

ICS 11.040.40  
C 45

未在  
excel中找到

YY

# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1435—2016

## 组织工程医疗器械产品 水凝胶表征指南

Tissue engineering medical device products—  
Standard guide for characterization of hydrogels

2016-07-29 发布

2017-06-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布



## 目 次

|                     |    |
|---------------------|----|
| 前言 .....            | I  |
| 引言 .....            | II |
| 1 范围 .....          | 1  |
| 2 规范性引用文件 .....     | 1  |
| 3 术语和定义 .....       | 1  |
| 4 水凝胶表征的重要因素 .....  | 2  |
| 5 生物学特性 .....       | 3  |
| 6 动力学 .....         | 3  |
| 7 物理与化学特性及稳定性 ..... | 5  |
| 8 物质传递 .....        | 6  |
| 9 评价试验选择 .....      | 7  |
| 参考文献 .....          | 9  |

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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组织工程医疗器械产品分技术委员会 (SAC/TC 110/SC 3) 归口。

本标准起草单位:中国食品药品检定研究院、关节动力安达(天津)生物技术科技有限公司。

本标准主要起草人:陈亮、朱建民、方玉、刘丽、孙雪莲、王春仁。

## 引 言

水凝胶是在水中溶胀,并且可在高分子空隙中保留水分的网状聚合物。由于分子间存在交联,水凝胶在溶胀后仍能保持固态的稳定结构。组织工程中应用的水凝胶材料可以来源于天然聚合物(例如藻酸盐、壳聚糖及胶原)、合成聚合物[例如聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)]或二者混合(例如 PVA 与壳聚糖或明胶)。临床应用中,添加或未添加药物和/或生物制剂的水凝胶可以被注射或植入体内。

水凝胶在组织工程中主要用作基质替代物、药物和/或制剂的运输载体以及构成细胞培养的环境。在应用过程中,水凝胶的使用效果取决于其一系列能力:允许溶解的气体、营养及生物活性物质渗透的能力;维持细胞生长与迁移的能力;降解能力;以合适的速率释放药物和/或生物制剂的能力;以及保持其形状的能力。因此对于组织工程的水凝胶,有必要给出适用的表征方法。

# 组织工程医疗器械产品 水凝胶表征指南

## 1 范围

本标准给出了用于表征组织工程医疗器械产品中水凝胶的生物学特性、形成动力学、物理与化学特性及稳定性,以及物质传递等特性的方法指南。

## 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 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验 (GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.19 医疗器械生物学评价 第19部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征 (GB/T 16886.19—2011,ISO/TS 10993-19:2006,IDT)

YY/T 0606.5 组织工程医疗产品 第5部分:基质及支架的性能和测试

YY/T 0606.7 组织工程医疗产品 第7部分:壳聚糖

YY/T 0606.8 组织工程医疗产品 第8部分:海藻酸钠

YY/T 0606.9 组织工程医疗产品 第9部分:透明质酸钠

YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用 (YY/T 0771.1—2009,ISO 22442-1:2007,IDT)

中华人民共和国药典(2010年版)

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**水凝胶 hydrogel**

由聚合物链形成的,在分子间空隙保留水分的具有三维网状结构的凝胶。

### 3.2

**生物相容性 biocompatibility**

生物材料在特定应用中引起机体适当反应的能力。

[ISO/TR 15499:2012,定义 3.1]

注:在材料科学名词审定委员会的定义中,“生物相容性”是在某一应用过程中,材料与宿主相互作用的能力,是生物材料区别于其他高技术材料的最重要的特征。包括血液相容性和组织相容性等。“生物相容性材料”是生理环境下或生物体中,不引起任何不良宿主反应(材料引起的生物体反应)的材料。

### 3.3

**外源因子 adventitious agents**

存在于接种物、细胞基质及(或)生产制品所用的原材料及制品中的污染物,包括细菌、真菌、支原体



和外源性病毒。

注：出自中华人民共和国药典(2010年版)。

### 3.4

#### 力学性能 **mechanical properties**

材料在力的作用下所显示的与弹性和非弹性反应相关或涉及应力-应变关系的性能。

### 3.5

#### 电导率 **conductivity**

表示物质(对于水凝胶,主要是水和溶解的离子)导电的性能。

注：电阻率的倒数为电导率。电导率可通过电导仪测量,在国际单位制中,电导率的单位为西门子每米(S/m)。

## 4 水凝胶表征的重要因素

### 4.1 通用要求

组织工程中,水凝胶可在添加(例如用作药物输送载体或用于细胞包埋)或不添加(例如组织支架或屏障)药物、生物制剂或二者兼有的情况下使用。对水凝胶的表征宜考虑其组成以及应用,常见的通用要求包括:

- a) 水凝胶是生物相容的;
- b) 水凝胶的力学性能需符合预期的临床应用需求;
- c) 水凝胶能够溶胀并以一定的速率降解,以满足预期临床应用的要求;
- d) 水凝胶具有良好的可渗透性,以促进及保持细胞活力、运输营养及废物、释放药物等;
- e) 当包埋有药物、生物制剂(包含细胞)时,水凝胶不能与其发生反应而对其功能产生不利影响;
- f) 在临床应用中便于操作和运输。

### 4.2 起始材料

水凝胶起始聚合物成分可影响水凝胶的最终性能,因此需要对其进行表征,尤其是本身具有多样性的天然聚合物。起始生物材料表征应按 YY/T 0606.5、YY/T 0606.7、YY/T 0606.8、YY/T 0606.9、ASTM F 2212 的要求进行。在制备用于组织工程的水凝胶时,宜考虑并适当评价不同的助剂浓度以及生产条件(例如 pH、温度、离子强度)对水凝胶最终性质的影响。

### 4.3 交联

水凝胶交联的程度是影响其物理性质与性能的一个重要参数。最终形成的水凝胶中,实际交联程度与理论交联程度的比值可直接反映交联程度。推荐测定交联程度,在某些情况下,可简单地通过计算成胶后浸出物的比例来反映水凝胶交联程度,并可同时提供潜在的有害浸出物的信息。

### 4.4 灭菌

灭菌过程可对水凝胶或其他活性与非活性添加物质(例如药物、赋形剂等)的性质产生影响。这些都宜在分析表征数据时加以考虑。在某种类别的水凝胶不适用灭菌时,应在无菌条件下生产水凝胶,并考虑增加控制措施。

### 4.5 模拟模型

可利用合适的体外模型,评估水凝胶在体内的反应。这类模型中宜考虑的因素包括:组织特异的机械负荷、组织特异的代谢活性、组织特异的 pH 值、植入部位/条件的相关化学性质、温度、氧含量以及组织特异性的细胞类型。

注：对离子交换敏感的离子化交联水凝胶(Ca<sup>2+</sup>交联藻酸盐)的测试,宜在与应用或植入时相似的生理环境介质中完成。这种介质宜根据生理条件下电解质含量、渗透压以及例如二价阳离子传递能力的相应化学条件进行选择。对于温度敏感型水凝胶,凝胶化温度是评估体内性能的重要参数,因此检测宜在37℃下进行。对于植入组织液与脂肪组织等位置的凝胶,宜考虑生理条件电解质的相对平衡,且检测宜在血清中或至少在有蛋白质与脂质等存在的情况下进行。

#### 4.6 稳定性

宜考虑水凝胶在储存与运输过程中的稳定性。根据需要,可将水凝胶储存在温度和pH值可调控的环境中。

#### 4.7 表征因素举例

为充分评估候选水凝胶是否适合应用于组织工程,宜考虑表1给出的关键因素。每种因素都可以通过对水凝胶的下述不同性能进行测量而得到评价。

表1 水凝胶表征中宜考虑的关键因素

| 特性          | 关键因素                      |
|-------------|---------------------------|
| 生物学特性       | 生物相容性、外源因子                |
| 动力学特性       | 凝胶化时间、溶胀速率、基质降解           |
| 物理与化学特性及稳定性 | 环境稳定性、力学性能、细胞包埋           |
| 物质传递        | 细胞迁移、营养与废物的传递、生物活性物质的释放速率 |

### 5 生物学特性

#### 5.1 生物相容性

应评价水凝胶产品的生物相容性。评价试验应根据GB/T 16886.1的要求制定专门针对水凝胶的检测方案。

#### 5.2 外源因子

对于含有天然聚合物成分和生物制品的水凝胶,应对外源因子安全性进行评估。对于细菌、真菌、支原体、病毒微生物,以及细菌内毒素检测应按中华人民共和国药典(2010年版)的要求进行。对动物源性材料的风险管理应符合YY/T 0771.1的要求。通过严格执行现行的产品生产质量管理规范,可最大限度的降低对产品安全性的潜在损害。

### 6 动力学

#### 6.1 概述

水凝胶动力学涵盖了水凝胶的形成过程、水凝胶向使用部位的输送以及水凝胶的降解与活性物质的释放。水凝胶动力学评估包括但不限于测定水凝胶的凝胶化时间、溶胀与降解速率以及生物活性物质的释放速率。

#### 6.2 凝胶化时间

6.2.1 水凝胶的凝胶化时间对设计为原位凝聚的凝胶体系尤其具有重要的意义。水凝胶凝胶化时间



的检测方法可参考食品与聚合物工业中相应的测试技术,例如如果胶凝度、明胶凝冻强度等的测定方法经修改后可用于评价水凝胶凝胶化时间。凝胶化时间的测定也可用管倾斜试验、落球试验等简便的测试方法实现。在进行这些试验时应明确规定相关参数。

6.2.2 对于成胶迅速的水凝胶宜采用有高采样速率的测试方法。当到达凝胶点时,许多水凝胶的浊度与光散射会显著升高,因此监控光学浊度变化以及动态与稳态光散射可用于确定凝胶化时间。

注:值得注意的是,对于在到达凝胶点前发生强烈光散射的体系来说,由于缺乏可检测的信号,光学技术的应用可能会存在问题。

6.2.3 通过检测随时间变化的力学性能也能确定水凝胶凝胶化时间。实际应用过程中,通常使用动态流变仪来确定这些力学性质。在水凝胶的流变学研究过程中,宜考虑样品加载、样品体积以及被测样品的几何形状(例如平行板、椎体以及平板)等条件。在检测过程中要防止样品脱水。在报告中宜记录样品的几何形状、振动频率、温度及上样前条件。

6.2.4 对于一些机械强度较差、对应变敏感以及具有非平衡特征的水凝胶来说,凝胶化时间的流变学测量较为困难。在这些情况下宜使用超声方法和介电谱学的方法。

注:超声与介电谱方法需要有经验的操作人员以获得可靠的结果。

### 6.3 溶胀速率

6.3.1 应按 GB/T 16886.19 的要求评估水凝胶交联后的溶胀速率,评估溶胀速率的主要方法是测定随时间变化的含水量。除溶胀速率外,宜确定溶胀平衡的程度,通常用平衡体积溶胀比或平衡重量溶胀比来表示。这些参数分别通过完全溶胀的水凝胶与干燥水凝胶的体积或质量比来确定。干燥过程不应引起水凝胶的降解。

注:凝胶的溶胀行为取决于外部环境。当 pH、温度以及电磁辐射(例如光照、 $\gamma$ 射线等)发生变化时可以观察到溶胀行为的突然改变。由于这些原因,对水凝胶溶胀速率(也就是随时间变化的溶胀比)的评价十分重要。

6.3.2 有些测试方法不需将水凝胶从溶液中取出,可通过监控水凝胶随着时间的变化来测量溶胀,例如采用力学探针、与图像分析结合的显微视频技术(参见检测方法 ASTM F 2214),以及电导率测定等。如果水凝胶表面不能触及(例如水凝胶被用于填充多孔材料),就可能需要包括光学、超声以及 X-射线的断层摄影技术。不论选择哪种方法检测水凝胶的形状,宜每隔一定周期对水凝胶进行检查,以发现任何可能在溶胀过程中出现的裂缝。这些裂缝的出现会影响到所获得数据的有效性。

6.3.3 宜基于水凝胶在操作中的强度以及所需的测量精度选择测量水凝胶溶胀速率的方法。

### 6.4 降解

6.4.1 降解行为是许多水凝胶产品发挥功能所必需的。在某些应用过程中,需要水凝胶根据新生组织的生成或药物释放的速率而按一定的速率降解。当需要水凝胶作为持久的屏障或支持物时,不应发生非预期的降解。

6.4.2 进行降解研究时,宜模拟体内对水凝胶降解有直接影响的条件参数,也要考虑在相应临床前模型中评估水凝胶的降解。此外,在选择合适的检测方法时宜考虑降解的潜在机理,包括水解、酶降解、氧化降解,以及本体降解和表面降解,这会对所需的测量频率和灵敏度产生影响。

6.4.3 可应用测定水凝胶溶胀速率的方法来检测其降解,例如可以进行水凝胶质量损失和体积变化的周期性评估。测试方法宜能区分水凝胶的质量和溶剂水的质量。也可将水凝胶在溶液中放置一段时间,这样就能够从溶液 pH 值的变化或降解产物推断出降解的发生。

6.4.4 水凝胶降解产物可通过凝胶渗透色谱(gel permeation chromatography, GPC)、高效液相色谱(high-performance liquid chromatography, HPLC)以及亲和整体色谱(affinity monolith chromatography, AMC)等色谱方法进行检测。



6.4.5 化学结构的变化同样能够指示降解的发生,这可以通过使用红外光谱、拉曼光谱以及核磁共振等进行检测。

## 7 物理与化学特性及稳定性

### 7.1 概述

许多水凝胶产品性状与结构的稳定性对于发挥正确的功能十分重要。水凝胶物理与化学特性及稳定性的评估可以通过测量其力学性能、支持细胞的能力(例如细胞接种、迁移、粘附等),以及水凝胶特性(例如溶胀、力学性能与细胞包埋能力等)对环境条件(包括温度、pH 与渗透条件)变化的响应来实现。

### 7.2 环境稳定性

7.2.1 水凝胶的稳定性会受到贮存环境条件的影响,宜对此加以表征。

7.2.2 水凝胶产品的渗透稳定性会对其功能产生影响。对水凝胶所处环境或其本身变化对渗透稳定性的影响,宜进行时间曲线研究。宜在与植入部位相似的渗透环境中进行测试,以评估可能存在的液体被挤入或挤出水凝胶的风险。对专门设计用于渗透溶胀的水凝胶,需要对这些水凝胶的渗透溶胀进行表征。

注:用于水凝胶溶胀研究的技术可应用于渗透稳定性的研究,也就是指不发生额外的溶胀表明具有一定的稳定性。

7.2.3 某些水凝胶设计为在一定条件下(例如 pH 值、离子强度、温度、力学负荷变化)发生变化。对于这些水凝胶,宜对在使用环境下的稳定性,以及与功能相关的状态变化的可重现性进行评估。

注1:例如,某些可注射支架材料初始为液体,在进入体内后发生凝胶化。

注2:用于研究水凝胶凝胶化时间的方法也能够用于评估水凝胶在拟使用环境下的稳定性,以及在刺激条件下发生的变化。

### 7.3 力学性能

7.3.1 力学性能对于研究设计作为物理屏障或支持结构的水凝胶尤其重要,宜进行表征。

注:由于许多水凝胶本身强度较弱,对于其力学性能的表征可能较为困难。

7.3.2 可采用压痕测试研究水凝胶力学性能。可以通过选择合适的压痕探头来进行不同量级的分析。

注1:某些水凝胶的压痕测试可以采用质构仪(在食品工业中广泛应用)进行。然而值得注意的是,对于力学强度非常低的水凝胶(也就是非常容易破碎,不能支持自身重量的样品),质构仪并不能检测到微小的探头作用力。此外,由于接触面积对结果有显著影响,在选择探头几何尺寸时需要十分注意。

注2:也可采用纳米压痕与微米压痕专用仪器,使用球形压头对样品进行测试。

7.3.3 也可采用时间依赖的压痕测试对水凝胶力学性能进行表征。梯度载荷-位移-时间曲线研究是在给定的时间段内以梯度增加的载荷施加到样品上,随后在一定时间内保持一个定值,记录样品随着时间的位移。在这些实验中,水凝胶的厚度对实验结果影响较大。随着水凝胶厚度的下降,结果的可靠性也随之降低。无约束压缩检测也是可选择的方法,该方法是将水凝胶样品置于两块平板之间,通过施加已知的载荷将水凝胶压缩。该检测通常施加震荡载荷,建议对样品施加静态预载荷,以确保样品在检测过程中保持被压缩的状态。

注:不论采取何种检测,当获取力学性能(例如粘弹性和孔隙弹性)时都需要使用正确的物理模型以解释实验数据。

7.3.4 对于有强度的水凝胶,力学测试可以进行拉伸或压缩试验,可进行限制或非限制性测试,静态或动态测试,可考虑固定或可变频率载荷。

注1:力学测试条件宜模拟水凝胶植入体内的受力条件。

注2:拉伸测试中,夹紧样品可能比较困难,例如可能需要使用压力钳。同时建议将水凝胶样品制备成哑铃形而非

均匀的条状,以防止样品在样品钳的夹合点破损。

7.3.5 建立水凝胶力学性能的测定方法时需考虑样品载荷、几何测量以及可能的样品脱水对结果产生的影响。

## 7.4 细胞包埋

对细胞包埋的评估,可采用光学成像技术,观察细胞随着时间变化,在水凝胶中的空间定位情况。对成像方法的选择主要取决于水凝胶的透光性。某些情况下可以在被包埋前对细胞进行荧光标记,随后进行细胞荧光成像检测。这可以通过使用共聚焦显微镜或光学相干断层成像来实现。

注: ASTM F 2315 给出了在水凝胶中进行细胞包埋的详细策略。

## 8 物质传递

### 8.1 概述

物质传递性能是指细胞、营养、废物以及生物活性物质进入水凝胶或在水凝胶中扩散的能力。对其评估宜在某一尺度范围(如小分子、蛋白质与细胞)进行。宜同时考虑水凝胶的主动运输(例如液体流动)与被动运输(例如扩散)行为。检测宜在能代表产品最终使用情况(例如样品的几何形状、研究时限、生物成分)的条件下进行。

### 8.2 细胞迁移

8.2.1 细胞迁移是指细胞主动移动进入水凝胶或在水凝胶内部主动移动的能力。细胞在基质中的迁移能力可通过改进的 Boyden 小室试验进行,将水凝胶置于 Boyden 室的两个室之间来确定,其中一个室含有能够促进细胞迁移的化学试剂,另一个室则含有细胞。随后,可以通过检测两个室中的细胞浓度来确定水凝胶中的细胞数量以及通过水凝胶的细胞数量。

注: 细胞迁移试验需要考虑一系列起作用的机制,包括细胞-基质相互作用、基质结构以及化学物质梯度。其他因素,尤其是与水凝胶中细胞包埋相关的因素,在指南 ASTM F 2315 中进行了讨论。

8.2.2 测量细胞迁移时,也可将水凝胶置于细胞悬浮液中,通过共聚焦显微镜检测随着时间进入水凝胶基质的细胞,或将水凝胶固定并用切片机切片以进行成像分析。

### 8.3 营养与废物的传递

8.3.1 可通过检测物质穿过水凝胶或在水凝胶中的运动来测量营养与废物的传递。简单的双室装置(扩散室)被广泛的应用于水凝胶中营养与废物的传递研究。这些检测可以在静态条件下进行(被动扩散),也可以在有正向液体流过水凝胶的情况下进行(主动运输)。

注: 营养与废物等可溶性小分子在水凝胶中被动运输的主要机制是扩散。在某些情况下,当材料被施以例如机体运动导致的周期性的压力时,这一扩散过程可以被流动所促进。

8.3.2 测量水凝胶的电导率能检测水凝胶中的离子扩散。通过检测水凝胶光密度随着时间的变化或通过紫外与可见吸光度分析也可监测营养物质的运动。在这些研究中,可以将关键的营养物质分子与光学染料相结合。

### 8.4 生物活性物质的释放速率

8.4.1 在将水凝胶用作生物活性物质的释放载体时,应对这些物质的释放速率进行研究。在实际应用过程中,可以通过溶胀程度、交联密度、物质与基质的亲和结合以及降解速率控制活性物质的释放情况。

注: 在天然存在的水凝胶中,释放通常是通过降解作用实现的,而这很难加以控制。由合成聚合物构成的水凝胶提



供了更好的化学可控性与灵活性。因此,可以通过调整化学结构以获得能够引发释放并随后保持释放效果的水凝胶体系。

8.4.2 宜对物质释放的速率以及释放持续的时间进行测定。建议在模拟体内环境或在相关的临床前模型条件下进行检测。为确定包埋、释放(包括突释过程)对生物活性物质的影响,宜进行生物活性检测。

## 9 评价试验选择

表2总结了本指南中讨论的检测方法。由于水凝胶的多样性,对任何一种水凝胶而言,所确定的各种试验并非都是必须的和可行的,要根据水凝胶的具体情况考虑需要的试验。表中未提到的其他试验也可能是必须做的。对于每一项水凝胶特性,都有数种检测方法可对该水凝胶特性进行表征。要注意选择和正确应用技术方法,以保证数据的可靠性与可重复性。宜考虑以下因素来选择合适的检测方法:是否可以获得量化的数据,检测方法是否是非侵入性的,技术是否适用于研究脆弱的水凝胶,以及操作人员、仪器设备和样品几何形状对数据结果的影响。表2中给出了协助这一决定过程的信息。

表2 水凝胶表征的候选测试方法及其适用性

| 特性        | 关键因素       | 测试方法举例      | 量化结果 | 非侵入性方法 | 适用于脆弱水凝胶 | 个体操作差异高度敏感 | 对设备变化高度敏感 | 对几何形状高度敏感 |
|-----------|------------|-------------|------|--------|----------|------------|-----------|-----------|
| 生物学特性     | 外源因子       | PCR分析、无菌测试  | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|           |            | 细菌内毒素测试     | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 否         |
| 动力学特性     | 凝胶化时间      | 试管倾斜测试、落球测试 | 是    | 是      | 是        | 否          | 是         | 是         |
|           |            | 光学浊度、光散射    | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|           |            | 流变学         | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|           |            | 超声方法与介电谱学   | 是    | 是      | 是        | 是          | 是         | 否         |
|           |            | 质量或体积测定     | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 是         |
|           | 溶胀速率       | 显微视频技术      | 是    | 是      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|           |            | 电导率测量       | 是    | 是      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|           |            | 质量损失测定      | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|           | 基质降解       | 力学测试        | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|           |            | 光谱与核磁共振波谱   | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|           |            | 光谱学         | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|           | 生物活性物质释放速率 | 生化分析        | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|           |            | 试管倾斜测试、落球测试 | 是    | 是      | 是        | 否          | 是         | 是         |
|           | 材料相变速率     | 光学浊度、光散射    | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|           |            | 流变学         | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
| 超声方法与介电谱学 |            | 是           | 是    | 是      | 是        | 是          | 否         |           |



表 2 (续)

| 特性             | 关键因素     | 测试方法举例       | 量化结果 | 非侵入性方法 | 适用于脆弱水凝胶 | 个体操作差异高度敏感 | 对设备变化高度敏感 | 对几何形状高度敏感 |
|----------------|----------|--------------|------|--------|----------|------------|-----------|-----------|
| 物理与化学特性及稳定性    | 渗透稳定性    | 质量或体积测定      | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|                |          | 显微视频技术       | 是    | 是      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|                |          | 电导率测量        | 是    | 是      | 是        | 是          | 否         | 否         |
|                | 力学性能     | 压痕测试         | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|                |          | 拉伸和压缩测试      | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|                |          | 流变学          | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|                | 细胞包埋     | 光学显微术        | 否    | 是      | 是        | 是          | 是         | 否         |
| 改进的 Boyden 室方法 |          | 是            | 否    | 否      | 是        | 是          | 是         |           |
| 物质传递           | 细胞迁移     | 光学显微镜        | 否    | 是      | 是        | 是          | 是         | 否         |
|                |          | 改进的 Boyden 室 | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|                | 营养与废物传递  | 扩散室          | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
|                |          | 光密度分析        | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|                |          | 色谱           | 是    | 否      | 是        | 是          | 否         | 是         |
|                |          | 核磁共振技术       | 是    | 是      | 是        | 否          | 否         | 否         |
|                | 生物活性物质释放 | 扩散室          | 是    | 否      | 否        | 是          | 是         | 是         |
| 生化分析           |          | 是            | 否    | 是      | 是        | 否          | 否         |           |

## 参 考 文 献

- [1] GB 6783—1994 食品添加剂 明胶
- [2] QB 2484—2000 食品添加剂 果胶
- [3] ISO/TR 15499:2012 Biological evaluation of medical devices—Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process
- [4] ASTM F 2212 Standard guide for characterization of type I collagen as starting material for surgical implants and substrates for tissue engineered medical products(TEMPs)
- [5] ASTM F 2214 Test method for in situ determination of network parameters of crosslinked ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE)
- [6] ASTM F 2315 Guide for immobilization or encapsulation of living cells or tissue in alginate gels
- [7] Tanodekaew, S., et al., “Gelation of aqueous solutions of diblock copolymers of ethylene oxide and D,L-lactide,” *Macromolecular Chemistry and Physics*, Vol 198, 1997, pp. 3385-3395
- [8] Yoshida, T., et al., “Annealing induced gelation of xanthan/water systems,” *Polymer*, Vol 39, No. 5, 1998, pp. 1119-1122
- [9] Liu, W., et al., “A rapid temperature-responsive sol-gel reversible poly(N-isopropylacrylamide)-g-methylcellulose copolymer hydrogel,” *Biomaterials*, Vol 25, 2004, pp. 3005-3012
- [10] Michels, B. and Watson, G., “Dynamics of Micelles of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide) block copolymers in aqueous solutions,” *Langmuir*, Vol 13, 1997, pp. 3111-3118
- [11] Yu, G. E., et al., “Micellisation and gelation of triblock copoly(oxyethylene/oxypropylene/oxyethylene), F127,” *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, Vol 88, No. 17, 1992, pp. 2537-2544
- [12] Kavanagh, G. M. and Ross-Murphy, S. B., “Rheological characterization of polymer gels,” *Progress in Polymer Science*, Vol 23, 1998, pp. 533-562
- [13] Park, M. J. and Char, K., “Phase behaviour of a PEO-PPO-PEO triblock copolymer in aqueous solutions: two gelation mechanisms,” *Macromolecular Research*, Vol 10, No. 6, 2002, pp. 325-331
- [14] Ramachandran, S., Tseng, Y., and Yu, Y. B., “Repeated rapid shear-responsiveness of peptide hydrogels with tunable shear modulus,” *Biomacromolecules*, Vol 2005, No. 6, 2005, pp. 3
- [15] Lionetto, F., Sannino, A., and Maffezzoli, A., “Ultrasonic monitoring of the network formation in superabsorbent cellulose based hydrogels,” *Polymer*, Vol 46, No. 6, 2005, pp. 1796-1803
- [16] Mather, M. L., et al., “Ultrasonic absorption in polymer gel dosimeters,” *Ultrasonics*, Vol 41, No. 7, 2003, pp. 551-559
- [17] Norisuye, T., et al., “Ultrasonic investigation of the gelation process of poly(acrylamide) gels,” *Macromolecular Symposia*, Vol 242, 2006, pp. 208-215
- [18] Havriliak, S. and Havriliak, S. J., *Dielectric and Mechanical Relaxation in Materials*, 1997, New York: Hanser
- [19] Song, M. J., et al., “Dielectric behaviour during sol-gel transition of PEO-PPO-PEO triblock copolymer aqueous solutions,” *Polymer Bulletin*, Vol 43, 2000, pp. 497-504

- [20] Wang, D., et al., "Synthesis and characterization of a novel degradable phosphate-containing hydrogel," *Biomaterials*, Vol 24, 2003, pp. 3969-3980
- [21] Lesho, M. J. and Sheppard, N. F., "A method for studying swelling kinetics based on measurement of electrical conductivity," *Polymer Gels and Networks*, Vol 5, No. 6, 1997, pp. 503-523
- [22] Rangan, M. and David, S. H., "Affinity monolith chromatography," *Journal of Separation Science*, Vol 29, No. 12, 2006, pp. 1686-1704
- [23] Galli, M., et al., "Viscoelastic and poroelastic mechanical characterization of hydrated gels," *Journal of Materials Research*, Vol 24, No. 3, 2009, pp. 973-979
- [24] Gobin, A. S. and West, J. L., "Cell migration through defined, synthetic ECM analogs," *FASEB J.*, Vol 16, No. 7, 2002, pp. 751-753
- [25] Yong Gu, W., et al., "Diffusivity of Ions in Agarose Gels and Intervertebral Disc: Effect of Porosity," *Annals of Biomedical Engineering*, Vol 32, No. 12, 2005, pp. 1710-1717
- [26] Sheppard, N. F., et al., "Electrical conductivity of pH-responsive hydrogels," *Journal of biomaterials science, polymer edition*, Vol 8, No. 5, 1997, pp. 349-362
- [27] ASTM F 2212 Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as a Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products
-



中华人民共和国医药  
行业标准  
组织工程医疗器械产品  
水凝胶表征指南  
YY/T 1435—2016

\*

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](http://www.spc.net.cn)

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

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

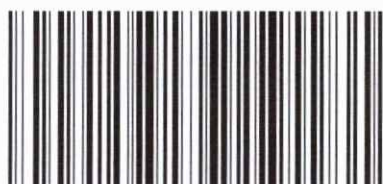
\*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字  
2017年4月第一版 2017年4月第一次印刷

\*

书号: 155066·2-31529 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 1435-2016