ICS 11.040.40
C 30

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0473—2004

外科植入物　聚交酯共聚物和共混物体外降解试验

Implants for surgery—Copolymers and blends based on polylactide—*In vitro* degradation testing

(ISO 15814:1999,MOD)

2004-03-23 发布　　2005-01-01 实施

国家食品药品监督管理局　发布

数码防伪

中华人民共和国医药
行业标准
**外科植入物 聚交酯共聚物和共混物
体外降解试验**
YY/T 0473—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.bzcbs.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
*
书号:155066·2-15727 定价 10.00 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)68533533

前　言

本标准修改采用 ISO 15814:1999《外科植入物——聚交酯共聚物和共混物——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 为资料性附录。

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归口。

本部分由山东省医疗器械产品质量检验中心起草。

本部分主要起草人:吴平、潘华先、李克芳。

外科植入物　聚交酯共聚物和共混物体外降解试验

1　范围

本标准适用于生产外科植入物用的聚交酯共聚物和(或)共混物的块材或加工材。

本标准描述了在体外降解条件下测定这些共聚物和(或)共混物化学和(或)机械性能的变化。

本标准中所规定的试验方法，用于在体外测定含有不同共聚单体(如乙交酯、三亚甲基碳酸酯、ε-己内酯)的聚交酯基的共聚物和(或)共混物的降解速度和材料特性的变化。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。

本标准的目的是在于比较和(或)评价材料或加工条件。

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　塑料悬壁梁冲击试验方法(GB/T 1843—1996，eqv ISO 180:1993)

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 6682　分析实验室用水规格和试验方法(GB/T 6682—1992，neq ISO 3696:1987)

GB/T 9341　塑料弯曲性能试验方法(GB/T 9341—2000，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 1184:1983)

GB/T 14337　合成纤维断裂强力及断裂伸长试验方法

YY 0474　外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品 体外降解试验(YY 0474—2004，ISO 13781:1997，MOD)

YY 0167—1998　非吸收性外科缝线

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 537:1989　扭转试验

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

ISO 14130:1997　纤维增强塑料复合材料——用短试片法测定表层间剪切强度

3　术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

共聚物 copolymer

由不同单体单元组成的聚合材料。

3.2

共混物 blend

由不同的聚合物充分混合在一起而组成的聚合材料。

3.3

吸收 resorption

形态变化和质量损失。

4 降解方法

4.1 总则

在降解试验开始前(零时刻),应直接测定下列试验的初始值。在各试验时段对降解样品进行试验。

4.2 试剂与仪器

4.2.1 浸泡液(磷酸盐缓冲液:Sorensen 缓冲液)

对于体外降解研究,试验样品应浸入用符合 GB/T 6682 的分析用二级水和磷酸二氢钾与磷酸氢二钠配制的 Sorensen 缓冲液(pH7.4)。

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%(体积分数)溶液 a)和 81.8%(体积分数)溶液 b)混合而成。

该溶液不应加其他成分。

用于制备该缓冲液的盐应是分析纯的且干燥至恒量。

该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。缓冲能力等于或大于计算出的最大酸度。试验样品应完全浸泡于浸泡液中。

4.2.2 惰性塑料或玻璃容器(如瓶、罐和管形瓶)

能容纳每种材料的试验样品和所需体积浸泡液至所需时间。每个容器都应密封,以防因蒸发引起的溶液损失和微生物污染。

4.2.3 恒温水浴或烘箱

任何位置都能使样品容器在规定的试验期内保持在(37±1)℃的降解温度(如气体循环的干燥箱)。

4.2.4 pH 计

用于控制 pH 值。

4.2.5 分析天平

精度为 0.1 mg。

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中缓冲溶液的 pH 值。在整个试验期内,应每四周测量至少两个容器中的 pH 值。

如果某一容器中 pH 值漂移超出了极限值,要测量所有容器的 pH 值。并用 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液调节至 pH7.4±0.3。

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。

建议对容器和浸泡液进行灭菌,以避免微生物污染。

4.4 降解试验

4.4.1 温度

试验样品应保持在(37±1)℃的生理温度。

4.4.2 试验期间

试验样品应完全浸泡于试验液中。

对于预期是短期降解的材料，在零时刻后的2、4、8、16和26周从浸泡液中取出试验样品。

对于预期是长期降解的材料，在零时刻后的6、12、26、39和52周从浸泡液中取出试验样品。

5 机械试验

5.1 总则

各样品应只用于一次机械试验。在所有试验时段内，不要搅拌溶液。为防止试验样品在夹具中滑动，要用纸巾等物仔细擦干被夹持表面。

在各试验时段应至少测试三个样品。

注：机械性能随温度而变化。非晶质或半晶质聚合物的玻璃化温度取决于材料中的水含量。试验样品的干燥可能会影响其性能，尤其是对纤维增强的材料和/或降解后的材料的干燥。

5.2 试验步骤

5.2.1 试验样品的状态调节

试验报告中应给出状态调节的类型。

类型A：将样品浸泡于温度为(37±1)℃的分析用水中60 min±3 min。在(37±1)℃水浴中进行机械试验。

类型B：将样品浸泡于缓冲溶液中60 min±3 min，从溶液中取出样品后在(22±1)℃的室温下放置10 min后进行机械试验。

5.2.2 试验时段

对于预期是短期降解的材料，至少需要7个试验时段，包括下列零时刻后2、4、8、16和26周。

对于预期是长期降解的材料，至少需要7个试验时段，包括下列零时刻后6、12、26、39和52周。

5.2.3 试验方法

模拟器械预期承受负载的条件选择试验方法，并考虑试样的形状。按表1给出的试验方法之一测定机械性能。

所用试验方法应由样品提供方规定。

被测定的试验参数应是表1所列标准中所规定、样品提供方所规定或试验室所能测定的其他参数。不管是哪种情况，应提供选择这些参数的论证和报告。

注1：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。

注2：若适用，可使用用于特殊结构(如泡沫塑料)或特殊要求(如拉伸蠕变)的其他试验方法。

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，ISO 527-2) ISO 537 GB/T 1041(ISO 604) GB/T 1450.1(ISO 14130)

表 1(续)

形状	试验方法[1)]
膜、薄片、板	GB/T 13022(ISO 1184)
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。	

6 理化试验

6.1 物质质量的损失

6.1.1 仪器

6.1.1.1 天平,经校准,能精确到样品总质量的 1%。

6.1.1.2 干燥器,装有干燥剂,如变色硅胶粒。

6.1.1.3 真空泵,能使干燥器中产生至少 5 kPa(50 mba)的真空度。

6.1.1.4 适宜的仪器,用于分离降解研究中产生的碎片,可以是惰性的滤器,或温度可调的离心机,或两者结合。这些仪器应在试验报告中明确予以描述。

6.1.2 试验样品数量

各试验时段应至少试验三个样品。每个样品应使用单独的容器。

为了进行统计学分析,每个试验时段应至少需要试验六个样品。

6.1.3 试验样品的形状和结构

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,试验样品应尽可能与预期产品的尺寸和结构相似。

6.1.4 步骤

6.1.4.1 过滤法分离样品与碎片

在室温下真空干燥过滤器至恒量,测定过滤器质量。

用已恒量的过滤器分离样品、可能产生的碎片和降解溶液。过滤可用抽吸过滤装置。用分析试验用水冲洗滤出物三次。

6.1.4.2 离心法分离样品与碎片

测定清洁干燥的离心管质量,分离前将试验样品降解液移入离心管中,闭塞试管。试管在离心机中离心,以获得坚实的碎片球团。仔细将上清液倒入一个容器中,用分析用水再混悬,再次离心。

将上清液倒入该容器,重复该步骤两次。

6.1.4.3 初始质量测定

在室温下真空干燥试验样品至恒量,测定试验样品的初始质量,精确到总质量的 1%。

6.1.4.4 降解后样品质量的测定

用少量分析用水冲洗样品,将该冲洗液加至降解溶液中。将样品和过滤或离心获得的碎片一起干燥至恒量,然后用天平称量其质量。

6.1.5 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。

用于测定质量损失的干燥样品宜再用于其他试验,如:分子量损失、差示扫描量热法(DSC)曲线变化、分子量分布变化[用凝胶渗透色谱法(GPC)]、结构分析[用扫描电子显微镜法(SEM)]。

如适用，推荐使用以下分析方法：

a) DSC，按 ISO 3146；

b) 原子吸收分光光度计(AAS)测定催化剂含量；

c) 空间排阻色谱法(SEC)、GPC 测定分子量分布变化；可用 ASTM D3536；

d) 气相色谱法(GC)测定单体含量；

e) X 射线衍射法分析结晶度和结构；

f) SEM 分析形态结构、吸收扩展、断裂机理特别是增强材料断裂机理的证实；

g) 光学活性的测定。

用于质量测定后的干燥样品可用于上述分析。

6.2 极限粘度的测定

干燥样品至恒量。按 GB/T 1632 在(25±0.1)℃的试验温度下，测定未降解材料和降解后材料的特性粘度。

溶剂应是三氯甲烷。如果共聚物或共混物不溶于三氯甲烷，则用六氟异丙醇(HFIP)。

聚合物溶液的浓度应为 0.1%，质量浓度为(50±2)mg/50 mL 溶液。

7 试验终止

降解后的样品在下列情况下终止试验：

a) 达到了预定的时间；或

b) 质量损失至少达到 50%。

当试验值小到没有意义，或技术上无法进行测量，停止机械试验。

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) 状态调节类型(见 5.2.1)；

c) 详述所用试验方法，如适宜，包括特殊性、灵敏度、测量和定量极限；

d) 试验环境；

e) 测定质量损失所用方法，包括精度和标准偏差；

f) 质量/体积比；

g) 样品状态调节和干燥方法；

h) 试验温度；

i) 试验时段；

j) 试验方案的偏离；

k) 试验终止的原因；

l) 试验结果；

1) 试验样品质量，用试验时段内平均百分损失表示；

2) 试验时段内(初始的和随后的)特性粘度；

3) 所测初始的和各试验时段的机械性能(如已测量)、试验参数(如形变速度、夹具间的距离)；

4) 不同作用时段试验样品的表观。

附 录 A
（资料性附录）
说 明

A.1 原理

加速降解试验是供试材料降解行为的筛选试验。与体内行为没有关系。

A.2 温度

试验样品应保存在(70±1)℃温度下。

A.3 试验期

至少两个浸泡期后，如 24 h 和一周，从浸泡液中取出试验样品进行试验。

附 录 NA
（资料性附录）
本标准与 ISO 15814:1999 的技术性差异及其原因

表 NA.1 给出了本标准与 ISO 15814:1999 的技术性差异及其原因一览表。

表 NA.1 本标准与 ISO 15814:1999 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。

YY/T 0473—2004

参 考 文 献

[1] ISO 3146:1985 半晶状聚合物的熔化性能(熔化温度或熔化区)的测定

[2] ASTM D 3536 液体排除气相色谱法(凝胶渗透色谱 GPC)分子量平均和分子量分布的试验方法

YY/T 0473-2004

版权专有 侵权必究

*

书号:155066·2-15727

定价: 10.00 元