



团 体 标 准

T/CSBM 0057—2025

含可降解合成高分子微球或微粒的面部 软组织植入剂材料表征方法

Material characterization method for facial soft tissue implants containing
degradable synthetic polymer microspheres or particles

2025-09-16 发布

2026-03-01 实施

中国生物材料学会 发 布
中国标准出版社 出 版

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标准工作委员会归口。

本文件起草单位：爱美客技术发展股份有限公司、北京大学深圳研究院、成都伊生物科技有限公司、成都众兴美源生物科技有限公司、国药集团医疗器械研究院有限公司、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、北京诺康达医药科技股份有限公司。

本文件主要起草人：张堃、李睿智、刘瑞霖、何双江、赖琛、甄珍、严智升、郑超、王一夫、王书晗、马森菊、王巧莉、肖忆楠、陶秀梅、徐小雨。

含可降解合成高分子微球或微粒的面部 软组织植入剂材料表征方法

1 范围

本文件规定了含可降解合成高分子微球或微粒的面部软组织植入剂的材料特性、要求,描述了相应的试验方法。

本文件适用于含可降解合成高分子材料微球或微粒的面部软组织植入剂的材料表征。

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 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 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/Z 42353 Zeta 电位测定操作指南
- YY/T 0473 外科植入物 聚交酯共聚物和共混物体外降解试验
- YY/T 0474 外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品体外降解试验
- YY/T 1899 可吸收医疗器械植入后组织病理学样本制备与评价方法
- ICH Q3C 杂质:残留溶剂指导原则(Impurities:Guideline for Residual Solvents)
- 中华人民共和国药典(2025 年版)四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

面部软组织植入剂 facial soft tissue implants

注射到面部皮肤内,使面部皮肤凹陷、面部软组织容量缺失得以填充,达到纠正面部缺陷目的所使用的材料。

3.2

可降解合成高分子材料 degradable synthetic polymer materials

除天然可降解材料以外的在体内或特定体外环境(如生理体液、微生物作用)中,能通过水解、酶解或生物降解等方式逐步分解为小分子物质(如二氧化碳、水、氨基酸等),且降解产物无毒、无蓄积的高分子聚合物。

[来源:《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部]

3.3

微球 microsphere

由高分子材料形成的球形或类球形粒径为 1 μm~250 μm(微米级)的微粒。

注:其制备工艺常采用溶剂挥发法、乳化-固化法等。

[来源:《中华人民共和国药典》(2025年版)四部,有修改]

3.4

微粒 particle

形状呈球形、类球形或不规则形小于 1 000 μm 的各类颗粒。

[来源:《中华人民共和国药典》(2025年版)四部,有修改]

4 材料特性

4.1 所有用于制备可降解合成高分子材料的单体组分和与单体及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物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 微球或微粒的制备(从可降解合成高分子材料到微球或微粒制备的所有工艺)应在符合制造可植入医疗产品的条件下进行。

5 要求

5.1 外观

无任何肉眼可见异物。

5.2 微观形貌特征

微球在扫描电子显微镜及显微镜下观察时应呈规则圆球型;微粒应满足制造商宣称的特征。植入剂凝胶应具备特定的微观结构。应观察到与制造商宣称的微球/微粒与凝胶的特定微观结构一致的结构。

注:凝胶指部分含可降解合成高分子微球或微粒的面部软组织植入剂中除微球/微粒之外的成分,作为微球/微粒的载体,如透明质酸钠凝胶、羧甲基纤维素凝胶。

5.3 粒径及粒径分布

面部软组织植入剂中含有的微球或微粒的粒径分布应满足制造商规定的粒径分布标示值;粒径分布应规定 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 的范围。

5.4 内部结构(如适用)

采用 X 射线计算机断层扫描(X-ray CT)进行内部结构分析测试,微球或微粒应均匀分布在凝胶中。

注:该检测方法适用于凝胶与微球的复合体系,冻干体系不适用。

5.5 鉴别

一般根据制造商给出的主要成分使用合适的方法鉴别。微球或微粒可通过红外光谱,核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)或核磁共振碳谱($^{13}\text{C-NMR}$)进行定性分析。其红外光谱图或 $^1\text{H-NMR}$ 或 $^{13}\text{C-NMR}$ 核磁谱图应与标准谱图或制造商提供的聚合物图谱一致。植入剂中所含其他高分子材料可通过红外光谱进行定性分析,其红外光谱图应与标准谱图一致。

注:若微球或微粒中含有其他非高分子材料,根据制造商给出的材料的主要成分使用合适的方法鉴别。

5.6 推挤力(如适用)

最大推挤力、最小推挤力和平均推挤力均应在制造商标称数值范围内。

5.7 剪切黏度(如适用)

剪切黏度应在制造商标称的数值范围内。

5.8 黏弹性(如适用)

黏性模量 G'' 与弹性模量 G' 应满足制造商规定的标称数值范围。

5.9 可降解高分子微球或微粒 pH(如适用)

pH 应满足制造商规定的标称数值范围。

5.10 可降解高分子微球或微粒 Zeta 电位(如适用)

Zeta 电位应在制造商标称的数值范围内。

5.11 重均分子量与分子量分布

微球或微粒与凝胶材料应满足制造商规定的重均分子量与分子量分布标示值。

5.12 单体残留

可降解高分子微球或微粒中(包括聚乳酸、聚己内酯与聚对二氧环己酮等聚酯类材料)的总单体残留含量按质量分数应不大于 2.0%。其他高分子中的单体残留若不符合此要求,则应满足毒理学要求。

5.13 溶剂残留

累计溶剂残留总量极限值为 1 000 $\mu\text{g/g}$, 单个溶剂残留量应符合 ICH Q3C 中的极限值要求。

5.14 催化剂残留

若使用锡(Sn)残留量应不大于 150 $\mu\text{g/g}$, 若使用其他金属催化剂, 残留量应满足 ICH Q3D 中的极限值要求。

5.15 其他加工助剂残留

如果在生产过程中加入了其他添加剂, 应提供其限量要求及检验方法。

5.16 体外降解

可降解高分子微球或微粒的体外降解性能应与制造商声称的一致。

5.17 体内降解

可降解高分子微球或微粒的体内降解性能应与制造商声称的一致。

5.18 热力学(如适用)

根据制造商给出的主要成分使用合适的方法检测。微球的热力学性质应符合与制造商标示材料的热力学性质一致。

注: PCL 熔点 $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, PLLA 熔点 $\geq 125\text{ }^{\circ}\text{C}$, 玻璃化转换温度 $\geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。若为共混或共聚类微球植入物, 供应商需给出熔点及玻璃化转变温度标示值。

6 试验方法

6.1 外观

目测观察。

6.2 微观形貌特征

面部软组织植入剂采用光学显微镜或扫描电子显微镜观察产品的微观结构,应选择能够清晰观察到产品微观形貌特征的比例进行观察。

6.3 粒径及粒径分布

面部软组织植入剂中含有的微球或微粒,可通过显微镜或激光粒度仪测定样品的粒径分布,可参考附录 A 方法检测。检测前应根据填充剂的特点进行微球或微粒的分离,可参考附录 B 对微球和微粒进行分离。微球或微粒应满足制造商规定的粒径分布标示值;粒径分布应规定 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 的范围。如不适用,用其他适宜方法表征。

6.4 内部结构

应采用适当的分辨率进行 X 射线计算机断层扫描(X-ray CT)测定,三维谱图应明显区分出微球或微粒与凝胶。

6.5 鉴别

对于通过红外光谱鉴别的材料,样品检测前应通过冷冻干燥法、乙醇沉淀后干燥法或者直接干燥法(80℃及以下)将适量的面部软组织植入剂干燥。干燥后样品可采用溴化钾进行压片,按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0402 红外分光光度法进行检测,或直接采用衰减全反射(ATR)进行检测。如不适用,可采用供应商与需求方均认可的分析方法检测分子结构。

对于通过 $^1\text{H-NMR}$ 谱或 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱核磁鉴别的材料,按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0441 核磁共振波谱法测试。

注:压片法检测建议扫描次数设定为 16 次;ATR 法检测建议扫描次数设定为 32 次。

6.6 推挤力(如适用)

去除产品外包装,安装包装内配套的芯杆和注射针,排除注射器前端少量空气,然后安装到万能材料试验机上,设置恒定运行速度,进行测试,记录推挤力曲线平台区的最大推挤力、最小推挤力和平均推挤力数值,产品测试温度为室温,针对冷藏条件储存的产品,平衡至室温后检测。

注:建议运行速度 30 mm/min。

6.7 剪切黏度(如适用)

在(25±0.2)℃条件下,采用流变仪在剪切速率 0.001 s^{-1} ~ $1\,000\text{ s}^{-1}$ 下进行蠕动扫描。

6.8 黏弹性(如适用)

采用流变仪在供应商与需求方都认可的检测温度、形变量以及频率下进行振荡扫描测定样品的黏弹性。

6.9 可降解高分子微球或微粒 pH(如适用)

使用 0.9% 氯化钠溶液将可降解高分子微球或微粒制成 1 mg/mL 的悬浊液,若使用其他溶剂应明确说明使用溶剂及浓度,按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0631pH 值测定法测定。

6.10 可降解高分子微球或微粒 Zeta 电位(如适用)

根据制造商给出的主要成分使用合适的方法检测。按 GB/Z 42353 设计试验。

6.11 重均分子量与分子量分布

非交联高分子材料通过凝胶渗透色谱(GPC)在供应商和需求方都认可的检测方法下测定样品的重均分子量与分子量分布,可参考附录 C 方法检测。

6.12 单体残留

采用气相色谱法测定单体残留的质量分数,按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0521 气相色谱法测定,或采用高效液相色谱(HPLC)、¹H-NMR 谱等供方和需方都认可的适当灵敏度的分析方法,若使用气相色谱进行检测可参考附录 D 方法。

6.13 溶剂残留

采用气相色谱或其他供方和需方都认可的合适的分析方法,按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0861 残留溶剂测定法测试。可参考附录 E。

注:无法证明浸提方法浸提完全时,用良溶剂溶解后测试。

6.14 催化剂残留

采用电感耦合等离子(ICP)光谱或原子发射光谱测定催化剂残留量。可按照《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部 0412 电感耦合等离子体质谱法和 0411 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定。可参考附录 F 进行。

6.15 其他加工助剂残留

如果在生产过程中加入了其他添加剂,提供其限量要求及检验方法。

6.16 体外降解

体外降解试验前应根据填充剂的特点进行微球或微粒的分离,应根据降解机理(如水解、酶解等)进行试验,可参考附录 B 对微球和微粒进行分离,可降解高分子微球或微粒的降解性能应与制造商声称的一致。试验设计时应优先考虑体内环境。如针对降解时间过长可采用加速降解试验,例如加热、酸解、增加酶含量等。降解率的测定可采用干燥称重检测、分子量检测、剪切黏度检测等适合的分析方法。按 YY/T 0473 和 YY/T 0474 进行试验设计。

注:如果采用加热方式进行加速降解试验,需在不低于材料熔点的温度下进行;如不适用,需选用其他方法表征特定材料的体外降解。

6.17 体内降解

含可降解合成高分子微球或微粒的面部软组织植入剂的体内降解时间应与制造商声称的该产品的临床植入试验产品预期降解时间一致。一般体内降解试验,需根据产品的安全性和有效性研究的需求设定试验周期,通过体外降解试验结果评估产品的降解时间,以确定观察期,其观察期至少设置 3 个时间

点:没有或仅有少量降解、降解过程中、组织反应达到稳定状态或植入部位产品几乎完全消失。根据植入剂的尺寸、每只动物植入物数量及动物相关寿命选择合适的试验动物(如小型试验动物小鼠、大鼠、家兔等)与试验植入位点。体内降解试验的各观察时间点的植入物获取与标本制备均按 YY/T 1899 进行。按 GB/T 16886.6 和 YY/T 1899 进行试验设计,动物管理和饲养按 GB/T 16886.6 进行。

6.18 热力学(如适用)

根据制造商给出的主要成分使用合适的方法检测。按 GB/T 19466.3 规定的方法试验。

附 录 A
(资料性)
微球植入剂粒径分布试验

A.1 显微镜检测微球粒径分布

取干燥微球适量,使用显微镜进行放大拍图,测定不少于统计学数量的微球颗粒,标记标尺长度及每个颗粒的粒径长度,可使用软件对上述测试数据进行粒径分布分析。

A.2 激光粒度仪检测微球粒径分布

微球样品检测可采用干法进样与湿法进样,干法进样的样品需先烘干,湿法分散样品选择合适的分散体系(若产品可直接检测,则无需额外添加分散介质)。考虑到微球样品粒径为微米级,采用干法检测需避免静电吸引发生的团聚,推荐采用湿法检测。启动循环系统,将与制备悬浮液相同的分散体系充满样品进样系统,测量背景信号,样品测试时扣除背景信号。在样品池中滴加适量的测试样品悬浮液,控制测试参数,待系统稳定达到适宜的遮光度(推荐5%~20%)后测定。

湿法进样对于分散介质应具备以下条件:

- a) 对于激光是透明的;
- b) 分散介质中不能含有固态或液态的颗粒;
- c) 分散介质应能够完全润湿试验样品;
- d) 不产生气泡,试样不会在介质中发生溶解、膨胀或者聚合;
- e) 分散介质的折射率与样品的折射率相差较大;
- f) 对健康无危险,符合安全要求。

注:激光粒度仪通过动态检测微球或微粒体积分布,显微镜通过静态检测微球或微粒的表面积分布。通常情况下,激光粒度仪法检测的粒径大于显微镜法检测的结果。

附 录 B

(资料性)

含微球或微粒的面部软组织植入剂分离方法——以混合剂为透明质酸钠和羧甲基纤维素为例

B.1 含微球或微粒的透明质酸面部植入剂分离方法

取含微球或微粒的透明质酸钠复合产品适量,加入适量玻璃酸酶在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下降解后,用滤膜(滤膜孔径小于 $20\text{ }\mu\text{m}$,一般可使用 $2\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜)过滤分离出微球。用大于 400 mL 的水少量多次洗涤,烘干,得到分离后的微球或微粒。

B.2 含微球或微粒的羧甲基纤维素面部植入剂分离方法

取含微球或微粒的羧甲基纤维素复合产品适量,加入适量纯化水,混匀后, $5\text{ }000\text{ r/min}$ 离心 5 min ;取沉淀,用大于 400 mL 的水少量多次洗涤,烘干,得到分离后的微球或微粒。

附录 C

(资料性)

聚己内酯微球及聚乳酸微球重均分子量及分子量分布系数测定

C.1 仪器设备

电子天平、HPLC泵、柱温箱、示差检测器、色谱柱：以高交联聚苯乙烯-二乙烯基苯(或极性相近的固定相)为固定相的色谱柱(7.5 mm×300 mm, 5 μm)或其他适宜的色谱柱、进样环。

C.2 试验方法

C.2.1 供试品溶液配制

取含聚己内酯微球或聚乳酸微球的复合产品适量,参考附录B中方法将微球分离,取干燥后的微球适量,置适宜大小的玻璃容器中,加二氯甲烷使溶解后,混匀,用0.22 μm聚四氟乙烯(PTFE)滤膜过滤,取滤液作为供试品溶液。

C.2.2 色谱条件

色谱柱:Plgel MIXED-C柱(7.5 mm×300 mm, 5 μm)或其他适宜的色谱柱;流动相:二氯甲烷;流速:1.0 mL/min;柱温:33℃;检测器:示差折光检测器,检测器温度33℃;进样体积:20 μL;记录时间:15 min。

C.2.3 试验步骤

用流动相冲洗至基线平稳后,按照色谱条件进样,记录色谱峰出峰时间。

C.2.4 结果计算

采用色谱仪所配的数据处理系统进行处理,得出供试品的相对分子质量及其分布。

附 录 D

(资料性)

聚乳酸微球中单体 L-丙交酯残留测定

D.1 仪器设备

电子天平、气相色谱仪、柱温箱、氢火焰离子化检测器(FID)、色谱柱:HP-5柱(30 m×0.32 mm, 0.25 μm)或效能相当的色谱柱。

D.2 试验方法

D.2.1 溶液配制

D.2.1.1 沉淀剂制备

取丙酮 30 mL,加入环己烷 160 mL,混匀,备用。

D.2.1.2 供试品溶液制备

取含聚乳酸微球的复合产品适量,参考附录 B 中方法将微球分离,取干燥后的微球适量,置适宜大小的玻璃容器中,加入二氯甲烷溶解,置 40℃水浴中加热 2 h(过程中每隔 15 min 振摇一次),使分散均匀;取出放冷后,用二氯甲烷补足至刻度,摇匀;精密量取 2.0 mL,置 10 mL 量瓶中,加沉淀剂稀释至刻度,摇匀,用 0.22 μm PTFE 膜过滤,取续滤液待测。

D.2.2 色谱条件

色谱柱:HP-5 柱(30 m×0.32 mm,0.25 μm)或效能相当的色谱柱;进样口温度:240℃;检测器:氢火焰离子化检测器(FID),温度:300℃;柱温:程序升温方式,初温 50℃,以 10℃/min 速率升至 200℃,保持 2 min,20℃/min 速率升温至 250℃,保持 1.5 min;进样体积:3 μL。

D.2.3 试验步骤

开机待设备平衡后,取配制好的溶液进行检测。

D.2.4 结果计算

按式(D.1)计算单体残留量:

$$w = \frac{c \times 50}{m \times 10^6} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (D.1)$$

式中:

w —— 单体残留量;

c —— 从标准曲线上查的供试品中单体质量浓度,单位为微克每毫升(μg/mL);

50 —— 供试品溶液的稀释倍数;

m —— 称取的样品质量,单位为克(g)。

附 录 E

(资料性)

合成可降解高分子微球中乙醇残留测定

E.1 仪器设备

电子天平、气相色谱仪、柱温箱、氢火焰离子化检测器(FID)、以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)(或极性相近的固定液)为固定液的色谱柱。

E.2 试验方法

E.2.1 溶液配制

E.2.1.1 系列标准溶液制备

系列标准溶液:临用前,精密吸取乙醇标准贮备液适量,用纯化水稀释配制成质量浓度分别为20 µg/mL、50 µg/mL、100 µg/mL、150 µg/mL、200 µg/mL的乙醇系列标准溶液。

E.2.1.2 供试品溶液制备

取含合成可降解高分子微球的复合产品适量,参考附录B中方法将微球分离,取干燥后的微球适量,置于10 mL顶空瓶中,准确加入适量纯化水,混合均匀后待测。

E.2.1.3 空白溶液

纯化水

E.2.2 色谱条件

以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)(或极性相近的固定液)为固定液的色谱柱;柱温:60℃,维持2 min;检测器:氢火焰离子化检测器(FID);气化室温度:200℃;检测室温度:250℃;进样方式:顶空进样。

E.2.3 试验步骤

各瓶在80℃的干燥箱中加热30 min,顶空进样进行检测。

E.2.4 结果计算

记录乙醇峰的峰面积,以峰面积对系列标准溶液浓度做线性回归,得回归方程。从标准曲线上求得供试品中的乙醇残留量 C_i ,按式(E.1)计算:

$$C_i = \frac{M_i}{m} \dots\dots\dots (E.1)$$

式中:

- C_i —— 供试品中乙醇残留量,单位为微克每克(µg/g);
- M_i —— 标准曲线上得到的供试品溶液中乙醇残留量,单位为微克(µg);
- m —— 制备供试液称取的样品质量,单位为克(g)。

附 录 F

(资料性)

合成可降解高分子微球中催化剂锡残留测定

F.1 仪器设备

电子天平、微波消解仪、电感耦合等离子体质谱仪、同心玻璃雾化器。

F.2 试验方法

F.2.1 溶液配制

F.2.1.1 10% 硝酸

取硝酸 50 mL,用超纯水稀释至 500 mL,混匀,即得。

F.2.1.2 1% 硝酸

取 10% 硝酸溶液 50 mL,用超纯水稀释至 500 mL,混匀,即得。

F.2.1.3 系列标准溶液

精密吸取锡标准溶液,用 1% 硝酸溶液稀释配制成锡含量分别为 0 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL、30 ng/mL、40 ng/mL、50 ng/mL 的系列溶液。

F.2.1.4 空白溶液

聚四氟乙烯高压消解罐中加入硝酸 10 mL,按照上述供试品溶液的制备方法制备。

F.2.1.5 供试品溶液制备

精密称取一定量合成可降解高分子微球,置于聚四氟乙烯高压消解罐中,加入硝酸于 120 °C 预消解至反应不剧烈,放冷后盖上盖子置微波消解仪中,按预定程序进行消解,见表 F.1。消解程序结束后冷却至 60 °C 以下后,取出消解罐,放冷,将消解液转入量瓶中,用 1% 硝酸溶液洗涤消解罐至少 3 次,洗液合并于量瓶中,用 1% 硝酸溶液稀释至刻度,摇匀;精密量取适量,用 1% 硝酸溶液作 10 倍体积稀释,混匀,即得。

表 F.1 样品消解参数

步骤	温度/°C	保温时间/min
1	100	3
2	120	3
3	150	3
4	170	3
5	190	25

F.2.2 仪器条件

使用同心玻璃雾化器,射频功率1 300 W~1 600 W,采样深度±1 mm,雾化器/载气流速0.5 L/min~1.2 L/min,蠕动泵转速42 r/min,氦气(He)KED模式,碰撞气流量3.0 L/min~3.5 L/min;积分时间0.3 s~1.5 s(积分时间=扫描次数/读取点数×驻留时间)。

F.2.3 试验步骤

取配制好的供试品溶液、空白溶液和系列标准曲线溶液,对样品进行检测。

F.2.4 结果计算

记录响应值,以溶液浓度对响应值做线性回归,得标准曲线与回归方程。从标准曲线上求得供试品中锡残留量 W ,按式(F.1)计算:

$$W = \frac{C \times V}{m} \dots\dots\dots (F.1)$$

式中:

- W ——供试品中锡残留量,单位为微克每克($\mu\text{g/g}$);
- C ——标准曲线上得到的供试品溶液中锡的质量浓度,单位为微克每毫升($\mu\text{g/mL}$);
- V ——供试液的稀释体积,单位为毫升(mL);
- m ——制备供试液称取的样品质量,单位为克(g)。