



# ASTM F2150 – 19

## Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Regenerative Medicine and Tissue-Engineered Medical Products

R&B Inc.

### 편집자 주

- 본 한글 본은 R&B Inc. 내부자료로 일부 용어는 표준용어가 아닐 수 있고 해석이 자의적일 수 있음을 고지합니다
- 전문용어는 이해가 쉬운 경우 원래 영어단어 사용을 원칙으로 합니다.
- 일부 회사가 자신들의 재료처럼 가공하여 사용하는 경우가 있어 아래와 같이 법적 책임을 밝혀둡니다.
- 본 자료는 R&B Inc. 지적재산권으로 무단사용 시 민/형사상의 책임이 따를 수 있습니다.

## ASTM F2150 – 19 Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Regenerative Medicine and Tissue-Engineered Medical Products

### 1. 범위

1.1 이 규격은 재생 의학 및 Tissue- engineered medical products(TEMP) 개발 및 제조에 사용되는 생체 물질 Scaffold의 구성 및 구조적 특징을 규명하기 위해 현재 이용 가능한 시험 방법 자료.

1.2 본 규격에 포함된 시험 방법은 Bulk Scaffold 구조물의 물리적, 화학적, 기계적 및 표면 특성의 규명을 안내. 이 특성은 TEMP 성공에 중요하며, 특성이 세포 보유, 활동 및 조직, 생물 활성제의 전달, 최종 제품 내에서의 생체 적합성 및 생체 활성에 영향을 미치는 경우에 중요.

1.3 OEM(Original Equipment Manufacturing) 사양을 위한 시험방법 선택에 사용.

완성된 의료 제품의 Scaffold 구성 요소 평가에 사용도 가능.

1.4 F2027에 설명된 바와 같이 Scaffold 제조에 사용된 모든 원료 또는 출발 물질의 평가에 사용.

1.5 생물 활성제 또는 생물학적 활성이 있거나 없는 천연, 합성 또는 복합 Scaffold 재료를 다룬다.

Scaffold와 함께 사용되는 생물 분자, 세포, 약물 또는 생물 활성제의 특성 또는 방출 프로파일을 다루지 않지만, 결과적으로 다른(예로, 구조적) 특성에 대한 영향을 다루는데 사용.

특정 세포 유형 및 조직공학 응용에 대한 특정 출발 물질 및 완성된 Scaffold 구조의 적합성을 결정하는 것이 필수적이지만, 이의 범위를 벗어난 것으로 간주되는 추가적인 체외 및 체내 평가 필요.

1.6 안전 문제를 다루지 않으며 사용자 책임.

1.7 World Trade Organization Technical Barriers to Trade(TBT)위원회가 발행한 표준화에 관한 국제적으로 인정된 원칙에 따라 개발.

### 2. Referenced Documents

#### 2.1 ASTM Standards

D412 Test Methods for Vulcanized Rubber and Thermoplastic Elastomers—Tension

D570 Test Method for Water Absorption of Plastics D638 Test Method for Tensile Properties of Plastics

D648 Test Method for Deflection Temperature of Plastics Under Flexural Load in the Edgewise Position

D695 Test Method for Compressive Properties of Rigid Plastics

D747 Test Method for Apparent Bending Modulus of Plastics by Means of a Cantilever Beam(Withdrawn 2019)<sup>3</sup>

D790 Test Methods for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insulating Materials

D792 Test Methods for Density and Specific Gravity(Relative Density) of Plastics by Displacement

D882 Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheet

D1042 Test Method for Linear Dimensional Changes of Plastics Caused by Exposure to Heat and Moisture

D1238 Test Method for Melt Flow Rates of Thermoplastics by Extrusion Plastometer

D1388 Test Method for Stiffness of Fabrics

D1621 Test Method for Compressive Properties of Rigid Cellular Plastics

D1623 Test Method for Tensile and Tensile Adhesion Properties of Rigid Cellular Plastics

D1708 Test Method for Tensile Properties of Plastics by Use of Micro-tensile Specimens

D2857 Practice for Dilute Solution Viscosity of Polymers D2990 Test Methods for Tensile, Compressive, and Flexural Creep and Creep-Rupture of Plastics

D3016 Practice for Use of Liquid Exclusion Chromatography Terms and Relationships

D3039/D3039M Test Method for Tensile Properties of Polymer Matrix Composite Materials

D3418 Test Method for Transition Temperatures and Enthalpies of Fusion and Crystallization of Polymers by Differential Scanning Calorimetry

D4001 Test Method for Determination of Weight-Average Molecular Weight of Polymers By Light Scattering

D4404 Test Method for Determination of Pore Volume and Pore Volume Distribution of Soil and Rock by Mercury Intrusion Porosimetry

D4603 Test Method for Determining Inherent Viscosity of Poly(Ethylene Terephthalate)(PET) by Glass Capillary Viscometer

D5226 Practice for Dissolving Polymer Materials

D5296 Test Method for Molecular Weight Averages and Molecular Weight Distribution of Polystyrene by High Performance Size-Exclusion Chromatography

D6420 Test Method for Determination of Gaseous Organic Compounds by Direct Interface Gas Chromatography- Mass Spectrometry

D6474 Test Method for Determining Molecular Weight Distribution and Molecular Weight Averages of Polyolefins by High Temperature Gel Permeation Chromatography

D6539 Test Method for Measurement of the Permeability of Unsaturated Porous Materials by Flowing Air

D6579 Practice for Molecular Weight Averages and Molecular Weight Distribution of Hydrocarbon, Rosin and Terpene Resins by Size-Exclusion Chromatography

E128 Test Method for Maximum Pore Diameter and Permeability of Rigid Porous Filters for Laboratory Use

E177 Practice for Use of the Terms Precision and Bias in ASTM Test Methods

E384 Test Method for Micro-indentation Hardness of Materials

E456 Terminology Relating to Quality and Statistics

E473 Terminology Relating to Thermal Analysis and Rheology

E691 Practice for Conducting an Inter-laboratory Study to Determine the Precision of a Test Method  
 E793 Test Method for Enthalpies of Fusion and Crystallization by Differential Scanning Calorimetry  
 E794 Test Method for Melting And Crystallization Temperatures By Thermal Analysis  
 E967 Test Method for Temperature Calibration of Differential Scanning Calorimeters and Differential Thermal Analyzers  
 E968 Practice for Heat Flow Calibration of Differential Scanning Calorimeters  
 E996 Practice for Reporting Data in Auger Electron Spectroscopy and X-ray Photoelectron Spectroscopy  
 E1078 Guide for Specimen Preparation and Mounting in Surface Analysis  
 E1142 Terminology Relating to Thermo-physical Properties E1298 Guide for Determination of Purity, Impurities, and Contaminants in Biological Drug Products(Withdrawn 2014)<sup>3</sup>  
 E1356 Test Method for Assignment of the Glass Transition Temperatures by Differential Scanning Calorimetry  
 E1642 Practice for General Techniques of Gas Chromatography Infrared(GC/IR) Analysis  
 E1829 Guide for Handling Specimens Prior to Surface Analysis  
 E1994 Practice for Use of Process Oriented AOQL and LTPD Sampling Plans  
 F316 Test Methods for Pore Size Characteristics of Membrane Filters by Bubble Point and Mean Flow Pore Test F748 Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices  
 F1249 Test Method for Water Vapor Transmission Rate Through Plastic Film and Sheet Using a Modulated Infrared Sensor  
 F1635 Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants  
 F1884 Test Methods for Determining Residual Solvents in Packaging Materials  
 F1980 Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices  
 F1983 Practice for Assessment of Selected Tissue Effects of Absorbable Biomaterials for Implant Applications  
 F2025 Practice for Gravimetric Measurement of Polymeric Components for Wear Assessment  
 F2027 Guide for Characterization and Testing of Raw or Starting Materials for Tissue-Engineered Medical Products  
 F2212 Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products(TEMPs)  
 F2312 Terminology Relating to Tissue Engineered Medical Products  
 F2450 Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue-Engineered Medical Products F2603 Guide for Interpreting Images of Polymeric Tissue Scaffolds  
 F2791 Guide for Assessment of Surface Texture of Non- Porous Biomaterials in Two Dimensions  
 F2883 Guide for Characterization of Ceramic and Mineral Based Scaffolds used for Tissue-Engineered Medical Products(TEMPs) and as Device for Surgical Implant Applications  
 F2900 Guide for Characterization of Hydrogels used in Regenerative Medicine  
 F2902 Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants  
 G120 Practice for Determination of Soluble Residual Contamination by Soxhlet Extraction

**2.2 AAMI Standards**  
 AAMI STBK-1 Sterilization—Part 1: Sterilization in Health Care Facilities  
 AAMI STBK-2 Sterilization—Part 2: Sterilization Equipment  
 AAMI STBK-3 Sterilization—Part 3: Industrial Process Control

**2.3 ANSI Standards**  
 ANSI/ISO/ASQ Q9000: Quality Management Systems— Fundamentals and Vocabulary  
 ANSI/ISO/ASQ Q9001: Quality Management Systems: Requirements

**2.4 ISO Standards**  
 ISO 1133-1 Determination of the Melt-Mass Flow Rate(MFR) and the Melt Volume-Flow Rate(MVR) of Thermoplastics  
 ISO 10993-1 Biological Evaluation of Medical Devices— Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process  
 ISO 10993-9 Biological Evaluation of Medical Devices— Part 9: Degradation of Materials Related to Biological Testing  
 ISO 10993-13 Biological Evaluation of Medical Devices— Part 13: Identification and Quantification of Degradation Products from Polymers  
 ISO 10993-14 Biological Evaluation of Medical Devices— Part 14: Identification and Quantification of Degradation Products from Ceramics  
 ISO 10993-15 Biological Evaluation of Medical Devices— Part 15: Identification and Quantification of Degradation Products from Coated and Uncoated Metals and Alloys  
 ISO 10993-18 Biological Evaluation of Medical Devices — Part 18: Chemical Characterization of Medical Device Materials within a Risk Management Process  
 ISO 11357-1 Plastics—Differential Scanning Calorimetry(DSC)—Part 1: General Principles  
 ISO 11357-2 Plastics—Differential Scanning Calorimetry(DSC)—Part 2: Determination of Glass Transition Temperature and Glass Transition Step Height  
 ISO 13781 Implants for Surgery—Homopolymers, Copolymers and Blends on Poly(Lactide)—In Vitro Degradation Testing—Second Edition  
 ISO 22442-1 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives—Part 1: Application of Risk Management—Second Edition  
 ISO 22442-2 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives—Part 2: Controls on Sourcing, Collection and Handling—Second Edition  
 ISO 22442-3 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives—Part 3: Validation of the Elimination and/or Inactivation of Viruses and Transmissible Spongiform Encephalopathy(TSE) Agents—First Edition

ISO TR 22442-4 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives—Part 4: Principles for Elimination and/or Inactivation of Transmissible Spongiform Encephalopathy(TSE) Agents and Validation Assays for Those Processes—First Edition  
ISO 80000-9 Quantities and Units—Part 9: Physical Chemistry and Molecular Physics

## 2.5 U.S. Code of Federal Regulations

21 CFR Part 58 Title 21—Food And Drug Administration, Part 58—Good Laboratory Practice For Nonclinical Laboratory Studies  
21 CFR Part 820 Title 21—Food and Drugs Services, Part 820—Quality System Regulation

## 2.6 U.S. Pharmacopeia(USP) Standards

<51> Antimicrobial Effectiveness Testing  
<71> Sterility Tests  
<87> Biological Reactivity Tests, in vitro  
<88> Biological Reactivity Tests, in vivo  
<151> Pyrogen Test  
<197> Spectrophotometric Identification Test  
<232> Elemental Impurities—Limits  
<233> Elemental Impurities—Procedures  
<381> Elastomeric Closures for Injections  
<616> Bulk Density and Tapped Density  
<661> Containers—Plastics  
<699> Density of Solids  
<701> Disintegration  
<731> Loss on Drying  
<736> Mass Spectrometry  
<741> Melting Range or Temperature  
<761> Nuclear Magnetic Resonance  
<776> Optical Microscopy  
<786> Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving  
<846> Specific Surface Area  
<851> Spectrophotometry and Light-Scattering  
<881> Tensile Strength  
<891> Thermal Analysis  
<911> Viscosity  
<921> Water Determination  
<941> X-Ray Diffraction  
<1031> Biocompatibility of Materials Used in Drug Containers, Medical Devices, and Implants  
<1045> Biotechnology-Derived Articles  
<1050> Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin  
<1074> Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines  
<1078> Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients  
<1181> Scanning Electron Microscopy  
<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compendial Articles  
<1225> Validation of Compendial Procedures

## 2.7 NIST Document

NIST SP811 Special Publication SP811: Guide for the Use of the International System of Units(SI)

## 2.8 ICH Guideline: 10

ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities

## 2.9 Other Documents/Web Sites:

U.S. Food and Drug Administration(FDA) Center for De- vices and Radiologic Health(CDRH), Consensus Standards Database  
FDA-CDRH Guidance Documents Database  
FDA-CDRH Premarket Approval(PMA) Database13 FDA-CDRH 510(k)(Premarket Notification) Database

## 3. 용어

### 3.1 TEMP 용어 표준인 F2312를 준수.

### 3.2 정의

3.2.1 Bioactive agents- 원하는 조직 또는 세포 반응을 유발하는 장치의 내부, 또는 내부의 분자 성분. 성장 인자, 항생제 및 항균제는 생물 활성제의 예.

제한된 국부 생체 활성을 유발하는 장치 구조 성분 또는 분해 부산물은 미 포함.

3.2.2 Pore - 고체 또는 유도된 채널 네트워크와 다른 견고한 구조 내에서 열린 공간.

3.2.3 Porometry- 압력 함수에 따른 습윤 액체의 변위에 의한 유체 흐름 방향에 대한 Pore 직경의 분포 결정.

3.2.4 Porosimetry- 압력 함수로서 다공질 물질로의 비 습윤 액체(수은) 침입을 통한 Pore 부피 및 Pore 크기 분포 측정.

3.2.5 Porosity - 고유한 또는 유도된 채널 네트워크와 열린 공간을 포함하는 고체의 특성. 다공질은 다공질

물질의 Pore 부피 대 겉보기(총) 부피의 비에 의해 측정되며, 백분율로 표시.

#### 4. 규격 요약

4.1 Scaffold 재료의 물리 화학적 및 3차원 특성은 TEMP 특성에 영향을 미칠 것으로 예상.

이 규격의 목적은 TEMP를 위한 Scaffold 기능과 직접 관련되는 특성에 대한 재료 평가기술에 대한 개요 제공.

4.2 TEMP에 사용되는 Scaffold의 다른 특성은 조성적 정체성, 물리적 및 화학적 특성, 가능한 멸균 기술, 분해/흡수 및 기계적 특성 포함.

4.3 이 규격에 포함된 시험 방법을 적용한다고 해서 완제품의 임상적 성공을 보장할 수는 없지만 주어진 Scaffold 재료의 특성과 특성의 일관성을 유지하는데 도움.

4.4 이 규격은 나열된 모든 시험을 수행할 것을 권장하지는 않는다. 특정 시험 방법의 적용 또는 적합성에 관한 결정은 적용 가능한 규정, 특성 규명 및 전임상/임상 시험에 기초한 Scaffold 재료의 공급자, 사용자 또는 규제자의 책임.

#### 5. 의의 및 사용

5.1 Scaffold는 금속, 세라믹, Polymer, 천연 또는 복합 재료 등을 사용하며 어느 정도 다공질이지만 단단하다.

Scaffold는 기계적으로 강성에서 젤라틴에 이르기까지 다양하며 흡수/분해 또는 비 흡수/비분해.

Scaffold는 표면 처리를 하거나 하지 않을 수 있다. 이처럼 광범위한 출발 물질과 Scaffold 구조로 인해 이 규격은 적용 가능한 시험 목록에서 확고한 것으로 간주될 수 없다.

조직공학 제품 개발에 대한 자발적인 지침은 Omstead 등(1)에서 확인.

F2027에는 다양한 출발 물질에 적용할 수 있는 적용 가능한 시험 방법 목록이 포함.

흡수성 고분자 재료 및 구조물의 평가에 관한 지침은 F2902 참조. 콜라겐 계 물질 평가는 F2212 참조.

세라믹 또는 광물 기반 재료로 구성된 Scaffold의 평가는 F2883 참조. Hydrogel(어로, Gel 동역학, 기계적 안정성 및 질량 수송 특성)에 기초한 Scaffold의 평가는 F2900 참조.

5.2 각 TEMP Scaffold 제품은 고유하며 본 규격 또는 기타 지침 문서의 범위를 벗어나지 않는 시험이 필요. 규격 사용자는 여기에 나열된 참고 문헌 및 관련 FDA 또는 기타 규제 지침 또는 규격을 검토하고 특히 특정 Scaffold 재료의 평가에 적절한 기타 절차를 식별하기 위한 문헌 검색을 권장(2,3,4).

이 규격에 설명에 관계없이 적절한 시험을 결정하는 것은 TEMP Scaffold 설계자의 궁극적 책임.

5.3 Scaffold 제작에 사용되는 재료의 특성을 분석하고 적용 가능한 시험 목록은 F2027 참조.

그러나, 이 재료 및 다른 표준에 대한 원료의 적합성 자체가 선택된 재료가 특정 응용의 요구를 충족시키기에 적합하거나 제공된 품질이 적절한지를 보장하지는 않는다.

따라서 다른 평가 절차도 관련이 있을 수 있으나 본 규격에서 다루지 않는다.

5.4 다음은 미국 식품의 약국(FDA) - 장치 및 무선 건강 센터(CDRH) 웹 사이트에 대한 링크 목록을 제공하며 이 문서에서 다루는 생체 물질 Scaffold와 관련된 추가 지침이 포함.

5.4.1 승인된 FDA-CDRH 합의 표준 데이터 베이스

5.4.1.1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>

5.4.1.2 이 데이터베이스는 의료 제품에 대한 FDA 승인 합의 표준을 찾는데 필요한 자료를 제공.

5.4.2 FDA-CDRH GGP(Good Guidance Practice)데이터 베이스

5.4.2.1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfggp/search.cfm>

5.4.2.2 이 데이터 베이스는 CDRH 직원, 규제 산업 및 일반인을 대상으로 규제 제출, 처리, 설계, 생산, 제조 및 시험의 처리, 규제 대상 제품, FDA 검사 및 시행 절차 내용 및 평가와 관련된 구속력이 없는 FDA 지침 문서를 찾기 위한 자료를 제공.

5.4.2.3 조직 공학 Scaffold의 적용 가능성에 대한 특별한 고려 사항을 보장하는 내용을 보유한 이 데이터 베이스 내의 문서는 Surgical Mesh에 대한 시판 전 통지 애플리케이션의 준비를 위한 지침.

5.4.3 FDA-CDRH 시판 전 승인(PMA)데이터베이스

5.4.3.1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm>

5.4.4 FDA-CDRH 510(k)(시판 전 통지) 데이터 베이스

5.4.4.1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmnm.cfm>

#### 6. 화학적 성질 및 시험

NOTE 1 - 화학적 성질은 화합물의 화학적 조성 특성. 화학 시험은 Scaffold의 화학 성분의 정체 또는 성질에 대한 정보를 제공. 화학 시험에는 구성 분자의 성질 또는 크기, 제품의 순도 및 Scaffold 표면의 화학적 성질에 대한 정보를 제공하는 시험이 포함.

##### 6.1 불순물 식별

6.1.1 Scaffold의 의도된 설계에 포함되지 않은 화학적 불순물 및 예상치 못한 물질.

허용되는 수준은 불순물 특성과 Scaffold 체외 또는 체내 적용을 위한 함수이며 적절한 자격 연구에 의해 평가. 오염 물질과 불순물에 대한 보다 정확한 정의와 그 중요성에 대한 지침은 E1298 참조.

6.1.2 잠재적 생물학적 중요성의 예상되는 불순물은 적절한 분석 수단을 통해 관찰. 불순물은 합성 및 천연 기반 물질(예: 콜라겐 및 Elastin 같은 단백질; Cellulose, Alginate, Hyaluronan, Chitin 기반 유도체와 같은



다당류)에서 발생할 수 있으며 가공 보조제 또는 화학적 성질 또는 상대 농도에 의해 세포 또는 조직 반응에 영향을 줄 수 있는 용매, 미 반응 가교제, 잔류 단량체, 내 독소, 멸균 잔류물 및 잔류 용액 등.

6.1.3 불순물은 적외선(IR) 분광법, 핵 자기 공명(NMR), 복합 Gas Chromatography /질량 분석(GC/MS) 또는 기타 적절한 분석방법에 의해 식별되거나 정량적으로 결정. Polyacrylamide gel electrophoresis은 생물학적으로 유래된 Scaffold 물질(예로, Collagen, Hyaluronic acid)에서 불순물의 존재를 평가하는 가능한 방법.

이러한 Gel 내에서 분리된 불순물은 Coomassie Blue(일반 Protein stain) 또는 은(일반 단백질 및 Carbohydrate stain)으로 검출될 수 있으며, 면역 생물학적 분석 및 단백질 Sequencing에 의해 추가로 결정되어 중요한 생물학적 특성을 가질 수 있는 특정 불순물을 식별(예: Elastin immunogenicity, Cytokines 및 Growth factors). 일단 평가되면, 이러한 불순물은 제조 환경에 적합한 다른 강력하고 민감한 방법에 의해 평가(예로, Enzyme-linked immunosorbent assay 또는 단백질 Sequencing에 의해 확인된 특정 물질에 대한 효소-연결 면역 흡착 분석(ELISA) 시험).

6.1.4 Scaffold 전체가 가능한 오염 물질과 함께 용매화될 수 있을 때 불순물이 보다 쉽게 분리.

Scaffold를 용해시킬 수 없는 경우, 의심되는 불순물에 적합한 하나 이상의 용매를 이용한 철저한 추출이 필요.

6.1.4.1 용매화/용해 - 특정 재료에 대해 알려진 또는 확립된 용해 용매가 없는 경우, D5226은 Scaffold 재료를 용해시키기 위한 적절한 잠재적 용매를 식별하는 추가 지침을 제공.

잠재적 오염 물질로 간주되거나 분석 간섭을 일으킬 수 있는 분석 용제에 시료를 용해해서는 안 된다.

6.1.4.2 잔류물 추출은 G120과 같은 방법으로 수행. 이어서, 추출물을 농축시키고 적절한 Chromatography 분석에 의해 분석.

6.1.5 예상되는 불순물의 양을 정량화하고 분석 검출한계를 보고. 용매화된 Sample과 추출된 Sample 모두 시험 Sample 질량 당 예상 불순물의 양을 백분율, ppm( $\mu\text{g/g}$ ;  $\text{mg/kg}$ ), ppb( $\text{ng/g}$ ;  $\mu\text{g/kg}$ ) 또는 기타 적절한 단위로 지정하는 결과를 제공.

6.1.6 잠재적 불순물의 결정 및 정량화에 다음 분석 방법을 적용.

6.1.6.1 Gas Chromatography(GC)는 휘발성의 비교적 저 분자량(이전의 분자량) 불순물 또는 오염 물질의 일상적인 검출에 사용. 적합한 것으로 입증될 수 있는 일부 방법에는 F1884가 포함.

6.1.6.2 가스 Chromatography는 IR 또는 MS와 같은 정량 및 정성 분석 방법과 결합하여 저 분자량 휘발성 불순물 또는 오염 물질을 정량적으로 검출하면서 조성 식별을 제공.

유용할 수 있는 일부 특정 방법에는 D6420 및 E1642.

## 6.2 물 질량 측정

NOTE 2 - 분자량(약칭 MW)이라는 용어는 더 이상 사용되지 않으며 상대 분자 질량(Mr)과 동등한 SI(Système Internationale)로 대체. 단위(ISO 80000-9 참조) 또는 물 질량(M)은 물질 물의 질량을 말하며 Gram/Mol로 표시. Polymer 및 다른 거대 분자의 경우, 질량 평균 물 질량, 수 평균 물 질량 및 z- 평균 물 질량을 각각 참조하여 기호  $M_w$ ,  $M_n$  및  $M_z$  사용.

SI 단위의 올바른 활용에 대한 자세한 내용은 NIST SP811을 참조.

6.2.1 고분자 물질(합성 또는 천연)의 경우, 물 질량 및 물 질량 분포는 Size Exclusion Chromatography(SEC) 또는 Gel Permeation Chromatography(GPC)를 통해 결정. Inherent 또는 Intrinsic viscosity(약어 "IV"로 약칭), 광 산란 또는 막 삼투압과 같은 다른 절차를 사용. 단백질 불순물의 경우, SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis(SDS-PAGE)는 강력하고 적용 가능한 것으로 입증.

특정 사례에서 질량 분석법은 매우 정확한 질량 측정도 제공.

6.2.2 상기의 어느 시험에서나, Scaffold의 용매 용해도 특성은 적절한 물 질량 시험 방법의 결정을 가능하게 하는데 중요. 특정 Scaffold 구조물에 대한 공지된 또는 확립된 용해 용매가 없는 경우, D5226은 특정 물질을 용해시키기 위한 적합한 잠재적 용매를 확인하는데 추가 지침을 제공.

6.2.3 제작된 Scaffold의 물 질량 결정에는 다음 시험 방법을 적용.

NOTE3 - 다음 GPC/SEC 및 IV 방법은 선형 Polymer 시스템에만 사용하기에 적합한 것으로 평가. Branched Polymer 시스템은 광 산란 기술을 사용.

6.2.3.1 Size Exclusion Chromatography(SEC)로도 알려진 Gel Permeation Chromatography(GPC)- D5296 및 D6474 및 D3016, D6579 참조.

NOTE 4 - SEC Solvent 시스템 및 교정 표준 Polymer 유형을 결과로 지정.

6.2.3.2 Inherent Viscosity - D2857 및 D4603을 참조.

NOTE 5 - 시험 온도, 용매 시스템 및 시료 농도는 보고된 결과와 함께 포함.

6.2.3.3 Light Scattering - D4001을 참조.

NOTE6 - 이 시험 방법은 선형 및 분 지형 Polymer 시스템 모두에 적합.

6.2.3.4 Melt Flow - D5226에 포함된 지침을 사용한 후 Scaffold 또는 출발 물질이 불용성인 것으로 판명되면, 용융 유동학(용융 유량)은 용액의 특성 측정치를 대체하여 물질의 물 질량 및 물 질량 분포.

잠재적으로 유용한 방법으로는 D1238 및 ISO 1133-1.

TABLE 1 USP Chemical Tests

USP Test No.	Test Description
<197>	Spectrophotometric identification
<232>	Elemental Impurities—Limits
<233>	Elemental Impurities—Procedures
<381>	Elastomeric closures for injections—physicochemical test procedures
<731>	Loss in drying (water content)
<736>	Mass spectroscopy-purity or elemental analysis
<761>	Nuclear magnetic resonance-purity or component analysis (for example, copolymers)
<851>	Spectrophotometry and light scattering (molar mass information)
<891>	Thermal analysis (purity)
<911>	Viscosity (molar mass)
<921>	Water determination

## 6.3 USP 화학 시험 - 표 1 참조.

## 7. 물리적 특성 및 시험

**NOTE7** – 물리적 성질은 화학 성분 변화 없이 변화될 수 있는 화합물의 성질(5). 물리적 시험은 관찰 및 측정에 따라 재료의 물리적 특성을 결정.

이 시험에는 Scaffold 재료의 다공질, 밀도, 결정도 또는 물리적 표면 특성에 대한 정보를 제공하는 시험 포함.

7.1 시각 이미지 해석 - F2603은 3 차원 Polymer(콜라겐 기반 포함) 및 Hydrogel 구조의 시각 이미지를 해석할 때 필요한 고려 사항을 다룬다.

7.2 다공질 특성- Scaffold의 다공질 거대 구조와 미세구조는 유도된 세포 반응과 조직 조작 결과에 강한 영향을 미친다. F2450은 사용 가능한 Pore 평가 방법과 Pore 크기 및 재료 특성에 대한 해당 적용 범위에 대한 개요를 제공.

F2450이 특정 Scaffold 구조에 대해 더 적합한 방법을 나타낼 수 있지만, 세포 성장에 일반적인 50 ~ 500µm Pore 크기를 갖는 Scaffold의 다공질 평가 및 평가를 고려할 때 다음 시험 방법이 권장.

TEMP 내에서의 성장(이 시험 방법의 특성, 중요성 및 적용 가능성에 대한 자세한 내용은 규격의 X1.2 참조)

7.2.1 Porosimetry (액체 침입)- 다공질의 수은 침입 측정에 적합한 방법에는 D4404가 포함.

**NOTE 8** – Scaffold 설계에 기초하여 결과적인 최대 Pore 크기 제한이 수용 가능하고 결과 해석 내에서 인정되고 설명된 경우, 수은 대신에 적합한 비 습윤 액체 대체 대안이 사용.

7.2.1.1 권장하는 시편 데이터 기록은 다음과 같다.

Median pore diameter and standard deviation  
(based on volume)—in µm

Pore diameter range or distribution—in µm

Total intrusion(void) volume—in cm<sup>3</sup>/g

Bulk density—in g/cm<sup>3</sup>

Total percentage porosity

$$= \frac{\text{Total intrusion (void) volume(in cm}^3\text{/g)}}{1 / [\text{bulk density (in g/cm}^3\text{)]}$$

7.2.2 Porometry - Pore 크기 및 분포에 대한 모세관 유량 측정에 적합한 방법은 E128 및 F316을 포함.

7.2.2.1 권장 Sample 데이터는 최대 또는 Bubble point Pore 직경(µm).

평균 Flow pore 직경(µm) 및 Pore 크기 범위 또는 분포, 또는 둘 다(µm).

7.2.3 Pneumatic Permeability- Scaffold 구조의 Pneumatic permeability 측정에 적합한 방법에는 D6539 포함.

7.2.3.1 권장된 Sample 데이터는 다음과 같다.

평균 Pneumatic permeability 계수 – Darcy(0.99µm<sup>2</sup>) 또는 Millidarcy(0.000 99µm<sup>2</sup>)로 보고

**NOTE 9** – 위에서 언급한 Porosity, Porometry, Permeability 시험에서, 부피가 큰 Sample은 장치에 적절한 시편을 배치하기 위해 더 얇은 프로파일로 수정(예: Microtome 또는 기타 절단 기술).

그러한 상황에서 시편 두께는 실용적으로 두껍고 시험 결과와 같이 시험 두께가 조정.

이방성인 경우, 각 방향에 대해 별도의 Porometry 또는 Permeability Sampling 프로파일을 권장.

NOTE 10 - 분석 시험 압력(즉, 체내 또는 체외 서비스 조건에서 합리적으로 예상되지 않는 유도된 가역적 또는 비가역적 왜곡) 적용 결과로 Scaffold의 다공질 구조의 붕괴 또는 왜곡의 증거가 관찰되는 경우, 방법 수정(예로, 대체 유체 또는 감소된 시험 압력 범위의 사용) 또는 대안적인 Pore 평가 방법론을 사용. 상당한 왜곡 또는 다른 분석 간섭이 의심되는 경우, 획득된 결과를 확증 또는 폐기하기 위해 하나 이상의 대안적 평가 방법 이용이 필요.

NOTE11 - Scaffold 구조가 이중 모드(예로, 거대 다공질 및 미세 다공질 모두) 또는 다공 분포의 다공도 분포를 보유할 것으로 합리적으로 예상될 수 있는 경우, 평가를 정량화하고 보고하며 실제 Pore 크기에 따라 다중 Pore 평가 방법론의 활용.

7.3 유리 전이 온도, 용융 온도 및 결정도는 Polymer 기반 Scaffold의 기계적 특성에 영향.

이러한 특성 측정은 기계적 특성의 일관성을 보장하고 Scaffold 재료의 Lot 간 변화 식별에 적합.

7.3.1 유리 전이 및 용융 온도의 시차 주사 열량 측정(DSC) 측정에 적합할 수 있는 방법론 또는 Scaffold의 결정도는 D3418, E793, E794, E1356; E473, E1142, E967 및 E968 참조.

잠재적으로 관련된 다른 표준으로는 ISO 11357-1 및 ISO 11357-2.

NOTE 12 - Crystallinity는 X-선 회절에 의해 결정.

7.4 USP 물리적 시험 - 표 2 참조.

7.5 다른 물리적 시험:

7.5.1 D570을 사용하여 흡수 특성 확인.

7.5.2 밀도는 7.2.1과 같이 Porosimetry 측정법 내에서 평가되지 않은 경우 D792를 사용하여 평가.

7.5.3 표면 특성 - Scaffold의 표면 평가 범위는 Scaffold 재료의 특성 및 특정 용도에 따라 상이.

사용자는 표면 자유 에너지 측정을 포함하여 Scaffold 출발 물질의 표면 평가 방법에 대한 지침으로 Ratner 등(6,7)이 고려하는 것을 권장. 비 다공질 재료의 표면 질감 평가를 위한 규격은 F2791.

관련 있는 다른 방법은 E1078, E1829, E996.

7.5.4 필름 Vapor Permeability - Scaffold에 필름과 같은 성분이 포함된 경우 증기 Permeability은 F1249를 사용하여 결정. 참고 문헌(8)은 또한 필름 Permeability 결정에 유용한 방법을 포함.

TABLE 2 USP Physical Tests

USP Test No.	Test Description
<616>	Bulk density and tapped density
<661>	Containers—biological tests (PET, PE and Ophthalmic polymers)
<699>	Density of solids
<701>	Disintegration
<741>	Melting range or temperature
<776>	Optical microscopy
<786>	Particle size distribution by analytical sieving
<846>	Specific surface area
<941>	X-ray diffraction—crystallinity
<1045>	Biotechnology derived articles (may be useful for natural materials)
<1181>	Scanning electron microscopy (characterization of surfaces)

## 8. 기계적 성질 및 시험

NOTE13 - 기계적 성질은 응력과 변형 사이의 관계를 포함하거나 가해진 물리적 힘에 대한 반응(5)

8.1 제조공정 및 의도된 임상 적용에서 Scaffold loading 기대치를 반영하는 기계적 특성은 최소한 이해되고 평가. Scaffold의 거시적 기계적 특성의 평가가 수행되고, 이러한 특성은 상이한 길이 스케일로 측정될 때 상당히 다를 수 있다. 따라서 여러 길이의 Scaffold에서 기계적 특성을 이해하는 것이 중요. 예로, 전자 천공 구조는 미크론( $10^{-6}$ m) 스케일로 측정된 동일한 Scaffold와 비교할 때 밀리미터( $10^{-3}$ m) 스케일에서 매우 다른 기계적 특성을 나타낼 수 있지만 두 길이 스케일 모두에 영향을 미쳐서 개인 및 집단 세포 거동에 기여.

8.2 가능한 경우, 예상되는 서비스 조건 또는 사용 조건과 유사한 환경에서 기계적 평가를 수행.

Sample 사전 조정이 필요할 수 있으며 F2902에 따라 수행.

체외 Conditioning은 F1635 또는 ISO 13781에 기술된 바와 같이 37°C에서 완충 식염수 용액을 사용.

8.3 Scaffold의 구성 및 측정 장비의 다양성과 치수에 따라 시편의 특수한 장착이 필요.

8.4 압축 특성- Scaffold의 물리적 또는 치수적 특성에 따라 압축 특성은 D695 및 D1621 중 하나 이상 방법을 사용하여 평가. 표준이 현재 존재하지 않는 길이 스케일의 경우, 잘 설계된 벤치 프로토콜은  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  및



10<sup>-3</sup>m에서 기계적 특성을 나타낸다. 이는 예로 관련 길이 눈금의 정당한 선택에 의해 결정되는 E384 및 다른 적절한 방법에 기술된 미세 Indentation을 포함.

8.5 인장 특성- Scaffold의 물리적 또는 치수 특성에 따라 인장 특성은 D412, D638, D882, D1623, D1708, D3039/D3039M 및 USP <881> 중 하나 이상에서 찾은 방법을 사용하여 평가.

8.6 굴곡/굽힘 특성- Scaffold의 물리적 또는 치수 특성에 따라 굴곡 특성은 D648, D747, D790 및 D1388 중 하나 이상 시험 방법을 사용하여 평가.

8.7 Creep 특성 - Scaffold가 일정한 변형을 받는 동안 기계적 특성을 유지하는 응용 분야에서 Scaffold를 사용하려는 경우, D2990 방법이 유용.

## 9. 생물학적 시험 및 평가

9.1 많은 생체 물질의 경우, 체내 반응은 광범위한 전 임상 동물 평가와 장기 임상 사용을 통해 철저히 평가. 새로운 생체 물질 또는 생체 물질의 물리적 형태 또는 성능 요구 사항/사양에 대한 실질적인 수정이 고려되는 경우, 다음 규격에 설명된 권장 사항 및 시험 방법을 고려.

### 9.1.1 F748

### 9.1.2 F1983.

9.1.3 ISO 10993-1- 의료 기기의 생물학적 평가 -이 부분은 ISO 10993-1이 재료, 신체 지속 기간 및 의도된 응용. ISO 10993-1은 또한 필요한 시험을 결정하기 위해 위험 평가 접근 방식을 통합.

9.1.4 USP <87>, USP <88> 및 USP <1031>- 이 세 USP 일반 영역은 체외 및 체내 생물학적 평가에 관한 지침을 제공.

9.1.5 USP <1074> 및 USP <1078> -이 두 USP 일반 장에서는 Pharmaceutical excipient에 대한 안전성 평가 및 GMP(Good Manufacturing Practice)에 대한 지침을 제공.

이 시험은 TEMP Scaffold에 사용되는 의료 재료에 적용.

9.1.6 제품의 구성이나 의도된 용도에 따라 더 구체적인 지침이 제시될 수 있다.

관련 보충 지침의 예는 다음과 같다.

9.1.6.1 USP <1045> ~ USP <1050>- 이 시리즈는 생명 공학 파생 제품 또는 제품의 적절한 평가 및 평가에 대한 지침을 제공.

9.1.6.2 ISO 표준 -ISO 22442-1, ISO 22442-2, ISO 22442-3 및 ISO 22442-4. 이 시리즈는 동물 유래 제품(예: Hyaluronic acid, Collagen, Gelatin, and Gscites-derived Monoclonal Antibodies)의 특수 평가 요구사항을 다룬다.

9.1.7 불순물- 생물학적 오염 물질과 불순물의 정의, 검출 및 중요성에 대한 지침은 E1298 참조.

생물학적 불순물에 관한 추가 지침 및 시험에는 USP가 포함.

<85>- 박테리아 내 독소; 인간 및 동물 비경구 약물, 생물학적 제품 및 의료 기기에 대한 최종 제품 내 독소 시험으로서의 Limulus Amebocyte Lysate 시험의 검증에 관한 지침; 인간 및 수의사 의약품 및 생물학적 제제에 대한 중간 지침 - Kinetic LAL Techniques.

9.2 USP 생물학적 및 미생물학적 시험 및 분석- 표 3 참조.

9.3 우수 실험실 - Scaffold 제품의 안전 또는 생체 적합성을 규제 당국에 확인하기 위해 생물학적 시험 모델을 사용하는 비 임상 평가는 GLP(Good Laboratory Practice) 하에서 수행되어 안전의 품질과 무결성을 보장. GLP 절차 및 시스템에 관한 구체적인 내용은 규제 기관에 따라 다르다. 그러나 이러한 규격에 대한 가장 일반적인 인용은 미국 연방 규정집, 타이틀 21, 1 장, 하위 A 장, 파트 58 - 비 임상 실험실 연구를 위한 우수 실험실(21 CFR Part 58—Food and Drug Administration)

9.4 Histomorphometry - Scaffold 재료의 조직 형태 분석 방법은 Von Recum(2)참조.

TEMP 응용 분야에 특히 관심이 있는 조직 형태 특징 및 변수는 F04.42 조직 특성 분석 및 F04.41 정상 생물학적 기능 소위원회에 의해 준비된 문서참조.

## 10. 분해 특성 및 시험

10.1 Scaffold의 분해 방법에 대한 기본적인 이해는 Modeling을 위해 필수적이므로, 체내 및 체외 배양 조건 하에서 예상되는 Scaffold 분해 메커니즘에 대한 간략한 설명이 지원되는 선정된 간행물의 인용과 함께 제공. 이러한 설명의 예는 "Ester기 가수 분해에 의한 결합 절단 및 신장 배설" 또는 효소 절단과 같은 문구를 포함.

10.2 출발 물질 및 공정에 따라, Scaffold가 체내 또는 세포 배양 조건에서 분해되는 동안 상기 언급된 화학적, 물리적, 기계적 또는 생물학적 특성의 많은 것이 변화. 예로, Scaffold 분해 생성물(예로, PLA의 hyaluronic acid fragments or lactic acid)은 온전한 Polymer 물질과는 매우 다른 생물학적 반응 특성을 제공.

실제 사용 조건 또는 예상 사용 조건에서 발생할 것으로 예상되는 모든 특성 변화에 대해 평가 및 생물학적 반응 평가가 필요.

흡수성 고분자 재료로 제작된 Scaffold의 경우 추가 평가 지침은 F2902 참조.

Scaffold 특성 및 이들의 체내 분해 프로파일은 멸균에 의해 영향.

따라서 멸균 처리 후 설계 준수를 위해 잠재적으로 영향을 받는 Scaffold 속성을 재평가하는 것이 권장.

TABLE 3: USP Biological and Microbiological Tests and Assays

USP Test No.	Test Description
<51>	Antimicrobial effectiveness
<71>	Sterility
<87>	Biological activity <i>in vitro</i> test which includes extractables from polymeric materials
<88>	Biological reactivity— <i>in vivo</i>
<151>	Pyrogen
<1031>	Biocompatibility of materials used in drug containers, medical devices, and implants
<1045>	Biotechnology derived articles (may be useful for natural materials)
<1211>	Sterilization and sterility assurance of compended articles

10.3 그러한 분해 Profiling은 의도된 적용을 Modeling 하는 특정한 제어된 체외 또는 체내 조건 하에서 수행. 물질 분해가 가수 분해인 경우, 생리학적 조건은 F1635 또는 ISO 13781에 기술된 바와 같이 제어된 pH 조건 하 37°C에서 시험관 내에서 Modeling. Scaffold 분해가 효소 절단, 효소에 전체적으로 또는 부분적으로 의존하는 경우 또는 물질의 체내 성능을 체외에서 성공적으로 Modeling 하기 위해 다른 시약이 필요.

체외 평가가 실제 체내 성능을 Modeling 하기에 부적합한 경우, Scaffold 분해 특성의 체내 직접 평가가 필요.

10.4 앞에서 언급한 적절한 화학적, 물리적, 기계적 및 생물학적 시험 외에, 다른 보충 시험이 예상되는 사용 조건 하에서 적절한 Scaffold 특성 변화를 측정. 세포와 조직에 미치는 영향을 평가하려면 모든 범위의 Scaffold 분해산물의 화학적 조성을 이해하는 것이 중요. 생물학적 위험의 식별을 위한 프레임 워크 및 물질 성분에 의한 생물학적 위험의 추정 및 제어에 관한 지침은 ISO 10993-18에서 찾을 수 있으며, ISO 10993-1에서 발견된 위험 평가 지침과 ISO 10993-9에서 발견된 분해 지침과 함께.

이러한 상황에서 고려해야 할 다른 시험으로는 D1042 및 F2025.

NOTE 14— 상관 된 실시간 노화 데이터로 가속화 된 연구 예측을 검증하는 것이 중요.

10.5 분해 및 분해산물 Profiling에 대한 추가 지침은 ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 및 ISO 10993-15.

10.6 기계적 하중은 Scaffold 성능 저하에 영향을 줄 수 있는 응력을 가한다. 흡수성 고분자 구조물에서 Creep 및 피로에 대한 기계적 하중의 영향 및 관련 우려를 해결하는 방법에 대한 지침은 F2902에서 설명.

10.7 Scaffold의 열화 Profiling의 가속화가 수행될 수 있다. 이러한 가속화된 Conditioning에 대한 일부 지침은 F2902 및 F1980 참조. 그러나 사용자는 제공된 지침이 모든 상황에 대해 반드시 완전할 필요는 없으며 많은 자료에 적용되지 않을 수도 있다(1). 부록 X2는 열 가속 분해의 적절한 평가에 공통적인 특징을 설명하는 포괄적이고 포괄적이지 않은 참고 문헌을 제공.

이 중 일부는 흡수성 Lactide/Glycolide-based Polymer 장치/시편에만 해당.

NOTE14 – 가속화된 연구 예측은 상관 실시간 노화데이터로 검증.

## 11. 살균

11.1 일반적인 멸균 방법, 시험 및 품질 보증에 대한 요약은 USP <1211>. AAMI는 3 가지 멸균 표준 세트와 AAMI STBK, Part 1, 2 및 3의 46 가지 표준을 포함하는 권장 사례를 유지 관리.

또한 방사선 멸균 방법에 대한 포괄적인 논의는 Burg 등(9)에서 확인.

## 12. 품질 보증

### 12.1 시험 검증

12.1.1 각 시험 방법의 정밀도와 편차를 설정. 정밀도 및 Bias 설정에 대한 지침은 E177 및 E691 및 E456.

12.1.1.1 USP <1225> - 표 4 참조.

12.2 Sampling - E1994 또는 동등한 표준 지침에 따라 Sampling 크기와 절차에 따라 각 Scaffold 재료 Lot에 대한 요구 사항을 결정.

### 12.3 포장/저장 조건

12.3.1 최대/최소 온도 - 제공된 제품이 설계 손상 없이 안전하게 노출될 수 있는 최대 또는 최소 온도를 Package에 표시.

12.3.2 보관 수명 - 제공된 “포장된” 제품을 제품 기능에 영향을 미치지 않으면서 본래 상태로 최대 노출 온도에서 안전하게 보관할 수 있는 최대 시간을 포장에 표시.

### 12.4 제조 관리 지침

12.4.1 상거래 되는 TEMP에는 허용되는 제조 제어 수준이 권장.

허용 가능한 제조 품질 관리 수준을 달성하기 위한 일반 지침은 다음 표준 참조.

## 12.4.1.1 United States Code of Federal Regulations (CFR), Title 21, Part 820

12.4.1.2 ANSI/ISO/ASQ Q9000-2000 – ISO 9000 제품 군(정보)에 설명된 품질 관리 시스템에 대한 기본 사항을 제공. 품질 관리 용어 및 정의(규범)를 지정.

12.4.1.3 ANSI/ISO/ASQ Q9001-2000 – 품질 경영 시스템 요구 사항. 이 규격을 적용하여 제품 또는 서비스에 대한 고객 요구 사항을 충족하는 기능을 입증하고 내부 및 외부 당사자가 해당 기능을 평가.

TABLE 4 Precision and Bias

USP 24 Test No.	Test Description
<1225>	Validation of compended methods (accuracy, precision, detection limit, quantitation limit, linearity range for new assay methods)

## 13. Keywords

13.1 absorption; bioabsorption; biomaterials; biomedical material; bioresorption; cell seeding; matrix; Porometry; porosimetry; porosity; scaffold; Tissue engineering

## 부록(선택 정보)

## X1. Scaffold로 사용되는 시험 재료에 대한 표준 방법

X1.1 Tissue-engineered medical products(TEMP)이 개발됨에 따라 Scaffold로 사용될 재료를 시험하기 위한 표준 방법을 정의할 필요. 이들 Scaffold의 가정된 목적은 TEMP의 기능적 측면이 달성될 때까지 생체 분자 또는 살아있는 세포의 지지 및 전달로서 이 규격의 목적은 제작된 TEMP Scaffold의 안전한 기능을 보장하는데 도움이 되는 알려진 시험 방법을 설명. TEMP와 관련된 기술이 발전함에 따라 특정 조직 또는 장기 구조물에 대한 새롭고 적절한 기능 시험 방법이 개발.

X1.2 시험 절차에 대한 참조 –이 규격은 Scaffold 평가를 위한 체계를 제공하기 위해 작성.

흡수성 및 비 흡수성 재료를 포함하며 금속, 세라믹, Polymer, Composite를 포함. 의료 응용 분야에서 이러한 물질의 Bulk 및 표면 특성을 평가하는 많은 ASTM, ISO, USP 시험 방법이 이미 발표되었으며 F2027에 요약. TEMP에 적용할 수 있는 재료의 수가 많기 때문에 시험 방법 선택에 제외/포함 기준은 미 적용.

특정 응용 분야에 대한 Scaffold의 안전을 설정하는 것은 사용자의 책임이 되기 때문에 Scaffold에 대한 모든 안전 문제를 개괄하려는 시도는 없었다.

X1.3 Scaffold 다공질의 중요성과 특성- Scaffold 다공질 구조의 특성과 범위는 간극 내에서 세포와 조직의 성장 가능성에 영향을 미친다. Scaffold Permeability는 세포 구조, 세포 영양소 및 폐기물의 수송 및 분포에 영향.

Oxygen tension 및 미세 혈관화와 같은 조직 반응 인자는 이식된 Scaffold Pore 크기와 상호 연결 범위에 영향을 받을 수 있다. 따라서, 통합된 Scaffold 구조 내에서 연결 수축의 크기와 정도를 추가로 평가하는 Permeation 기술은 간단한 절편 기술과 비교할 때 다공질 특성의 범위와 객관성 모두에서 우수성을 제공. 결과적으로, Permeation 기술은 Scaffold의 간극 빈 공간의 특성, 세포 및 조직 Permeation에 대한 관련 가능성에 대한 심층적인 이해를 제공.

X1.3.1 Scaffold 구조의 예비 관찰은 마이크로 CT로 수행되는 보다 정교한 초기 관찰과 함께 광 또는 주사 전자 현미경(SEM)을 통해 수행. Scaffold 밀도와 고체 형태의 비중을 대조하여 예비 Scaffold 구조 평가를 수행. 그러나, 이들 방법 중 어느 것도 Scaffold Permeability의 특징을 제공하지 않는다.

F2450에는 분석 방법과 함께 이러한 각 방법의 장점과 제한 사항에 대한 추가 설명이 포함.

X1.3.2 조직 성장을 위해 설계된 Scaffold 구멍의 투과 특성을 측정하는 두 가지 기본 방법: Flow and Intrusion. Porometry로 알려진 유량 측정은 Scaffold Pore 채널 내에서 가장 좁은 수축의 특성을 설명하기 위해 다공질 구조를 가로 질러 가스 또는 액체의 흐름을 사용. 개방 간극으로의 액체 침입 측정인 Porosimetry는 관통하는 다공질로 제한되지 않으며, "Blind hole"과 "Through pores"를 유사하게 처리.

어느 방법도 Scaffold 구조의 외부와 소통하지 않는 폐쇄된 Pore를 검출할 수 없으며, Intrusion 결과는 Scaffold 및 비 습윤 시험 액체의 조성 표면 자유 에너지에 의존. 각 측정 방법의 측정 원리에 따라 각각의 방법이 다르기 때문에, Pore 크기 결과는 Scaffold의 설계 특징에 따라 이 두 가지 시험 방법 사이의 크기 순서와 크게 다를 수 있다. 두 시험 방법에서 파생된 정보의 조합은 Implant 내의 산소 Tension과 미세 혈관화에 영향을 줄 수 있는 막힌 구멍의 유무에 대한 중요한 정보를 보고. Permeability 기반 방법이나 다른 수단에 의해 유도된 Pore 크기 데이터를 개발하기 위해 사용된 특정 시험 방법을 인용.

X1.3.3 유속 측정법은 유체 수송이 구조물을 완전히 관통할 수 있게 하는 "Through pores" 측정으로 제한. 시험 가스 또는 액체의 완전한 통과가 필수적이므로, Pore 측정은 Pore 성질을 가장 좁은 제한으로 규정.

결과는 평균 Pore 크기 및 Pore 크기 분포로 보고. Porometry 측정법은 제한이 큰 측정이기 때문에 시험 방법은 해당 영역 외부의 Pore 특성에 대한 정보를 제공하지 못한다. 또한, Porometry 측정법은 흐름을 허용할

만큼 구조를 충분히 관통하지 않는 폐쇄된 "Blind hole" 또는 "Dead end" Pore 크기 또는 치수를 측정하지 않는다. Porometry 결과는 입자에 대한 장벽으로서 Sample 효과를 결정.

이러한 Porometry법은 장비의 품질과 재료의 특성에 따라 0.013 ~ 500µm 범위의 Pore 크기를 측정.

Porometry는 비파괴적이고 무독성 시험 방법.

X1.3.4 Intrusion 시험방법은 재료 외부에 개방되어 있고 액체, 수은에 의해 Permeation될 수 있는 Pore를 측정. 압력이 증가함에 따라, 점점 작은 Pore가 유입 액체에 의해 Permeation되고 부피 변위를 측정. 이러한 Permeation은 "Blind hole"과 "Through pores"를 구별하지 않으며, 각각을 유사하게 취급. 이러한 관통 패턴은 더 작은 세공 구조를 통해서만 외부와 연통하는 내부 공간 Pore 부피 측정을 제한. 간극을 관통하는 액체 부피가 측정되기 때문에, 시험 방법은 Scaffold의 간극 표면적 및 겉보기/Bulk 밀도뿐만 아니라 구조물 외부에 노출된 총 Pore 부피를 산출.

침입 시험 방법은 장비의 품질과 시험 재료 구성에 따라 0.0035 ~ 500µm 범위 Pore 크기를 측정.

## X2. 가속화된 열화 참조

X2.1 다음은 가수분해 물질의 가속화된 분해를 포함하는 평가개발과 관련이 있는 것으로 선정된 참고 문헌.

### X2.1.1 Nelson, Wayne

"Accelerated Testing Statistical Models, Test Plans, and Data Analyses," John Wiley and Sons, New York, 1999.

X2.1.1.1 가속화된 노화 요인 및 기술에 대한 포괄적인 개요.

X2.1.2 AAMI TIR17 — Compatibility of Materials Subject to Sterilization (see Section 6, Annex G, and Annex G references)

X2.1.2.1 가속화된 노화 및 조합 장치 제품 안정성 프로그램.

X2.1.3 F1980 — Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices

X2.1.3.1 포장의 노화를 가속화하기 위한 일반적인 계획.

X2.1.4 M. Deng, J. Zhou, Chen, D. Burkley, Y. Xu, D. Jamiolkowski, T. Barbolt

"Effect of Load and Temperature on In Vitro Degradation of Poly(glycolide-co-lactide) Multifilament Braids," Biomaterials, Vol. 26, Issue 20, July 2005, pp. 4327–4336

X2.1.4.1 분해 중 로딩 효과; 분해 온도의 영향; 반응 순서 결정; Arrhenius relationship

X2.1.5 Meng Deng, Gavin Chen, Daniel Burkley, Jack Zhou, Dennis Jamiolkowski, Yunmei Xu, Robert Vetrecin.

"A Study on In Vitro Degradation Behavior of a Poly(glycolide-co-lactide) Monofilament, Acta Biomaterialia, Vol. 4, Issue 5, September 2008, pp. 1382–1391.

X2.1.5.1 시간에 따른 분자량 및 기계적 특성 손실; 분해 온도의 영향; 반응 순서 결정; Arrhenius 관계; 활성화 에너지; 형태학적 관찰.

X2.1.6 Hideto Tsuji, Tomonori Tsuruno, "Accelerated Hydrolytic Degradation of Poly(l-lactide)/Poly(d-lactide) Stereo-complex up to Late Stage," Polymer Degradation and Stability, Vol. 95, Issue 4, April 2010, pp. 477–484.

X2.1.6.1 결정도 및 분자량에 대한 가수 분해 분해(가속)의 영향; Arrhenius relationship

X2.1.7 Xiaoxiao Han, Jingzhe Pan, Fraser Buchanan, Neill Weir, David Farrar, "Analysis of Degradation Data of Poly(l-lactide-co-l, d-lactide) and Poly(l-lactide) Obtained at Elevated and Physiological Temperatures Using Mathematical Models," Acta Biomaterialia, Vol. 6, Issue 10, October 2010, pp. 3882–3889.

X2.1.7.1 분해 모델의 상세한 요약 및 분석; Arrhenius relationship.

X2.1.8 William S. Pietrzak, Mukesh Kumar, Barry L. Eppley. "The Influence of Temperature on the Degradation Rate of LactoSorbCopolymer," Journal of Craniofacial Surgery, Vol. 14, Issue 2, March 2003, pp. 176–183.

X2.1.8.1 가수 분해의 열 감도; Arrhenius 관계; 동물 모델의 온도 변화.

X2.1.9 Suming Li. "Hydrolytic Degradation Characteristics of Aliphatic Polyesters Derived from Lactic and Glycolic Acids," Journal of Biomedical Materials Research (Applied Biomaterials), Volume 48, 1999, pp. 342–353

X2.1.9.1 이중 분해; 조성에 따른 분해 속도의 차이; 결정성.

## X3. 원소 불순물(표 1)

X3.1 원소 불순물 - 절차 및 한계 - USP <231> "납으로서의 중금속" 방법은 2017년 12월 1일에 폐기되고 USP <232>으로 대체되었으며, 이는 개별 원소 불순물. USP <232>는 의약품의 원소 불순물에 대한 한계를 설정하기 위한 ICH Q3D 지침에서 파생된 위험 기반 접근 방식을 설명. 의료 기기가 USP <232>의 범위 내에 있지는 않지만, 비 경구 약물에 대해 설정된 한계는 농도 및 기기의 분해 속도에 기초하여 원소 불순물의 방출 속도를 추정함으로써 흡수성 물질에 적용될 수 있다.

수지 내 원소 불순물의 농도가 USP의 개별 성분 옵션 한계를 준수하는 경우 <232> 위험 분석은 불필요.

## REFERENCES

- (1) Omstead, D. R., Baird, L. G., Christenson, L., Moulin, G. D., Tubo, R., et al, "Voluntary Guidance for the Development of Tissue- Engineered Products," Tissue Engineering, Vol 4, No. 3, 1998, pp. 239-266.
- (2) Von Recum, A. F., Ed., Handbook of Biomaterials Evaluation Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, Macmillan Publishing Co., New York, second edition, 1986.
- (3) Shoichet, M. S. and Hubbell, J. A., Eds., Polymers for Tissue Engineering, VSP, Utrecht, The Netherlands, 1998.
- (4) Lanza, R. P., Langer, R., and Chick, W. L., Eds., Principles of Tissue Engineering, Academic Press Inc.,

R. G. Landes Company, Austin, TX, 1997.

(5) S. P. Parker, Ed., McGraw Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, McGraw Hill Book Company, New York, third edition, 1984.

(6) Ratner, B. D. and Porter, S. C., "Surfaces in Biology and Biomaterials: Description and Characterization," in Interfacial Phenomena and Bioproducts, J. L. Brash and P. W. Wojciechowski, Eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, pp. 57-84.

(7) Ratner, B. D. and Castner, D. G., "Surface Analysis for Biomaterials and Biological Systems," in Surfaces, Vacuum and Their Applications, I. Hernandez-Calderon and R. Asomoza, Eds., AIP Press, Woodbury, 1996, pp. 524-529.

(8) Crank, J. and Park, G. S., Eds., Diffusion in Polymers, Academic Press, New York, 1968

(9) Burg, K. J. L., and Shalaby S. W., "Radiation Sterilization of Medical and Pharmaceutical Devices," in Radiation Effects of Polymers: Chemical and Technological Aspects, ACS, Washington, DC, 1996, pp. 240-245.

R&B