

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

整形外科植入物 聚酯类微球

Plastic surgery implants-Polyester microspheres

（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

国家药品监督管理局 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 材料和制造 1

5 要求 2

6 试验方法 3

7 包装 6

参考文献 7

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC110）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

整形外科植入物 聚酯类微球

1 范围

本文件规定了整形外科植入物用聚酯类微球（以下简称聚酯类微球）的技术要求，描述了相应的试验方法，规定了包装的要求。

本文件适用于整形外科植入物用聚酯类微球。

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 1632.1 塑料 使用毛细管黏度计测定聚合物稀溶液黏度 第1部分：通则
GB/T 14233.1-2022 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法
GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价第1部分：风险过程中的评价和试验
GB/T 16886.7-2015 医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
GB 18278 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌
GB 18279 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制
GB 18280 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
GB/T 19077 粒度分布激光衍射法
GB/T 19973.1-2023 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的确定
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 0474 外科植入物 聚交酯共聚物和共混物体外降解试验
YY/T 0661-2017 外科植入物 半结晶性聚丙交酯聚合物和共聚物树脂
YY/T 1678 外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法
《中华人民共和国药典》（2020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

聚酯 polyester

由二元醇或多元醇和二元酸或多元酸缩聚而成的高分子化合物的总称，包括结构单元以酯基团为结构特征基团的均聚物、共聚物或共混物，如聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯[又名聚乳酸（PLA），包括聚左旋丙交酯（PLLA）、聚右旋丙交酯（PDLA）和消旋聚丙交酯（PDLLA）]、聚己内酯（PCL）、聚羟基脂肪酸酯（PHA）、丙交酯-乙交酯共聚物（PLGA）、己内酯-丙交酯共聚物（PCLA）等；还包括以酯基团为主要结构特征基团的共聚物，如聚乙二醇-己内酯（PEG-PCL）等。

3.2

微球 microspheres

物料经过物理过程，包括但不限于熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、溶剂-喷雾法、表面沉积法、研磨等方法，得到的球形的、类球形的或针状、片状等异形的微小颗粒，粒径范围一般在1um~250um。

4 材料和制造

4.1 所有原料组分和与产品接触的其他材料，应具备适于制造可植入器械的要求，此要求包括控制可能影响产品生物相容性、生物学性能、降解产物毒性、可滤沥物毒性的成分和其他潜在污染物。

4.2 从聚酯类材料合成到聚酯类微球制备等所有工艺，应在符合制造可植入器械的条件下进行，制造全过程应符合医疗器械生产质量管理规范的要求。

5 要求

5.1 外观

应无肉眼可见异物，微球形貌应符合制造商的规定。

5.2 粒径及粒径分布

粒径分布应符合制造商规定的D10、D50和D90的范围，D10宜不小于1 μ m，D90宜不大于250 μ m。

5.3 鉴别

聚酯类微球的红外谱图或 ^1H -NMR谱图 或 ^{13}C -NMR核磁谱图应与其标准谱图一致，暂无标准谱图的聚酯类微球，其红外谱图或 ^1H -NMR谱图 或 ^{13}C -NMR核磁谱图的特征峰应与其材料结构的特征峰相吻合。

5.4 共聚率

如适用，不同单体共聚的聚酯类微球的共聚率，应符合制造商的规定，各特征基团的摩尔百分比应在标称值范围内。

5.5 比旋度

具有手性光学活性的聚酯类微球的比旋度要求如下。

- a) 纯的聚左旋丙交酯微球在三氯甲烷或二氯甲烷中的比旋度 $[\alpha]_D^{20}$ 应为 $-155^\circ \sim -160^\circ$ 。
- b) 纯的聚右旋丙交酯微球在三氯甲烷或二氯甲烷中的比旋度 $[\alpha]_D^{20}$ 应为 $+155^\circ \sim +160^\circ$ 。
- c) 纯的共聚聚丙交酯微球，以及丙交酯与其他非光学活性单体共聚的聚酯类微球，应具有与共聚率成比例关系的比旋度。
- d) 消旋聚丙交酯微球的比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 应为 $-2.5^\circ \sim +2.5^\circ$ 。
- e) 其他手性光学活性的聚酯类微球的比旋度，应符合制造商的规定，并与该物质的光学特性相符。

5.6 特性黏度

聚酯类微球的特性黏度应符合制造商的规定。

5.7 分子量分布

聚酯类微球的分子量分布应符合制造商的规定。

5.8 单体残留

聚酯类微球的单体残留要求如下。

- a) 聚丙交酯微球和丙交酯-乙交酯共聚物微球的单体残留总量应 $\leq 2\%$ 。
- b) 其他聚酯类微球的单体残留量，应符合制造商的规定，单体残留限量可根据植入的形式和临床应用特点，结合降解特性和毒理学数据得出。

5.9 溶剂残留

聚酯类微球的溶剂残留总量应 $< 0.1\%$ ，其中，每个溶剂的残留量应符合ICH Q3C 指南中限值的要求，如果采用的溶剂没有在ICH Q3C指南中列出，应符合制造商的规定，可根据日最大允许使用剂量，结合溶剂的毒理学数据给出残留限值。

5.10 水残留

聚酯类微球的水残留应 $\leq 0.5\%$ 。

5.11 炽灼残渣

聚酯类微球的炽灼残渣应 $\leq 0.1\%$ 。

5.12 催化剂残留

如适用，聚酯类微球的催化剂残留要求如下。

- a) 采用有机锡类催化剂的聚酯类微球，锡残留量应 $\leq 150 \mu\text{g/g}$ 。
- b) 采用其他金属催化剂的聚酯类微球，相应元素限量应符合 ICH Q3D 指南中相应元素限值的要求。
- c) 采用非金属催化剂的聚酯类微球，催化剂残留应符合制造商的规定，可根据日最大允许使用剂量，结合催化剂的毒理学数据，给出残留限值。

5.13 微量元素限量

聚酯类微球的微量元素限量要求如下：

- 铅 (Pb) 应 $\leq 0.5 \mu\text{g/g}$ ，
- 镉 (Cd) 应 $\leq 0.2 \mu\text{g/g}$ ，
- 砷 (As) 应 $\leq 1.5 \mu\text{g/g}$ ，
- 汞 (Hg) 应 $\leq 0.3 \mu\text{g/g}$ ，

如有其他添加元素，添加元素应符合 ICH Q3D 指南中相应元素限值的要求。

5.14 重金属总量

聚酯类微球的重金属总量（以铅计）应 $\leq 10 \mu\text{g/g}$ 。

5.15 加工助剂残留

如适用，聚酯类微球的加工助剂残留应符合制造商的规定，可根据日最大允许使用剂量，结合各助剂的毒理学数据，给出相应的加工助剂残留量限值。

5.16 细菌内毒素限量

应符合制造商的规定。可根据日最大允许使用剂量，结合临床应用特点，给出聚酯类微球的细菌内毒素限值，特殊情况下，可根据实际生产情况和临床使用情况确定聚酯类微球的细菌内毒素限值，但应说明理由。

5.17 微生物限度

对于以非无菌方式提供的聚酯类微球，微生物限度应符合制造商的规定，可根据实际生产情况和临床使用情况确定微生物限度。

5.18 无菌

以无菌方式提供的聚酯类微球，应无菌，且无菌保证水平（SAL）应不高于 10^{-6} 。

5.19 化学灭菌剂残留

采用化学灭菌的聚酯类微球，化学灭菌剂残留应符合制造商的规定，应根据日最大允许使用剂量，结合灭菌剂的毒理学数据，给出相应灭菌剂的残留量限值。

5.20 降解性能

可降解聚酯类微球的降解性能应符合制造商的规定。

5.21 生物学评价

应按照 GB/T 16886.1 的要求，结合植入部位和临床应用需求进行生物学评价，评价结果应无不可接受的生物学危害。

6 试验方法

6.1 外观

采用目视检查法进行试验。

6.2 粒径及粒径分布

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0982 粒度及粒度分布测定法 第三法光散射法（仲裁法）或GB/T 19077进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.3 鉴别

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0402 红外分光光度法进行红外光谱的鉴别试验，按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0441 核磁共振波谱法进行核磁的鉴别试验。

6.4 共聚率

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0441 核磁共振波谱法中2定量分析的方法进行共聚率的测定，并计算各特征基团的摩尔百分比，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.5 比旋度

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0621 旋光度测定法进行比旋度的测定。待测液配置和测试温度宜为20℃，不溶物的含量可通过5.10和5.15测得或由供应商提供，溶剂推荐二氯甲烷。当二氯甲烷不能溶解时，可更换溶剂和（或）提高检测液的温度，应保证聚酯成分完全溶解，其他不溶物可通过过滤或离心等方法去除，注意去除过程中待测液应适当防护，避免浓度发生变化。当采用非推荐的温度和溶剂进行试验时，应注明。

6.6 特性黏度

按照GB/T 1632.1进行特性黏度的测定。测试温度宜为25℃，不溶物的含量可通过5.10和5.15测得或由供应商提供，溶剂推荐三氯甲烷。当样品在三氯甲烷中不能溶解时，可更换溶剂和（或）提高检测液的温度，应保证聚酯成分完全溶解，其他不溶物可通过过滤或离心等方法去除，注意去除过程中待测液应适当防护，避免浓度发生变化。溶液浓度和黏度管内径根据溶剂及特性黏度值进行选择，并注明。当采用非推荐的温度和溶剂进行试验时，应注明。特性黏度按照公式（1）进行计算。

$$[\eta] = \frac{\ln \eta_r}{c} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$[\eta]$ ——聚酯稀溶液的特性黏度，单位为分升每克（dL/g）；

η_r ——聚酯稀溶液黏度比， $\eta_r = \frac{t}{t_0}$ ，此值无单位；

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）；

c ——稀溶液的浓度，单位为克每分升（g/dL）。

6.7 分子量分布

按照GB/T 21864（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。对于聚乳酸及其共聚物微球也可采用YY/T 1678方法进行试验。

6.8 单体残留

单体残留检测方法如下：

- a) 可挥发性和半挥发性单体残留：按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则 0521 气相色谱法（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。对于聚乳酸微球（PLLA）可采用 YY/T 1776 方法进行试验。
- b) 非挥发性单体残留：按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则 0512 高效液相色谱法（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.9 溶剂残留

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0521 气相色谱法（仲裁法）或通则0861残留溶剂测定法进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.10 水残留

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0832 水分测定法中第一法（仲裁法）、第二法、第三法和第五法进行水残留的测定，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.11 炽灼残渣

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0841炽灼残渣检查法（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.12 催化剂残留

催化剂残留试验方法如下：

- a) 金属类催化剂残留：按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则 0406 原子吸收分光光度法、通则 0411 电感耦合等离子体原子发射光谱法或通则 0412 电感耦合等离子体质谱法（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。样品消解应采用微波消解或消解罐密闭消解，以防止可挥发元素的损失。
- b) 非金属类催化剂残留：可挥发性和半挥发性催化剂按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则 0521 气相色谱法（仲裁法）进行试验，非挥发性催化剂按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则 0512 高效液相色谱法（仲裁法）进行试验，也可采用其他经方法验证的试验方法。

6.13 微量元素

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0406 原子吸收分光光度法、通则0411 电感耦合等离子体原子发射光谱法或通则0412 电感耦合等离子体质谱法（仲裁法），也可采用其他经方法验证的检测方法。样品消解应采用微波消解或消解罐密闭消解，以防止可挥发元素的损失。

6.14 重金属总量

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0821 重金属检查法中方法二进行重金属总量的测定。试验过程中，如果催化剂等添加元素有干扰的，可按照YY/T 0661-2017附录B.5 中采用增加铅标准液中铅含量的方法扣除样品中添加元素含量的影响，也可采用加入元素掩蔽剂、沉淀剂等方法排除添加元素的干扰。

6.15 加工助剂残留

应根据加工助剂类型，选择适宜的试验方法。所选方法应经过方法验证，如为非标准方法，应进行方法确认。

6.16 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》四部 通则1143 细菌内毒素检查法进行试验，浸提液的制备浸提条件如下：

- a) 浸提温度：37℃±1℃；
- b) 浸提时间：不少于1小时；
- c) 浸提比例：

$$V = L / \lambda \cdots \cdots \cdots (2)$$

式中：

V ——浸提介质体积，单位毫升（mL）；

L ——细菌内毒素限值，单位EU/mg；

λ ——鲎试剂灵敏度标示值，单位EU/mL。

d) 浸提介质：

- 1) 对于不可降解的聚酯类微球：浸提介质为细菌内毒素检查用水；

- 2) 对于可降解的，且可溶于水的聚酯类微球：浸提介质为细菌内毒素检查用水；
- 3) 对于可降解的，但不溶于水的聚酯类微球：可采用其他极性溶剂将样品溶解后测试，或采用非极性溶剂将样品溶解后，用细菌内毒素检查用水萃取后取水层测试。此方法需进行方法干扰性的验证，采用萃取后测试的，还需进行方法回收率的验证。

6.17 微生物限度

按照《中华人民共和国药典》四部 通则1105非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法和通则1106非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法进行试验。采用薄膜过滤法进行微生物计数试验时，应按照GB/T 19973.1-2023 附录C进行回收率的确认。

6.18 无菌

- a) 无菌按照《中华人民共和国药典》四部 通则 1101 无菌检查法进行试验，宜采用直接接种法，并采用吐温 80 等分散剂对样品进行预分散。如培养物浑浊影响结果判定，应取该培养液不少于 1mL 转种至同种新鲜培养基中，将原始培养物和新接种的培养基继续培养不少于 4 天，观察接种的同种新鲜培养基是否再出现浑浊，或取培养液涂片，染色，镜检，判断是否有菌。
- b) 无菌保证水平，可在无菌的聚酯类微球产品灭菌或除菌工艺过程中，根据相关的标准和指南进行验证，如 GB 18278、GB 18279、GB 18280 等。

6.19 化学灭菌剂残留

- a) 环氧乙烷、2-氯乙醇及乙二醇残留：按照 GB/T 14233.1-2022 中第 9 章给出的方法或 GB/T 16886.7-2015 附录 B、附录 J 和附录 K 给出的方法（仲裁法）进行试验。
- b) 其他灭菌剂残留：应根据灭菌剂类型，选择适宜的试验方法。所选方法应经过方法验证，如为非标准方法，应进行方法确认。

6.20 降解性能

聚酯类微球的降解性能试验可采用聚酯类微球，也可采用由聚酯类微球为主要原料制成的植入器械进行试验，具体试验过程和要求可参考YY/T 1806.1、YY/T 0474等，应根据植入部位和临床应用需求进行降解试验及各时间点产品性能的检测。

6.21 生物学评价

按照GB/T 16886.1，可采用聚酯类微球，也可采用由聚酯类微球为主要原料制成的植入器械进行试验。

7 包装

7.1 包装上应有牢固的标签，内容至少应包括：产品名称、产品生产批号、生产日期、净重、生产厂名称和贮存条件等。

7.2 应采用适宜的包装，确保聚乳酸微球产品的安全性和有效性。对于无菌级产品，包装还需具备无菌防护性能。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0510-2009 外科植入物用无定型聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂
- [2] ICH Q3C(R9) Guideline for Residual Solvents
- [3] ICH Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities