ICS 11.100.20
CCS C 30

中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.12—2023/ISO 10993-12:2021
代替 GB/T 16886.12—2017

医疗器械生物学评价
第 12 部分:样品制备与参照材料

Biological evaluation of medical devices—
Part 12: Sample preparation and reference materials

(ISO 10993-12:2021,IDT)

2023-11-27 发布　　2024-12-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会　发布

目　　次

前言 …… Ⅰ
引言 …… Ⅲ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 1
4　通用要求 …… 3
5　RM …… 3
5.1　总体要求 …… 3
5.2　生物安全性试验用 RM 的认证 …… 3
6　RM 作为试验对照的应用 …… 4
7　试验样品选择 …… 4
8　试验样品与 RM 制备 …… 4
9　器械代表性部分的选择 …… 5
10　样品浸提液制备 …… 5
10.1　总体要求 …… 5
10.2　浸提容器 …… 5
10.3　浸提条件和方法 …… 5
10.4　原位聚合材料的浸提条件 …… 8
11　记录 …… 8
附录 A（资料性）　试验对照 …… 9
附录 B（资料性）　试验样品制备和样品选择的基本原则与规范 …… 10
附录 C（资料性）　试验样品浸提原则 …… 11
附录 D（资料性）　聚合材料生物学评价的极限浸提 …… 13
参考文献 …… 15

前　言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则　第 1 部分:标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是 GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第 12 部分。GB/T(Z) 16886 已经发布了以下部分:

——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和定量框架;
——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:降解产物与可沥滤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: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和方法;
——第 22 部分:纳米材料指南;
——第 23 部分:刺激试验。

本文件代替 GB/T 16886.12—2017《医疗器械生物学评价　第 12 部分:样品制备与参照材料》,与 GB/T 16886.12—2017 相比,除结构调整和编辑性改动外,主要技术变化如下:

a)　更改了“范围”,仅涵盖生物学评价试验的浸提(见第 1 章,2017 年版的第 1 章);
b)　删除了“加速浸提”“模拟使用浸提”的术语和定义(见 2017 年版的 3.1 和 3.14),更改了“加严浸提”“极根浸提”“可浸提物”“可沥滤物”的定义(见 3.3、3.4、3.7、3.9,2017 年版的 3.4、3.5、3.8 和 3.10);
c)　更改了浸提条件列项(见 10.3.1,2017 年版的 10.3.1)。

本文件等同采用 ISO 10993-12:2021《医疗器械生物学评价　第 12 部分:样品制备与参照材料》。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

本文件起草单位:山东省医疗器械和药品包装检验研究院、四川大学。

本文件主要起草人：梁洁、孙晓霞、孙令骁、袁暾、屈秋锦。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——2000 年首次发布为 GB/T 16886.12—2000，2005 年第一次修订，2017 年第二次修订；

——本次为第三次修订。

引　言

样品制备方法同时适用于生物学评价方法和被评价的材料，这是重要的。每种生物学试验方法均需规定材料、浸提溶剂和浸提条件的选择。

本文件尽可能以现行的国家标准、国际标准和法规为基础。

GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成。

——第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险，并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价，将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。

——第 2 部分：动物福利要求。目的是最大限度利用科学合理的非动物试验，确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。

——第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。

——第 4 部分：与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。

——第 5 部分：体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。

——第 6 部分：植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。

——第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上 EO 及 2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO 及 ECH 残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。

——第 9 部分：潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及降解研究的设计与实施提供基本原则。

——第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。

——第 11 部分：全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。

——第 12 部分：样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。

——第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为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通用要求。

——第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。

——第 15 部分：金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。

——第 16 部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。

——第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供方法。

——第 18 部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量(必要时)以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。

——第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是识别与评价最终医疗器械材料的物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。

——第 20 部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。

——第 22 部分:纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。

——第 23 部分:刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

医疗器械生物学评价
第12部分:样品制备与参照材料

1 范围

本文件规定了医疗器械在主要按照ISO 10993(所有部分)的一个或多个部分规定的生物学系统进行试验时所要遵循的样品制备和参照材料选择的要求,并给出程序指南。

本文件适用于:

——试验样品选择;

——医疗器械上代表性部分的选取;

——试验样品制备;

——试验对照;

——参照材料的选择和要求;

——浸提液制备。

本文件不适用于活体细胞,但能适用于含活细胞的组合产品中的材料或医疗器械组分。

用于化学表征的浸提见ISO 10993-18。本文件第7章、第8章、第9章、第10章[10.3.5和10.3.11 b)除外]和第11章适用于进行化学表征的浸提,附录C中C.1~C.4给出的信息也可能是相关的。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO和IEC维护的用于标准化的术语数据库,地址如下:

——ISO在线浏览平台:http://www.iso.org/obp;

——IEC电子百科:http://www.electropedia.org。

3.1

空白 blank

不含试验材料的浸提介质,其在浸提过程中置于与试验样品同样的容器中并采用同样的浸提条件。

注:"空白"的目的是评价浸提容器、浸提介质和浸提过程可能产生的干扰作用。

3.2

有证标准样品 certified reference material;CRM

采用计量学上有效程序测定的一种或多种规定特性的参照材料(RM),并附有证书提供规定特性值及其不确定度和计量溯源性的陈述。

注1:值的概念包括标称特性或定性属性,如特征或序列。该特性的不确定度可能会用概率或置信水平表示。

注2:RM生产和认定所采用的计量学上有效程序已在ISO 17034和ISO导则35中给出。

注3:ISO Guide 31给出了证书内容的编写要求。

注 4：ISO/IEC Guide 99:2007 有类似定义(5.14)。

[来源:ISO Guide 30:2015,2.1.2]

3.3

加严浸提　exaggerated extraction

与临床使用条件下相比,预期会导致更多或更大量化学成分释放的浸提。

注：重要的是确保加严浸提不会导致所浸提材料产生化学变化。

3.4

极限浸提　exhaustive extraction

进行多步骤浸提,直到在后续浸提步骤中通过重量分析法(或通过其他方法实现)测得的浸提物质的量小于首次浸提测得量的 10%的浸提。

注：对残留物完全回收是不可能的,所以用以上极限浸提的定义。见附录 D。

3.5

试验对照　experimental control

具有明确反应特性的物质,用于特定的试验系统以评价试验系统的反应是否具有重现性和适宜性。

3.6

浸提液　extract

由试验样品或对照样品浸提而得的液体。

3.7

可浸提物　extractable substance

某一医疗器械或材料用浸提溶剂和/或在至少与预期临床使用相同或更严格的条件下浸提时,能释放出的物质。

3.8

均一性　homogeneity

材料的化学和物理组成的一致性,以及对生物学终点反应的均匀性。

注：不管被浸提试验样品的材料的批或批次如何,如果某一 RM 对特定试验的生物学反应落在了该试验所规定的不确定度范围内,则它被认为具有均一性。

3.9

可沥滤物　leachable substance

临床使用过程中从医疗器械或材料释放的物质。

3.10

阴性对照　negative control

经充分表征的材料和/或物质,当用特定试验方法评估时,显示该试验系统适宜产生可重复的、适当阴性的、无反应的或最小的应答。

注：在实际操作中,阴性对照是 RM,但可能包括空白、浸提介质/溶剂。

3.11

阳性对照　positive control

经充分表征的材料和/或物质,当用特定试验方法评估时,显示该试验系统适宜产生可重复的、适当阳性的,或反应性的应答。

3.12

参照材料　reference material;RM

具有一种或多种规定特性足够均匀且稳定,并已确定其符合测量过程的预期用途的材料。

注 1：RM 是一个通用术语。

如,对于聚合物,约 10 mm×50 mm 或 5 mm×25 mm 小块是适宜的。

表 1 标准表面积和浸提液体积

厚度[a] mm	浸提比例 (表面积或质量/体积)±10%	材料形态举例
<0.5	6 cm^2/mL	膜、薄片、管壁
0.5～1.0	3 cm^2/mL	管壁、厚片、小型模制件
>1.0	3 cm^2/mL	大型模制件
不规则形状固体器械	0.2 g/mL	粉剂、球体、泡沫、非吸收性模制件、多孔高密度材料
不规则形状多孔器械 (低密度材料)	0.1 g/mL	薄膜、织物
注:虽然目前没有可用于测试对溶剂有吸收的聚合物材料(例如吸收剂和水胶体)的标准化方法,但建议的方案如下: ——测定每 0.1 g 或 1.0 cm^2 的材料吸收浸提介质的体积; ——然后,在进行材料浸提时,对浸提混合物按每 0.1 g 或 1.0 cm^2 额外加入该浸提介质的吸收体积。		
[a] 如果医疗器械包括多个具有不同厚度的与组织接触组件,则浸提比例宜论证。其中一种方法是基于该组件的最薄材料层选择浸提比例。		

10.3.4 对于弹性体、涂层材料、复合材料、多层材料等,由于完整表面与切割表面存在潜在的浸提性能差异,因此应尽量完整地进行浸提。对于一些材料如弹性体和胶乳,经论证,1.25 cm^2/mL 的浸提比例可能是适宜的。

10.3.5 浸提时应使用极性和非极性两种介质。某些器械在特定的情况下,仅在一种浸提介质(极性或非极性)中进行浸提可能是适宜的。如果只在一种介质中浸提,则应提供理由。以下是浸提介质的示例。

示例 1:极性浸提介质:水、生理盐水、无血清培养基。

示例 2:非极性浸提介质:符合各国药典质量规定的新鲜精制植物油(如棉籽油或芝麻油)。

注 1:如果经过论证,可能考虑的其他或替代浸提介质有:乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇 400(使用前稀释至生理渗透压)、二甲基亚砜、含血清培养基。

注 2:如果已知它们对材料或生物学系统的影响,则也可能使用适合于医疗器械的性质和应用或适合于危险识别方法的其他浸提介质(见附录 D)。

注 3:仅需要单一(极性)浸提液的器械的示例是仅预充盐水的注射器。

细胞毒性试验中首选使用含血清培养基作为浸提介质,因为它具有支持细胞生长以及浸提极性和非极性物质的能力。

10.3.6 浸提宜在持续机械搅动或循环的条件下进行。当认为静态条件或间歇搅动下进行浸提是适宜的,则应对试验方法加以论证、规定并出具报告。宜注意不要损坏样品或容器。

10.3.7 如可能,液体浸提液宜在制备后立即使用,以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。如果浸提液贮存时间超过 24 h(例如在 2 ℃～8 ℃条件下冷藏),则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

10.3.8 不应调整浸提液的 pH,除非给出理由。

10.3.9 浸提液通常不应采用过滤、离心或其他方法来去除悬浮的粒子。但是,如有必要进行此类处

理,应给出说明并有文件证明。

10.3.10 对于在使用条件下预期不溶解或吸收的材料或医疗器械,用于聚合材料或器械浸提的任何溶剂不应导致聚合物发生溶解。在挥发性溶剂的存在下,聚合材料不应发生软化或变形。选择的溶剂不宜损害(如严重溶胀、微粒产生和降解)医用材料或器械。应除去溶剂(在生物学试验前)至任何残留物均不会对生物学分析有不良影响(如导致蛋白变性或皮肤刺激)的水平。对于在使用条件下预计会溶解或吸收的材料或医疗器械,见 10.3.2、10.3.11 和 C.7。

10.3.11 对于溶液和可溶性材料,用于不溶性材料的标准浸提方法可能不合适。除了表 1 中包含的信息外,还宜考虑下列指南信息。

a) 在最终的试验液制备中宜考虑试验系统相容性、给入途径以及溶解或降解的程度等因素。如可能,使用适宜的介质和浸提条件来模拟加严接触情况。预试验能够有助于确定适宜的条件。

b) 如果材料完全溶于与该材料和试验系统相容的某一介质或稀释剂中,则可直接评价该溶液,前提是溶解后的溶液的特性(如 pH、渗透压、溶质浓度)也与该试验系统相容。如果所得溶液包含材料的所有成分,则不需要第二种介质。

c) 如果材料是一种水溶液并在这种形态下使用,则应直接对其试验而不需要浸提,前提是该溶液的特性与该试验系统相容[见上述 a)和 b)]。

d) 经济合作与发展组织(OECD)化学品试验指南或类似的化学品试验标准,能用作确定具体试验方法中试验物质的最大浓度的指南。

10.3.12 当液体按正常使用条件通过器械进行循环(如体外循环器械)时,能采用重复循环浸提。若可能,应加严一个或多个试验条件(如温度、时间、体积、流速)。应在报告中对所选择的浸提方法进行说明。

10.4 原位聚合材料的浸提条件

对于在原位聚合的产品,试验样品应代表预期的临床使用条件,以便提供聚合物固化过程中各反应组分的潜在毒性的信息。如适用,应基于各组分混合后聚合的动力学在不同时间制备试验浸提液,包括在预期的固化时间制备的浸提液。应对固化后材料的试验进行论证。溶剂选择宜有合理的理由,即不可能影响聚合过程和可浸提物的化学性质。

试验方法中使用浸提液来评价在原位固化的材料时,浸提过程应从材料被置于原位固化点开始。

对于直接使用材料的试验方法,例如直接接触或琼脂覆盖法细胞毒性试验、植入、某些遗传毒性试验和直接接触溶血试验,在试验系统中材料应以临床使用状态,并以在原位固化的方式应用。

注:能对固化材料的临床递送系统进行适宜的修改,使其所递送材料的规格或重量与试验相适应。

11 记录

样品和样品制备的记录应包括,但不限于以下内容。

——材料的类型、材料组成(若已知)、材料来源、医疗器械、医疗器械的组成部分或组件(能通过书面描述、绘图、照片或其他全部或部分方法满足这一要求):

- 批号或批次号,如适用;
- 加工、清洁或灭菌处置的说明,如适用;
- 浸提技术,适宜时包括浸提介质、浸提比例、浸提条件、搅动方式,以及任何偏离本文件规定的条件,如浸提液或浸提介质的过滤的记录;还应描述试验浸提液的状态(例如颜色、透明度、是否存在任何颗粒),并在适用时拍照。

——应提供已取样和未取样的医疗器械组件的文件(例如示意图或照片)。

附 录 A
（资料性）
试验对照

A.1 表 A.1 列出的材料可满足所选试验的试验对照要求，研究者对选择的适宜性负责。

表 A.1 可用 RM 和对照品的示例

试验	阴性对照[a]	阳性对照[a]
植入	PE	PVC-org.Sn
	硅树脂	SPU-ZDEC
	氧化铝	天然乳胶
	不锈钢	—
细胞毒性	PE	PVC-org.Sn
	—	SPU-ZDEC
	—	SPU-ZBEC
	—	天然乳胶
	—	聚氨酯
溶血	HDPE	Y-3
刺激和溶血	—	Y-4
注：RM 和对照品信息只是针对 ISO 10993(所有部分)中那些并不要求特定的 RM 或对照品的试验。		
[a] 本表的缩略语是指可从 A.2 和 A.3 指定的来源获得的特定材料。		

A.2 已用于阴性对照或 RM 的材料有：高密度聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(PE)、无二氧化硅的聚二甲基硅氧烷、聚丙烯、氧化铝陶瓷棒、不锈钢和商业纯(cp)钛合金。

A.3 已应用的阳性对照材料有：例如，含有有机锡添加剂的聚氯乙烯(PVC-org.Sn)、含有二乙基二硫代氨基甲酸锌 (SPU-ZDEC)的聚氨酯棒或薄膜或二乙基二硫代氨基甲酸盐(SPU-ZDBC)、具有已知刺激性物质的 PVC、某些乳胶配方、锌盐溶液和铜，以及已用于浸提液样品阳性对照的苯酚和水的稀释液。

附　录　B
（资料性）
试验样品制备和样品选择的基本原则与规范

用于生物学测定的材料宜代表最终产品的成分和表面特征以及加工过程(见第 7 章)。

塑料和橡胶材料成分的描述文件宜包括树脂、聚合物和添加剂的识别。配方说明宜详细说明材料的追溯史,如热加工信息、是否原始的或再研磨,如果是再研磨,则说明最大允许的再研磨量。

可用同一方法或替代方法再次灭菌的材料宜经多次灭菌处理后进行试验。

例如,一种材料经辐照灭菌并经环氧乙烷再次灭菌,则宜对经过辐照和环氧乙烷灭菌后的最终产品上进行试验。

如有适当的论证能识别出的“最差”作用条件,则可在经受这种的处置条件后试验。

理想的情况下,所有使用从医疗器械上切取的材料或这个医疗器械组件本身作为试验材料,或使用它们制备的浸提液作为试验材料的生物学试验,试验时宜使材料表面与试验系统的生物环境接触。切割表面的一个替代方法是,用与器械制造过程所用的相同过程(挤出、浸泡等)、温度、时间、大气压强、脱模剂和退火、固化、清洗、灭菌等过程加工成微型医疗器械。这有助于评价表面积、表面特性、可沥滤物浓度、材料表面和形状相关的作用。

生物学试验中使用的金属宜取自与制造器械相同的原材料,并用与最终产品制造相同的车、磨、抛、洗、钝化、表面处理和灭菌加工而得。

生物学试验中使用的陶瓷材料宜用与器械生产同批粉料并用与器械制造相同的铸造、熔模铸造、浇铸、烧结、表面抛光和灭菌加工而得。

使用动物组织或其衍生物并用固定剂进行处理的医疗器械,宜在制造商规定的最大和最小允许固定时间下保存后进行测试,以考虑固定剂的不同渗透度。

作为金属材料浸提液应用于试验系统的替代方式,宜考虑检验器械中鉴别出的特定金属盐的各种浓度的溶液,以识别特定金属离子的危险并确定其最高无反应水平。

注:在鉴别器械中的化学物质时,这一原则也适用于有机材料。

对于临床使用中能导致产生体内微粒的植入材料,在设计材料试验时宜考虑材料的浸提条件。试验设计时宜考虑浸提程序的作用,浸提条件是否会产生微粒。

材料总量和表面积宜与试验系统的生物学和物理学要求相适应。在实际操作时,推荐将标准样品量用于特定试验。

本文件请使用者注意 ISO Guide 33 引言中关于 CRM“正确使用”与“错误使用”的论述,该讨论指出了存在的 RM 和标准样品的范围内使用和超范围使用的情况。本文件的使用者也宜注意,在单一实验室研究中使用校准材料评价材料的生物学反应是可接受的。

附　录　C
（资料性）
试验样品浸提原则

警示——对含蛋白的医疗器械材料使用本文件的试验方法时，应特别注意以确保浸提程序不会改变所浸提材料的生物学特性。

C.1　进行医疗器械的浸提以提供适合生物学评价试验的试验样品。

当制备器械浸提液时，所用的浸提介质和浸提条件宜既要与最终产品的性质和用途相适应，又要与试验方法的可预见性（如试验目的、原理、敏感性等）相适应。因此理想的浸提条件和试验系统浸提液的应用宜是不仅要反映产品的实际使用条件，还要反映试验的目的和可预测性。

在正常使用条件下液体通过器械进行循环时，如体外循环器械，若有专用标准，宜执行其中所规定的相应的浸提技术。

生物学试验用于识别危险并评估其在加严使用中和/或实际使用中的风险。

C.2　本文件假定可浸提物的量与浸提时间、温度、材料表面积与浸提液体积比，以及浸提介质的属性有关。

C.3　浸提时间宜充分，以使材料的浸提量达到最大。实施中推荐用这些标准的浸提时间和温度条件替代其他未经确认的和非标准条件。

C.4　不同的供试材料能采用不同的浸提温度。浸提不宜使材料发生明显降解，除非该材料在预期使用中是溶解或吸收的（见 10.3.2）。浸提温度依据器械材料的物理-化学特性而定。如，聚合物浸提温度宜选择在 T_g 以下。如果 T_g 低于使用温度，浸提温度宜低于熔化温度。10.3.1 中给出了推荐条件。

以下示例用于说明和解释 10.3.1。

——熔点和软化点低于(121±2)℃的材料能在低于该熔点的某一标准温度下浸提（如密度很低的聚乙烯）。

——预期水解的材料能在使水解量最小的温度下浸提[如聚酰胺采用(50±2)℃浸提]。

——经过蒸汽灭菌且在贮存期内含有液体的材料和器械，能采用(121±2)℃浸提（如预充液的透析器）。

宜在能使浸提物达到最大量而不使材料降解的温度下浸提材料[例如，经固定的组织能采用(37±1)℃浸提，而陶瓷植入物能采用(121±2)℃浸提]。

有关可吸收材料的浸提信息，见 ISO/TS 37137-1。

如果已知可吸收的降解产物会影响试验系统的 pH，则可适当调整浸提液的 pH，以评估 pH 的维持是否会影响试验结果。随附的生物相容性风险评估宜包括调整 pH 的理由、最初浸提液的 pH、最终浸提液的 pH 和 pH 调整过程，以及对与 pH 相关的假设的临床意义的讨论。

注：pH 很少受浸提液稀释的影响，因为用于浸提的（生理）溶液的缓冲能力很低。稀释能有效降低渗透压浓度，但通常需要调整 pH。由于 pH 调整通常会导致较高的渗透压，因此可能在渗透压调整之前进行。

对于聚合物可吸收材料，在体温以上的并接近或高于 T_g 的浸提可导致聚合物特性发生变化（例如降解），这种变化不能代表临床状况，宜避免使用。对于可吸收金属，升高的浸提温度可能会引入新的且可能没有代表性的腐蚀机理。因此，对于大多数可吸收的聚合物和金属，10.3.1 中列出的标准浸提温度可能不适用。在评价可吸收器械时，有可能考虑浸提部分降解的材料及其相关的中间降解产物。

C.5　器械表面积与浸提液或溶剂的体积比宜满足下列要求：

——在适宜的剂量范围内获得最大量的可浸提物，以进行生物学试验（即生理限度内的剂量范围）；

——能证实器械用于人体的潜在危害；

——材料被溶剂浸没。

实际操作中，推荐(按 10.3.3 规定)标准面积和溶剂体积代替器械的特定的参数。有些试验方法要求浓缩浸提液，以提高试验的敏感性。

注：浓缩浸提液能导致诸如环氧乙烷等挥发性物质的丢失。

C.6 选为浸提介质的溶剂宜：

——适用于特定生物学试验系统；

——模拟器械临床使用中发生的浸提；

——浸提量最大化。

实际操作中，推荐使用标准极性和非极性溶剂，10.3.5 推荐用这些溶剂代替器械特定的溶剂。

C.5 和 C.6 中所给参数的标准化，使医疗器械的生物学试验所得到的数据能应用于其他方面。如，风险评估和补充标准化数据库。

C.7 对于在体内溶解或吸收的材料：

——按表 1 给出的条件；

——按 10.3.1 给出的温度和时间；

——按 10.3.9 考虑过滤或离心。

C.8 对在原位聚合的产品，尚不能就其特殊需求给出标准的浸提液制备方法。当设计溶剂浸提方法时，宜考虑各组分、聚合时间、预期使用和浸提介质。为试验设计开发相应浸提液制备正确方法时，宜包括推荐聚合动力学的描述。在选择适宜的溶剂浸提样品时，宜考虑未固化组分。

参 考 文 献

[1] GB/T 16886.1—2022 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理中评价与试验(ISO 10993-1:2018,IDT)

[2] ISO Guide 30:2015 Reference materials—Selected terms and definitions

[3] ISO Guide 31 Reference materials—Contents of certificates, labels and accompanying documentation

[4] ISO Guide 33 Reference materials—Good practice in using reference materials

[5] ISO Guide 35 Reference materials—Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability

[6] ISO 10993 (all parts) Biological evaluation of medical devices

[7] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices

[8] ISO 17034 General requirements for the competence of reference material producers

[9] ISO/TS 37137-1 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Guidance for absorbable implants

[10] ISO/IEC Guide 99: 2007 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)

[11] 国际理论和应用化学会(IUPAC)分析术语纲要(IUPAC Compendium of Analytical Nomenclature)

[12] United States Pharmacopeia/National Formulary, <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo

[13] The Japan Society for Analytical Chemistry Research Committee of Polymer Analysis, Polymer Analysis Handbook, pp. 549-558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-10110-5 C3043)

[14] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices

[15] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13

[16] Memorandum (Jimu-renraku). Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No. 0213001, 2003. 02. 13, Iryokiki-Shinsa No. 36, 2003.03.19

[17] OECD Environment Directorate, Chemical group and management committee, Third Meeting of OECD Experts on Polymers (Tokyo, 14-16 April 1993), Chairman's Report

[18] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337-370, 2008

[19] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)

[20] Adams W.P., Robinson J.B., Rohrich R.J., Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, Plast. Reconstr. Surg., 101, 1998, p. 64

[21] Ash M. and I. Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer, Gover, USA, 1995

(ISBN 0-566-07594-6)

[22] Braybrook J.H., MacKay G.A., Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, Polymer International, 27, 1992, pp. 157-164

[23] Haishima Y., Hayashi Y., Yagami T., Nakamura A., J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 58, 2001, pp. 209-215

[24] Fuchs O., Solvents and Non-solvents for Polymers in Polymer Handbook (third edition), edited by Brandrup, J. and Immergut, E.H., VII/379-VII/407, Wiley

[25] Matsuoka A., Haishima Y., Hasegawa C., Matsuda Y., Tsuchiya T., Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. J. Biomed. Mater. Res., Part A, 86, 2008, pp. 13-22

[26] Nakamura et al. Cutaneous and Ocular Toxicology, 22(3), 2003, pp. 169-185

[27] Oba T., Tsuji K., Nakamura A., Shintani H., Mizumachi S., Kikuchi H., Kaniwa M.A., KojimaS., Kanohta K., Kawasaki Y., Furuya T., Matsumoto K., Tobe M. Artificial Organs, 8(4), 1984, pp. 429-435

[28] Reid R.C., Sidman K.R., Schwope A.D., Till D.E. Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 19(4), 1980, pp. 580-587

[29] Reid R.C., Schwope A.D., Sidman K.R., Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids, MIT Industrial Liaison Program Report 1-14-84, Directory of Current Research: 3.04.077

[30] Shintani H., Nakamura A. J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, pp. 1275-1286

[31] Tsuji K., Mizumachi S., Iida K., Oba T. Kobunshi Ronbunshu, 34(4), 1977, pp. 287-290

[32] Uphill P.F., Christopher D.H., Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, Medical Device Technology, Nov./Dec. 1990, pp. 24-27

[33] Vondracek P., Dolezel B., Biostability of Medical Elastomers: A Review, Biomater., 5, 1984, p. 209

[34] Vogel A., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry: Experimental Techniques (fifth edition), Chapter 2, Revised by Furniss, B.A. et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗器械生物学评价
第 12 部分:样品制备与参照材料
GB/T 16886.12—2023/ISO 10993-12:2021
*
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.net.cn
服务热线:400-168-0010
2023 年 11 月第一版
*
书号:155066·1-74233

版权专有 侵权必究

GB/T 16886.12-2023