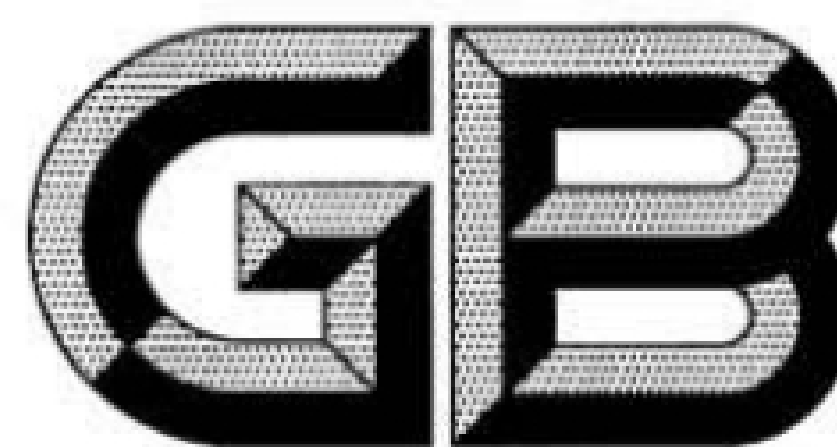




中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.9—2022/ISO 10993-9:2019

代替 GB/T 16886.9—2017

医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架

Biological evaluation of medical devices—Part 9: Framework for
identification and quantification of potential degradation products

(ISO 10993-9:2019, IDT)

2022-12-30 发布

2024-01-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言 I

引言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 降解研究设计原则 2

 4.1 总则 2

 4.2 初步考虑 3

 4.3 试验设计 3

 4.4 医疗器械降解产物的表征 3

5 研究报告 4

附录 A（规范性） 降解研究必要性的考虑 5

附录 B（资料性） 降解研究的考虑因素 6

参考文献..... 8

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9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和定量；
- 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。

本文件代替 GB/T 16886.9—2017《医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架》，与 GB/T 16886.9—2017 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 将“生物降解”更改为“降解”(见第1章、4.1、4.3、4.4、附录B,2017版的第1章、4.1、4.3、4.4、附录B)；
- b) 增加了纳米材料和相关材料的测试方法信息(见第4章,2017版的第4章)。

本文件等同采用 ISO 10993-9:2019《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》。

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、山东非金属材料研究所。

本文件主要起草人：郭利娟、杜福映、李颖、吴长岩、刘霞、彭健。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2001年首次发布为 GB/T 16886.9—2001,2017年第一次修订；
- 本次为第二次修订。

引 言

本文件旨在给出 ISO 10993-13(聚合物)、ISO 10993-14(陶瓷)和 ISO 10993-15(金属与合金)所描述的特定材料降解产物的定性与定量研究所依据的通用原则。

从这些研究中获得的信息用于 GB/T(Z) 16886 其他部分描述的生物学评价。

医疗器械的组成材料暴露于生物环境中能产生降解产物,并且这些降解产物在体内的性能可能与主体材料不同。

机械磨损(不在本文件范围之内)主要产生微粒碎片,而非机械降解则可能产生自由离子或以有机或无机化合物形式出现的不同种类的反应产物。

降解产物可能是活跃的,也可能是稳定的,不与环境发生生化反应。但是大量稳定降解产物的聚集可能对周围组织产生物理影响。这些降解产物可能停留在生成部位,也可能在生物环境中因各种机理被转移。

降解产物的生物耐受水平取决于性质和浓度,首先通过临床经验和专项研究加以评估。对于理论上可能存在新的降解产物和/或未知降解产物,有必要进行相关试验。对于已充分阐明且临床可接受的降解产物,可能不需要再作进一步研究。

注意某一医疗器械的安全性和有效性可能会由于非预期或过早的降解而受到不利影响,因此在该器械风险管理中予以考虑。

本文件能应用于 ISO 10993-1“医疗器械”定义范围内的任何类型产品中所用材料的降解,即使此类产品与医疗器械适用的法规不同。如组织工程医疗产品的支架,或用于递送药物或生物制剂的载体基质。

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和定量。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。目的是为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。目的是为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9部分：潜在降解产物的定性和定量框架

1 范围

本文件规定了通过医疗器械体外降解研究的设计和实施,对其潜在的和已观察到的降解进行系统评价的基本原则。这些研究所获得的信息能用于 GB/T(Z) 16886 系列标准所述的生物学评价。

本文件适用于预期在体内降解的材料以及非预期降解的材料。

本文件不适用于:

a) 纯机械过程产生的降解的评价;产生这类降解产物的方法学见具体产品标准(若有);

注:纯机械降解主要产生颗粒物。虽然不包括在本文件范围内,但此类降解产物能引起生物学反应,可按照 GB/T(Z) 16886 其他部分描述的方法进行生物学评价。

b) 非降解产物的可沥滤物组分;

c) 不直接或间接接触患者的医疗器械或组件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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)

注:GB/T 16886.1—2022 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 10993-1:2018,IDT)

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求(Biological evaluation of medical devices—Part 2:Animal welfare requirements)

注:GB/T 16886.2—2011 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求(ISO 10993-2:2006,IDT)

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

注:GB/T 16886.13—2017 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(ISO 10993-13:2010,IDT)

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与定量(Biological evaluation of medical devices—Part 14:Identification and quantification of degradation products from ceramics)

注:GB/T 16886.14—2003 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(ISO 10993-14:2001,IDT)

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与定量(Biological evaluation of medical devices—Part 15:Identification and quantification of degradation products from metals and alloys)

注:GB/T 16886.15—2022 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与定量(ISO 10993-15:

2019, IDT)

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

降解 degradation

材料的分解。

3.2

吸收 absorb

某一非内源性(外部的)材料或物质,逐步通过细胞和/或组织,或被细胞和/或组织同化的作用。

3.3

可沥滤物 leachable

在临床使用过程中从医疗器械或材料释放的物质。

3.4

腐蚀 corrosion

化学或电化学反应引起的金属材料的侵蚀。

注:该术语在广义上有时也指其他材料的变质,但在本文件中专指金属材料。

3.5

物质 substance

单个化学元素或化合物,或化合物的复合结构。

3.6

组件 component

组成一个器械的不同部件之一。

3.7

降解产物 degradation product

由原始材料化学裂解而产生的颗粒或化学物质。

3.8

应用环境 service environment

器械预期使用的解剖位置,包括周围体液、组织和生物分子。

4 降解研究设计原则

4.1 总则

降解的评估方法因待研究材料的特性、医疗器械和具体器械使用的解剖位置的不同而变化,所选的体外评价模型应体现这些因素。研究开展时不需要在生物环境中进行,但要模拟预期的临床使用条件。

经验表明,一些体外模型不能全面反映可能影响降解过程的应用环境(例如机械过程)。在体外对应用环境进行建模时,宜考虑所有这些因素。

经验还表明,降解过程中材料性质的变化能导致不同的生物学反应。这就要求使用者注意这些性质变化,选用相应材料的特定标准(例如聚合物结晶)。

在降解研究的设计中,宜考虑采用涉及降解产物定性与定量的具体材料或产品降解标准。如没有适用的具体材料标准,应采用 ISO 10993-13(用于聚合物)、ISO 10993-14(用于陶瓷)或 ISO 10993-15(用于金属和合金)。对由两种或两种以上材料组成的器械,宜考虑所有相关的降解标准。

ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15 仅考虑由最终器械化学变化所产生的降解产物,这三项标准不适用于在器械预期使用中因机械应力、磨损或电磁辐射所导致的降解。对于上述降解,宜考虑其他方法。

4.2 初步考虑

充分考虑材料预期降解或非预期降解的可能性对医疗器械生物安全性评价是非常重要的。其中,要先考虑评估化学表征和已知的降解机理,然后再考虑评估降解试验研究的需求和设计。

对所有医疗器械都进行降解研究既无必要也不现实。按照附录 A 判定宜何时考虑降解研究。降解试验研究的必要性评估应包括对文献和/或临床经验文件的评审。关于正确评审文献的指南见 ISO 10993-1。这种评估可能得出无需再进行试验的结论。

ISO 10993-1、ISO 10993-16 和 ISO 10993-17 给出了包括降解产物在内的可沥滤物生物学评价指南。医疗器械所用材料及其可沥滤物化学表征指南见 ISO 10993-18。材料物理化学、形态学和表面特性表征指南见 ISO/TS 10993-19。在进行降解研究之前考虑这些标准能有助于区分降解产物和其他可沥滤物。

注:尽管降解产物和其他可沥滤物之间有差异,但可以将降解产物研究与其他可沥滤物研究结合起来。对于进一步的生物学评价研究,可能不需要区分降解产物和其他类型的可沥滤物组分。然而,当认为有必要将可沥滤物组分水平的降低作为一项风险控制措施时,此类信息是很重要的。此外,有些降解产物不能从器械中沥滤出来,但仍然可能影响器械的性能。

4.3 试验设计

完成本研究目的的降解研究方案应按 4.1 规定的原则进行设计并形成文件,经批准的研究方案应明确下列待研究的降解产物表征的分析方法:

- a) 化学特性;
- b) 理化特性;
- c) 物理形态(如适用)。

经批准的研究方案中还应描述采用的产生降解产物的方法,并宜对这些方法进行优化和科学论证。宜根据 ISO 10993-18 中给出的方法对降解产物进行定性和定量。

对多组件器械,经批准的研究方案应考虑每一组件/材料,并应考虑不同组件对降解的协同作用,以及降解产物之间发生次级反应的可能性。

注:大多数情况下,降解能通过体外试验来模拟。在降解过程中,需要将 pH 控制在临床相关的范围内,尤其是在 pH 可能影响降解产物成分的情况下。使用者需要注意的是,如果 pH 与预期的应用环境不同,可能会影响降解速率和产生的副产物的量。

4.4 医疗器械降解产物的表征

在研究过程中生成的降解产物可能是微粒或可溶性化合物或离子。应使用适宜的分析方法表征这些产物,并在研究报告中报告所用的方法,这些方法应充分符合预期目的。如有微粒产生,应对粒径、形状、表面积和其他相关特性进行表征。

由于颗粒材料的物理和化学性质可能会在纳米尺度(大约 1 nm~100 nm)时发生改变,从而可能影响其毒理学特性。对于这些由纳米材料组成或包含纳米材料的医疗器械,使用者参照 ISO/TR 10993-22 以全面考虑对其风险评估的影响。

如需要对降解产物进行生物学评价,应认真考虑降解研究的设计,以确保其不会干扰生物学试验。

附录 B 提供了降解研究要考虑的因素。该方案应包括:

- a) 器械和/或材料的定性和表征及其预期用途,
- b) 可能的降解机理的定性和表征,
- c) 已知的、可能的和潜在的降解产物的定性和表征,
- d) 试验方法学。

降解产物释放的程度和速率取决于多种因素,如改变表面组成和结构的加工过程、从材料内部向表面的迁移、在生理环境中的溶解度和化学成分等。

5 研究报告

研究报告应包括下列有关信息:

- a) 材料或器械(见 B.2)的描述,包括预期用途和人体接触性质;
- b) 对所提出的降解机理(例如水解、酶促、氧化等)以及如何适当地设计降解研究以评估该机理的描述;
- c) 降解研究过程(例如试验样品、样品尺寸、降解介质、试验样品与降解介质比例、研究条件、试验步骤与参数、取样策略、监测及观察等)的描述;
- d) 分析方法的描述,包括定量限值和对照品;
- e) 符合相应良好实验室规范和/或检测实验室质量管理体系(例如 ISO/IEC 17025)的声明;
- f) 降解产物(例如降解产物的形式和状态及其稳定性、所使用的对照品)的定性定量;
- g) 结果总结;
- h) 结果的解释与讨论。

附录 A
(规范性)
降解研究必要性的考虑

符合下列情况之一,应考虑降解研究:

- a) 器械设计为人体可吸收的;或
- b) 器械预期植入体内超过 30 d;或
- c) 对材料系统有明确的研究表明,在与人体接触期间,可能释放出毒性降解产物。

但是,如果材料有详细的配方和生产工艺信息,并且已有与预期使用时产生的降解产物有关的降解数据,则可能不需要进行降解研究。

注:降解产物有关的降解数据可能包括降解机理信息、降解速率、降解产物的定性与定量及微粒的形状/尺寸和分布。

体内研究的必要性应根据体外研究结果来考虑。

适宜时,应考虑用体外试验从理论上来研究可能的降解过程。体内研究应考虑 ISO 10993-2。还应考虑用体内和体外研究来确定降解发生的可能性,识别可能出现的降解产物和降解速率。

图 A.1 中的流程图说明了适用于这些考虑因素的逻辑。对预期以水解方式降解的聚合物,如聚乳酸,参考 ISO 13781。

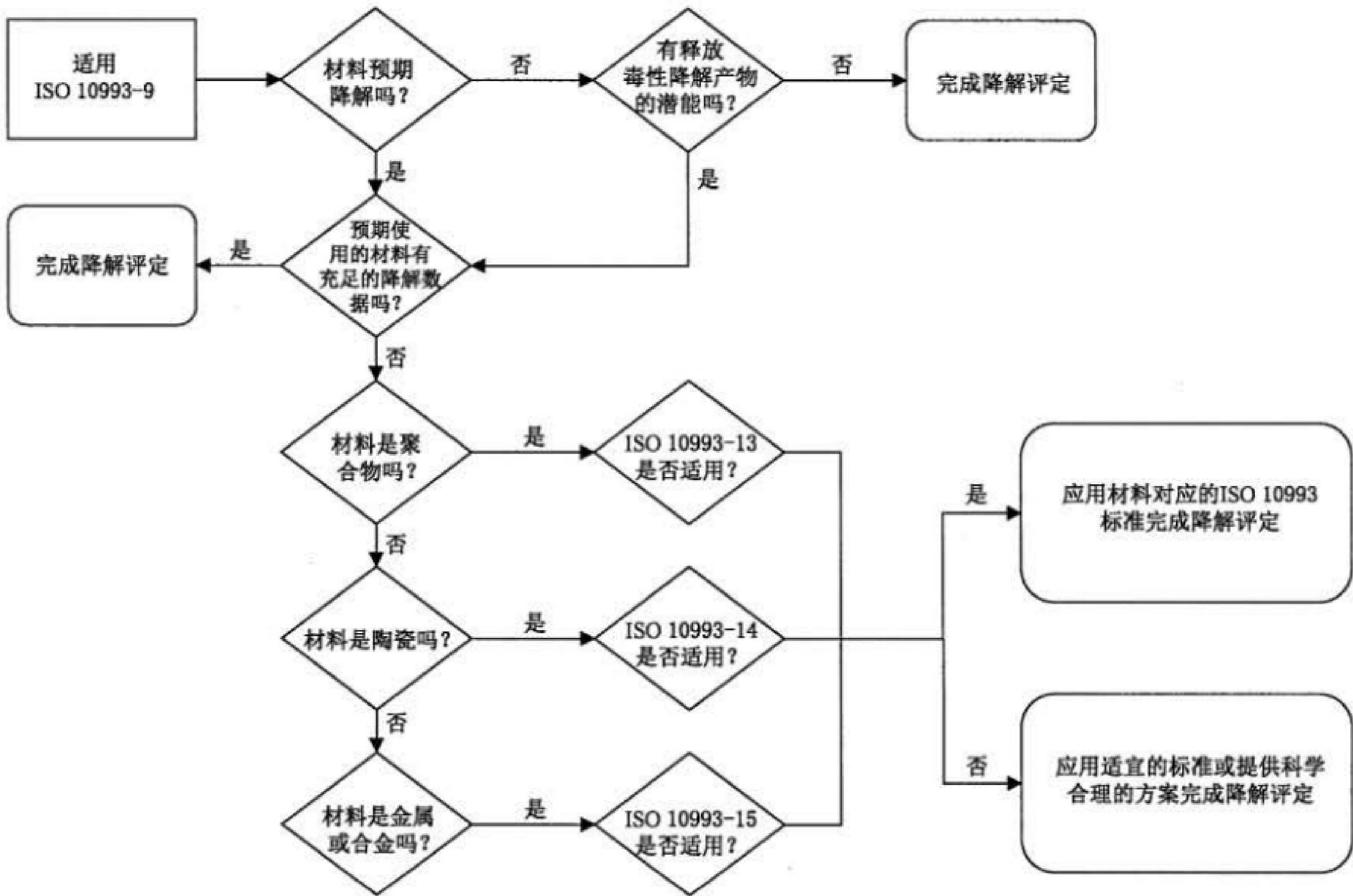


图 A.1 降解研究必要性考虑的流程图

附 录 B
(资料性)
降解研究的考虑因素

B.1 总则

本附录包括了潜在的降解评价中需考虑的因素。

如果缺少器械或材料降解和潜在的降解产物生物学效应方面的基本信息,那么宜考虑进行适当的试验研究。

B.2 医疗器械和/或材料描述

在描述研究中的器械或材料时宜考虑下列内容:

- a) 医疗器械和/或材料的名称;
- b) 医疗器械的功能;
- c) 预期用途;
- d) 预期的生物环境;
- e) 材料组成;
- f) 材料处理(例如加工、灭菌);
- g) 表面状况;
- h) 尺寸;
- i) 研究中的器械或材料的构造(例如单个组件、与其他组件一起使用的单个组件及其相互作用性质,或多组件器械——对每一组件材料的评估);
- j) 接触时间;
- k) 货架有效期;

注:对于某些产品,储存可能会影响降解,因此通过降解研究来支持标识的货架有效期可能是重要的。

- l) 其他相关特性。

B.3 潜在的和已知的降解产物评估

B.3.1 总则

材料的降解可能发生在主体材料或大部分材料的内部。降解也能发生在材料表面。主体和表面降解可能同时发生并相互影响。

B.3.2 主体材料发生变化

主体材料的预期或非预期的变化可能导致产生微粒降解产物,并可能影响表面稳定性。例如,在下列情况下能导致主体材料发生变化:

- 在制造过程中;
- 在灭菌过程中;
- 贮存期间和在不稳定状态下;
- 在植入术中和植入后;
- 物理状态改变时(溶胀、相变等);
- 预期的体内降解。

B.3.3 物质从表面释出

下列过程能导致物质从表面释出：

- 化学反应(例如解聚)；
- 沥滤；
- 扩散；
- 剥落、脱落。

B.3.4 多组件器械或其他组件共同使用的器械

除考虑单组件器械外,下列情况也需要考虑：

- 结构破坏；
- 脱层；
- 物质从一个组件向另一个组件的迁移；
- 降解产物之间反应的可能性。

参 考 文 献

- [1] ISO 10271 Dental metallic materials—Corrosion test methods for metallic materials
 - [2] ISO 10993-16 Biological evaluation of medical devices—Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
 - [3] ISO 10993-17 Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
 - [4] ISO 10993-18 Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
 - [5] ISO/TS 10993-19 Biological evaluation of medical devices—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
 - [6] ISO/TR 10993-22 Biological evaluation of medical devices—Part 22: Guidance on nanomaterials
 - [7] ISO 13781 Implants for surgery—Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide)—In vitro degradation testing
 - [8] ISO/IEC 17025 General requirements for competence of testing and calibration laboratories
-