



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0474—2004

外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品 体外降解试验

Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants—
In vitro degradation testing

(ISO 13781:1997, MOD)

2004-03-23 发布

2005-01-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

中华人民共和国医药
行 业 标 准
外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品
体外降解试验
YY/T 0474—2004

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街 16 号
邮政编码:100045

网址 www.bzchs.com

电话:68523946 68517548

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 15 千字

2004 年 6 月第一版 2004 年 6 月第一次印刷

*

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)68533533

前 言

本标准修改采用 ISO 13781:1997《外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品——体外降解试验》，与被采用的国际标准的差异见标准中附录 NA。

本标准的附录 A、附录 NA 是资料性附录。

本标准由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会提出并归口。

本标准由山东省医疗器械产品质量检验中心起草。

本标准主要起草人：吴平、秦冬立、孙光宇。

外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品 体外降解试验

1 范围

本标准描述了聚 L-丙交酯在体外降解试验条件下化学或机械性能变化的测定方法。

本标准的目的在于比较和(或)评价材料或加工条件。

本标准适用于生产外科植入物的各种形态的聚 L-丙交酯。包括：

- a) 块材；
- b) 加工材；
- c) 最终产品(经包装和灭菌的植入物)。

本标准中所规定的试验方法用于测定聚 L-丙交酯体外降解速度和材料性能的变化。这些体外试验方法不能用来确切地预测材料在体内条件下的行为。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。

- GB/T 1039 塑料力学性能试验方法总则
- GB/T 1041 塑料压缩性能试验方法(GB/T 1041—1992,ISO 604:1973,IDT)
- GB/T 1450-1 玻璃纤维增强塑料层间剪切强度试验方法
- GB/T 1632 聚合物稀溶液粘数和特性粘数的测定。(GB/T 1632—1993,eqv ISO 1628-1:1984)
- GB/T 1843—1996 塑料悬壁梁冲击试验方法(eqv ISO 180:1993)
- GB/T 2918 塑料试样状态调节和试验的标准环境
- GB/T 3916 纺织品 卷装纱 单根纱线断裂强力和断裂伸长率的测定(GB/T 3916—1997,eqv ISO 2062:1993)
- GB/T 9341—2000 塑料弯曲性能试验方法(ISO 178:1993,IDT)
- GB/T 13022 塑料薄膜拉伸性能试验方法(GB/T 13022—1991,neq ISO 1184:1993)
- GB/T 13096.4 拉挤玻璃纤维增强塑料杆表观水平剪切强度短梁剪切试验方法(GB/T 13096.4—1991,eqv ASTM D 4475:1985)
- GB/T 14337 合成短纤维断裂强力及断裂伸长试验方法(GB/T 14337—1993,neq ISO 5081:1977)
- YY 0167 非吸收性外科缝线
- ISO 6721-2:1994 塑料——动态机械性能的测定——第 2 部分:扭摆法
- ISO 527-1:1993 塑料——拉伸性能的测定——第 1 部分:一般原则
- ISO 527-2:1993 塑料——拉伸性能的测定——第 2 部分:模压和挤压塑料试验条件
- ISO 527-3:1995 塑料——拉伸性能的测定——第 3 部分:薄膜和薄片材料的试验条件
- ISO 1805:1973 塑料——渔网——网线断裂强力和打结断裂强力的测定
- ISO 5081:1977 纺织品——纺织纤维——断裂强度和伸长的测定
- DIN 53137:1977 滤纸试验——无支撑滤材滤除率测定

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

降解 degradation

环境条件下引起的材料中的化学变化引起机械性能和/或化学完整性降低。

3.2

体外降解 in vitro degradation

贮存于生理液中或模拟环境中所引起的降解。

3.3

可吸收聚合物 resorbable polymer

有意设计成可在体内转化为无害副产物,随后从机体中被排除的聚合物。

3.4

聚 L-丙交酯 poly(L-lactide)

由 L-丙交酯单元构成的聚合材料。

4 降解方法

4.1 总则

在降解试验开始前(零时刻),应先直接测定所有试验的初始值。在各试验时段,应对降解过的样品进行各项试验。

4.2 试剂与仪器

4.2.1 浸泡液(磷酸盐缓冲液:Sorensen 缓冲液)用无菌二次蒸馏水配制的含磷酸二氢钾和磷酸氢二钠。

用于制备该缓冲液的盐应是分析纯的且干燥至恒量。

a) 1/15 mol/L 磷酸二氢钾:每升水中溶解 9.078 g 磷酸二氢钾;

b) 1/15 mol/L 磷酸氢二钠:每升水中溶解 11.876 g 二水磷酸氢二钠。

该溶液由 18.2% 溶液 a) 和 81.8% 溶液 b) (体积分数)混合而成。

该溶液不应加其他成分。

该缓冲液的 pH 值应为 7.4 ± 0.2 。

4.2.2 惰性塑料或玻璃容器(如瓶、罐和管形瓶),能容纳各种材料的试验样品和所需浸泡液至所需时间。每个容器都应密封,以防因蒸发引起的溶液损失。

4.2.3 恒温水浴或烘箱,在试验期间,能使样品容器保持在规定的降解温度 $\pm 1^\circ\text{C}$ 。

4.2.4 pH 计,能在 pH6~pH8 范围内控制到 $\pm 0.2\text{pH}$ 。

4.3 缓冲溶液的控制

4.3.1 pH 值变化

在每个试验时段应测量两个不同容器的 pH 值。在预期的试验时段,应在下列时间间隔测量两个容器中的 pH 值。

a) 实际时间降解试验:每六周;

b) 加速降解试验:每周。

如果至少一个容器的 pH 值漂移超出了规定的极限值,要测量所有容器的 pH 值。并用 $c(\text{NaOH}) = 0.1 \text{ mol/L}$ 溶液调节至 $\text{pH} 7.4 \pm 0.2$ 。

4.3.2 缓冲溶液变浊

缓冲溶液变浊,可能表明微生物污染。如果混浊现象不是由材料本身或降解产物所导致的,该试验

样品应弃之。

注：建议对容器和浸泡液进行灭菌，以避免微生物污染。

4.4 实际时间降解

将试验样品置于容器(4.2.2)中，用浸泡液(4.2.1)覆盖样品并密封容器。缓冲液的最小体积应是10 mL，缓冲液的体积(毫升)与试验样品质量(克)之比应大于或等于30:1。试验样品应完全浸泡于浸泡液中。

用恒温水浴或烘箱(4.2.3)维持试验样品在 $(37\pm1)^{\circ}\text{C}$ 的生理温度。

从浸泡液中取出试验样品，并在预定时段进行试验。

对于实际时间降解试验，至少需要六个试验，包括浸泡4周、26周和104周。

4.5 加速降解试验

4.5.1 原理

加速降解后的试验是加工材料质量控制的筛选试验。与体内行为没有关系。该试验能在短期内获得某一材料的降解信息。

4.5.2 试验步骤

将试验样品置于容器(4.2.2)中，用浸泡液(4.2.1)覆盖样品并密封容器。缓冲液的最小体积应是10 mL，缓冲液的体积(毫升)与试验样品质量(克)之比应大于30:1。试验样品应完全浸泡于浸泡液中。

用恒温水浴或烘箱(4.2.3)维持试验样品在 $(70\pm1)^{\circ}\text{C}$ 的温度。

在事先确定的时间间隔，从浸泡液中取出试验样品并试验。

对于加速降解试验，至少需要两个试验，如24 h和1周后。

5 理化试验

注：如适用，建议使用下列分析方法：

——差示扫描量热法(DSC)，按ISO 3146；

——原子吸收分光光度计(AAS)测定催化剂含量；

——空间排阻色谱法(SEC)、凝胶渗透色谱法(GPC)测定分子量分布；ASTM D 3536 也适用；

——气相色谱法(GC)测定单体含量；

——X线衍射法分析结晶度和结构；

——扫描电子显微镜(SEM)(分析形态结构、吸收的增长、增强材料机械断裂的确认)；

这些分析可以使用经干燥的测量过质量损失的样品。

5.1 物质质量的损失

5.1.1 仪器

5.1.1.1 天平，校准过的质量装置，能测试样品的质量，精确到样品总质量的1%。

5.1.1.2 干燥器，装有用于干燥试验样品的干燥剂，如硅胶粒。

5.1.1.3 真空泵，能使干燥器中产生真空度。

5.1.1.4 滤膜，定性和定量分析用，按Herberg法(见DIN 53137)测量，具有160 s的过滤时间。

注：已发现符合DIN 12448的589/4滤膜(黄)适用。

5.1.2 试验样品制备

各试验时段应至少试验三个样品。各样品应使用单独的容器。

注：如要进行统计学分析，各试验期应需要多于三个样品。

由于试验样品的形状和结构可能会对降解动力学有很大的影响，试验样品宜尽可能与预期产品尺寸和结构相似。即试验样品可以相应是纤维、薄片或块材。

5.1.3 试验步骤

室温下在干燥器(5.1.1.2)中真空(5.1.1.3)干燥未降解的试验样品至恒量，用天平(5.1.1.1)测定

试验样品的质量。精确到总质量的 1.0%。

进行所需的降解步骤。

在室温下真空干燥滤膜(5.1.1.4)至恒量,测定滤膜质量,精确到总质量的 1.0%。在去离子水中漂洗降解后的试验样品三次,用滤膜(5.1.1.4)对洗涤液过滤,获得可能产生的碎片。过滤可用抽吸过滤装置。

在室温真空下干燥降解后的样品和滤膜至恒量,测定试验样品和滤膜的总质量,精确到总质量的 1.0%。

5.1.4 试验样品的可重复使用性

用于测定质量损失的干燥样品不应再用于机械试验。

注:用于测定质量损失的干燥样品可再用于理化试验[如,分子量损失(用差示扫描量热法曲线变化)、分子量分布变化(用凝胶渗透色谱法)、结构分析(用扫描电子显微镜法)]。

5.2 特性粘度的测定

未降解或降解后材料的特性粘度应按 GB/T 1632(ISO 1628-1)用乌氏粘度计测定。

样品应在试验前干燥至恒量。

溶剂应是三氯甲烷。聚合物溶液的浓度应为 0.1%,即 (50 ± 2) mg 聚合物溶于 50 mL 溶剂中。

6 机械试验

6.1 总则

机械试验应使用不受前面试验影响的样品。

在各试验时段,不应搅拌溶液。

各试验样品从浸泡液中取出后及在试验期间应保持湿态。

注:试验最好是在水浴中进行。如果必要,各试验时段的试验样品可置于一个容器中。

6.2 试验样品的状态调节

机械性能随温度变化。非晶质或半晶质聚合物的玻璃化转变温度取决于材料中的水含量。干燥试验样品,尤其是对纤维增强的材料和(或)降解后的材料进行干燥,可能会影响其性能。

因此,机械试验应在温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中进行过状态调节的试验样品上进行。

6.2.1 初始值测量前

为进行初始值测量,样品应在温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中状态调节 $60 \text{ min} \pm 15 \text{ min}$ 。每个样品从水中取出后应直接进行试验。为防止试验样品在夹具中滑动,端面可用纸巾等物仔细擦干。

6.2.2 实际时间降解试验期间

在各降解期间,各试验样品从浸泡液中取出后直接进行试验。为防止试验样品在夹具中滑动,端面可用纸巾等物擦干。

6.2.3 加速降解试验期间

在各降解期间,各试验样品从浸泡液中取出后在温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中状态调节 1 h。

6.3 试验样品的制备

在每个试验段至少应试验三个试验样品。

注:为进行统计分析,各试验时段需要多于三个试验样品。

由于试验样品的形状和结构可能会强烈影响应用于试验样品的降解动力学,试验样品最好与最终产品的形状和结构相似。即试验样品可以相应是纤维、薄片或块材。

6.4 试验方法

试验方法取决于预期机械试验装置(如果用)的加载条件和试验样品的形状。试验结果应包括强度、延伸率和弹性模量的数据。应使用拉伸试验。

机械性能应使用表 1 中给出的试验方法。

若必要,可以改变表 1 中所列方法规定的机械试验参数。但改变需经论证和报告。

注:用于测定机械性能的试验样品可再用于理化试验[如,分子量损失(差示扫描量热曲线变化)、分子量分布变化(用凝胶渗透色谱法)、结构分析(用扫描电子显微镜)]。不过,在测量机械性能时,样品会吸收能量,并承受单向载荷。两者都能改变材料的理化性能,因而影响机械试验后所进行的研究结果。

表 1 试验方法

形状	试验方法 ¹⁾
刚性材料	GB/T 9341(ISO 178) GB/T 1843(ISO 180) GB/T 1039(ISO 527-1 和 ISO 527-2) ISO 6721-2 GB/T 1041(ISO 604) GB/T 13096.4(ASTM D 4475)
膜、片	GB/T 2918(ISO 527-3)
纤维、纺织品	GB/T 3916(ISO 2062) YY 0167(ISO 1805) GB/T 14337(ISO 5081)
1) 我国标准给出的试验方法不一定与相应的国际标准或国外标准(括号中给出)具有等同性,也不一定适合于所有情况,因此不排除选用这些国际标准的可能性。对于特定结构(如泡沫塑料)或特定要求(如拉伸蠕变),必要时可使用其他试验方法。	

7 试验终止

降解后的样品在下列情况下终止试验:

- a) 达到了预期设定的时间;或
- b) 质量损失达到 100%或降解进行到机械试验没有意义或技术上无法进行测量;
- c) 特性粘度已达到≤0.1 dL/g。

8 试验报告

试验报告应包括以下信息:

- a) 试验材料描述,批或批号和尺寸;
- b) 试验环境;
- c) 规定温度和 pH 值随时间的偏离(如果有);
- d) 试验样品质量表述为试验初始时段继后的时段的平均百分质量损失;
- e) 特性粘度:试验初始期和各试验时段;
- f) 机械性能(如测量):初始时段和各试验时段的,包括相应的试验参数,如形变速度、夹具间距等;
- g) 目测检验,不同试验作用时段试验样品的表观变化(必要时,可用 SEM);
- h) 试验终止的理由。

附 录 A
(资料性附录)

说明

随着植入器械用可吸收聚合物的发展,有必要规定用以评价块材或器械在模拟生理环境中的行为的标准试验方法。另外,可吸收材料在原位的行为取决于材料植入所处的条件。这些条件的差异,也使得材料的行为有所差异。因此,必须要认真考虑体外试验结果的解释。另外,还要考虑体外试验与体内试验的相关性。只有最终产品在体内所进行的功能性试验才能反映出其原位实际降解行为。

附 录 NA

(资料性附录)

本标准与 ISO 13781:1997 的技术性差异及其原因

表 NA.1 给出了本标准与 ISO 13781:1997 的技术性差异及其原因一览表。

表 NA.1 本标准与 ISO 13781:1997 的技术性差异及其原因

本标准的章条编号	技术 性 差 异	原 因
2	引用了采用国际标准的我国标准,而非国际标准	这些引用标准都是用以评价降解试验前后的材料性能变化,被采用的国际标准中规定“可以使用其他试验方法”,因此标准引用了我国相应的标准。另见表 1 中的角注 1
表 1	试验方法栏中增加角注	详见表 1 中的角注 1

参 考 文 献

- [1] ISO 3146:1985 塑料——半晶状聚合物的熔化性能(熔化温度或熔化区)的测定。
[2] DIN 12448:1977 实验室纸制品——滤纸
-



YY/T 0474-2004

版权专有 侵权必究

*

书号:155066·2-15741