



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.14—2003/ISO 10993-14:2001

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

**Biological evaluation of medical devices—Part 14:
Identification and quantification of degradation products from ceramics**

(ISO 10993-14:2001, IDT)

2003-03-05 发布

2003-08-01 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 的本部分等同采用国际标准 ISO 10993-14:2001《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》。

GB/T 16886 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:潜在降解产物的定性与定量框架;
- 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;
- 第 13 部分:聚合物降解产物的定性与定量;
- 第 14 部分:陶瓷降解产物的定性与定量;
- 第 15 部分:金属与合金降解产物的定性与定量;
- 第 16 部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计。

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口。

本标准起草单位:国家药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人:朱雪涛、田青、钱承玉、黄经春、郝树彬。

引 言

GB/T 16886 的本部分包括两个医疗器械生物学评价试验:极限溶液试验和模拟溶液试验。极限溶液试验是被设计成最劣环境下的试验,模拟溶液试验是被设计成正常环境下的试验。

GB/T 16886 的本部分中包括的降解产物主要是指在水环境下溶解而成的产物。一般认为,附加生物因素如酶和蛋白质等能改变降解速度。GB/T 16886 本部分不涉及这种外界因素引起的降解。

应注意,陶瓷器械可能含有极微量的外来化学相和/或化学成分,这些成分在最初鉴别时可能没有被指明,但往往能通过供试材料与其他材料间的关系及其加工史推断出这些成分。

降解产物的化学成分一经定性和定量,就形成了风险评价和生物学安全研究的基础。必要时,要按照 GB/T 16886.1 的原则进行生物学安全研究。

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

1 范围

GB/T 16886 的本部分规定了两种从陶瓷材料(包括玻璃)中获取降解产物定量用溶液的方法。此外还给出了分析这些溶液以便为降解产物定性的指南。因为 GB/T 16886 本部分是通用性标准,所以如果有更接近于使用条件的论述降解产物形成的具体产品标准则应予以优先考虑。

GB/T 16886 的本部分只考虑陶瓷材料在体外试验过程中因化学离解所产生的降解产物,不考虑由机械应力或外来能量所引起的降解。应注意,虽然 ISO 6872 和 ISO 9693 规定了化学降解试验,但没有规定分析降解产物的方法。

因医疗器械所使用的陶瓷材料的范围很广,且对结果的精确度和准确度的要求各异,所以未规定专项分析技术。GB/T 16886 的本部分不对降解产物的可接受水平规定具体要求。

尽管这些材料将应用于生物医学,但 GB/T 16886 的本部分不规定降解产物的生物学活性。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 16886 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 6682 分析实验室用水规范和试验方法(GB/T 6682—1992, neq ISO 3696:1987)

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

GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性与定量框架(GB/T 16886.9—2001, idt ISO 10993-9:1999)

ISO 3310-1 试验用筛——技术要求和试验——第 1 部分:金属丝网布试验用筛

ISO 5017 质密型成型耐火制品——容积密度,表观孔隙率和真实孔隙率的测定

ISO 6474 外科植入物——高纯度氧化铝陶瓷材料

ISO 6872:1995 牙科陶瓷

3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.9 中确立的以及下列术语和定义适用于本部分。

3.1

陶瓷 ceramics

具有非金属物理性能和无机化学性能的典型晶体材料。

3.2

空白片 blank disc

由成品器械中所用的基质材料制成的无涂层圆片。

3.3

残留物 retentate

过滤后滞留在滤纸上的不溶固体。

3.4

滤液 filtrate

通过滤纸的溶液。

4 试验步骤

4.1 原理

GB/T 16886 本部分包括两个试验,第一个试验是在低 pH 值下进行的极限溶液试验,作为对大多数陶瓷的筛选试验,用于观察可能产生的降解产物。第二个试验模拟更常遇到的体内正常 pH 值。图 1 给出了试验选择过程的流程图。

GB/T 16886 本部分描述的这两个方法可用于块状和颗粒状陶瓷,也可用于陶瓷涂层。

当使用不同于推荐的试验样品或溶液体积时,应提供充足的理由。

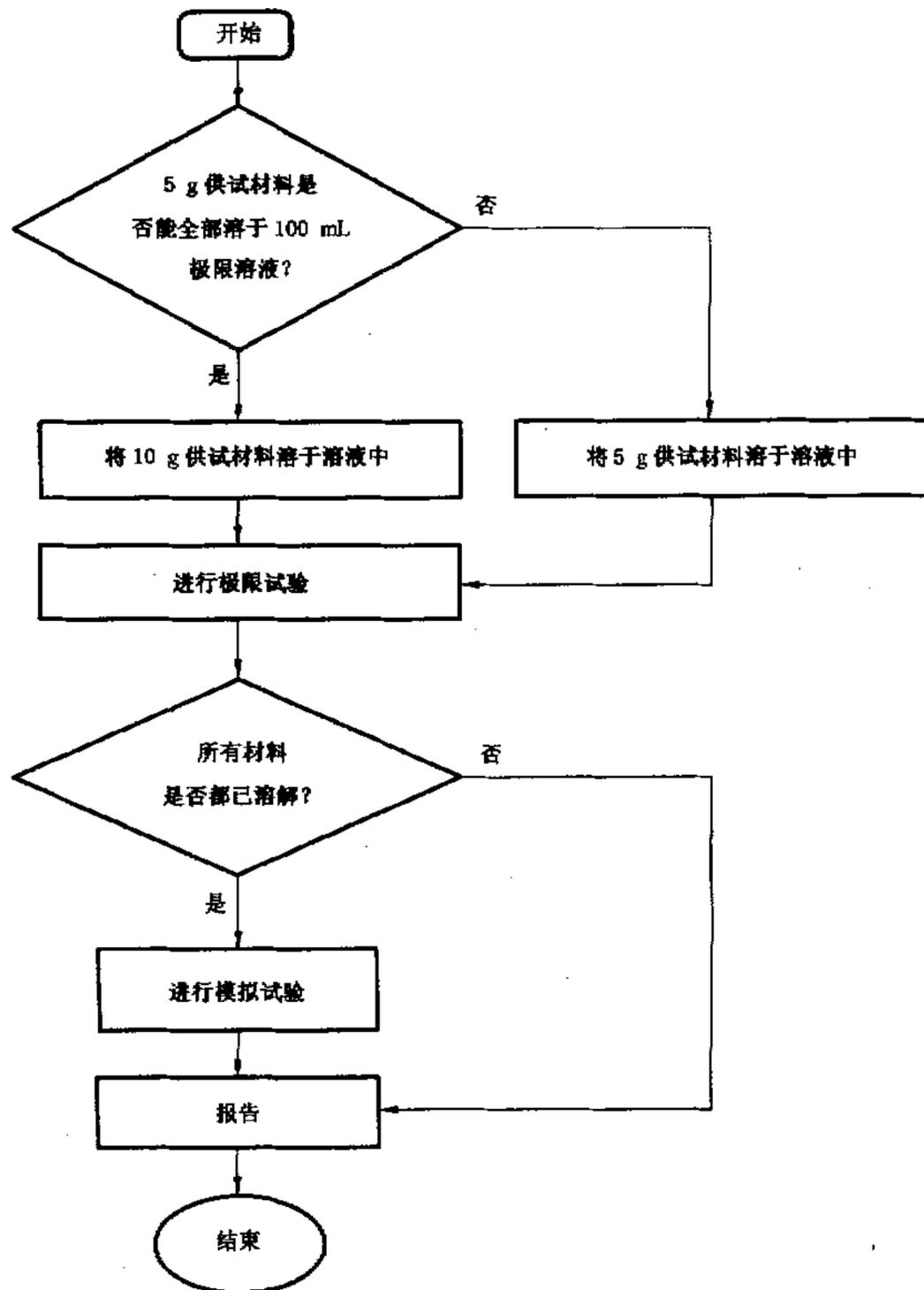


图 1 判定进行极限试验和模拟试验的流程图

4.2 牙科器械试验

4.2.1 通则

GB/T 16886 本部分旨在模拟与组织环境接触的最坏情况。对暴露于口腔的牙科陶瓷(如陶瓷贴面材料),ISO 6872 中给出了更为适宜的试验环境。但对不暴露于口腔的牙科器械,如牙科种植体的接圈(dental implant stems),则 GB/T 16886 本部分 4.4 中给出的规范适用。

4.2.2 暴露于口腔的牙科器械试验方法

对暴露于口腔的牙科器械,可使用 ISO 6872:1995 中 8.4 给出的试验方法作为极限溶液试验。

4.2.3 样品定性

应按 4.4.4 所述给样品定性。如果样品密度大于理论上最大密度的 99%,并且样品的平均表面粗糙度(R_a)小于 $5\ \mu\text{m}$,则应直接用几何测量法计算表面积。

低表面粗糙度要求用几何测量法,以避免严重低估表面积。

4.2.4 分析

分析用滤液应与 4.4.7.6 至 4.4.7.11 所述的残留物分离开。

4.3 通用试验技术

4.3.1 质量测定

使用精度不小于 $0.0005\ \text{g}$ 的天平来测定质量。所有的质量测定应进行 6 次平行测定。

4.3.2 干燥技术

在烘箱内(100 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 下干燥至连续两次称重质量改变小于 0.1%时。通常是干燥一夜后,在第 2 天每隔 2 h 称重一次。

4.4 极限溶液试验

4.4.1 原理

极限溶液试验是指用低 pH 值的柠檬酸缓冲液进行的试验。GB/T 16886 本部分定的 pH 值为 3,在此用作最坏情况、最低 pH 值的应用环境。对于接触 pH 值低于 3 的环境中的器械,应采用另一 pH 值更低的溶液,并说明理由。如果极限溶液与试验样品间有化学反应,则应在相似 pH 下进行其他极限试验并说明理由。

4.4.2 应用范围

该试验应用于所有陶瓷。应注意的是,虽然材料在低 pH 值与血液 pH 值下(约 pH7.35~7.45)的降解机理不尽相同,但是作为可能产生降解产物的极限情况,该加严的试验可用作大多数材料的筛选试验。

所有材料都能溶解至其溶解极限是我们所期望的,为使试验快速达到溶解极限终点,故使用颗粒状样品进行试验(见 4.4.3.3)。

4.4.3 极限试验试样制备

4.4.3.1 样品构型

试样应取自按照材料所使用的加工方法加工而成的样品,并将其制备成颗粒状。如果样品是陶瓷涂层,应将其从基质材料上剥离,再制备成适当尺寸的颗粒。在有些情况下(如薄涂层),没有足够的陶瓷材料用于极限试验,在这些情况下,可采用降低比例的试验,试验中样品按 1 g 加 20 mL 试验溶液的比例制备。这时,质量测定的精密度应适当调整并验证以对应改变的样品尺寸。

4.4.3.2 成粒

用碳化钨研钵磨碎样品,使其成颗粒状。

4.4.3.3 颗粒大小范围

采用 ISO 3310-1 中描述的干筛法筛滤颗粒状样品时,样品必须能通过 $400\ \mu\text{m}$ 的滤网,但应能保留在 $315\ \mu\text{m}$ 的滤网上。

如果不能制成该尺寸的颗粒(例如由于研磨涂层的原因),可以使用小于 GB/T 16886 本部分规定

尺寸的颗粒,并报告使用的颗粒大小范围。

注:使用尺寸小于 GB/T 16886 本部分规定的颗粒易于导致溶解加快,溶解产物的产生量增加,不利于兼顾考虑生物学安全的风险分析。

4.4.3.4 样品制备

初始材料的用量取决于材料的可溶性。按 4.4.4.3 可溶性定性进行测定:

对可溶性低的颗粒状材料,应使用(5.00±0.05) g 材料。

对可溶性高的颗粒状材料,应使用(10.00±0.05) g 材料。

4.4.4 极限试验试样定性

4.4.4.1 表面积定性

按照如 ASTM D4780 中给出的适当方法,用气体吸收法给样本定性。

4.4.4.2 密度

应按照 ISO 5017 测定样品的密度。

4.4.4.3 可溶性定性

根据从生产厂或其他渠道得到的材料信息,按下列方式测定材料是属可溶性“高”或可溶性“低”材料。

——参照图 1 试验判定流程图。

——按照 4.4.7.1 至 4.4.7.5 所述,如果试验过程中(5.00±0.05) g 材料能全部溶于 100 mL,则认为该材料的可溶性高。

——如果(5.00±0.05) g 材料不能全部溶于 100 mL,则认为该材料可溶性低。

——若无此类信息提供,可认为该材料的可溶性高。

4.4.4.4 显微结构和 X 线定性

使用分辨率和重现性至少为 0.02° 的 2θ 的 X 线衍射仪进行 X 线衍射。按照 ISO 6474 规定的方法进行显微结构分析。

4.4.5 试验设备

4.4.5.1 试验容器

所用容器应是一由聚丙烯或高密度聚乙烯制成的容积为 250 mL 的瓶子。每次试验使用一新的样品容器。不应使用玻璃容器,因为它们可能会污染试验溶液。

4.4.5.2 布氏漏斗

使用布氏或类似形式的漏斗,漏斗应能保留住未溶解的颗粒。

4.4.6 柠檬酸缓冲溶液

柠檬酸缓冲溶液应新鲜配制,在(37±1)°C 下 pH 值为 3.0±0.2。制备方法如下:

取一个 1 000 mL 的量瓶,将 21 g 柠檬酸一水化物溶于 500 mL 水(GB/T 6682 2 级)中,再加入 200 mL 1 mol/L 的氢氧化钠溶液,随后加水(GB/T 6682 2 级)稀释至满刻度。将 40.4 mL 该溶液与 59.6 mL 0.1 mol/L 盐酸溶液混合,配制成柠檬酸缓冲溶液。

4.4.7 试验步骤

4.4.7.1 称量无盖容器。

4.4.7.2 称量容器和样品。记录容器和样品的质量及内装样品的容器和内无样品容器质量之差,作为样品材料的实际质量。

4.4.7.3 加入(100±1) mL 的柠檬酸缓冲液。保证所有样品都浸入溶液中。

4.4.7.4 将装有样品的容器放入(37±1)°C 的控制温度环境内(120±1) h。以 2 Hz 的频率振摇容器(纵向或旋转运动)。如果试验样品在 120 h 前全部溶解,结束试验并在试验报告中记录时间。

4.4.7.5 取出带样品的容器,冷却至室温。

4.4.7.6 称量过滤介质(如滤纸)并测定无残留物时的质量。

- 4.4.7.7 通过过滤去除样品,保留滤液以供分析。滤液不宜贮存在玻璃容器中。
- 4.4.7.8 用少量的水(GB/T 6682 2级)漂洗带有残留物的过滤介质三次以去除柠檬酸缓冲液。
- 4.4.7.9 干燥样品和带有残留物的过滤介质至恒重(见4.3.2)。
- 4.4.7.10 称量带有残留物的过滤介质。含有残留物与未含残留物的过滤介质质量之差为残留物的重量。
- 4.4.7.11 样品质量和残留物质量之差为已溶解的材料的质量。

4.5 模拟溶液试验

4.5.1 原理

模拟溶液试验使用4.5.6规定的pH值为 7.4 ± 0.1 的缓冲溶液,此溶液模拟体内正常pH水平。

4.5.2 适用范围

该试验适用于所有陶瓷。

注:本试验的降解机理可能与极限试验的不同。

4.5.3 模拟试验样品

4.5.3.1 有涂层陶瓷

4.5.3.1.1 空白片

试验样品应是准备涂层的空白片。

空白片的直径应是 (36 ± 1) mm,厚度为 (2 ± 0.1) mm,应使用与成品相同的基质材料和制备技术制成。

4.5.3.1.2 涂层片

应采用生产成品器械时所用的涂层技术给空白片的各个面进行涂层。

注:因表面积与体积比例降低,所以使用本方法灵敏度也将降低。

4.5.3.2 所有其他陶瓷

按生产成品器械所用方法生产出的样品,应采用4.4.3.2和4.4.3.3描述的方法,研磨成粒,制成试验样品。

4.5.4 模拟试验样品定性

4.5.4.1 概论

对有涂层样品,应记录表面积、显微结构和X线特征。对所有其他陶瓷,应记录密度、表面积、显微结构和X线特征。

4.5.4.2 密度

使用ISO 5017测定样品的密度。

4.5.4.3 显微结构和X线特征

使用分辨率和重现性至少为 0.02° 的X线衍射仪进行X线衍射。按照ISO 6474规定的方法进行显微结构分析。

4.5.4.4 表面积

应按例如ASTM D4780给出的适宜方法,用气体吸收法给样品定性。

4.5.5 试验设备

4.5.5.1 试验容器

所用容器应是由聚丙烯或高密度聚乙烯制成的容积为250 mL的瓶子。每次试验使用新的样品容器。不应使用玻璃容器,以免污染试验溶液。

4.5.5.2 布氏漏斗

使用布氏漏斗,或类似型式的漏斗,漏斗应能保留住未溶解的颗粒。

4.5.6 缓冲溶液

溶液应是新制备的TRIS-HCl缓冲液。在1 000 mL的量瓶中将13.25 g三(羟甲基)氨基甲烷溶

于 500 mL 水(GB/T 6682 2 级)中,在 37℃ 下用适量的 1 mol/L 的盐酸,调节溶液 pH 值至 7.4 ± 0.1 。加水(GB/T 6682 2 级)至 1 000 mL。

4.5.7 有涂层片试验步骤

4.5.7.1 概论

将有涂层片和无涂层片都浸入模拟试验溶液中,以测定在模拟试验条件下是否会产生降解产物。

4.5.7.2 空白片试验

4.5.7.2.1 将空白片放入试验容器中进行接触试验。

4.5.7.2.2 向放有空白片的容器内加入 (100 ± 1) mL 的缓冲溶液。确保整个样品都浸入溶液中。

4.5.7.2.3 将装有空白片的容器放入 (37 ± 1) ℃ 的温度可控的环境内 (120 ± 1) h。以 2 Hz 的频率振摇容器(纵向或旋转运动)。

4.5.7.2.4 取出带样品的容器,冷却至室温。

4.5.7.2.5 过滤溶液,保留滤液以供分析(见第 5 章)。

4.5.7.3 有涂层片试验

4.5.7.3.1 从每一试验样品的质量中减去空白片的质量,测出陶瓷涂层的质量。

在加涂层前后应对每一片称重,以测出涂层的质量。

4.5.7.3.2 将涂层片放入试验容器中进行接触试验。

4.5.7.3.3 向放有涂层片的容器内加入 (100 ± 1) mL 的缓冲溶液。确保整个样品都浸入溶液中。

4.5.7.3.4 将有样品的容器放入 (37 ± 1) ℃ 的温度可控的环境内 (120 ± 1) h。以 2 Hz 的频率振摇容器(纵向或旋转运动)。

4.5.7.3.5 取出带样品的容器,冷却至室温。

4.5.7.3.6 称量过滤介质(如滤纸)。

4.5.7.3.7 过滤溶液,保留滤液以备分析(见第 5 章)。

4.5.7.3.8 用少量的水(GB/T 6682 2 级)漂洗过滤介质和残留物三次。

4.5.7.3.9 干燥涂层片和带有残留物的过滤介质至恒重(见 4.3.2)。

4.5.7.3.10 称量带有残留物的过滤介质。含有残留物与未含残留物的过滤介质质量之差为残留物的质量。

4.5.7.3.11 涂层的原始质量和残留物质量之差为已溶解的材料的质量。

4.5.8 试验步骤(所有其他陶瓷)

4.5.8.1 称量无盖容器。

4.5.8.2 称量容器和样品。报告内装样品的容器和内无样品容器质量之差,作为样品材料的质量。

4.5.8.3 加入 (100 ± 1) mL 的缓冲溶液。保证所有样品都浸入溶液中。

4.5.8.4 将有样品的容器放入 (37 ± 1) ℃ 的温度可控的环境内 (120 ± 1) h。以 2 Hz 的频率振摇容器(纵向或旋转运动)。如果试验样品在 120 h 前全部溶解,终止试验并在试验报告中注明时间。

4.5.8.5 取出带样品的容器,冷却至室温。

4.5.8.6 称量过滤介质(如滤纸)以测定其不带残留物时的质量。

4.5.8.7 通过过滤去除样品,保留滤液以供分析。滤液不宜贮存在玻璃容器中。

4.5.8.8 用少量的水(GB/T 6682 2 级)漂洗带有残留物的过滤介质三次。

4.5.8.9 干燥样品和带有残留物的过滤介质至恒重(见 4.3.2)。

4.5.8.10 称量带有残留物的过滤介质。含有残留物与未含残留物的过滤介质质量之差为残留物的质量。

4.5.8.11 样品质量和残留物质量之差为已溶解的材料的质量。

5 滤液分析

5.1 概论

每次试验后应对滤液进行三次定量和定性分析。

分析技术的试验方法、操作方法众多,精确度及准确度各有不同。如果可能,应用感应耦合等离子体光谱来分析样品。其他试验,如原子吸收光谱测定法(AAS)尽管稍有逊色,也可为在期望浓度水平下的样品提供信息。

5.2 分析用化学物质或元素的选择

滤液中用于分析的化学物质或元素应包括材料中的化学成分和可能存在的杂质,例如由于原材料中已知的物质和在材料加工过程中可能添加的材料所带来的少量元素。根据初始体积的多少,将溶液的体积加至 125 mL 或者 250 mL。体积大于 250 mL 的应说明理由。

5.3 分析方法的灵敏度

所采用的分析方法应具有足够的灵敏度(例如,原子吸收或质谱分析至少为 10^{-6})只对检测到的高于定量极限的成分进行记录。根据相关标准,应记录检测出的有害材料。

6 试验报告

试验报告应包括在定性、试验、分析过程中按 GB/T 16886 本部分要求的所有数据:

- a) 检测机构;
- b) 测量日期;
- c) 声明:本试验是按 GB/T 16886.14 进行,描述与 GB/T 16886 本部分试验方案间的偏差,并说明理由;
- d) 试验材料的描述,包括批号;
- e) 试验类型:
 - 1) 高溶解度;
 - 2) 低溶解度;
 - 3) 极限(口腔内);
 - 4) 极限(GB/T 16886.14);
 - 5) 模拟;
- f) 表面积和方法;
- g) 样品密度,显微结构和 X 线衍射模式;
- h) 试验时间;
- i) 试验结果:
 - 1) 样品质量;
 - 2) 加入的溶液的体积;
 - 3) 干燥时间;
 - 4) 残留质量;
 - 5) 已溶解材料的质量;
 - 6) 滤液的体积;
 - 7) 化学分析和方法(对有涂层样品,通过对空白片和有涂层片的滤液分析进行对比,区分来源于陶瓷和来源于基质的降解产物);
 - 8) 对从滤液中检测出的每一元素,计算总表面积溶解的质量。

参 考 文 献

- [1] ISO 9693 金属烤瓷修复系统
 - [2] GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品
 - [3] GB/T 16886.16 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
 - [4] ISO 10993-17 医疗器械生物学评价——第17部分:根据健康风险的评价确定可溶出物质的允许极限
 - [5] ASTM C92 筛滤分析和耐火材料含水量的标准试验方法
 - [6] ASTM D4780 用多点 krypton 吸收法测定催化剂的低表面积的标准试验方法
-