

中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.9—2001
idt ISO 10993-9:1999

医疗器械生物学评价. 第9部分: 潜在降解产物的定性和定量框架

**Biological evaluation of medical devices—Part 9:
Framework for identification and quantification of
potential degradation products**

2001-09-24 发布

2002-02-01 实施



中华人民共和国
国家质量监督检验检疫总局 发布

前 言

GB/T 16886 的本部分旨在为 GB/T 16886.13(聚合物),ISO 10993-14(陶瓷)和 ISO 10993-15(金属与合金)所描述的各材料降解产物的定性和定量研究提供通用原则。

GB/T 16886 的本部分等同采用国际标准 ISO 10993-9:1999《医疗器械生物学评价——第 9 部分：潜在降解产物的定性和定量框架》。

本部分的附录 A 是标准的附录、附录 B 是提示的附录。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口。

本部分起草单位：国家药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：钱承玉、黄经春、施燕萍、潘华先。

ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成,各成员团体若对某技术委员会已确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面,ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决,国际标准需取得至少 75% 参加表决的成员团体的同意才能正式通过。

国际标准 ISO 10993-1 是由 ISO/TC 194 国际标准化组织医疗器械生物学评价技术委员会制定的。

本版取代第一版(ISO 10993-1:1992)。

ISO 10993 的总题目是医疗器械生物学评价,由下列部分组成:

- 第 1 部分:评价与试验
- 第 2 部分:动物保护要求
- 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
- 第 4 部分:与血液相互作用试验选择
- 第 5 部分:细胞毒性试验:体外法
- 第 6 部分:植入后局部反应试验
- 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量
- 第 9 部分:潜在降解产物定性定量构架
- 第 10 部分:刺激与致敏试验
- 第 11 部分:全身毒性试验
- 第 12 部分:样品制备与参照样品种
- 第 13 部分:聚合物医疗器械的降解产物定性定量
- 第 14 部分:陶瓷降解产物定性定量
- 第 15 部分:金属与合金降解产物定性定量
- 第 16 部分:降解产物与可沥滤物毒性动力学研究设计
- 第 18 部分:化学定性

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

ISO 10993 的本部分的附录 A 是标准的附录,附录 B 仅供参考。

引 言

ISO 10993 的本部分旨在为 ISO 10993-13(聚合物)、ISO 10993-14(陶瓷)和 ISO 10993-15(金属和合金)所描述的各材料降解产物的定性和定量研究提供通用原则。

从这些研究中获得的信息,用于 ISO 10993 其他部分中的生物学评价。

用于制造医疗器械的材料处于生物环境中可能会产生降解产物,这些降解产物在体内与主体材料可能呈现不同的作用。

降解产物可以不同方式产生,或者是机械作用(两个或多个不同组件之间的相对运动)、疲劳负荷(导致断裂)、因器械与环境之间相互作用而从器械中释放出来,或者是它们的综合作用。

机械磨损主要产生颗粒碎片,而沥滤、结构的化学断裂或腐蚀所引起的物质从表面释出,则可产生自由离子或以有机或无机化合物形式出现的不同种类的反应产物。

这些降解产物可能是稳定的,不是与其环境发生生化反应,也可能发生反应。但是大量稳定降解产物的聚集可能对周围组织产生物理影响。降解产物可能滞留在它们生成时的位置,也可能在生物环境中因各种机理被迁移。

降解产物的生物可接受水平取决于它们的性质和浓度。建议通过临床经验和专项研究加以评价。如果理论上可能存在新的降解产物和/或未知降解产物,就必须进行有关试验。对于依据充分且临床可接受的降解产物,可不必再做进一步研究。

中华人民共和国国家标准

医疗器械生物学评价 第9部分： 潜在降解产物的定性和定量框架

GB/T 16886.9—2001
idt ISO 10993-9:1999

Biological evaluation of medical devices—Part 9:
Framework for identification and quantification of
potential degradation products

1 范围

GB/T 16886 的本部分为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的生物降解提供了一般原则,为生物降解研究的设计与进行提供了一般原则。

GB/T 16886 的本部分不适用于下列情况:

- a) 工程化的活体组织产品;
- b) 评价或研究由机械过程生成降解产物的方法学。生成这类降解产物的方法可视情况在具体产品标准中规定;
- c) 非降解产物的可沥滤组分。

当产品标准中提供了适用于某种产品的降解产物定性与定量的方法时,这些标准优先于 GB/T 16886 的本部分。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB/T 16886.1—2001 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)

GB/T 16886.2—2000 医疗器械生物学评价 第2部分:动物保护要求(idt ISO 10993-2:1992)

3 术语和定义

GB/T 16886 的本部分使用 GB/T 16886.1—ISO 10993-1 中的定义和下列定义。

3.1 降解 degradation

材料的解体。

3.2 生物降解 biodegradation

生物环境而引起的降解。

注:可用体外试验模拟生物降解。

3.3 生物可吸收医疗器械 bioresorbable medical device

在人体生物环境中能被降解和吸收的医疗器械。

3.4 可沥滤物 leachable

从材料中可浸提出的组分,但不是化学降解产物。

3.5 腐蚀 corrosion

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 2001-09-24 批准

2002-02-01 实施

因化学或电化学反应引起的对金属材料的浸蚀。

注：该术语在广义上有时也指其他材料的变质，GB/T 16886 的本部分中专指金属材料。

3.6 物质 substance

单个化学元素或化合物，或化合物的复合结构。

3.7 器械组件 device component

组成一个器械的不同组件之一。

3.8 降解产物 degradation product

由原始材料分离出来的任何颗粒、或由化学断链而产生的任何化学成分。

4 降解研究设计原则

4.1 通则

降解的评价方法因供试材料的特性、医疗器械、局部环境及具体器械的作用位置的不同而变化。当已知某器械应用环境的化学特性时，评价该器械建议在近似于这些条件的环境中进行。

在降解研究的设计中，应尽量采用相应材料的降解产物定性与定量的降解标准，聚合物按 GB/T 16886.13；陶瓷按 ISO 10993-14；而金属和合金则按 ISO 10993-15。对由两种以上材料组成的器械应考虑所有相关的降解标准。

4.2 初步考虑

充分考虑材料是否预期降解，是医疗器械生物学安全性评价的基本着眼点。要考虑到化学特性的评估和已知的降解机理，然后再考虑设计评价生物降解研究的必要性。根据对文献及以前类似材料的临床经验研究，必要时可以考虑对降解产物作进一步的生物学评价。

对所有医疗器械都进行降解研究既无必要也不现实。附录 A 提供了降解研究的必要性的考虑。降解实验研究的必要性评价应包括对文献评审和/或形成文件的临床经验。这样的研究结果可能得出这样的结论：如果研究中的产品具有经证实的可接受的临床使用史、最新数据、已发表的数据，并与已知器械、材料和降解产物相似，就不必再进行试验。

GB/T 16886.1 给出了降解产物生物学评价指南。

4.3 研究设计

包含研究目的的研究方案应按 4.1 规定的原则进行设计并形成文件，研究方案应明确研究降解产物下列特性的分析方法：

- a) 化学和物理化学性能；
- b) 表面形态；和
- c) 生化性能。

研究方案中还应描述生成降解产物的方法。

对多组件器械，研究方案应考虑每一组件/材料和不同组件对降解的综合影响。

4.4 医疗器械降解产物的定性

在研究过程中生成的降解产物可能是微粒或可溶物或离子。应使用适宜的分析方法给这些产物定性，所用的方法应在研究报告中予以确认和报告。

如需要对降解产物进行生物学评价，应认真考虑降解研究的设计，确保其不会影响生物学分析。

附录 B 给出了生物降解研究要考虑的方面，该方案应包括：

- a) 器械和/或材料的鉴别和定性及其预定用途；
- b) 对可能的降解机理的鉴别和定性；
- c) 对已知的、可能的和潜在的降解产物的鉴别和定性；
- d) 试验方法。

注 1: 降解产物释放的程度和速度取决于多种因素,如改变表面成分和结构的加工过程、物质从材料内部向表面的迁移、生理环境的溶解性和化学成分等。

注 2: 研究可能得出这样的结论,即有用数据充分,无需再作进一步研究。

5 研究报告

研究报告应包括下列有关信息:

- a) 材料和/或器械(见附录 B 中的 B1),包括预定用途和人体接触性质的描述;
- b) 降解分析和降解分析的说明;
- c) 降解产物的定性与定量(例如,降解产物的形成和条件,稳定性和所使用的对照);
- d) 降解试验方法、试验条件、试验材料和试验步骤(包括对照)的描述;
- e) 分析方法,包括定量极限和对照的描述;
- f) 符合相应的 GLP 规范、检验实验室质量管理体系和/或 ISO 导则 25 的陈述;
- g) 结果总结;
- h) 结果的解释与讨论。

附录 A
(标准的附录)
降解研究必要性的考虑

A1 在下列情况下,应考虑降解研究:

- a) 生物可吸收的器械;或
- b) 器械植人体内多于 30 天;或
- c) 通过对材料的广泛研究表明,在与人体接触期间,毒性物质可以释放出来。

A2 在下列情况下,可不必进行降解研究:

- a) 可能的降解产物在预计量范围内,并与安全临床应用史的器械的降解产物具有相似的生成速度;和/或
- b) 若是以一种物理状态(粒径分布和形状)存在的颗粒,如与具有安全临床使用史的颗粒相似;或
- c) 已有充分的关于预计使用的物质和降解产物的降解数据。

体内研究的必要性应根据体外研究结果来考虑。

如可能,应考虑用体外试验从理论上来研究可能的降解过程。体内研究中应考虑动物保护(见 GB/T 16886.2)。还应考虑用体内和体外研究来测定降解发生的可能性,确定可能出现的降解产物和降解速度。

附录 B
(提示的附录)
生物降解研究考虑

B1 通则

本附录包括了潜在的生物降解评价中需考虑的方面。

如果缺少有关器械或材料降解和潜在的生物学降解产物的生物反应方面的基本信息,那么应考虑进行适当的研究。

B2 医疗器械和/或材料描述

- a) 医疗器械和/或材料的名称;
- b) 医疗器械的功能;
- c) 预期用途;
- d) 预期的生物环境;
- e) 材料组分;
- f) 材料处理(加工、灭菌);
- g) 表面状况;
- h) 尺寸;
- i) 单件;
- j) 与其他组件一起使用的单个组件材料;
- k) 多组件器械:评价每一组件材料;
- l) 接触时间;

m) 其他特性。

B3 潜在的和已知的降解产物分析

B3.1 主体材料改变

主体材料的预期或非预期的改变,能导致产生颗粒降解产物并能影响表面稳定性。如在下列情况下会导致主体材料发生变化:

- 在制造过程中;
- 在灭菌过程中;
- 在植入期间和植入时;
- 预期的生物吸收;
- 贮存期间和在不稳定状态下;
- 物理状态改变时(溶胀,相变等)。

B3.2 物质从表面释出

下列过程可导致物质从表面释出:

- 化学反应;
- 沥滤;
- 迁移;
- 解聚;
- 剥落、锈层脱落。

B3.3 多组件器械或与其他组件共同使用的器械

除考虑单组件器械外,下列等情况也需要考虑:

- 结构破坏;
- 脱层;
- 物质从一个组件迁移到另一组件。

文 献 目 录

- [1] GB/T 16886.13 医疗器械生物学评价 第13部分:聚合物医疗器械的降解产物的定性与定量
 - [2] ISO 10993-14 医疗器械生物学评价——第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量
 - [3] ISO 10993-15 医疗器械生物学评价——第15部分:金属和合金降解产物的定性与定量
 - [4] ISO 导则 25:1990 校准和检验实验室资格的通用要求
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 器 械 生 物 学 评 价 第 9 部 分：
潜 在 降 解 产 物 的 定 性 和 定 量 框 架
GB/T 16886.9—2001

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版
北 京 复 兴 门 外 三 里 河 北 街 16 号
邮 政 编 码：100045

电 话：68523946 68517548

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行 各 地 新 华 书 店 经 售

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 3/4 字 数 15 千 字
2002 年 2 月 第 一 版 2002 年 2 月 第 一 次 印 刷
印 数 1—2 000

*

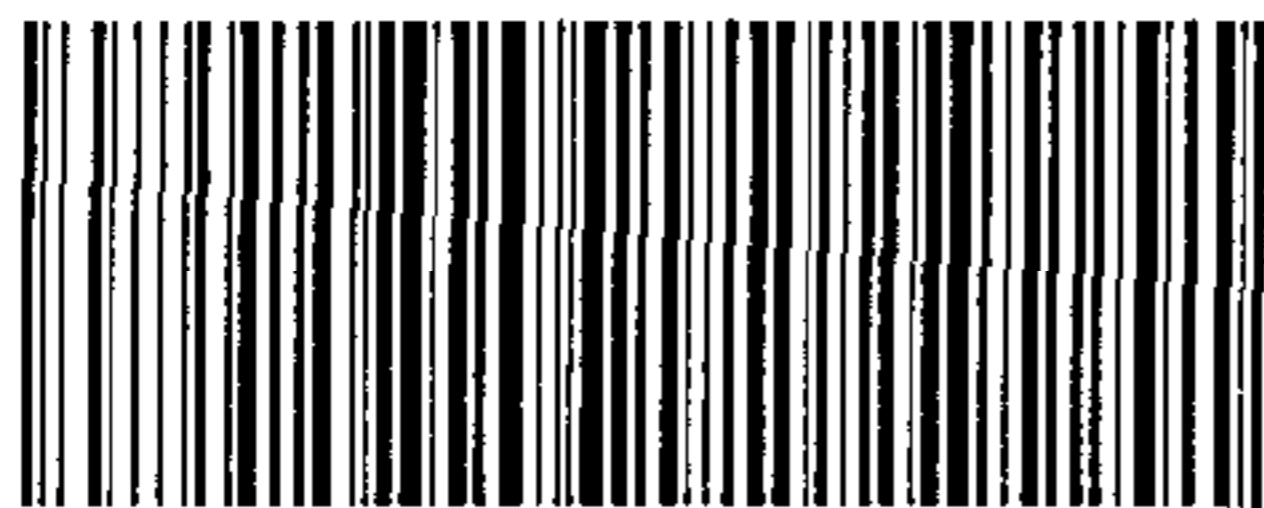
书 号：155066·1-18036

网 址 www.bzcbs.com

*

科 目 593—553

版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话：(010)68533533



GB/T 16886.9-2001