



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0513.3—2020
代替 YY/T 0513.3—2009

同种异体修复材料 第3部分：脱矿骨

Allogeneic grafts—Part 3: Demineralized bone grafts

2020-02-21 发布

2021-01-01 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 规格 2

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、储存 5

附录 A（规范性附录） 脱矿骨产品的供体要求 6

附录 B（资料性附录） 冻干脱矿骨残余水量测量方法 7

附录 C（资料性附录） 脱矿程度检测方法 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3部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0513.3—2009《同种异体骨修复材料 第3部分：脱矿骨》，与 YY/T 0513.3—2009 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3部分：脱矿骨》；
- 删除了“范围”中“该产品适用于人体骨修复的手术治疗”（见第1章，2009年版的第1章）；
- 增加了“规范性引用文件 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）；
- 删除了“3.2, 3.3, 3.6, 3.7, 3.8”术语；
- 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，与美国组织库协会（AATB）标准一致（见第6章，2009年版的6）；
- 将无菌要求移到生物学评价之前（见第6章，2009年版的P6）；
- 生物学评价中增加了“热原试验”和“热原试验方法”（见第6章、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植入周期要求及注意事项（见第6章，2009年版的第7章）；
- 修改了“异位成骨诱导试验”（见第6章，2009年版的第7章）；
- 增加了“皮内反应试验”（见第6章）及“皮内反应试验方法”（见第7章）；
- 增加了“全身急性毒性试验”（见第6章）及“全身急性毒性试验方法”（见第7章）；
- 增加了“亚慢性毒性试验”（见第6章）及“亚慢性毒性试验方法”（见第7章）；
- 删除了“检验规则”（2009年版的第8章）；
- 增加了“免疫学试验”及其方法（见第6章、第7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 AATB 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5章，2009年版的第9章）；
- 删除了“附录A（资料性附录） 脱矿骨产品的参考规格”（2009年版的附录A）；
- 删除了“附录C（资料性附录） 脱矿骨产品骨诱导活性试验”（2009年版的附录C）；
- 删除了“附录D（资料性附录） 脱矿骨酸碱度检验方法”，其相关内容合并并在标准正文的“酸碱

度”(见第 7 章,2009 年版的附录 D);

——修改了“附录 B”的部分内容(见附录 B,2009 年版的附录 E);

——修改了“附录 C”的部分内容(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。

中国石化

同种异体修复材料 第3部分：脱矿骨

1 范围

YY/T 0513 的本部分规定了脱矿骨的术语和定义、规格、要求、试验方法、标签、说明书、包装、运输和储存要求。

本部分适用于人类骨组织制备的脱矿骨产品。

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 医疗器械的生物学评价 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 16886.20 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 无菌医疗器具生产管理规范
- YY 0236 药品包装用复合膜(通则)
- YY/T 1680—2020 同种异体修复材料 脱矿骨材料的体内成骨诱导性能评价
- 《中华人民共和国药典》2015 版(第四部)

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

脱矿 **demineralisation**

利用盐酸或其他物质除去组织内矿物质的过程。

3.3

脱矿骨 **demineralized bone grafts**

经过脱矿处理的骨修复材料。

注：本部分特指同种异体骨修复材料。

4 规格

应以重量、体积进行标识,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

应不超出标识值的 $\pm 10\%$ 或满足用户提出的加工规格。

6.2 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 为 5.5~7.5。

6.4 冻干脱矿骨残余水量

冻干脱矿骨残余水量应小于 6 % (失重法)。

6.5 脱矿程度

脱矿骨钙含量应不大于 8 %。

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, 试验材料与对照材料的病理反应无显著差异。

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 异位成骨诱导试验

脱矿骨异位成骨诱导试验应为阳性。

6.7.8 免疫学试验

应无明显免疫排斥反应。

6.7.9 皮内反应试验

应无皮内刺激反应。

6.7.10 全身急性毒性试验

应无全身急性毒性反应。

6.7.11 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 酸碱度

按《中华人民共和国药典》2015 年版(第四部)0631 pH 测定法进行。取 2 g 全脱矿松质骨条或 2 g~10 g 全脱矿皮质骨条浸泡入 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 6.3 的要求。

7.4 冻干脱矿骨残余水量

参照附录 B 进行检测, 结果应符合 6.4 的要求。

7.5 脱矿程度

参照附录 C 进行检测, 结果应符合 6.5 的要求。

7.6 无菌

按《中华人民共和国药典》2015年版(第四部)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 GB/T 16886.5 进行试验,结果应符合 6.7.2 的要求。

7.8 致敏性试验

按 GB/T 16886.10 进行试验,结果应符合 6.7.3 的要求。

7.9 热原试验

按《中华人民共和国药典》2015年版(第四部)1142 热原检查法进行,应符合 6.7.4 的要求。

7.10 遗传毒性试验

按 GB/T 16886.3 进行试验,结果应符合 6.7.5 的要求。

7.11 植入试验

按 GB/T 16886.6 进行试验,结果应符合 6.7.6 的要求。

7.12 异位成骨诱导试验

按 YY/T 1680—2020 的方法进行试验,结果应符合 6.7.7 的要求。

7.13 免疫学试验

按 GB/T 16886.20 进行试验,结果应符合 6.7.8 的要求。

7.14 皮内反应试验

按 GB/T 16886.10 进行,结果应符合 6.7.9 的要求。

7.15 全身急性毒性试验

按 GB/T 16886.11 进行,结果应符合 6.7.10 的要求。

7.16 亚慢性毒性试验

按 GB/T 16886.11 进行,结果应符合 6.7.11 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) 禁忌证、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、储存

9.1 包装

9.1.1 单包装

单包装应符合以下要求:

- 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 和 YY 0236 药品包装用复合膜(通则)的要求,采用聚酯聚乙稀复合膜(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 $^{\circ}\text{C}$ 保温容器中运输,48 h 内送达用户。

9.2.2 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。深冻脱矿骨产品储存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}\sim-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境时 6 个月内使用;储存于不高于 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境时 24 个月内使用。

附 录 A
(规范性附录)
脱矿骨产品的供体要求

A.1 供体病史

下列情况为供体排除条件：

- 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) 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；
- 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。

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：

- 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(快速血浆反应素环状卡片试验,RPR 或 TRUST)；
- 5) 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 1)~4) 的检测；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。

附 录 B
(资料性附录)
冻干脱矿骨残余水量测量方法

B.1 检测前准备

检测前准备如下：

- a) 白纱手套；
- b) 与水分测定仪匹配的天平秤盘；
- 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。

B.2 取样

随机抽取辐照前混合骨小块产品(适量)3 袋。

B.3 检测步骤

检测步骤如下：

- 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；
- 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 min~15 min，并开启加热；
- 3) 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 ；
- 4) 第二、第三个样品的测量，重复 2)、3) 步骤，并做好记录。

注 3：也可应用其他经过验证的方法进行检测。

B.4 结果计算

$$\text{残余水量 } R(\%) = \frac{R_1 + R_2 + R_3}{3} \dots\dots\dots (B.1)$$

B.5 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，应对冻干工艺验证。

附 录 C
(资料性附录)
脱矿程度检测方法

C.1 概述

脱矿程度检测方法可用组织化学法(硝酸银染钙法, von Kossa)及等离子发射光谱分析法。

C.2 硝酸银染钙法(von Kossa)

C.2.1 该方法适用于全脱矿骨产品。

C.2.2 检测方法:从脱矿骨上切取 300 μm ~400 μm 薄片,置于表面皿上,加 5%硝酸银溶液浸没;暴露于日光下 20 min~30 min;用蒸馏水浸洗 4 次~5 次;加 5%硫代硫酸钠浸泡约 1 min;再用蒸馏水充分洗涤。

C.2.3 结果观察:光学显微镜下观察,脱矿区域为半透明,未脱矿区域不透光呈深褐色。

C.2.4 结果判断:依透光程度不同确定脱矿深度。透明区大于 95 %为全脱矿。

C.3 等离子发射光谱分析法

C.3.1 该方法适用于全脱矿产品。

C.3.2 检测方法:取 0.5 g 冻干的全脱矿同种骨植入材料,加 5 mL 浓 HNO_3 ,微波 190 $^{\circ}\text{C}$ 消解 18 min,定容至 100 mL;取溶液 1.5 mL 加入等离子发射光谱仪(ICP)进行检测,读取数值,重复 3 次,取平均值。

C.3.3 结果:经计算所得到的钙含量应不超过 8%。

参 考 文 献

- [1] GB/T 36988—2018 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》,中国疾病预防控制中心,2004 年版.
 - [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》国家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》国家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》国家食品药品监督管理总局 2014 年第 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》国家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.
 - [9] 李宝兴等,同种组织移植与组织库[M].北京:中国原子能出版社,2010.8.
 - [10] 孙世荃,李宝兴,同种异体骨移植引起的疾病传播[J].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>>.
-