

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0053—2024

聚乙烯醇栓塞微球

Polyvinyl alcohol (PVA) embolization microspheres

2024 - 11 - 25 发布

2025 - 04 - 01 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	2
5 试验方法	3
6 灭菌	5
7 包装	5
8 制造商提供的信息	5
附录 A（资料性） 聚乙烯醇残留量的测定	7
参考文献	8

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。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、科睿驰（深圳）医疗科技发展有限公司、中山大学、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、复旦大学、湖南埃普特医疗器械有限公司、湖南省药品检验检测研究院、上海汇禾医疗科技股份有限公司、苏州恒瑞宏远医疗科技有限公司。

本文件主要起草人：王书晗、孙宏涛、张超、卢文博、丁建东、姚丽娟、欧阳思敏、彭思睿、周汨、韩润泽、聂佳祺、赵凯文、肖林、王志杰、张柳、刘园园、张雪非、顾晓雷。

引 言

聚乙烯醇栓塞微球是一种血管栓塞器械，用于介入性血管栓塞术，该疗法是介入性血管内治疗技术的一种，是指将导管超选择性插入靶向血管后，将栓塞材料递送至靶向部位，从而达到栓塞血管、阻断血流供应的目的。由于栓塞材料具有微创、适用范围广、具有较高的安全性等优势，因而受到众多医生和患者的青睐。

目前尚无针对栓塞微球产品发布相关标准及要求。为指导行业的规范发展，亟需相对细化的、针对栓塞微球产品的标准，以帮助规范聚乙烯醇栓塞微球的产品性能指标及测试方法。本文件针对代表性的聚乙烯醇栓塞微球制定产品标准。

本文件为通用要求，标准中主要对聚乙烯醇栓塞微球产品的性能指标和相应的检验方法做了规定，可指导企业、研究机构对聚乙烯醇栓塞微球的质控和检验。考虑到聚乙烯醇栓塞微球产品特性及临床使用的多样性，无法准确定义所有的性能指标，故部分性能指标仅提出总的评价要求，由企业根据产品特性、预期用途和自身生产工艺条件进行详细规定。其他产品如适用也可参考本文件的部分内容。

聚乙烯醇栓塞微球

1 范围

本文件规定了聚乙烯醇栓塞微球（以下简称微球）的要求、试验方法、灭菌、包装和制造商提供的信息。

本文件适用于应用于血管介入领域的球形或类球形的聚乙烯醇栓塞微球，其他材料栓塞微球可参考使用。

本文件不适用于液体栓塞剂、放射性栓塞微球。

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 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：风险管理过程中的评价与试验

YY/T 0640—2016 无源外科植入物 通用要求

YY/T 0962—2021 整形手术用交联透明质酸钠凝胶

中华人民共和国药典（2020年版 四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

湿态微球 wet microsphere

在保存液中充分溶胀的微球。

3.2

干态微球 dry microsphere

在真空干燥等特定干燥手段下脱水后的微球。

3.3

悬浮状态 suspended state

栓塞微球与造影剂在注射器中混合后，在垂直放置且静置状态下，混合液中至少2/3的体积含有微球时的状态。

3.4

平衡溶胀 equilibrium swelling

在一定温度、压力和溶剂中，交联聚合物吸收溶剂，交联点间链段伸展扩张力与网络弹性回缩力相等的状态。

注：此状态下聚合物体积不再变化。

3.5

溶胀时间 swelling time

干态微球在保存液中浸泡并达到平衡溶胀的时间。

3.6

溶胀度 swelling degree

干态微球达到平衡溶胀状态后重量变化的量度。

4 要求

4.1 鉴别

应符合制造商规定的红外图谱特征峰。

4.2 外观

应无杂质，保存液（若有）应澄清，微球应为球形或类球形。

4.3 物理和机械性能

4.3.1 装量

宜采用体积或重量表示；若有保存液，还应规定微球和保存液的总体积。

4.3.2 粒径范围

应规定微球平衡溶胀状态下的允许粒径范围，并应规定超出允许粒径范围微球数量的百分比和破球数量的百分比。

4.3.3 压缩弹性

微球平衡溶胀状态下，微球压缩至形变量30%时，释放压力后应能恢复原来的形状，且微球不应破裂、损坏。

4.3.4 悬浮性能

应对微球在临床使用条件下的悬浮性能进行评价，应规定达到悬浮状态的时间和维持悬浮状态的时间。

4.3.5 导管通过性

微球应从制造商推荐规格的微导管内顺利通过，注射过程全程顺畅，无阻塞、堵管现象，通过导管后的微球应恢复原状。

4.3.6 含水量

湿态微球的含水量应在标称数值范围内。

4.3.7 溶胀度

干态微球的溶胀度应在标称数值范围内。

4.3.8 溶胀时间

干态微球的溶胀时间应符合规定，在达到平衡溶胀后，微球性能应符合4.3.2、4.3.3、4.3.4、4.3.5、4.3.7的规定。

4.4 化学性能

4.4.1 酸碱度

检验液与同批空白液作对照，pH值之差应不超过1.5。

4.4.2 重金属含量

检验液中重金属总含量应不超过1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；镉含量应不超过0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

4.4.3 紫外吸光度

检验液在250 nm~320 nm波长范围内的吸光度应不超过0.1。

4.4.4 还原物质

检验液与空白液所消耗的高锰酸钾溶液 $[c(\text{KMnO}_4)=0.002\text{ mol/L}]$ 的体积之差应不超过2.0 mL。

4.4.5 蒸发残渣

适用时，50 mL检验液中，不挥发物总重量应不超过2 mg。

4.4.6 工艺残留

应对微球的工艺残留量进行评价。

4.5 微生物性能

4.5.1 无菌

微球应无菌。

4.5.2 细菌内毒素

微球细菌内毒素含量应小于20 EU/件。

4.6 生物相容性

应对微球的生物相容性进行评价。

5 试验方法

5.1 鉴别

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）0402红外分光光度法进行试验。

5.2 外观

正常/矫正视力或显微镜下观察微球形态；若有保存液，将微球静置至微球完全沉底，正常或矫正视力下观察上清液。

5.3 物理和机械性能

5.3.1 总则

干态微球应在平衡溶胀状态下进行5.3.3~5.3.6、5.3.8、5.3.9试验。

5.3.2 装量

5.3.2.1 干态微球按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）0942 最低装量检查法进行试验。

5.3.2.2 检验湿态微球的装量时，应将湿态微球与保存液移入量筒中，充分静置至湿态微球完全沉底，分别读取湿态微球体积及总体积。

5.3.3 粒径范围

将湿态微球置于表面皿中，在具备测量功能的显微镜下测量微球的尺寸，取适量微球进行测试。也可采用其他等效的方法对粒径范围进行测量。

5.3.4 压缩弹性

在具备测量功能的显微镜下测量微球的尺寸，对微球进行挤压，当微球压缩形变至规定的压缩量后，移除载荷，观察微球回弹性能。

5.3.5 悬浮性能

按照临床实际情况操作，开始计时，将微球与造影剂混合，记录微球达到悬浮状态时间为 T_1 ，结束悬浮状态时间为 T_2 ，按式（1）计算维持悬浮状态时间 T 。

$$T = T_2 - T_1 \dots\dots\dots (1)$$

5.3.6 导管通过性

模拟临床使用，选择适配规格的微导管和注射器（如适用），在预期使用要求的条件下输注微球，观察并感受输注情况。

5.3.7 含水量

称量干燥至恒重的称量皿的重量 m ，将一瓶微球倒入其中，用一次性滴管吸除可见水，再用无尘灰纸吸取称量皿中的水分，至无可见水分的光圈，称定重量 m_1 。置于烘箱中，在 $100\text{ }^\circ\text{C}\sim 105\text{ }^\circ\text{C}$ 下干燥至连续两次称重的差异不超过 0.3 mg ，记录重量为 m_2 。按式（2）计算含水量（%）。

$$X = \frac{(m_1 - m_2)}{m_1 - m} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

5.3.8 溶胀度

按照YY/T 0962—2021附录B进行试验。

5.3.9 溶胀时间

干态微球按使用说明进行测试。

5.4 化学性能

5.4.1 检验液的制备

宜根据临床使用方式取样，按照GB/T 14233.1—2022中4.2的规定制备检验液。

5.4.2 酸碱度

按照GB/T 14233.1—2022中5.4.1规定的方法进行试验。

5.4.3 重金属含量

按照GB/T 14233.1—2022中5.6.1和5.9.1规定的方法进行试验。

5.4.4 紫外吸光度

按照GB/T 14233.1—2022中5.7规定的方法进行试验。

5.4.5 还原物质

按照GB/T 14233.1—2022中5.2.2规定的方法进行试验。

5.4.6 蒸发残渣

按照GB/T 14233.1—2022中5.5规定的方法进行试验。

5.4.7 工艺残留

应采用适宜的方法对工艺残留量进行测定。附录A中给出了聚乙烯醇残留测试方法的示例。

5.5 微生物性能

5.5.1 无菌

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1101无菌检查法进行试验。

5.5.2 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1143细菌内毒素检查法进行试验。

5.6 生物相容性

按照GB/T 16886.1进行生物学评价。

6 灭菌

6.1 灭菌过程应进行确认，并实施常规控制，以确保无菌保证水平为 10^{-6} 。

6.2 微球的灭菌应考虑产品材料的耐受性及包装形式，选择适宜的灭菌方式进行灭菌。

7 包装

应符合YY/T 0640—2016中第10章的规定。

8 制造商提供的信息

8.1 标签

应符合YY/T 0640—2016中11.2的规定。

8.2 使用说明书

应符合YY/T 0640—2016中11.3的规定。

8.3 标记

应符合YY/T 0640—2016中11.5和11.6的规定。

附录 A
(资料性)
聚乙烯醇残留量的测定

A.1 原理

碘和硼酸的混合溶液与聚乙烯醇混合后可定量生成蓝绿色化合物，该蓝绿色化合物在690 nm波长处有最大吸收峰，且蓝绿色化合物的颜色深度与聚乙烯醇含量成正比。

A.2 仪器和试剂

A.2.1 仪器

紫外可见分光光度计、电子天平。

A.2.2 试剂

聚乙烯醇标准品、硼酸、碘、碘化钾。

A.3 溶液的配制

A.3.1 聚乙烯醇储备液

精密称取20 mg聚乙烯醇标准品至烧杯中，在100 °C水浴中加热至完全溶解，待冷却至室温后转移至100 mL容量瓶内，稀释定容，摇匀，即得。

A.3.2 硼酸溶液

精密称取4.0 g硼酸于100 mL容量瓶中，用纯化水定容，充分溶解。

A.3.3 碘-碘化钾溶液

精密称取1.27 g碘和2.5 g碘化钾于100mL容量瓶中，用纯化水定容，充分溶解。

A.3.4 供试品溶液

按照GB/T 14233.1—2022中表1序号8的规定制备供试液。按照临床使用方式取样制备供试液。

A.4 测定

A.4.1 标准曲线制作

A.4.1.1 根据限度值配制一系列适合浓度的聚乙烯醇水溶液，分别取1 mL溶液至10 mL容量瓶中，再向各容量瓶中加入3 mL硼酸溶液和0.1 mL碘-碘化钾溶液，用水稀释至刻度。充分摇匀后静置15 min。

A.4.1.2 相同方法以去离子水（纯化水）制备空白对照液。以空白对照液为参比，用紫外可见分光光度计在690 nm测定吸光度，以吸光度对浓度绘制标准曲线。

A.4.2 供试品测定

精密量取1 mL供试品溶液加入10 mL容量瓶中，再向容量瓶中加入3 mL硼酸溶液和0.1 mL碘-碘化钾溶液，用水稀释至刻度。充分摇匀后静置15 min。以空白对照液为参比，用紫外可见分光光度计测定690 nm处的吸光度，代入标准曲线中计算出聚乙烯醇单体残留浓度。

参 考 文 献

- [1] An In Vitro Comparative Study of Three Drug-Eluting Beads Loaded with Raltitrexed.
Lu E, Tie J, Liu L, Lu D, Lv W, Sha X. Cancer Biother Radiopharm. 2023 Nov; 38(9): 641-649.
-