



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.13—2017/ISO 10993-13:2010
代替 GB/T 16886.13—2001

医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的 定性与定量

**Biological evaluation of medical devices—Part 13: Identification and
quantification of degradation products from polymeric medical devices**

(ISO 10993-13:2010, IDT)

2017-12-29 发布

2018-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由以下几部分组成：

- 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第 2 部分：动物福利要求；
- 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：体外细胞毒性试验；
- 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：潜在降解产物的定性与定量构架；
- 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照材料；
- 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量；
- 第 14 部分：陶瓷降解产物定性与定量；
- 第 15 部分：金属与合金降解产物定性与定量；
- 第 16 部分：降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计；
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第 18 部分：材料化学表征；
- 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。

本部分为 GB/T 16886 的第 13 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB/T 16886.13—2001《医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量》。与 GB/T 16886.13—2001 相比主要技术变化如下：

- 修改了范围(见第 1 章)；
- 修改了“4 降解试验方法”；
- 修改了“5 试验步骤”；
- 增加了附录 B 聚合物环境应力开裂。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-13:2010《医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB/T 6682—2008 分析实验室用水规格和试验方法(ISO 3696:1987,MOD)；
- GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验(ISO 10993-1:2009,IDT)；
- GB/T 16886.9—2017 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(ISO 10993-9:2009,IDT)；
- GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品(ISO 10993-12:2012,IDT)；

GB/T 16886.13—2017/ISO 10993-13:2010

——GB/T 16886.16—2003 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(ISO 10993-16:1997, IDT);

——GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立(ISO 10993-17:2005, IDT)。

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这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)归口。

本部分起草单位:国家食品药品监督管理总局济南医疗器械质量监督检验中心、国家食品药品监督管理局北大医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人:骆红宇、许凯、徐永祥。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB/T 16886.13—2001。

引 言

GB/T 16886 的本部分中包括的降解产物主要是指在水性环境(如人体)中由于水解和/或氧化过程导致化学键断裂而形成的降解产物。一般认为,其他生物因素,如酶、蛋白质和细胞活性可能会改变降解速度和降解性质。

需要注意的是,聚合物器械上可能含有单体、低聚物、溶剂、催化剂、添加剂、填充物和加工助剂等残留物和可沥滤物。如果这些成分存在,可能干扰对降解产物的定性与定量,对此需考虑并加以说明。要认识到,残留单体可能与聚合物自身产生的降解产物相同。读者如果只关注在进一步的生物学评价试验中使用降解试验的结果,则不会注意区别可沥滤物和降解产物。如果是这种情况,可能不必从降解产物中分离出可沥滤物。

由于 GB/T 16886 的本部分的一般特性,当有产品标准描述了更具相关性使用条件下的降解产物形成时,可考虑替代本部分。本部分适用于筛选与体内接触后降解行为未知的新聚合物材料和/或改良的聚合物材料。本部分不涉及体内试验产生的降解,本部分的使用者可考虑采用其他体内降解专著描述的降解试验。

长期植入物在本部分给出的试验时间范围内可能不会发生降解,本部分的目的是协助确定医疗器械聚合物部件降解产物的生物学危害。如上所述,那些降解产物可能产生于各种降解机制。本部分不对医疗器械的降解和其性能方面的影响进行全面分析,使用者可参考相关产品标准。降解产物的定性与定量,是按照 GB/T 16886.1 进行生物学评价的基础、是按照 GB/T 16886.17 进行风险评定和适宜时按照 GB/T 16886.16 进行毒代动力学研究的依据。

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用

医疗器械生物学评价

第 13 部分:聚合物医疗器械降解产物的 定性与定量

1 范围

GB/T 16886 的本部分为准备用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供了通用要求。

本部分描述了两种生成降解产物的试验方法,一种是作为筛选方法的加速降解试验,另一种是模拟环境的实时降解试验。对在使用时在原位聚合的材料,试验时使用固化的聚合物。试验所得数据用于聚合物的生物学评价。本部分仅适用于非吸收性聚合物,类似的但经适当调整的试验步骤也可以适用于可吸收聚合物。

本部分只适用于成品聚合物器械因化学变化所产生的降解产物,不适用于器械预期使用中由于机械应力、磨损、电磁辐射或诸如酶、其他蛋白质和细胞活性等生物因素所引起的器械的降解。

注:本部分给出了讨论聚合物环境应力开裂(ESC)的资料性文本,对降解研究设计有所帮助(参见附录 B)。

本部分未涉及碎片和可溶降解产物的生物活性,对此宜按照 GB/T 16886.1、GB/T 16886.16 和 GB/T 16886.17 的原则进行评价。

由于医疗器械所用聚合物材料的范围很广,因此没有规定或指定专项分析技术。本部分不对降解产物的可接受水平规定具体要求。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO 3696 分析实验室用水规格和试验方法(Water for analytical laboratory use—Specification and test methods)

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验(Biological evaluation of medical devices—Part 1:Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-9 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)

ISO 10993-12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品(Biological evaluation of medical devices—Part 12:Sample preparation and reference materials)

ISO 10993-16 医疗器械生物学评价 第 16 部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(Biological evaluation of medical devices—Part 16:Toxicokinetic study design for degradation products and leachables)

ISO 10993-17 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(Biological evaluation of medical devices—Part 17:Establishment of allowable limits for leachable substances)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

残留单体 residual monomer

构成聚合物链、仍存在于最终聚合物材料中、但未发生反应的化学成分。

3.2

降解产物 degradation product

由于聚合物材料裂解而产生的化学成分,包括连续化学反应中产生的任何化学成分。

3.3

聚合物材料 polymeric material

由称之为单体的单元组成的长链和/或交联分子所组成的材料。

3.4

水解降解 hydrolytic degradation

在水作用下的聚合物化学键的断裂。

注:水的pH值可以是中性、酸性或碱性,也可以含有其他化学成分或离子。

3.5

氧化降解 oxidative degradation

在一种或多种氧化剂作用下的聚合物化学键的断裂。

3.6

碎片 debris

因聚合物材料降解而生成的颗粒物。

4 降解试验方法

4.1 通用步骤

4.1.1 试验设计

根据ISO 10993-9,降解试验应用于生成、定性和/或定量降解产物。如果在加速试验中观察到降解发生,降解产物的定性与定量可以为风险分析提供充分的信息。当加速试验不能为风险分析提供充分的降解产物的定性与定量信息时,则应进行实时降解试验。GB/T 16886的本部分中详细描述了试验步骤的顺序。

注:加速降解试验可用作筛选试验。如果在加速试验中没有观察到降解发生,则无需进行实时降解试验。

4.1.2 样品制备

所选方法中若无特别指明,样品制备一般应与ISO 10993-12保持一致。

4.1.3 最初材料表征

用于最初材料表征的分析方法应适合于所研究的聚合物材料。应报告并论证所用的分析技术。聚合物材料表征的分析方法及其适用范围参见附录A。

4.1.4 试验溶液和设备

4.1.4.1 试验溶液

4.1.4.1.1 总则

试验报告中应对全部试验溶液进行描述和论证。

选择的试验溶液应尽可能与预期的聚合物医疗器械的应用环境相同。

如不能模拟使用环境,4.1.4.1.2 和 4.1.4.1.3 中给出的试验溶液可用为降解的首次筛选。这些溶液对于聚合物材料预期的降解机制较之体内环境可能具有较高或较低的挑战性。

对于特定聚合物或特殊使用环境可选择其他试验溶液。

注: 如果要对碎片或降解溶液进行生物学分析,使用抗菌剂或抗真菌剂会干扰这些分析,则在整个实时降解试验中可能需要无菌环境。

4.1.4.1.2 水解降解用试验溶液

对水解降解建议使用下列溶液:

- a) 分析实验室用水,符合 ISO 3696 的二级水;
- b) 缓冲液。

注: 见 ISO 13781 中用于水解降解研究的缓冲液举例。

4.1.4.1.3 氧化降解用试验溶液

对氧化降解建议使用下列溶液:

- a) 水和过氧化氢,如药典级 3% 过氧化氢溶液。
- b) 芬顿试剂[稀的过氧化氢溶液与铁(II)盐的混合物,如 $100 \mu\text{molFe}^{2+}$ 和 $1 \text{ mmol H}_2\text{O}_2$]。

这些氧化溶液在温度升高时或长时间放置后可能不稳定,因此氧化能力应维持在一适当的范围内。应明确该稳定范围,并对其进行论证和报告。

4.1.4.2 容器

应根据试验溶液的不同,在封闭系统中使用化学级玻璃容器、聚四氟乙烯或聚丙烯容器。应使用对照以评价容器污染物,并应证明容器不对分析产生干扰。

4.1.4.3 天平

用于测定质量损耗的天平应能按所需的精确度称量原始样品。测定可吸收材料,天平精确度 1% 是适宜的。测定设计为耐降解的材料,天平精确度应至少为 0.1%。测定可吸收聚合物的最终样品质量,天平的精确度应为最终样品质量的 0.1%。测定稳定的聚合物的最终样品质量,天平的精确度应为样品总质量的 0.01%。

在试验报告中应对质量损耗测定方法的精确度和标准偏差加以说明。

4.1.4.4 干燥器

应使用能干燥试验样品至恒重且不引起污染或挥发性降解产物丢失的装置。

在试验报告中应描述并详细说明该装置。

4.1.4.5 真空源

能使干燥器内达到足够真空度($<0.5 \text{ kPa}$)的装置。

在试验报告中应描述并详细说明该装置。

4.1.4.6 分离装置

可采用能分离在降解研究过程中产生的碎片的装置。该装置包括惰性滤器和温控离心机或两者的组合设备。

在试验报告中描述并详细说明该装置。

4.1.5 试验样品数量

每个试验期至少应做3个试验样品。样品建议包括成品本身或其具有代表性的样品。每个样品应单独使用一个容器。每个试验期都应做一个空白对照样品。

如需进行有效的统计学分析,各试验期宜酌情使用更多的样品。

4.1.6 试验样品的形状和大小

试验人员应认识到样品的大小和形状对产生降解产物的数量起关键作用。如果成品器械的一部分被用作试验样品,应尽量避免或减少选用器械不与生物环境接触的部分。

样品大小、形状和表面积的选择宜与降解溶液相适应,并且使质量平衡测定中达到恒定质量的时间在可接受范围之内。

医疗器械如由一种以上材料构成,宜考虑联合作用。建议将未计划按本部分进行试验的器械的其他有代表性部分的材料也添加到试验溶液中。

注1:在某些情况下,制备样品可能须按器械制造时所使用的同样的加工、清洁、灭菌方法制备试验样品。

注2:对可吸收聚合物,不要求与降解溶液达到平衡。

4.1.7 质量/体积比

试验样品的质量和试验溶液的体积之比宜至少是1 g : 10 mL。样品应完全浸入试验溶液中。

在试验报告中对选用比例进行报告和论证。

1 g : 10 mL这个比例是确实可行的,但使用该比例时也建议考虑降解产物的释放可能干扰降解过程本身并影响降解的速度和降解反应的平衡。

4.1.8 样品预处理

为达到质量平衡,样品应先干燥至恒重。如果器械含有易挥发成分,应选择适当的干燥方法。

在这种情况下,试验报告中应对干燥方法和条件进行说明和论证。

4.1.9 pH 范围

如果涉及试验溶液的pH,该pH应保持在一适当的范围内。应根据器械的使用部位(例如酸性胃)选择pH值。应考虑因生理现象(如炎性反应)引起的pH的改变。

在试验报告中应对选择的pH值进行说明和论证。

注:温度升高能改变pH值。

要认识到,如果pH值不保持在一适当范围内,试验所产生的降解产物就可能与在生物条件下所产生的不一致。

4.1.10 质量平衡的测定

从试验溶液中取出样品后用足量的分析水冲洗。并将冲洗液及被冲下碎片收集到试验溶液里。将最后经过滤或离心从液体中分离出来的样品和碎片干燥至恒重,然后测定质量平衡。

注：由于大量冲洗液的稀释作用会不利于对可沥滤物的液相分析。

4.1.11 最终材料表征

使用对最初材料表征的方法对最终材料表征(见 4.1.3)。

4.2 加速降解试验

4.2.1 温度

选择的温度应高于 37 °C 但低于聚合物熔化或软化的温度范围。如适用,应采用(70±2)°C。

在试验报告中报告并论证所选温度。

注 1: 较高的温度可导致副反应和添加剂溶解度方面的改变,这在较低温度下则可能不会发生。建议考虑聚合物材料添加剂的热力学特性。

注 2: 可采用差示扫描量热法获取熔点范围信息。

4.2.2 试验期

对预期使用超过 30 d 的器械,应采用 2 d 和 60 d 的试验期。对使用少于 30 d 的器械,应采用 2 d 和 7 d 的试验期。也可根据研究中的聚合物或器械的预期使用来选择其他试验期。

如选择的温度不是 70 °C,可能要调整试验期。

对试验期应进行报告和论证。

注: 对由可吸收聚合物制成的器械,试验期可持续到器械失去其完整性为止(指单一材料)。

4.3 在模拟环境下实时降解试验

4.3.1 温度

在(37±1)°C 下进行试验。

4.3.2 试验期

对预期使用超过 30 d 的器械,应采用 1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月的试验期,对使用少于 30 d 的器械,选择其他 4 个试验期,但应包含 30 d。也可根据所研究的聚合物或器械的预期用途来选择其他试验期。

对试验期应进行报告和论证。

注: 对由可吸收聚合物制成的器械,试验期可持续到器械失去其完整性为止(指单一材料)。

5 试验步骤

5.1 总则

5.2、5.3 和图 1 描述了试验步骤。

注: 对交联类聚合物的评价,下一步试验将基于质量平衡和聚合物交联密度的测定,而不是分子量/分子量分布测定。

5.2 最初材料表征

最初材料表征应包括成品器械中主体聚合物以及存在的残留物质和添加剂。因为依靠分析来获得这些信息是很难的,所以最好从材料的供应商或制造商处获得这些信息。对聚合物的纯度及配方中所用的添加剂进行充分表征是非常重要的(见 4.1.3)。

5.3 加速降解试验

5.3.1 最初质量的测量

干燥试验样品至恒重,测定试验样品的质量。
在试验报告中应说明并论证干燥方法和条件。

5.3.2 样品、碎片和溶液的分离

5.3.2.1 过滤分离

在室温、真空条件下干燥滤器至恒重,测定滤器的质量。使用经过恒重的滤器,使样品和可能存在的碎片与降解溶液分离。如果必要,可使用真空或加压过滤,并用分析用水洗涤滤出物 3 次。

5.3.2.2 离心分离

测量干燥并洁净的离心管的质量后,将降解试验样品溶液移至离心管内,离心之前封闭离心管。将离心管在离心机上旋转以获得固体碎片颗粒,轻轻将离心管内上清液转移至一容器内,再用分析用水使碎片颗粒悬浮,再次离心旋转,轻轻将上清液转移至容器内。重复该步骤 2 次以上。

5.3.3 分析

5.3.3.1 质量平衡测定

在室温、真空条件下干燥滤器及其滤出物或离心管及其内容物至恒重,然后测定滤器及其滤出物或离心管及其内容物的质量,计算样品的质量损耗。

5.3.3.2 最终材料表征(样品和碎片)

采用适当的方法(见 4.1.11)测定分子量和分子量分布。

5.3.4 评价

5.3.4.1 总则

图 1 给出了试验步骤流程图。

5.3.4.2 第一种情况(无/无)

质量平衡和分子量/分子量分布均无改变。
未观察到降解,终止试验;不必进行实时降解试验。
注:在有些情况下,有必要按照 ISO 10993-9 做进一步研究,对结果进行确认。

5.3.4.3 第二种情况(无/有)

质量平衡无改变,但分子量/分子量分布已改变。检查主体样品和碎片,观察是否有降解产物。必要时开始进行实时降解试验。

5.3.4.4 第三种情况(有/无)

质量平衡改变,但分子量/分子量分布无改变。
聚合物未降解,应按照 ISO 10993 其他相关部分标准评价液体中存在的可沥滤物。必要时开始进行实时降解试验。
注:可沥滤物可能在低温条件下不会产生,可根据可沥滤物的风险评定考虑模拟环境下的实时降解试验。

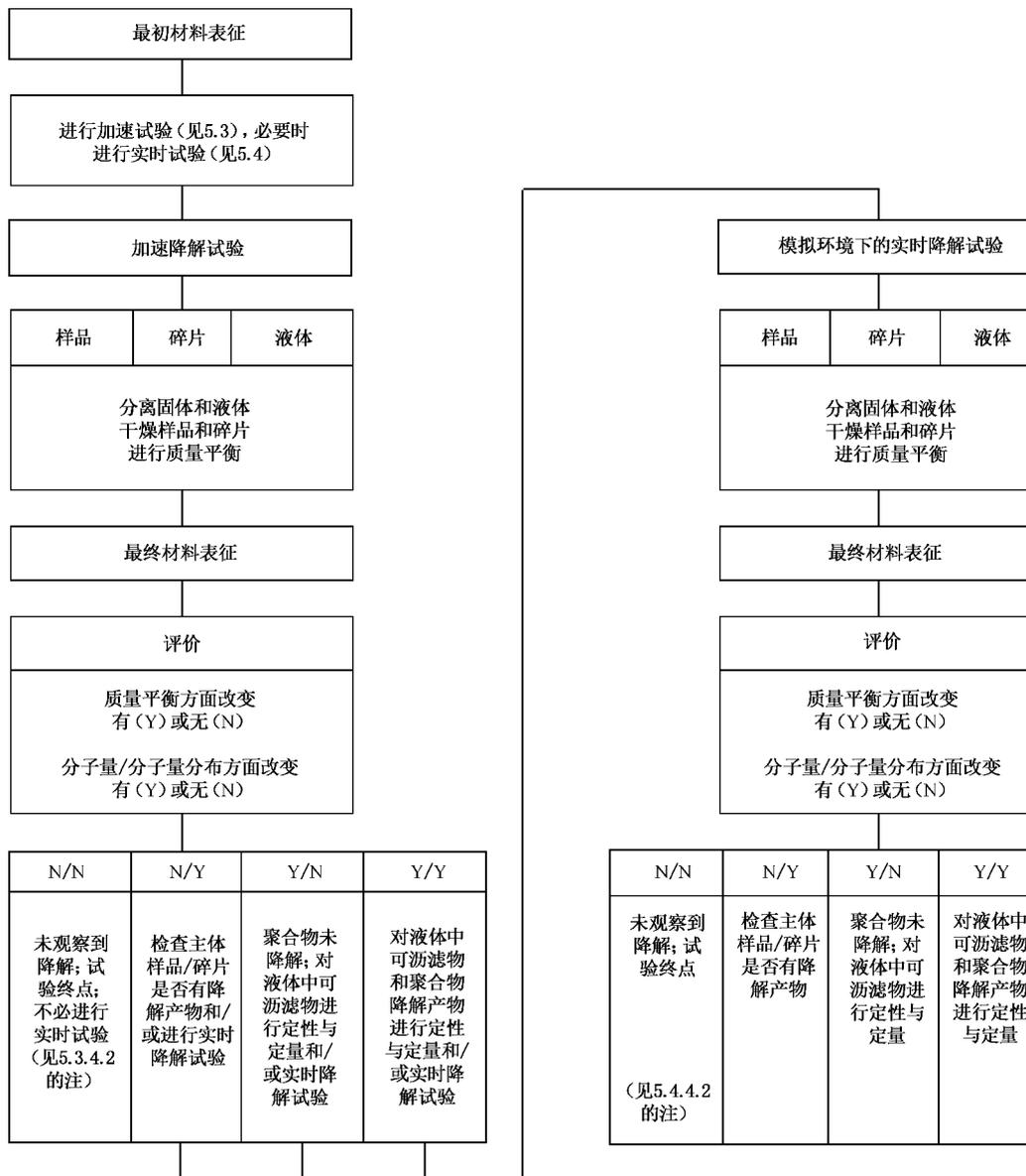


图 1 试验步骤流程图

5.3.4.5 第四种情况(有/有)

质量平衡和分子量/分子量分布都发生改变。

对液体中的可沥滤物和聚合物降解产物进行定性与定量,并检查主体样品和碎片是否有降解产物。必要时开始实时降解试验。

注:降解和可沥滤物可能在低温条件下不会发生,可根据可沥滤物和聚合物降解产物的风险评定考虑模拟环境下的实时降解试验。

5.4 模拟环境下的实时降解试验

5.4.1 最初质量的测量

干燥试验样品至恒重。测定试验样品的质量。

5.4.2 样品、碎片和溶液的分离

5.4.2.1 过滤分离

在室温、真空条件下干燥滤器至恒重,测定滤器的质量。使用经过恒重的滤器,使样品和可能存在的碎片与降解溶液分离。如果必要,可使用真空或加压过滤,并用分析用水洗涤滤出物 3 次。

5.4.2.2 离心分离

测量干燥并洁净的离心管的质量后,将降解试验样品溶液移至离心管内,离心之前封闭离心管。将离心管在离心机上旋转以获得固体碎片颗粒,轻轻将离心管内上清液转移至一容器内,再用分析用水使碎片颗粒悬浮,再次离心旋转,轻轻将上清液转移至容器内。再重复该步骤 2 次。

5.4.3 分析

5.4.3.1 质量平衡测定

在室温、真空条件下干燥滤器及其滤出物或离心管及其内容物至恒重,然后测定滤器及其滤出物或离心管及其内容物的质量,计算样品的质量损耗。

5.4.3.2 最终材料表征(样品和碎片)

采用适当的方法(见 4.1.11)测定分子量和分子量分布。

5.4.4 评价

5.4.4.1 总则

图 1 给出了试验步骤流程图。

5.4.4.2 第一种情况(无/无)

质量平衡和分子量/分子量分布均无改变。

未观察到降解,终止试验。

注:在有些情况下,有必要按照 ISO 10993-9 对结果进行进一步研究。

5.4.4.3 第二种情况(无/有)

质量平衡无改变,但分子量/分子量分布已改变。

检查主体样品和碎片,观察是否有降解产物。

5.4.4.4 第三种情况(有/无)

质量平衡改变,但分子量/分子量分布无改变。

聚合物未降解,应按照 GB/T 16886 其他相关部分标准评价液体中存在的可沥滤物。

5.4.4.5 第四种情况(有/有)

质量平衡和分子量/分子量分布均改变。对液体中的可沥滤物和聚合物降解产物进行定性与定量,并检查主体样品和碎片是否有降解产物,然后,根据具体情况执行 ISO 10993-1 和/或 ISO 10993-17。

6 试验报告

试验报告应包括以下信息:

- a) 试验材料、生产批号、尺寸和供试样品数量的描述；
- b) 试验溶液和条件；
- c) 所用试验方法的详细描述和论证,包括(适当时)试验方法的专属性、灵敏度、检测限及定量限；
- d) 测定质量损耗的方法,包括精密度；
- e) 样品质量/体积比、样品的形状；
- f) 样品预处理和干燥方法；
- g) 所选择的 pH；
- h) 试验温度；
- i) 试验期；
- j) 试验结果：
 - 1) 质量平衡；
 - 2) 分子量/分子量分布(交联密度)；
 - 3) 涉及溶液、碎片和/或主体聚合物的试验结果；
 - 4) 鉴别出的降解产物；
 - 5) 最终判定的理论依据；
- k) 结论。

附 录 A
(资料性附录)
分 析 方 法

适当时推荐采用下列分析方法对聚合物材料和/或降解产物进行表征：

- a) 溶液黏度测定法(平均分子量、支化度)；
- b) 溶胀性(交联密度)；
- c) 流变(熔化温度范围、熔化黏性、热稳定性、分子量分布)；
- d) 色谱法(例如气相和/或高效液相色谱法测定残留单体、添加剂和可沥滤物；尺寸排阻色谱法/凝胶渗透色谱法测量平均分子量和分子量分布变化；质谱分析法鉴别)；
- e) 光谱法(例如紫外光谱法、红外光谱法、核磁共振法、质谱法用于鉴别、成分和分布；原子吸收光谱法测定催化剂含量、重金属)；
- f) 热分析(例如用差式扫描量热法测定玻璃化转变、熔化温度范围或软化点、混合物)。

因为一件成品医疗器械可能含有几种不同来源的材料，因此强力推荐加强文献研究，并要求从供应商处得到准确的分析数据，以此来减少分析工作。更多的导则见 ISO 10993-18 和/或 ISO 10993-19。

附录 B

(资料性附录)

聚合物环境应力开裂(ESC)

B.1 总则

ESC 是聚合物对残留或施加应力的反应和接触化学或生物环境时产生的内部裂缝。这种开裂可能为裂纹,并有材料桥接裂隙。开裂的性质可有差异,与所用聚合物种类有关。此外,在开裂过程期间可能会产生低分子量降解产物。ESC 试验用于测定医疗器械所用的材料是否有潜在的环境应力开裂。ESC 试验如显示有这种情况,要采用其他方法获取 ESC 现象所产生的副产物进行化学表征、生物学试验和毒理学风险评定。

B.2 聚合物影响种类

多年以来在多种聚合物系统中已见到 ESC。在与医疗器械相关的一些聚合物系统,如聚氨酯、聚甲基丙烯酸酯、聚烯烃、聚苯乙烯和聚碳酸酯中观测到 ESC。所用聚合物的化学过程并非影响材料对应力和环境组合作用反应的唯一因素,材料的显微结构具有同样的影响。聚合物的非结晶区比结晶区更易于产生 ESC。医疗器械制造期间聚合物的加工可能会影响最终材料的显微结构并引入残留应力,而随之最终材料的显微结构和残留应力将在某种程度上决定材料易于产生 ESC 的程度。

B.3 试验模型

B.3.1 ESC 仅发生在应力和环境因素都存在的情况下,因此在调查研究中医疗器械模型试验系统宜限定这两种因素。

B.3.2 在建立模型试验系统时,宜考虑制造过程产生的聚合物内应力,以及成品器械使用中将要承受的应力类型。例如在使用中经受循环应力的医疗器械(比如左心室辅助器械)要比使用中仅承受静态应力的器械要求不同试验模型。施加应力模型的最终选择宜对这些考虑加以论证。

B.3.3 临界应变水平较低时不会发生 ESC,因此应力模型宜考虑应变要高于该水平。这种临界应变水平具有材料和环境依赖性,最好情况和最坏情况也可成为模型试验系统设计的一部分。

B.3.4 关于建立一种适当地进行试验的模拟环境(即试剂或试验溶液)的讨论见 4.1.4。

注:对水解机制,含脂质和/或酶的溶液比如酯酶、尿素酶、木瓜蛋白酶可能适用。对氧化机制,可以使用水和硝酸银,例如 0.1 mol/L 硝酸银溶液。不过,银粒子可能会沉淀并影响生物学试验。对氧化机制,也可使用稀释的过氧化氢溶液混合剂和钴盐(II),例如 5%~10%水和 0.05 mol/L~0.1 mol/L 氯化钴。

B.3.5 最具相关性的模拟环境可能是动物模型(见 ISO 10993-6)。

B.4 结果评价

B.4.1 生物学影响

ESC 可释放会导致各种生物学作用的降解产物,GB/T 16886 给出了用于确定检验这些作用的最佳方式,特别是 ISO 10993-1 对可能需要考虑试验的使用者给出了各种生物学作用方面的导则,这些作用包括但不限于毒理学作用和局部组织作用。

B.4.2 器械性能

ESC 的后果可能会对医疗器械的性能有不利影响,使用者宜评价医疗器械的性能,以确定器械在发生 ESC 后是否仍然如预期一样的使用。具体器械标准和 ISO 14971 能帮助使用者进行这种评价。

B.5 结果报告

B.5.1 选择模型试验系统后宜记录说明。

B.5.2 模型试验系统详细内容宜至少包括下列信息:

- a) 供试材料;
- b) 试验样品与成品器械的关系;
- c) 施加应力的水平与类型;
- d) 环境的选择;
- e) 试验周期;
- f) 试验结果(按照 ISO 10993 其他部分进行的试验宜采用相关标准中要求的报告格式)。

参 考 文 献

- [1] ISO 13781 Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants—In vitro degradation testing
- [2] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [3] ISO 10993-6 Biological evaluation of medical devices—Part 6: Tests for local effects after implantation
- [4] ISO 10993-18 Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials
- [5] ISO/TS 10993-19 Biological evaluation of medical devices—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- [6] TAKAHARA, A., et al., Effect of soft segment chemistry on the biostability of segmented polyurethanes. I in vitro oxidation, *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, pp.341-356, 1991
- [7] ALI, A.M., et al., The mechanisms of oxidative degradation of biomedical polymers by free radicals, *J. Appl. Polym. Sci.*, 51, pp.1389-1398, 1994
- [8] BAKER, D.A., et al., Study of fatigue resistance of chemical and radiation crosslinked medical grade ultrahigh molecular weight polyethylene, *J. Biomed. Mater. Res.*, 46, pp.573-581, 1999
- [9] SUTHERLAND, K., et al., Degradation of biomaterials by phagocyte-derived oxidants, *J. Clin. Invest.*, 92, pp.2360-2367, 1993
- [10] SCHUBERT, M.A., et al., The effect of strain state on the biostability of a poly(etherurethane urea) elastomer, *J. Biomed. Mater. Res.*, 35, pp.319-328, 1997
- [11] ZHAO, Q., et al., Glass wool-H₂O₂/CoCl₂ test system for in vitro evaluation of biodegradative stress cracking in polyurethane elastomers, *J. Biomed. Mater. Res.*, 29, pp.467-475, 1995
- [12] ZHAO, Q., et al., Human plasma alpha-macroglobulin promotes in vitro oxidative stress cracking of Pellethane 2362-80A: In vivo and in vitro correlations, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, pp.379-389, 1993
- [13] LYU, S., et al., In vitro biostability evaluation of polyurethane composites in acidic, basic, oxidative, and neutral solutions, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, 85B, pp.509-518, 2008
- [14] PHUA, S.K., et al., Biodegradation of a polyurethane in vitro, *J. Biomed. Mater. Res.*, 21, pp.231-246, 1987
- [15] TAKAHARA, A., et al., Effect of aggregation state of hard segment in segmented poly(urethaneureas) on their fatigue behavior after interaction with blood components, *J. Biomed. Mater. Res.*, 19, pp.13-34, 1985
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 器 械 生 物 学 评 价
第 13 部 分：聚 合 物 医 疗 器 械 降 解 产 物 的
定 性 与 定 量

GB/T 16886.13—2017/ISO 10993-13:2010

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)

网 址：www.spc.org.cn

服 务 热 线：400-168-0010

2018 年 1 月 第 一 版

*

书 号：155066 · 1-59264

版 权 专 有 侵 权 必 究



GB/T 16886.13-2017

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用