

《纳米医疗器械生物学评价 含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子的释放  
与表征方法》

行业标准编制说明

## 一、工作简况

### （一）任务来源

根据国家药监局综合司《关于印发 2021 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》（药监综械注〔2021〕69 号）和国家药监局器械注册司《关于下达 2021 年医疗器械行业标准制修订计划项目编号的函》（械注〔2021〕230 号）的规定和要求，标准项目《纳米医疗器械生物学评价 含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子的释放与表征方法》（项目编号：N2021006-T-zjy）由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会纳米医疗器械生物学评价分技术委员会归口，主要起草单位为中国食品药品检定研究院、国家纳米科学中心。

### （二）工作过程

本标准的编制工作从2020年8月开始，秘书处组织成立标准预立项工作小组，提出《纳米医疗器械生物学评价 含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子的释放与表征方法》的标准立项建议，获得2021年医疗器械行业标准立项。2021年3月16日，秘书处组织标准起草工作组召开标准制定启动会，经过会议讨论后完善标准工作组讨论稿，并确定标准验证方案。2021年6月10日，秘书处组织召开验证工作讨论会（网络会），结合已进行的标准验证工作结果，对标准草案进行修改和完善，形成征求意见稿，于2021年8月5日开始向全体委员和全社会

进行广泛征求意见。同时，向相关监管部门（国家药品监督管理局医疗器械注册司和监管司、医疗器械技术审评中心、食品药品审核查验中心、药品评价中心）定向征求意见。截止时间为2021年10月5日。

## 二、标准编制原则和确定标准主要内容的依据

### （一）本标准制定背景

由于纳米材料具有独特的小尺寸、大比表面积等特点，广泛应用于药品、医疗器械、药包材，甚至食品、化妆品等。然而，纳米材料可能引起的潜在毒性风险需要被科学地评估。含纳米银敷料近年来在临床上得到了广泛应用。该类产品具有抑菌和杀菌功能，可调控敷料和创面的微生物环境，为创面的愈合创造有利条件。敷料中纳米银颗粒的脱落量、脱落颗粒的大小等是评价银颗粒被吸收进入体内风险的重要信息。银离子的短期集中释放量、经时释放率和持续释放周期等也是评价银离子的局部毒性、全身毒性和抗菌功效的重要数据。因此，纳米银颗粒和银离子的脱落/释放特性是评价含银敷料安全性和有效性的基础。然而，目前缺乏规范化的含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子释放与表征的实验方法。

根据各国药典的登载和文献研究，药物透皮贴剂的释放度实验方法有：摇床法、流通池法、桨碟法和往复支架法。含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子的释放可以参考这些方法，但是，需要分析其对于含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子释放实验的适用性，同时需建立释放液中纳米银颗粒与银离子的表征和测量方法。

### （二）本标准编制原则

本标准按照 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。坚持适用性和有效性为准则，并结合当前行业发展现状与特点，提高标准贯彻实施的实用性和可操作性。

### （三）本标准制定参考的主要依据

本标准参考 GB/T 36083《纳米技术 纳米银材料生物学效应相关的理化性质表征指南》、GB/T 6682《分析实验室用水规格和试验方法》、GB/T 38261《纳米技术 生物样品中银含量测量电感耦合等离子体质谱法》、《中华人民共和国药典》、ISO 19430 Particle size analysis – Particle tracking analysis (PTA) method 等资料。

## 三、主要试验验证情况

### （一）释放试验

**验证目的：**考察释放点设定的合理性与基于钢内标工作液的 ICP-MS 测定释放液总银含量的可靠性。

**验证方案：**按照往复支架法的要求，使用模拟体液作为释放介质，水浴温度设置为 32℃，溶出仪支架往复运动幅度设置为 2cm，频率设置为 30 次/分，在 1h、6h、12h、24h、48h、72h、120h、168h 等时间点取样，采用 ICP-MS 测定含纳米银敷料释放液中总银的含量。

**验证结果：**含纳米银敷料每小时总银释放量曲线表现为初始即达高峰，然后迅速下降，在下降过程中出现两个不同水平的平台期，然后继续下降至很低的释放水平。验证结果表明往复支架法的参数设置具有可行性，释放检测点涵盖了释放初期、平台期和下降期的不同时

间点。

**结论：**本研究中对释放点的设定是合理的，基于铟内标工作液的 ICP-MS 测定释放液总银含量结果是可靠的。

## （二）释放液中纳米银颗粒的表征

### 1、SEM-EDS 表征释放液中纳米银颗粒的形貌和元素组成

**验证目的：**考察 SEM-EDS 表征释放液中纳米银颗粒的形貌和元素组成的可行性。

**验证方案：**用模拟体液配制银离子浓度为 500  $\mu\text{g/L}$ ，纳米银颗粒（粒径 40 nm）浓度分别为 200  $\mu\text{g/L}$ 、500  $\mu\text{g/L}$ 、1000  $\mu\text{g/L}$  的模拟释放液，均匀分散后超滤分离银颗粒和银离子。将分离后的滤膜真空干燥后取 5 mm $\times$ 5 mm 的样品固定在样品台后上机检测。按照标准 GB/T 36083 4.2.3 步骤进行样品 SEM-EDS 测量，SEM 仪器型号 S4800，10 kV 加速电压。

**验证结果：**对于 40 nm 的银颗粒，当释放液中颗粒含量大于 1000  $\mu\text{g/L}$  时，可在超滤后的滤膜上检测到银，见图 1、图 2 和表 1。

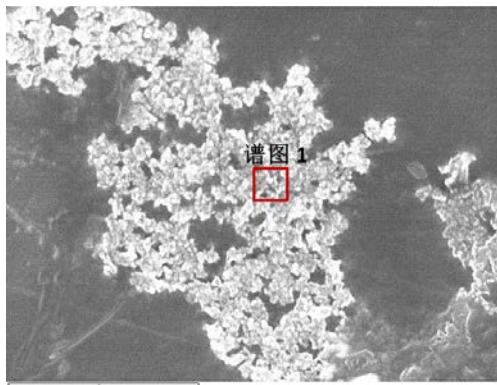


图1 滤膜(1000  $\mu\text{g/L}$ )样品 SEM 图片

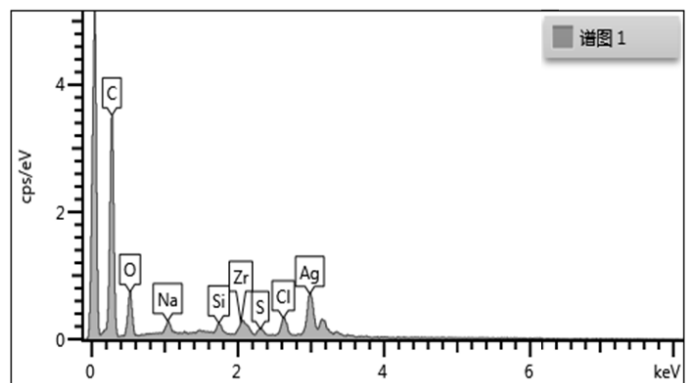


图2 滤膜(1000  $\mu\text{g/L}$ )样品 SEM-EDS 元素分析图谱

表 1. 滤膜 (1000  $\mu\text{g/L}$ ) 样品元素百分比

元素	线类型	表观浓		wt%		原子百分比
		度	k 比值	wt%	Sigma	
C	K 线系	0.5	0.00505	44.06	0.54	72.9
O	K 线系	0.22	0.00074	12.58	0.33	15.63
Na	K 线系	0.04	0.00016	1.27	0.1	1.1
Si	K 线系	0.03	0.00022	1.16	0.09	0.82
S	K 线系	0.03	0.00025	1.3	0.11	0.8
Cl	K 线系	0.07	0.00065	3.45	0.15	1.93
Zr	L 线系	0.07	0.00074	4.58	0.34	1
Ag	L 线系	0.49	0.00494	31.61	0.56	5.82
总量				100		100

验证结果显示对于 40 nm 的银颗粒, 当释放液中颗粒含量为 500  $\mu\text{g/L}$  (见图 3 和表 2) 或 200  $\mu\text{g/L}$  时 (见图 4 和表 3), 未在超滤后的滤膜上检测到银。

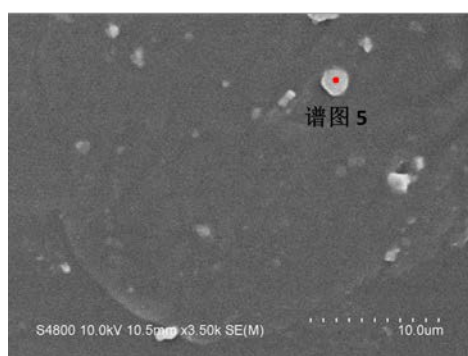


图 3 滤膜(500  $\mu\text{g/L}$ )样品 SEM 图片

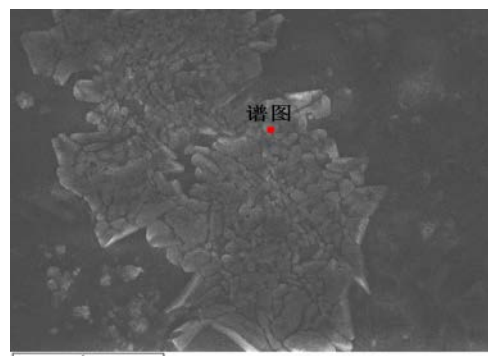


图 4 滤膜(200  $\mu\text{g/L}$ )样品 SEM 图片

表 2. 滤膜 (500  $\mu\text{g/L}$ ) 样品元素百分比

元素	线类型	表观浓度	k 比值	wt%	wt% Sigma	原子百分比
C	K 线系	0.01	0.00009	48.13	3.6	57.65
O	K 线系	0.01	0.00004	43.94	3.77	39.51
Ca	K 线系	0	0.00002	7.92	2.15	2.84
总量				100		100

表 3. 滤膜 (200  $\mu\text{g/L}$ ) 样品元素百分比

元素	线类型	表观浓度	k 比值	wt%	wt% Sigma	原子百分比
C	K 线系	0.07	0.00071	57.65	1.12	69.53
O	K 线系	0.07	0.00023	21.85	0.93	19.78
Na	K 线系	0.05	0.00022	10.44	0.47	6.58
Cl	K 线系	0.03	0.00027	10.06	0.55	4.11
Ag	L 线系	0	0	0	0	0
总量				100		100

结论：SEM-EDS 表征释放液中纳米银颗粒的形貌和元素组成是可行的。

## 2、释放液中颗粒数测量

**验证目的：**考察采用 PTA 方法测量释放液中颗粒数的可行性。

**验证方案：**采用模拟体液配制银离子浓度为 500  $\mu\text{g/L}$ ，纳米银颗粒（40 nm）浓度分别为 10  $\mu\text{g/L}$ 、5  $\mu\text{g/L}$ 、1  $\mu\text{g/L}$  的模拟释放液，均匀分散后上机检测。PTA 设备为 Nanosight NS300，试验温度  $20^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ ，分散介质水黏度为（0.8360 ~0.9579）cP。

表 4. 颗粒数检测结果

纳米银颗粒浓度 ( $\mu\text{g/L}$ )	平均粒径 $d_z$ (nm)	平均颗粒浓度 $C$ (particles/mL)	理论颗粒浓度 $C$ (particles/mL)	回收率 (%)
10	127.4 $\pm$ 11.6	2.41 $\times 10^7$ $\pm$ 1.41 $\times 10^6$	2.85 $\times 10^7$	84.5%
5	100.1 $\pm$ 4.6	1.83 $\times 10^7$ $\pm$ 3.41 $\times 10^6$	1.42 $\times 10^7$	128.8%
1	143.1 $\pm$ 14.7	1.37 $\times 10^7$ $\pm$ 6.52 $\times 10^6$	2.85 $\times 10^6$	480.7%

**验证结果：**纳米银颗粒在模拟体液中有轻微聚集，粒径结果均偏大。当 40 nm 的银颗粒溶液质量浓度为 5  $\mu\text{g/L}$ 、10  $\mu\text{g/L}$  时，PTA 测定的颗粒浓度为理论颗粒浓度的 128.8%，84.5%，满足回收率 70~130%的要求。

**结论：**当 40 nm 的银颗粒溶液质量浓度大于 5  $\mu\text{g/L}$  时，采用 PTA 方法测量释放液中颗粒数是可行的。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比的情况。

国内外目前没有针对含纳米银敷料在释放介质中释放纳米银颗粒和银离子的实验方法相关标准。为规范含纳米银敷料产品的研发、生产及质量控制，制定本标准。

#### **五、与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准的关系。**

本标准按照《中华人民共和国标准化法》和相关法规的要求进行编写，符合相关法律、法规。与现有的强制性国家标准、行业标准不冲突。

#### **六、重大分歧意见的处理经过和依据**

本标准在起草过程中无重大分歧。

#### **七、作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。**

本标准规定了含纳米银敷料在释放介质中释放纳米银颗粒和银离子的实验方法，建议本标准按推荐性标准实施。

#### **八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）**

标准发布后 12 个月内，将根据各方反馈意见择期召开标准宣贯会议。向监管部门、技术审评部门、检验机构、生产企业等使用单位发放标准宣贯资料，并解答标准中相关技术难点和疑点。建议本标准发布后 12 个月开始实施。

#### **九、废止现行有关标准的建议**

无。

#### **十、其他应予说明的事项**

无。

全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会

纳米医疗器械生物学评价分技术委员会

2021 年 8 月