

团 体 标 准

T/CSBM XXXX-XXXX

熔融法生物活性玻璃原料 Melt derived bioactive glass materials

(征求意见稿)

(在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。)

XXXX- XX -XX 发布

XXXX- XX -XX 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前 言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 技术要求 1

5 试验方法 2

6 检验规则 3

7 标志、包装、运输、贮存 3

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这些专利的责任。

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：华南理工大学，佛山今兰生物科技有限公司，北京纳通医疗科技控股有限公司。

本文件主要起草人：陈晓峰、曹晓东、王刚、罗曼、杨振、刘聪、田婷、董骧。

本文件首次发布。

熔融法生物活性玻璃原料

1 范围

本文件规定了熔融法生物活性玻璃原料的技术要求、检验方法、检验规则及标志、包装、运输、贮存、质量保证期等。

本文件适用于熔融法生物活性玻璃原料的制备。

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 2828.1-2012 计数抽样检验程序 第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划

GB/T 6040-2019 红外光谱分析方法通则

GB/T 6682-2008 分析实验室用水规格和试验方法

JY/T 0584-2020 扫描电子显微镜分析方法通则

JY/T 0587-2020 转靶多晶体X射线衍射方法通则

《中华人民共和国药典》四部2020版

3 术语和定义

下列术语与定义适用于本文件。

3.1

熔融法生物活性玻璃 Melt derived bioactive glasses, MBG

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生物医学材料。

4 技术要求

4.1 外观

白色粉末、颗粒、块体或纤维，无肉眼可见杂质。

4.2 化学组成

熔融法生物活性玻璃应以 Na_2O - CaO - SiO_2 - P_2O_5 四元系统为主。 SiO_2 含量不应超过 60 mol%，作为玻璃网络外体的 Na_2O 和 CaO 含量则应在 20 mol% 以上。在此基础上可以添加少量其他元素以改善材料的力学及生物学性能，如添加：Mg, Sr, Cu, B, F, K, Al 等。

4.3 X 射线衍射 (XRD) 分析

在 X 射线衍射图谱中, 只存在弥散性较强的衍射峰, 峰宽较宽。

4.4 红外吸收光谱 (FTIR)

在傅立叶红外吸收光谱分析中, 生物活性玻璃在 $540\sim 440\text{ cm}^{-1}$ 有特征性Si-O-Si弯曲振动吸收峰, $1100\sim 900\text{ cm}^{-1}$ 处有P-O、Si-O的伸缩振动吸收峰, $1260\sim 1050\text{ cm}^{-1}$ 处有C-O伸缩振动吸收峰。当生物活性玻璃在体外矿化液中浸泡一定时间后, 材料样品的FTIR光谱将发生一定的变化, 其中以代表P-O弯曲振动的 $610\sim 600\text{ cm}^{-1}$ 和 $560\sim 550\text{ cm}^{-1}$ 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Si-O弯曲振动的 $540\sim 440\text{ cm}^{-1}$ 处的反射峰高度下降, 表示原始的材料表面被HCA所覆盖。这些标志性特征峰高度的变化可以作为判断材料生物活性的基本数据。

4.5 重金属含量限值

砷 (As) $\leq 3\text{ }\mu\text{g/g}$, 镉 (Cd) $\leq 5\text{ }\mu\text{g/g}$, 汞 (Hg) $\leq 5\text{ }\mu\text{g/g}$, 铅 (Pb) $\leq 30\text{ }\mu\text{g/g}$, 重金属总含量 (以Pb计) $\leq 50\text{ }\mu\text{g/g}$ 。

4.6 生物活性

在体外矿化实验中, 37°C 下浸泡48小时应在材料表面有碳酸羟基磷灰石生成, 随着浸泡时间延长, 材料表面碳酸羟基磷灰石生成量逐渐增多。

5 试验方法

5.1 外观

目测法, 将样品置于白色器皿中, 在光线明亮处仔细观察, 应符合 4.1 要求。

5.2 化学组成

按照 JY/T 0584-2020 扫描电子显微镜分析方法通则 (通则 8.6 部分: 元素成分分析) 进行, 应符合 4.2 要求。

5.3 X 射线衍射

按照 JY/T 0587-2020 转靶多晶体 X 射线衍射方法通则进行, 应符合 4.3 要求。

5.4 红外吸收光谱

按照 GB/T 6040-2019 红外光谱分析方法通则进行, 应符合 4.4 要求。

5.5 重金属含量

按照《中国药典》四部 2020 版 0411 电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定, 应符合 4.5 要求。

5.6 生物活性

按附录A进行，应符合4.6要求。

6 检验规则

6.1 检验类型

检验分出厂检验和型式检验。

6.2 出厂检验

以在一段时间内，同一工艺条件下连续生产出的具有同一性质和质量的溶胶-凝胶法生物活性玻璃原料组成生产批，产品必须按批号成批提交检查。

检验项目为4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6。

6.3 型式检验

有下列情况之一时，应进行型式检验：

- a) 有新产品投产前或产品注册时；
- b) 材料、配方、主要工艺有较大改变时；
- c) 出厂检验结果与上次型式检验有较大差异是时；
- d) 间隔一年以上再投产时；
- e) 国家监督机构要求时。

型式检验项目应包括“4.技术要求”中的所有技术指标要求。

判定规则：从出厂检验合格的产品中随机抽取，按照GB/T 2828.1-2012进行。检验项目应全部合格，否则判该产品型式检验不合格。

7 标志、包装、运输、贮存

7.1 标志

产品的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、生产日期等标志。

7.2 包装

溶胶-凝胶法生物活性玻璃原料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。

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。

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 运输和贮存

本产品无毒、无腐蚀、不燃烧、无爆炸性，运输时要求合理装卸，小心轻放。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

溶胶-凝胶法生物活性玻璃原料在规定的条件下贮存，有效期为3年。

附录A

(资料性)

生物活性玻璃体外矿化测试方法

A.1 范围

本方法规定了生物活性玻璃体外矿化测试方法的术语和定义、实验试剂、实验方法以及样品测试与表征。

本方法适用于生物活性玻璃体外矿化性能测试。

A.2 术语与定义

A.2.1 体外矿化 (mineralization in vitro)

材料的体外矿化是指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。

A.2.2 体外矿化液 (mineralized solution in vitro)

体外矿化液是人为配制的用于检测材料体外矿化性能的缓冲液。

A.3 实验试剂

实验所用试剂有NaCl、NaHCO₃、KCl、K₂HPO₄·3H₂O、MgCl₂·6H₂O、盐酸溶液(1mol/L)、CaCl₂、Na₂SO₄、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)以及去离子水。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.4 两种常用的体外矿化液的配制

A.4.1 Tris-HCl缓冲液的配制

Tris英文全名为Tris (hydroxymethyl) aminomethane，分子式为(CH₂OH)₃CNH₂，中文名为三(羟甲基)氨基甲烷。Tris-HCl缓冲液被作为最简单的体外矿化液使用。

A.4.1.1 Tris-HCl缓冲液配制原料

去离子水：700 mL；Tris：6.00±0.50 g；盐酸溶液（1 mol/L）：35 mL。

A.4.1.2 Tris缓冲液配制步骤

- (1) 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；
- (2) 缓慢加入Tris，并调节pH值为7.25；
- (3) 将调整好pH的溶液定容至1000 mL，并转移至干净的、内表面光滑的聚四氟乙烯瓶中，置于4℃冰箱冷藏备用。

注：使用时，应检查并保证Tris-HCl溶液处于澄清状态，若浑浊则不能再使用，应重新配制，并且使用有效期为30天。

A.4.2 SBF模拟体液

SBF模拟体液全称为Simulated Body Fluid，简称SBF。

A.4.2.1 SBF模拟体液配制原料

SBF模拟体液配制原料包括NaCl、NaHCO₃、KCl、K₂HPO₄·3H₂O、MgCl₂·6H₂O、CaCl₂、Na₂SO₄、(CH₂OH)₃CNH₂ (Tris)及盐酸溶液(1 mol/L)，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。

SBF模拟体液中的离子浓度如下表：

表1. SBF模拟体液与血浆中各离子浓度对比表

离子及pH	SBF (mmol/L)	血浆(mmol/L)
Na ⁺	142.0	142.0

K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	147.8	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{4-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5
pH	7.4	7.2-7.4

A. 4. 2. 2 SBF模拟体液的配制步骤:

- (1) 向烧杯中加入700 mL去离子水，搅拌并调节水温至 $36.5 \pm 1.5^\circ C$ ；
- (2) 按表2中所列顺序在 $36.5 \pm 1.5^\circ C$ 下逐个溶解试剂1-8；
- (3) 溶液温度恒定在 $36.5 \pm 1.5^\circ C$ ，称取试剂9后，少量多次的缓慢加入至混合溶液中，搅拌至完全溶解；
- (4) 在 $36.5^\circ C$ 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。
- (5) 将调整好pH的溶液定容至1000 mL，并转移至干净的、内表面光滑的聚四氟乙烯瓶中，置于 $4^\circ C$ 冰箱冷藏备用。

表2 配制SBF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	盐酸溶液 (1mol/L)	39 mL
7	CaCl ₂	0.292 g
8	Na ₂ SO ₄	0.072 g
9	三(羟甲基)氨丙基甲烷(Tris)	6.118 g
10	盐酸溶液(1mol/L)	0-5 mL

注：配制过程中不能同时溶解多个试剂，下一个化合物必须在前一化合物完全溶解之后加入。称量吸湿性试剂动作要尽量快，整个配制过程需要确保溶液无色、透明、容器表面无沉淀出现，如果过程中产生沉淀，倒去溶液洗净仪器重新配制。

A. 5 体外矿化性能的测试

A. 5. 1 密质薄片材料

对于密质薄片材料，测出样品尺寸并计算样品表面积。应用以下公式计算出体外矿化液用量：

$$V_s = S_a / 10$$

V_s (mL)是体外矿化液的体积， S_a (mm²)表示样品的表面积。

按照这个比例，得到样品的表面积和矿化液的比例为：10mm²/mL。

将计算好的体外矿化液加入到聚四氟乙烯瓶中，预热至37℃，放入样品并置于37℃、100 rpm的恒温摇床中震荡。在规定时间取出样品，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干燥，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. 5.2 粉体材料

对于粉体材料，按照每克粉体对应200 mL体外矿化液的用量。

将计算好的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℃，放入样品并置于37℃、100 rpm的恒温摇床中震荡。在规定时间取出样品，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干燥，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. 6 样品测试与表征

A. 6.1 扫描电子显微镜

按照JY/T 0584-2020扫描电子显微镜分析方法通则进行，对不同反应时间的样品表面及其矿化产物形貌进行观察，有针状或者叶片状钙磷矿化产物生成。并判断最终是否生成有利于成骨的矿化层-碳酸羟基磷灰石（HCA）。

A. 6.2 红外光谱分析技术

按照GB/T 6040-2019 红外光谱分析方法通则进行，观察浸泡不同时间的矿化产物的特征吸收峰，并用来判断最终是否有低结晶度的碳酸羟基磷灰石（HCA）形成，并定性分析其生成速度和生成量。

A. 6.3 X-射线衍射技术

按照JY/T 0587-2020 转靶多晶体X射线衍射方法通则进行，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=26°(002), 32°(211), 39°(310), 46°(222), 49°(213), 53°(004))进一步明确矿化产物种类，以及结晶程度。结合扫描电子显微镜及红外光谱分析结果，综合评价材料的体外矿化性能。
