

团 体 标 准

T/CIRA 13—2020

辐射法制备医用水凝胶技术规范

Technical specification for radiation preparation of medical hydrogel

2020-12-28 发布

2021-03-01 实施

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总则	2
5 技术要求	2
6 试验方法	4
7 辐照工艺和质量控制	6
8 标识	7
9 包装	7
10 运输和贮存	7
附录 A (资料性) 辐射法制备水凝胶常用的原料	8
参考文献	9

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。

本文件由中国同位素与辐射行业协会提出。

本文件由核工业标准化研究所归口。

本文件起草单位：上海艾可杰生物高分子材料有限公司、北京三强核力辐射工程技术有限公司、长春吉原生物科技有限公司、苏州大学辐照技术研究所、江苏达胜伦比亚生物科技有限公司、复旦大学附属华山医院皮肤科。

本文件主要起草人：王杨云、陈立新、郭东权、郭庆辇、左都文、王春雷、郑庆信、朱军、陈梅鏊、李召朋、梁宫、赵刚、严淑贤。

辐射法制备医用水凝胶技术规范

1 范围

本文件规定了辐射法制备医用水凝胶的总则、技术要求、试验方法、辐照工艺和质量控制、标识、包装、运输和贮存。

本文件适用于辐射法制备的医用水凝胶。

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 191 包装储运图示标志

GB/T 14233.1—2008 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:风险管理过程中的评价与试验

GB 28670—2012 制药机械(设备) 实施药品生产质量管理规范的通则

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

YY/T 1435—2016 组织工程医疗器械产品水凝胶表征指南

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

医用水凝胶 **medical hydrogel**

由聚合物链形成的,在分子间空隙保留水分的具有透明或半透明性和三维网状结构的特用于医疗的水凝胶。

3.2

辐射聚合 **radiation polymerization**

电离辐射引发单体分子形成自由基、离子等活性粒子,经链式反应而生成聚合物的过程。

3.3

辐射交联 **radiation crosslinking**

在电离辐射作用下,线性聚合物分子链间产生交联键,随着交联键的增加,逐渐形成三维网络结构的过程。

3.4

凝胶化剂量 **gelation dose; GD**

在电离辐射作用下,医用水凝胶原料能够发生辐射聚合与辐射交联的最小剂量。

3.5

灭菌最低剂量 **minimum dose of sterilization; MDS**

辐照处理医用水凝胶产品使其能够达到无菌保证水平(SAL)时的最小剂量。

3.6

性能鉴定 performance qualification; PQ

确定的设备已被安装并运行有效,按预定方法能连续地生产出符合技术要求的产品,并能提供有效运行记录的过程。

3.7

含水率 moisture content; MC

水凝胶材料质量和干燥恒重后水凝胶材料质量的差值与水凝胶材料质量的比值。

3.8

吸水率 water absorption; WA

当溶胀平衡时,干燥恒重后的水凝胶材料所吸收的水分质量与干燥恒重后的水凝胶材料质量的比值。

3.9

凝胶分数 gel fraction; GF

凝胶在交联产物中所占的质量分数。

3.10

抗张强度 tensile strength; TS

受拉力时抵抗破坏的能力。

3.11

断裂伸长率 elongation at break; EB

规定尺寸的被测样品在受外力作用至拉断时,拉伸后的伸长长度与拉伸前长度的比值称断裂伸长率,用百分率表示。

3.12

样本 specimen

随机抽取用于观测或调查的一部分确定的个体,总体是指研究对象的全部。

4 总则

4.1 医用水凝胶应符合生物相容性。

4.2 医用水凝胶的力学性能应符合预期的临床应用要求。

4.3 医用水凝胶应具有良好的渗透性,以促进及保持细胞活力、运输营养及代谢物和释放药物等。

4.4 添加药物或生物制剂时,水凝胶不能与其发生反应而使其功能受到影响。

4.5 无菌产品应符合医疗器械无菌保证水平(SAL)的要求。

4.6 水凝胶包装应便于运输、贮存和使用。

5 技术要求

5.1 生产环境及加工过程要求

医用水凝胶的生产厂房及环境要求见《药品生产质量管理规范》第四章或《医疗器械生产质量管理规范》第三章的要求,产品加工过程应符合 YY/T 0287 的要求,生产设备应符合 GB 28670—2012 第4章的要求。

5.2 电离辐射源

电离辐射源包含以下内容：

- a) ^{60}Co 或 ^{137}Cs 放射性核素产生的 γ 射线；或
- b) 电子加速器产生的电子束或 X 射线。

5.3 原辅料要求

原辅料的生物安全性能见《中华人民共和国药典》第四部分的规定或专用要求评价,根据产品的最终用途,要求其符合相应已有的规范性文件中规定的生物安全性评价,目前常用于医用水凝胶制备的原辅料见附录 A。

5.4 感官要求

观察医用水凝胶的感官性状,采用嗅、视、触,判定其性状,其主要性能见表 1。

表 1 医用水凝胶的感官要求

项目	指标
气味	没有异味
性状	有适宜的弹性,完整光洁,色泽均匀,或透明或半透明
杂质	无正常视力可见的外来杂质

5.5 理化要求

水凝胶产品性状与结构的稳定性对于发挥其功能十分重要。水凝胶的物理和化学特性及其稳定性评估可以通过测量其力学性能、水凝胶特性对环境条件(温度、pH 值)变化响应来实施。由于不同水凝胶实际应用范围不同,为与实际生产指导结合,可选一些特殊理化指标(对无法满足测试指标的医用水凝胶产品不作具体硬性要求)作为要求。

医用水凝胶理化指标要求见表 2。

表 2 医用水凝胶理化指标要求

项目	指标	指标等级
pH(25℃)	满足相应产品的安全性能规定	普通
含水率/%	≥ 10 (或 10 商量)	普通
吸水率/%	≥ 130	普通
凝胶分数/%	≥ 40	特殊
抗张强度/MPa	$\geq 5.0 \times 10^{-2}$	特殊
断裂伸长率/%	≥ 200	特殊
重金属/mg/L	Pb、Cr、Hg、As 等重金属总含量低于 10 mg/L	特殊

5.6 生物学评价

5.6.1 初始风险评定

应按照 YY/T 0316 医疗器械的要求进行评定。

5.6.2 生物安全性评价

生物安全性评价应符合 GB/T 16886.1 的要求。

5.7 稳定性

若水凝胶产品能够在一定时间内保持各种指标在一个设定的范围内,且其约定时间大于说明书上标明的法定有效期,则视这个产品是稳定的。

5.8 动力学特性

水凝胶动力学特性应符合 YY/T 1435—2016 中第 6 章的规定。

5.9 物质传递特性

水凝胶物质传递性能应符合 YY/T 1435—2016 中第 8 章的规定。

6 试验方法

6.1 感官要求测试

气味测试:开袋嗅凝胶体的气味,无难闻异味。

透明度测试:于 30 cm 距离处辨识被水凝胶覆盖的 5 号字体的字迹,清晰的为透明,否则为半透明。

杂质测试:30 cm 高处观察凝胶体,有无肉眼可见异物。

感官弹性测试:根据自己常用力度按压凝胶体,胶体不破裂,不粘软。

6.2 理化性能测试

6.2.1 pH 测定

pH 值的测定应当符合 GB/T 14233.1—2008 中 5.4 的要求。

6.2.2 含水率测定

含水率 MC 按公式(1)计算:

$$MC = \frac{M_1 - M_2}{M_2} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

式中:

M_1 ——水凝胶制品的质量,单位为克(g);

M_2 ——水凝胶置于 105 °C 干燥箱内干燥至恒重后的质量,单位为克(g)。

6.2.3 吸水率测定

吸水率 WA 按公式(2)计算:

$$WA = \frac{M_3 - M_2}{M_2} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(2)$$

式中：

M_2 ——水凝胶置于 105 °C 干燥箱内干燥至恒重后的质量，单位为克(g)；

M_3 ——室温下将干燥水凝胶浸入纯化水或生理盐水中 24 h 后达到充分的溶胀平衡，取出样本待其不再有水滴出，得到吸液后质量，单位为克(g)。

6.2.4 凝胶分数测定

凝胶分数 GF 按公式(3)计算：

$$GF = \frac{M_4}{M_2} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(3)$$

式中：

M_2 ——水凝胶置于 105 °C 干燥箱内干燥至恒重后的质量，单位为克(g)；

M_4 ——合成高分子凝胶通常在 120 °C 的纯化水里浸泡 2 h，再置入无水甲醇浸泡 1 h 后去除溶胶，天然高分子凝胶在室温下水中浸泡 1 周去除溶胶后置于 105 °C 干燥箱内干燥至恒重后的质量，单位为克(g)。

6.2.5 抗张强度和断裂伸长率的测定

在室温 25 °C，空气湿度小于或等于 70% 的环境下设定拉力试验机拉伸速度 5 mm/min。抗张强度(TS)和断裂伸长率(EAB)按公式(4)和公式(5)计算：

$$TS = \frac{F}{W \times t} \quad \dots\dots\dots(4)$$

式中：

W ——样本宽度，单位为毫米(mm)；

t ——样本厚度，单位为毫米(mm)；

F ——样本断裂时的应力，单位为牛顿(N)。

$$EAB = \frac{\Delta l_e}{l_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(5)$$

式中：

Δl_e ——拉伸长度，单位为毫米(mm)；

l_0 ——样本长度，单位为毫米(mm)。

6.2.6 重金属测定

按照 GB/T 14233.1—2008 中的 5.6 和第 7 章进行。

6.3 生物相容性测试

医用水凝胶的生物学特性测试应符合 GB/T 16886.1 的规定。

6.4 稳定性测试

水凝胶产品自然存放于说明书规定的存储环境下，在达到法定有效期时间后对其依照 6.1~6.3 进行测试。

7 辐照工艺和质量控制

7.1 辐照前准备

7.1.1 原材料预处理

应根据产品要求选择聚合物/单体材料,并在辐照前采用物理和/或化学等方法预处理,以便辐照制备。

7.1.2 辐照加工参数的选择

应根据辐照聚合物/单体材料的类别、状态、特性以及辐照聚合物/单体材料相对辐射源的位置、辐照装置类型、辐照场剂量分布选择适宜的辐照加工参数。

7.2 辐射聚合及交联

7.2.1 辐照工艺验证

7.2.1.1 辐照工艺参数确定后,应通过试验取得样本辐照后的相关数据,以验证辐照工艺的可靠性。

7.2.1.2 当辐照加工参数发生变化时或当初始产品的原材料变更时,应重新确定辐照工艺参数,并进行验证。

7.2.2 辐照工艺剂量的确定

7.2.2.1 应根据医用水凝胶性能指标、安全性、质量和功能要求确定辐照最低有效剂量和最高可接受剂量。

7.2.2.2 辐照工艺剂量应设定在凝胶化剂量和最高可接受剂量之间。

7.2.3 加工规范

7.2.3.1 采用足够数量的辐照容器执行剂量分布测试以确定辐照容器间剂量的变化性。

7.2.3.2 应规定聚合物/单体辐照时的状态,包括:

- a) 聚合物/单体的性状、辐照单元的尺寸和密度;
- b) 聚合物/单体的堆积方式。

7.2.3.3 用于产品加工的每一条传输路径都要做剂量分布测试。

7.2.3.4 剂量分布测试的记录应包括对辐照容器、装载模式、传输路径、辐照装置运行参数、剂量测量和得出结论的描述。

7.2.3.5 建立水凝胶能够达到既定性能指标要求的辐射聚合过程规范。

7.2.4 聚合物/单体装载模式的建立

应根据不同辐照装置类型建立装载模式,装载模式的设计应最大限度利用射线能量,并均匀分布,达到辐照工艺剂量的要求。

7.3 放行

7.3.1 产品放行由质量部门或文件规定的部门经授权后实施。

7.3.2 应符合且不限于以下要求:

- a) 吸收剂量范围符合规定要求；
- b) 产品加工过程符合加工过程规范的要求；
- c) 产品理化性能满足规定要求；
- d) 产品包装完好(如需要)。

7.3.3 保持放行记录。

7.4 质量控制

7.4.1 应建立产品辐照前、中、后的产品处理的程序,并保证程序的有效性。

7.4.2 在产品接收、装载、卸载、处理和放行过程中,应进行产品计数和数量核对,记录并存档。

7.4.3 应有效隔离、标识辐照与未辐照的产品。

7.4.4 产品应按照按经确认后的辐照工艺进行辐照。

7.4.5 应对辐照交联的过程的参数进行监控、记录并存档。

7.4.6 应记录辐照交联过程中的异常情况,及时评估并采取相应措施。

7.4.7 应保持辐照聚合过程记录并可溯源。

8 标识

产品标识及标签应符合 GB/T 191 和有关规定。

9 包装

9.1 产品的内包装的材质和包装方式应确保产品完成后的包装过程、储存期间和使用过程中不会对产品造成污染和损伤,并能有效地确保产品在寿命期内保持产品的性能状态。

9.2 放行产品的中包装、外包装、运输包装或最小销售单元包装应完好无损。

10 运输和贮存

产品运输过程的运输工具应当清洁卫生,能做到防雨、防潮、防暴晒、防污染,搬运装卸应小心轻放,避免损伤产品。严禁与有毒、有害物质混装运输。

产品应贮存在干燥、通风良好和清洁的仓库内,不得与有毒、有害、有异味易挥发和易腐蚀等物品同库贮存。贮存环境湿度保持在 20%~75%、温度在 5℃~40℃ 范围。在产品的外包装应标明准许的堆叠高度要求。

附录 A

(资料性)

辐照法制备水凝胶常用的原料

表 A.1 给出了辐照法制备水凝胶的常用原料,包括但不限于单体、聚合物、交联剂、天然大分子。

表 A.1 辐照法制备水凝胶常用的原料

单体	聚合物	交联剂	天然大分子
丙烯酸及其衍生物(丙烯酸(AA)、丙烯酰胺(PAM)、丙烯酸酯、 <i>N</i> -异丙基丙烯酰胺(NIPAM)等)	聚丙烯酸及其衍生物[聚丙烯酸(PAA)、聚丙烯酸酯类聚合物、聚丙烯酰胺(PAAM)等]	<i>N,N'</i> -亚甲基双丙烯酰胺	明胶、动物蛋白
乙烯基吡咯烷酮(NVP)	聚乙烯基吡咯烷酮	二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)	琼脂糖、壳聚糖
环氧乙烷(EO)	聚氧化乙烯(PEO)及其衍生物	聚乙二醇(PEG)溶液	海藻酸、海藻酸钠
3,4-乙炔二氧噻吩(EDOT)	聚乙烯醇(PVA)	戊二醛	透明质酸
—	γ -聚谷氨酸(γ -PGA)	—	纤维素类衍生物

参 考 文 献

- [1] GB/T 16841—2008 能量为 300 keV~25 MeV 电子束辐射加工装置计量学导则
 - [2] JJG 772—1992 电子束辐射源
 - [3] 中华人民共和国药典(2020 年版)
 - [4] 医疗器械生产质量管理规范(2017 年版)
 - [5] 药品生产质量管理规范(2010 年版)
-