**整形外科器械中超高分子量聚乙烯（UHMWPE）的表征**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年4月26日**

**文件草案发布日期：2016年2月12日**

如对本文件有任何疑问，请致电301-796-5650与美国整形外科器械部（DOD）联系。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2016-D-0363。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。贵司也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号1300006和完整的指南标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97319809)

[II. 适用范围 2](#_Toc97319810)

[III. 用于植入式整形外科器械的超高分子量聚乙烯材料类型 2](#_Toc97319811)

[A. 常规超高分子量聚乙烯 2](#_Toc97319812)

[B. 高交联超高分子量聚乙烯（HXLPE） 3](#_Toc97319813)

[C. 含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯（AO-HXLPE） 3](#_Toc97319814)

[D. 非常规超高分子量聚乙烯 3](#_Toc97319815)

[IV. 材料加工和表征 4](#_Toc97319816)

[A. 常规超高分子量聚乙烯 4](#_Toc97319817)

[B. 高交联超高分子量聚乙烯（HXLPE） 5](#_Toc97319818)

[C. 含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯（AO-HXLPE） 7](#_Toc97319819)

[D. 非常规超高分子量聚乙烯 9](#_Toc97319820)

[V. 生物相容性 9](#_Toc97319821)

[VI. 货架有效期和包装 11](#_Toc97319822)

[附录1：适用于超高分子量聚乙烯评估的FDA认可标准 13](#_Toc97319823)

[附录2：各种超高分子量聚乙烯材料的表征信息汇总 15](#_Toc97319824)

**整形外科器械中超高分子量聚乙烯（UHMWPE）的表征**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

FDA制定本指南文件旨在为提交和审评超高分子量聚乙烯（UHMWPE）整形外科器械的行业成员和FDA工作人员提供指南。在本文件中，术语“贵司”和“贵司的”指行业成员，也称为申办者、提交人或申请人；术语“我们”和“我们的”指的是FDA。本指南旨在帮助贵司确定超高分子量聚乙烯整形外科器械在上市前通知（510（k）s）、初始申请、上市前批准（PMA）申请、人道主义器械豁免（HDE）和临床试验用器械豁免（IDE）中应提交的适当信息和应实施的测试。

本指南涉及整形外科器械中所用超高分子量聚乙烯材料的表征和测试。这些材料包括常规超高分子量聚乙烯、高交联超高分子量聚乙烯、含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯（例如，α-生育酚（维生素E的异构体））和非常规超高分子量聚乙烯。我们建议贵司在向FDA提交文件时遵循本文件中的信息，以充分描述超高分子量聚乙烯材料的特性（如材料说明、无菌性、生物相容性、机械性能和化学性能）。

本文件引用了许多标准。关于本文件中引用的FDA认可标准的当前版本，见FDA认可的一致性标准数据库。[[1]](#footnote-0)附录1提供了适用于超高分子量聚乙烯的引用FDA认可标准表。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 适用范围**

本文件中的建议适用于整形外科应用中的第二类和第三类器械，包括含有超高分子量聚乙烯的脊柱用器械。对于含超高分子量聚乙烯的临床试验用器械豁免，如果贵司打算提交原始临床试验用器械豁免，我们建议贵司先向适当的审评部门提交预申请，以确定超高分子量聚乙烯材料需要达到何种表征水平。有关预申请的更多信息，见FDA指南文件，题为“医疗器械书面意见反馈请求：食品药品监督管理局工作人员举行的上市前申报计划和会议。[[2]](#footnote-1)

本指南文件不涉及也不讨论特定于器械的功能测试，如冲击测试、磨损试验或交连强度测试。如果贵司对上述测试有任何疑问，请参考任何适用器械特定指南中的建议（如果有），或联系相应的审评部门。

**III. 用于植入式整形外科器械的超高分子量聚乙烯材料类型**

用于植入式整形外科器械的超高分子量聚乙烯材料可分为四大类：1）常规超高分子量聚乙烯；2）高交联超高分子量聚乙烯；3）含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯；4）非常规超高分子量聚乙烯。

**A. 常规超高分子量聚乙烯**

常规超高分子量聚乙烯来源于符合国际一致性标准ASTM F648《外科植入用超高分子量聚乙烯粉末及成形件的标准规范》的原生树脂粉末或固化物。根据ASTM F2759《骨科和脊柱器械中使用超高分子量聚乙烯（UHMWPE）的评估标准指南》第5.1条，常规超高分子量聚乙烯成形件的制造方式是“通过对原生树脂粉末或固化物压缩模塑或柱塞挤出成型，且在终端灭菌之前未有意交联”。[[3]](#footnote-2)

**B. 高交联超高分子量聚乙烯（HXLPE）**

高交联超高分子量聚乙烯来源于符合ASTM F648的原生树脂粉末或固化物。这种材料类型包括通过各种方法实现高度交联的超高分子量聚乙烯。根据ASTM F2759第5.2条，广泛辐射交联超高分子量聚乙烯（高交联超高分子量聚乙烯的一个子集）的制造方式是“通过对原生树脂粉末或固化物压缩模塑或柱塞挤出成型，并以高于40千戈瑞的伽马射线或电子束辐射进行辐照，以提高耐磨性。”[[4]](#footnote-3)

该材料类型还包括通过电离辐射以外的方法（如过氧化物、硅烷、高温暴露）广泛交联的高交联超高分子量聚乙烯。

**C. 含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯（AO-HXLPE）**

含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯材料来源于符合ASTM F648和/或ASTM F2695《外科植入物用含α-生育酚（维生素E）的超高分子量聚乙烯粉末和成形件的标准规范》的原生树脂粉末或固化物。根据ASTM F2759第5.3条，“含抗氧化剂（维生素E稳定或α-生育酚）的高交联超高分子量聚乙烯的两种稳定方法是混合或扩散。混合法指在固化和辐射交联之前将维生素E混入超高分子量聚乙烯粉末中。扩散法指让维生素E在辐射交联之前或之后扩散，从而固化超高分子量聚乙烯。此外，含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯可能会在未经任何辐射交联的情况下使用。”[[5]](#footnote-4)

**D. 非常规超高分子量聚乙烯**

非常规超高分子量聚乙烯是一种聚乙烯材料，而不是上述三种材料类型。示例包括但不限于由低分子量聚乙烯（可广泛交联或不广泛交联）制成的材料、多孔聚乙烯、功能化超高分子量聚乙烯（如透明质酸改性超高分子量聚乙烯）或表面已改性的聚乙烯。抗氧化剂可能使其稳定，也可能无法使其稳定。

**IV. 材料加工和表征**

对于所有材料类型和申报资料类型（510（k）、初始请求、上市前批准、人道主义器械豁免或临床试验用器械豁免），FDA建议贵司提供以下关于超高分子量聚乙烯材料的一般技术信息，以确定使用的超高分子量聚乙烯类型：

• 最初使用的树脂（如GUR 1020、GUR 1050）；

• 树脂固结法（如柱塞挤出成型、压缩模塑法）；和

• 终端灭菌方法。[[6]](#footnote-5)如果采用辐射交联，则应提供辐射类型（如伽马辐射、电子束）和交付剂量或等效测量值，以及包装说明和包装环境（如阻隔膜、惰性气体、真空）。

根据超高分子量聚乙烯的类型，应提供不同的机械和化学表征，如下所述。附录2中总结了该表征信息。有关上市前申报资料中非临床试验台性能测试的完整测试报告建议内容和格式的信息，见FDA指南，“上市前申报资料中非临床试验台性能测试信息的建议内容和格式。”[[7]](#footnote-6)如果贵司认为本文件中描述的信息或测试不适用于贵司的器械，贵司应说明解释为什么认为推荐的信息或测试不适用。

**A. 常规超高分子量聚乙烯**

常规超高分子量聚乙烯的材料特性应符合ASTM F648关于粉末和成形件的规范。我们建议贵司在上市前申报资料中酌情包含符合ASTM F648的符合性声明。[[8]](#footnote-7)对于整形外科植入物，我们建议贵司考虑ASTM F648表2所概述的信息，该信息确定了常规超高分子量聚乙烯的材料特性规范。ASTM F648中还引用了通常用于评估这些性能的标准试验方法。在提交给FDA的监管文件中，贵司应提供常规超高分子量聚乙烯的以下材料特性：

• 拉伸性能（如屈服强度、极限拉伸强度和断裂伸长率）；

• 抗冲击性（如冲击强度）；和

• 密度。

如果材料符合ASTM F648中的规范，通常无需再提供额外信息。但是，如果材料的性能不符合本标准的规范，则应提供额外的信息，以证明该器械可以按照其指定用途的预期运行。

我们建议制造商参考ASTM F2759。该标准为作肌肉骨骼关节用的植入式骨科和脊柱器械中的超高分子量聚乙烯的物理特性、化学特性、生物相容性、机械和临床前评估提供了一般指南。

**B. 高交联超高分子量聚乙烯（HXLPE）**

高交联超高分子量聚乙烯与常规超高分子量聚乙烯的主要区别在于，广泛辐射交联的超高分子量聚乙烯吸收了相对较大的辐射剂量，且经过了热处理。这些差异会改变材料的机械、物理和化学特性，而这些特性差异将使两者的特性截然不同。除第IV.A节中要求的常规超高分子量聚乙烯信息外，贵司还应在提交给FDA的监管文件中提供以下信息：

• 辐射类型（如伽马辐射、电子束）和交付剂量，以及是否终端灭菌，通过剂量计或同等措施测量；

• 结晶度（%）；

• 熔融温度；

• 样品中的反式亚乙烯指数；

• 加速老化后试验（如整个样品的氧化指数，用于比较老化前后的性能和/或对性能无不利影响的机械性能）；

• 交联密度；

• 抗疲劳裂纹扩展试验（ΔK、Paris指数、Paris系数）；

• 自由基浓度；

• 所有交联后热处理步骤的时间、温度和原理，例如：加热到超高分子量聚乙烯熔融温度以上或退火到熔融温度以下（以减少/消除自由基，释放内应力）；和

• 机械热处理步骤的压缩比。

我们建议按照当前FDA认可的标准ASTM F2759和ASTM F2565《外科植入物用广泛辐射交联超高分子量聚乙烯成形件的标准指南》进行上述表征测试，其中参考了推荐用于评估该信息的标准试验方法。

如果测量值在可接受范围内（通过与具有相同预期用途或文献的另一合法上市器械进行比较确定），通常无需再提供额外信息。但是，如果材料的性能超出了之前接受的范围，则应提供额外的信息，以证明该器械可按照预期用途运行。

为了表征常规超高分子量聚乙烯的性能，如拉伸性能、耐冲击性和密度，我们认为ASTM F64 8中规定的最低规格对于高度交联聚乙烯来说是可接受的，即使超出了该标准的范围。如果材料符合ASTM F648的规范，通常无需再提供额外的信息来描述这些特性。但是，如果材料的性能不符合这些验收标准，则应按照前段中的建议提供额外信息。

辐射交联过程中会产生自由基，而自由基浓度将直接影响材料的氧化稳定性。因此，应对聚合物进行辐照后热处理，以降低或消除自由基浓度，并确保聚乙烯的长期氧化稳定性。对于高于或低于熔融温度的热处理材料，应测定自由基浓度。目前尚无测定自由基浓度的标准试验方法。自由基浓度通常使用电子顺磁共振（EPR）光谱（也称为电子自旋共振（ESR）光谱）进行评估。贵司选择的测试方法应在申报资料中进行充分描述和证明，电子顺磁共振/电子自旋共振光谱测量的检测限应包含在测试报告中。我们建议，除了提供测量的自由基浓度外，还应提供显示自由基光谱的光谱仪信息。

某些性能在本质上是可比较的，如耐磨性、抗疲劳裂纹扩展性和成形件的形态（即固结质量，根据ASTM F648-14附件2.1）。尚未规定验收标准。这些性能的评估方式应能证明器械能够按照预期用途运行。

最后，还应在高交联超高分子量聚乙烯的最终部件设计形状系数中，对其进行特定于器械的冲击和/或疲劳试验，以测试锁紧机构、支柱和其他可能对疲劳裂纹扩展性敏感的设计特征。参考任何适用的特定于器械的指南文件中的建议（如有），或联系相应的审评部门，以获取对拟行测试的意见。

对于通过电离辐射以外的方法（如过氧化物、硅烷、高温暴露）实现广泛交联的超高分子量聚乙烯，可能需要根据交联程序进行额外测试，如评估残余过氧化物浓度和反应副产物。如果使用了不同的交联方法，我们建议在提交上市申请之前，与FDA讨论贵司拟定程序和任何其他表征评估。请参考指南“医疗器械书面意见反馈请求：预申请程序和与FDA工作人员的会议”[[9]](#footnote-8)，了解与FDA工作人员会议的更多信息。

**C. 含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯（AO-HXLPE）**

含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯与高交联超高分子量聚乙烯的主要区别在于，在接受辐射之前或之后添加抗氧化剂（如α-生育酚），且材料在其熔融温度以上未进行热处理。除第IV.A节中针对常规超高分子量聚乙烯和第IV.B节中针对高交联超高分子量聚乙烯提出的要求以外，还应提供以下额外的表征信息，以解决添加抗氧化剂引起的具体问题：

1. 抗氧化剂或其他添加剂的浓度和名称（以重量百分比（wt.%）和百万分率（ppm）计或作为维生素E指数或等效物）。[[10]](#footnote-9)

2. 材料中抗氧化剂的稳定性。随着时间的推移，添加的抗氧化剂可能会由于装载和/或作为抗氧化剂溶剂的体内液体而析出。抗氧化剂的损失可能会破坏材料的抗氧化性。在材料接受临床相关载荷和溶剂的磨损试验后，可以通过证明材料具有足够的抗氧化性来解决这一问题。

3. 抗氧化剂对磨损机制的影响。抗氧化剂可能会影响材料的磨损机制。FDA建议贵司根据ASTM F1877《粒子表征的标准试验方法》对新器械磨损试验中的磨损碎屑进行表征，以评估是否因添加抗氧化剂而改变了磨损机制。此外，应在正常磨损和磨料磨损条件下进行磨损试验。还应根据损伤模式的类型和程度分析磨损率和磨损面。磨损试验结果对器械性能的预期或已知影响应通过现有文献和科学依据（如与对照组进行比较、动物研究[[11]](#footnote-10)）进行彻底讨论，以获得支持。或者，通过对抗氧化剂类型、浓度、辐射剂量和辐射类型（即伽马射线或电子束）与具有类似预期用途的合法上市含抗氧化剂器械进行比较，从而获得科学依据，可以解决这一问题。

我们建议联系相应的审评部门，以了解有关器械特定磨损试验的问题。

在进行磨损试验时，以下FDA认可的标准可能会有所帮助：

• ASTM F732：《全关节假体用聚合材料磨损试验的标准试验方法》

• ASTM F1714：《模拟器械中人工髋关节设计的重量磨损评估标准指南》

• ASTM F2423：《全椎间盘假体的功能、运动和磨损评估标准指南》

• ISO 14242-1：《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第1部分：磨损试验机的载荷和位移参数及相应的实验环境条件》

• ISO 14242-2：《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第2部分：测量方法》

• ISO 14242-3：《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第3部分：轨道轴承式磨损试验机的载荷和位移参数及相应的试验环境条件》

• ISO 14243-1：《外科植入物 - 全膝关节假体的磨损 - 第1部分：磨损试验机的载荷和位移参数及相应的实验环境条件》

• ISO 14243-2：《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第2部分：测量方法》

• ISO 14243-3：《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第3部分：位移控制式磨损试验机的载荷和位移参数及相应的试验环境条件》

• ISO 18192-1：《外科植入物 - 全椎间盘假体的磨损 - 第1部分：磨损试验机的载荷和位移参数及相应的实验环境条件》

• ISO 18192-2：《外科植入物 - 全椎间盘假体的磨损 - 第2部分：髓核置换》

4. 抗氧化剂对材料固结的影响。当在固结前向超高分子量聚乙烯粉末中添加抗氧化剂时，抗氧化剂可能会阻碍粉末固结。因此，FDA建议按照ASTM F648-14附件2中的描述对成形件的形态进行评估。

5. 应根据下文第五节中的建议对生物相容性进行评估。

如果根据材料表征确定了上述未讨论的其他问题，则可能需要提供额外信息，如临床前或临床数据，以缓解这些问题。

**D. 非常规超高分子量聚乙烯**

由于非常规超高分子量聚乙烯的定义不明确，目前无法提供具体的测试建议。我们鼓励贵司提交预申请文件，其中包含针对非常规超高分子量聚乙烯器械讨论的具体问题。有关预申请流程的更多信息，请参阅行业和FDA工作人员指南，“医疗器械书面意见反馈请求：食品药品监督管理局工作人员举行的上市前申报计划和会议。”[[12]](#footnote-11)

除了上述测试之外，我们建议贵司考虑以下几点：

• 材料的压缩性能；

• 晶体尺寸和结构；

• 抗蠕变性；和

• 改性表面的耐久性。

如果根据材料表征确定了其他问题，则可能需要提供额外信息，如临床前或临床数据，以缓解这些问题。

**V. 生物相容性**

植入式整形外科器械中使用的超高分子量聚乙烯材料需与患者接触，因此当器械用于预期目的（即接触类型和持续时间）时，可能会诱发有害的生物反应。

贵司应确定器械中存在所有患者接触材料的生物相容性。如果申报器械使用的超高分子量聚乙烯材料和制造工艺与具有安全使用历史的合法销售器械相同，贵司可以参考之前的测试经验或文献（如适用）。

如果贵司无法确定合法销售器械的接触位置/持续时间和预期用途与贵司器械使用的材料和制造工艺是否相同，我们建议贵司进行并提供生物相容性风险评估。评估应解释已识别生物相容性风险、可用于缓解已识别风险的信息和任何剩余知识缺口之间的关系。然后，贵司应确定为缓解任何剩余风险而进行的任何生物相容性试验或其他评价。如果贵司的生物相容性评估依赖于器械主文件（MAF）中有关原材料的信息，我们建议贵司为相关主文件提供一份授权书（LOA），并确保后续处理、清洁以及灭菌步骤，以解决最终灭菌器械的生物相容性。此外，如果适用，贵司可提供符合公认重大一致性标准的符合性声明。

我们建议贵司遵循FDA指南“使用国际标准ISO 10993-1《医疗器械的生物学评价 - 第1部分：在风险管理过程内的评价与试验》”[[13]](#footnote-12)（称为“《CDRH 2016年生物相容性指南》”）。该指南确定了应考虑的生物相容性评估类型，以及关于如何进行相关测试的建议（如适用）。

根据ISO 10993-1和《CDRH 2016年生物相容性指南》的附件A，大多数包含超高分子量聚乙烯的整形外科器械被视为永久接触组织/骨头的植入器械。因此，在贵司的生物相容性评估中应注意以下几个终点：

• 细胞毒性；

• 致敏性；

• 刺激或皮内反应；

• 急性全身毒性；

• 材料介导的致热原性；

• 亚慢性毒性（亚急性毒性）；

• 遗传毒性（我们建议对致突变作用和致断裂作用进行评估）；

• 植入；

• 慢性毒性；和

• 致癌性；

对于与组织/骨头暂时接触的特定于器械且与患者接触的器械仪器，应在生物相容性评估中说明以下试验终点：

• 细胞毒性；

• 致敏性；

• 刺激或皮内反应；

• 急性全身毒性；和

• 材料介导的致热原性。

对于由含抗氧化剂的超高分子量聚乙烯材料制成的组件，建议考虑以下额外注意事项：

• 添加抗氧化剂会引起人们对抗氧化剂本身的生物相容性以及辐射诱导降解产物的生物相容性的担忧。含抗氧化剂且已暴露于辐射的材料（即含抗氧化剂的高交联超高分子量聚乙烯，或非常规超高分子量聚乙烯）也会引起人们的担忧。对于与组织/骨头接触的永久性植入器械，FDA建议贵司按照《CDRH 2016年生物相容性指南》提交生物相容性评估报告。

• 磨损碎屑是所有含超高分子量聚乙烯的关节连接器械组件的重要考虑因素。因此，应评估人体对从磨损碎屑中渗出的任何抗氧化剂和相关降解产物的反应。这可以通过将磨损模拟器中的磨损颗粒或其他代表性颗粒注入适当的动物模型来实现。试验结果应与对照组进行比较。我们鼓励贵司在开始动物试验之前提交一份含试验方案的预申请，以供审评。除实施动物试验以外，贵司还可以通过证明产生的磨损碎屑与其他合法销售的同品种器械具有相似的颗粒大小/数量/形状，且抗氧化剂及其降解产物不具有生物利用度，从而证明器械的生物相容性。

**VI. 货架有效期和包装**

货架有效期测试旨在通过评估包装完整性以维持器械无菌性，以及评估器械性能或功能的任何变化来支持提议的有效期。

关于保持器械无菌的包装完整性，贵司应提供包装说明，包括如何保持器械无菌。根据提交资料类型，贵司还应提供用于包完整性测试的协议、测试结果以及从结果中得出的结论。FDA建议包装完整性测试方法包括模拟分布和相关包装完整性，以及模拟（和/或实时）老化和相关密封强度测试，以验证包装完整性和货架有效期声明。我方建议贵司遵循FDA认可的一系列共识标准ISO 11607-1《材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》以及ISO 11607-2《成形、密封和装配过程的确认要求》中载述的方法。

如果产品在货架有效期储存期间暴露在空气中，含有不稳定自由基的超高分子量聚乙烯的机械性能可能会降低。此外，在惰性环境中辐照和包装的超高分子量聚乙烯的货架有效期可能会受到包装材料完整性的限制。因此，FDA建议对植入器械中使用的超高分子量聚乙烯材料在其指定货架有效期内的稳定性进行评估。关于评估老化对器械性能或功能的影响，货架有效期研究应评估关键器械性能，以确保其在整个拟议货架有效期内充分且一致地运行。为了评估器械功能，我方建议贵司评估第IV节所述的每个相关台架测试，并重复评估可能受老化影响的设计组件或特性的所有测试。

如果贵司打算在初始批准后延长器械的货架有效期，我方建议贵司在原始申报资料中提供支持延长货架有效期的方法或协议。

我方建议对器械进行实时老化，以确定老化对保持无菌和器械性能的影响。如果使用加速老化的器械，我方建议贵司指定器械老化的方式，并提出理由，解释基于加速老化的货架有效期测试结果如何代表器械实时老化的结果。我们建议贵司按照目前FDA认可的ASTM F1980版本：医疗器械无菌屏障系统加速老化标准指南对贵司的设备进行老化，并规定为达到失效日期而设立的环境参数。实时老化器械的测试可以在提交审评的同时进行，结果记录在设计历史文件中（即，完整的测试报告无需提交给FDA）。

**附录1：适用于超高分子量聚乙烯评估的FDA认可标准**

|  |  |
| --- | --- |
| **标准编号** | **标准标题** |
| ASTM E647 | 测量疲劳裂纹扩展速率的标准试验方法 |
| ASTM F648 | 外科植入物用超高分子量聚乙烯粉末及组成形式的标准规范 |
| ASTM F732 | 在全连接假肢上对聚合材料的磨耗试验的标准试验方法 |
| ASTM F1714 | 模拟器械中修复设计的重力计磨损评估用标准指南 |
| ASTM F1877 | 粒度特征标准实施规程 |
| ASTM F2003 | 空气中伽马射线辐射后的超高分子重量聚乙烯加速老化的标准实施规程 |
| ASTM F2102 | 评定外科植入物用超高分子量聚乙烯加工式样氧化程度的标准指南 |
| ASTM F2214 | 交联超高分子量聚乙烯（UHMWPE）分子网状结构参数的原位测定标准方法 |
| ASTM F2381 | 红外光谱分析法测定用作外科植入物的照射超高分子量聚乙烯制型材中反式-1,1,2-次乙基生成量的标准试验方法 |
| ASTM F2423 | 总盘假体的功能运动及磨损评价的标准指南 |
| ASTM F2565 | 外科植入物用大剂量辐射交联超高分子量聚乙烯制品标准要求 |
| ASTM F2625 | 差示扫描量热法测定超高分子量聚乙烯熔化焓、结晶度和熔点 |
| ASTM F2695 | 外科植入物用混合有阿尔法-生育酚（维生素E）和装配形状的超高分子量聚乙烯粉末的标准规范 |
| ASTM F2759 | 对超高分子量聚乙烯评估（UHMWPE）用于脊柱骨科和器械的标准指南 |
| ISO 5834-1 | 《外科植入物超高分子量聚乙烯 - 第1部分：粉末状》 |
| ISO 5834-3 | 《外科植入物超高分子量聚乙烯 - 第3部分：加速老化法》 |
| ISO 5834-4 | 《外科植入物超高分子量聚乙烯 - 第4部分：氧化指数测试方法》 |
| ISO-5834-5 | 《外科植入物超高分子量聚乙烯 - 第5部分：形态学评价方法》 |
| ISO 14242-1 | 《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第1部分：载荷控制的磨损试验机的载荷和位移参数及相关的试验环境条件》 |
| ISO 14242-2 | 《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第2部分：测量方法》 |
| ISO 14242-3 | 《外科植入物 - 全髋关节假体的磨损 - 第3部分：带位移控制和相应试验环境条件的磨损试验机用负载和位移参数》 |

|  |  |
| --- | --- |
| ISO 14243-1 | 《外科植入物 - 全膝关节假体的磨损 - 第1部分：载荷控制的磨损试验机的载荷和位移参数及相关的试验环境条件》 |
| ISO 14243-2 | 《外科植入物 - 全膝关节假体的磨损 - 第2部分：测量方法》 |
| ISO 14243-3 | 《外科植入物 - 全膝关节假体的磨损 - 第3部分：位移控制的磨损试验机的载荷和位移参数及相关的试验环境条件》 |
| ISO 18192-1 | 《外科植入物 - 全椎间盘假体的磨损 - 第1部分：磨损试验的载荷和位移参数以及相应的试验环境条件》 |
| ISO 18192-2 | 《外科植入物 - 全椎间盘假体的磨损 - 第2部分：细胞核置换术》 |
| ISO 10993-1 | 《医疗器械生物学评价 - 第1部分：风险管理过程内的评价和测试》 |

参考FDA的共识标准数据库（<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>）以确定FDA认可的标准的最新版本，以及认可程度。

**附录2：各种超高分子量聚乙烯材料的表征信息汇总[[14]](#footnote-13)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 性能 | 常规 | 高交联聚乙烯 | 抗氧化高交联聚乙烯 | 非常规 | 相关标准 |
| 拉力性能 | X | X | X | X | ASTM F648、ASTM F2759 |
| 结晶度，熔化温度 |  | X | X | X\* | ASTM F2625、ASTM F2759 |
| 抗冲击性 | X | X | X | X | ASTM F648、ASTM F2565、ASTM F2759 |
| 反式乙烯指数 |  | X | X | X\* | ASTM F2381、ASTM F2625、ASTM F2759 |
| 后加速老化；最大氧化指数和/或机械性能 |  | X | X | X\* | ASTM F2003、ASTM 2102、ASTM F2759 |
| 密度 | X | X | X | X | ASTM F648 |
| 交联密度 |  | X | X | X\* | 不适用 |
| 抗疲劳性 |  | X | X | X | ASTM F2565、ASTM F2759 |
| 自由基浓度 |  | X | X | X\* | 不适用 |
| 形态检测 |  |  | X | X\* | ASTM F648（附件2） |

\*如适用。



1. 访问：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm> [↑](#footnote-ref-0)
2. 访问：<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176>. [↑](#footnote-ref-1)
3. ASTM标准F2759，2011年，《骨科和脊柱器械中使用超高分子量聚乙烯（UHMWPE）的评估标准指南》，美国材料试验国际协会，宾夕法尼亚州西康舍霍肯，2011年，内政部：10.1520/F2759-11, [www.astm.org](http://www.astm.org) [↑](#footnote-ref-2)
4. 同上。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 同上。 [↑](#footnote-ref-4)
6. “提交和审核上市前通知（510（k））中的无菌信息，提交标记为无菌的器械”，网址：<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm109897.pdf> [↑](#footnote-ref-5)
7. 访问：<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM606051> [↑](#footnote-ref-6)
8. 有关上市前申报资料中使用标准的更多信息，见“在医疗器械上市前申报资料中适当使用自愿一致性标准”（<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM077295>） [↑](#footnote-ref-7)
9. 访问：<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176> [↑](#footnote-ref-8)
10. Oral E，Neils A，Muratoglu OK. 2014. High vitamin E content，impact resistant UHMWPE blend without loss of wear resistance. J Biomed Mater Res Part B 2015:103B:790–797. [↑](#footnote-ref-9)
11. FDA支持“3R”原则，以在可行时减少、改善并替代使用动物进行试验。如果申办者希望使用他们认为合适、充分、经过验证和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。我局将考虑是否可评估这种替代方法与动物试验方法的实质等效性。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 访问：<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176> [↑](#footnote-ref-11)
13. 访问：<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM348890> [↑](#footnote-ref-12)
14. 请注意，此表不包括所有内容。请参阅本指南的主体部分，以了解为描述材料特性而应提供的其他信息。 [↑](#footnote-ref-13)