



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.18—20XX/ISO 10993-18:2020

GB/T 16886.18-2011

医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征

Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of
medical device materials within a risk management process

(ISO 10993-18:2020)

文稿版次选择

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX— 实施

国家市场监督管理总局 发布
中国国家标准化管理委员会

目 次

前 言.....	II
引 言.....	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 符号和缩略语	6
5 表征步骤	6
5.1 总则	6
5.2 确定医疗器械构造和材料组成	9
5.2.1 总则	9
5.2.2 信息收集	9
5.2.3 信息生成	10
5.3 评估与临床已确立材料或医疗器械在材料/化学方面的等同性.....	11
5.4 根据医疗器械化学成分的总接触量评估假设的最坏情况下的化学释放.....	11
5.4.1 建立假设的最坏情况下的化学释放	11
5.4.2 评估假设的最坏情况下的化学释放	11
5.5 确定分析评价阈值	11
5.6 估计化学释放；进行浸提研究	11
5.7 评估估计的化学释放（可浸提物分布）	14
5.8 确定实际的化学释放；进行可沥滤物研究	14
5.9 评估实际的化学释放（可沥滤物分析）	15
5.10 退出化学表征流程	15
6 化学表征参数和方法	16
6.1 总则	16
6.2 材料组成	16
6.3 可浸提物和可沥滤物	17
6.4 结构组成或构型	19
6.5 分析方法	20
7 化学表征数据报告	21
附 录 A （资料性附录） 化学表征的一般原则.....	22
附 录 B （资料性附录） 化学表征的信息来源.....	25
附 录 C （资料性附录） 建立生物学等同性的原则.....	28
附 录 D （资料性附录） 样品浸提原则.....	31
附 录 E （资料性附录） 分析评价阈值值（AET）的计算和应用	41
附 录 F （资料性附录） 用于可浸提物/可沥滤物分析方法的鉴定	48
附 录 G （资料性附录） 分析方法和化学数据的详细信息报告	50
参 考 文 献.....	53

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 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框架；
- 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验；
- 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：聚合物医疗器械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：降解产物和可沥滤物的毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许限量的确立；
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 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与方法

本部分为第GB/T 16886的第18部分。

本部分按照GB/T1.1—2009给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用ISO 10993-18:2020《医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中的医疗器械材料化学表征》。

本部分代替GB/T 16886.18-2011《医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征》，与GB/T16886.18—2011相比，主要技术变化如下：

- 进一步整合和协调了ISO 10993-1、ISO 10993-12与ISO 10993-17；
- 修订和扩展了化学表征流程图；
- 进一步解释了不一定需要进行分析测试；
- 增加了许多定义（例如，医疗器械构造、建造材料、材料组成）；
- 阐明了化学表征独有的测试方法（即，危险识别的消解和溶解）；
- 增加了与分析方法鉴定相关考虑事项的讨论；
- 增加了关于一般原则、介质浸提考虑事项和分析评价阈值的信息性附录（AET；浓度阈值，低于该浓度阈值时，无需进行可浸提物或可沥滤物的鉴定）。

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 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 16886.17-2005 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 10993-17:2002, IDT)

YY/T 0316-2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 (ISO 14971:2007更正版, 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 (SAC/TC248) 归口。

本部分起草单位: 山东省医疗器械产品质量检验中心。

本部分主要起草人:

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB/T 16886.18-2011。

引言

ISO10993-1提供了一个规划生物学评价的框架，随着科学知识的发展，我们对组织反应的基本机制有了进一步的理解，从而最大限度地减少了试验动物的数量和接触。在风险评估过程中，优先考虑化学/物理特性的评估和体外模型的测试。当结果与从体内模型中获得的信息等同时，考虑使用上述方法。

表征步骤及其相关流程图是基于ISO 10993-1中的原则；具体而言，如果生物学评价和风险评估过程是建立在可以确定医疗器械具有可接受的健康风险，并且是可接受和必要的最少量化学信息基础上，那么生物学评价和风险评估过程最为高效。

ISO10993-1: 2018, 4.2表明，在选择用于医疗器械制造的材料时，首先要考虑的是材料的特征和特性的适用性，包括其化学、毒理学、物理、电气学、形态学和机械特性方面的适用性。此外，ISO10993-1: 2018, 6.1表明，收集医疗器械或组件的物理和化学信息是生物学评价过程及其相关材料表征中至关重要的第一步。

最后，根据ISO10993-1: 2018，以及参考ISO 14971，指出生物学风险分析取决于对材料配方的了解程度、存在的非临床和临床安全性和毒理学数据，以及人体与医疗器械接触的性质和持续时间。

本文件中规定的要求旨在提供以下信息，这些信息对于评估最终产品中代表性材料的生物响应非常有价值：

- 医疗器械建造材料（器械构造）的特性和数量（如适用）。
- 每种建造材料（材料组成）中化学成分的特性和数量（如适用）。
- 医疗器械制造过程中使用的化学物质的特性和数量，包括加工助剂和残留物（如适用）。
- 医疗器械和/或其建造材料释放化学物质的潜力，在临床使用条件下可能会影响接触化学物质的个体。

建造材料的组成主要由这些材料供应商建立。该组成可能在医疗器械的制造期间发生改变。但其他特性主要由组件供应商或器械制造商建立，以满足成品医疗器械应满足的性能和质量要求，以及医疗器械制造的生产、存储和分销过程的要求。

医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征

1 范围

GB/T 16886的本部分为医疗器械成分的定性和定量（如适用）提供了一个框架，以鉴定生物危险以及估计和控制材料成分中的生物风险，通常使用一个阶梯式方法进行化学表征，其中可包括以下一项或多项：

- 其构造材料的鉴别（医疗器械构造）；
- 通过对构造材料的化学成分（材料组成）进行定性和定量，实现制造材料表征；
- 针对制造过程中引入的化学物质（例如脱模剂、过程污染物、灭菌残留物），进行医疗器械的表征；
- 评估（使用实验室浸提条件）医疗器械或其建造材料在临床使用条件下释放化学物质的潜力（可浸提物）；
- 测量临床使用条件下从医疗器械中释放的化学物质（可沥滤物）。

本部分还可用于降解产物的化学表征（例如，定性和/或定量）。有关降解评估其他方面的信息，请参见ISO 10993-9、ISO 10993-13、ISO 10993-14和ISO 10993-15。

GB/T 16886系列标准适用与人体直接或间接接触的材料或医疗器械（见ISO 10993-1“按身体接触性质分类”）。

本部分旨在为材料供应商和医疗器械制造商提供生物学评价支持。

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 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 10993-17 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）

ISO 14971 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（Medical devices — Application of risk management to medical devices）

3 术语和定义

ISO 10993-1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护用于标准化的术语数据库，地址如下：

- ISO 在线浏览平台：可在 <http://www.iso.org/obp> 获得。
- IEC Electropedia：可在 <http://www.electropedia.org> 获得。

3.1

加速浸提 accelerated extraction

浸提时间短于临床使用时间，但浸提条件不会导致浸提物质发生化学变化的浸提。

条目注1：另参见附录D。

3.2

分析评价阈值analytical evaluation threshold**AET**

在低于该阈值时，分析人员无需对可浸提物或可沥滤物进行定性和定量，也无需报告其潜在的毒理学评估（参见附录E）

3.3**分析有利的analytically expedient**

可直接使用通用的分析方法对浸提介质进行分析的情况，并且这种方法具有达到指定报告阈值（例如AET）所需的灵敏度和选择性。

3.4**筛选分析方法analytical screening method**

一种旨在发现、鉴定和半定量估计测试样品中超过既定报告阈值（如AET）的所有相关分析物浓度的方法。

3.5**目标分析方法analytical targeting method**

一种旨在对指定浓度范围内特定测试样品中的特定分析物进行定量的方法，这种方法具有适当的准确度和精确度。

3.6**化学表征chemical characterization**

通过信息收集或信息生成来获取化学信息的过程，例如，通过文献审查或化学测试。

3.7**化学信息chemical information**

定性和定量（如适用）与医疗器械和/或其建造材料的构造、组成和生产有关的知识，从而建立材料和器械中存在成分的特性和数量。

条目注1：另见5.2.1、5.2.2、5.2.3并参见附录B。

条目注2：化学信息可用于建立假设的最坏情况，即在医疗器械的临床使用条件下，该器械中存在的所有化学物质都从该器械中释放出来。

3.8**临床已确立clinically established**

已广泛用于特定和既定临床用途的医疗器械、组件或建造材料，并且其生物相容性已建立。

3.9**组件component**

构成医疗器械的一个部分的物品，但其本身并不是医疗器械

3.10**成分constituent**

存在于成品医疗器械或其建造材料中的化学物质。

条目注1：有意添加的成分（如抗氧化剂等添加剂）或无意引入的成分（如杂质或降解物）。

3.11**加工商convertor**

将一种基本原材料加工或制成半成品（例如一定长度的棒材、管或塑料组件的前身）的个人或公司。

3.12

消解digestion

将医疗器械的其中一个或多个组件或一种或多种建造材料分解成基本结构单元(包括其元素成分或单体单元), 从而使其完全溶解的过程。

3.13

溶解dissolution

将医疗器械的其中一个或多个组件或一种或多种建造材料完全溶解的过程, 通常会保留其成分的分子结构。

3.14

加严浸提exaggerated extraction

预期会导致化学成分释放量大于临床使用条件下释放量的浸提。

条目注1: 重要的是确保加严浸提不会导致所浸提材料或物质产生化学变化。

3.15

极限浸提exhaustive extraction

进行多步骤浸提, 直到在后续的浸提步骤中被浸提物质的量小于在初始浸提步骤中通过重量分析方法(或通过其他方法实现)检出量的10%。

3.16

可浸提物extractable

当使用实验室浸提条件和介质对医疗器械或材料进行浸提时, 从医疗器械或建造材料中所释放的化学物质。

3.17

浸提能力extraction power

浸提介质从医疗器械、组件或构造材料中浸提化学物质的能力。

条目注1: 浸提介质的浸提能力受其理化特性的影响, 包括但不限于其极性、pH值和介电常数。

3.18

浸提介质extraction vehicle

用于浸提(或沥滤)试验物品的介质(溶液或溶剂), 目的是建立测试物品的可浸提物或可沥滤物分布

条目注1: 优选有利于分析的浸提介质

条目注2: 对于一些贴有与药物一起使用标签的医疗器械(如输液系统), 最合适的浸提介质应为药品或药品介质。

3.19

鉴别identification

将分子结构和化学名称分配给有机化合物, 或视情况将组成元素或分子结构及其化学名称分配给无机化合物的过程。

3.20

信息收集information gathering

收集与化学表征相关的现有化学信息过程, 包括可用的测试结果

3.21

信息生成information gathering

通过实验室测试生成化学信息的过程。

3.22**可沥滤物leachable**

某一医疗器械或材料在临床使用过程中释放出的物质。

条目注 1: 对于许多医疗器械而言, 由于再现实际临床条件的挑战, 可沥滤物研究并不实际, 因此通常进行模拟使用浸提研究来代替。参见模拟使用浸提的定义。

3.23**制造商manufacturer**

制造或完全翻新医疗器械, 或设计、制造、或者完全翻新器械, 并以其名称或商标销售该医疗器械的自然人或法人

3.24**材料组成material composition**

材料中包含的成分(定性)的列表和材料中每种化学物质的含量(定量)

条目注1: 材料的组成建立了一种假设情况, 即在临床使用过程中, 医疗器械存在的所有化学物质总量均被释放出来。这些化学物质的量可直接从已知成分中得知; 也可通过实验方法: 从消解和溶解过程中得到, 并且在许多情况下, 可以进行极限浸提研究。

3.25**建造材料material of construction**

用于生产一个组件的单个原材料

示例: 聚合物树脂。

3.26**医疗器械构造medical device configuration**

医疗器械组件的列表(定性), 包括组件的建造材料(定性)列表和每个组件中每种材料的比例(定量)

条目注1: 器械构造还应考虑表面特性(形貌和化学方面)以及医疗器械各部件的形状和相对排列。

3.27**潜在受影响的个体potentially affected individual**

与医疗器械有直接或间接人体接触的个人

条目注 1: 有关人体接触性质的分类, 请参见 ISO 10993-1。

3.28**鉴定qualification**

建立一种分析方法适合其预期用途的过程

3.29**定性分析qualitative analysis**

通过使用所选择替代物质(或多种物质)的响应来估计分析物的浓度, 并且不需要专门处理或考虑分析物和替代物相对响应的分析方法。

3.30**定量quantification**

确定样品中分析物浓度的过程。

条目注 1：包含几种方法如 3.31、3.32 和 3.33 所示。

3.31

估计定量分析estimated quantitative analysis

通过使用所选择替代物质的响应来估计分析物的浓度，并且不需要专门处理或考虑分析物和替代物相对响应的分析方法

3.32

半定量分析semi-quantitative analysis

通过使用替代物质（或多种物质）的响应来提供分析物的浓度，尤其考虑到分析物和替代物相对响应的分析方法

3.33

定量分析quantitative analysis

通过使用参考标准专门为分析物生成响应函数，再使用响应函数（校准曲线）建立分析物浓度的最准确估计的分析方法

条目注 1：估计的定量分析通常不如半定量分析准确，半定量分析通常不如定量分析准确。

3.34

安全性相关阈值safety concern threshold SCT

当低于该阈值时，可沥滤物（或可浸提物作为可沥滤物）的剂量极低，以至于因致癌和非致癌毒性影响而产生的安全性影响可忽略不计。

条目注 1：参见参考文献[27]。

3.35

模拟使用浸提simulated-use extraction

使用一种模拟临床使用的方法进行浸提

条目注 1：进行模拟使用浸提的目的是估计在临床使用期间预期从医疗器械释放的化学物质的类型和量。将模拟使用浸提旨在生成一个可代表最坏情况可沥滤物分布的可浸提物分布，即所有可沥滤物也是可浸提物，并且所有单个可浸提物的水平至少等于所有单个可沥滤物的水平。

3.36

溶液化solubilisation

使用介质溶解部分或全部试验物品的行为或过程。

条目注 1：沥滤、浸提、溶解和消解（逐渐更完全）为溶液化的子类别。

3.37

申办方sponsor

计划、委托并负责测试医疗器械的个人或组织。

3.38

供应商supplier

制造或提供医疗器械制造用建造材料或组件的个人或公司。

3.39

毒理学关注阈值threshold of toxicological concern TTC

成分的暴露水平，低于该水平时不会对人体健康构成明显风险。

条目注1：有关完整内容，请参见ISO/TS 21726。

3.40

毒理学风险评估toxicological risk assessment

根据特定的暴露水平，确定化学品产生不良影响可能性的行为。

4 符号和缩略语

本文件中使用了表1中给出的缩写术语。

表1 方法学缩略语

缩略语	分析方法
2D PAGE	二维聚丙烯酰胺凝胶电泳
AES	原子发射光谱
AET	分析评价阈值
DMTA	动态机械热分析
DSC	差示扫描量热法
FID	火焰离子化检测
FTIR	傅里叶变换红外光谱
GC	气相色谱
GPC/SEC	凝胶渗透色谱/体积排阻色谱
HPLC（或 LC）	高效液相色谱（或液相色谱）
HS	顶空取样
IC	离子色谱
ICP	电感耦合等离子体发射光谱
IR	红外光谱
MS ^a	质谱 ^a
NMR	核磁共振波谱
NVOC	非挥发性有机化合物
NVR	非挥发性残留物
SEM-EDS（或 SEM-EDX）	扫描电子显微镜-能量色散 x 射线光谱
SVOC	半挥发性有机化合物
TOC	总有机碳
UV	紫外光谱
VOC	挥发性有机化合物
XPS	X 射线光电能谱
XRF	X 射线荧光

^a 在耦合方法中，质谱法通常与其他技术（尤其是色谱技术）相结合，如 GC-MS、LC-MS and MS-MS。

5 表征步骤

5.1 总则

收集或生成的化学表征信息，以及所提供的其他支持信息（如适用），可用于一系列重要应用，例如：

- 证明医疗器械的整体生物安全性（ISO10993-1 和 ISO 14971）；
- 证明再处理医疗器械的生物安全性；
- 确定医疗器械在临床使用条件下可能从其沥滤出的化学物质的量，以支持进行毒理学风险评估（ISO 10993-17）；
- 就器械构造或其可浸提物/可沥滤物的分布，以及后续的任何有关评价方面而言，在临床暴露类型相同时，证明拟用医疗器械与临床已建立的器械是等同的；
- 在制造过程、制造地点、材料或部件供应商等发生变更后，证明与同一临床暴露类型的临床已确立医疗器械的等同性；
- 就拟用建造材料的组成或其可浸提分布，以及后续的任何相关评价方面，证明该建造材料与临床已确立的建造材料是等同的；
- 在关于使用原型上的数据以支持最终器械的评估，尤其考虑相关信息，如组件、器械构造和为器械或其建造材料获取的可浸提物的分布方面，证明最终医疗器械与原型器械的等同性；或
- 为确定医疗器械用于拟议临床应用中的化学适用性，筛选潜在的新材料。

这些应用尽管很重要，但仅有化学表征可能不足以确定材料和医疗器械的等同性或生物相容性，也不能单方面替代生物试验。然而，结合风险评估的化学表征可作为判断化学等同性和评估生物相容性的必要环节，并且如果适当进行，可以用来代替某些生物试验。

医疗器械的化学表征为器械的生物学评价和毒理学风险评估提供必要的信息输入（见ISO 10993-1和ISO 10993-17）。描述一般化学表征过程的流程图如图1所示。该流程图代表了ISO 10993-1中讨论的整体生物学评估流程的化学表征部分，旨在说明本节中描述的表征过程。该通用流程图补充了附加流程图（图2至4），其为一般过程中的特定步骤提供了更详细的信息。

对于化学表征过程中每个步骤的要求和指南在 5.2 至5.10节中进行了规定。如果在适用的流程图中有明确规定，知识渊博且经验丰富的人员应汇编与化学表征（信息收集）相关的现有信息，并评估其充分性，作为材料/医疗器械毒理学风险评估的基础。如果现有信息不足以完成评估，则应通过试验（信息生成）收集或生成其他信息，以便进行毒理学风险评估。

除了对成品医疗器械的化学表征要求之外，本程序还应考虑医疗器械中使用的每种直接和间接接触材料。由于医疗器械的化学性质其制造过程中可能受（例如灭菌）处理过程的影响，因此在设计和解释化学表征时应考虑到该处理对器械的影响。

在表征程序的每个步骤中，应建立可用数据的充分性，作为进行风险评估的基础。如果可用数据可反映甚至超过临床使用条件，可以认为其具有充分性，并根据可用数据完成风险评估。可以通过填补此类数据的空白（例如，文献审查）和/或通过分析试验补充数据来解决数据不足的问题。

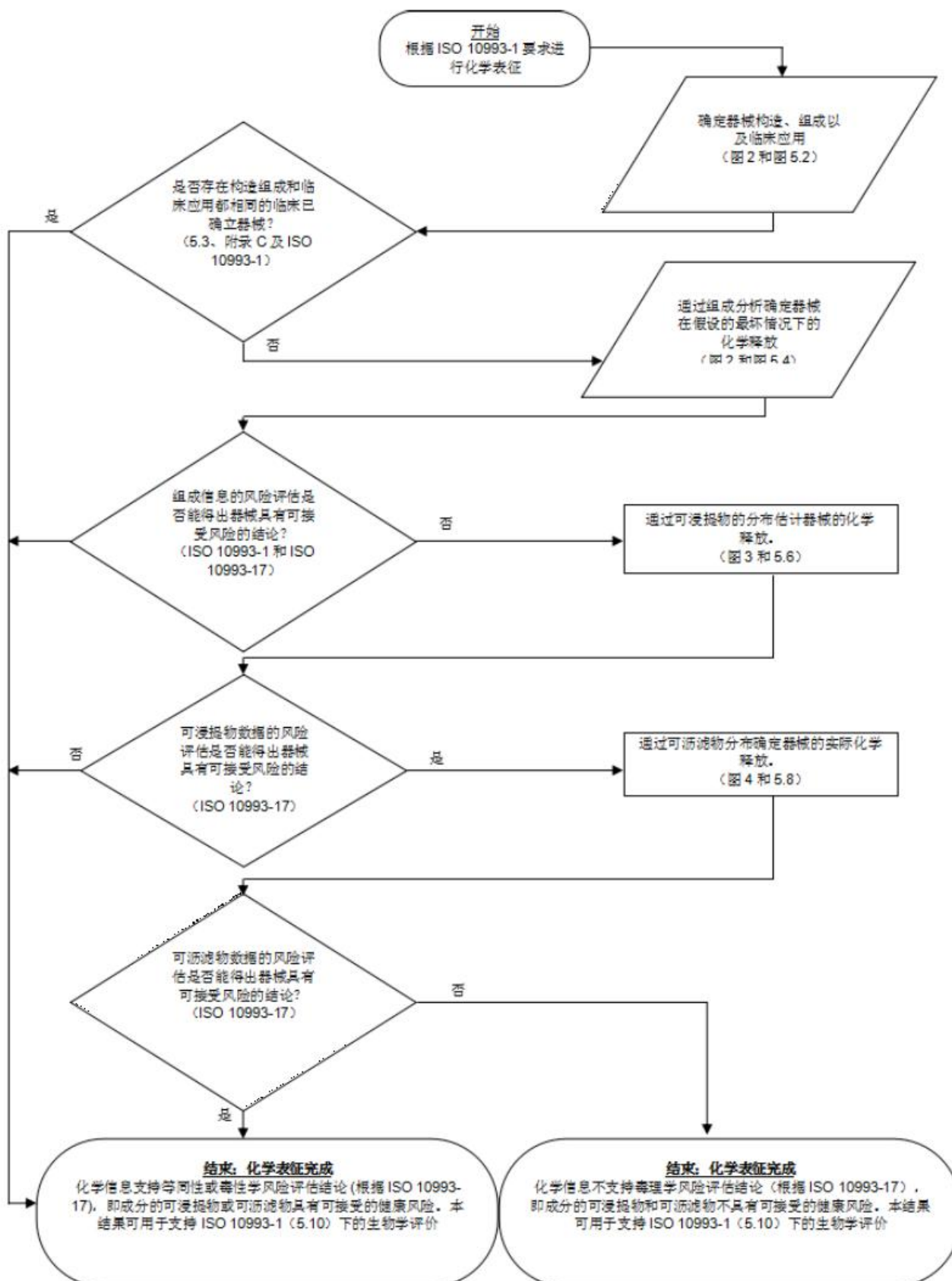
流程图包括以下类型的过程步骤：开始/停止、决策点、信息收集和评价以及分析试验。每种类型的步骤均由一个几何形状表示。开始/停止步骤被标识为椭圆形，决策步骤为菱形，信息收集/评价步骤为平行四边形，分析试验的步骤为矩形。

5.4.2、5.7 和5.9 中定义的步骤和操作是风险评估过程中的一部分，代表了提供化学信息进行评估的点。因此，它们在很大程度上超出了化学表征的范围，而化学表征是本文件的重点。将这些步骤包括内是为了表明化学表征和风险评估之间的重要联系（参见ISO 10993-1、ISO 10993-17和ISO 14971）。

表征程序及其相关流程图系统基于ISO 10993-1的原则；具体而言，如果生物学评价和风险评估过程是建立在可以确定医疗器械具有可接受的健康风险，并且是可接受和必要的最少量化学信息基础上，那么生物学评价和风险评估过程最为高效。因此，该程序的第一步是建立医疗器械的构造和器械建造材料的组成，以便可以将其与临床已确立的器械进行比较，或基于假设的最坏情况的化学释放（即“全部释放”）进行评估。该评估应包括可能由制造过程引入的潜在污染物、降解物、加工助剂和添加剂。如果基于假设的最坏情况下的化学释放进行评估，可以得出存在可接受的风险的结论，那么这一过程可以通过收集或生成最少数量的信息来完成。另一方面，如果不能支持这一结论（即可接受的健康风险），则应通过一个逐步渐进的过程收集更多的数据，具体来说，从确定和评价医疗器械假设的最坏情况下的化学释放数据，再到临床使用条件下实际的化学释放数据。在任何情况下，所收集的信息应能反映（或超过）所需信息，并根据临床使用条件进行评估。

在使用流程图时，并不总是需要按整个顺序完成所有步骤；因此，流程图系统具有多个退出点。例如，如果可以证明假设暴露于医疗器械的所有化学成分的健康风险为可接受，则无需进行额外的化学试

验和完整的表征，也不需要完成整个流程图，以及根据ISO 10993-1继续进行生物评价。



注：可在多个点进入和退出该流程图。

图1 一般化学表征流程

除了多个可能的出口点之外，流程图系统还具有多个入口点。虽然在流程图中采用第一个操作可以便于流程图的后续操作，但不一定非要进行第一个操作才可以进行后续操作。例如，虽然知道器械构造和材料组成（包括潜在杂质）可能有助于建立可沥滤物的分布，但是也可在没有器械构造和组成信息的情况下描绘可沥滤物分布。因此，如果申办方有理由相信可沥滤物评估（如某些间接接触的医疗器械）对于适当和完整地确定医疗器械的毒理学风险是必要或最相关的，则不需要进行组成分析和可浸提物研究。同样地，医疗器械组成的现有知识可清楚地表明，可浸提物研究可能产生高于可接受阈值的浸提物质；在这种情况下，跳过可浸提物研究并直接进行可沥滤物研究是合适的。

因为构建流程图系统的方式使得每个连续步骤更接近于确定实际的可沥滤物临床接触量，从而更接近于确定的实际风险，所以这种多进入和退出的方法是正确和合理的。在中间点进入该流程仍然可以确保毒理学风险评估所产生的估计接触量是最准确的。如果采用其它起点进入流程图（即，而非从“开始”进入），则应予以证明。

附录 A 给出了关于化学表征的其他一般性指南。

5.2 确定医疗器械构造和材料组成

5.2.1 总则

如ISO 10993-1中所述，医疗器械与潜在受影响个体之间交互的能力需要接触。对于与人体没有直接或间接接触的医疗器械（或组件），则不需要进行化学表征。假设的最坏情况下的化学释放是由医疗器械构造和组成确立的。因此，第一步是编制与医疗器械及其建构材料的构造和组成相关的所有必要化学信息。这些信息可从相关合适来源（例如材料供应商）或通过相关组成测试获得。

应说明医疗器械的情况，并记录其构造、预期目的和临床用途。其中应包括单个建构材料，以及这些材料在器械中的比例（例如按表面积或重量计算）（见3.10、3.24及3.25），及其物理结构（包括形貌和化学方面等表面特性（如适用））。假设医疗器械内材料的几何分布（医疗器械构造）是相关的，那么结构描述确定了单个建构材料与潜在受影响的个体之间的接触性质（如有）。

一旦建立了医疗器械构造，应对每一种直接或间接接触的建构材料进行组成描述，并确定其与人体组织和体液的预期相互作用。同时，需要对每种建构材料的已知组成，以及已知的添加剂和制造活动中产生的加工残留物进行定性描述，并形成文件。关于编写定性说明的其他指南，参见ISO 10993-1和本文件的附录B。所提供的/所需的定性和定量组成数据中的详细数量（例如，材料中添加剂和残留物的水平）应反映与医疗器械及其材料相关的潜在安全风险（参见 ISO10993-1:2018, 6.1）。例如，长期接触器械需要比短期接触器械更多的细节，植入式器械需要比表面接触器械更多的细节。应证明所提供的组成数据在数量和细节方面的合理性。应考虑材料和医疗器械加工（包括灭菌）的效果。

每种材料的定性描述应包括商品名称或规格号、供应商名称和材料规格（如配方披露、分析证书、技术数据表、安全技术说明书）等细节。使用标准化材料（如 ISO 5832 系列标准）时，按其预期使用目的应符合相应要求。

5.2.2 信息收集

医疗器械制造商最好从原料供应商处获取有关材料的定性与定量组分信息。有关任何其他加工添加剂（例如脱模剂）的定性信息还宜从制造环节中的有关人员（包括加工商和组件供应商）处索取。在缺乏足够供应商信息的情况下，此类信息应通过化学测试获得（例如，组分、可浸提物或可沥滤物测试）。应获取足够的信息，以鉴别材料化学组分引起的全部生物学危险，以便纳入毒理学风险评估（参见ISO 10993-1）。如果计划使用TTC方法进行可浸提物测试（见ISO/TS 21726），那么是否可能存在关注组群（参见E.6）中的任何成分的信息就变得尤为重要。

生物学评价既考虑若干数据组的数据，还要考虑来自化学表征的数据。因此，无法从供应商处获得此类信息不一定妨碍生物学评价的进行。但是，当发现了毒理学危险时，应填补或以其他方式处理可能妨碍进行毒理学风险评估的信息空白。

医疗器械中使用材料的组分应根据适用的材料标准进行记录，或由医疗器械制造商规定。

注：供应商可作为有关材料组成信息的有效来源。若缺少原始组分数据，推荐进行文献研究来确定原料和任何建议添加剂的性质。

5.2.3 信息生成

需要对医疗器械和/或其建构材料进行组分测试，以补充所有信息空白，并提供关于材料和化学成分的必要定量信息。

注：如ISO 10993-1:2018, 6.1所述，“所需物理和/或化学表征取决于对材料配方的了解程度、存在的非临床和临床安全性和毒理学数据，以及人体接触医疗器械的性质和持续时间。至少，表征应涉及医疗器械成分的化学物质，及其制造过程中可能使用的加工助剂残留物或添加剂。”

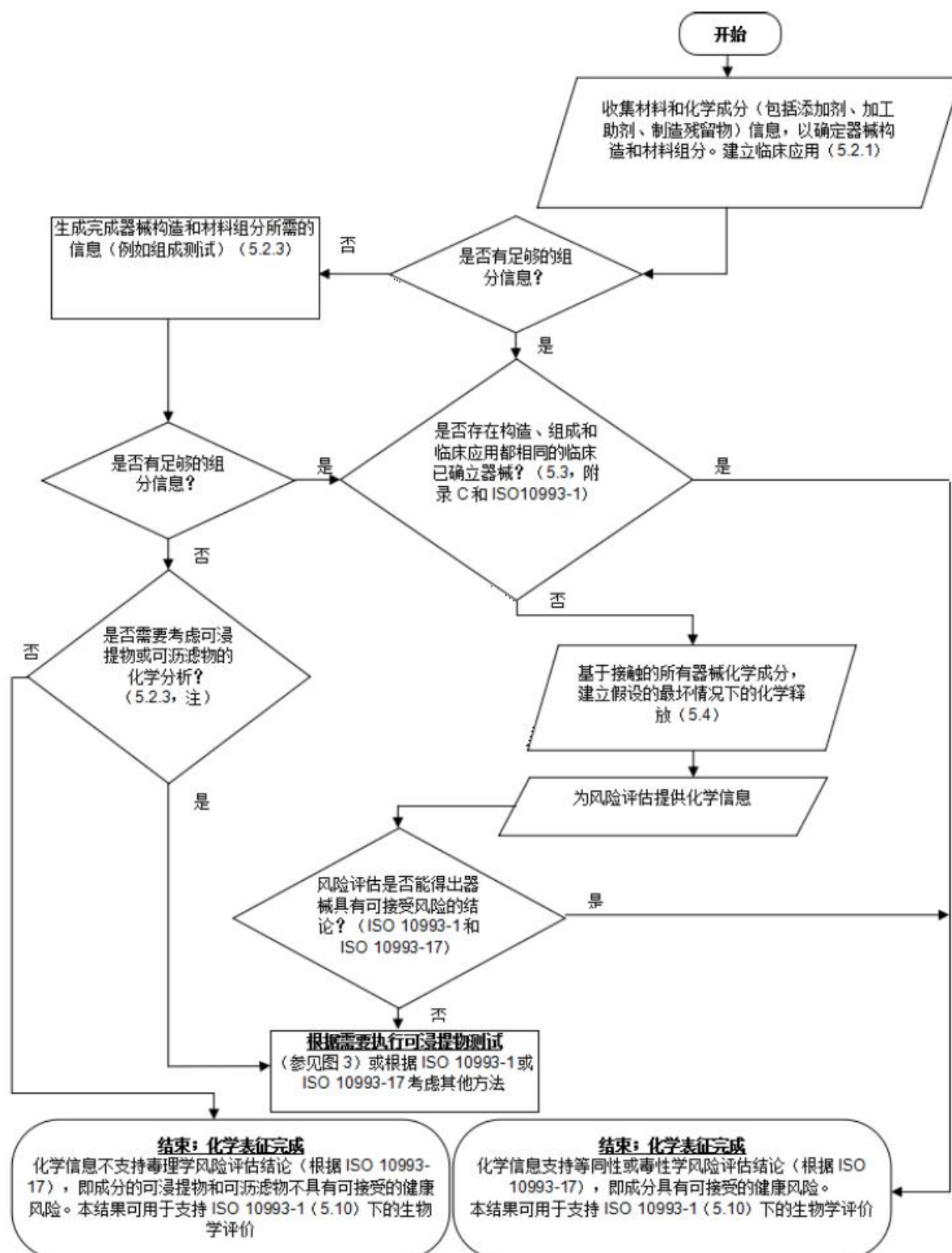


图2 组成分析流程

5.3 评估与临床已确立材料或医疗器械在材料/化学方面的等同性

当在流程图中进行说明时，应使用 5.2 中汇编的信息比较所研究医疗器械与临床确立器械。

具体来说，使用这些信息来确定所研究医疗器械在构造、组成、制造、加工和预期用途上是否与临床已确立医疗器械具有等同性。本文件附录C和ISO 10993-1给出了等同性判定原则。

在某些情况下（例如，组件材料供应商变更），材料等同性的证明就足够。应获取充分的定性和定量信息以确定拟用材料在组成（包括杂质）、物理和化学特性、加工及应用方面与临床已确立材料是否具有等同性。如果所研究器械或材料被确定与临床已确立器械或材料具有等同性，应对此予以证明，并形成文件。

当可确定所研究器械与临床已确立医疗器械之间具有等同性，并能提供证明依据时，则应认为已完成了化学表征过程。当无法建立并证明所研究器械与临床已确立医疗器械之间的等同性时，则应根据ISO 10993-1考虑生物学评价的其他因素，包括根据流程图系统中其他步骤确定的其他化学表征。

假定生成数据的分析方法是合理的，那么可基于与临床已确立材料相比的材料组成或可浸提物分布数据，确立材料等同性。

在确定材料等同性时，应适当考虑其物理、化学、形态学以及地形学特性（参见ISO/TR 10993-19和ISO/TR 10993-22，如适用）。

5.4 根据医疗器械化学成分的总接触量评估假设的最坏情况下的化学释放

5.4.1 建立假设的最坏情况下的化学释放

如果在临床使用期间，器械的全部成分将转移至潜在受影响个体，那么医疗器械将对其产生最大的潜在化学影响。例如，如果在临床使用期间，植入式医疗器械会溶解，或在临床使用期间外部接入器械将完全沥滤出，则可能会发生这种情况。尽管在临床使用条件下这种情况不太可能发生，但是可使用 5.2 中收集的有关材料或医疗器械构造、建构材料、制造过程残留物以及供应商信息的定性和定量数据确定假设的最坏情况下的化学释放。在确定假设的最坏情况下的化学释放时，应考虑其他因素，如医疗器械尺寸及多种器械的可能临床应用。

5.4.2 评估假设的最坏情况下的化学释放

通过向风险评估者提供假设的最坏情况下的化学释放（在 5.4.1 中已建立），评估医疗器械的各个化学成分对健康的影响，从而根据 ISO 10993-1 和 ISO 10993-17 确定化学成分可能对潜在受影响个体的健康产生的潜在不利影响。

当接触医疗器械全部成分的健康风险被认为可以接受时（例如，通过与 5.5 中器械确定的接触量安全阈值进行比较），则应认为已完成化学表征过程。然后，可根据 ISO 10993-1 完成生物学评价。当接触医疗器械全部成分的健康风险被认为不可接受时，需要进行化学表征过程中的后续步骤（参见 5.5、5.6 及图 3）。此外，如果表征信息无法提供进一步的益处，则应返回到 ISO 10993-1:2018，继续进行生物学终点评价。

注1：在某些情况下，仅有理论上的组分分析可能是不够的（例如，可能在制造过程中产生降解产物和预期外的污染物）。

注2：如果器械是广泛使用材料制成，这种材料具有悠久临床应用历史，且制造方法相同（例如，ISO 植入级不锈钢，及常见钝化和钝化后加工），那么可以基于材料组成的定性信息，评价器械的生物学安全性为低接触风险（如完整的皮肤）。在这些情况下，没有必要进行化学分析和毒理学风险评估。

5.5 确定分析评价阈值

应确定分析评价阈值（AET），并予以证明。（参见附录 E）。AET 最好来源于基于安全性的阈值（如 TTC），但如果在实际中不可行，则可以使用分析阈值（如定量限（LOQ）作为报告阈值。但是，在毒理学风险评估中应考虑 AET 和 LOQ 之间的差异，并且应证明此差异的合理性。

5.6 估计化学释放：进行浸提研究

根据 ISO 10993-17，可以进行浸提研究，以对毒理学风险评估中的可浸提物进行定性和定量。在

某些情况下（如通过极限浸提），浸提物化学物质的释放动力学信息可能是有用的。应记录所使用的浸提条件（极限浸提、加严浸提与模拟使用浸提）（3.15、3.14 和 3.35），并予以证明。浸提原则指南，见附录 D。

一些医疗器械的使用性质（例如，诸如生理盐水输液袋的间接接触器械），可排除进行可浸提物测试的需要，因为与可沥滤物的最大人体接触相关的使用条件是可以重现的，并且可以通过直截了当的方式对临床使用溶液进行分析。在这种情况下，可浸提物测试可以合理地可沥滤物测试所取代。

注1：在某些情况下，可浸提物可以（如完全理解的材料）通过合理的科学和计算方法进行预测，也可根据经验进行确定。

注2：如 ISO 10993-1 中所述，生物学测试或其他分析测试可用于减轻化学表征引起的任何潜在问题。

浸提研究的设计应考虑与潜在受影响用户的接触性质（器械）；还需要考虑其他物质（如药物）在给药装置中的影响（或与之相互作用）。

表2 建议的浸提条件

接触类别	建议的浸提条件	可靠替代条件
短期接触器械	模拟使用浸提条件 ^a	加严浸提条件
长期接触器械	极限浸提条件	加严浸提条件 ^{b,c}
持久接触器械	极限浸提条件	加严浸提条件 ^{b,c,d}
^a应证明其合理性。 ^b通常不需要进行极限浸提的示例包括： ——使用时间少于 24 小时的一次性使用器械，但是如果每天重复使用新器械，则会被归类为长时间接触或长期接触器械； ——持续使用几天的一次性器械，但是如果重复使用新器械，则会被归类为长时间接触或长期接触器械；和 ——可重复使用的器械，但如果患者可能会接触重复使用的同一器械，则会被归类为长时间接触或长期接触器械。当加严浸提用于可重复使用的器械时，浸提时应适当地考虑每次使用的持续时间。 ^c加严浸提条件适用于外部接入或不可吸收的表面接触器械（应证明其合理性）。 ^d一个器械完全由不可吸收金属（例如，血管支架）组成，因为成分无法从材料内部迁移，并且感兴趣的成分仅与表面有关，加严浸提足以生成完整的可浸提物分布。		

浸提的主要目标是生成一个对可浸提物分布，这一分布至少与器械可沥滤物的分布一样全面，这意味着对可浸提物分布包括所有作为可浸提物的可沥滤物，并且可浸提物的浓度至少与可沥滤物一致。过高估计可沥滤物分布的可浸提物分布，尤其是过高估计了与可沥滤物浓度相比的可浸提物浓度，为毒理学风险评估中的不确定度提供了额外的裕度，并且在许多情况下都是适用的。但是，必须注意限制过高估计的程度，因为过度侵入性的浸提条件可导致可浸提物分布发生变化。

在许多情况下，表2中推荐的浸提条件将提供这样适当的高估。但是，在某些情况下，建议极限浸提条件所提供的高估会超过接受限度，因此导致建议的浸提环境不适用。对于所有器械分类，可以考虑并使用替代可靠浸提条件（如适用）。应记录替代浸提条件的使用，并证明其合理性。除了可浸提物的定性和定量（例如，确定释放动力学）之外，可以使用其他浸提条件进行特定目的浸提。

考虑到浸提的重复，在以下情况下，每种介质的单次浸提重复应该是足够的：在试验物品组成变化和/或浸提过程步骤变化较小时，在确定单次浸提能够很好地代表试验物品及浸提过程时。在其他信息（如工程测试）表明在试验物品装置或批次内部（或之间），或者浸提流程所固有的可变性较高的情况下，则需要多次（例如，进行两次或三次）浸提。在试验物品和/或浸提可变性未知的情况下，也应进行多次浸提。无论执行重复浸提的次数如何，生成的浸提物数量都应具有合理性。

注：每种溶剂的多次（如三次）重复浸提对以下情况很重要：

- 可吸收器械、原位聚合器械和物理和化学结合的组合产品。对于这些类型的器械，在不同的器械之间，在制造、货架期或使用过程中，化学成分的细微变化可能具有更高的可变性。
- 具有现有垂直标准或特定器械指南的器械，需要进行多次浸提。

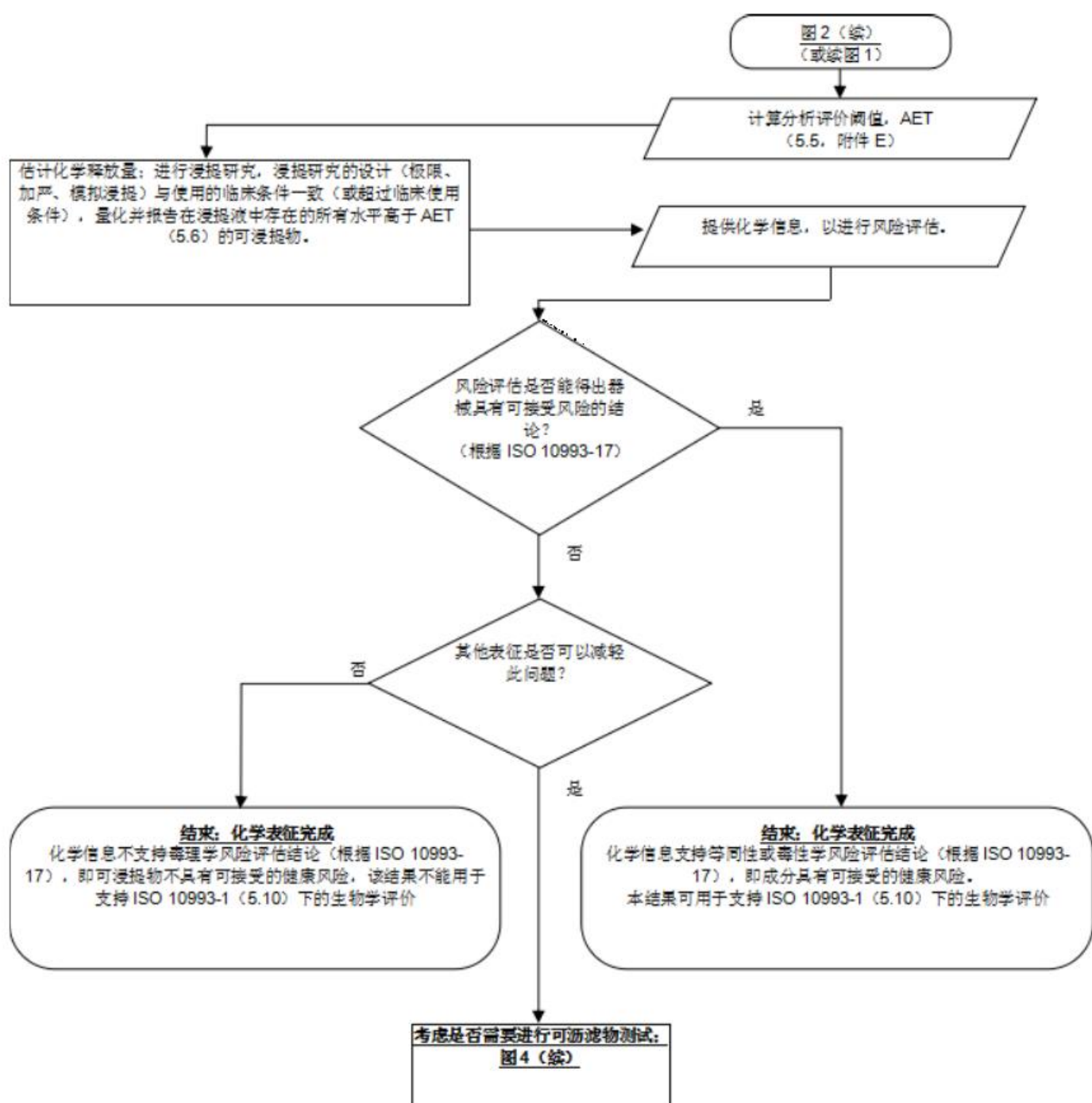


图3 可沥滤物分析流程

应使用灵敏和选择性方法分析浸提液, 以筛选浸提液中的可浸提物, 并且应对检测到的、高于分析评价阈值AET (5.5 和 Annex E) 的可浸提物进行定性和定量。充分的色谱分辨率是证明选择性充分的一个示例。应选择分析方法, 报告的分析结果与AET保持一致。表3确定了通常适用于可浸提物研究的一些这些分析方法。

应通过测试多个浸提液的等分试样重复进行分析过程, 以说明分析差异。尽管建议进行三次浸提, 但如果能证明其合理性, 较少的重复浸提的次数会更实用。

本研究信息将用于确定与估计的化学释放有关的风险。如果毒理学风险评估使用可浸提物数据确定, 一种化学物质或多种化学物质可能对潜在受影响的个体构成风险, 可以进行与临床相关性更强的浸

提测试，以更精确地估计医疗器械在其临床使用期间释放的化学物质的量。（参见5.8）。当无法证明一种进行与临床相关性更强的浸提测试的合理性时，可采用其他风险缓解策略，包括目标分析、生物学测试、减少器械中的化学物质以及在某些情况下，根据ISO 14971、ISO 10993-1和ISO 10993-17中的规定进行标记。

5.7 评估估计的化学释放（可浸提物分布）

应报告浸提研究的结果，以便根据ISO 10993-17、ISO 10993-1和ISO 14971对每个确定的可浸提物的风险进行评估。

5.8 确定实际的化学释放：进行可沥滤物研究

当根据估计的临床释放，发现从医疗器械释放的任何可浸提物的数量存在潜在的安全危险时，通过使用实际或如图4所示的加速浸提条件（如升温）对器械进行可浸提物评估，可以更准确地估计该化学物质的实际接触量和实际化学释放。如果因为在可浸提物研究中发现了关注物质，而进行可沥滤物研究，那么新研究应针对那些那些关注物质。当根据估计的临床释放，发现可浸提物不会引起潜在的毒理学问题，并且已被确定为是安全的情况下，无需进行进一步表征。当预计还存在更多未被揭示为可浸提物的可沥滤物时，可沥滤物研究应包括筛选其他可沥滤物。

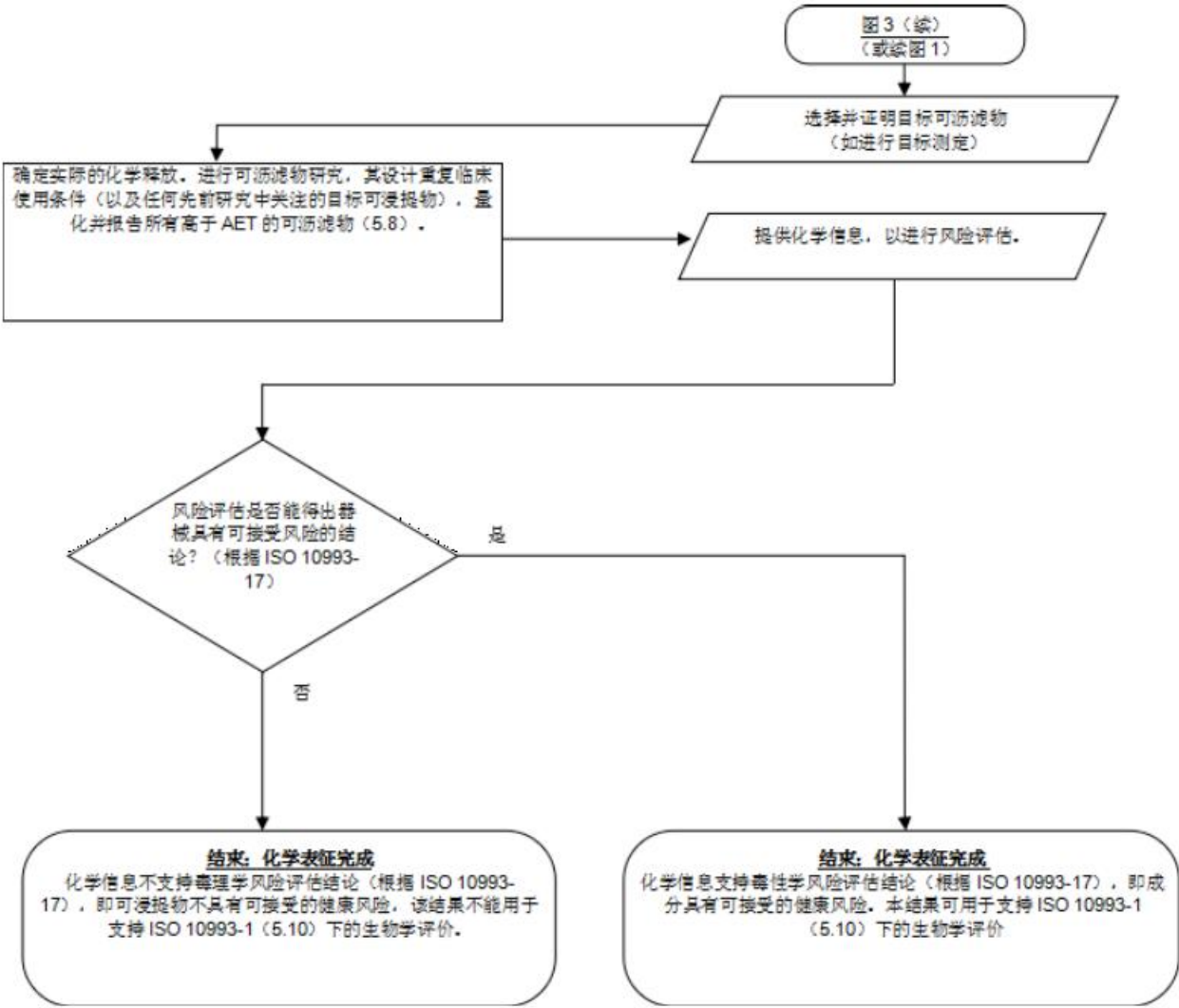


图4 可沥滤物分析流程

或者，申办商可以决定直接进行可沥滤物的研究，而无需在之前进行其他化学表征步骤（例如，可浸提物分析）。例如，在实际或加速的临床使用条件下，使用有利于分析的接触介质进行沥滤研究。在这种情况下，应按照5.6中讨论的、与可浸提物筛选相似，且要求相同的方式来筛选可沥滤物的沥滤介质。

可沥滤物研究包括两个步骤：生成沥滤液以及检测沥滤液。在化学评估流程这一阶段，沥滤条件既可以是加速临床使用条件，也可以是实际临床使用条件。在任何一种情况下，应记录生成沥滤液的沥滤条件，并加以证明。

应使用灵敏和选择性方法分析沥滤液，并定量目标或筛选的沥滤液水平。表4列举了通常适用于可沥滤物定量的分析方法。

对可沥滤物进行定量的分析方法应符合研究目的（参见6.5 及附录F获取有关方法鉴定的进一步信息）。使用合格的分析方法对目标可沥滤物进行定量，将比使用可浸提物筛选获得的数据更能准确地评估潜在受影响个体的接触量。

5.9 评估实际的化学释放（可沥滤物分析）

应报告可沥滤物研究的结果，包括目标可沥滤物和通过筛选发现高于AET水平的可沥滤物，以便根据ISO 10993-17、ISO 10993-1和ISO 14971对每种成分释放引起的潜在风险进行评估。

5.10 退出化学表征流程

如果化学表征支持等同性，或毒理学风险评估结论（根据 ISO 10993-17），即其成分、可浸提物或可沥滤物具有可接受的健康风险，那么可认为已完成化学表征流程，并且此结果可用于支持ISO 10993-1下的生物学评价。

如果化学表征不支持毒理学风险评估结论（根据ISO 10993-17），即其成分、可浸提物或可沥滤物不具有可接受的健康风险，则认为已完成化学表征流程，但是此结果不能用于支持生物学评价。应根据ISO 10993-1和ISO 10993-17判断是否需要进一步评估，（如生物学测试）或是否需要其他缓解措施。

6 化学表征参数和方法

6.1 总则

第5章描述了用于风险评估的定性和定量化学表征数据的产生步骤。所使用的表征参数应适用于材料或成品医疗器械。由于医疗器械具有多样性，要认识到，针对所有或某些器械的应用情况，一种材料并非需要进行全部的参数鉴别。正如前文所指出，所需表征的程度根据预期使用临床侵入程度与接触时间来确定（参见ISO 10993-1:2018，6.1）。表征数据的类型和数量应与医疗器械风险评估相关的所有研究参数一致，并应考虑临床应用。

可以通过供应商信息或文献审查的方式收集信息，也可以通过直接测试处于自然状态的医疗器械或材料的方式（例如，对膜的IR分析）生成化学表征数据。但是，在分析之前，通常需要（参见3.36）全部或部分溶解试验物品。使用的溶液化类型和程度应符合测试目的。例如，如果目的为：

生成关于材料组分的信息（例如添加剂，残留物等），那么适用的溶液化方式可能包括完全溶解试验物品或对试验物品进行极限浸提；

确定材料中元素杂质的存在，那么消解材料是合适的；

确定试验物品的可浸提物分布，那么完全溶解是不合适的，而极限、加严、加速或模拟使用浸提是合适的。

另外，用于溶解的介质应在选择测试相应浸提液方法时加以考虑，因为这些介质应与用于分析浸提液的测试方法兼容。如果在浸提过程中产生了肉眼可见的颗粒物或沉淀物，且没有溶解时，应使用适用方法进行分析。

由于医疗器械、建构材料和临床使用条件的多样性，要认识到，适用于模拟、加速或加严浸提条件的临床使用条件会有很大差异。然而，附录D提供了确定典型医疗器械浸提参数的考虑因素，包括根据接触类型和接触持续时间选择浸提介质。

考虑到适合相关数据的分析方法，6.2和 6.3 提供了可用于评估医疗器械材料的结构与组成的定性和定量参数的示例，并提供了可以使用的特定方法的示例。

6.2 材料组成

由于医疗器械的材料成分与其生物相容性相关，因此有必要确定并考虑构成该器械组成的器械特性。表 3列举了一些可能相关的表征，以及适当分析方法的示例。

表3 确定医疗器械材料的材料组成的测试方法

材料类型	特性	方法举例 ^a	定性	定量
合成聚合物	残留单体	GC, LC (ˆ)	X	X
	表面组成	FTIR	X	X ^f
		XPS	X	X
	残留催化剂、引发剂	原子光谱 ^e (ˆ)	X	X
		LC (ˆ)	X	X
	添加剂、加工残留物、痕量物质	GC、LC、IC (ˆ)	X	X
	杂质 ^b	X 射线衍射	X	—

金属与合金	化学结构	灼烧残渣	X	X ^g
		X 射线荧光	X	X
		GC、LC、IC (·)	X	X
		FTIR	X	X ^f
		¹³ C 及 ¹ H NMR (·)	X	X
		X 射线荧光	X	X ^f
	材料组成 ^c	EDX/SEM、XPS	X	X ^f
		示例: 燃烧分析 (C, S)	X	X
		原子光谱 ^e (·)	X	X
		气体熔化 (N, O, H)	X	X
		滴定法	X	X
		重量法		X
	元素相间分布	电解法	X	X
		比色法	X	—
		EDX/SEM、XPS	X	X ^f
		电子显微术	X	X
陶瓷	相位或表面组成	EDX/SEM、XPS	X	X
	痕量物质, 包括添加剂 ^d	X 射线荧光	X	X ^f
		原子光谱 ^e (·)	X	X
		LC, GCc (·)	X	X
	阴离子	离子色谱法 (IC)	X	X
	材料组成	X 射线衍射	X	—
天然大分子	鉴别	比色法	X	—
		2D PAGE (·)	X	X
		GPC/SEC	X	X
	化学结构	氨基酸测序	X	X
		傅里叶变换红外 (光谱)	X	X ^f
		¹³ C 及 ¹ H NMR (·)	X	X

^a 不全面或具有排他性。用 (·) 表示的方法是最常用于所示目的的方法。在某些情况下, 可以使用表中列出的其他方法。

^b 例如, 润滑剂、交联剂、脱模剂、发泡剂以及催化剂。

^c 金属与合金供应时常附有组分的证明文件。当已经有产品分析报告时, 一般不必重复分析。

^d 应考虑的添加剂实例包括金属钝化剂、光/热稳定剂、增塑剂、润滑剂、粘度调节剂、冲击改良剂、抗静电剂、抗微生物剂、抗氧化剂、阻燃剂、增白剂、填料、烧结剂、脱模剂、粘合剂、颜料和涂料。

^e 原子光谱包括原子吸收光谱 (AA) 和联合光学发射检测的电感耦合等离子体光谱 (ICP-AES) 或联合质谱检测的电感耦合等离子体光谱 (ICP-MS)。

^f 这些分析的性质是, 其定量测量的特点要么是灵敏度有限, 要么是不精密度相对较高。

^g 该方法可对总杂质进行定量, 但不能对单个杂质进行定量。

6.3 可浸提物和可沥滤物

可用于可浸提物筛选和可沥滤物研究的测试方法, 见表4。

浸提 (或沥滤) 物质的分析应考虑有机和无机实体。

有机可浸提物可根据其挥发性定性分为三类: 挥发性有机化合物 (VOC)、半挥发性有机化合物 (SVOC) 和非挥发性有机化合物 (NVOC)。尽管通常可以使用多种技术检测一种化学物质, 但筛选这类有机可浸

提物的分析技术各不相同，；例如，顶空取样气相色谱（HS-GC）通常用于分析VOCs，气相色谱（GC）通常用于分析SVOCs，液相色谱（LC）用于分析NVOCs。用于筛选的色谱技术与适当灵敏度、广泛适用和信息丰富的检测方法相结合，可以确定可浸提物的特性和浓度。由于浸提液通常为包含多种化学物质的混合物，因此色谱方法通常与多个检测器联合使用。因此，例如，GC分离与火焰离子化（FID）和质谱（MS）检测器联合使用，并且LC分离可以与紫外线辐射吸收（UV）和MS检测器联合使用。

表4 可浸提物和可沥滤物的测试方法

材料类型	特性	方法举例 ^a	定性	定量
所有类型	有机可浸提物（VOC）	HS-GC或GC与FID和/或MS [*]	X	X
		总有机碳（TOC） ^b	—	X
	有机可浸提物（SVOC）	HS-GC和GC与FID和/或MS [*]	X	X
		HPLC与UV、CAD、ELSD和/或MS [*]		
		总有机碳（TOC） ^b	—	X
		NMR	X	X
	有机可浸提物（NVOC）	HPLC与UV、CAD、ELSD和/或MS [*]	X	X
		NMR	X	X
		总有机碳（TOC） ^b	—	X
		非挥发性残留物 [*]	—	X
	元素可浸提物	ICP-AES，ICP-MS ^{ab}	X	X
	阴离子与阳离子	离子色谱法 ^b	X	X
^a 不是全面的，也不是排他性的。用（ [*] ）表示的方法是最典型和最常用于所示目的的方法，并且通常被认为是充分的。应根据建造材料的组成及其制造方法，由合格人员选择合适的方法。				
^b 通常使用水浸提溶剂（例如水、盐水）。				

由于一种浸提液可含所有三类（VOC、SVOC和NVOC）化合物，因此综合筛选有机可浸提物的适当策略可能涉及三种色谱技术的应用和各种检测策略。用于完成筛选的分离和检测策略的确切组合取决于有机可浸提物的性质，因为没有一种色谱方法可适用于范围广泛的潜在有机可浸提物。

尽管GC-MS和LC-S方法是筛选有机可浸提物的主要工具，但可以根据需要并适当应用其他方法。例如，可以应用NMR以促进有机可浸提物的鉴定。

色谱方法筛选解决方案适用于有机浸提化合物，而原子光谱法（包括原子吸收光谱（AA）、电感耦合等离子体原子发射光谱（ICP-AES）和电感耦合等离子体质谱（ICP-MS））筛选解决方案适用于与有机还是无机可浸提物有关的浸提元素。注：ICP分析并不严格限于无机可浸提物的分析，因为ICP分析中通常包括的几种元素可以以有机和无机两种形态存在（例如，S、Si、Zn）。

ICP分析的一个潜在缺点是它不能揭示元素存在的形态。这可能使ICP数据在某些（但不是全部）情况下的毒理学风险评估复杂化。例如，硫可被浸提为元素硫，硫酸盐离子，或作为有机可浸提物的一部分（如巯基苯并噻唑）。在ICP分析中检测到的硫的化学形态是进行毒理学风险评估的必要条件，因为硫的毒理学研究跟它的形态相关。

离子色谱（IC）可应用于可浸提物的筛选，以解决浸提的无机阴离子（如氟离子、氯离子、硫酸盐离子）和低分子量有机酸（如乙酸和甲酸）的存在形态问题。

一般方法，如NVR和TOC提供了浸提物质总量的估计值，但没有提供可浸提物的特性，也没有提供单个可浸提物的浓度。

有关可浸提物和潜在可沥滤物筛选和分析的适当分析策略和方法的进一步讨论，见参考文献[34]和[48]。

在许多情况下，可沥滤物分析涉及对已知和单个目标可沥滤物的定量。在这种情况下，应制定适合此目的的合格分析方法在许多情况下，可以优化用于筛选可浸提物的相同分析方法，以用于目标可沥滤

物的分析。

6.4 结构组成或构型

由于医疗器械材料的结构组成或构型可能与其生物相容性相关,特别是在确定和证明替代器械合理性的情况下,可以适当建立这些器械特性。表5列举了一些可能相关的表征,以及适当分析方法的示例。

表5 评估医疗器械材料结构组成的可能测试方法

材料类型	特性	方法举例 ^a	定性	定量
合成聚合物	成分结构	FTIR、拉曼光谱	X	X
	结晶性	示例: DSC、X射线衍射、拉曼光谱	X	X
	构型, 侧基分析	滴定	—	X
		光谱法 (NMR)	X	X
		光谱法 (IR/UV)	X	X
		碘值	—	X
	构型, 共聚物表征	光谱法 (IR/NMR)	X	X
	链构型, 立构规整度	光谱法 (¹³ C NMR)	X	X
		DSC, TGA	X	—
	链构型, 交联	凝胶萃取法	X	—
		DMTA	—	X
	链分支	光谱法 (NMR)	X	X
	构型	流变控制剂	X	—
	分子质量和/或分子质量分布	GPC	—	X
		端基分析	—	X
		渗透压	—	X
		静态光散射	—	X
		溶液粘度测定法	—	X
		沉降法	—	X
		质谱	X	X

^a 不是全面的, 也不是排他性的。

注1: 医疗器械中所用的天然大分子包括 (但不限于): 蛋白质、糖蛋白、多糖和陶瓷。举例包括明胶、胶原、弹性蛋白、纤维蛋白、白蛋白、藻酸盐、纤维素、脂肪酸 (如硬脂酸)、肝素、壳聚糖、处理骨、珊瑚和天然橡胶。这些材料可能已经进行被加工、提纯并有了不同程度的改性。

注2: 对于天然大分子, 首先是要搞清其生物体来源 (物种) 和品种/品系。

注3: ISO 22442 系列包括了医疗器械制造中的动物组织与衍生物的安全利用。EN 455-3 中包括了天然橡胶胶乳中蛋白质残留物的风险评估

注4: 药典中 (欧洲药典、美国药典、日本药局方) 包含有许多此类材料, ASTM F04 的几个标准也包括这些材料的表征 (见参考文献)。

注5: 对于纳米材料的表征, 参见 ISO/TR 10993-22。

表 5 (续)

材料类型	特性	方法举例 ^a	定性	定量
金属与合金	晶相	X 射线衍射	X	—
		电子衍射	X	—
	微观/宏观结构	金相	X	X
陶瓷	化合价	比色分析	X	—
	相	X 射线衍射	X	X
	显微结构	显微镜	—	X
天然大分子 (见“注”)	构型，侧基分析	滴定	—	X
		光谱法	X	X
		光谱法（ ¹³ C NMR）	X	X
	链构型，立构规整度	DSC	X	—
		凝胶萃取法	X	—
		二硫键分析	—	X
	链构型，交联	DMTA	—	X
		光谱法	X	X

^a 不是全面的，也不是排他性的。

注1：医疗器械中所用的天然大分子包括（但不限于）：蛋白质、糖蛋白、多糖和陶瓷。举例包括明胶、胶原、弹性蛋白、纤维蛋白、白蛋白、藻酸盐、纤维素、脂肪酸（如硬脂酸）、肝素、壳聚糖、处理骨、珊瑚和天然橡胶。这些材料可能已经进行被加工、提纯并有了不同程度的改性。

注2：对于天然大分子，首先是要搞清其生物体来源（物种）和品种/品系。

注3：ISO 22442 系列包括了医疗器械制造中的动物组织与衍生物的安全利用。EN 455-3 中包括了天然橡胶胶乳中蛋白质残留物的风险评估

注4：药典中（欧洲药典、美国药典、日本药局方）包含有许多此类材料，ASTM F04 的几个标准也包括这些材料的表征（见参考文献）。

注5：对于纳米材料的表征，参见 ISO/TR 10993-22。

6.5 分析方法

在化学表征中使用的分析方法通常有以下两个目的: 筛选未指定分析物的样品和测试指定分析物 (目标) 的样品。筛选分析的目的是揭示样品中存在的、超过相关报告阈值 (如AET) 的分析物, 以估计此类分析物的浓度, 并获得此类分析物的特性。目标分析的目的是准确和精确地确定样品中指定 (目标) 和鉴定的分析物的浓度。

应根据这些目的制定适当的分析方法, 并使其符合研究目的, 其中鉴定的定义为: 确定一种分析方法以适合其预期用途的过程 (3.28)。在开发新方法之前, 宜查阅现有标准、专论、科学文章或其他相关科学文献, 以核查是否有现行的适用试验方法。从文献中查到的方法在使用前可能需要进行修改, 并加以鉴定。如果无法确定合适的方法, 则应开发新的适宜方法。

由于分析筛选方法处理的潜在分析物总体通常很大且, 具有多样性, 因此单一方法不能适用于所有潜在分析物, 并且单一方法不可能为所有潜在分析物产生具有高度准确和精确的浓度估算值。因此, 应尽可能使用可以代表整个分析物总体的一组替代分析物来鉴定用于筛选的分析方法。例如, 当采用一种分析方法筛选浸提液中高于AET的浸提物时, 应使用一组潜在的可浸提物作为替代分析物, 对该方法进行鉴定。应记录选择替代分析物的理由, 并形成文件。此类理由的潜在因素包括从材料组成中获得预期物质的知识、从质谱 (MS) 的官能团信息或保留时间的相似性。

或者，通常为此目的优化了分析测试样品以确定目标分析物水平的方法，因此，虽然范围广度可能有所缩小（这在筛选方法中很关键），但此操作增强了其他性能特性（例如准确度和精度）。由于目标方法针对的是一小部分已定义的分析物，因此该方法的鉴定处理了特定于每种目标分析物方法性能。

附录F中讨论了关于分析方法的鉴定。

7 化学表征数据报告

化学评估报告的目的是提供信息，以便审查化学表征数据，并支持对此信息的毒理学风险评估。此类报告应明确说明已进行的化学评估的目的和目标，并应包括下列说明和理由：

- a) 测试样品（材料或医疗器械）描述和样品制备细节；
- b) 分析方法和浸提条件（例如，浸提介质的选择、浸提持续时间和循环、浸提温度，浸提/样品比、搅拌方法和浸提期间的速度）；
- c) 系统适用性测试及其结果的文件记录；
- d) 报告阈值的值（如 AET）和理由；
- e) 生成的定性数据（例如，可浸提物特性，包括对鉴定流程的描述）；
- f) 生成的定量数据（例如，可浸提物的浓度，包括对定量流程的描述，并提供定量数据的分类，例如估计值的定量分析（3.31）、半定量分析（3.32）或定量分析（3.33））；
- g) 估计化学物质临床接触量所需的信息（例如，分析物的量，单位为 μg /器械）。

在必要和适当的情况下，可以根据结构或官能团的相似性，将测试溶液中鉴定的物质分组到化合物类别，以协助进行毒理学风险评估。

在没有器械申办方进行测试的情况下，获取的化学物质或组成信息或数据（例如，材料供应商提供的数据、化学文献中提供的数据），可以包含在相关且适用的报告中。

从这些其他来源获得的数据的报告要求包括上文提及的相同内容，即对申办方生成的测试数据的要求，此外还需包括其与毒理学风险评估相关性的讨论。

除了包含必要的研究设计相关细节，和适当且相关的化学评估数据，以促进研究审查和毒理学风险评估，报告还应包含足够的信息，以确定所进行分析过程的适当性。此类信息与确定分析步骤是否适合其预期用途，并在其使用时是否适当执行有关。

附录G中列出了可以包含在报告中以促进毒理学风险评估和审查分析数据和步骤的信息类型。

附录 A

（资料性附录）

化学表征的一般原则

A.1 化学表征过程

化学表征是获取医疗器械化学信息的过程，与生物学评价和任何毒理学风险评估有关。医疗器械，其组件或其建构材料的化学表征涉及多个过程，其中包括信息收集和生成，目的是：

- 确定器械的材料组成和构造；
- 定性并定量与器械相关的可浸提物和/或可沥滤物。

在评估医疗器械的生物学安全性时，对医疗器械及其组价和建构材料进行化学表征是一个必要的方面。

A.2 化学表征的用途

化学表征可以通过以下三种方式的其中一种来促进生物学安全性的评估过程：

- 支持使所研究医疗器械与临床已确立医疗器械之间进行比较（建立等同性）；
- 支持所研究医疗器械与相关材料标准之间比较（确认符合性）；
- 支持毒理学风险评估（使评估具有可行性）。

在某些情况下，可以通过所研究器械与临床已确立的器械的比较，评估与医疗器械使用相关的毒理学影响。在这种情况下，化学表征对于建立以下物质之间的化学等同性具有重要意义，例如，

- 拟议物品（材料、组件或器械）和临床已确立的物品（附录 C），
- 成品、市售医疗器械和原型器械，以及
- 在工艺、材料、应用或制造变更之后的材料、组件或医疗器械。

对于某些医疗器械材料，具有包括材料组成要求的标准。（如 ISO 5832 系列标准）。符合此类标准的材料不需要进行进一步的化学表征以支持毒理学或生物学评价。然而，将材料转化为医疗器械的最终形式可能会引入污染物或工艺残留物。这些物质可从医疗器械中沥滤出，并引起毒理学相关问题。对成品医疗器械的评价应考虑并处理此类可沥滤物的问题。此外，可能需要评估使用该材料制造的组件的物理、化学、形态和地形特征，以确定总体安全性。

最后，在其他情况下，尤其是在初始阶段以及在缺少相关临床已确立医疗器械的情况下，可以使用化学表征方法评估与器械使用（包括其组件或建构材料）相关的毒理学影响。此方法包括数据收集、数据生成（例如，可浸提物或可沥滤物分布）和数据解释。

本文件中概述的化学表征步骤及其与风险评估的关系见第 5 章。该步骤基于以下考虑因素：

- a) 根据 ISO 10993-1，化学表征的第一步是建立接触。
- b) 化学表征的程度（例如，信息收集是否足够；浸提研究的设计（如进行））应反映：
 - 1) 临床接触的性质和持续时间；
 - 2) 所用材料的物理形态（如液体、凝胶、膏剂、固体或生物来源的材料）；和
 - 3) 使用材料的历史；

此外，应该足以生成确定医疗器械生物学安全性所必需的数据。

- c) 通过描述其建构材料确定医疗器械构造是建立器械生物相容性必要的第一步，因为（a）使用适当的建构材料可增加器械生物相容性的可能性，并且（b）建构材料的知识可以为建立与临床已确立器械的化学等同性提供起点。

对于一些医疗器械，其构造和材料组成信息可以作为器械规格的一部分随时提供给器械制造商，或者可以通过查询获得。在其他情况下，可以通过对器械进行适当的测试来获得此类信息。在任何情况下，加工助剂和添加剂（见表 3，脚注 b 和 d）都应作为该组成信息的一部分。

- d) 建立医疗器械建构材料的组成是建立器械生物相容性的必要步骤，因为（a）单个建构材料的组成可以作为建立与临床已确立器械的化学等同性的基础，并且（b）建构材料中所含的化学实体可以是可浸提物和可沥滤物的来源。
- 1) 组成数据包括定性数据（描述一种材料的组成进行描述、和确定该材料中存在的化学物质）和定量数据（建立材料的化学成分浓度）。定量信息对于评估生物学安全性是必要的，因为医疗器械建构材料的成分特性和数量，使得可以研究每种成分的内在毒性。所获数据旨在供医疗器械制造商用于支持医疗器械的生物学评价。
 - 2) 对于某些材料，组成信息可作为材料规范的一部分随时提供。由于聚合物等材料的配方可能很复杂，因此应从材料供应商处索取组成细节。此外，在已发表的化学文献中可以获得一些相关信息（例如，组分的典型变异性或可能感兴趣的分析物指南）。在缺失这些细节的情况下，可将适用的分析技术应用于材料，以获得组分数据。
- e) 确定医疗器械在临床使用条件下释放化学物质的可能性，可为认识和评估器械的潜在安全性影响提供依据。尽管在制造医疗器械的过程中使用的材料或添加剂中的任何物质都可以从器械中沥滤出来，并因此具有生物可利用性，但是有必要获得信息，证明在成品的临床使用条件下沥滤物质的程度，以估计由此产生的风险。这可以通过对医疗器械的浸提研究来进行估计。确定适当的浸提条件，并证明其合理性，然后用于确保。在成品使用过程中可能释放的任何物质都将释放到浸提介质中（另见附录 D）。可使用浸提确定医疗器械/材料中存在的可浸提物质的总量（极限浸提）或可浸提材料的总可用量（加严或模拟使用浸提），以完成毒理学风险评估。对于长时间或长期接触的医疗器械，一般需要进行极限浸提以获得充足数据；加严浸提应仅用于长期接触器械（有适当的证明）。

无论获得浸提液的方式如何，对浸提液进行定量分析，以生成用于医疗器械毒理学风险评估的数据（参见 ISO 10993-17）。

根据要收集的化学信息的性质和来源，成功完成本文件中概述的化学表征，这可能需要材料科学或分析化学方面的专业知识，目的是为风险评估人员提供用于评估医疗器械安全性必要的定性和定量数据。毒理学专业知识对于理解可能引起毒理学关注的化合物类型非常有价值，以便材料学和化学专家可根据这一点设计相应的实验。

本文件中概述的化学表征是作为医疗器械初始生物相容性评估的其中一部分进行的。需要注意的是，医疗器械的生物学安全性是在医疗器械的建构材料和制造工艺保持不变的情况下，通过医疗器械的上市时间推断得出的。应采取控制措施，以防止材料供应商在未事先通知医疗器械制造商的情况下，更改根据特定商业名称或供应协议提供的材料组成，这一点也很重要。制造商应评估并记录任何通知的变更对产品生物学安全性的影响。

A.3 分析评价阈值（AET）

可浸提物/可沥滤物分析的一个重要方面是测试液体样品（浸提液、消解液等），以检测、鉴定和定量溶解的（浸提或沥滤的）物质。为了进行毒理学评估，分析测试方法可以检测、鉴定和定量浸提液中的溶解物质（这些物质达到的水平可能对与医疗器械接触的潜在受影响个体的健康产生影响）。但是，在某些情况下，一些基本的化学表征活动，例如鉴定，无法进行。在缺乏可靠鉴定，或已鉴定化合物的充足毒理学信息的情况下，一般可以通过应用毒理学阈值的概念来推断可能产生的风险。因此，不需要对低于此阈值的物质进行进一步的化学表征，包括鉴定和定量。需要注意的是，这些阈值不适用于已知具有高毒性的特殊化合物。

如果以剂量表示阈值，则其不能直接应用于液体测试样品的分析表征。然而，可以通过适当的数学转换，将这些阈值转化成浓度值，这需要考虑医疗器械的临床使用和用于获得液体样品的实验条件。这种基于浓度的阈值，称为AET，超过该阈值时，分析化学家应提供毒理学风险评估所必需的信息（浓度与特性）（ISO 10993-17的应用）。液体样品中浓度低于AET的物质被认为具有可接受的毒理学风险，无需进一步评估时，这意味着不必对该物质进行准确地定量或鉴别。

AET不适用于分析目标方法，因为分析目标方法中指定的分析物是具有足够毒理学安全性数据的化合物，可以通过ISO 10993-17处理。

对于AET的计算和应用在附录E中有更详细的讨论。

A.4 化学表征在生物学分析中的作用

ISO 10993的主要目标是保护人类免受因使用医疗器械而产生的潜在生物学风险。该目标通过医疗器械的生物学评价来实现，其中包括生成生物学数据（测试步骤）的方法，和在风险评估范围内解释生物学数据的方法。

一般来说，生物相容性信息可以通过两种评估方法获得：（1）与相关毒理学数据相结合的化学表征，以及（2）生物学测试。一般来说，风险评估应包括适当组合的化学和生物学数据，这些数据可根据具体情况而有所不同。如果来自两种评估类型的信息以一种可比较的方式处理相同的生物学终点，则可以使用任何一种评估类型信息来处理该终点。但是，应尽可能的选择体外测试（参见 ISO 10993-2）。在所获数据相互矛盾的情况下，由于生物测试可直接适用于生物学系统，因此生物测试（假定具有可接受的灵敏度）所占的权重应更大。

生物学评价的一般类别可以进一步细分为两个子类别：一类是评价全身效应的测试类型（即，取决于浸提物或沥滤物的全身分布），另一类是评价局部效应的测试类型（即，在医疗器械使用附近发生）。比起局部效应测试（例如，刺激和植入效应），评估全身效应或终点（如全身毒性）的测试更可能通过化学表征得到适当的处理。如果存在充分的毒理学数据，则可以通过化学表征来处理具有局部和全身效应（如致敏）的终点。

应记录使用化学表征代替生物测试的情况，并证明其合理性。

附录 B

(资料性附录)

化学表征的信息来源

B.1 总则

医疗器械材料组成的知识是进行器械生物学评价和毒理学风险评估的重要信息输入（参见 ISO 10993-1 和 ISO 10993-17）。如 ISO 10993-1:2018, 6.1 中所述，表征数据的类型和数量应与医疗器械风险评估相关的所有参数一致，并应考虑临床应用。收集化学特性表征数据可能需要使用 B.2 至 B.4 中所述的多种信息来源，并可能包括对已发表化学文献的审查。

B.2 材料供应商提供的信息

以下信息（如适用）可用于确定所用材料（例如，原料和基本原料、加工助剂等），成分信息尤其有助于定量风险评定：

- a) 材料制造商或供应商的名称；
 - b) 材料通用商品名称；
例如：Silastic®、Dacron®、Tetoron®、Pellethane®、尼龙、Teflon®等。
 - c) 化学标识符（如 CAS 号）或系统名称（IUPAC/USAN）（参见 B.5）；
 - d) 产品编码和编号；
例如 热塑性聚氨酯弹性体 2393-80AE，聚甲基乙烯基聚硅氧烷 0215 等。
 - e) 材料制造商的技术规范，例如包括，纯度、杂质特性和水平、质量、分子质量、分子质量分布、热性质、拉伸强度、洛氏硬度、弯曲模量、导电性等，以及除了 5.2 中描述的基本参数之外的项目；
 - f) 材料组成和配方（见 5.2）的详细信息，如化学文摘社（CAS）号（见 B.5.2）、每种化学物质配方中的质量分数百分比（%）、每种化学成分的功能和每种化学物质的结构和配方；
- 注：对于医疗器械中常用的医用级组件，可在材料标准中找到详细说明（例如 ASTM F136-13 外科植入物用锻制钛-6铝-4钒 ELI（超低间质）合金的标准规范），有时也可在药典中找到相应说明。
- g) 符合性证书（有区域概要）和相关全球法规（例如，REACH，间接食品添加剂）。

B.3 化学分析

B.3.1 总则

B.3.2 至 B.3.5 进一步描述了第 6 章中的几种化学分析方式。

B.3.2 与接触评定相关的非专属性化学分析

在一些国际和国家标准指南或标准中包括了非专属性化学分析，以保证安全性。这些方法一般用于粗略初步估计医疗器械的化学危害，尽管其与安全性的直接关系有限。下面给出了一些示例：

示例：OECD 导则；测试编号 120^[17]。

该试验方案^[17]描述了聚合物在 20 °C 下 pH 2 和 pH 9 及 37 °C 下 pH 7 的水中溶出/浸提情况的测定步骤。推荐进行总有机碳含量（TOC）分析来测定水相中总聚合物种类。导则中还描述了其他更具专属性的方法

示例：日本药局方 XVII^[21]、美国药典 41^[22]或欧洲药典第 9 版^[20]。

日本药局方和欧洲药典中的方法（参考文献[21] 和[20]）包括炽灼残渣、重金属以及高锰酸钾还原物质和蒸发残渣等可溶出物的试验方法和规范。美国药典中的方法（参考文献[22]），包括酸度/碱度、

紫外吸光度、总有机碳（TOC）、可浸提金属、聚合物添加剂和生物相容性的测试方法和规范。

B.3.3 定性分析

如果需要材料组成和/或配方，但是可用的定性信息被判断为不完整或不可用时，则需要进行进一步的化学测试。根据信息需求，可能需要定性或定量信息。

许多用于化学表征的分析方法都能够进行定性和定量分析。然而，定性分析的目的是提供样品中已鉴别的化学成分의列表。相反，定量分析的目的是确定样品中每种化学成分的水平或含量，无论成分是否已被鉴别。由于毒理学风险评估一般基于特性（确定成分的毒性潜力）和浓度进行（确定接触量），因此定性和定量分析都很重要且彼此相关。

注：半定量方法可用于初始风险评估是足够的，当确定了特定的风险时，可能需要相应的定量方法（即，在半定量分析后发现安全裕度不足）。

B.3.4 用于接触评定的特异性有毒化学物的定量分析

如果定性分析确定了毒理学关注的化学物质，则应进行定量和具体分析。分析方法的专属性、灵敏度水平和定量限度宜满足风险评定所要求的水平。

B.3.5 定性和定量分析方法

核磁共振（NMR）、衰减全反射、傅里叶变换红外光谱（ATR/FT-IR）和热解气相色谱/质谱可用于组分与配方分析。医疗器械或材料浸提液可通过色谱方法，并结合适当的检测技术进行分析[例如，气相色谱（GC）和液相色谱（LC）各自结合质谱（MS）]，以定性和定量浸提的物质。电感耦合等离子体光谱（ICP）分析可用于确定医疗器械或材料浸提液或消解液中存在的元素水平，尽管该方法不能确定元素的化学形态。但可以采用此类分析方法，以便充分和适当地解决材料组成和/或配方中的空白。

B.4 材料和/或产品国家和国际标准

大多数材料和/或产品标准都规定了与应用目的相关的材料质量要求。当医疗器械中所用材料符合某项标准的要求，并且患者接触器械的类型和时间与标准中可比较时，给出该标准编号可能足以说明材料特性。这些标准是否适用于化学表征取决于下列因素。

- 标准是否规定了器械和患者的接触与时间？
- 标准是否规定了材料的范围（例如具体材料、材料类别）？如果是，规定到何种程度？
- 标准对某些化学物水平是否设定了限值？这些限值是综合性的、特异性的？是基本的，还是全部的？
- 标准化的医疗器械或材料是否具有安全临床使用史？

在标准中对这些因素的解释程度决定了它们的使用能在多大程度上满足化学表征的需要。

注：材料标准的使用可能不足以解决制造和加工对最终器械中材料的影响。例如，对于国家和国际材料或产品标准中描述的金属材料制成的医疗器械，其制造过程可能对整体生物相容性产生负面影响，因为数控切割过程中使用的切削油残留物可能被无法完全去除。

B.5 材料化学描述报告

B.5.1 材料的通用名称

宜参照特定的化学名称给出通用名称。

注意 通用名称可能会造成误解。例如，“polyester（聚酯）”指的是由酯键组成的一类聚合物，但通常特指聚对苯二甲酸乙二醇酯。

B.5.2 材料的其他命名法和化学描述

B.5.2.1 总则

已有几种更为准确地规范材料的命名系统。

B.5.2.2 聚合化学物的IUPAC命名和结构式

国际理论和应用化学联合会（IUPAC）高分子命名委员会已颁布了聚合物命名规则^[37]。按照该规则命名和描述聚合物能表达出化学聚合物定义的准确特性。但对市售含有添加剂的聚合物，命名规则未给出任何消息。

B.5.2.3 CAS注册编号、USAN、REACH和其他注册名称和（或）编号

对新开发的化学聚合物材料（如接触镜材料），又美国化学文摘社（CAS）和美国公认名称委员会（USAN）分别给出特定编号和名称。当所用材料已有给定CAS编号和（或）USAN名称时，则很容易将其与相似但不相同的材料区分开来。USAN还提供化学组分/成分的简明信息。

尽管REACH注册号主要用于证明REACH注册，但它提供了ECHA数据库的链接，该数据库包含了诸多有用信息，如物质鉴别、纯度、特性和杂质水平。

B.6 有关材料化学特性的一般信息报告

通常可用几项参数来确定所用材料的化学特性。不同类别的材料，其参数也不同。对合成聚合物，所用参数包括分子量及分子量分布、玻璃化转变温度、熔点、比重、溶解度和溶胀特性。

注：OECD 导则 第1节，测试编号118:1996 可用于合成聚合物^[16]。

B.7 材料主控文件

当获得材料主控文件时，其可以用于对某一特定医疗器械的预期应用申请批准的评审。它通常包含有关医疗器械所用特定材料的配方或加工方面的详细信息。主控文件可由第三方机构递交信息，也是提交给管理机构的参考来源。主控文件用于判定材料对某种具体应用类型的等同性或适宜性。其内容被视为商业机密或商业机密信息。

附录 C

(资料性附录)

建立生物学等同性的原则

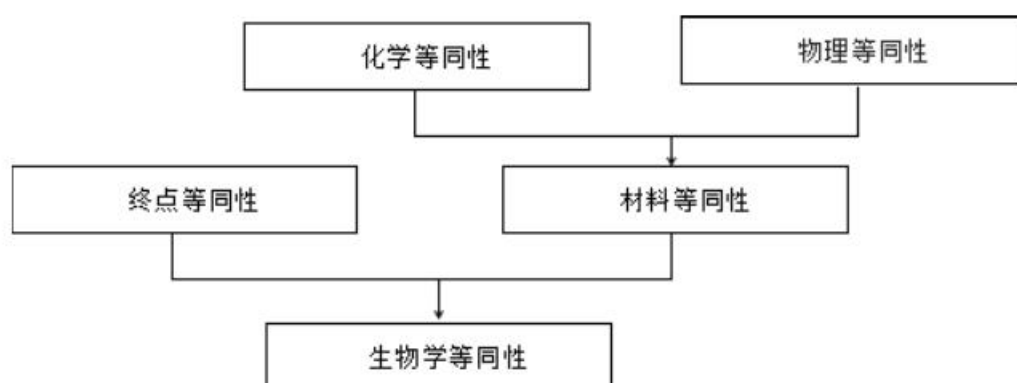
C.1 总则

如5.3中所述，将新的或改良医疗器械（或材料）与现有的临床已确立医疗器械（材料）进行比较是适当的。当在本附件中使用“医疗器械”一词时，应理解相同的概念也适用于材料。进行此类比较的目的是建立新的或改良医疗器械在生物学上是否与现有医疗器械具有等同性，因为如果可以建立生物学等同性，那么现有医疗器械的生物相容性就可以扩展到新的或改良的医疗器械中。

C.2 生物学等同性原则

生物学等同性的概念由以下要素组成（图C.1）：

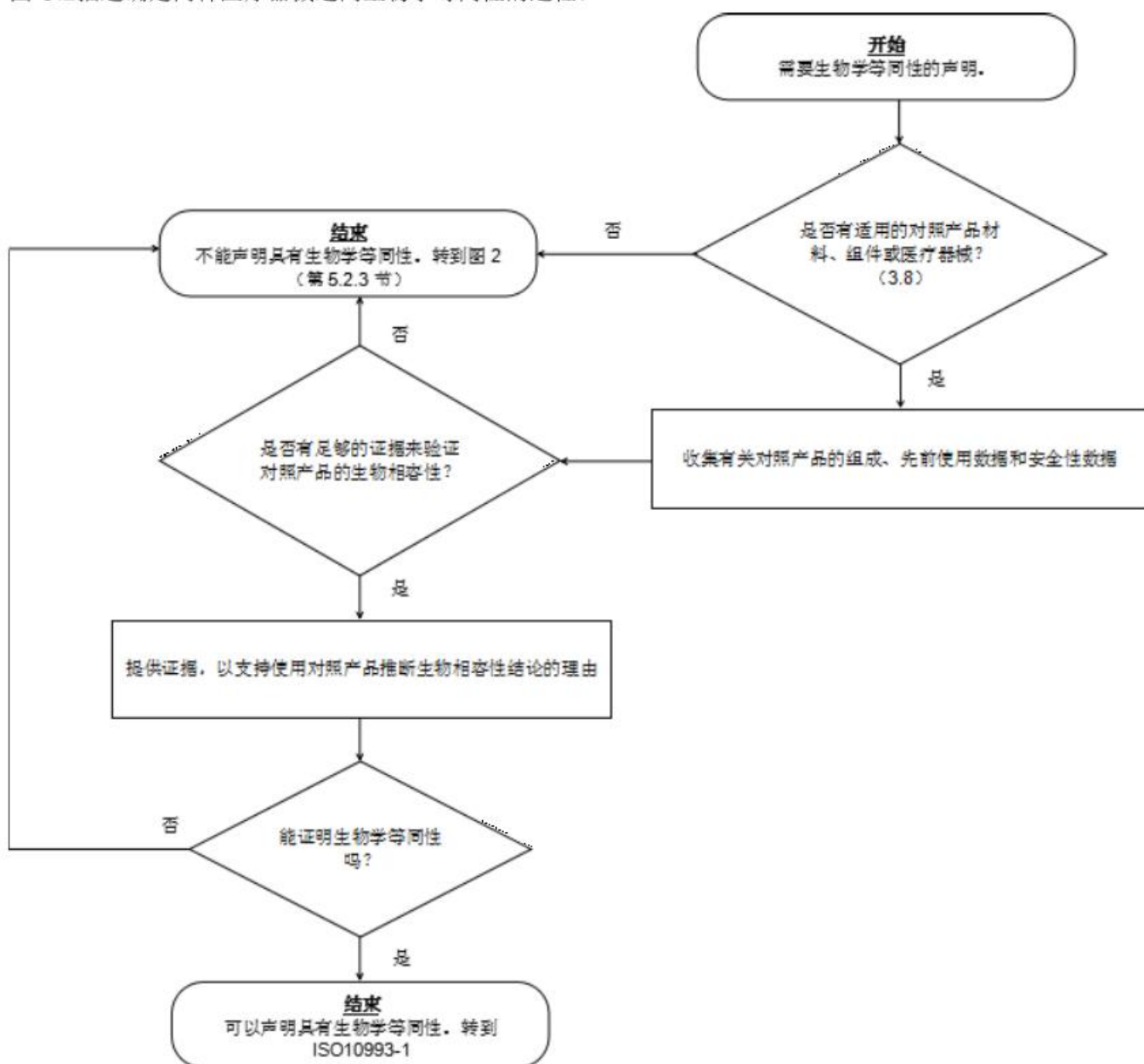
- 化学等同性：两种材料或医疗器械的化学特性足够相似的情况，以至于其组分和加工不会引起额外的或不同的毒理学问题。
- 物理等同性：两种材料或医疗器械的物理特性足够相似的情况，以至于其构造、形态、形貌（根据 ISO/TR 10993-19）和摩擦学不会引起额外的或不同的生物相容性问题。
- 材料等同性：证明两种材料或医疗器械在化学和物理方面具有等同性的情况。
- 接触等同性：两种材料或医疗器械的预期临床使用足够相似的情况，以至于 ISO 10993-1: 2018 的 A.1 中确定的生物学评价的终点相同。
- 生物学等同性：证明两种材料或医疗器械在材料和接触方面具有等同性的情况。



图C.1 生物学等同性关系图

C.3 确定生物学等同性的过程

图 C.2描述确定两种医疗器械之间生物学等同性的过程。



图C.2 生物学等同性流程图

如果建立了生物学等同性，则可以圆满地完成对新或改良医疗器械的生物学风险评定。

如果无法建立生物学等同性，则新或改良医疗器械的生物相容性只能基于医疗器械本身的接触、化学、物理、毒理学和生物学特性来确定。

C.4 化学等同性示例

为协助建立化学等同性（根据 5.3）（需符合化学等同性要求），提供了以下示例列表。

- a) 拟议材料与临床已确立材料在组成或可浸提物分布方面具有等同性（即，相同或更低水平的相同化学物质，且无新化学物质），并且在可能影响医疗器械生物学安全性的物理、化学、形态和地形特性方面没有显著差异。

注：如果任何化学物质有略微的增加，可在所用半定量方法的统计变异性范围内，提供依据证明化学等同性。在一系列化学物质和浓度范围中，使用校准标准可以有助于这种方法。

- b) 如果一种材料已经被临床证实具有更高侵入性，建议将其应用于相当，但侵入性较低的应用中。
- c) 假设拟用材料与临床已确立的材料的接触情况类似，与临床已确立材料的化学成分或残留物的毒理学安全性相比，拟用材料的化学成分或残留物的毒理学安全特性更高。
- d) 拟用材料与临床已确立材料之间的唯一区别是：与比临床已确立材料相比，拟用材料中的添加剂/污染物/残留物水平有所降低或完全消除。
- e) 拟用材料与临床已确立材料之间的唯一区别是：与比临床已确立材料相比，拟用材料的加工条件能维持或减少可浸提物的数量和（或）水平。
- f) 临床已确立医疗器械中的材料被移至拟用医疗器械中的某个位置，在该位置上，潜在受影响的个体与该材料之间的接触减少。
- g) 拟用材料和临床已确立材料均符合相关且严格的组分规范。

附录 D
(资料性附录)
样品浸提原则

D.1 总则

生成医疗器械和/或其建构材料化学表征的信息的典型方式为两步法,在此过程中对医疗器械或材料进行浸提,然后对浸提液进行化学分析以确定浸提物质。浸提的目的是产生一个等于或超过临床使用中生成的可沥滤物、但不会对材料产生有害影响(例如降解)的可浸提物分布,或多个可浸提物分布(例如可浸提物的化学变化)。浸提还可以提供一个至少与医疗器械的可沥滤物分布同样广泛的可浸提物分布,这意味着可浸提物分布最低限度地解释了可沥滤物及其水平。在某些情况下(例如,极限浸提),可浸提物分布可能极大地夸大了实际的化学释放,这意味着可浸提物代表所有可能的最高可能浓度的可沥滤物。但是,应该注意的是,所有可沥滤物可能并不一定存在于可浸提物分布中。在溶剂性质和浸提方法方面与模拟使用条件有显著差异的可浸提物研究可能无法完全代表在模拟使用条件下观察到的每种可沥滤化合物。在设计可浸提物研究和确定化学表征何时完成时,应考虑到这一点。(根据图1)。

由于化学表征是一个通用术语,可描述具有不同目标的几个单独活动(例如,成分分析、可浸提物分析),很明显有许多种浸提方法,其中进行浸提的方法与表征的目标密切相关。因此,有必要且适当地执行浸提以支持确定医疗器械组成,并且这种浸提与为了支持在器械典型临床使用条件下确定医疗器械可浸提物分布而执行的浸提有所不同。

一般来说,化学表征的浸提有四个目标:

- 确定医疗器械构造的组成方面,或建造材料的组成(消解、溶解或极限浸提);
- 建立一个医疗器械或材料最坏情况下的可浸提物分布,要么为医疗器械中可浸提物总量(极限浸提)或在加严器械临床使用条件的特定实验条件下,可浸提的最大量(加严或加速浸提);
- 建立医疗器械或材料在其临床使用条件下(模拟浸提)的可浸提分布;和
- 将化学数据与ISO 10993中所述的生物学试验结果相关联。

关于建立与情况目标一致的适当浸提条件,将在后续章节中更详细地讨论这些情况。

无论采用何种浸提方式,浸提过程都是一个复杂的过程,受时间、温度、表面积与体积比、浸提介质以及试验物品中相对于浸提介质的分配行为等方面的影响。一般来说,浸提条件应不会改变试验物品(除非另有说明),因为试验物品改变可能会改变从试验物品中释放的可浸提物的量和/或类型。因此,在选择浸提介质时,可能需要考虑材料的化学性质,目的是避免或增强(例如,在溶解研究中)基础材料的溶液化。

如ISO 10993-12:2012,3.8中所述,预期浸提条件至少与临床使用条件一样严格。但是,对于可浸提物和可沥滤物研究,避免使用可能导致显著溶胀和/或损害试验物品完整性的浸提溶剂。显著溶胀会导致游离浸提溶剂的减少,从而影响可浸提物的浓度并导致分析计算不准确。关于浸提过程中可能发生的蒸发损失,不建议在浸提完成后添加额外的溶剂来补偿溶剂损失;相反,应采取措施减少蒸发损失(例如,通过盖上样品容器),或者应测量最终浸提液的体积,以便以后计算器械可浸提物。考虑到溶剂膨胀试验物品的量可能是未知的,且难以测量,应谨慎测量溶剂体积,以补偿由于溶胀造成的溶剂损失。在任何一种情况下,都应测量并报告最终浸提液的体积,以便以后计算每个器械的可浸提物。此外,破坏性膨胀会导致材料/医疗器械解体并导致形成颗粒碎片,以及本不存在的可浸提物和可沥滤物;这可能会干扰分析。

尽管浸提介质的选择取决于具体的浸提目标，但对于长期植入物，一般应使用至少两种不同极性的浸提溶剂；例如，符合ISO 10993-12要求的极性和非极性介质。对于间接接触医疗器械，可以使用单个浸提溶剂来重复预期的接触液体。在任何情况下，都应对浸提介质的选择予以证明。

注：在美国等一些监管区域，对于长期植入物，除非有另有说明，否则建议使用三种溶剂（如极性、非极性和半极性）。

可能的浸提介质示例见 表 D.1 。在 表 D.1 中 包含这些溶剂仅作为溶剂介质选择的起点，并不构成使用这些溶剂的完整理由。

安全预防措施 - 如果使用危险溶剂，应遵守职业健康要求。

表D.1 通常用于浸提聚合物医疗器械/材料的溶剂参数

	溶剂 ^a	极性指数 ^[50]	沸点 (°C) ^b
极性	水 ^c	10,2	100
半极性	二甲基亚砷	7,2	189
	乙腈	5,8	82
	甲醇	5,1	65
	丙酮	5,1	56
	乙醇 ^d	4,3	78
	四氢呋喃	4,0	65
	正丙醇	4,0	97
	异丙醇	3,9	82
	二氯甲烷	3,1	41
非极性	甲苯	2,4	111
	环己烷	0,2	81
	庚烷	0,1 ^e	98
	正庚烷	0,1	69

^a 这些溶剂仅作为溶剂介质选择的一个起点，并且在本文中 包含这些溶剂并不构成使用它们的完整理由。

^b 与溶剂极性不一致（例如，参见参考文献[49]），但在溶剂从浸提液中蒸发时具有实际价值（例如，在极限浸提中用于非挥发性残留物（NVR）的常用方法）。

^c 生理盐水和含水缓冲系统，如磷酸盐缓冲盐水（PBS）也被认为是极性溶剂。尽管尚未确定其极性指数的具体数值，但预计存在相对少量的溶解盐不会显著改变其浸提能力。

^d 乙醇水溶液在纯乙醇和水之间存在极性；可以根据 公式（D.1） 估计它们的极性指数。例如，20%乙醇溶液的估计极性指数为 9.0。

^e 参见参考文献[32]。

Snyder 开发的极性指数是根据色谱中常用的溶剂混合物（气相色谱（GC）与和液相色谱（LC）流动相）的数据[经验]推导得出的^[49]。针对溶剂浸提能力的分类，提出了其他分类方案。例如，Hansen^[35]扩展了 Hildebrand 溶解度参数 δ ^[36]，试图解释色散力、偶极矩和氢键的影响。当 Hansen 溶解度参数

可用于材料和溶剂时，它们可以估计材料和溶剂之间的相互作用程度；具有相似溶解度参数的材料可以相互作用，导致溶剂化、混溶或溶胀。这两种量表都可以为选择浸提介质来进行化学表征提供理论依据。Stults 等人^[52]已经汇编了一些有关塑料和弹性体与几种常见溶剂相容性的信息。

二元混合物的极性可以通过考虑混合物中每种溶剂的极性（P）和摩尔分数（Φ）来估计^[49]，并根据公式（D.1）计算：

$$P_{\text{mix}} = (\Phi_A \times P_A) + (\Phi_B \times P_B) \quad (\text{D.1})$$

式中

Φ_A——溶剂A的体积分数

P_A——溶剂A的极性；

Φ_B——溶剂B的体积分数；

P_B——溶剂B的极性。

D.2 建立医疗器械构造的组成方面或建构材料组成的方法

应用于材料组成和应用于医疗器械构造的术语处理的是同一个概念，因为它们都建立了试验物品中存在的化学实体以及它们存在的量。尽管存在某些可建立组成和构造的非破坏性试验方法，但通常情况下，这两种方法都需要先对试验物品进行溶解，然后对所得溶液进行化学试验。当使用溶液化方法时，可以通过几种不同的方式完成，包括消解或溶解。

为了建立陶瓷、金属或聚合物试验物品的元素组成，建议使用适当的化学物质（如强酸、强碱或酶）进行消解。在消解试验物品时，其成分的化学形式受到很大程度的破坏，并且这些成分通常被转化为其元素形式。尽管消解法一般不适用于可浸提物评估，但它可以促进采购其他方面无法获得的关于材料组成的信息，并确定试验物品中存在元素实体的绝对和最大总量。

为了建立化学配方，通常通过使用适当的有机溶剂溶解聚合物或天然高分子试验物品，并且进行溶解的通常目的是在试验物品中建立完整的有机和/或无机成分。一旦使用合适的介质溶解试验物品，就对溶解溶液进行分析。在许多情况下，在聚合物本身用抗介质剂重新沉淀并进行过滤后，分析就变得容易了。除非被评估医疗器械或材料在临床使用中会溶解，否则溶解法一般不适合于临床接触评估，但它可以促进采购等其他方面无法获得的关于材料组成的信息，并确定试验物品中存在元素实体的绝对和最大总量。如果进行该步骤，则应考虑除基础聚合物之外的其他成分共沉淀的可能性。

常见聚合物的可能溶剂/抗溶剂组合列于表D.2中，见文献^{[28] [29] [30] [31] [33] [43]}。

表D.2 常用聚合物的可能溶剂/抗溶剂组合

聚合物	溶剂 ^a	抗溶剂 ^a
高密度聚乙烯	二甲苯、蔡烷 ^b 、TCB ^b	丙酮、甲醇、乙醚
低密度聚乙烯	甲苯	甲醇（MeOH）、乙腈（ACN）
一般聚丙烯	甲苯	MeOH、ACN
无规聚丙烯	一般碳氢化合物	EA、iPrOH
等规聚丙烯	二甲苯、蔡烷 ^b 、TCB ^b	丙酮、甲醇、乙醚
聚丁二烯	烃类、苯	汽油、醇类、酯类、酮类
聚异戊二烯	苯	汽油、醇类、酯类、酮类

聚酰胺	HFIP、甲酸、DMF、间甲酚	MeOH、ACN
聚氨酯	DMF	甲醇、乙醚
聚酯（PET除外）	甲苯、氯仿、苯	MeOH、EtOH、iPrOH、乙醚
PET	THF、间甲酚、邻氯苯酚	MeOH、丙酮
聚碳酸酯	THF、DCM	MeOH、EtOH、ACN
聚甲基丙烯酸甲酯	甲苯、氯仿、丙酮、THF	MeOH、EtOH、ACN、石油醚
聚氯乙烯	甲苯、THF、DMF	MeOH、EtOH、己烷、ACN
聚偏二氯乙烯	THF、二恶烷、酮、乙酸丁酯	烃类、醇类、酚类
聚乙烯醇	水、甲酰胺	汽油、芳烃、醇类
聚苯乙烯	甲苯、氯仿、环己酮、DCM	MeOH、EtOH、CAN
苯乙烯（ABS）	甲苯、丙酮	MeOH、EtOH、CAN
聚砜	THF	THF-水 梯度级
橡胶	甲苯、氯化烃	MeOH、ACN、酮、酯
纤维素酯	丙酮、酯类	脂肪烃
^a ABS= 聚（丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯）； CAN= 乙腈； AE= 乙酸乙酯； DCM=二氯甲烷； DMF= 二甲基甲酰胺； HFIP= 六氟异丙醇； PET= 聚对苯二甲酸乙二醇酯； TCB=三氯苯； THF=四氢呋喃； MeOH=甲醇； EtOH= 乙醇； iPrOH =异丙醇。 ^b 在高温（> 130°C）下进行。		

除了这个一般性讨论之外，本附件没有提供关于执行溶解和消解的额外见解，因为用于完成溶解或消解的方法因情况而异。

极限浸提的概念见ISO 10993-12: 2012，附录D。极限浸提可建立从医疗器械或材料中移除（浸提）的最大可浸提物的量，从而定义了临床使用/寿命期间可能从器械或材料中释放的可沥滤物量的上限。在许多情况下，极限浸提可实现与消解或溶解相同的结果，但无需使医疗器械溶化。

对于长期植入的医疗器械，建议进行极限浸提。如果使用了加严浸提，那么应该有使用加严浸提的正当性理由。还应该认识到，如果从长期植入医疗器械的极限浸提（或有进行加严浸提的正当性理由）中得到的

总可浸提物超过允许的每日接触量，则可能需要对浸提动力学（例如，以确定最大每日释放量）进行评价（例如，通过对模拟浸提进行一段时间的重复分析），或者如果可能的话，进行可沥滤物研究。当需要解释放动力学时，可以咨询毒理学家来建立支持风险评估所需的特定数据。

如 3.15 中所定义，极限浸提涉及在相关浸提条件下和相关浸提介质下，连续浸提试验物品，并且当在后续的浸提步骤中被浸提物质的量小于在初始浸提步骤中通过重量分析方法（或通过其他方法）检出量的10%时，即实现了极限浸提。对于每个可浸提物，达到所需的10%水平在分析上和实践中都具有挑战性（例如，当10%水平低于方法的定量限（LOQ）时）；因此，可能有必要通过其他替代方法（例如，总峰面积、TOC、非挥发性残留物）建立10%浸提水平。应在有正当性理由的情况下使用此类替代方法。在某些情况下，按照实际数量的连续浸提无法达到10%水平。在这些情况下，分析人员应考虑另一种浸提过程（例如，使用浸提能力更大的浸提介质），以便在合理数量的连续浸提中达到10%水平。即使未达到10%水平，也可以基于连续浸提的量估计生命周期期间接触的量。

另外，在ISO 10993-12: 2012，附录D中描述了一组可在初步实验中使用的浸提介质[甲醇、丙酮、异丙醇 - 己烷（50:50）和己烷]，其目的是优化浸提顺序，并讨论是否需要使用浸提条件和浸提介质（包括上文所述的浸提条件和浸提介质），这些浸提条件和浸提介质不会导致试验物品或浸提化学实体发生化学变化。无论选择何种特定的浸提参数，极限浸提的每个步骤都应使用统一的浸提参数。

在连续极限浸提中，实现各个浸提步骤的方法是多种多样的。聚合物液体浸提技术的发展和跨越了一个世纪，可分为“传统”和“现代”两大类。传统技术，包括索氏浸提、回流沸腾、摇瓶浸提和超声波法，即使是在今天，这些传统技术仍被广泛应用，而且在使用基本实验室设备时或多或少易于实施。由于传统技术已经使用了很长一段时间，因此它们的功能和性能是众所周知的，并且有充分的记录。然而，它们可能具有显著的实际缺点，包括浸提效率低、浸提时间长和使用大量对环境不利的浸提介质。这种缺点在一定程度上可以通过更现代的浸提技术得到解决，包括微波辅助浸提、加压流体浸提和超临界流体浸提，这些技术通常采用仪器手段来增加浸提时的热量和/或压力，或者浸提介质的能力^{[26] [51]}。然而，技术更“现代”的事实并没有使它们更优越。任何“传统”或“现代”技术的使用都应仔细并充分考虑其技术和实际限制，以及与医疗器械临床应用的相关性。

从实际角度来看，当连续浸提中的浸提步骤尽可能少，同时不降解添加剂和成分时，有利于连续提取的进行。

极限浸提能显示试验物品的成分和这些成分的水平。极限浸提处理的是总沥滤意义上的可浸提物和可沥滤物，这意味着极限可浸提物的分布处理的是“所有成分（可浸提物）被全部沥滤的临床使用情况”。尽管此类极限可浸提物分布可能与某些医疗器械的临床使用相关（例如，如前所述的长期植入物），但在许多情况下，医疗器械的临床沥滤并没有实现极限浸提，因此需要一种替代的浸提过程（例如加严和模拟浸提）来产生更合适的可浸提物分布，以便进行毒理学风险评估。此外，在某些情况下（例如可吸收的医疗器械），临床使用可促进成分转化为相关物质（例如降解产物或副产物）的化学转化。如果在浸提研究期间（例如极限浸提/溶解）没有发生相同的转化，那么极限浸提并不能完全准确地表示可能受影响的个体在医疗器械使用期间的化学物质临床接触。在这种情况下，可能需要了解潜在的中间和最终化学产品（包括降解产物），并结合化学表征数据和植入数据来评价产品的安全性。即使在浸提液中未观察到降解物，有关降解过程/产品的知识也应纳入任何相关的毒理学风险评估中。

D.3 进行加严浸提，以估计医疗器械或材料最坏情况下的可浸提物分布

如3.16中所述，可浸提物被定义为使用浸提介质和/或实验室浸提条件从医疗器械或建构材料中释放的物质。然而，很明显，用于建立构造和组成的浸提条件通常比医疗器械的临床使用条件更加极端，因此，在组成研究中显示的可浸提物在器械临床使用条件下不太可能以可沥滤物的形式出现。然而，正

如第5章所讨论的，对医疗器械沥滤的最坏情况评估考虑了所有成分和添加剂全部从医疗器械中完全沥滤的情况。如果对这种最坏情况进行毒理学风险评估，并且可得出结论：与成分和添加剂总量相关的风险为可接受，则评估基本完成，并且医疗器械被认为适合其预期用途，无需进一步的化学试验。

然而，如果毒理学风险评估得出的结论为：由极限浸提得到的最坏情况代表其存在安全问题，那么对医疗器械沥滤特征进行不那么极端、更实际的加严浸提估计是必要且适当的。这种估计是通过使用加严浸提条件获得的，并且有正当性理由证明这些条件在一定程度上更接近于临床使用条件。当然，加严浸提也可用于其他目的，例如处理短期接触和长期接触医疗器械。

加严浸提的目的是产生一个可浸提物分布，这一分布至少与最坏情况下的可沥滤物分布一样完整和复杂。这意味着加严浸提的可浸提物至少包括所有可沥滤物，并且加严浸提的可浸提物水平达到或超过可沥滤物所能达到的最高水平。加严浸提在单次浸提中建立了最高的可浸提物量，这些可浸提物最可能在临床使用期间从医疗器械或材料中作为可沥滤物释放。加严浸提是指在加严浸提条件（在一个或多个维度方面，相对于临床使用条件）完成的浸提。例如，考虑到以下一种或多种情况，可能会执行加严浸提：

- 温度超过临床使用温度（通常称为加速浸提，见 D.4 节）；
- 持续时间超过临床使用持续时间；
- 介质的浸提能力超过协调该医疗器械与可能受影响的个体之间临床接触的溶液的浸提能力；
- 表面积/体积比超过临床使用接触量；
- 通过对短期或长期接触医疗器械进行极限（连续）浸提。

设计加严浸提条件和为该条件提供正当性理由可能是一项具有技术挑战性的工作，应特别注意确保加严条件的科学基础是严格和合理的。虽然某些加严条件对于某些情况可能是恰当和合理的，但它们可能并非普遍适用于所有情况。

如果无法通过试验验证加严浸提，或为其提供正当性理由，则不建议使用加严浸提生成化学信息，来作为毒理学风险评估的基础。

当采用加严浸提时，有必要在设计浸提和解释浸提研究结果时考虑到加严因素。一种解释加严浸提的方法是加严因子（一个数值因子，用来估计加严浸提在多大程度上放大了临床使用条件），尽管也可以设想和使用其他方法。无论采用何种方法，通过严格评估浸提和临床使用条件来确定加严程度，并且可以使用加严程度知识来调整加严浸提的结果，以便对可浸提物进行毒理学风险评估。因此，例如，如果浸提的医疗器械数量比临床使用的数量多一倍，或者器械接触表面积与接触溶液体积比是临床使用的两倍，则在报告可浸提物数据进行毒理学风险评估时，应考虑到这种加严程度。应该注意的是，在很大程度上加严的表面积/溶液体积比可能不会产生按比例加严的可浸提物分布，这使得计算加严程度更具挑战性。此外，任何加严浸提程度的定量都应该考虑到可浸提物的浓度是否已经达到一个基于平衡的平台（即，下沉条件已得到维持）。

由于本标准范围内各类医疗器械数量和使用条件众多，因此在此提供具体指南是不现实的。但是，在建立加严条件时应考虑的要点概述如下。

在建立加严浸提介质和证明该介质的合理性时，需要考虑的维度包括pH值（适用于含水介质）和极性（适用于有机或“类似有机”介质）。考虑到浸提介质pH值，发现pH值仅对于酸性或碱性可浸提物是一个加严的维度（即，中性或非电离可浸提物的浸提在很大程度上不受浸提介质pH值的影响）。对于酸性可浸提物（例如，硬脂酸），通常情况下，pH值高于临床接触溶液的浸提介质将加严浸提。对于碱性可浸提物（例如，二苄胺），通常情况是pH低于临床接触溶液的浸提介质将加严浸提。一个中性可浸提物的积累水平不受pH影响，除非该中性化合物的反应性与pH呈函数关系。

对于中性可浸提物，浸提介质极性可以是一个加严的维度。例如，相对于临床接触溶液，增加浸提介质的醇含量通常会导致一个加严浸提。

使用温度作为加严维度的讨论见 D.4。

加严的浸提条件不应改变可浸提物分布。例如，使用极端温度作为实现加严方式可能导致可浸提物的分解或医疗器械材料的改变（例如，固化、交叉连接或器械聚合物构建材料的降解），玻璃转化温度下的物理状态变化），其中任何一种都可能导致可浸提物分布的改变。

当使用多个维度（例如温度和表面积）加严浸提时，应考虑并证明多个维度的综合效果，尽管这样做在科学上具有挑战性。

当采用极度加严浸提条件时，获得的可浸提物分布可能发生了改变，因此建议将加严程度控制在必要的范围内，尽量减少诸如降解等潜在的复杂影响。基于加严条件使用的背景，提供使用加严浸提条件的正当性理由，确定加严条件对于具体情况来说是否恰当或过度，在加严条件不再合适并且是过度的情况下，很难提供一般性的指南。然而，高度加严的条件可能太过极端，以至于加严条件的可浸提物分布与临床使用条件下的可浸提物分布几乎无相关性。任何加严条件的正当性理由，特别是使用显著加严条件时，应考虑加严浸提在化学或物理上改变试验物品和/或浸提物质的倾向，因为会改变试验物品或浸提物质的浸提是不被允许的。

无论采用何种方法来解释加严条件，在毒理学风险评估中加严条件的使用都应该得到严格证明并形成文件。虽然这种正当性理由可以来自科学的第一原则，但通常情况下，证明加严条件的最明确方法是利用实验数据来对这种加严条件进行验证。

应清楚说明由于浸提过程或浸提液试验而引起的任何加严条件，以促进适当和准确的安全风险评估，并确保恰当考虑了在安全风险评估中的加严条件。

D.4 模拟或加速浸提，以建立临床使用可浸提物分布

加严浸提可以产生实际最坏情况下的医疗器械沥滤评估。如第5章中所述，如果对这种实际最坏情况进行毒理学风险评估，并且可得出结论：与可浸提物有关的风险为可接受，那么评估基本完成，并且医疗器械被认为适合其预期用途，无需进一步的化学试验。

但是，如果毒理学风险评估得出的结论为：实际最坏情况代表其存在风险，那么对医疗器械沥滤特征进行更现实的估计是必要且适当的。这一更现实的估计可通过以下方式获得：使用能密切反映临床使用条件的模拟浸提条件，或使用持续时间比临床使用短的加速浸提条件。

模拟浸提的目的是产生一个与临床病例可沥滤物分布紧密匹配的可浸提物分布。模拟使用浸提建立了实际的可浸提物量，这些可浸提物的量将在医疗器械或材料的临床使用/生命周期期间作为可沥滤物释放出来。在实验室中无法实现临床使用条件的情况下，或者在使用临床条件产生的试验溶液不能用于可沥滤物的分布分析时，会执行模拟浸提。如果可以在实验室中重复临床使用条件，并且如果所得溶液可用于可沥滤物的分布分析，那么进行模拟浸提的价值就会降低，并且建议用实际可沥滤物研究替代模拟浸提。

通过使用模拟临床使用条件的浸提条件（即温度和持续时间）来完成模拟浸提。此外，在适当的情况下，可以使用一种介质（该介质的浸提能力等于协调医疗器械和可能受影响个体之间临床接触的溶液的浸提能力）进行模拟提取。在考虑加严浸提时，有关指定模拟浸提介质的方面已在上文进行了讨论（参见 D.3）。在更具体考虑到这方面的模拟浸提时，考虑到与人体接触的性质和应用部位，可以为某些医疗器械类别提供指南。例如，如果器械的临床应用：

- 如果与血液接触，那么水中的乙醇混合物可以作为合适的模拟介质。如果使用乙醇/水混合物，则应证明能浸提出相对于血液的目标可沥滤物的类似水平（例如，参见参考文献[38]）。如果有正当性理由，可以使用其他模拟介质；
- 如果医疗器械通过水溶液与潜在受影响的个体进行接触，则适当的模拟介质要么是调节并缓冲

至相关 pH 值的生理盐水，要么是组成合理的、适当 pH 调节的盐溶液。如果医疗器械的临床应用涉及接触不同 pH 的多种溶

液（例如，溶液给药装置），则应通过两种模拟介质调节 pH 值范围，一个调节至 pH 值为 2，另一个调节和缓冲至 pH 值为 10（参见参考文献[40]）。如果在临床使用中的溶液 pH 范围小于该范围，则可以使用范围较小的模拟浸提溶液；

- 如果医疗器械通过亲脂性的溶液（例如，脂质乳剂、含有诸如聚山梨酸酯 80 等增溶剂的药品）与潜在受影响的个体进行接触，那么应确定一个适当的模拟介质，并用科学方式加以证明。在许多情况下，乙醇/水混合物中的乙醇与水的比例是合理的，可以作为合适的模拟介质。参考文献[38]包含的信息有助于鉴定和证明某些“类似有机”溶液的这种比例。

已发表有关可用于模拟体液的溶剂信息 [24] [44] [47]。本文件未指定表面接触医疗器械或接触组织/骨骼/牙本质的器械相关的模拟浸提介质。应根据具体情况建立和证明任何模拟溶剂的使用。

其他设计参数通常根据模拟浸提和临床使用条件进行匹配。因此，在模拟浸提中，所使用的表面积/体积比与临床使用期间的比率相同，如果可能的话。例如，对于输注系统，可以使用器械表面积和输注体积。相反，通常情况下，很难证明植入器械的表面积/体积比是合理的，因为很难建立在器械植入期间与器械接触的生理体液体积。此外，连续浸提通常不适用于模拟浸提，但可重复使用或多用途医疗器械例外。

在某些情况下（例如对于长期接触医疗器械），可在加速条件下进行模拟浸提。例如，可在温度超过临床使用温度，并且持续时间可短于临床使用时间的情况下，进行加速浸提。然而，进行加速浸提的方式：加速条件和临床使用条件应使器械经受相同的热暴露（即，相同的热能传递）。另外，在浸提或使用再循环或流动浸提介质期间，可以通过搅动来实现加速；然而，这些方法的加速程度很难量化。

在某些情况下，例如当加速浸提适用于模拟更长接触持续时间和更强的接触侵入性时，可能需要提供关于浸提动力学信息的分析来建立和证明适当的浸提程序。

在考虑加速浸提条件时，加速对短期接触（持续时间小于 24 小时）的情况是没有任何意义的，在这种情况下，在模拟浸提中使用实际临床使用条件。类似的逻辑也适用于 3 天或更短的长期接触持续时间。然而，对于超过 3 天的接触持续时间，以及对于所有长期接触持续时间，可能需要加速以促进适当的浸提。

正如先前讨论的加严浸提的情况一样，加速浸提条件应该是得到充分和严格的证明。虽然某些加速条件在某些情况下可能是合理的，但相同的加速条件或相同的理由可能不适用于其他情况。

关于如何设计加速浸提和证明加速浸提的合理性，以及如何为所有医疗器械及其临床使用条件计算适当和合理的加速因子提供具体指南，超出了本文件的范围和现有科学现状。尽管如此，仔细审查化学文献可能会发现进行此类计算和理由的方法。

在选择加速条件时应谨慎，如果采用加速浸提，则应仔细考虑高温或其他加速条件对浸提动力学的影响，以及可浸提物的特性。适当的加速条件是将浸提持续时间缩短到比临床使用时间更短的值，但不会导致器械本身的化学改性，也不会使得浸提物质的类型和数量发生改变。任何用于建立加速或加严因子的模型或概念都应加以证明并形成文件。

D.5 进行浸提，以将化学表征与生物试验相关联

一般来说，将化学表征与生物试验相关联有两个原因：

- 阐明某一特定生物试验结果的化学原因；
- 建立一种或一组化学物质的生物试验结果。

当将化学表征（很可能是可浸提物分析）与生物学试验相关联时，很明显，最好的情况是在同一浸

提物上进行化学试验和生物试验，因为这样会产生最接近和最严格的相关性。化学和生物学试验的适当浸提方法记录在 ISO 10993-12:2012 中，具体在第 10 条和 附录 C 中。在可能的情况下，用于生成生物学试验浸提液的确切条件也应用于生成用于化学表征的浸提液。对于诸如表面积与体积、浸提时间和浸提持续时间之类的浸提参数，通常更容易实现此建议。然而，当考虑浸提介质时可能更难以遵循该建议。如 ISO 10993-12:2012, C.7 中所述，“选择作为浸提介质（用于生物试验）的介质应适合用于特定的生物试验系统”。虽然此类建议肯定有助于生物试验，但在某些情况下它会使化学试验混淆，因为适合生物试验的浸提介质可能不适合进行化学试验。在这种情况下，应找到一种替代浸提介质以促进化学试验，或者应该操纵用于生物试验的浸提液以使其在分析上可行。如果使用替代浸提介质，这种替代浸提介质除了具有分析可行性之外，最好具有与用于生物学试验的浸提介质类似的浸提特性。如果使用浸提液的化学操作（例如衍生化），则应注意避免一种或多种可浸提物的化学变化。

ISO 10993-12: 2012,10.3.5建立了适用于生物试验的浸提介质，包括：

- 极性浸提介质如水、生理盐水、无血清培养基；
- 非极性浸提介质，如新鲜精制植物油；
- 其他浸提介质，如乙醇/水、乙醇/盐水、聚乙二醇 400（稀释至生理渗透压）、二甲基亚砜和含有血清的培养基。

这些浸提介质中有几种易于进行化学试验，因此当需要生物和化学试验之间的相关性时，应同时用于生物和化学试验。此类浸提介质可包括水、生理盐水、乙醇/水、乙醇/盐水和二甲基亚砜。

从化学表征的角度来看，之前列出的其他浸提介质可能具有或不具有分析可行性。如果能够从化学角度确定这种浸提介质在分析上是可行的，那么应该使用相同的介质进行生物和化学试验。如果介质在分析上不可行，则应使用替代介质进行化学试验。

由于使用替代介质的目的是为了便于发现与生物试验结果息息相关的化学试剂，那么实现这一目标的任何替代介质都是适当的替代溶剂。可用于化学试验、且满足近似浸提能力和便于分析试验双重要求的潜在替代浸提介质，见 表D.3。尽管使用这些替代介质并不能确保化学研究成功，但它们是此类研究的良好起点，并且它们的使用通常会产生预期的积极结果。应该为所选的替代浸提介质提供正当性理由。正当性理由应包括生物试验，以确认指定的化学物质实际上导致了生物试验的失败。也可以用文献中的信息确认因果关系。

值得注意的是，这些替代介质建议仅适用于将生物和化学试验结果相关联这一目的，并不一定是为进行毒理学风险评估而生成可浸提物分布这一更广泛目的而制定。由于替代介质的适当性可能因情况而有所不同，如果替代介质符合上述两项标准，即他们适合于预期的化学试验，并且它们的溶剂化性质已被证实与替代物将取代的浸提介质性质相似，则可以使用除上述建议以外的替代介质。

表D.3 用于关联化学与生物试验的潜在替代浸提介质

用于生物学试验的浸提介质	用于化学试验的潜在替代浸提介质
水 ^f	水
生理盐水 ^f	生理盐水
乙醇/水 ^f	乙醇/水
乙醇/盐水 ^f	乙醇/盐水
二甲基亚砜 ^f	二甲基亚砜
不含血清的培养基	1/9 (v/v) 乙醇/盐水 ^a
植物油	1/1 (v/v) 乙醇/水（参考文献[25]）
聚乙二醇400 ^e	1/3 (v/v) 乙醇/水（参考文献[38]）

含血清的培养基	2/3 (v/v) 乙醇/盐水 (参考文献[38])
^a 一般来说,培养基包含大多数细菌生长所需的所有元素,包括:碳源(如葡萄糖)、水、各种盐以及氨基酸和氮源(如牛肉浸膏、酵母浸膏)。为了考虑培养基的盐含量,在替代介质中使用了盐水。为了考虑培养基的有机特性,在替代介质中使用 10%的乙醇(按体积计) ^b 该建议基于指定且广泛用于食品包装的替代浸提介质。这种替代浸提介质(1/1 乙醇/水)对于大多数聚合物都是可接受的;但是,对于符合 21 CFR 177.1520 的聚烯烃和符合 21 CFR 177.1350 的乙烯-醋酸乙烯酯共聚物,应考虑使用 95%乙醇或无水乙醇的替代浸提介质。 ^c 已发表的研究指出,“乙二醇(如聚乙二醇和丙二醇)是弱增溶剂,可用含 25%乙醇或更少乙醇的乙醇/水混合物模拟”。因此,推荐 1/3 的乙醇/水混合物作为聚乙二醇 400 的合适模拟介质。 ^d 根据已发表的研究,40%(按体积计)的乙醇/水混合物被认为是血液和血液相关物质(包括血清)的合适替代物。因此,替代介质(乙醇)的 40%(按体积计)部分用于表示血清。 ^e 及其相关的含水混合物。 ^f 这些介质有利于分析,并且可以很容易筛选出可浸提物。因此,不保证使用替代介质。 注1:需要着重强调的是,表 D.3 中提供的浸提介质示例仅完全是为了将生物和化学试验的结果相关联。这些示例并不意味着其适用于选择和证明为可浸提物或可沥滤物分析目的而使用的浸提介质,尽管在某些情况下,这些介质可能适用于那些目的。此外,应注意,虽然这些介质可适用于大量医疗器械,但是没有一种沥滤介质可适用于每个医疗器械和每种临床使用环境。因此,应根据具体情况对这些或任何其他介质的使用进行评估并加以证明。 注2:此处包含介质并不能完全证明其用于化学 - 生物比较中的合理性。	

ISO 10993-12: 2012, 10.3.5, 注1规定,“如果已知浸提介质对材料和生物系统的影响,则也可以使用其他适合医疗器械性质和使用的浸提介质或危险识别的方法(用于生物试验)。如果这些其他浸提介质都适用于生物和化学试验,那么应该使用这些介质进行生物和化学试验。如果这些其他浸提介质不适合进行化学试验,则应确定替代介质并证明其合理性。

鉴于生物与化学试验的灵敏度可能存在差异,可能需要调整其他浸提条件,例如浸提的表面积与浸提溶液的体积比,以便产生有用的相关性。

附录 E

(资料性附录)

分析评价阈值(AET)的计算和应用

E.1 讨论

筛选浸提物质中浸提液的分析方法应具备以下四项功能：

- a) 他们应该检测出可浸提物；
- a) 它们应该区分可浸提物，以便每个可浸提物能提供唯一的响应；
- b) 他们应该提供可以阐明可浸提物特性的信息；
- c) 他们应该提供可以建立可浸提物浓度的信息。

考虑到用于筛选有机可浸提物浸提液的色谱方法，比起他们用于准确定性和准确定量可浸提物来说，这些方法能更好的检测浸提物。

当检测到可浸提物时，有必要考虑可浸提物作为可沥滤物具有的安全影响。但是，如果无法建立可浸提物的特性，则无法对该可浸提物进行如ISO 10993-17所述的毒理学风险评估。此外，如果可浸提物的定量不准确，任何毒理学风险评估的结果都可能是不正确的。

本附录的目的是处理可浸提物筛选定量方面的问题，特别是考虑到AET的问题。

诸如毒理学关注阈值(TTC)之类的阈值建立了可沥滤物(和其他潜在有毒杂质)的剂量，低于该剂量时，无论该物质的特性如何，都不足以引起毒性。值得注意的是，一些高毒性物质(即，关注组群)被排除在TTC方法之外，并且应该在应用AET之前排除它们的存在(参见ISO 10993-17)。任何与特定医疗器械有关的特定目标分析物也应独立于AET进行单独评估。

低于TTC水平的可沥滤物被认为是适当安全的，不需要额外的评估(定性和定量)。实质上，这些阈值(例如，TTC)与处理分析方法不确定度的适当因子相结合，成为鉴定阈值，因为应鉴定高于和等于阈值剂量的物质，以便对其进行安全评估，而低于阈值剂量的物质则被认为具有可接受的低毒理学安全风险，无需进行鉴定。

在可浸提物被用于反映最坏情况的医疗器械可沥滤物的释放时，阈值概念可应用于可浸提物。

阈值概念的应用要求将基于剂量的阈值(TTC)转换为基于浓度的阈值(AET)，因为这种转换将促进基于浸提液中可浸提物的浓度的可浸提物评估决策。

这种分析阈值被称为AET。根据定义，AET为可浸提物或可沥滤物的毒理学风险评估建立了一个阈值。浓度高于AET的可浸提物应作为其毒理学风险评估的先决条件进行定性和定量，因为可浸提物很有可能具有毒性。另一方面，浓度低于AET的可浸提物不需要为进行毒理学风险评估而进行定性和定量操作。

虽然已建立个别金属的偏微分方程^[19]，但适用于所有金属的DBT尚未建立。因此，实际上，AET仅适用于有机可浸提物或可沥滤物。

AET与经常见分析限(例如检出限(LOD)和定量限(LOQ))之间的关系，如下所示。由于AET是一个阈值，要求对与分析响应息息相关的化合物进行定性和定量，很明显，在定性其源化合物之前，分析响应应在高于分析噪声(检测到的)时可识别到。因此，AET应大于或等于检出限(LOD)，因为低于LOD的AET表明，该分析方法不能在低于相关化合物的必要浓度水平时产生分析响应。尽管在筛选过程中检测到的化合物的LOD可能无法确定，但可以使用一个或多个相关替代或内部标准的LOD来表示该方法适用于所有化合物的LOD。同样明显的是，如果分析试验的目的之一是定量，那么AET应高

于或等于LOQ。然而，应理解，在筛选中获得的半定量浓度估计不能满足LOQ中固有的严格准确度和精确度预期，因此，当AET低于严格确定的LOQ时，筛选研究可能会提供浓度估计。低于方法建立的LOQ的浓度估计值对支持有效的毒理学风险评估来说，可能不够准确。最后，观察到AET也是一个鉴定阈值，并且鉴定过程要求响应包含比定量过程更复杂和/或更进一步的信息（即，通常可以在低于鉴定所需浓度的浓度下完成定量）。在这种情况下，AET可能高于LOQ，但仍无法确保对处于AET的样品中存在的分析物进行鉴定。

E.2 AET的计算

从基于剂量的阈值（例如，TTC）到基于浓度的阈值（AET）的转换要求输入包括：

- 医疗器械临床使用的频率和持续时间；
- 用于生产可浸提物分布的各种浸提条件；
- 分析方法的不确定度。

医疗器械临床使用的持续时间可以决定用于剂量阈值的实际值（例如基于持续时间的分级TTC）^[18]，而临床使用的频率则可确定临床接触的程度。以 $\mu\text{g/ml}$ 为单位的AET的计算公式如公式（E.1）所示：

$$\text{AET} = \frac{\text{DBT} \times \frac{\text{A}}{\text{BC}}}{\text{UF}} \quad (\text{E.1})$$

式中

A——为了生成浸提液而浸提的医疗器械的数量；

B——浸提液的体积（单位：ml）；

C——医疗器械的临床接触量（用户在正常临床实践中，一天内接触到的器械数量）；

DBT——基于剂量的阈值（例如，TTC或SCT），单位为 $\mu\text{g}/\text{天}$ ；

注：在选择可支持风险评估的特定阈值时，应咨询毒理学家；

UF——一个不确定因子，用来解释用于估算浸提液中可浸提物浓度筛选方法的分析不确定度。有关如何确定分配给UF适当值的讨论，请参阅E.3。

在分析浓度计算期间应考虑浸提液处理（例如，任何稀释或浓缩步骤）并相应地调整AET值的计算。

在E.4中提供了几个AET确定的例子，以说明各种设置中的过程。这些示例使用为了说明目的而选择的各种输入的值（例如，UF），这个选择并不意味着所使用的确切值应该在所有情况下单方面应用。

注：将公式（E.1）应用于长期植入物可能需要了解并考虑感兴趣成分的释放动力学。

E.3 不确定因子（UF）的确定

可浸提物分析中的定量可通过各种方法实现，这些方法在估计和报告浓度的确定性程度上有所不同。根据所采用的定量策略，不确定度可能会有很大差异。例如，在某些情况下，定量可能涉及使用内部标准对所有相关分析物的响应进行标准化，并根据简化的假设（即所有的分析物之间和对于内部标准的响应都是相似的）估算每种分析物的浓度。根据这一简化假设的有效性，由此得到的浓度估计值具有

很大的不确定度和准确度。

如果简化假设是正确的，且响应因子是恒定的，那么所有分析物的最终浓度估计值将是非常准确的。如果简化假设是错误的，且响应因子变化很大，那么分析物的最终浓度估计值将具有不同的准确度。

在其他情况下，不确定度可能很低。例如，如果通过使用合格分析方法中使用的真实标准来实现定量，则从合格分析物中获得的浓度估计值将是高度准确的。考虑通过内部标准进行定量，如果前面提到的简化假设是正确的，且响应因子是恒定的，那么所有分析物的最终浓度估计值对于毒理学风险评估也是足够准确的。

其他定量策略可以产生浓度估计值，其不确定度介于这两个极端之间；与使用内部标准的响应因子相比，不确定度较低，但与使用真实参考标准生成的校准曲线相比，不确定度较高。例如，可获得可浸提物的相对响应因子，其中，相对响应因子是在可浸提物和内标物浓度相同的情况下，可浸提物与内标物的响应比率。在定量中使用相对响应因子基本上解释了响应因子之间（可浸提物与内部标准）的差异。

由于认识到在可浸提物研究中获得的浓度估计值的准确度和不确定度可能不同，因此在计算AET时增加了不确定因子（UF），以解释由于可变的准确度而产生的分析不确定度。使用UF与根据估计的AET计算最终AET的原则相同（例如参见参考文献[45]）。

如果已知分析不确定度很低，为可接受，则UF值为1是合理的。这些情况的示例是在目标可浸提物的合格方法中，在预期的可浸提物和应用的内标物之间具有可比较的响应因子的方法。否则，不确定因子的值基于对应用了AET的分析方法的评估。例如，已提出UF值为2^{[39][45]}，在某些情况下可适用于通过GC-FID或GC-MS对半挥发性可浸提物进行浸提液筛选，因为不管是哪种可浸提物，他们的分析性FID或MS响应因子在某种程度上是一致的。另外，用于可浸提物筛选的其他分析方法的响应因子，例如HPLC-UV和HPLC-MS（通常应用于非挥发性可浸提物），可能会更高，因为采用这种方法，可浸提物之间的响应因子经常存在较大差异。目前，对于这些方法的UF特定值，还没有一个通用的指南建议。

确定和证明某一特定UF的统计方法是对所考虑的分析方法特有的响应因子数据库，以及该方法适用的可浸提物的总数进行统计分析。其中一种可能的方法，UF的值将与响应因子的相对标准偏差相关联，如公式（E.2）所示：

$$\text{平均值}/[1-(t \times \text{std})] \quad (\text{E.2})$$

式中

平均值——参考数据库的平均响应因子；

t——期望的置信度；

Std——响应因子数据库中的标准偏差。

对常态分布数据应用常用统计量， $t = 1$ 表示 68% 的置信度， $t = 1.65$ 表示 90% 的置信度， $t = 2$ 表示 95% 的置信度， $t = 3$ 表示 99.7% 置信度。注，当平均响应因子为 1 且 $t = 1$ 时，公式（E.2）简化为 PQRI 和 Jordi 提出的公式（参见参考文献[41]和[46]）。这些观点有两个含义。首先，如果平均响应因子不是 1，那么最佳做法是选择一个使其成为 1 的内部标准。这种方法可以最大限度地减少分析过程中这一部分的潜在偏差。其次，使用 $t = 1$ 是一个合理的选择，原因如下：1) 与以前发表的方法一致^{[41][46]}；2) 实际上提供了 95% 的置信水平，因为兴趣分布是单尾的（即，在置信区间之外的总体中，只有低于 AET 的一半是安全隐患）。

当响应因子相对于平均响应因子的变化较大时（例如， $\text{std} = 0.9 \times \text{平均值}$ ），响应因子的变化过大，导致虽然可以计算 UF，但其科学有效性会受到质疑。例如，虽然可以计算出 $\text{UF} > 10$ ，但 UF 高达 10（或更大）的事实表明，所使用的定量方法本质上是不准确的，因此可能不适合用于毒理学安全风险评

估。在这种情况下，不应建立调整后的 AET，也不应将 AET 的概念应用于该方法。

在 $t \times \text{std} > 1$ 的情况下，不能计算 UF，因为结果不是无穷大就是负数。显然，在响应因子中具有如此之大变化的分析方法不适用于毒理学安全风险评估。

无论如何，不确定因子的使用，以及所使用的不确定因子的值应始终是合理的。在无法确定可浸提物之间响应因子的变化或者确定变化很大的一些情况下，UF 的值太大（例如，UF 值为 10 或更大），使得 AET 变得很低，以至于 AET 概念几乎没有实际价值（例如，分析方法的 LOD 或 LOQ 大于 AET）。在这种情况下，使用 AET 是不合理的，因此不应该使用 AET。在这种情况下，对于通过筛选分析获得的所有观察到的分析响应相关的化合物，有必要对所有这些化合物进行定性和定量。

E.4 AET确定示例

示例1:

一种短期接触医疗器械（例如球囊导管），其中临床使用的是单个器械，并且在不到 1 天内完成治疗。在浸提研究中，在 9,0ml 浸提介质中浸提单个器械。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。采用 GC-FID 作为分析方法；因此，不确定因子为 2 被认为是合适的。在这种情况下，DBT 的值被设置为 ICH M7 TTC，用于潜在的诱变杂质^[18]， $\text{DBT} = \text{TTC} = 120\mu\text{g}/\text{天}$ （治疗持续时间 24 小时）。

——A = 1 器械

——B = 9,0 ml

——C = 1 器械/天

——UF = 2

并且通过应用 公式 (E.1) 计算 AET：

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL}) = \{120 \mu\text{g}/\text{天} \times [1 \text{ 器械} / (1 \text{ 器械}/\text{天} \times 9,0 \text{ ml})]\} \div 2$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{mL}) = 6.6 \mu\text{g}/\text{ml}$$

示例2:

在 7 天内完成治疗中使用的一个医疗器械。在治疗的每一天，需要 2 个器械。在浸提研究中，在 100ml 浸提介质中浸提 4 个器械。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。该分析方法得到响应因子数据库的支持，该数据库确定响应因子在可浸提物之间的一致程度是可接受的。在这种情况下，

—— $\text{DBT} = \text{TTC} = 120\mu\text{g}/\text{d}$ (M7 潜在诱变杂质评估，治疗持续时间 ≤ 1 个月)，

——A = 4 个医疗器械，

——B = 100 ml，

——C = 2 个医疗器械/天，

——UF = 1。

并且通过应用 公式 (E.1) 计算 AET：

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = \{120 \mu\text{g}/\text{天} \times [4 \text{ 器械} / (2 \text{ 器械}/\text{天} \times 100 \text{ ml})]\} \div 1$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = 2.4 \mu\text{g}/\text{ml}$$

示例3:

一个永久植入的医疗器械（例如，心血管支架），并只使用单个器械。对于永久性植入物的情况，要求进行极限浸提研究。在浸提研究中，在 33.3ml 的浸提介质中浸提 20 个器械。极限浸提在 2 个连续浸提液中完成，意味着第二浸提液中存在可浸提物水平低于第一浸提液中存在水平的 10%。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。该分析方法具有响应因子数据库，该数据库确定响应因子的 RSD%（相对标准偏差）为 25%，表明 UF 值为 2 是合适的。

在这种情况下，关键问题是建立适当的 DBT。由于该器械为永久性植入物，最可能的沥滤场景是，

在器械/患者接触期间，医疗器械中存在的所有可浸提物都从器械中沥滤出。这就是在永久性植入物的适当浸提研究中需进行极限浸提的原因。考虑到潜在的诱变可浸提物，无论沥滤动力学如何，DBT 为 120µg/天都是合适的，如下所示。

一种诱变物质，在极限浸提后水平显示出 120µg/天的水平，对应于上述示例中基于单个器械的 120µg/器械。

- 如果在 1 天内沥滤出 120µg/器械，则沥滤量等于 120µg/天，即每个 ICH M7 此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 31 天（1 个月）内沥滤出 120µg/器械，则沥滤量为 $120/31 = 3.9\mu\text{g}/\text{天}$ ，低于 20µg/天，即每个 ICH M7 此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 365 天（1 年）内沥滤出 120µg/器械，则沥滤量为 $120/365 = 0.33\mu\text{g}/\text{天}$ ，低于 10µg/天，即每个 ICH M7 此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 3650 天（10 年）内沥滤出 120µg/器械，则沥滤量为 $120/3650 = 0.033\mu\text{g}/\text{天}$ ，低于 1.5µg/天，即每个 ICH M7 的此持续时间类别的 TTC。

注：20天/天，持续31天，等于接触620微克，10微克/天，持续365天，等于接触3,650微克，1,5 µg/天，持续3650天，等于接触5,475微克。因此，这些理论上的极端方法都不那么保守。

在这种情况下，AET 的计算过程如下：

- $\text{DBT} = \text{TTC} = 120\mu\text{g}/\text{天}$ （但是，注意，该 DBT“分布到”两个浸提步骤中。因此，每个浸提步骤的 DBT 为 $120\mu\text{g}/\text{天} \div 2 \text{ 浸提液} = 60\mu\text{g}/\text{天}$ ） $A = 20 \text{ 个医疗器械}$ ，
- $B = 33.3 \text{ ml}$ ，
- $C = 1 \text{ 个医疗器械}/\text{天}$ ，
- $UF = 2$ 。

并且通过应用 公式（E.1） 计算 AET：

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = \{60 \mu\text{g}/\text{天} \times [20 \text{ 个器械}/ (1 \text{ 个器械}/\text{天} \times 33.3 \text{ ml})]\} \div 2$$

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = 18 \mu\text{g}/\text{ml}$$

因为对该器械进行了极限浸提，以筛选患者可能接触的有毒化学物质，所以应用 1.5µg/天，并且不进行修改是最保守的方法，以便定性/定量器械中/器械上存在的所有有毒化学物质，并评估毒理学风险。在这种高度保守的方法中，预期 DBT 变为 1.5µg/d 的 TTC，并且 AET 的计算如下：

- $\text{DBT} = \text{TTC} = 1.5\mu\text{g}/\text{天}$ （但是，要注意，该 DBT“分布到”两个浸提步骤中。
- 因此，每个浸提步骤的 DBT 为 $1.5\mu\text{g}/\text{天} \div 2 \text{ 浸提液} = 0.75\mu\text{g}/\text{天}$ ），
- $A = 20 \text{ 个医疗器械}$ ，
- $B = 33.3 \text{ ml}$ ，
- $C = 1 \text{ 个医疗器械}/\text{天}$ ，
- $UF = 2$ 。

并且通过应用 公式（E.1） 计算 AET：

$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = \{0.75 \mu\text{g}/\text{天} \times [20 \text{ 个器械}/ (1 \text{ 个器械}/\text{天} \times 33.3 \text{ ml})]\} \div 2$$

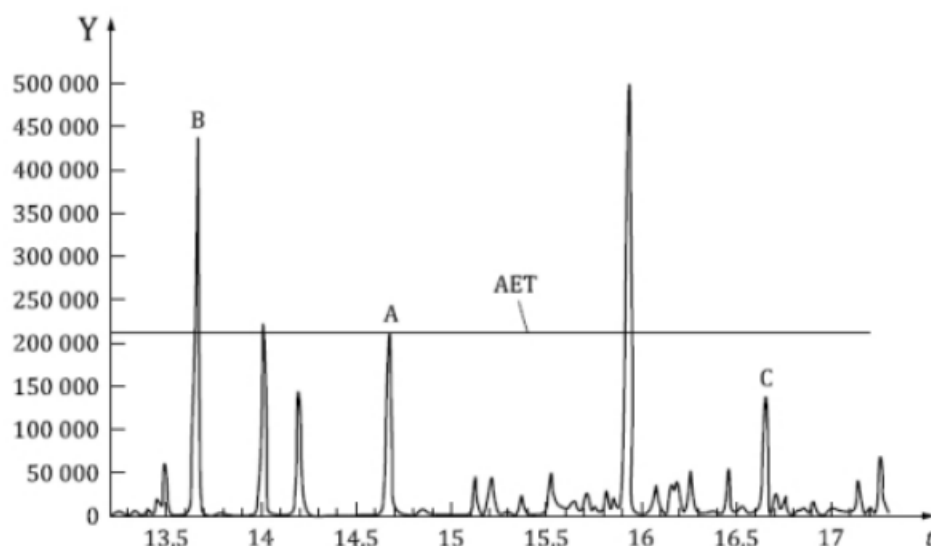
$$\text{AET } (\mu\text{g}/\text{ml}) = 0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$$

注：建立可沥滤物实际释放动力学的数据是确定适当保守的DBT的必要输入。如果可沥滤物的实际释放动力学确定，可浸提物的接触时间少于10年，那么动力学数据可能支持更高的DBT值（参见ISO/TS 21726）。

E.5 AET的使用

将 DBT 转换为 AET 使分析化学家能够解决是否需要定性和定量特定可浸提物的问题。但是，分析

方法不能直接产生浓度，而是以应转换为浓度的单位产生响应。例如，一个样品色谱分析的输出是一个色谱图，其中可浸提物在色谱图中以峰的形式出现（参见图 E.1）。在这种情况下，A 峰对应于试验样品中浓度等于 AET 的分析物。因此，可以使用 A 的顶点作为参考点，在色谱图上绘制一条水平的 AET 线。响应高于这条线的峰（例如，B 峰）在样品中以高于 AET 的水平存在，并且应对导致形成 B 峰的物质进行鉴定并报告，以用于毒理学风险评估。响应低于该线的峰（例如，C 峰）在样品中以低于 AET 的水平存在，并且不需要对其进行鉴定，以用于毒理学风险评估。



AET 在色谱分析中的应用

尽管图 E.1 说明了 AET 在峰高方面的应用，但峰面积也可用于比较各个可浸提物峰与 AET，并且可能更合适。此外，尽管这一示例和说明具体涉及色谱分析，但 AET 的概念广泛适用于许多分析技术。

E.6 AET的排除：关注组群

“关注组群”一词已应用于那些具有如此高效力的结构基团的化合物组，其摄入量甚至低于毒理学关注阈值（TTC），并将与潜在的重大患者安全风险相关，包括但是不一定限于，致癌风险。包含关注组群的化合物类别

见在 ISO/TS 21726。一些着色剂也有可能引起关注，应考虑将其排除在 AET 之外。另见参考文献 [42] 和 ISO 10993-17。

先前建立的惯例（即：不管其性质如何，低于 AET 的可浸提物都被认为在毒理学上是安全的）显然不适用于关注组群，因为根据定义，即使浓度低于 AET，组群也可能构成风险。由于 AET 既是鉴定阈值，也是定量阈值，所以关注组群存在分析困境，因为不可能知道浓度低于 AET 的化合物是否来自一个关注组群，除非该化合物的分子结构能够得到足够详细的定性，以便进行毒理学风险评估。虽然有几种方法可以协调 AET 与潜在的关注组群，但有些方法并不实用。例如，基于可能存在可浸提物的可能性而拒绝 AET 概念，很可能是对相对低概率环境的过度保守响应。相反，需决定是接受关注组群的低风险并将 AET 应用于所有分析响应，还是进行试验（试验目的是确定是否可能存在来自一个关注组群的一种或多种物质）。为促进决策过程，建议采用以下方法。

——当有实验证据或成分原因怀疑是否可能存在一个关注组群时，应通过信息收集和形成适当文件

记录确定通常缺乏的关注组群，或者应筛选浸提液，从关注组群中筛选出目标潜在物质。在没有关注组群的情况下，**AET** 可以应用于所有的分析响应。如果存在关注组群，那么 **AET** 只能应用于那些不归因于关注组群的分析响应。应根据组群物质的浓度及其毒理学安全数据，应对可归因于组群物质的分析响应进行安全性评估。

当没有实验证据或成分原因表明可能存在组群物质时，可以得出结论，不太可能存在关注组群，并且**AET**可以应用于所有分析响应。

附录 F (资料性附录)

用于可浸提物/可沥滤物分析方法的鉴定

对一种分析方法进行鉴定，以确定其适合其预期目的（3.28）。在可浸提物/可沥滤物研究中，分析方法有两个目的：筛选未指定分析物的样品和试验特定（目标）分析物的样品。由于这些目的截然不同，因此有理由怀疑它们的鉴定会有所不同

分析方法的鉴定记录在鉴定方案中，该方案确定了以下内容：

- 相关鉴定参数；
- 用于评估鉴定参数的实验方法；
- 每个参数的性能预期。

与筛选方法特别相关的鉴定参数包括：

- 灵敏度，因为预计方法的定量限（LOQ）小于或等于报告阈值（注：有关这一预计的更详细讨论，见附件 E）；

注1：在报告阈值非常低的情况下，可能无法实现小于或等于报告阈值的 LOQ。在这种情况下，应使用最低可合理获得的 LOQ，并应报告高于此 LOQ 的所有分析物。如果 LOQ 高于 AET，则应对此进行解释，并提供正当性理由。

- 特异性，即在样品中存在其他可预期成分的情况下，能够明确评估分析物的能力；
- 准确度，指产生与真实值相当的响应的能力（例如，加标浸提液中的测量浓度与加标量相当）。筛选试验的准确度通常是使用代表可浸提物的替代物质来完成的；
- 精确度，指对相同浸提液或含有可浸提物或可沥滤物的标准溶液进行重复分析的变化；
- 动态范围，指响应和产生该响应的分析物浓度之间的浓度范围，可通过一个简单的数学函数联系起来。通过分析不同浓度的替代物或标准溶液可确定动态范围。

注2：该参数的目标可以通过确定 LOQ 和系统适用性结果来实现。

注3：如果感兴趣的分析物明显超出范围，可能需要稀释。

与目标方法特别相关的鉴定参数包括：

- 灵敏度，在方法的范围包括或接近 LOQ 的情况下相关；
- 特异性，如筛选方法所述；
- 准确度，如筛选方法所述；然而，与筛选测试相反，目标的准确度是通过针对的实际物质来实现的；

注4：加标样品有助于确定回收率。

- 精确度，如筛选方法所述；
- 动态范围，指响应和产生该响应的分析物浓度之间的浓度范围，可通过一个简单的数学函数联系起来。通过分析不同浓度的标准溶液可以确定动态范围；
- 拟合优度，指一个简单的数学函数能够表达标准中分析物浓度与分析标准时获得的方法响应之间的关系的程度。尽管期望的数学函数通常是线性函数，但是如果能够满足拟合优度的接受标准，则可以使用简单的非线性函数。

鉴定方法是否适用与筛选和目标方法相关。

其他性能参数可以包含在鉴定中，由使用该方法的用戶自行决定，并提供有适当理由。这些其他参数可包括：稳健性、效率（用于色谱分离，这可能包括分辨率）、基质效应、样品和标准稳定性。

鉴于其目的和功能不同，即使合格标准通常相同，筛选或目标方法的鉴定程序也会有所不同。例如，虽然对筛选和目标方法的准确度进行了鉴定，但鉴定活动的性质是不同的。虽然在针对感兴趣的分析物的目标方法中确定了准确度，但是在筛选方法中，通过考虑一组替代分析物确定了一般性准确度。另外，由于筛选方法提供浓度估计，因此准确度的接受标准不如目标分析中准确度的接受标准严格，其中计算的浓度预期是高度定量的。

相同的概念适用于精确度，因为通常认为目标方法的精确度期望比筛选方法的精确度期望更严格。

特异性在筛选方法中是重要的，因为如果与可浸提物相关的色谱峰仅由可浸提物产生，则促进单个可浸提物的鉴定。在目标方法中，目标化合物的特异性（意味着目标化合物的色谱峰是纯的）对于提供所需的准确度和精确度是必要的。因为在实施该方法之前确定了目标物质，所以可以预先确定特异性。然而，由于不可能预先确定在筛选中可能发现的分析物，因此通常在使用时确定筛选方法的特异性。因此，可以在筛选与目标中测量和判断特异性，并有很大不同。

在下列情况下，认为方法是合格的（即适合其预期用途）：

- 已确定该方法能够定期满足鉴定方案中包含的性能预期；和
- 已确定了适当的系统适用性。

除了具有记录的性能能力外，合格的分析方法还应具有其他控制，可能包括但不限于：

- 以受控于文件变更系统控制的标准操作程序（SOP）形式记录方法；
- 经批准和指定的范围，在方法的 SOP 中捕获；
- 对该方法进行详细的科学描述和证明其适当性，确定其针对预期用途的适用性；
- 要求合格方法由经适当和受过培训的合格人员实施；
- 要求合格方法在已校准/合格仪器上实施。

具体考虑系统适用性，确定系统适用性是一个对使用时间的评估，涉及方法的三个性能方面：

- a) 该方法已正确建立和实施，
- b) 所设置的方法能够在其鉴定期间所达到的同一水平执行，并且
- c) 该方法在整个使用过程中的表现为可接受。

系统适用性评估应侧重于最低数量的性能特征，这些单个和综合性能特征证明了这三个性能标准已经实现。要评估的系统适用性参数及其相关的接受标准应该足够严格，以确保该方法生成的数据的质量为可接受，但又不能严格到经常拒绝潜在可接受的分析运行。正确收集和统计评价系统适用性数据可以为即将发生的方法失效提供诊断证据。

有关设计和实施方法鉴定过程时的有用信息，见参考文献[23]。有关一定程度的方法鉴定信息的报告，见附件G。

附录 G

(资料性附录)

分析方法和化学数据的详细信息报告

G.1 总则

第7章 就应报告的化学和成分信息类型提供了一般指南，便于在毒理学风险评估中使用这些信息。用户应认识到，对分析方法和化学数据的监管审查，可能需要更多的详细信息。这些信息包括：

G.2 报告分析数据，以便进行毒理学风险评估（列项无引导语）

- 记录生成的定性数据（例如，可浸提物的定性）；
- 记录生成的定量数据（例如，可浸提物的浓度，包括对定量方法的讨论，并提供定量数据的分类作为估计定量分析（3.31），半定量分析（3.32）或定量分析（3.33））；
- 报告阈值及其与毒理学风险评估的相关性（例如，安全阈值）的讨论和合理性；
- 高于报告阈值的化合物列表。这样一个列表可以以表格形式提供，表格应包含化学化合物，包括其质量、建议的结构、化学式、IUPAC 化学名称、常用化学名称和缩写，CAS 登记号，它们的定性状态（例如，以确认的、自信的、试验性的、推测性的）及其在相关样品中的测量水平。其他信息，如化学结构，可在文件中提供。当发现多个候选鉴定时（例如，在试验性鉴定中经常报告的一类化合物），应全部报告；
- 有关器械临床使用的信息，当与化学数据结合使用时，可以以适当的单位（例如， μg /医疗器械）计算最坏情况的药物量，可以很容易地用于毒理学风险评估（确定人类日常接触）；
- 说明分析数据和/或便于数据审查和/或解释的适当图形、图表等（例如，标记的色谱图、迁移曲线等）；
- 处理关于关注组群的方法和理由（见 E.5）。
- 请注意，分析数据的报告应有助于计算所报告化学物质的估计临床接触量，因为这是毒理学风险评估的一个重要方面。分析报告本身不必包含这些估计的接触量。

虽然上述信息足以进行毒理学风险评估，但通常不足以充分说明和证明用于执行特定研究以产生特定数据和信息的实验和分析方法的合理性。该关键信息用于确定实验设计的有效性、分析方法的适用性，以及在监管审查期间为达到其预期目的而采用的具体分析方法的适用性。因此，报告应包括以下一些信息，以提供关于实验设计、实验方式和实验方法的适当背景。

G.3 试验物品制备（浸提）的详细信息

- 对试验物品，以及移除的部件（如适用）的适当和完整描述，包括相关的处理细节（例如，灭菌、冲洗等）；
- 浸提方法，并提供正当性理由（如回流、密封容器等）；
- 浸提介质列表，并提供正当性理由；
- 浸提介质/样品比例（例如，浸提的表面积与浸提溶液体积比）；
- 浸提时间和温度；

- 浸提循环数量（例如单次 vs 极限）；
- 确定何时达到极限浸提终点的方法（视情况而定）；
- 描述浸提后介质或试验物品（例如，医疗器械）的变化，包括物理状态、外观、颜色、透明度或颗粒的存在；
- 如果浸提液中存在颗粒，则说明他们如何处理颗粒，包括（如果进行的话）在分析之前将颗粒与浸提液分离的方法，以及颗粒进行化学表征的方法。

G.4 浸提液制备，以进行分析

- 任何稀释、浓缩和其他重要处理步骤（例如，介质交换）的说明；
- 所有重要处理步骤的正当性理由；
- 所进行的任何样品过滤/颗粒分离的说明；
- 如果在分析之前存储，则说明浸提液的存储条件和持续时间。

G.5 试验制备浸提液的分析方法说明（包括所有适用的分析方法）

- 选择的正当性理由；
- 相关操作条件（例如，色谱流动相、方法、流速、梯度运行时间、柱温）；
- 分析柱：使用的尺寸和固定相；
- 分析仪器制造商、型号、主要部件；
- 对于使用质谱检测的方法：
 - 电离技术（APCI、ESI），
 - 极性模式（正、负），
 - 质量范围（或 ICP-MS 数据的特定质量分析），
 - 标称质量分辨率；
- 对于使用 UV 检测的方法，检测波长；
- 对于其他检测方法，关键操作参数；
- 使用的替代标准（有正当性理由），以及由此产生的响应因子应用于半定量分析；
- 应用定量方法，有正当性理由：
 - 用于定量的哪一个分析终点（例如 MS 信号或 UV 响应），
 - 说明如何应用任何替代物质和内部标准来定量特定分析物（例如最接近的保留时间、参考标准和分析物之间的化学相似性，或使用“最坏情况”，即最低响应因子，或使用响应因子平均值）。
- 说明如何确定和分配鉴定的置信度（例如，分类术语或匹配分数的定义），并提供正当性理由；
- 用于处理未知物质的方法（例如，根据 ISO 10993-1 进行额外的分析试验，以识别或缓解风险）；
- 报告阈值（例如 AET）的确定、证明和应用。

G.6 分析方法的鉴定指标：

系统适用性（根据附录 F 中的鉴定方案）包括：

- LOD 和 LOQ（包括如何建立 LOQ）；
- 线性[校准曲线]；

- 特异性；
- 系统适用性；
- 回收（准确度）；
- 精确度；
- 动态范围；和
- 其他相关参数（视情况而定）。

参 考 文 献

一般相关参考文献

- [1] ISO 5725-1, 测量方法和测量结果的精确性(准确度和精度) - 第1部分: 一般原理和定义。
- [2] ISO 5832-1, 外科植入物 - 金属材料 - 第1部分: 锻造不锈钢
- [3] ISO 10993-2, 医疗器械生物学评价 - 第2部分: 动物福利要求
- [4] 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
- [5] ISO 10993-12:2012, 医疗器械生物学评价, 第12部分: 样品制备与参照材料。
- [6] ISO 10993-13, 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
- [7] 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和定量
- [8] ISO 10993-15, 医疗器械生物学评价 - 第15部分: 金属与合金降解产物的定性和定量
- [9] EN 455-3, 一次性医用手套 - 第3部分: 生物评定要求和试验
- [10] ISO 22442-1, 动物源医疗器械 - 第1部分: 风险管理的应用
- [11] ISO 22442-2, 动物源医疗器械 - 第2部分: 来源、收集与处置的控制
- [12] ISO 22442-3, 动物源医疗器械 - 第3部分: 病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认
- [13] USP 41, 2018, [1663]与药物包装/给药系统相关的可浸提物评估
- [14] USP 41, 2018, [1664]与药物包装/给药系统相关的药品可浸出物评估
- [15] 使用国际标准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 - 工业和食品药品管理局工作人员指南[参见2019-01-29]。获取自:
<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>

文献中引用的参考文献

- [16] OECD.1996, Test No. 118: Determination of the Number-Average Molecular Weight and the Molecular Weight Distribution of Polymers using Gel Permeation Chromatography, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.
- [17] OECD.2000, Test No. 120: Solution/Extraction Behaviour of Polymers in Water, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.
- [18] ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use Draft Consensus Guideline.M7.Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.Current Step 2 version; 6 February 2013.
- [19] ICH Guideline for Elemental Impurities [viewed 2019-01-29].Available from:
[https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step2b.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step2b.pdf)
- [20] Eur Ph.Ed.9, 2016, Section 2.2.28, and Chapters 3.1 and 3.2.
- [21] JP XVII.2017 General tests/plastic containers
- [22] USP 41, 2018, [661] Plastic packaging systems and their materials of construction
- [23] USP 41, 2018, [1058] Analytical instrument qualification
- [24] ASTM F2129-17b, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices

- [25] Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. April 2002; December 2007
- [26] Arias M., Penichet I., Ysambertt F. Fast supercritical fluid extraction of low- and high-density polyethylene additives: comparison with conventional reflux and automatic Soxhlet extraction. *Journal of Supercritical Fluids*. 2009; 50(1): 22-28
- [27] Ball D., Blanchard J., Jacobson-Kram D. Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation. *Toxicological Sciences*. 2007; 97: 226-236
- [28] Bart J. C. J. Additives in Polymers — Industrial Analysis and Applications, John Wiley & Sons, Inc., New York, (2005). (ISBN 0-470-85062-0)
- [29] Bataillard P., Evangelista L., Thomas M. in *Plastics Additive Handbook*, Zweifel E. (ed), Hanser Publishers, Munich pp. 1047-1083 (2000)
- [30] Brandrup J., Immergut E. H., Grulke E. A. (eds). *Polymer Handbook*, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1999)
- [31] Braun D. *Simple Methods for Identification of Plastics*, Hanser Publishers, Munich (1996)
- [32] Burdick & Jackson Laboratories. *Solvent guide*. Published by Burdick and Jackson Laboratories; McGraw Park, IL (1986)
- [33] Freitag W. in *Kunststoff-Additive*, Gächter R., & Müller H. (eds), Hanser Publishers, Munich, pp. 909-946 (1990)
- [34] Gad-McDonald S., & Gad C. S. Leachables and Extractables from Medical Devices, in *Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products*, CRC Press: 419-468. (2015)
- [35] Hansen C. M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*, 2nd edn. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton Florida (2007)
- [36] Hildebrand J. H., & Scott R. L. *The solubility of nonelectrolytes*. New York: Dover Publications (1964)
- [37] International Union of Pure and Applied Chemistry — Macromolecular division — Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W. V. Metanowski, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford (1991)
- [38] Jenke D., Liu N., Hua Y. A means of establishing and justifying binary ethanol/water mixtures as simulating vehicles in extractables studies. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2015; 69(3): 366-382. Doi: 10.5731/pdajpst.2015.01046
- [39] Jenke D., & Odugu A. Utilization of internal standard response factors to estimate the concentration of organic compounds leached from pharmaceutical packaging systems and application of such estimated concentrations to safety assessment. *J. Chromatogr. Sci.* 2012; 50:206-212
- [40] Jenke D. Establishing the proper pH of simulating solvents used in organic extractables assessments for packaging systems and their materials of construction used with aqueous parenteral drug products. *Pharm Outsourcing*. 2014; 15(4):20, 22, 24-27

- [41] Jordi M.A., Khera S., Roland K. Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection. *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018; 150:368 -376
- [42] Koster S. *Food and Chem Tox.* 2011; 49:1643 - 1660
- [43] Krause A., Lange A., Ezrin M. *Plastics Analysis Guide*, Chemical and Instrumental Methods, Hanser Publishers, Munich (1983)
- [44] Marques M.R.C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated Biological Fluids with Possible Dissolution Technologies [Viewed 2019 -01 -29] Available from: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201108Articles/DT201108_A02.pdf
- [45] Mullis J.O., Granger A., Quin C., Norwood D.L. The analytical evaluation threshold (AET) concept, sensitivity and analytical uncertainty. *Conference Proceedings, Leachables and Extractables*. Smithers Rapra, Dublin, Ireland, March, 2008
- [46] Norwood D.L., Nagao L.M., Stults C.L.M. Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables “Safety Thresholds and Best Practices” Recommendations for Inhalation Drug Products, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2013, 67 413-429
- [47] Oyane A., Kim H-M., Furuya T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids, *J Biomed Mater Res*, 2003; 65A: 188-195
- [48] Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products. PQRI Leachables and Extractables Working Group. September 9, 2006 [viewed 2019-01-29] Available from: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf
- [49] Snyder LR Chapter 1 Theory of chromatography, Editor(s): E. Heftmann, In *Journal of Chromatography Library*, Elsevier, Volume 51, Part A, 1992, Pages A1-A68
- [50] Snyder LR Classification of the solvent properties of common liquids. *J Chromatogr Sci* 1978; 16; 223-234
- [51] Strandberg D., & Albertsson A. C. Chromatographic analysis of antioxidants in polymeric materials and their migration from plastics into solution. *Adv Poly Sci.* 2007; 211: 117-157
- [52] Stults C. L. M., & Creasey J. M. Development, optimization, and validation of methods for routine testing, Editors: DJ Ball, DL Norwood, CLM Stults, LM Nagao in *Leachables and Extractables Handbook*, John Wiley & Sons, Pages 449-506 (2012)
- [53] ISO/TS 10993-19, Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- [54] ISO/TR 10993-22, Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials
- [55] ISO/TS 21726, Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents