

ICS 11.120.20
CCS C 35

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0035—2023

熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃原料

Melt derived borosilicate bioactive glass raw materials

2023 - 04 - 24 发布

2023 - 10 - 01 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	1
5 技术要求	2
6 试验方法	3
7 标志、包装、运输、贮存、质量保证期	3
附录 A（规范性） 熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃体外矿化测试方法	5
参考文献	8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

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专利的责任。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：同济大学、中国科学院深圳先进技术研究院、大博医疗科技股份有限公司、深圳市中科海世御生物科技有限公司。

本文件主要起草人：王德平、潘浩波、崔旭、曾达。

引 言

目前国际范围内硼硅酸盐生物活性玻璃基骨修复材料与敷料已经应用于骨与创面相关疾病的临床治疗。而国内尚未有硼硅酸盐生物活性玻璃基医疗器械的临床应用。为促进国内相关产业的发展,本标准规定了基于熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃原料的技术要求、性能试验方法、标志、包装、运输和贮存等详细要求,以期扎实推动硼硅酸盐生物活性玻璃基骨修复材料作为医疗器械产业化的重要领域得到更好、更快的发展。

熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃原料

1 范围

本文件规定了熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃原料的技术要求、试验方法、标志、包装、运输、贮存、质量保证期

本文件适用于采用熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃原料。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 6040 红外光谱分析方法通则

GB/T 9740 化学试剂 蒸发残渣测定通用方法

JY/T 0584 扫描电子显微镜分析方法通则

中华人民共和国药典（2020年版四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

熔融法硼硅酸盐生物活性玻璃 melt derived borosilicate bioactive glasses; MBSG

采用高温熔融法制备的一类具有良好生物相容性和生物活性的无机非晶态硼硅酸盐基生物医用材料。

3.2

体外羟基磷灰石形成能力 apatite-formation ability in vitro

材料在体外矿化液中溶出的钙、磷等无机离子在没有生物调控的情况下通过化学反应在材料表面形成难溶性磷酸盐的过程。

3.3

体外矿化 mineralization in vitro

材料在体外矿化液中溶出的钙、磷等无机离子在没有生物调控的情况下通过化学反应在材料表面形成难溶性盐的过程。

3.4

体外矿化液 in vitro mineralization solution

人为配置用于检测生物材料体外矿化性能的缓冲溶液。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

FTIR: 傅里叶变换红外 (Fourier Transform Infrared)

HCA: 碳酸化羟基磷灰石 (carbonate-substituted HA)

JCPDS: 粉末衍射标准联合委员会 (Joint Committee on Powder Diffraction Standards)

PBS: 磷酸盐缓冲溶液 (Phosphate Buffered Solution)

SBF: 模拟体液 (Simulated Body Fluid)

Tris-HCl: 三(羟甲基)氨基甲烷-盐酸盐

XRD: X射线衍射 (X-Ray Diffraction)

5 技术要求

5.1 外观

白色粉末或颗粒, 应无肉眼可见杂质。

5.2 化学组成

熔融法制备的生物活性玻璃应以 $R_2O-MO-B_2O_3-SiO_2-P_2O_5$ 五元系统为主。其中 R_2O 为Na或K的一种或多种, M为Ca、Mg、Zn的一种或多种。 SiO_2 含量范围为7.05 wt%~54.51 wt%, B_2O_3 含量范围为8.20 wt%~57.75 wt%, 作为硼硅酸盐生物活性玻璃网络外体的 R_2O 含量应控制在1.51 wt%~30.28 wt%, MO含量则应控制在7.04 wt%~41.66 wt%, P_2O_5 含量应不高于38.11 wt%。在此基础上可以添加其他元素以改善材料的力学及生物学性能。

5.3 XRD 分析

在X射线衍射图谱中, 以弥散性较强的衍射峰为主, 其衍射峰在 $20^\circ \sim 35^\circ$, 峰宽较宽, 具有无机非晶态材料的典型特征。

5.4 FTIR 分析

在傅立叶红外吸收光谱分析中, 硼硅酸盐生物活性玻璃在 $540 \text{ cm}^{-1} \sim 440 \text{ cm}^{-1}$ 有特征性Si-O-Si弯曲振动吸收峰, $800 \text{ cm}^{-1} \sim 600 \text{ cm}^{-1}$ 处有B-O弯曲振动吸收峰, $1100 \text{ cm}^{-1} \sim 900 \text{ cm}^{-1}$ 处有P-O、B-O、Si-O的伸缩振动吸收峰, 此外, 可以在 $1260 \text{ cm}^{-1} \sim 1050 \text{ cm}^{-1}$ 处有C-O伸缩振动吸收峰, 或在 $1600 \text{ cm}^{-1} \sim 1300 \text{ cm}^{-1}$ 处有 $[BO_3]$ 三配位的不对称伸缩振动吸收峰。

5.5 重金属含量限值

重金属含量限值应符合表1规定。

表1 重金属含量限值

单位为微克每克

重金属元素名称	砷 (As)	镉 (Cd)	汞 (Hg)	铅 (Pb)	重金属总含量 (以Pb计)
含量	≤ 3	≤ 5	≤ 5	≤ 30	≤ 50

5.6 体外羟基磷灰石形成能力

在体外羟基磷灰石形成能力实验中, 将测试的样品放置于体外矿化液, 如磷酸氢二钾溶液、磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 或模拟体液 (SBF) 中, 在 37°C 下浸泡48 h后, 应在样品的表面有碳酸羟基磷灰石 (HCA) 生成, 随着浸泡时间延长, 样品的表面HCA生成量逐渐增多。尤其在体外矿化液中浸泡一定时间后, 样

品的FTIR光谱将发生一定的变化，其中以代表P-O弯曲振动的 $610\text{ cm}^{-1}\sim 600\text{ cm}^{-1}$ 和 $560\text{ cm}^{-1}\sim 550\text{ cm}^{-1}$ 处的双振动吸收峰出现最具有标志性。随着浸泡时间增加，HCA层厚度逐渐增大，此双峰高度也逐渐增加。同时代表B-O弯曲振动的 $800\text{ cm}^{-1}\sim 600\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰， $[\text{BO}_3]$ 三配位不对称伸缩振动的 $1\ 600\text{ cm}^{-1}\sim 1\ 300\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰，以及Si-O弯曲振动的 $540\text{ cm}^{-1}\sim 440\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰高度下降，表示原始样品的表面被HCA所覆盖。这些标志性特征峰高度的变化可以作为判断样品具有生物活性的基本依据。

5.7 含水量

含水量应不超过3%。

5.8 微生物限度

微生物计数总数应不大于100 CFU/g。

6 试验方法

6.1 外观

将样品置于白色器皿中，在光线明亮处目测观察。

6.2 化学组成

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则0411电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定。

6.3 XRD 分析

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则0451X射线衍射法进行测定。

6.4 FTIR 分析

按B/T 6040进行测定。

6.5 重金属含量限值

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则0411电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定。

6.6 体外羟基磷灰石形成能力

按附录A进行测定。

6.7 含水量

按GB/T 9740进行测定。

6.8 微生物限度

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则1105、1106进行测定。

7 标志、包装、运输、贮存、质量保证期

7.1 标志

产品包装物上应有生产厂的名称、地址和商标、产品名称、型号、批号、净重、生产日期、有效期等标志。

7.2 包装

7.2.1 产品应包装在密封的容器中，谨防受潮。容器材料应无毒，不污染和影响产品性能，包装容器还应具有正常搬运或贮存期间不损坏，不破裂的性能。

7.2.2 各层包装上标志应齐全，外包装上应注明防潮、远离有害物质等字样或标志。

7.2.3 每一包装应附检验合格证和使用说明书，使用说明书按国家有关规定编写。至少应包含产品的用途、产品的性能、产品使用注意事项。

7.3 运输、贮存

7.3.1 输时应合理装卸，小心轻放。

7.3.2 产品应贮存于清洁、干燥、无有害物质的室内。

7.4 质量保证期

产品在规定的条件下贮存，有效期为3年。

附录 A

(规范性)

熔融法制备的硼硅酸盐生物活性玻璃体外矿化测试方法

A.1 实验试剂和测试器具

A.1.1 实验试剂

A.1.1.1 NaCl、NaHCO₃、KCl、K₂HPO₄·3H₂O、MgCl₂·6H₂O、盐酸溶液(1 mol/L)、CaCl₂、Na₂SO₄、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)、去离子水。

A.1.1.2 所用原料应达到分析纯标准,应是合格供应厂家生产的合格材料,应有检验合格证和原料杂质含量分析报告。

A.1.2 测试器具

A.1.2.1 集热式磁力搅拌器。

A.1.2.2 pH计。

A.1.2.3 电子分析天平:精度0.001 g。

A.1.2.4 烧杯:2 L。

A.1.2.5 量筒:50 mL、1 L。

A.1.2.6 容量瓶:1 L。

A.1.2.7 聚四氟乙烯瓶:1 L。

A.2 两种常用的体外矿化液的配制

A.2.1 Tris-HCl缓冲液

A.2.1.1 试剂

Tris-HCl缓冲液配制所需试剂如下:

——去离子水:700 mL;

——Tris:6.00±0.50 g;

——盐酸溶液(1 mol/L):35 mL。

A.2.1.2 配制步骤

Tris-HCl缓冲液按以下步骤进行配制:

a) 在搅拌状态下将35 mL 1 mol/L的盐酸溶液加入到700 mL去离子水中;

b) 缓慢加入Tris,使其pH不超过7.45,并调节pH值为7.40;

c) 将调整好pH的溶液定容至1 000 mL,并转移至聚四氟乙烯瓶中,置于4℃冰箱冷藏备用。

A.2.1.3 注意事项

使用时,应检查并保证Tris-HCl溶液处于澄清状态,若浑浊则不应使用,应重新配制,并且使用有效期为30 d。

A.2.2 SBF

A.2.2.1 试剂

配制模拟体液所需试剂及用量见表A. 1。

表A. 1 配制模拟体液所需试剂及用量

加入次序	试剂	加入量
1	NaCl	8.035 g
2	NaHCO ₃	0.355 g
3	KCl	0.225 g
4	K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O	0.231 g
5	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.311 g
6	1 mol/L盐酸溶液	39 mL
7	CaCl ₂	0.292 g
8	Na ₂ SO ₄	0.072 g
9	Tris	6.118 g
10	1 mol/L盐酸溶液	0 mL~5 mL

A. 2. 2. 2 配置步骤

SBF按以下步骤进行配制：

- 向烧杯中加入 700 mL 去离子水，搅拌并调节水温至 36.5 °C ± 1.5 °C；
- 按表 A. 1 中所列顺序在 36.5 °C ± 1.5 °C 下逐个溶解试剂 1~8；
- 溶液温度恒定在 36.5 °C ± 1.5 °C，称取试剂 9 后，少量多次的缓慢加入至混合溶液中，使其 pH 不超过 7.45，搅拌至完全溶解；
- 在 36.5 °C ± 1.5 °C 的条件下，保持搅拌并逐滴加入试剂 10，精确调整 pH 值至 7.40；
- 将调整好 pH 的溶液定容至 1 000 mL，并转移至四氟乙烯瓶中，置于 4 °C ~ 8 °C 冰箱冷藏备用。

A. 2. 2. 3 注意事项

配制过程中不应同时溶解多个试剂，下一个试剂应在前一试剂完全溶解之后加入。称量吸湿性试剂动作应迅速，整个配制过程应确保溶液无色、透明、容器表面无沉淀出现，如过程中产生沉淀，则应倒去溶液，洗净器具重新配制。

A. 3 材料的体外矿化

A. 3. 1 密质薄片材料

A. 3. 1. 1 对于密质薄片材料，测出样品尺寸并计算样品表面积。按式 (A. 1) 计算体外矿化液用量：

$$V_s = \frac{S_a}{10} \dots\dots\dots (A. 1)$$

式中：

V_s ——体外矿化液体积，mL；

S_a ——样品表面积，mm²。

A. 3. 1. 2 按 A. 3. 1. 1 所得比例，得出样品的表面积和矿化液的比例为 10 mm²/mL。

A. 3. 1. 3 将体外矿化液加入到聚四氟乙烯瓶中，预热至 36.5 °C ± 1.5 °C，放入样品并置于 36.5 °C ± 1.5 °C、100 rpm 的恒温摇床中震荡。在所需时间取出样品，以去离子水和丙酮交替淋洗，之后置于电

热恒温干燥箱中 90 °C~100 °C 干燥 24 h，得到矿化后的样品进行后续测试。

注：若有需要，可收集上清液用于检测矿化相关离子的浓度变化。

A. 3. 2 粉体材料

A. 3. 2. 1 每克粉体使用 100 mL~200 mL 体外矿化液。

A. 3. 2. 2 将体外矿化液加入到聚四氟乙烯瓶或玻璃锥形瓶中，封口，预热至 37 °C，放入样品并置于 37 °C、100 rpm 的恒温摇床中震荡。在所需时间取出样品，样品以去离子水和丙酮交替淋洗，之后置于电热恒温干燥箱中 105 °C 干燥 24 h，得到矿化后的样品进行后续测试。

注：若有需要，可收集上清液用于检测矿化相关离子的浓度变化。

A. 4 样品测试与表征

A. 4. 1 扫描电子显微镜分析

按 JY/T 0584 进行，对不同反应时间的样品表面及其矿化产物形貌进行观察，检查有针状或者叶片状钙磷矿化产物生成。通过比较不同浸泡时间的扫描电镜图，判断矿化产物 HCA 的生成量是否不断增加。

A. 4. 2 红外光谱分析

按 GB/T 6040 进行，观察浸泡不同时间的矿化产物的特征吸收峰，判断最终是否有低结晶度 HCA 形成，并定性分析其生成。

A. 4. 3 XRD 分析

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则 0451X 射线衍射法进行，对不同反应时间矿化产物进行分析，结合其特征衍射峰 [JCPDS: 2θ=25.9° (002)、31.8° (211)、39.8° (310)、46.7° (222)、49.5° (213)、53.1° (004)] 进一步明确矿化产物种类，以及结晶程度。

参 考 文 献

- [1] YY/T 1447 外科植入物 植入材料磷灰石形成能力的体外评估
-