方法

1　范围

本标准规定了评价磷酸钙材料溶解速率的试验方法。

本标准适用于外科植入物用磷酸钙材料，包括符合 GB 23101.1、GB 23101.2 的羟基磷灰石，符合 YY/T 0683 规定的 β-磷酸三钙和无添加或添加了其他次要成分(<10%)的双相复合物等。

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 23101.1　外科植入物　羟基磷灰石　第 1 部分：羟基磷灰石陶瓷

GB 23101.2　外科植入物　羟基磷灰石　第 2 部分：羟基磷灰石涂层

YY/T 0683—2008　外科植入物用 β-磷酸三钙

3　术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

磷酸钙　calcium phosphate

以钙离子和磷离子为主要成分的一类无机化合物。

3.2

涂层　coating

通过物理或化学方式附着在基底表面的材料层。

4　意义与应用

4.1　磷酸钙材料可以是单一材料，也可以是复合材料中的一种，只要其他材料在本试验方法中描述的条件下不溶解即可。磷酸钙材料在软组织和骨方面的生物学反应已有实验室研究和临床应用。

4.2　本试验方法仅限于实验室评价磷酸钙材料的溶解速率。没有与体内性能相关性的结果，因此建议评价中包含对照材料。对照材料可以是像美国国家标准技术研究所出品的羟基磷灰石标准品(NIST SRM 2910)这样的标准材料，也可以与历史数据对照。

5　溶媒

5.1　用于制备试剂或溶媒的水需要是脱除二氧化碳的去离子水，或残留钙离子浓度小于 0.1 μg/mL 的蒸馏水。

5.2　**非缓冲水溶液**，含有 8×10^{-5} mol/L 氯化钠、8×10^{-5} mol/L 氯化钙和 5×10^{-5} mol/L 磷酸钾的去

离子水或蒸馏水。

5.3 **pH 5.5 2-吗啉乙磺酸(MES)缓冲溶液**，1.0 mol/L MES，2-吗啉乙磺酸，含有 8×10^{-5} mol/L 氯化钠、8×10^{-5} mol/L 氯化钙和 5×10^{-5} mol/L 磷酸钾，在(37±0.5)℃时，pH 为 5.5。

5.3.1 1.0 mol/L 的缓冲液浓度通常会提供足够的缓冲能力，保持溶液的 pH 在初始值的±0.1 之内。如果不是这样的话，应相应调整缓冲能力。

5.3.2 可用盐酸或氢氧化钠溶液在(37±0.5)℃时，调节 pH 至 5.5。

5.4 **pH 7.4 三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)缓冲溶液**，1.0 mol/L TRIS，三(羟甲基)氨基甲烷，含有 8×10^{-5} mol/L 氯化钠、8×10^{-5} mol/L 氯化钙和 5×10^{-5} mol/L 磷酸钾，在(37±0.5)℃时，pH 为 7.4。

5.4.1 1.0 mol/L 的缓冲液浓度通常会提供足够的缓冲能力，保持溶液的 pH 在初始值的±0.1 之内。如果不是这样的话，应相应调整缓冲能力。

5.4.2 可用盐酸或氢氧化钠溶液在(37±0.5)℃时，调节 pH 至 7.4。

6 分析参数

6.1 列出的每一种溶剂均应执行下列程序。

6.2 溶解速率应在初始材料质量(mg)与总溶解介质(mL)定比的条件下测试，典型的试验材料与溶解介质的比例是 1 mg/mL～4 mg/mL。

6.3 溶解的钙离子浓度(±1.0×10^{-5} μg/g)应在实验开始后立即测定，并在适当的时间间隔后，测定其随时间的变化。

7 分析程序

7.1 用适当校准的 pH 计及探针进行 pH 测试。

7.2 测试钙离子浓度电位，应要求电极制造商增加离子强度调节器(ISA)。也可以使用其他方法[例如比色法，原子吸收法(AA)，电感耦合等离子体光谱法(ICP)，或电感耦合等离子体质谱法(ICP/MS)]，如果证明这些方法是等效的。

7.3 实验开始前可以在溶解介质中加入适合的抑菌剂(例如 0.1%体积分数的葡萄糖酸氯已定或 0.1%质量分数的叠氮化钠)。

8 溶解仪器

8.1 溶解仪器的设计应能容易容纳测试样品、搅拌器、离子电极和参比电极。溶解仪器应通过氧气和二氧化碳惰性气体吹扫与空气隔离。

一个方便的装置(见图 1)是一个 100 mL 拥有恒温的循环水的套烧杯，一块平的聚乙烯或者其他惰性塑料制成的盖子，在盖子上适当的钻孔以容纳电极，样品固定装置和吹扫气体管。

8.2 仪器应有适合的尺寸，以容纳需要体积的溶解介质，保证试验材料在试验过程中完全浸没在溶解介质中，并且促进磁力搅拌棒发挥充分的搅拌作用。

8.3 搅拌器应能维持恒定的(100±20)r/min 的搅拌速率。

8.3.1 磁力搅拌子，直径均为 8 mm，长度均为 28 mm，有聚四氟乙烯(PTFE)涂层。

8.3.2 高架的搅拌器，当测试颗粒、圆盘形的样品时，应首选高架的搅拌器以避免搅拌棒造成的材料降解。

8.3.3 可使用不同设计的搅拌器和搅拌速率，只要证明能取得等效的试验结果。

8.4 溶解仪器应能在(37±0.5)℃时保持恒温。

8.5 在整个实验过程中，为了便于连续监测，溶解仪器可能包括各种数据记录和存储设备、图表记录

仪、计算机。

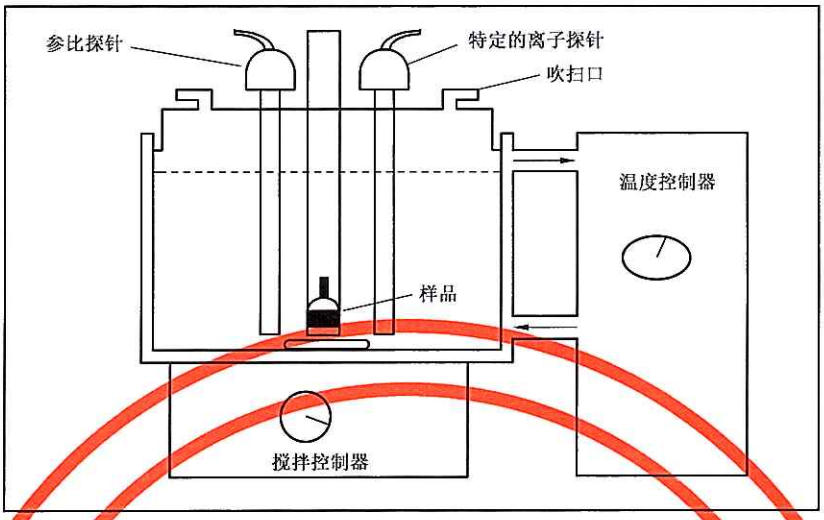

图 1 溶解仪器图

9 试验样品的准备

9.1 总则

试验材料应是在标准生产条件下生产和加工出来的、并能代表销售的商品。试验材料可以是粉末、颗粒、粉碎颗粒、制品或涂层，可以是多孔、无孔、粗糙、或者其他能够代表最终使用状态产品的形式。

9.2 涂层

9.2.1 试验样品应与销售的商品采用相同的材料和工艺制造。

9.2.1.1 标准试验样品是3.5 cm×3.5 cm的平板。平板的涂层区域大约为25 mm×30 mm(见图2)。试验样品也可以通过扭转附着在杆上或者放置在搅拌子上方的高分子网上。

单位为厘米

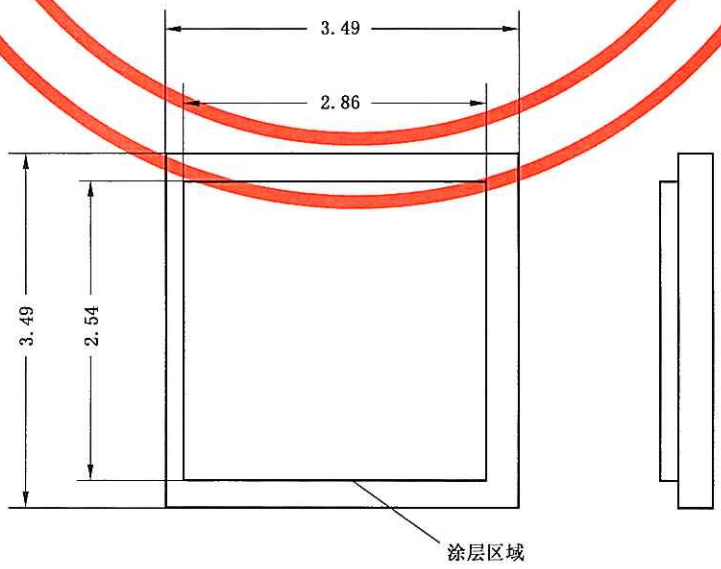

图 2 平板试样图

9.2.1.2 图 3 中定义了另一种评价涂层材料的试验样品。

单位为毫米

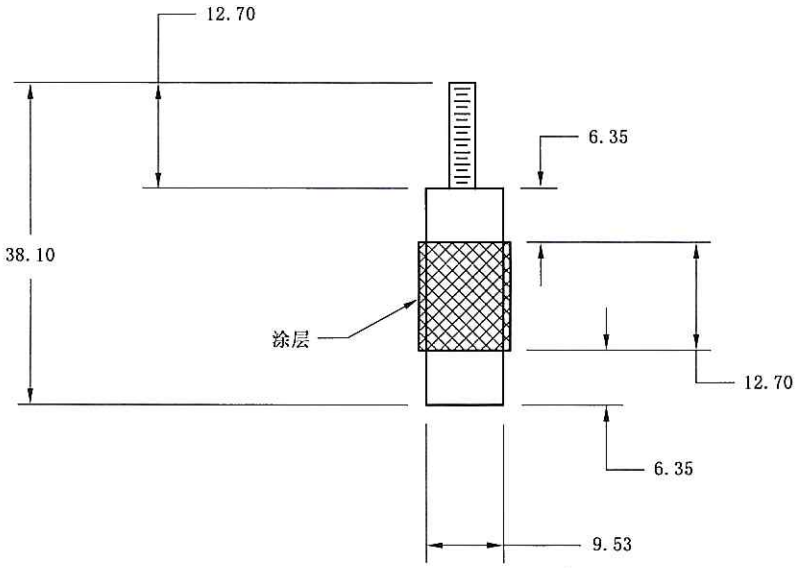

图 3 涂层试样图

9.2.1.3 使用者可以证明另一种试验样品几何尺寸的合理。

9.2.1.4 从涂层上刮下的颗粒也可进行试验。涂层颗粒应分散在溶液中，并使用高架的搅拌器以使搅拌造成的降解最小化。

9.2.2 试验样品应与销售的商品采用相同的材料和工艺制造。

9.2.2.1 试验样品上部应具有螺纹，以便和如图 1 所述的适当的支撑轴配合。

9.2.2.2 通过适当的掩盖，或其他技术，涂层应仅位于试样中间的(1.3±0.013)cm 之内。

9.3 制品

制品应以产品的形式进行测试。搅拌子上或搅拌器下应有聚合物遮蔽，使制品与搅拌器没有接触。

9.4 粉末和颗粒

粉末和颗粒应以使用的形式进行测试。

a) 250 μm 以下的粉末应分散在溶解液中，使用高架的搅拌器，使搅拌器造成的降解最小化。

b) 应使用聚合物网覆盖颗粒和大粉末(>250 μm)以避免由于搅拌子或高架的搅拌器造成的降解。

10 监测 pH 和钙离子浓度变化的程序

10.1 试验样品的准备见第 8 章。

10.2 准备试验需要的合适体积的溶解介质，并将温度平衡在(37±0.5)℃。

10.3 准备足够的样品至少能完成 6 次重复试验。

10.4 试验开始前按照仪器制造商的建议，校准 pH 计和其他需要立即使用的分析仪器。

10.5 调节搅拌器转速为(100±20)r/min。

10.6 组装溶解仪器(见图 1)包括溶解介质，不含试验样品，所有校准过的传感电极和搅拌器将温度平衡在(30±0.5)℃。

10.7 记录试验介质的初始 pH。

10.8 除了使用与试验中相同的试验介质作为校准标准以外，还需按照制造商的要求校准钙离子电极，参见附录 A。

10.9 设置试验计时装置归零。

10.10 当准备好开始试验时，将试验样品放在溶解仪器中，并对仪器做一些必要的调整。

10.11 一将试验样品放入溶出介质，就记录初始的 pH 和初始溶解钙离子的浓度。

10.12 在适当的时间间隔内重复测试溶解的钙离子浓度，并确定溶解速率曲线。

10.12.1 在最初的 15 min，典型的初始采样速率是每 3 min 采样一次或更短。更频繁的取样对某些材料可能是必须的，以精确确定溶解曲线的初始线性部分的斜率。

10.12.2 15 min 以后，典型的采样速率是每小时采样一次或更短，试验结束前的 1 h，每 10 min 采样一次。

10.13 典型试验的持续时间至少为 24 h。如果测得试验结束前 1 h 内钙离子浓度的变化超过 10%，需要延长这些材料的试验时间。

10.14 记录试验介质的最终 pH。如果最终 pH 与初始 pH 的变化超过 0.2，整个试验无效。重复进行试验，并确定缓冲溶液 pH 变化的原因和改正。

10.15 验证钙离子电极的校准。

11 报告

报告每个使用的介质系统的下述结果。

a) 区别于本试验方法的所有变化的细节。

b) 试样质量和溶剂体积的比值。

c) 溶解介质和基体材料。

d) 试验开始时的 pH 和溶解的钙离子浓度(见 10.10)。

e) 试验结束时的 pH 和溶解的钙离子浓度(见 10.13)。

f) 绘制试验周期内总的溶解的钙离子浓度对时间的曲线图。

g) 初始溶解速率的计算如下：

1) 磷酸钙的溶解速率曲线有两个典型的拟线性区域。初始溶解速率通常区别于最终溶解速率，钙离子浓度的溶解速率有明显的增加。最终溶解速率是在试验结束前，在准平衡状态下观察到的速率。

2) 初始溶解速率(R_i)表示为初始钙离子浓度对时间的变化。$(R_i)_{Ca}$＝钙离子浓度对时间的曲线的初始斜率，表示为总的溶解的钙离子 mg/(h·mL 溶媒)。

h) 最终溶解速率(R_f)以最终总的钙离子浓度对时间的变化表示。$(R_f)_{Ca}$＝钙离子浓度对时间的曲线的最终斜率，表示为总的溶解的钙离子 mg/(h·mL 溶媒)。

附 录 A
（资料性附录）
原 理

据报道，特定浓度的TRIS溶液会干扰钙离子电极的表现。为了最小化或消除这种潜在的干扰，本试验方法的使用者进行所有的钙离子浓度测试时，校准与TRIS溶液等效浓度的标准溶液和工作溶液。

尽管本试验方法不需要测试、控制、报告所有已知的影响溶解速率的因素如磷酸钙材料的表面积、孔隙率、涂层厚度和涂层沉积方法。但是当本试验方法的使用者想要比较不同的磷酸钙材料时，应仔细考虑这些因素。

参 考 文 献

[1] ASTM E691 开展实验室间研究以确定试验方法精度的规程(Practice for Conducting an Interlaboratory Study to Determine the Precision of a Test Method)

[2] ASTM F1185 外科植入物用羟基磷灰石的组成(Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants)

中华人民共和国医药
行业标准
外科植入物 磷酸钙颗粒、制品和
涂层溶解性的试验方法
YY/T 1640—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 0.75 字数 16 千字
2019年1月第一版 2019年1月第一次印刷
*
书号:155066·2-33788 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 1640-2018