



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0513.3—2009

同种异体骨修复材料 第3部分：脱矿骨

Allogeneic bone grafts

Part 3: Demineralized allogeneic bone grafts

2009-12-30 发布

2011-06-01 实施

前 言

YY/T 0513—2009《同种异体骨修复材料》分为：

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

本部分为《同种异体骨修复材料》的第3部分。

本部分的附录B、D、E为规范性附录，附录A、C、F为资料性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由中国药品生物制品检定所归口。

本部分起草单位：山西省医用组织库、中国药品生物制品检定所医疗器械检验中心。

本部分主要起草人：李宝兴、赵亚平、奚廷斐、冯晓明、邵亚明、王鲜梅。

引 言

本标准对同种异体骨修复材料中的脱矿骨提出产品要求。

脱矿是使骨组织中的生物活性成分充分暴露的行为,使骨组织的构成成分发生改变;为确认脱矿骨产品的骨诱导活性,提出脱矿骨骨诱导活性的试验方法,即异位成骨动物实验方法。

本标准是在现行的国家和国际规范、规程和标准的基础上制定的,它将随着新的研究工作的开展和科学知识的提高而定期修订。

同种异体骨修复材料 第3部分:脱矿骨

1 范围

本标准规定了脱矿骨的定义,产品分类、型号和规格,要求,试验方法,检验规则,标志,说明书,包装,运输,储存。

本标准适用于对人类骨组织制成的脱矿骨的产品要求,该产品适用于人体骨缺损时骨填充手术治疗。

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—2001 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验

GB/T 16886.3—1997 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—2003 医疗器械生物学评价 第5部分:细胞毒性试验:体外法

GB/T 16886.6—1997 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—2005 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 18280—2000 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌

YY 0236—1996 药品包装用复合膜(通则)

《中华人民共和国药典》2005年版 二部 附录XI H 无菌检查法;附录VI H pH值测定法
医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定(局令第10号)

3 定义

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用于移植的骨组织。

3.2

供体 donor

提供骨组织用于同种骨移植的献骨者。

3.3

批 lot

来自同一供体的骨组织,在相同生产周期和相同工艺条件下生产的产品。

3.4

脱矿 demineralization

利用盐酸或其他物质除去组织内矿物质的过程。

3.5

脱矿骨 demineralized allogeneic bone grafts

经过脱矿处理的同种异体骨修复材料。

3.6

灭菌 sterilization

经确认后使微生物破坏、失活或减少使之达到灭菌保证水平的过程。

3.7

终末灭菌 terminal sterilization

产品完成制备后进行灭菌,或在最后的包装中用经确认的方式灭菌。

3.8

灭菌保证水平 sterility assurance level (SAL)

通过有效灭菌后单元产品上存在活微生物的概率,通常表示为 10^{-n} 。

4 产品分类、型号和规格

4.1 分类

4.1.1 按脱矿深度分为:全脱矿、表面脱矿。

4.1.2 按解剖形态分为:松质骨、皮质骨、混合骨。

4.1.3 按加工形状分为:骨条、骨块、骨板、骨粉。

4.1.4 代码

由产品解剖形态+加工形状+脱矿深度共三段描述性词语的每字首个拼音大写字母缩写构成,形式为:XX-XX-XX。例如:“SZ-GT-BTK”代表“表面脱矿松质骨条”;“SZ-GT-QTK”代表“全脱矿松质骨条”。

4.3 规格

附录 A 为脱矿骨产品的基本规格;也可按用户提出的要求或设计图样加工。

5 原材料要求

5.1 脱矿骨的供体应符合附录 B 的要求。

5.2 脱矿骨的生产过程中应包括病毒灭活的工序,并需对该工序的病毒灭活效果进行验证,提供相应验证报告。

5.3 脱矿骨材料应进行免疫原性试验。

6 技术要求

6.1 规格

脱矿骨产品应满足附录 A 的规格及装量要求,误差应不超出附录 A 规定值的 $\pm 10\%$ 或满足用户提出的加工规格。

6.2 外观

冻干脱矿骨外观白色或微黄,骨形态结构清晰,应观察不到骨髓和血液成分附着。

6.3 酸碱度

产品浸提液 pH:5.8~7.5。

6.4 含水量

脱矿冻干骨残余水量:2%~6%。

6.5 脱矿骨产品的生物学性能应满足 GB/T 16886.1 的要求:

- 6.5.1 细胞毒性试验:应不大于 1 级。
- 6.5.2 致敏试验:应无致敏反应。
- 6.5.3 遗传毒性试验:应无遗传毒性。
- 6.5.4 植入试验:应答合要求。
- 6.5.5 异位成骨诱导试验:应符合附录 C 要求。

6.6 无菌要求

脱矿骨产品采用终末辐照灭菌,应无菌。

6.7 脱矿程度

全脱矿产品中钙含量不大于 8%;表面脱矿深度不大于 50 μm 。

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。
- 7.2 外观依靠肉眼观察。
- 7.3 骨样品酸碱度按附录 F 进行。
- 7.4 冻干脱矿骨残余水量按附录 E 进行。

7.5 生物学评价

- 7.5.1 细胞毒性试验按 GB/T 16886.5 进行。
- 7.5.2 致敏性试验按 GB/T 16886.10 进行。
- 7.5.3 遗传毒性试验按 GB/T 16886.3 进行。
- 7.5.4 植入试验按 GB/T 16886.6 进行。
- 7.5.5 异位成骨诱导试验按附录 C 进行。

7.6 产品无菌检验

按《中华人民共和国药典》2005 年版 二部 附录 XI H 无菌检查法进行。

7.7 脱矿程度检测按附录 F 进行。

8 检验规则

8.1 检验分出厂检验和型式检验。

8.2 出厂检验(逐批检验)

- 8.2.1 检验项目:外观检验,无菌检验。
- 8.2.2 组批方法:按定义 3.3 确定批。
- 8.2.3 抽样及抽样量:每批全部产品进行外观检验;每批抽取产品总数 3%或不少于 3 份的封装样品进行无菌检验。
- 8.2.4 判定规则:外观检验发现冻干骨表面有残存的骨髓或血性成分及其他异物,为不合格产品;无菌检验发现有细菌生长并且不能排除细菌来自样品本身时,应从该批产品再抽取 3%或不少于 3 份的产

品进行检验。假如仍有细菌生长,该批产品全部为不合格产品。

8.3 型式检验(周期检验)

8.3.1 在首次生产时;生产工艺及设备有较大变化可能影响产品质量时;停止生产半年以上又恢复生产时等情况下应进行周期检验。

8.3.2 检验项目:全性能检验。

8.3.3 抽样及抽样量:从出厂检验合格的产品中随机抽取足够量进行全性能检验。

8.3.4 判定规则:所有检测项目中有1项不合格,则判定型式检验不合格。

9 标志、说明书、包装、运输、储存

9.1 标志

9.1.1 标志内容应满足《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(局令第10号)的要求。

9.1.2 单包装标志

9.1.2.1 标志包括:产品追溯性标志不少于3份;灭菌指示片1枚;检验合格签1枚。

9.1.2.2 产品标志应不易被揭掉、修改及磨损。

9.1.2.3 产品标签至少应有以下内容:

- a) 产品名称、型号、规格、装量等;
- b) 生产单位名称、地址及邮编、联系方式;
- c) 医疗器械注册证编号及产品标准编号;
- d) 生产日期,有效期和产品出厂编号;
- e) 单包装的开启方法、产品贮存方法及其他必要的注意事项;
- f) 一次性使用标志。

9.1.3 外包装标志

产品外包装上至少应有以下内容:

- a) 产品名称、型号、规格、装量;
- b) 生产单位名称、地址及邮编、联系方式;
- c) 医疗器械注册证编号及产品标准编号;
- d) 生产日期,有效期和产品出厂编号;
- e) 产品贮存方法及其他必要的贮存标志;
- f) 一次性使用标志。

9.2 产品说明书

9.2.1 产品说明书内容应满足《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(局令第10号)的要求。

9.2.2 产品说明书随产品装入外包装内。

9.2.3 产品说明书应包括以下内容:

- a) 产品名称、型号、规格、装量;
- b) 生产单位名称、注册地址、生产地址、联系方式;
- c) 医疗器械生产企业许可证编号、医疗器械注册证编号、注册产品标准号;
- d) 产品性能、主要结构、适用范围;
- e) 禁忌证、注意事项,需要警示或提示的内容;
- f) 产品使用说明;
- g) 产品储存条件、有效期;

h) 一次性使用说明。

9.3 包装

9.3.1 单包装

9.3.1.1 产品单包装为三层塑料袋,依次密封套装。

9.3.1.2 塑料袋材料应为医用级塑料,应满足 GB/T 18280—2000 中附录 A 及 YY 0236—1996 药品包装用复合膜(通则)的要求,采用 PAPE 材质,厚度不小于 $8\mu\text{m}$ 。

9.3.1.3 塑料袋应热熔密封,热熔宽度不小于 5mm;塑料密封破损不得出厂;包装打开后应有不可复原的痕迹。

9.3.1.4 也可采用符合 YY/T 0033—2000 要求的其他形式包装材料。

9.3.2 外包装

产品外包装采用硬板纸盒或有相当强度的其他材质包装。

9.4 运输及储存

9.4.1 冻干脱矿骨产品常温运输;深冻脱矿骨产品应放入温度不高于 10°C 隔温容器中运输,24 小时内送达用户。

9.4.2 冻干脱矿骨产品室温或室温以下环境储存,应在产品有效期内使用。深冻脱矿骨产品运输到达后应在 6 个月之内使用,应储存于 -40°C 以下温度冰箱内。

附 录 A
(资料性附录)
脱矿骨产品的参考规格

| 型号 | 型号代号 | 基本规格(mm) | 单包装量 |
|--------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| 脱矿松质骨条 | SZGT-BTK SZGT-QTK | 长 30~45,宽和高 2.0~5.5 | 1~5cm ³ |
| 脱矿皮质骨条 | PSGT-BTK PSGT-QTK | 长 30~45,宽和高 2.0~5.5 | 1~5cm ³ |
| 脱矿骨小块 | GXK-BTK GXK-QTK | 3.0~7.0 | 0.5~3.0g |
| 脱矿骨粉 | GF-TK | 0.15~1.25 | 0.1g;0.2g;0.5g;1.0g;2.0g |
| 脱矿松质骨块 | SZGK-BTK SZGK-QTK | (10~30)×(10~40)×(10~60) | 1 块 |
| 脱矿皮质骨板 | PZGB-BTK PZGB-QTK | (2~5)×(10~20)×(20~120) | 1 块 |
| 脱矿深冻骨 | SDG-BTK | 根据顾客订单 | 1 块 |

附 录 B
(规范性附录)
脱矿骨产品的供体要求

B.1 供体病史

下列情况为供体排除条件：

- (1) 病史、体检、化验或尸检证明有明显的活动性感染；
- (2) 恶性肿瘤；
- (3) 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）；
- (4) 自体免疫性疾病；
- (5) 所取组织中含有数量可引起有害反应的毒性物质；
- (6) 病因不明的严重疾病，严重营养不良；
- (7) 长期接受激素治疗；
- (8) 变质性神经性疾病，如痴呆；
- (9) 准备获取组织的部位存在感染、病变或曾接受过放射治疗。

B.2 供体年龄

供体年龄 15～50 岁（女性）和 15～55 岁（男性）。

B.3 供体血清学检验*

下列指标必须为阴性：

- (1) 艾滋病病毒抗体(HIV-1/2-Ab)(酶标法)；
- (2) 乙型肝炎病毒表面抗原(HBs-Ag)(酶标法)；
- (3) 丙型肝炎病毒抗体(HCV-Ab)(酶标法)；
- (4) 梅毒试验(RPR 法)。

* 注 1: 如为活存供体，应加做乙型肝炎病毒核心抗体检验；所有上述检验使用有生产批准文号和国家检定合格的诊断试剂。

* 注 2: HIV 病毒可采用 PCR 方法进行核酸检测，但需在经过认证的机构进行。

附 录 C
(资料性附录)
脱矿骨产品骨诱导活性试验

C.1 原理

异位(肌袋内)植入诱导成骨。

C.2 步骤

C.2.1 动物模型

裸小鼠。

C.2.2 骨样本的制备

取全脱矿骨产品制成 $2\text{mm} \times 5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 骨片 48 片;其中 1/2 量的样本经高温灭活;所有样本冻干、辐照灭菌。

C.2.3 埋入实验

腹腔注射麻醉裸小鼠;在后大腿中部形成肌袋,在左侧肌袋埋入实验组人脱矿骨片,右侧肌袋内埋入对照组灭活的脱矿骨片;术后肌注抗生素至伤口愈合。

C.3 结果观察

术后 6~9 周各处死 6 只裸小鼠,观察植骨处局部反应,取出植入骨,每块植入骨取一部分固定、包埋、组织学观察。植入物周围应无明显炎症反应;应有成骨细胞在样品表面吸附,应观察到软骨样组织或骨样组织形成。

C.4 判断

植入后有新骨形成说明该批脱矿骨具有骨诱导活性。

附 录 D

(规范性附录)

脱矿骨酸碱度检验方法

D.1 按《中华人民共和国药典》2005 年版 二部 附录 VI H pH 值测定法进行。

D.2 取 2g 脱矿冻干脱矿松质骨或 2~10g 皮质骨浸泡入约 20 倍容积新煮沸的蒸馏水(pH 不低于 6.5),超声震荡 10 分钟后静置 10 分钟,利用酸度计测定其上清液的 pH 值。重复三次,取平均值。

附 录 E
(规范性附录)
脱矿骨残余水量试验方法

E.1 检测前准备

E.1.1 白纱手套 1 副。

E.1.2 与水分测定仪匹配的天平秤盘 1 个。

E.1.3 将水分测定仪调整至水平,开机预热 1 小时,200g 标准砝码校准。

E.2 取样

随机抽取辐照前混合骨小块产品(适量)3 袋。

E.3 检测步骤

E.3.1 将水分测定仪设定在 90℃,加一个天平秤盘,预热至自动停止,冷却至室温。

E.3.2 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,盖水分测定仪罩,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℃,时间:10~15 分钟,并开启加热。

E.3.3 单位样品的测定在小于设定时间内自动停止为有效,此时立即读取终点质量值 W_1 与残余水量值 R 。

E.3.4 第二、三个样品的测量,重复 3.2,3.3 步骤,并做好记录。

E.4 结果计算

$$\text{残余水量 } R(\%) = \frac{R_1 + R_2 + R_3}{3}$$

E.5 检测频度

在正常连续使用冻干机的情况下,每半年检测一次,如遇更换、大修冻干机或生产工艺做重大调整时,随时检测。

E.6 也可应用其他经过验证的方法进行检测。

附 录 F
(资料性附录)
脱矿深度检测方法

F.1 原理

组织化学法(von Kossa 硝酸银染钙法)。

F.2 步骤

F.2.1 从脱矿骨上切取 $300\mu\text{m}\sim 400\mu\text{m}$ 薄片,置于表面皿上,加 5%硝酸银溶液浸没;暴露于阳光下 20~30 分钟;用蒸馏水浸洗 4~5 次;加 5%硫代硫酸钠浸泡约 1 分钟;再用蒸馏水充分洗涤。

F.2.2 光学显微镜下观察。

F.3 结果

脱矿区域为半透明,未脱矿区域不透光呈深褐色。

F.4 判断

依透光程度不同确定脱矿深度。半透明区深度小于 $50\mu\text{m}$ 为表面脱矿;透明区大于 95%为全脱矿。

F.5 全脱矿骨钙含量还可使用等离子发射光谱分析法测量。取 0.5g 冻干的全脱矿同种骨植入材料,粉碎,置入 100ml 容量瓶,加 5ml 浓 HNO_3 ,微波 190°C 消解 18 分钟,定容至 100ml;取溶液 1.5ml 加入等离子发射光谱仪(ICP)进行检测,读取数值;重复三次,取平均值。

参 考 文 献

- [1] AATB. Standards for tissue banking. American Association of Tissue Banks. 2005
 - [2] AATB. Technical manual-Musculoskeletal tissues. American Association of Tissue Banks. 1992
 - [3] Standards for Musculo Skeletal Tissue Banking 1999. EATB and EAMST Common Standards. European Association of Tissue Banks
 - [4] IAEA. International standards on tissue banks. The IAEA INT/6/052 programme in radiation and tissue banking. 2004 Vienna, Austria
 - [5] Phillips GO, Pedraza JM. The International Atomic Energy (IAEA) programme in radiation and tissue banking: past, present and future. Cell and Tissue Banking, 2003, 4:69-76
 - [6] Tomford WW. Musculoskeletal tissue banking. Raven Press, New York, 1993, 19-148
 - [7] Urist MR. Chemosterilized antigen-extracted surface-demineralized autolysed allogeneic (AAA) bone for arthrodesis. In: Osteochondral allografts: biology, banking and clinical application, eds. Friedlaender GE, Mankin MJ, Sell KW. 1983, 193-201
 - [8] Delloye C, Hebrant A, Munting E, et al. The osteoinductive capacity of differently HCl-decalcified bone alloimplants. Acta Orthop Scand. 1985, 56:318-322
 - [9] 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
 - [10] 全国艾滋病检测技术规范(2004年版), 中国疾病预防控制中心, 二〇〇四年八月
 - [11] YY 0033—2000. 无菌医疗器械生产管理规范
 - [12] YY/T 0287—2003 医疗器械质量管理体系用于法规的要求
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
同种异体骨修复材料
第 3 部分:脱矿骨
YY/T 0513.3—2009

*

中国医药科技出版社出版发行
北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮政编码:100082

网址 www.cmstp.com

电话:发行:010—62227427 邮购:010—62236938

三河市腾飞印务有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 29 千字

2011 年 5 月第一版 2011 年 5 月第一次印刷

*

书号:145067·87 定价 20.00 元

如有印装差错 由本社发行部调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)62214756