



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0964—2014

外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料

Implants for surgery—Bioglass and glass ceramic biomaterials

2014-06-17 发布

2015-07-01 实施



国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准参考 ASTM F 1538-03《外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料》，本标准与 ASTM F 1538-03 的主要区别在于：本标准采用适用的国家标准或行业标准代替 ASTM 标准；增加了材料生物活性的测试方法。

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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会材料及骨科植入物分技术委员会 (SAC/TC 110/SC 1) 归口。

本标准起草单位：中国科学院上海硅酸盐研究所、天津市医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人：林开利、常江、马春宝、马金竹、李立宾。

外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料

1 范围

本标准规定了外科植入物用生物玻璃和玻璃陶瓷的材料要求和测试技术,本标准所述材料可用于多孔状和粉末状外科植入物,也可用于外科器械的涂层,但不包括药物输送系统。生物玻璃和玻璃陶瓷与骨和软组织的生物学反应已经在临床应用和实验室研究中得到验证。

本标准不包含合成羟基磷灰石、羟基磷灰石涂层,氧化铝陶瓷, α -磷酸三钙和 β -磷酸三钙以及白磷钙石。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 1347 钠钙硅玻璃化学分析方法
- GB/T 5432 玻璃密度测定 浮力法
- GB/T 6040 红外光谱分析方法通则
- GB/T 6524 金属粉末 粒度分布的测量 重力沉降光透法
- GB/T 6609.35 氧化铝化学分析方法和物理性能测定方法 第35部分:比面积的测定 氮吸附法
- GB/T 14901 玻璃密度测定 沉浮比较法
- GB/T 16534 精细陶瓷室温硬度试验方法
- GB/T 16535 精细陶瓷线热膨胀系数试验方法 顶杆法 (GB/T 16535—2008,ISO 17562:2001,MOD)
- GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验
- GB/T 19077.1 粒度分析 激光衍射法 第1部分:通则 (GB/T 19077.1—2008,ISO 13320-1:1999,IDT)
- GB 23101.4 外科植入物 羟基磷灰石 第4部分:涂层粘结强度的测定 (GB 23101.4—2008,ISO 13779-4:2002,IDT)
- 中华人民共和国药典 (二部)
- JC/T 676 玻璃材料弯曲强度试验方法
- JC/T 678 玻璃材料弹性模量、剪切模量和泊松比试验方法
- JY/T 009 转靶多晶体 X 射线衍射方法通则
- QB/T 3572 硼硅酸盐玻璃化学分析方法
- ASTM C 633 热喷涂涂层附着力或粘结强度试验方法 (Test Method for Adhesion or Cohesion Strength of Thermal Spray Coatings)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物活性玻璃 bioactive glass

一类非晶态硅酸盐基固体,当其植入体内时,能够同硬组织和软组织形成键合作用、但并非是一般的黏附;而在体外适当环境中,如在人体模拟体液(Simulated body fluid, SBF)或三羟甲基氨基甲烷缓冲液(Tris 缓冲液)中浸泡后能够在材料表面形成一层碳酸化羟基磷灰石(Hydroxycarbonate apatite, CHAp)层。具有这种性能的生物玻璃即生物活性玻璃。

3.2

生物活性玻璃陶瓷 bioactive glass-ceramic

一类源自非晶态的经晶化处理而获得的结晶硅酸盐基固体,当其植入体内时,能够同硬组织和软组织形成键合作用、但并非是一般的黏附;而在体外适当环境中,如在人体模拟体液(Simulated body fluid, SBF)或三羟甲基氨基甲烷缓冲液(Tris 缓冲液)中浸泡后能够在材料表面形成一层碳酸化羟基磷灰石(Hydroxycarbonate apatite, CHAp)层。具有这种性能的生物玻璃陶瓷即生物活性玻璃陶瓷。

3.3

块状材料 bulk material

植入体内用于承重的材料。

3.4

涂层 coating

相对于植人体假体被涂覆部分的尺寸而言较薄的一个表面层。

3.5

生物玻璃材料 glass biomaterial

在医学和/或牙科相关的领域中,一切含有大量的非晶态无机固体组分的植入材料。

3.6

生物玻璃陶瓷材料 glass ceramic

在医学和/或牙科相关的领域中,一切含有大量的由非晶态固体结晶得到的固体植入材料。

3.7

颗粒状材料 particulate material

在一个植入单元中同时使用了数个尺寸较小的粒状材料。

4 化学要求

4.1 块状材料的化学组分的测试应采用 GB/T 1347 或 QB/T 3572 方法和国际或国内认可的试验方法。

4.2 生物活性玻璃和玻璃陶瓷中微量元素的含量应低于表 1 中的值:

表 1 微量元素限值

元素	最高含量/($\mu\text{g/g}$)
砷(As)	3
镉(Cd)	5
汞(Hg)	5
铅(Pb)	30
重金属总量(以 Pb 计)	50

测试方法应采用等离子体质谱(ICP/MS)法(参考文献[18])、原子吸收光谱(AAS)法、第2章中列出的方法和国际标准或国内认可的试验方法。

5 物理性能表征

以下的物理和力学性能表征可以适用于各种生物活性玻璃和玻璃陶瓷产品,并且在任何可能对材料进行检验的情况下,都可使用:

- a) 密度——玻璃和玻璃陶瓷的密度与材料的制备过程和组成有直接联系。块状材料密度的测试应采用 GB/T 5432 或 GB/T 14901 方法,并且测试的密度应和理论值相一致。
注:由于生物活性玻璃和玻璃陶瓷会在含水环境下发生反应,为了不影响测试,在这个测试中可采用非水溶液。
- b) 抗弯强度——当块状材料用于承重时,块状材料抗弯强度的测试应采用 JC/T 676 方法。
- c) 杨氏模量——当生物玻璃和玻璃陶瓷作为块状材料使用时,材料杨氏模量的测试应采用 JC/T 678 方法。
- d) 硬度——材料硬度的测试应采用 GB/T 16534 方法。
注:硬度是表征玻璃众多属性中的一个。许多人都尝试将硬度和拉伸强度联系起来,但是目前并没有一个普遍认同的方法可以采用。这种转换的适用范围很小,因此使用时需要注意,除非通过转换测试得到了可信的转换基础。
- e) 比表面积——颗粒的比表面积在测定材料的生物活性的可靠性中起重要作用。当材料的比表面积影响材料的功能时,颗粒状生物玻璃和玻璃陶瓷比表面积的测试应采用 GB/T 6609.35 方法。
- f) 玻璃或玻璃陶瓷涂层的粘接强度——当在金属或陶瓷基体上作为涂层使用时,涂层的粘接强度的测试应采用 ASTM C 633 或 GB 23101.4 方法。
- g) 结晶度——对于玻璃陶瓷生物材料,其结晶度和晶相的测试应采用 X 射线衍射法。由于对玻璃陶瓷材料结晶度和晶相的测定没有一个统一的标准,在测试中,测试技术要尽量符合参考文献[19]和[20]中所描述的细节,以便使测试方法尽可能的标准化。
- h) 热膨胀系数——当材料作为涂层用(采用原料作为测试样),或在成品上做质量控制,其热膨胀系数的测试应采用 GB/T 16535 方法。
- i) 颗粒尺寸——作为颗粒状使用时,材料颗粒尺寸的测试应采用 GB/T 6524 或 GB/T 19077.1 方法。

6 生物相容性

在应用于人体之前,生物玻璃和玻璃陶瓷材料应进行全面的生物相容性评价,按 GB/T 16886 推荐的试验方法进行测试。

7 试验样品的制备

测试样品应和植入器械一同制备。同时,制备样品及植入器械的原料需要取自同一批次,且采用相同的制备方法。

附录 A
(资料性附录)
基本原理

A.1 现在有许多可用的商业化玻璃陶瓷材料。商业化的生物活性玻璃和玻璃陶瓷材料可用于：牙槽嵴的人造移植体，脊柱融合术的器械，椎体、髌嵴、中耳听骨链的替换植入材料；在骨肿瘤摘除术和松弛关节修补物摘出术后用于骨缺陷的填充取代物；牙科和整形外科植入物的涂层材料。对于任何植入材料，其生物反应都是和材料的性质密切联系的。为了达到可靠的生物相容性，材料性质应明确并保持一致性。本标准对评定生物活性玻璃和玻璃陶瓷的生物相容性等级提供了详细的说明。

为了确认材料的生物活性，被测试的材料必须被证明其与活体组织的键合程度显著高于非键合的对照植入物。同时应证明材料是以可控和可重复的方式将离子释放到溶液中。

A.2 生物活性玻璃和玻璃陶瓷材料一般是硅酸盐基材料，其中添加了钙、磷和多种碱金属的氧化物。它们也可能是磷酸盐基材料。这些材料也可能包含氟和其他的碱土金属。表 A.1 给出了一些生物活性玻璃和玻璃陶瓷材料的范例。由于这些材料的组分在不同产品间可能有很大波动，不可能限定它们的精确组分。

表 A.1 典型的生物活性玻璃和玻璃陶瓷的化学组成(质量分数/%)

材料	45S5 生物玻璃	52S4.6 生物玻璃	S53P4 生物活性玻璃	A-W-GC (21)
SiO ₂	45	52	53.0	34.2
P ₂ O ₅	6	6	4.0	16.3
CaO	24.5	21	20.0	44.9
CaF ₂	—	—	—	0.5
MgO	—	—	—	4.6
Na ₂ O	24.5	21	23.0	—

A.3 对于每个终端应用产品可以有相应的标准要求。因此，它们的物理和力学性能在此未做详细说明。陶瓷材料常规测试方法可参考 ASTM 标准年鉴第 15.02 卷。

附 录 B
(资料性附录)
生物相容性

目前已知的外科植入材料中还没有一种被证明对人体完全无毒副作用,但是本标准所涉及的材料在长期临床应用中表明,如果应用适当,其预期的生物学反应水平是可接受的。



附录 C

(资料性附录)

体外沉积羟基磷灰石的测试方法

C.1 总则

含磷的生物活性玻璃和玻璃陶瓷材料的体外沉积碳酸化羟基磷灰石的测试可以在 SBF 或 Tris 缓冲液中测试;对于不含磷的生物活性玻璃和玻璃陶瓷材料的体外沉积碳酸化羟基磷灰石的测试应在 SBF 中测试。

C.2 测试器具

玻璃烧杯、玻璃容量瓶、移液管(精度:±0.1 mL)、磁力搅拌器、电子天平、pH 计(精度:±0.01)、水浴恒温振荡器(精度:±0.1 °C)、傅里叶红外光谱仪、X 射线衍射仪、冰箱。

C.3 试剂

去离子水、盐酸(分析纯)、三(羟甲基)氨基甲烷($(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}$ (分析纯)、NaCl(分析纯)、 NaHCO_3 (分析纯)、KCl(分析纯)、 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (分析纯)、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (分析纯)、 CaCl_2 (分析纯)、 Na_2SO_4 (分析纯)。

C.4 人体模拟体液(Simulated body fluid, SBF)的配制(配制 1 000 mL)

配制 1 000 mL 的 SBF 溶液时,先在 2 000 mL 的塑料大口杯内盛 700 mL 的去离子水,在搅拌下水浴加温至 $36.5\text{ }^\circ\text{C} \pm 1.50\text{ }^\circ\text{C}$ 。在搅拌下,依次称量并加入 7.996 g 氯化钠(NaCl)、0.350 g 碳酸氢钠(NaHCO_3)、0.224 g 氯化钾(KCl)、0.228 g 磷酸氢二钾($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)、0.305 g 氯化镁($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、40 mL 1 mol/L 的盐酸溶液、0.278 g 氯化钙(CaCl_2)、0.071 g 硫酸钠(Na_2SO_4)、6.057 g 三羟甲基氨基甲烷 [$(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$] 等试剂。之后用 1 mol/L 的盐酸或三羟甲基氨基甲烷 [$(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$] 试剂调节 pH 为 7.40。最后将溶液转移至 1 000 mL 容量瓶并定容,配制得到 SBF 溶液。将配制得到的 SBF 溶液转移至干净的、内表面光滑的聚乙烯塑料瓶并置于 $5\text{ }^\circ\text{C} \sim 10\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冷藏备用。

在配制和使用 SBF 时,应注意以下几点:

- 在配制 SBF 时,不要一次性将多种试剂同时加入去离子水中。而应该是每种试剂缓慢加入去离子水中,待溶解完全后再加入后一种试剂。同时,在 SBF 配制过程中,若任意一步加入试剂的过程中出现沉淀或浑浊现象,则要丢弃溶液,并重新按实验步骤和配方配制溶液。
- 在加入氯化钙(CaCl_2)试剂时,先将氯化钙(CaCl_2)试剂碾碎,并分多次缓慢地加入去离子水中,每次加入待充分溶解后再继续加入。
- 在加盐酸溶液时,应先用 1 mol/L 的盐酸溶液淋洗量筒。
- 氯化钾(KCl)、磷酸氢二钾($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)、氯化镁(MgCl_2)、氯化钙(CaCl_2)和硫酸钠(Na_2SO_4)等试剂属易潮解试剂,在称量时要尽量快,并保证试剂的保存条件和状况良好。
- 在配制、储存和使用 SBF 时,应尽量避免使用玻璃容器,而推荐使用内壁光滑且无刮痕的塑料

容器。因为羟基磷灰石非常容易在玻璃容器表面或塑料容器刮痕的边缘成核结晶。若塑料容器有刮痕,则换新的塑料容器。

- f) 使用时,必须检查并保证 SBF 溶液处于澄清状态,若浑浊则不能再使用,应重新配置。配制好的 SBF 必须保存在 5 °C~10 °C 冰箱中,并且使用有效期为 30 d。

C.5 三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液的配制(配制 1 000 mL)

在 2 000 mL 的烧杯内盛 800 mL 的去离子水,置于磁力搅拌器上,加入 35 mL 的 1 mol/L 的盐酸溶液,在搅拌下加入三(羟甲基)氨基甲烷 $[(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2]$ 调节 pH 为 7.25。最后将溶液转移至 1 000 mL 容量瓶并定容,配制得到 Tris 缓冲液。将配制得到的 Tris 缓冲液转移至干净的、内表面光滑的聚乙烯塑料瓶并置于 5 °C~10 °C 冰箱冷藏备用。使用时,应检查并保证 Tris 缓冲液处于澄清状态,若浑浊则不能再使用,应重新配置,并且使用有效期为 30 d。

C.6 SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积

C.6.1 对于粉体状材料:按每 0.3 g 生物玻璃和玻璃陶瓷粉体、量取 200.0 mL SBF 溶液或 Tris 缓冲液。

C.6.2 对于块状材料:按照下面公式量取 SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积:

$$V_s = 100 \times S_A \quad \dots\dots\dots (\text{C.1})$$

式中:

V_s ——SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积,单位为立方毫米(mm^3);

S_A ——样品的表观表面积,单位为平方毫米(mm^2)。

C.6.3 对于多孔状材料:量取的 SBF 溶液或 Tris 缓冲液的体积应大于计算值(V_s)。

C.7 体外沉积羟基磷灰石的测试方法

以玻璃锥形瓶或聚乙烯塑料瓶为反应容器。将生物玻璃和玻璃陶瓷材料置于反应容器中,按 C.5 的要求量取 SBF 溶液或 Tris 缓冲液,混合后将容器置于 37 °C 的水浴摇床中,以 175 r/min 的振荡速度振荡反应容器。样品浸泡若干时间后(最长不超过 28 d),分离出浸泡的样品,并分别用去离子水和丙酮溶液淋洗、于室温下晾干后以备测试。为保证重复性,同时进行三个样品的平行实验。

将浸泡后的样品进行红外光谱(FTIR)测试,测试方法应采用 GB/T 6040 方法。若样品出现碳酸化羟基磷灰石(CHA)的特征官能团的吸收峰(特征吸收峰的双峰波数分别为 $602 \text{ cm}^{-1} \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ 和 $564 \text{ cm}^{-1} \pm 20 \text{ cm}^{-1}$),则表明材料具有生物活性。

将浸泡后的样品进行 X 射线衍射(XRD)测试,测试方法应采用 JY/T 009 方法。若 XRD 图谱显示羟基磷灰石衍射峰的特征峰,也表明材料具有生物活性。

附 录 D
(资料性附录)
关于汞的提示性信息

汞作为一种可以导致中枢神经系统、肾脏、肝脏损害的有毒物质已经被许多国家相关机构认定。汞,或者其蒸汽可能对健康有毒副作用、并对材料有腐蚀作用。当处理汞和含汞的产品时应小心。详细资料可参阅可应用产品的材料安全数据表和 EPA 的网页(<http://www.epa.gov/mercury/faq.htm>)附加说明。用户应知道销售汞和含汞产品可能被当地法律禁止。

参 考 文 献

- [1] Reck, R., "Tissue Reactions to Glass Ceramics in the Middle Ear," *Clin. Otolaryngol*, Vol (D.1)6, 1981, pp.59-63
- [2] Merwin, G.E., "Review of Bioactive Materials for Otological and Maxillofacial Applications," *Handbook of Bioactive Ceramics*, Vol 1, Ed. T. Yamamuro, L.L. Hench, and J. Wilson, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, pp. 323-328
- [3] Douek, E., "Otological Applications of Bioglass® Implants," *Proceedings Fourth International Symposium on Bioceramics in Medicine*, Ed. W. Bonfield, London, United Kingdom, September 10 and 11, 1990
- [4] Stanley, H.R., et al., "Residual Alveolar Ridge Maintenance with a New Endosseous Implant Materials," *J. Proc. Dent.*, Vol 58, No. 5, November 1987
- [5] Nakamura, T., et al., "A New Glass-Ceramic for Bone Replacement : Evaluation of its Bonding to Bond Tissue," *Journal of Biomedical Material Research*, Vol 19, 1985
- [6] Yamamuro, T., et al., "Novel Methods for Clinical Application of Bioactive Ceramics," *Bioceramics : Material Characteristics Versus in Vivo Behavior*, *Ann. New York Acad. Sci.*, Vol 523, 1988, pp. 107-114
- [7] Yamamuro, T., et al., "Reconstruction of the Iliac Crest with Bioactive Glass-Ceramic Prosthesis," *Handbook of Bioactive Ceramics Prosthesis*, Eds. T. Yamamuro, L.L. Hench, and J. Wilson, Vol 1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1990, pp. 335-342
- [8] Yamamuro, T., et al., "Replacement of the Spine with Bioactive Glass-Ceramic Prosthesis," pp. 343-352, *idem*
- [9] Taguchi, T., "A Bioactive Glass Powder-Ammonium Hydrogen Phosphate Composite for Repairing Bone Defects," *Journal of Appl. Biomater.*, Vol 1, pp. 217-223.
- [10] Froum, S.J., et al., "Comparison of Bioglass® Synthetic Bone Graft Particles and Open Debridement on the Treatment of Human Periodontal Disease," *J. Periodontal.*, Vol 69, 1998, pp. 698-709
- [11] Lovelace, T.B., et al., "Clinical Evaluations of Bioactive Glass in the Treatment of Periodontal Osseous Defects," *J. Periodontal.*, Vol 69, 1998, pp. 1027-1035
- [12] Stoor, P., et al., "Bioactive Glass S53P4 in Repair of Septal Perforations and Its Interactions with the Respiratory Infection-Associated Microorganisms *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*," *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, Vol 58, 2001, pp. 113-120
- [13] Hench, L.L., and Paschall, H.A., "Histo-Chemical Responses at a Biomaterials Interface," *Journal of Biomedical Material Research*, Vol 5, 1974, p.1
- [14] Kitsugi, T., et al., "Bonding Behavior of a Glass-Ceramic Containing Apatite and Wollastonite in Segmental Replacement of the Rat Tibia Under Load-Bearing Conditions," *Journal of Bone St. Surg.*, Vol 71A, 1989
- [15] Gross, U., "The Response of Bone to Surface Active Glass/Glass-Ceramics," *CRC Critical reviews in Biocompatibility*, Vol 4, No.2, 1988, pp. 155-179
- [16] Piotrowski, G., et al., "Mechanical Studies of the Bone Bioglass® Interfacial Bond," *Journal of Biomedical Material Research*, Vol 6, 1975, p.47
- [17] Strunz, V., et al., "The Mechanical Strength of the Bond Between Bone and Implants of

Glass-Ceramics with Apatite," Dental Implants, Ed. G. Heimke, Henser, Munich, 1980, pp. 27-34

[18] Northington, D.J., "Inductively Coupled Plasma-Mass Spectroscopy for the Analysis of Metals on Membrane Filters," Am. Ind. Hyg. Assoc. J., Vol 48, 1987, pp.977-979

[19] Cullity, B.D., Elements of X-ray Diffraction, 2nd ed., Addison-Wesley Publishing Company, Reading, MA, 1978

[20] Li, P., et al., "The Effect of Residual Glassy Phase in a Bioactive Glass-Ceramic on the Formation of its Surface Apatite Layer In-Vitro," Journal Mater. Sci. In Med., Vol 3, 1992, pp. 452-456

[21] Kokubo, T., et al., "Apatite-and Wollastonite-Containing Glass-Ceramics for Prosthetic Application," Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ., Vol 60, No. 3-4, 1982

中华人民共和国医药
行业标准
外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料
YY/T 0964—2014

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 22 千字
2015年3月第一版 2015年3月第一次印刷

*

书号: 155066·2-28394 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 0964-2014