**测试可生物降解聚合物植入器械的指南（纯文本）**

**该指南撰写于1997年2月27日FDA的质量管理规范GGP实施条例发布之前。该文件并未赋予任何人任何权利，也不可用来约束FDA或者公众。如果替代方法可以满足适用的法令、法规或者两者兼顾的要求，则可以采用该替代方法。下次修订时将更新本指南，从而纳入GGP的标准内容。**

草案

1996年4月20日

**如有意见和建议，请发送至：**

Orthopedic Devices Branch

Division of General and Restorative Devices

Center for Devices and Radiological Health

U.S. Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Ave

Silver Spring, MD 20993

**I. 目录**

[I. 目录](#_Toc474766028)

[II. 前言](#_Toc474766029)

[III. 实验室检测方法](#_Toc474766030)

[IV. 临床数据和贴标](#_Toc474766031)

[V. 生产](#_Toc474766032)

[VI. 报告](#_Toc474766033)

[VII. 需报告信息的组织方式](#_Toc474766034)

**II. 前言**

本指南的目的是向器械生产商以及未来上市前通告（510k）的申办方就应该向FDA提供的试验器械豁免（IDE）、上市前批准（PMA）申请、再分类申请或者主文件重要信息等方面的问题提供指导，从而确保FDA可以判断可生物降解的骨折固定植入器械（例如：板、钉、螺丝）的实质等同性和/或安全性和有效性。

本文件所述的建议和推荐意见并非强制性要求，而是反映了通用和修复器械部（DGRD）器械评价办公室（ODE）认为可接受的数据和方法。在这种情况下，读者需谨记以下几点：

1. 本指南的主要目的是纳入科学的推荐意见。因此，本文件提议了一些重要的评价标准、检测程序和终点。有些情况下，可能需采用替代方法或者提供更多信息，本文件举例说明了这一点。生产商或者申办方如果可以采用本指南所述方法以外的其他方法来回答相同的科学问题，那么生产商或者申办方有权利这么做。鉴于本文件的范围并不是阐明任何具体的骨/缝线锚定器械的类型，因此其中推荐的部分检测方法可能需要进行一定的修改才可以阐明某产品的特性。

2. 本指南应该被视为一种可发展变化的文件。随着科学知识的变化和科学技术的改进，FDA将定期修订本文件。

**III. 实验室检测方法**

所有评估应该针对灭菌材料进行。应该报告每份样品自生产之后的贮存时间和贮存条件。

**材料的分析**

应该定量描述植入产品的组成和材料结构（例如：相、加固件、基质、涂层）。分析可以包括以下内容：

* 组成和分子结构
* 主要成分
* 痕量元素（例如：重金属
* 催化剂
* 低分子量（MW）成分（与聚合物发生和不发生化学反应的独立成分，例如：污染物、固化剂、交联剂、染料、单体/二聚体含量、增塑剂、残留溶剂）
* 聚合物立构规整度和单体光学纯度（如果单体具有旋光性）
* 多分散性、数均分子量（Mn ）、重均分子量（Mw）（2/3）
* 分子量分布（MWD）
* 固有（或内在）粘度（指明溶剂、浓度和温度）
* 聚合物是否为线性、交联的或者有分支的
* 共聚物转换（例如：嵌段、无规、接枝）
* 聚合物共混
* 形态学（超分子结构）
* %百分结晶度
* 相位/大分子
* 相的类型和数量
* 复合物结构
* 层状结构
* 每层的厚度
* 层数
* 层的取向和堆叠顺序
* 叠层对称性
* 基质中加固件的位置
* 在部件中的定位
* 3维取向
* 纤维密度（例如：加固件之间的距离或者加固件：基质体积和重量比值）
* 每mm的纤维接点和交联次数
* 加固件结构
* 横截面形状
* 表面纹理和处理
* 尺寸
* 纤维捻度
* 纤度
* 编织
* 涂层
* 涂层总数
* 每层厚度
* 空隙
* 百分平均体积
* 互联
* 穿透深度和特征
* 产品的示意图或者照片，需阐明涂层的位置以及涂层厚度的变化
* **物理性质**
* 以时间函数描述材料的尺寸变化
* 加固件、基质和复合物的密度
* 最小和最大尺寸对应的质量
* 所有表面的粗糙度
* 最小和最大尺寸对应的表面积
* 所有非无规表面结构的尺寸工程图（例如：机器加工的结构）
* **热性质**
* 结晶温度
* 玻璃化转变温度
* 熔解温度

**强度保留测试**

一般意见

机械性能是极其重要的，因为它们决定了骨折部位是否被充分固定，从而避免松动、移动和不愈合。失重和固有粘度测量并非必需的，但可能有助于筛选不同的材料和理解降解机制，尽管并不能直接阐明器械的机械性能。

体外降解（或者强度保留）测试中，将样品置于37℃生理溶液中，其上放置一定的负荷。定期取出样品，在规定的时间间隔下（一般为1、3、6、12、26、52和104周）测定各种材料和机械性能，直至强度降至低于初始强度的20%。

和体内老化相比，体外老化可能更易于操作和控制，但体外条件无法包括细胞、酶和其他变量的影响。应该通过与体内降解速率进行比较来验证体外降解速率，这种情况下体外测试结果才可以外推至临床。应该将样品植入动物模型中，测试其机械性能（如本节所述），从而确定体外和体内降解的测试样品的结果是否存在重大的差异。

测试样品可以是待植入的产品本身或者专门的测试件。应该优先选择前者，除非有定量数据充分阐明了将测试件体外降解数据外推至临床植入物体内行为时关于尺寸和表面积方面的问题。应该将降解最快（例如：由于表面积更大或者压力更大）的测试样品型号或者尺寸作为最坏情形进行评估。对于几何形状或者尺寸与被测样品不同的器械，如果已经证明强度保留测试结果未见显著差异，则无需进行测试。

将测试器械机械性能的恶化情况与对比器械进行比较。可以将器械植入在实际的负荷使用部位或者附近位置。关于其修复适应症，应该可以从文献中获得一系列的愈合时间。植入时间至少应该是预期最长修复时间的两倍。可以采用其他试验中使用的动物来获取此项测试的数据。

关于测试设置（环境）的描述

应该阐明测试溶液组成的依据。举例来讲，可以采用至少相当于测试样品体积20倍的牛血清或者磷酸盐缓冲液。除非需要模拟特殊效应（例如：感染），一般情况下测试溶液的pH值应该接近生理环境的pH值（大约7.4），并保持无菌，且应该具有充分的缓冲能力或者定期更换。测试期间，可能需加入添加剂来抑制细菌和其他微生物的生长。应该在规定的时间间隔下，或者每月一次（以较短的时间为准），测定浸泡溶液的pH值。如果测定的pH值与规定值的偏差大于±0.2，则应该将样品丢弃。每个采样容器均应该是可密封的，从而防止蒸发造成的溶液损失。每份测试样品应该置于独立的容器中，与其他样品分离开，从而避免降解副产物造成的交叉污染。

将样品完全浸没于37℃（或者以上，对于加速测试而言）生理溶液中，放置规定的时间。置于溶液中的整个时间段内，对其中一组样品进行加压，从而模拟临床最坏情形，而另一组样品置于同样的环境中（包括固定装置），不进行加压。可优先选择对加压组进行循环负载的方法，但这并不是强制要求。应该汇报样品搅动情况、流过测试样品的溶液量、替换溶液的频率以及这些因素的临床意义。

关于样品分析的描述

机械测试

将申报器械的机械性能随着时间的推移而发生的恶化情况与对比器械的变化情况进行比较。例如：可采用拉拔测试法来测试植入尸体骨或者泡沫骨类似物的骨锚。如果采用尸体骨，则植入部位应该对应于申报器械的预期植入部位。如果采用泡沫骨类似物，则泡沫的密度应该与其模拟的骨的密度相似。应该采用体内测试结果对恶化情况进行验证。

整个浸没/负载时间段内，在规定的时间点下取出并测试样品。除非另有考虑，应该在非干燥或者“湿”条件下测试样品。除非测试方案有具体要求，每次完成测试后应该将样品废弃。

失重

置于生理溶液中之前，应该首先测定测试样品的重量，精确至样品总重的0.1%。规定的浸没/负载时间结束后，应该取出样品，干燥至恒重。干燥条件包括密闭于STP干燥器中、使用部分真空或者采用升高温度法。重量数据应该精确至样品初始总重的0.1%。如果采用的温度并不会导致样品发生变化，则可以采用升高温度法来促进样品干燥。应该汇报将样品干燥至恒重的干燥条件。

分子量

将样品置于生理溶液中之前，测定其固有粘度（对数粘度值）或者采用其他合理的方法（例如：GPC）进行测试。测试进行期间，应该在规定的时间间隔下从浸没溶液和负载体系中取出样品，按照上文所述测定其固有粘度。应该汇报稀释比，以g/ml表示。

**有效期**

应该确定成品的有效期。

**生物相容性**

对于极少或者从未以骨科植入物的形式被安全应用的材料配方或者组合方式，按照医疗器械ISO TC150进行测试时以及在恰当的动物研究中，其生物学应答至少应该等于对比器械或者实质等同器械。作为这项分析的组成部分，还应该阐明降解副产物及其代谢途径。

体内修复强度研究的目的是比较完整组织的机械强度和采用待审器械或对比器械修复的组织的机械强度。关于其修复适应症，应该可以从文献中获得一系列的愈合时间。植入时间至少应该是预期最长修复时间的两倍。这些研究应该测定植入物对骨生成的抑制程度，这种抑制可造成骨弱化、缺乏组织支撑、假关节形成等。动物植入部位应该模拟器械用于临床时的预期植入部位。组织学分析应该评估不同时间点下植入部位的骨重塑/应力遮挡、材料的进行性降解/吸收、负责降解/吸收的细胞元素的局部增殖和随后的消失、器械植入部位的新骨生长。应该测定器械大部分（至少90%）被吸收、被新骨替代所需的时间，并通过外推法估算出100%吸收所需的时间。

在确定器械及其降解产物存在的情况下组织应答是否正常方面，植入部位的组织学具有重要意义。应该将申报器械植入动物模型中，使其经历负载。例如：如果器械属于一种骨锚，则缝线应该会牵拉该器械。研究应该延长至一年，并且在恰当的中间时间点下进行对比分析。

**IV. 临床数据和贴标**

如果预期用途、材料、设计或者其中多种因素与一种已合法上市的对比器械存在重大差异，则可能需要提供临床数据。

标签中可能需添加一条关于不同部位血流不同因此降解速率可能存在差异的警告。还应该向用户明示可能出现的不良反应（例如下述文献中的补体活化Tegnander, A.; et al.: 'Activation of the Complement System and Adverse Effects of Biodegradable Pins of Polylactic Acid (Biofix) in Osteochondritis Dissecans'. Acta Orthop. Scand., 65, pp. 472-475, Aug., 1994）。

**V. 生产**

应该足够详细地描述成品和测试样品的生产过程，从而使读者基本了解上文所述的结构的来源。

**VI. 报告**

为了促进FDA的审评工作，使其尽快判断产品的实质等同性和/或安全性和有效性，应该按照第VII部分（需报告信息的组织方式）所述的顺序非常简要地总结所有信息。恰当的情况下，该总结中应该纳入上述指南未明确提及的附加信息和重要信息。从中提炼出总结数据的详细的测试报告应该（尽可能）按照相似的方式进行组织，并包括在向FDA递交的申报资料中。详细的报告应该包括但不限于以下内容：

1. 报告标题

2. 研究者姓名

3. 进行测试的机构

* 名称
* 地址
* 电话号码

4. 日期

* 试验启动
* 试验完成
* 最终报告完成

5. 目的/假设

6. 试验和对照样品

* 样品选择标准
* 设计
* 材料
* 处理方法
* 测试样品、对照样品和已上市器械之间的差异

7. 方法和材料

* 测试设置示意图或者照片
* 关于与样品接触的握件或者封装介质的描述
* 因变量、自变量和不可控变量列表，例如：
* 测试样品和对照样品参数
* 环境组成、pH值、体积、流量、温度、换液
* 电磁场、施加的电荷、辐射
* 负载方向、着力点和幅度
* 时间（例如：速率、频率和循环次数）
* 其他
* 参数的选择依据、数值等
* 样品检查方法（例如：失误分析）
* 样品数量的统计学依据
* 测试程序的时间顺序描述
* 相对于参考方案和标准的偏差

8. 结果

* 从生产至开始进行测试之间的时间
* 关于数据和可能的机制的讨论
* 结论列表
* 关于目的/假设的讨论
* 简化和进行的假设以及结果的临床意义

9. 附录

* 实验数据
* 计算
* 与报告有关的所有参考文献列表。

名称：ABS 日期：1996年4月20日

VII. 需报告信息的组织方式

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 性质/组成 | 可能的参数 | 测试方法实例 |
| 化学组成 | 主要成分 | NMR、GC、HPLC |
| 纯度或者痕量元素 | 炙灼残渣、AA、ICP |
| 催化剂 | AA |
| 低分子量成分  水  溶剂 | GC、HPLC、IR、GPC、NMR  KARL-FISCHER滴定法  顶空GC法 |
| 立构规整度 & 单体光学纯度 | POLIMÉTER（旋光法） |
| 分子结构 | POLYMER ELEMDING | NMR、GPC |
| 分支的、线性的、交联的 | 溶解度、肿胀度、粘度 |
| 共聚物分支长度 | 高分辨率NMR |
| 共聚物转换 | NMR |
| Mn、Mw、多分散性 | GPC、ASTM D3593 |
| MWD | GPC、ASTM D3593 |
| 形态学（超分子结构） | 百分结晶度 | X-射线衍射、DSC、DTA |
| 相的类型和数量 | 光学显微镜、双折射 |
| 相位 | X-射线衍射、拉伸比 |
| 复合物结构 | 层状结构 | 每层的厚度  层数  取向和堆叠顺序  叠层的对称性 |
| 加固件位置 | 在部件中的位置  三维取向  体积或者重量分数  接触、交联、均质性 |
| 加固件结构 | 横截面形状  表面纹理和处理  尺寸  纤维捻度  纤度  编织（类型、节点/mm） |
| 涂层 | 涂层总数  每层厚度  空隙  平均体积百分比  互联  深度&特征  涂层位置  厚度变化 |
| 物理性质 | 水吸收 尺寸变化 密度  孔径分布：  尺寸  位置  低分子量分子渗漏  最小和最大尺寸对应的质量  粗糙度  最小和最大尺寸对应的表面积  表面结构特征 | ASTM D570  ASTH D1042  ASTM D792  孔隙率测定、显微镜观察 |
| 热性质 | 结晶温度 玻璃化转变温度 熔解温度 | ASTM D3418  ASTM D2117 |

名称：ABS 日期：1996年4月20日

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 性质/组成 | 可能的机制 | 测试方法实例 |
| 弹性或刚性 | 愈合速率和骨质疏松 | ASTM D671 |
| 循环疲劳 | 骨折、变形、磨损 & 松动 | 见恰当的标准 |
| 骨折力学 | 裂纹扩展 |  |
| 静强度 | 骨折/松动 | ASTM D638、D695 |
| 局部应力梯级、残留应力 | 高应力对器械耐力的影响 | 应力分析 &/或者机械测试 |
| 粘弹性 | 松动 | CREEP、ASTM D2990  应力弛豫，ASTH D2991 |
| 磨损 & 降解 |  |  |
|  | 灭菌的影响 | 采用灭菌样品进行所有评价或者阐明对所有性能均没有显著影响 |
|  | 与其他植入物（例如：骨接合剂）接触产生的影响） |  |
|  | 有效期 |  |
|  | 37℃盐水中循环负载后进行的强度保留 | ACE样品&测定：  机械性能  缺陷、失重  MW、尺寸稳定性  磨损 & 降解 |
|  | 骨折/松动 | FÍÌET7IKG ì DEC5ADATICÍÍ |
| 生物相容性 | 散装材料、颗粒、降解副产物、代谢途径 |  |
| 临床数据 | 无法预知的问题 |  |
| 其他 | 新的故障机制 |  |
|  |  | 寻找 & 评价新的故障机制 |
|  |  | 临床研究 |

更多指南文件（医疗器械和释放辐射产品）

（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm）

**跨中心的最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm）**

**合规办公室指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070269.htm）**

**中心主任办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110228.htm）**

**传播和教育办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070271.htm）**

**器械评价办公室最终指南2010 - 2016**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm198577.htm）**

**器械评价办公室最终指南1998 - 2009**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070272.htm）**

**器械评价办公室最终指南1976 - 1997**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080283.htm）**

**体外诊断试剂和放射卫生办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070274.htm）**

**监管和生物统计学办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070275.htm）**

**科学和工程实验室办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070277.htm）**

**指南草案**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm407274.htm）**

**释放辐射产品指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm283507.htm）**

**撤回的指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm）**