ICS 11.100
CCS A 40

中华人民共和国国家标准

GB/T 44831—2024

皮肤芯片通用技术要求

General technical requirements of skin-on-a-chip

2024-10-26 发布　　2024-10-26 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会　发布

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。

本文件由全国生物芯片标准化技术委员会(SAC/TC 421)提出并归口。

本文件起草单位：东南大学苏州医疗器械研究院、东南大学、博奥生物集团有限公司、江苏艾玮得生物科技有限公司、清华大学、南方医科大学、南京市食品药品监督检验院、南京市计量监督检测院、苏州大学卫生与环境技术研究所有限公司、中国医学科学院整形外科医院、江苏运动健康研究院、江苏省人民医院、中国食品药品检定研究院、江苏省疾病预防控制中心、常州市食品药品纤维质量监督检验中心、无锡市检验检测认证研究院、中国信息通信研究院、中国认证认可协会、四川大学华西医院、复旦大学附属华山医院、云南贝泰妮生物科技集团股份有限公司。

本文件主要起草人：顾忠泽、浦跃朴、程京、杨杏芬、杨军、陈早早、张静、何志妮、王尚君、凌睿、王丽洁、尹宁北、林学勇、陈鸿飞、谢兰、张娟、于文龙、刘云、路勇、林铌、朱珊、司锘、卞倩、顾峥嵘、王琴、陶磊、连云波、李曼、葛健军、白晶、王娜、李利、吴文育、王飞飞。

皮肤芯片通用技术要求

1 范围

本文件规定了皮肤芯片的通用技术要求，给出了标志、标签和随行文件、包装、运输和贮存的说明。

本文件适用于以微流控芯片为载体的皮肤芯片产品的设计、生产和检测。

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(包括所有的修改版)适用于本文件。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 2410 透明塑料透光率和雾度的测定

GB/T 2423.23—2013 环境试验 第2部分：试验方法 试验Q：密封

GB/T 9969 工业产品使用说明书 总则

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 27990 生物芯片基本术语

GB/T 39514 生物基材料术语、定义和标识

3 术语和定义

GB/T 27990、GB/T 39514界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

微流控芯片 microfluidic chip

以硅、玻璃、金属材料、高分子聚合物等材料为基材，利用微纳加工、精密注塑等加工技术加工而成的生物芯片。

注：包括一个或多个微管道、微阀、微反应池(腔室)等功能单元，能够完成芯片内液体、气体流动的精准操控，从而实现某种特定的生化反应功能。

[来源：GB/T 41407—2022，3.3，有修改]

3.2

皮肤芯片 skin-on-a-chip

使用体外微流控芯片生成的能够模拟皮肤的生化和生理特性，具有屏障结构和功能的微型细胞和组织培养器件。

3.3

透光率 luminous transmittance

透过试样的光通量与射到试样上的光通量之比，用百分数表示。

[来源：GB/T 2410—2008，3.2]

3.4

密封性 leak tightness

芯片及其附属材料防止内装物溢出或其他物质进入的特性。

[来源:GB/T 41521—2022,3.9]

3.5

细胞活性　cell viability

测定细胞群总体活力的指标[如细胞线粒体脱氢酶还原活性染料噻唑蓝(3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐,MTT)(CAS No.298-93-1)的能力],指标的测定取决于试验终点和所用的设计方案,并与细胞总数和/或活性细胞数量相关。

[来源:GB/T 27830—2011,2.2]

3.6

屏障功能　barrier function

皮肤芯片生物组织的角质层及其脂质成分形成的,具有可抵抗外源物质的快速渗透的功能。

3.7

跨膜电阻　transepithelial/transendothelial electrical resistance

用于评估上皮或内皮细胞培养模型紧密连接的完整性的细胞层的电阻。

3.8

半数抑制浓度　half maximal inhibitory concentration

IC_{50}

使细胞活性下降50%的受试化学物质的浓度。

[来源:GB/T 21769—2008,3.1.7,有修改]

3.9

半数有效时间　median effective time

ET_{50}

一定浓度下,导致细胞活性降低50%所需要的时间。

[来源:SN/T 3948—2014,3.2]

3.10

光密度　optical density;OD

入射光强度与透射光强度之比值的常用对数值。

注:表示被检测物吸收的光学密度。特定波长下,同一种被检测物的浓度与被吸收的能量成定量关系。

[来源:SN/T 3948—2014,3.5,有修改]

4　技术要求

4.1　外观

4.1.1　皮肤芯片产品应结构完整、组分齐全,无漏泄、无破损。

4.1.2　功能结构区域应无影响产品质量特征的明显划痕、破损或其他明显可见缺陷。

4.2　细胞来源

所采用的细胞应以人源角质形成细胞为主,可包含皮肤成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞及皮肤附属结构细胞等多种类型。细胞来源可通过人体皮肤组织提取、干细胞分化以及细胞系培养等方式获得。

4.3　组件性能

4.3.1　透光率

按GB/T 2410的规定进行透光率测定,芯片培养腔室位置对可见光的光谱(390 nm～780 nm)的

透过性不应小于芯片及其附属材料的最小透光率的80%。

4.3.2 密封性

按GB/T 2423.23—2013的第6章进行密封性试验，芯片各独立腔室试剂应无相互串扰、无漏泄，芯片及其附属部分试剂无漏泄。试验条件如下：

a) 试验温度：在芯片最高工作环境温度以上1 ℃～5 ℃；

b) 条件试验持续时间：保持不少于1.2倍的正常试验条件工作时间；

c) 检测漏泄的方法：用与背景形成清晰对照的检测液体，目测。

4.3.3 工作温度耐受性

芯片及其附属材料在使用工作温度±20.0 ℃的范围内，温度保持时间不少于1.2倍的正常试验条件工作时间，外观应无形变、无破损，密封性测定结果应符合4.3.2的要求。

4.3.4 生物相容性

按照GB/T 16886.5的规定对芯片基片及其附属材料进行生物学评价，应无细胞毒性。

4.4 生物性能

4.4.1 生物组织形态

应确定皮肤芯片的生物组织形态。对皮肤芯片中生物组织切片进行苏木精-伊红(HE)染色试验，应能够观察到表皮层具有基底层、棘层、颗粒层和角质层。

4.4.2 生物组织活性

应确定皮肤芯片的生物组织活性。所构建皮肤芯片中生物组织细胞活性MTT检测结果的平均OD值应在0.6～3.0的范围内，并且相对细胞活性的标准偏差不大于18%。

4.4.3 屏障功能

应确定皮肤芯片的屏障功能。屏障功能应满足以下至少一种条件：

a) 所构建皮肤芯片跨膜电阻值不低于1 kΩ·cm^2；

b) 十二烷基硫酸钠(SDS)作用18 h的IC_{50}值为1.0 mg/mL～4.0 mg/mL，或1%聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100)作用后ET_{50}值为4.0 h～9.0 h。

5 标志、标签和随行文件

5.1 标志和标签

产品的包装箱(盒)上的标志和标签应符合GB/T 191的有关规定。

5.2 随行文件

5.2.1 产品的随行文件应包括说明书，说明书的编制应符合GB/T 9969的有关规定。

5.2.2 随行文件应标明皮肤芯片培养腔室数量、培养腔室尺寸。

6 包装、运输和贮存

6.1 包装

产品的包装应满足如下要求：

a） 在所有的贮存、运输条件下，包装能保证内容物的特性和性能不变；

b） 产品采用适宜的包装容器，不易染菌，且包装的密封条的任何损坏都清晰可见。

6.2 运输

产品的运输应满足如下要求：

a） 按照制造商规定的运输包装要求对产品进行包装；

b） 按照制造商规定的密封条件、温度要求进行运输；

c） 在运输过程中避免碰撞或强烈震动。

6.3 贮存

产品应根据制造商规定的要求进行贮存。

参 考 文 献

[1] GB/T 2410—2008 透明塑料透光率和雾度的测定

[2] GB/T 21769—2008 化学品 体外 3T3 中性红摄取光毒性试验方法

[3] GB/T 27830—2011 化学品 体外皮肤腐蚀 人体皮肤模型试验方法

[4] GB/T 41407—2022 微流控芯片核酸恒温扩增仪技术要求

[5] GB/T 41521—2022 多指标核酸恒温扩增检测微流控芯片通用技术要求

[6] SN/T 3948—2014 化学品 体外皮肤刺激:重组人表皮试验

[7] SN/T 4577—2016 化妆品皮肤刺激性检测 重建人体表皮模型体外测试方法

[8] OECD (2021). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method as adopted 14 June 2021, https://-doi.org/10.1787/9789264242845-en.

[9] Park S E, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip[J]. Science, 2019, 364(6444): 960-965.

[10] Henry O Y F, Villenave R, Cronce M J, et al. Organs-on-chips with integrated electrodes for trans-epithelial electrical resistance (TEER) measurements of human epithelial barrier function [J]. Lab on a Chip, 2017, 17.

[11] Srinivasan B, Kolli A R, Esch M B, et al. Teer measurement techniques for in vitro barrier model systems[J]. J Lab Autom, 2015, 20(2): 107-126.

[12] 浦跃朴, Bernsterin I A, 金锡鹏. 人拟表皮模型对水渗透的屏障特性[J]. 上海医科大学学报. 1997, 24(2): 126.

[13] 浦跃朴, Bernsterin I A, 金锡鹏. 人拟表皮模型的建立及其屏障特性的分析[J]. 南京铁道医学院学报. 1997, 16(3): 154-157.

[14] Jing Z, Zaozao C, Yaoyao Z, et al. Construction of a High Fidelity Epidermis-on-a-Chip for Scalable in vitro Irritation Evaluation. Lab on a Chip[J]. Lab on a Chip. 2021, 21: 3804-3818.

[15] Gopu S, Massimo A, Yuri D, et al. Full-thickness human skin-on-chip with enhanced epidermal morphogenesis and barrier function[J]. Materials Today, 2018, 21: 326-340.

[16] Hasan E A, Zongyou G, Angela M C, et al. Pumpless microfluidic platform for drug testing on human skin equivalents[J]. Lab on a Chip, 2015, 15: 882-890.