

医药行业标准《整形外科植入物 聚酯类微球》解读

刘振齐 韩倩倩*

(中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

【摘要】 聚酯类微球具有良好的生物相容性和可降解性,在整形外科领域是一种良好的植入材料。为规范行业发展,提高产品质量,保障群众用械安全,标准起草组制定了《整形外科植入物 聚酯类微球》这一标准,对聚酯类微球的主要技术要求及检验方法进行了规定。本文对该标准的制定背景、主要内容及制定意义进行解读和说明,以利于该标准的顺利实施。

【关键词】 聚酯类微球;整形外科植入物;共聚率;分子量分布;溶剂残留;催化剂残留

【中图分类号】 TH77;R197.39 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11876/mimt202406006

Interpretation of the pharmaceutical industry standard for plastic surgery implants-polyester microspheres

Liu Zhenqi, Han Qianqian*

(National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Corresponding author: Han Qianqian, E-mail:hanqianqian@nifdc.org.cn

【Abstract】 Due to good biocompatibility and degradability, polyester microspheres are good implant material in the field of plastic surgery. In order to standardize the development of the industry, improve the quality of products, and ensure the safety of the masses, the standard for plastic surgery implants-polyester microspheres was formulated, and the main technical requirements and inspection methods of polyester microspheres were specified. In this paper, the background, main content and significance of the standard were interpreted and explained in order to facilitate the smooth implementation of the standard.

【Key words】 Polyester microspheres; Plastic surgery implants; Copolymerization rate; Molecular weight distribution; Solvent residue; Catalyst residue

随着经济的发展以及居民消费水平的不断提高,消费者对医疗美容的接受程度逐渐提高,医疗美容市场也呈现出快速增长的趋势。2024年6月,中国整形美容协会、艾尔建美学、德勤中国联合发布了《中国医美行业2024年度洞悉报告》^[1],报告中指出,预计未来四年,医疗美容市场将保持10%~15%的增速。注射美容因其具有不手术、不流血、不留瘢痕、见效快、不需要恢复期等优势,一直在医疗美容中占据举足轻重的地位。注射美容中不可或缺的一类器械即为面部注射填充材料,它

可以通过自身的体积和支撑力直接增加组织的体积或容量,也可以通过刺激周围正常组织的胶原再生、血管再生,间接实现组织增容效果^[2]。面部注射填充材料的种类较广,现阶段使用较为广泛的有透明质酸钠类、胶原蛋白类以及聚酯类^[3,4]。其中聚酯类微球是一种球形、类球形的聚酯类材料,其尺寸通常在1~250 μm,一般可通过熔融法、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^[5,6]。由于其具有良好的生物相容性和可降解性,进入人体后不易引起排斥反应并且

基金项目: 科技部十四五国家重点研发计划(2022YFC2401802);北京市自然科学基金资助项目(L244085)

第一作者: 刘振齐,男,博士,助理研究员,研究方向:无源医疗器械安全性及有效性评价, E-mail: liuzhenqi@nifdc.org.cn

通讯作者: 韩倩倩,女,博士,研究员,研究方向:无源医疗器械生物安全性评价, E-mail: hanqianqian@nifdc.org.cn

能够在体内逐渐降解并被人体吸收,因此在医美行业中被广泛用作填充材料。

目前,作为面部填充材料的聚酯类产品可以参照的国内标准主要是YY/T 0510-2009《外科植入物用无定形聚丙烯交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂》^[7]及YY/T 0661-2017《外科植入物 半结晶型聚丙烯交酯聚合物和共聚物树脂》^[8]。以上两份标准的制定时间均较早,许多检测新方法、新技术均未包括。此外,两份标准的适用范围均为外科植入物用聚酯类材料,因此,并未针对微球类产品的特殊性进行相应的规定,例如微球产品的粒径、粒径分布等指标。

综上,国家药监局综合司于2024年4月10日发布了《国家药监局综合司关于印发2024年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》^[9]。根据文件要求,全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会成立了标准起草组,负责制定《整形外科植入物 聚酯类微球》这一推荐性行业标准(以下简称标准)。经过起草、验证、征求意见等阶段,目前标准已制定完成,为了该标准的顺利实施,本文将对标准制定背景、主要内容及制定意义进行解读和说明。

1 标准的适用范围

该标准适用于整形外科植入物用聚酯类微球(以下简称聚酯类微球),规定了聚酯类微球的相关技术指标,提供了技术指标对应的试验方法,同时还对产品的包装要求进行了规定。从范围来看,标准针对的产品类别更加精准,立足于聚酯类微球这一细分领域,解决了之前该类产品无适用标准的难题。

2 术语和定义

针对标准名称中的两个术语聚酯和微球,该部分进行了详细解释。其中,聚酯是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)、聚丙烯交酯[又名聚乳酸(PLA)],包括聚左旋丙交酯(PLLA)、聚右旋丙交酯(PDLA)和消旋聚丙烯交酯(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 技术要求及试验方法

聚酯类微球作为一类植入材料,为表征其安全性、有效性,标准分别从物理、化学、生物等不同方面对微球的各项指标进行了规定,主要包括外观、粒径及粒径分布、鉴别、共聚率、比旋度、特性黏度、分子量分布、单体残留、溶剂残留、水残留、炽灼残渣、催化剂残留、微量元素限量、重金属总量、加工助剂残留、细菌内毒素限量、微生物限度、无菌、化学灭剂残留、降解性能和生物学评价在内的21项指标及相应的试验方法。

3.1 外观

外观是聚酯类微球的物理性能指标,通过该指标可直观判断产品的质量均一性。因聚酯类微球的原料种类较多,且制备工艺各不相同,产品的外观也不尽相同,因此标准未对外观做统一规定,仅规定了无可见异物即可,其余色泽,气味及微球形貌等均不作规定,只要符合制造商规定即可。

外观的试验方法为目视法或显微镜法,其中目视法主要观察产品的色泽及有无异物,显微镜法主要观察微球的形貌。

3.2 粒径及粒径分布

粒径及粒径分布是聚酯类微球的物理性能指标。根据《中华人民共和国药典》(2020年版)(以下简称药典)^[10]四部通则9014微粒制剂指导原则中规定,粒径在1~250 μm的称为微球。由于微球原材料及制备工艺的不同,最终得到的微球的粒径及粒径分布也会有较大不同,因此,标准中并未对该项目做明确规定,仅规定粒径分布应符合制造商规定的D10、D50和D90的范围,同时考虑到药典对微球的定义,又规定了D10宜不小于1 μm, D90宜不大于250 μm。

粒径及粒径分布的试验方法为激光衍射法^[11]。选用合适的溶剂(通常为纯化水)为分散介质。取离心管依次加入待测聚酯类微球样品,分散介质,摇匀后得到样品悬浊液,也可加入少量低泡沫的表面活性剂来降低水的表面张力以助于颗粒的浸润。按照激光粒度分析仪设备说明书设置参数,参数设置完毕后,启动仪器,测试背景值。测试完背景后,把配置好的样品悬浊液加入样品池中,测试样品,得到样品的粒度分布,记录D10、D50和D90。

3.3 鉴别

聚酯类微球的重要结构特征是结构单元中存

在酯基团,除此之外,不同原料聚合而成的微球还存在其他特征官能团。这些官能团在红外图谱或核磁共振谱图中都会有其特定的出峰位置,根据待测聚酯类微球样品的特征峰即可鉴别聚酯类微球。因此,标准中规定聚酯类微球的红外图谱或 ^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,其红外图谱或 ^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。

鉴别的试验方法是按照药典四部通则 0402 红外分光光度法测试样品的红外图谱或按照药典四部通则 0441 核磁共振波谱法测试样品的核磁共振图谱^[10]。因聚酯类微球为粉末状样品,测试红外图谱时,应选用溴化钾压片法,通过样品图谱与标准图谱的比较对样品进行鉴别,样品与标准品特征峰出峰位置的偏差应不超过 $\pm 5\text{cm}^{-1}$ 。测试核磁共振波谱时,选用合适的氘代溶剂,如氘代氯仿等,将样品溶解,得到约为 20mg/ml 的溶液,移入核磁管后,上机测试得到样品图谱,通过与标准图谱的比对,对样品进行鉴别。

3.4 共聚率

聚酯类微球不仅包含单一单体聚合得到的聚合物,还包括以两种或两种以上单体共聚得到的聚合物,例如 PLGA、PCLA、PLLA-PCL 等。对于共聚物来说,其共聚率,即组成共聚物的不同单体的比例是非常重要的参数,会影响产品的降解性能等参数,进而影响产品的使用效果。例如,PLLA-PCL 中 PCL 与 PLLA 的降解速率不同,其中 PCL 的降解速率较慢,因此如果要使得最终产品在体内维持时间较长,应适当提高 PCL 的比例,反之,则降低 PCL 的比例。但因各制造商对自家产品的定位不同,使用目的不一,导致不同制造商的聚酯类微球中共聚率并不相同,因此标准中仅规定了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,并未对具体数值进行规定。

共聚率的试验方法是按照药典四部通则 0441 核磁共振波谱法测试样品的核磁共振图谱^[10],然后根据各单体特征官能团的具体峰面积,计算不同单体的摩尔比例,其中样品制备过程同 3.3。图 1 展示了一种 PLLA-PCL 微球的核磁共振图谱,其中化学位移 5.16 附近四重峰的积分面积

为 X,归属为 PLLA 结构中特征官能团的贡献,化学位移 4.06 附近的三重峰的积分面积为 Y,归属为 PCL 结构中特征官能团贡献,根据核磁谱图中的峰面积,可得 PCL 与 PLLA 单体的摩尔比为 $Y:2X=0.18:2=0.09$,即 9%。

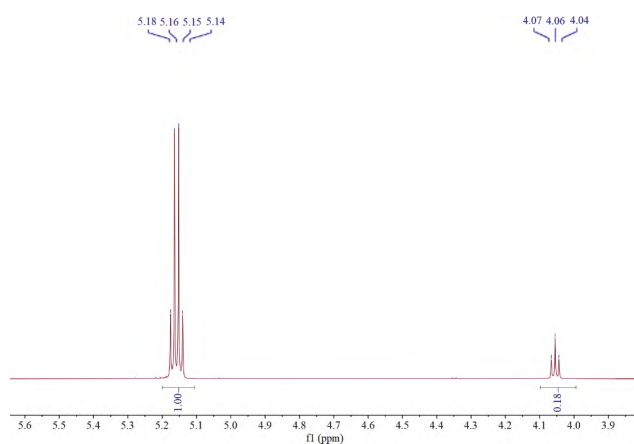


图 1 一种 PLLA-PCL 微球的核磁共振图谱

3.5 比旋度

平面偏振光通过含有某些光学活性化合物的液体或溶液时,能引起旋光现象,使偏振光的平面向左或向右旋转,旋转的度数,称为旋光度。当溶解浓度为 1g/ml,光路为长 1dm 时测得的旋光度称为比旋度。比旋度与物质的结构有关,可用于鉴别或检查物质的纯度。对于具有特定结构的聚酯类微球,其比旋度应是确定的。标准中对常见的具有手性光学活性的聚酯类微球的比旋度做了规定,其中聚左旋丙交酯微球的比旋度应为 $-155^\circ \sim +160^\circ$ ^[12],聚右旋丙交酯微球的比旋度应为 $+155^\circ \sim +160^\circ$,消旋聚丙交酯微球的比旋度应为 $-2.5^\circ \sim +2.5^\circ$,其他含有丙交酯的共聚物的比旋度与其共聚率相关。其余具有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。

比旋度的试验方法是按照药典四部通则 0621 旋光度测定法测试^[10]。以二氯甲烷或三氯甲烷为溶剂,将聚酯类微球充分溶解,过滤或离心去除加工助剂等不溶物,得到样品的澄清溶液,然后采用旋光仪测试,得到样品的比旋度。

3.6 特性黏度

特性黏度可以用来评估聚合物的分子量和分子量分布,是聚酯类微球产品的重要物理性能指标。因组成聚酯类微球的高分子聚合物种类繁多,故标准中对于特性黏度并未规定具体的数值,只要符合

制造商的规定即可。

特性黏度的测试按照 GB/T 1632.1^[13], 采用乌氏粘度计进行, 试验温度为 25℃, 溶剂选用三氯甲烷或其他良溶剂。

3.7 分子量分布

不同分子量的聚酯类微球, 其功效及降解性能均会有较大不同, 制造商在生产过程中会根据产品的预期用途, 生产不同分子量的高分子材料, 因此, 标准中并未对产品的分子量分布做具体规定, 只要符合制造商的规定即可。

分子量分布的试验方法采用的是高效体积排阻色谱法 (High Performance Sizeexclusion Chromatography, HPSEC)^[14]。试验过程中需要先使用窄分布的聚苯乙烯标准物质进行校正, 得到校准曲线, 然后同法测定样品的保留时间, 再带入校准曲线得到样品的分子量及分子量分布信息。尽管不同制造商的聚酯类微球, 分子量可能会相差较大, 但分子量分布系数一般应在 1.0 ~ 3.0。

3.8 单体残留

聚酯类微球在聚合过程中可能会有一些单体没有参与反应, 从而残留在聚合物之中, 与聚合物相比, 残留的单体通常会具有一定的危害性, 因此, 必须对单体残留进行控制。标准中对单体残留有如下规定“聚丙烯交酯微球和丙交酯-乙交酯共聚物微球的单体残留总量应 ≤ 2%; 其他聚酯类微球的单体残留量, 应符合制造商的规定”。

单体残留的试验方法可分为两种, 对于可挥发性和半挥发性的单体, 其检测方法为气相色谱法, 对于非挥发性的单体, 检测方法为高效液相色谱法。实际检测过程中, 残留单体主要为可挥发性的丙交酯、己内酯、乙交酯等, 试验方法以气相色谱法为主。首先选用合适的良溶剂 (如三氯甲烷) 将聚酯类样品溶解, 同时加入合适的内标 (2, 6-二甲基-γ-吡喃酮), 然后利用沉淀剂 (丙酮和环己烷以 3: 16 的体积比混匀) 使聚合物沉淀, 而残留单体、内标则留在溶液中, 离心后, 取上清直接进样, 用氢火焰离子检测器进行测试。

3.9 溶剂残留

聚酯类微球在生产过程中不可避免的要使用一些溶剂, 如二氯甲烷、三氯甲烷等, 这些溶剂在《杂质: 残留溶剂指导原则》(ICH Q3C) 中均属于 2 类溶剂^[15], 即应限制的溶剂, 因此, 按照指导原则的要求, 聚酯类微球的溶剂残留指标规定如下:

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。

溶剂残留的试验方法采用气相色谱法或残留溶剂测定法, 其中气相色谱法为仲裁法。气相色谱法的实验过程与单体残留项目类似, 二者区别在于单体残留项目为直接进样, 溶剂残留项目为顶空进样。

3.10 水分残留

水分会影响高分子聚合物的降解性能。对于聚酯类微球, 水分的存在会加速其降解, 进而影响其使用效果。因此, 需要控制水分残留, 标准中规定聚酯类微球的水分残留应 ≤ 0.5%。

水分残留的试验方法可采用药典四部通则 0832 水分测定法中第一、二、三、五法^[10]。其中第二法烘干法、第三法减压干燥法更适宜于含水量较多的样品, 用来测定微量水分残留需要的样品量较大, 第五法气相色谱法操作较为复杂, 因此, 第一法费休氏法是该项目的仲裁检验方法。

3.11 炽灼残渣

炽灼残渣是指样品经过灰化、加酸、炽灼等一系列操作以后遗留的无机杂质。聚酯类微球的组成元素主要是碳、氢、氧, 经炽灼以后, 残留物主要为金属氧化物或硫酸盐, 后续可进行重金属总含量的测试。标准中规定炽灼残渣应符合制造商的规定。

炽灼残渣的试验方法采用药典四部通则 0841 炽灼残渣检查法^[10]。其中单独检测炽灼残渣项目时, 炽灼温度应在 700 ~ 800℃, 如残渣还需留作重金属检查, 炽灼温度须控制在 500 ~ 600℃。

3.12 催化剂残留

聚酯类的合成通常会用到催化剂来控制反应过程, 进而控制产物的分子量及分子量分布, 其中最常用的催化剂为有机锡类化合物, 包括单丁基锡、二丁基锡等^[16-20]。催化剂的使用虽然有利于产物的合成, 但同时也引入了有害重金属元素锡, 因此, 需要对聚酯类微球中的催化剂残留进行控制。标准中规定, 采用有机锡类催化剂的聚酯类微球, 锡残留量应 ≤ 150 μg/g; 采用其他金属类催化剂或非金属催化剂的聚酯类微球, 也应给出相应的残留限量指标。

催化剂残留的试验方法是将样品微波消解之后按照药典四部通则 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进行测试^[10]。其中, 电

感耦合等离子体质谱法为仲裁方法。

3.13 重金属总量及微量元素限量

重金属在人体内非常容易蓄积,引起身体肌肉和神经系统的病变,进而诱发帕金森病、多发性硬化症、阿尔兹海默症、肌肉萎缩症等,甚至导致癌症的产生。因此,作为外科植入物的聚酯类微球必须对重金属总量及微量元素进行控制。微量元素种类繁多,按照《元素杂质指导原则》(ICH Q3D)中对于元素杂质的划分,铅、镉、砷、汞均属于1类杂质元素^[21],为被限制使用或不使用的有毒物质,标准中仅对以上四种元素的限量进行了规定。综上,标准中规定重金属总量(以铅计)应 $\leq 10\mu\text{g/g}$,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 $\leq 0.3\mu\text{g/g}$ 。

重金属总量的测试按照药典四部通则0821重金属检查法中第二法进行^[10],微量元素的测试与催化剂残留项下方法相同。

3.14 加工助剂残留

聚酯类微球加工过程中需要用到适当的加工助剂,例如聚乙烯醇(PVA)因具有良好的表面活性,通常被用作加工过程中的乳化剂。有研究表明,PVA通过静脉或皮下注射会产生一定的毒性,因此,必须对加工助剂特别是PVA残留量进行控制^[22,23]。但因不同制造商所用的加工助剂并不相同,标准中并未给出统一的指标,只要符合制造商的规定即可。同时也规定,制造商应结合各化合物的毒理学数据,给出相应的加工助剂残留限量值。

因加工助剂种类较多,标准中没有给出明确的试验方法。考虑到聚酯类微球加工过程中使用较多的加工助剂是PVA,此处简要介绍PVA的测试方法。PVA在硼酸介质下与碘会形成蓝色络合物,该络合物在特定波长下会有吸收,可采用分光光度法测定PVA残留量^[23]。此外,PVA与聚酯类微球的溶解性不同,聚酯类微球易溶于二氯甲烷或三氯甲烷,PVA在以上两种溶剂中均不溶,因此可根据溶解性的不同将二者分离分别称重,然后经计算得到PVA残留量。

3.15 细菌内毒素限量

细菌内毒素少量进入血液时不会造成机体损害,但超过一定的量就会引起发热反应,因此注射类植入材料必须对细菌内毒素限量进行规定。聚酯类微球材料因种类繁多,实际使用中注射剂量也不

尽相同,标准中并未规定具体的细菌内毒素限值,同时建议各制造商根据产品临床使用剂量,合理确定细菌内毒素限值。

细菌内毒素限量的试验方法参照药典四部通则1143细菌内毒素检查法^[10]。其中制备浸提液的温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,浸提时间不少于1h,浸提比例要根据产品的细菌内毒素限值及鲎试剂的灵敏度合理选择,浸提介质根据聚酯类微球的特点合理选择,可选择细菌内毒素检查用水或其他极性溶剂。

3.16 微生物限度及无菌

聚酯类微球中病原微生物的存在不仅会造成临床患者的感染,还会引起细菌内毒素及外毒素的升高等一系列问题,因此对于以非无菌方式供应的产品需要对微生物限度进行控制,对于以无菌方式供应的产品需要确认无菌水平。

微生物限度项目按照药典四部通则1105非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法^[10]和通则1106非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法^[10]进行试验。无菌项目按照药典四部通则1101无菌检查法^[10]进行试验,无菌检查法包括薄膜过滤法和直接接种法,两种方法均适用于聚酯类微球,但考虑到样品状态及操作的简便性,宜采用直接接种法。

3.17 化学灭菌剂残留

以无菌形式供应的聚酯类微球需要采用合适的方法进行灭菌,采用化学灭菌剂是一种较为常用的方法。但化学灭菌剂对人体是有害的,例如广泛使用的环氧乙烷,具有致突变性、胎儿毒性和致畸特性,并可对人体呼吸系统、神经系统等多脏器造成损害,被国际癌症研究机构确定为一类致癌物质,因此需要对化学灭菌剂残留量进行控制^[24]。

环氧乙烷、2-氯乙醇等化学灭菌剂的残留主要参照GB/T 16886.7-2015^[25],采用气相色谱法进行检测。

3.18 降解性能

聚酯类微球的降解性能是产品安全性和有效性的重要指标,不同组成的聚酯类微球,其降解性能差异较大,因此标准中未对降解性能做具体规定,只要符合制造商的规定即可。

降解性能的试验方法可参照YY/T 1806.1-2021^[26]或YY/T 0474-2004^[27]等标准中相关方法。降解性能与试验条件息息相关,因此在试验过程中要设置适宜的条件,例如降解用溶液、试验温度、

降解时间点等。表征降解性能的指标可选择外观形貌、质量损失、分子量及分子量分布、黏度以及降解产物含量等,在不同降解时间点对以上项目进行测试,进而表征样品的降解性能。

3.19 生物学评价

聚酯类微球作为外科植入物,属植入类医疗器械,须按照 GB/T 16886.1-2022^[28]开展生物学评价。生物学评价包括内容较多,各制造商应根据不同产品的组成及临床用途,合理选择生物学评价项目,以使评价结果满足临床使用的安全性要求。

4 标准制定意义

聚酯类微球作为一类生物相容性良好的填充材料,在医美行业中正吸引越来越多的关注,标准的制定对于规范行业发展,提高产品质量,保障人民群众用械安全具有重要意义。现阶段聚酯类微球的种类越来越多,由于缺少统一的技术标准,不同制造商的不同种类微球,其技术指标并不统一。标准的制定不仅为生产企业制定技术要求提供了参考,同时有利于监管部门对产品的质量进行更加全面的评估。同时,标准的制定为聚酯类微球产品制定了相对统一的技术指标,不仅可以提高整形外科植入用聚酯类微球的质量水平,推动行业的规范化和标准化,而且为国际市场的交流与合作提供技术支撑的法规依据。

[参 考 文 献]

- [1] 中国整形美容协会, 艾尔建美学, 德勤中国. 中国医美行业 2024 年度洞悉报告 [R/OL]. [2024-6-24]. <https://www2.deloitte.com/cn/zh/pages/strategy-operations/articles/dtt-china-medical-aesthetic-industry-outlook-2024.html>.
- [2] 温莉茵, 刘蕊, 董谦, 等. 我国可用于医疗美容的无源医疗器械分类情况的分析 [J]. 中国医疗器械信息, 2024, 30(3):7-9.
- [3] 程玮璐, 许菱丹, 邱宏, 等. 面部注射填充材料临床应用不良反应及上市前不良反应评价要求分析 [J]. 中国医学装备, 2024, 21(7):165-171.
- [4] 李珍. 可注射型面部微整形填充材料的研究进展 [J]. 分析化学进展, 2024, 14(2):86-94.
- [5] 陈建海, 陈志良, 侯连兵, 等. 生物可降解聚酯类材料为载体的微球制备与结构形态 [J]. 南方医科大学学报, 2000, 20(4):336-338.
- [6] 戴年冰, 张兴华. 激光烧结快速成型用聚酯微球的制备研究 [J]. 现代塑料加工应用, 2017, 29(6):9-12.
- [7] 武汉理工大学生物材料与工程研究中心, 国家食品药品监督管理总局天津医疗器械质量监督检验中心. YY/T 0510-2009, 外科植入物用无定形聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂 [S]. (2009-12-30).
- [8] 国家食品药品监督管理总局. YY/T 0661-2017, 外科植入物 半结晶型丙交酯聚合物和共聚物树脂 [S]. (2017-09-25).
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于印发 2024 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知 [EB/OL]. (2024-04-11). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20240411173242119.html>
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [11] 吴立敏, 张文阁, 侯长革, 等. GB/T 19077-2016, 粒度分析 激光衍射法 [S]. (2024-10-26).
- [12] 欧阳春平, 姚逸, 董学腾, 等. 高分子量聚 L-乳酸制备及性能研究 [J]. 广东化工, 2021, 48(5):33-34.
- [13] GB/T 1632.1-2008, 塑料 使用毛细管粘度计测定聚合物稀溶液粘度 第 1 部分: 通则 [S].
- [14] 于文莲, 陈会明, 王军兵, 等. GB/T 21864-2008, 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 [S]. (2008-05-12).
- [15] ICH harmonized guideline Q3C (R9) impurities: guideline for residual solvents. 2024.
- [16] Kaihara S, Matsumura S, Mikos AG, et al. Synthesis of poly(L-lactide) and polyglycolide by ring-opening polymerization [J]. Nat Protoc, 2007, 2(11):2767-2771.
- [17] Buchard A, Chuck CJ, Davidson MG, et al. A highly active and selective Zirconium-based catalyst system for the industrial production of poly(lactic acid) [J]. ACS Catal, 2023, 13(4):2681-2695.
- [18] Báez JE, Galindo-Iranzo P, Marcos-Fernández Á, et al. Poly(L-lactide) macrodiols (HOPLLAOH): Influence of linear alkyl diols as initiators: Synthesis and characterization [J]. Int J Polym Anal Ch, 2016, 21(2):149-155.
- [19] Trimaille T, Mondon K, Gurny R, et al. Novel polymeric micelles for hydrophobic drug delivery based on biodegradable poly(hexyl-substituted lactides) [J]. Int J Pharm, 2006, 319(1-2):147-154.
- [20] 刘刚, 王庭慰, 狄超. 有机锡催化剂对粉末涂料用聚酯树脂合成的影响 [J]. 南京工业大学学报: 自然科学版, 2018, 40(4):35-39.
- [21] ICH. ICH O 3D (R 2): guideline for elemental impurities [EB/OL]. [2022-04-24].
- [22] Rodwell DE, Kelly CM, Demerlis CC, et al. Effects of polyvinyl alcohol administered in the diet to rats on fertility, early embryonic development, growth and development [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(5):729-737.
- [23] 马丽霞, 李文明, 朱爱臣, 等. 紫外分光光度法测定可降解聚酯中聚乙烯醇残留量 [J]. 化学分析计量, 2024, 33(2):7-10.
- [24] 黄靖雄. 环氧乙烷灭菌 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(12):1435-1439.
- [25] 林红, 韩建民, 岳林. 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 [S]. (2017-03-28).
- [26] YY/T 1806.1-2021, 生物医用材料体外降解性能评价方法 第 1 部分: 可降解聚酯类 [S].
- [27] YY/T 0474-2004, 外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品体外降解试验 [S].
- [28] GB/T 16886.1-2022, 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 [S].