

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0025—2022

熔融法生物活性玻璃原料

Melt-derived bioactive glass materials

2022 – 04 – 12 发布

2022 – 10 – 01 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 缩略语 1

5 技术要求 2

 5.1 外观 2

 5.2 化学组成 2

 5.3 XRD 分析 2

 5.4 FTIR 分析 2

 5.5 重金属含量限值 2

 5.6 体外矿化性能 2

 5.7 含水量 2

6 试验方法 2

 6.1 外观 3

 6.2 化学组成 3

 6.3 XRD 分析 3

 6.4 FTIR 分析 3

 6.5 重金属含量限值 3

 6.6 体外矿化性能 3

 6.7 含水量 3

7 检验规则 3

 7.1 灭菌方式 3

 7.2 检验类型 3

 7.3 出厂检验 3

8 标志、包装、运输和贮存 3

 8.1 标志 3

 8.2 包装 4

 8.3 运输和贮存 4

附录 A（规范性） 生物活性玻璃体外矿化测试方法 5

 A.1 范围 5

 A.2 试验试剂和测试器具 5

 A.3 两种常用的体外矿化液的配制 5

 A.4 材料的体外矿化性能测试 6

 A.5 样品测试与表征 7

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：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术语和定义、技术要求、试验方法、检验规则及标志、包装、运输和贮存。

本文件适用于采用熔融法制备的生物活性玻璃原料。

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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

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硅酸盐基生物医学材料。

3.2

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。

3.3

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。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

HCA: 碳酸化羟基磷灰石 (Hydroxyl-Carbonated Apatite)

XRD: X射线衍射 (X-ray Diffraction)

FTIR: 傅立叶变换红外 (Fourier Transform Infrared)

Tris: 三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris (Hydroxymethyl) Methyl Aminomethane)

Tris-HCl: 三(羟甲基)氨基甲烷-盐酸盐 (Tri (Hydroxymethyl) Amino Methane Hydrochloride)

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

5 技术要求

5.1 外观

白色粉末、颗粒、块体或纤维，无肉眼可见杂质。

5.2 化学组成

熔融法生物活性玻璃应以 Na_2O - CaO - SiO_2 - P_2O_5 四元体系为主， SiO_2 含量应不超过58 wt%，作为玻璃网络外体的 Na_2O 含量应不超过25 wt%， CaO 含量则应不超过34 wt%， P_2O_5 含量应不超过12 wt%。在此基础上可以添加少量B、Mg、Sr、Cu、F、K等元素以改善材料的力学及生物学性能，以上元素添加不超过5 wt%。

5.3 XRD 分析

在XRD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

FTIR分析谱图中，在 $540 \text{ cm}^{-1} \sim 440 \text{ cm}^{-1}$ 有Si-O-Si弯曲振动特征吸收峰， $1175 \text{ cm}^{-1} \sim 710 \text{ cm}^{-1}$ 有Si-O-Si（四面体）振动特征吸收峰， $1100 \text{ cm}^{-1} \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ 有Si-O非对称伸缩振动特征吸收峰。

5.5 重金属含量限值

应符合表1的规定。

表1 重金属含量限值

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

5.6 体外矿化性能

体外矿化实验中，将材料放置于Tris-HCl缓冲液或模拟体液中，在 37°C 下浸泡48 h应在材料表面有HCA生成，随着浸泡时间延长，材料表面HCA生成量逐渐增多。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 $610 \text{ cm}^{-1} \sim 600 \text{ cm}^{-1}$ 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Si-O弯曲振动的 $540 \text{ cm}^{-1} \sim 440 \text{ cm}^{-1}$ 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。

注：模拟体液应根据终端产品对于原料组成及矿化性能的要求而定。

5.7 含水量

熔融法生物活性玻璃含水量不超过3 wt%。

6 试验方法

6.1 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5.1要求。

6.2 化学组成

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0411的电感耦合等离子体发射原子光谱法进行测定，应符合5.2要求。

6.3 XRD 分析

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0451的X射线衍射法进行测定，应符合5.3要求。

6.4 FTIR 分析

按照GB/T 6040进行测定，应符合5.4要求。

6.5 重金属含量限值

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中0412的电感耦合等离子体质谱法进行测定，应符合5.5要求。

6.6 体外矿化性能

按照本文件附录A进行测定，应符合5.6要求。

6.7 含水量

按照GB/T 9740进行测定，应符合5.7要求。

7 检验规则

7.1 灭菌方式

此文件针对的生物活性玻璃不仅限于医疗器械产品。如需灭菌，建议采用辐照灭菌法或干热灭菌法。

7.2 检验类型

检验类型为出厂检验。

7.3 出厂检验

7.3.1 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熔融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。

7.3.2 检验项目为 5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7。

8 标志、包装、运输和贮存

8.1 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、有效期等标志。

8.2 包装

8.2.1 熔融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、无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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

8.3 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。

附 录 A
(规范性)
生物活性玻璃体外矿化测试方法

A.1 范围

A.1.1 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、试验试剂、试验方法以及样品测试与表征。

A.1.2 本方法适用于生物活性玻璃体外矿化性能测试。

A.2 试验试剂和测试器具

A.2.1 试验试剂

A.2.1.1 试验所用试剂有：

- a) NaCl;
- b) NaHCO₃;
- c) KCl;
- d) K₂HPO₄ · 3H₂O;
- e) MgCl₂ · 6H₂O;
- f) 盐酸溶液：浓度 1 mol/L;
- g) CaCl₂;
- h) Na₂SO₄;
- i) Tris;
- j) 去离子水。

A.2.1.2 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.2.2 测试器具

试验所用测试器有：

- a) 集热式磁力搅拌器;
- b) pH 计;
- c) 电子分析天平：精度 0.001 g;
- d) 烧杯：2 L;
- e) 量筒：50 mL、1 L;
- f) 容量瓶：1 L;
- g) 聚四氟乙烯瓶：1 L。

A.3 两种常用的体外矿化液的配制

A.3.1 Tris-HCl缓冲液

A.3.1.1 所需试剂

配置1 L Tris-HCl缓冲液所需试剂如下：

- a) 去离子水：700 mL;
- b) Tris：(6.00±0.50) g;

c) 盐酸溶液：35 mL，浓度为 1 mol/L。

A.3.1.2 配制步骤

- A.3.1.2.1 搅拌状态下将 35 mL，浓度为 1 mol/L 的盐酸溶液加入到 700 mL 去离子水中。
- A.3.1.2.2 缓慢加入 Tris，使其 pH 不超过 7.45，并调节 pH 值为 7.40。
- A.3.1.2.3 将调整好 pH 的溶液定容至 1 000 mL，并转移至干净、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.3.2 模拟体液

A.3.2.1 所需试剂

配制1 L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	盐酸溶液 ^a	39 mL
7	CaCl ₂	0.292 g
8	Na ₂ SO ₄	0.072 g
9	Tris	6.118 g
10	盐酸溶液	0 mL~5 mL
^a 盐酸溶液浓度为 1 mol/L。		

A.3.2.2 配制步骤

- A.3.2.2.1 向烧杯中加入 700 mL 去离子水，搅拌并调节水温至（36.5±1.5）℃。
- A.3.2.2.2 按表 A.1 中所列顺序在（36.5±1.5）℃下逐个溶解试剂 1~8。
- A.3.2.2.3 溶液温度恒定在（36.5±1.5）℃，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。
- A.3.2.2.4 在（36.5±1.5）℃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。
- A.3.2.2.5 将调整好 pH 的溶液定容至 1 000 mL，并转移至干净、内表面光滑的聚四氟乙烯瓶中，置于 4 ℃~8 ℃冰箱冷藏备用。
- 注：配制过程中不能同时溶解多个试剂，下一个试剂必须在前一试剂完全溶解之后加入。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，倒去溶液洗净器具重新配制。

A.4 材料的体外矿化性能测试

A.4.1 密质薄片或块状材料

A. 4. 1. 1 对于密质薄片或块状材料，测出样品尺寸并计算样品表面积。应用式（A. 1）计算出体外矿化液用量：

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

式中：

V_S ——体外矿化液的体积，单位为毫升（mL）；

S_a ——样品的表面积，单位为平方毫米（mm²）。

A. 4. 1. 2 按照这个比例，得到样品的表面积和矿化液的比例为 10 mm²/mL。

A. 4. 1. 3 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。在规定浸泡时间取出样品，样品分别以去离子水和丙酮各淋洗一次，之后置于电热恒温干燥箱中 105 ℃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. 2 粉体材料

A. 4. 2. 1 对于粉体材料，按照每克粉体对应 100 mL 体外矿化液的用量。

A. 4. 2. 2 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。在规定浸泡时间取出样品，样品分别以去离子水和丙酮各淋洗一次，之后置于电热恒温干燥箱中 105 ℃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. 5 样品测试与表征

A. 5. 1 扫描电子显微镜分析

按照 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，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. 5. 2 FTIR 分析

按照 GB/T 6040 进行，对不同反应矿化产物特征吸收峰进行分析，判断最终是否有低结晶度的 HCA 形成，并定性分析其生成。其主要判断依据是 FTIR 图谱中 610 cm⁻¹~600 cm⁻¹ 及 560 cm⁻¹~550 cm⁻¹ 处是否出现代表结晶态的 P-O 弯曲振动双吸收峰，以及随矿化时间增加吸收峰的高度是否变强。

A. 5. 3 XRD 分析

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）通则中 0451 的 X 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] GB/T 2828.1 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
 - [2] GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法
 - [3] 中华人民共和国药典（2020年版 四部）
 - [4] T. Kokubo, H. Takadama/Biomaterials. 2006, 27: 2907–291
-