776

ICS 11.040.40
C 35

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0661—2017
代替 YY/T 0661—2008

外科植入物　半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂

Standard specification for semi—Crystalline poly（lactide）polymer and copolymer resin for surgical implants

2017-09-25 发布　　2018-10-01 实施

国家食品药品监督管理总局　　发布

刮涂层 查真伪

目　　次

前言 …… Ⅲ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 2
4　材料和制造 …… 2
5　化学组成 …… 2
6　物理性质 …… 6
7　性能要求 …… 6
8　尺寸、质量和允差 …… 7
9　制样 …… 7
10　证明文件 …… 7
11　包装和包装标识 …… 8
附录A（资料性附录）　命名 …… 9
附录B（资料性附录）　原理 …… 10
附录C（规范性附录）　生物相容性 …… 12
参考文献 …… 13

前　言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 YY/T 0661—2008《外科植入物用聚(L-乳酸)树脂的标准规范》，与 YY/T 0661—2008 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

——增加了标准的适用范围(见第 1 章)；

——增加并修改了某些物理化学性能指标要求及相应的试验方法(见第 5 章、第 6 章、第 7 章)；

——增加了尺寸、质量和允差(见第 8 章)；

——增加了制样(见第 9 章)；

——增加了证明(见第 10 章)；

——增加了命名(见附录 A)和生物相容性(见附录 C)。

本标准使用重新起草法参考 ASTM F 1925-09《外科植入物　半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂》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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

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、乐普(北京)医疗器械股份有限公司、江苏百易得医疗科技有限公司。

本标准主要起草人：李沅、朱进清、郑竣译、方元、丁建忠、邹荣荣。

本标准代替了 YY/T 0661—2008。

YY/T 0661—2008 的历次版本发布情况为：

——YY/T 0661—2008。

外科植入物　半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂

1　范围

1.1　本标准适用于外科植入物用原生半结晶型聚(L-丙交酯)或聚(D-丙交酯)均聚物树脂，也适用于由L-丙交酯与其他生物可吸收单体共聚的半结晶型树脂。这些单体包括但不限于乙交酯，D-丙交酯和DL-丙交酯。本标准中的聚(L-丙交酯)或聚(D-丙交酯)均聚物和共聚物因含有足够长的丙交酯片段，所以退火后会引起其潜在结晶。此聚合物通常具有等于或超过50%的L-丙交酯的摩尔分数。本标准特别适用于全同立构丙交酯系嵌段共聚物或由总摩尔分数差值超过1.5%的D-丙交酯和L-丙交酯的复合物所合成的聚合物或共聚物。本标准包括能在30 ℃下充分溶于二氯甲烷或三氯甲烷的原生半结晶型的聚乳酸基树脂。

注：关于聚合物的命名参见附录A，原理参见附录B。

1.2　本标准不适用于乙交酯的摩尔分数大于或等于70%(质量分数为65.3%)的丙交酯-乙交酯共聚物，不适用于拥有足够大小的乙交酯片段，以提供潜在的乙交酯基结晶的丙交酯乙交酯共聚物，此共聚物需要利用氟化溶剂在室温条件下完全溶解(见ASTM F2313)；此外也不适用于无定形聚合物或由总摩尔分数差值超过1.5%的D-丙交酯和L-丙交酯的复合物所合成的共聚物(见YY/T 0510)。

1.3　本标准中，树脂的半结晶型是退火时通过差示扫描量热法测定玻璃化温度以上的结晶吸热来定义的。而其他共聚段的片段也可以在退火时结晶(例如乙交酯)，除了由丙交酯形成的结晶结构外，其他结晶结构的具体表征不在本标准范围之内。

1.4　本标准规定了外科植入物用原生半结晶型聚丙交酯基树脂的材料特性，不适用于由这些材料制造的经包装灭菌的成品植入物。任何一种材料，生产部件或器械时的加工技术(例如模塑、挤出、机加工、装配、灭菌等)均可改变其性能。因此，由树脂加工的成品，本标准中涉及的性能应使用可保证其安全和有效的试验方法进行评价。

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 1033.2　塑料　非泡沫塑料密度的测定　第2部分：密度梯度柱法

GB/T 1632.5　塑料　使用毛细管粘度计测定　聚合物稀溶液粘度　第5部分：热塑性均聚和共聚型聚酯(TP)

GB/T 6040　红外光谱分析方法通则

GB/T 6425　热分析术语

GB 11998　塑料玻璃化温度测定方法(热机械分析法)

GB/T 19466.3　塑料　差示扫描量热法(DSC)　第3部分：熔融和结晶温度及热焓的测定

GB/T 21864　聚苯乙烯的平均分子量和分子量分布的检测标准方法　高效体积排阻色谱法

YY/T 0510　外科植入物用无定形聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂

ISO 11357（所有部分） 塑料 差示扫描量热法（DSC）[Plastics—Differential scanning calorimetry (DSC)]

中华人民共和国药典

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

原生聚合物 virgin polymer

不经过任何加工或者制造成医疗器械之前的、由其单体合成的初始态聚合物。

4 材料和制造

4.1 所有原单体组分和与单体或树脂产物接触的其他材料，应具备适于制造可植入医疗产品的要求。此要求包括充分控制可能影响植入状态下的细胞反应或降解终产物毒性的颗粒和其他潜在污染物。

4.2 所有聚合物加工（包括单体处理、合成、造粒/研磨和所有后续工艺）应在适于用此树脂制造可植入医疗产品的条件下进行。

5 化学组成

5.1 组成

本标准所述的半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物，由含足够长的链段而会引发结晶的 D-丙交酯或 L-丙交酯组成。本标准所述的共聚物具有可变的共聚率，由具有可结晶链段长度的 D-丙交酯和/或 L-丙交酯与乙交酯或者其他单体组成，而且乙交酯的摩尔分数低于 70%（质量分数低于 65.3%）。为了保证这种组成以及达到预期性能，应进行下面的测试。

5.2 化学鉴定

5.2.1 原生聚合物的定性分析

原生聚合物可通过红外光谱，^{1}H-NMR 谱或^{13}C-NMR 谱进行定性分析。

5.2.2 红外光谱鉴定

5.2.2.1 通过与对应的红外参考图谱中特定波长位置出现的主要吸收带对照，可对半结晶丙交酯均聚物或丙交酯基共聚物进行定性分析。红外光谱分析按 GB/T 6040 中描述的步骤进行。图 1 是 L-PLA 均聚物的典型的红外透射参考光谱。虽然丙交酯基共聚物随着共聚率变化会出现特定的光谱，但是这种分析方法灵敏度较低不能实现对共聚率的定量分析，这点在 7.1.2 中进行了详细说明。

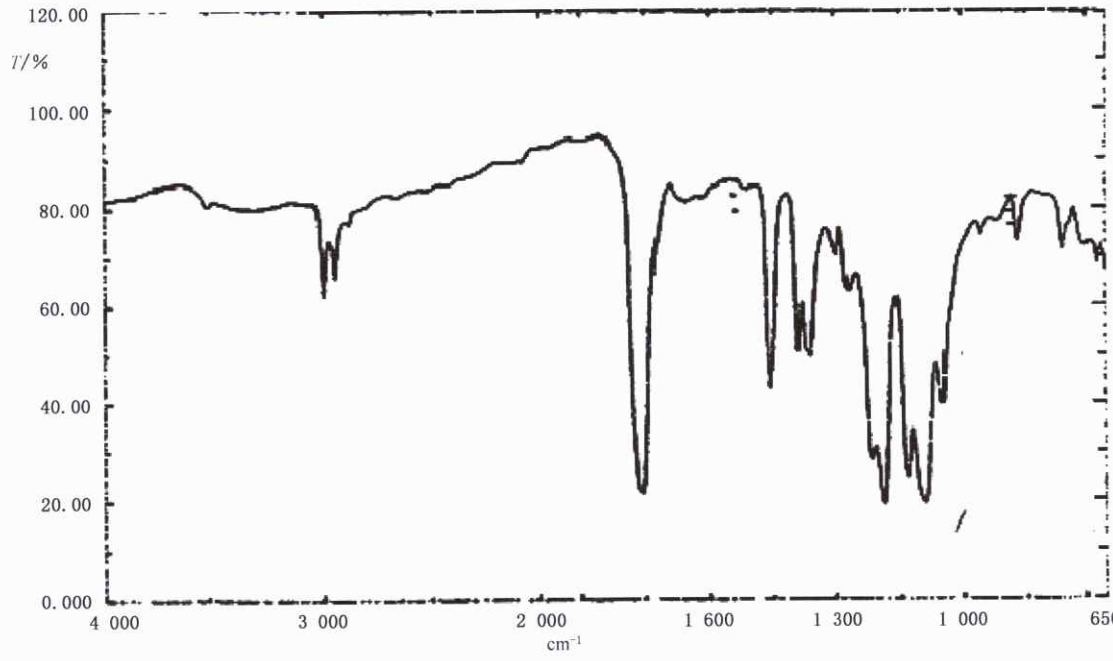

图 1　聚(L-丙交酯)树脂的红外光谱图

5.2.2.2　附加或可变谱带可以表明样品的结晶度，或者已知和未知的杂质，包括残留的单体、溶剂和催化剂(见表 1 中的限量)。

表 1　原生半结晶型聚丙交酯均聚物和聚丙交酯基共聚物树脂的物理化学性能要求

分析物	单体残留/%	溶剂残留/(μg/g)	单个溶剂残留量适用的 ICH 极限值/(μg/g)	水分残留(可选)/%	重金属含量(以铅计)/(μg/g)	催化剂残留(可选)/(μg/g)	共聚率/%	比旋光度/(°)
要求	≤2.0[a](质量分数)	<1 000	报告所有使用的溶剂	≤0.5(质量分数)[b]	≤10(除去 Sn 以外的)	Sn 含量≤150	目标值±3(摩尔分数)	155°～160°(－为 L-丙交酯；＋为 D-丙交酯)；根据共聚物比率计算见 5.3

[a] 如果需方认为可以接受，则最高可以到 3.0%(见 5.5.1)。

[b] 使用一种供方和需方都认可的水分检测方法。

5.2.2.3　由于红外光谱无法区分不同的丙交酯的立体异构体[即，聚(L-丙交酯)与聚(D-丙交酯)]，因此在这里它仅作为识别半结晶型聚丙交酯基聚合物或共聚物的非立体定向的聚乳酸成分的手段。

5.2.3　氢核磁共振(^{1}H-NMR)鉴定

5.2.3.1　通过样品溶解、^{1}H-NMR 谱检测以及对照参考谱可以对半结晶聚乳酸均聚物或聚乳酸基共聚物进行定性分析。样品溶解在氘代三氯甲烷、氘代二氯甲烷或者其他能够充分溶解样品而不会产生干扰谱带的去质子化的溶剂中。分析参考 ASTM E386 中的描述进行。图 2 中所示为 L-PLA 均聚物的典型的氢核磁共振参考谱(标有残留的丙交酯单体峰)。

5.2.3.2　附加谱带可以表征已知或未知的杂质，包括残留的单体、溶剂和催化剂(见表 1)。

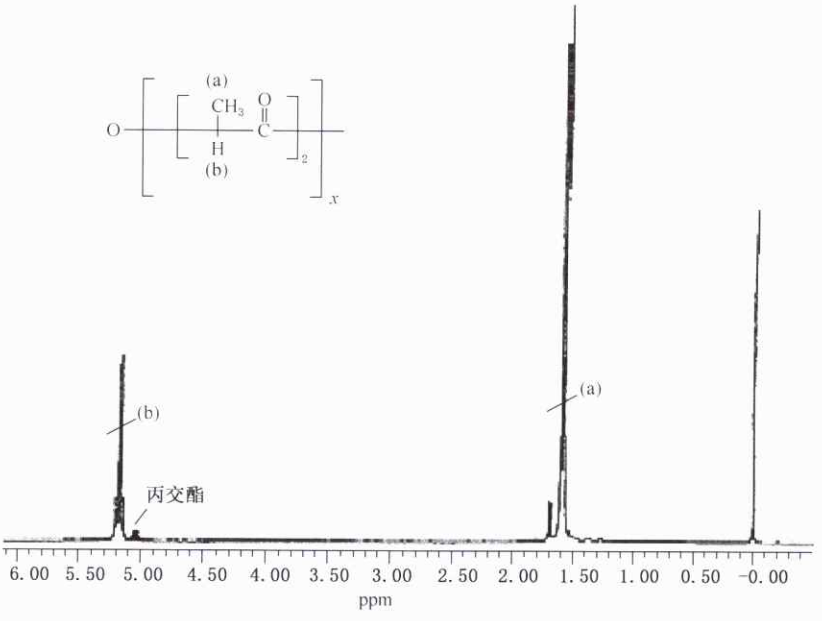

图 2　聚(L-丙交酯)树脂的^{1}H-NMR 光谱

5.2.4　碳-13 核磁共振(^{13}C-NMR)鉴定

5.2.4.1　通过^{13}C-NMR 谱以及利用对应的参考谱可以对半结晶型聚丙交酯均聚物或聚丙交酯基共聚物进行固态核磁定性分析。分析参考 ASTM E386 中的描述进行。

5.2.4.2　附加谱带可以表明已知或未知的杂质,包括残留的溶剂和催化剂(见表 1)。

5.3　比旋光度

5.3.1　原生聚(L-丙交酯)或聚(D-丙交酯)均聚物在三氯甲烷或二氯甲烷中分别具有−155°～−160°和+155°～+160°的比旋光度,检测温度为 20 ℃,检测方法为旋光测定法,参考《中华人民共和国药典》中描述的旋光检测法。聚(L-丙交酯:D-丙交酯)的嵌段共聚物具有与共聚率成比例降低的比旋光度。本标准涉及的树脂的比旋光度大于或等于 2.5。比旋光度小于 2.5 的聚合物则属于标准 YY/T 0510 中的无定型聚合物。

5.4　摩尔质量

5.4.1　原生聚合物的摩尔质量可以通过稀溶液的特性黏度(*IV*)来表征。除了特性黏度外,重均摩尔质量和摩尔质量分布可以依照测试方法 ASTM D3536 或 GB/T 21864 通过凝胶渗透色谱法(GPC)进行测定,使用三氯甲烷、二氯甲烷或者六氟异丙醇作为溶剂并选择适当的校准标准。

注:摩尔质量校准标准(例如,聚苯乙烯或聚甲基丙烯酸甲酯)仅仅提供了相对值,不能与一种丙交酯基聚合物的摩尔质量的绝对测量混淆。

5.4.2　按 GB/T 1632.5、ASTM D2857 和 ASTM D4603 描述的步骤测定聚合物的特性黏度,溶剂优先选择三氯甲烷,温度为 30 ℃。如果采用设备控制温度,那么允许在较低的温度 25 ℃下进行检测,但是在出具的报告中要给出利用外推法得到的 30 ℃时当量浓度的结果。如果受共聚率影响,样品没有完全溶解在三氯甲烷中,可以选择二氯甲烷或者六氟异丙醇作为溶剂。需要注意的是,没有完全溶解的样品,溶液中析出的沉淀或者凝胶的形成,将使得观测的下落时间产生变化。

注:每一种样品的特性黏度测试的持续时间应该最小化,以减少因溶剂的蒸发损失而导致的树脂浓度改变的风险。

5.4.3 特性黏度按照式(1)进行计算。

$$IV=\frac{\ln(t/t_0)V}{w}\text{ 或 }IV=\frac{\ln(t/t_0)}{C} \qquad \cdots\cdots(1)$$

式中：

IV ——特性黏度(温度 30 ℃)，单位为分升每克(dL/g)；

t ——稀溶液流出时间，单位为秒(s)；

t_0 ——溶剂流出时间，单位为秒(s)；

V ——稀释体积，单位分升(dL)(注：1 dL=100 mL)；

w ——稀释的聚合物质量，单位为克(g)；

C ——稀溶液的质量浓度，单位为克每分升(g/dL)。

5.4.4 树脂质量浓度应小于等于 0.5%。当给出结果报告时，应注明采用的溶剂、分析物浓度和分析温度。

5.5 单体残留

5.5.1 原生聚合物中总的单体残留含量按质量分数应不大于 2.0%。如果需方认为对于最终的应用是合适的，那么单体残留含量最高达到 3%也是可以接受的。换言之，需方也可能要求单体含量远小于 2%以达到过程和/或最终用途的要求(见附录 C)。

5.5.2 通过气相色谱、HPLC(高效液相色谱)、^{1}H-NMR 谱或者供方和需方都认可的其他适当灵敏度的分析方法测定单体残留的质量分数。

5.6 溶剂残留

5.6.1 对用于树脂制备和提纯过程的任何溶剂都要测定其残留水平，测试方法为气相色谱或其他供方和需方都认可的合适的方法。特殊溶剂允许的残留量是毒性的反映，其最大的允许限度应与 ICH Q3C(R3)一致。所选择分析方法的检测限应确保符合人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)指南，被测残留物和应用的浓度限值应在报告中标明。采用的溶剂如果没有在 ICH 指南中列出，那么在报告的限量位置应标明“没有在 ICH 指南中列出”。

5.6.2 为了使溶剂潜在的毒性作用降到最低，累计的溶剂残留总量的极限是 1 000 μg/g(参见表 1 中的限量)。当采用单个溶剂体系时限度要符合 ICH Q3C 质量指南，当采用多个溶剂体系时极限要小于 1 000 μg/g (不考虑单个溶剂的毒性)。

5.7 重金属

5.7.1 按《中华人民共和国药典》中的方法测定重金属残留。

5.7.2 重金属一般涉及到镉(Cd)、铜(Cu)、汞(Hg)和铅(Pb)二价阳离子，锑(Sb)、砷(As)和铋(Bi)三价阳离子，以及微酸性环境下与硫化物形成络合物的四价锡(Sn^{4+})。虽然二价锡(Sn^{2+})也可以形成二价锡硫化物从而可能影响测试结果，但是倘若通过可选择的测试方法检测出剩余重金属元素的累计铅(Pb)等价总量(见附录 B.5 中的讨论和计算)小于 10 μg/g[以铅(Pb)计]，那么通过相同的可选择的分析方法确定的由四价锡和二价锡造成的过多的量可以忽略。

5.8 催化剂残留(可选)

通过原子吸收/发射(AA)光谱或电感耦合等离子(ICP)光谱测定残留锡(Sn)和上述列出的每一个重金属元素的总量。如果除了锡之外应用了另一种催化剂，采用适当的方法进行检测并给出

残留物报告。

注：化学性质和残留的催化剂的数量能在很大程度上影响热加工过程中的植入物的生物相容性和聚合物的降解。由于树脂的供方能向需方提供有关添加的催化剂的化学性质和数量的精确的资料，因而此处列举的残留催化剂的直接测试是可选的。

5.9 水残留(可选)

采用供方和需方都认可的分析方法，确定树脂中水残留的重量含量不大于0.5%。适合的方法(但是不限于这些方法)包括重量分析法和Karl Fisher滴定法，前提是采用的样品量足够大以确保检出限不大于0.5%。

注：残留的水(湿度)对在热加工过程中聚合物的降解有着重要的影响。然而，由于本标准涉及的聚合物可以被用于很多种不同的过程中(有些过程可以进行湿度控制，而有些则不能)，因而树脂的水分含量对特定的买家而言可以是重要的，也可以不重要。因此，本标准不包含对水分含量的要求，而且对残留的水的直接测试作为一种可选被列在此处。

6 物理性质

6.1 密度(可选)

按照试验方法GB/T 1033.2或其他适当的方法测定树脂密度。

6.2 热学/结晶性质(可选)

6.2.1 玻璃化转变温度，熔融温度和结晶度可能影响半结晶型聚合物制成品(例如由聚丙交酯制备而来的制成品)的最终的机械性能。测量基体树脂内部热力学性能可以用于保证成品力学性能的一致性和确定批间差。

6.2.2 目前还没有用于聚丙交酯基树脂DSC评估的特定标准方法。适合于聚丙交酯树脂的玻璃化转变，熔融温度和结晶度的DSC测试的方法见GB/T 19466.3、ASTM D3418、GB 11998，术语见GB/T 6425、ASTM E473和ASTM E1142以及操作规程见ASTM E967和ASTM E968。其他相关标准包括ISO 11357系列中的一个或多个部分。选择一种供方和需方都认可的特定测试结晶度的方法。结晶度，由熔化热(也被称为熔融焓)峰来定量确定，应该优先使用焦耳每克(J/g)的单位进行表述。倘若测试报告和相关的树脂规范对结晶度为100%的PLA提供了明确的引用，得到的结果也可能用结晶度的百分比(%)来表述。

示例1：Fischer等报道结晶度为100%的L-PLA为93 J/g。

示例2：Hu等报道结晶度为100%的L-PLA为94 J/g。

示例3：Sawai等报道PLA在三种不同的形态下的结晶度。100%结晶度的α-晶型为99 J/g；β-晶型为124 J/g；立构复合结构(sc-晶型)则为155 J/g。

注：结晶度也可能由广角X射线衍射(WAXS)确定。

7 性能要求

7.1 鉴别要求

7.1.1 半结晶聚丙交酯均聚物或丙交酯基共聚物应通过红外光谱，^{1}H-NMR谱或^{13}C-NMR谱鉴定，其主要吸收谱带只出现在对应的参考谱的波长/化学位移范围。

7.1.2 聚丙交酯与所有非丙交酯基共聚物的组分的共聚率应通过能从残留单体中区分聚合物组分的^{1}H-NMR 谱，或其他具有一定分辨率的、特异性好的灵敏的分析方法鉴别。每种相应的聚合物成分的摩尔分数比率偏离目标值应在±3%以内。同样的，^{1}H-NMR 谱也可用于 7.1.1 的鉴定。

注：NMR 不能区分 L-丙交酯与外消旋丙交酯立体异构体。

7.1.3 一种半结晶丙交酯基共聚物中 L-丙交酯与 DL-丙交酯的比率应该使用比旋光度(见 5.3)来确定。DL-聚丙交酯能与目标共聚率成比例降低比旋光度。如果与非丙交酯基成分共聚，得到的比旋光度将与由 7.1.2 中描述的 NMR 法获得的结果综合，从而得到一个总的共聚率。在任何情况下，每种相应的聚合物成分的摩尔分数比率偏离目标值应在±3%以内。

7.2 摩尔质量要求

树脂的制成品应符合供方和需方之间商定的特定摩尔质量要求，其摩尔质量由特性黏度进行测定。摩尔质量分布的可选标准也可指定和商定，其测定方法为上文所述的 GPC(凝胶渗透色谱法)方法。

7.3 理化性能要求

用上述方法所确定的原生聚合物应具有的理化性能见表 1。

8 尺寸、质量和允差

树脂制成品可以根据供方和需方之间的商定，以球状、粒状、粉末、片状或其他合适的形状提供。

9 制样

适用本标准的原生聚合物，每批均需依照本标准进行测定。制样尺寸和过程遵循 ASTM E1994 操作或者一种同等的标准指南。

10 证明文件

对于每一批样品的承诺证明书或分析证明书，至少包含以下资料：

a) 供方信息(包括地址和联系电话)；
b) 树脂批号；
c) 认证日期(如果适用，包括采购方规范)；
d) 聚合物的化学描述(包括立体异构组成，并在适当时由指定的质量或摩尔比来标明该共聚物的共聚率)；
e) 可用的 CAS 注册号；
f) 实验测定的共聚率(如果是共聚物)，用质量或摩尔比来说明其共聚率；
g) 特性黏度(用 dL/g 表示；标明溶剂、温度和溶液中分析物的浓度)；如果需方需要了解特性黏度，而且如果在 25 ℃时特性黏度有实际实验值，那么在 30 ℃的推断值也应该进行说明；
h) 单体残留含量(合计质量%)；
i) 重金属(在适用的限量规定范围内达标或不达标)；
j) 残留溶剂，如果有残留溶剂，用 ICH 标明浓度极限值。

11 包装和包装标识

包装和包装标识包括：

a) 包装材料应当能有效防水；

b) 每一个独立包装应有一个标签，包含以下信息：

1) 供方信息；

2) 聚合物的化学描述(包括在适当时由指定的质量或摩尔比来标明该共聚物的共聚率)；

3) 树脂批号；

4) 净重；

5) 特性黏度(用 dL/g 表示)；

6) 最终包装日期。

附 录 A
（资料性附录）
命 名

A.1 聚乙交酯也称作聚乙醇酸，通常缩写为 PGA，聚丙交酯也称作聚乳酸，通常缩写为 PLA，根据各自降解的水解副产物，这些聚合物通常被称作 PGA、PLA 和 PLA:PGA 树脂。PLA 没有立体异构特异性，因此同时包括无规立构/间规的 DL-丙交酯基聚合物和共聚物，以及全同立构的 D-PLA 和 L-PLA 部分，它们都有潜在的结晶性。基于包含立体异构特异性的乳酸的首字母缩略语如下：聚(L-乳酸)，也称作聚(L-丙交酯)，缩写为 PLLA；聚(D-乳酸)，也称为聚(D-丙交酯)，缩写为 PDLA；聚(DL-乳酸)，也称为聚(DL-丙交酯)，缩写为 PDLLA。PGA 不含有手性碳，因此，没有需要鉴定的立体异构式(对映结构体)。PLA 重复单元含有手性碳，因此有两个立体异构形式，需要鉴别。由于乳酸酯，即乳酸的共轭碱，能通过糖(比如葡萄糖，果糖和蔗糖)的无氧糖酵解产生，因此它的立体异构描述遵循 Emil Fisher 在 1891 年为碳水化合物制定的 D 和 L 体系。这个体系指定一种单糖作为 D- 或 L-(用大写字母)，是建立在它的数值最高的手性碳与 D-甘油醛[也叫(R)-甘油醛]或者 L-甘油醛[也叫(S)-甘油醛]构型匹配的基础之上的。这两个对映体的消旋(体积摩尔浓度相等)混合物通常缩写为 D,L，也可用(±)或 R,S 表示。因此，在医用制品业及其文献中，乳酸酯通常缩写为 L-PLA 或 D,L-PLA。另外要说明的是，D 和 L 命名体系表达绝对的构型，这与左旋的和右旋的这两个术语是不同的。其平面旋转偏振光位于左侧的是左旋对映体，常缩写为 L，也可用(−)表示。其平面旋转偏振光位于右侧的为右旋对映体，常缩写为 D，也可用(+)表示。

A.2 无定形聚乳酸可以用两种明显不同的方法合成，每一种方法取决于所选的单体来源。一种合成消旋聚乳酸和共聚物的方法是使用内消旋丙交酯单体，内消旋丙交酯单体是一个单一的包含 D 和 L 对映体的乳酸二聚体。另一种方法是用体积摩尔浓度相等的右旋丙交酯和左旋丙交酯对映单体进行聚合得到 D,L-PLA 聚合物和共聚物。使用内消旋丙交酯单体合成无规聚合物要确保对映结构体充分混合，避免 L-丙交酯或 D-丙交酯链过长，以防止任何可能的结晶。如果累积单体和共聚物的充分混合可产生同样的能防止结晶的对映体短链，那么通过右旋丙交酯和左旋丙交酯对映结构体的消旋混合物合成的间同(立构)聚乳酸可能是无定形的。在与乙交酯的共聚反应中，适当的混合也很重要，能确保链段长度足够短，以防止从溶剂中或熔融冷却过程中产生 PGA 的结晶。

附 录 B
（资料性附录）
原 理

B.1 本标准专为半结晶型 PLA 基树脂编写，不适用于由 PLA 或 PLA：PGA 制成的产品（例如：测试样品或器械）。由半结晶型 PLA 基树脂制成的产品性能，如机械性能，依赖于制造过程中的加工条件，不在本标准的规定范围之内。因此，本标准的性能只适用于半结晶型 PLA 基树脂，不适用于其制品。第 2 部分（规范性引用文件）列出了若干可应用的标准，可以测定由这些树脂制成的器械和测试样品的性能。

B.2 半结晶型 PLA 基树脂可由一些不同分子量范围及分子量分布的聚乙交酯和聚丙交酯合成。每一个体系均具有由分子量决定的特性。因此本标准不对具体的物理、机械和热性能（如：玻璃化转变温度、熔融温度和拉伸性能）进行规定。

B.3 如有要求，多数半结晶型 PLA 基树脂的供应商会提供生物负荷或热原或二者的分析报告。生物负荷是测量每克树脂材料含活细胞菌落数（需氧菌、厌氧菌和孢子细胞数）。通过鲎试剂法测量细菌内毒素的存在来确定热原含量（见第 2 章）。树脂暴露于非灭菌环境中可能会严重影响这些性能，所以这些性能在材料标准中不做要求。

可吸收植入物材料中无其他微粒是理想状态。但在实际加工条件下，外来微粒必将有一定程度的存在。微粒数量可以使用不同的手段来量化，如利用中华人民共和国药典“不溶性微粒检查法”。遗憾的是，到目前为止，仍没有关于树脂材料外来微粒水平或其对树脂性质影响的文献出版。将来，当有关此参数的信息通过一些方法得以发展时，例如选择不同来源的商业渠道的 PLA 基树脂反复使用本标准，才可能确定此类规范。

B.4 以已知的标准作为对照的化学鉴定（根据 5.2 和 7.1.2），需要红外或核磁共振分析。这两种分析方法对样品的有机组成提供了主要的化学表征。这种主要的表征方法的利用便于识别未达标聚合物（包括不正确的共聚率）或含有一定量的非特异性有机污染的达标的聚合物。倘若灵敏度能满足规范要求，分辨率和专一性都足以区别残余单体，替代的分析方法可能被用于具体量化共聚率。

B.5 《中华人民共和国药典》中的方法“重金属”是一种使用硫化物（S^{2-}）阴离子与多种阳离子金属进行络合的极限测试方法，此方法是与适当的已知浓度的铅标准溶液比色。由于二价铅是用于硫化物络合量化的特定阳离子，所以与其他金属离子络合造成的显色可与相同的铅标准溶液直接比较。由于药典规定的测试条件针对的是对硫化物显色敏感的阳离子，因此对硫化物显示不敏感的非铅阳离子不适用。然而，如果非铅金属浓度需单独测定，那么铅当量浓度的校正是必须的，在通常情况下应用 AA 或 ICP（原子吸收或电感耦合等离子体）技术进行校正。

B.5.1 假设所列的阳离子同二价铅离子与硫化物络合产生变色的能力相当，可利用式（B.1）校准树脂样品中重金属浓度，以消除不同的原子质量和氧化态的影响：

$$\text{铅的含量}(\mu g/g) = \text{样品中金属含量}(mg/kg) \times \frac{\text{铅原子质量}}{\text{金属原子质量}} \times \frac{\text{金属正电荷}}{\text{铅二价正电荷}} \quad \cdots\cdots (B.1)$$

B.5.2 表 B.1 是利用式（B.1）计算出列在 5.7.2 中的重金属络合物中每个阳离子对应的铅当量。

表 B.1　计算出的重金属铅(Pb)当量浓度

金属	元素符号	金属硫化物氧化态 (正电荷)	元素摩尔质量/(g/mol)	铅当量/ (μg/g)
锑	Sb	3	121.75	2.6
砷	As	3	74.9	4.1
铋	Bi	3	209.0	1.5
镉	Cd	2	112.4	1.8
铜	Cu	2	63.6	3.3
汞	Hg	2	200.6	1.0
铅	Pb	2	207.2	1.0

附 录 C
（规范性附录）
生物相容性

C.1 由于残留的单体或者正常的水解降解过程可能造成局部酸性增加，所以这些材料是否适合作为人体植入物，将取决于植入的形式和具体的临床应用。例如，关于植入的比表面积，同样水平的残留单体适用于编织型缝合线、开放的多孔结构或者用于灌注剂量大的软组织阻隔性薄膜，但可能不适合于固定骨骼位点的器械。适于特定部位的生物学评价，可以使用 GB/T 16886 中推荐的方法。

C.2 目前无已知的植入物材料表现出对人体完全无副作用。但长期的临床应用经验表明：参照本标准规定的成分和组成的材料，如果应用适当，可预期其在体内的生物学反应在一个可接受的水平。

参 考 文 献

[1] GB/T 16886(所有部分) 医疗器械生物学评价

[2] ASTM D2857, Practice for dilute solution viscosity of polymers

[3] ASTM D3418, Test method for transition temperatures and enthalpies of fusion and crystallization of polymers by differential scanning calorimetry

[4] ASTM D3536, Test method for molecular weight averages and molecular weight distribution of polystyrene by liquid exclusion chromatography (gel permeation chromatography—GPC)

[5] ASTM D4603, Test method for determining inherent viscosity of poly(ethylene terephthalate) (PET) by glass capillary viscometer

[6] ASTM E386, Practice for data presentation relating to high—Resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy

[7] ASTM E473, Terminology relating to thermal analysis and rheology

[8] ASTM E967, Test method for temperature calibration of differential scanning calorimeters and differential thermal analyzers

[9] ASTM E968, Practice for heat flow calibration of differential scanning calorimeters

[10] ASTM E1142, Terminology relating to thermophysical properties

[11] ASTM E1994, Practice for use of process oriented AOQL and LTPD sampling plans

[12] ASTM F2313, Specification for poly(glycolide) and poly(glycolideco-lactide) resins for surgical implants with mole fractions greater than or equal to 70% glycolide

[13] ICH Q3C(R3), International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Quality guideline: Impurities: Residual solvents

中华人民共和国医药
行业标准
外科植入物 半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂
YY/T 0661—2017
*
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 1.25 字数 30 千字
2017年11月第一版 2017年11月第一次印刷
*
书号:155066·2-32567 定价 26.00 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 0661-2017