© ISO 2016 – 保留所有权利

**ISO/TC 194 N 935**

日期： 2016-04-06

**ISO/DTR 37137-1:2016(E)**

ISO/TC 194/SC /WG 15

秘书处：DIN

**医疗器械生物学评价 - 第1部分：可吸收植入物指南**

|  |
| --- |
| **警告**  本文件不是ISO国际标准。分发本文件仅用于提供意见和建议。如有更改恕不另行通知，本文件不能作为国际标准。  收到本草案的人员，应提交自己的建议，在审阅中发现的有关专利权，以及提供支持文件。 |

文件类型 - 技术报告

文件类型：

文件阶段：（30）委员会

文件语言：E

X:\TA1\TG1-2\NA027\Gremien\ISO\ISO- TC\_194\Projekte\37137\NWIP\0935\_revision\_of\_ISO\_TR\_37137-1.docx STD Version 2.8f

**ISO/DTR 37137-1:2016(E)**

|  |
| --- |
| **版权声明**  ISO文件是工作草案或委员会草案，其版权受ISO的保护。尽管参与ISO标准制定过程的人员可以在未事先获得ISO允许的情况下，复制工作草案或委员会草案，但仍不得在未经ISO书面许可的前提下，以任何形式转载、储存或传播本文件或其中的内容，用于任何目的。  如复制本文件用于销售目的，应向以下地址或各国的ISO成员机构提交申请：  根据情况写明版权经理（负责工作文档编制框架内TC或SC秘书处的ISO成员体）的全地址、电话号码、传真号、电传号及电子邮件地址。  复制用于销售需支付版税或需要许可证协议。  违背规定者可能会遭到起诉。 |

ii © ISO 2016 –保留所有权利

© ISO 2016 –保留所有权利 iii

**ISO/DTR 37137-1:2016(E)**

**目录** 页码

**[前言 4](#_Toc474773434)**

**[1. 范围 5](#_Toc474773435)**

**[2. 术语和定义 5](#_Toc474773436)**

**[3. 基本考虑 5](#_Toc474773437)**

**[4 灭菌的考虑 3](#_Toc474773438)**

**[5 药物-器械相结合产品的考虑 3](#_Toc474773439)**

**[6 除了ISO 10993《医疗器械生物学评价》系列标准的相关部分之外的部分列表和可吸收相关问题的描述 4](#_Toc474773440)**

**[6.1 ISO 10993-1:2009, 风险管理过程中的评估和试验 4](#_Toc474773441)**

**[6.2 ISO 10993-2:2006, 动物福利要求 4](#_Toc474773442)**

**[6.3 ISO 10993-3:2003, 遗传毒性、致癌性和生殖毒性的试验 4](#_Toc474773443)**

**[6.4 ISO 10993-4:2002, 与血液相互作用试验的选择 5](#_Toc474773444)**

**[6.5 ISO 10993-5:2009, 体外细胞毒性试验 5](#_Toc474773445)**

**[6.6 ISO 10993-6:2016, 植入后局部效应的试验 7](#_Toc474773446)**

**[6.7 ISO 10993-7:2008，环氧乙烷灭菌残留量 7](#_Toc474773447)**

**[6.8 ISO 10993-9:2009，潜在降解产物的定性和定量框架 7](#_Toc474773448)**

**[6.9 ISO 10993-10:2010，刺激性和迟发型致敏反应试验 8](#_Toc474773449)**

**[6.10 ISO 10993-11:2006, 医疗器械的生物学评价 - 第11部分：全身毒性试验 8](#_Toc474773450)**

**[6.11 ISO 10993-12:2012，样本制备和参照材料 9](#_Toc474773451)**

**[6.12 ISO 10993-13:2010, 聚合物医疗器械的降解产物定性与定量 12](#_Toc474773452)**

**[6.13 ISO 10993-14:2001, 陶瓷降解产物的识别和定量 12](#_Toc474773453)**

**[6.14 ISO 10993-15:2000, 金属与合金降解产物的识别和定量 13](#_Toc474773454)**

**[6.15 ISO 10993-16:2010, 降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计 13](#_Toc474773455)**

**[6.16 ISO 10993-17:2002, 可滤取物质允许界限的制定 13](#_Toc474773456)**

**[6.17 ISO 10993-18:2005, 材料的化学特性 13](#_Toc474773457)**

**[6.18 ISO/TS 10993-19:2006, 材料的物理化学、形态学和表面特性表征 14](#_Toc474773458)**

**[6.19 ISO/TS 10993-20:2006, 医疗器械免疫毒理学试验原则与方法 14](#_Toc474773459)**

**[附录A](#_Toc474773460) [（参考信息）](#_Toc474773461) [吸收、降解和相关术语的命名 15](#_Toc474773462)**

**[参考书目 16](#_Toc474773463)**

iv © ISO 2016 –保留所有权利

**ISO/DTR 37137-1:2016(E)**

**前言**

ISO（国际标准化组织）是世界各国标准协会的联合会（ISO成员机构）。国际标准的起草工作一般由SO技术委员会执行。已成立的技术委员会的每个成员单位均有权参加该委员会。与ISO有联系的国际组织，政府和非政府组织也可参与该工作。ISO在电工技术标准化方面与国际电工委员会（IEC）密切合作。

ISO/IEC指令第1部分中描述了制定本文件，以及进一步维护的过程。特别是不同类型的ISO文件需要不同的批准标准。本文件依照ISO/IEC指令第2部分的编辑规则起草（参见www.iso.org/directives）。

需要注意的是，本文件中的某些内容受专利权保护。ISO不负责指明此类专利权。文件开发过程中确定的所有专利权收录在引言和/或ISO专利申报单中（参见www.iso.org/patents）。

本文件中涉及到的商标名为了方便用户使用，而不构成任何背书。

有关ISO特定术语含义的解释，相关合规性评价的表达，以及有关ISO遵守世界贸易组织（WTO）技术性贸易壁垒（TBT）原则的信息，参见以下网址： www.iso.org/iso/foreword.html.

负责该文件的委员会为ISO/ TC 194

第二个一版（ISO/TR 37137:2014）为修订版，带以下变更：

* 由于ISO 10993-6:2016已经涵盖了可吸收植入物的指南，因此第6.6条进行了相应更新。

ISO 37137包括通用标题“医疗器械的生物学评价”下的以下部分

* 第1部分：*可吸收植入物指南[技术报告]*
* 第2部分：*可吸收金属的标准指南[技术报告]*

COMMITTEE DRAFT ISO/DTR 37137-1:2016(E)

**医疗器械生物学评价 - 第1部分：可吸收植入物指南**

**1. 范围**

ISO/TR 37317的该部分旨在对10993系列标准中各种检测方法的调整进行临时指导。这些方法的调整是针对可吸收医疗器械中有意释放出可溶性成分或其降解产物。该内容旨在提高明确度和目前潜在的可接受的方法，以减少由于可吸收材料性质导致的结果错误或解读不当可能。所有建议均属于初步意见并随时变更，其最终实施会通过修订ISO 10993的相应部分完成。因此，临时采用所述的调整需要同时提交书面说明。

**2. 术语和定义**

本文件中运用下列术语和定义。

**2.1**

**吸收**

<生物材料>非内源性（异物）材料或物质，在一段时间内通细胞和/或组织，或者被其吸收的作用

**2.2**

**降解产物<副产物>**

材料或物质生理、代谢和/或化学分解产生的中间或最终结果

**2.3**

**降解**

物质或材料的生理、代谢和/或化学分解

**2.4**

**可沥滤物**

医疗器械或材料在临床使用过程中可以释放出的物质

注1： 对于可吸收器械，可沥滤物可以是产品释放出的物质，或其降解生成或释放出的物质（即，降解产物）。

[选自：ISO 10993-12:2012, 3.10 修订 - 已经添加注1]。

**3. 基本考虑**

生物学评价用来评价器械、器械组件或与身体接触的材料，不会产生全身不良影响和/或影响周围的细胞和/或组织。可吸收性材料生物学评价应依照 ISO 10993-1:2009和其他相关部分(参见ISO 10993-1:2009, 表A.1)执行。

© ISO 2016 –保留所有权利 1

注1 依照ISO 10993系列标准进行器械评估的基本指南参见ISO/TR 15499。

通过设计，聚合物、陶瓷或金属可吸收材料在体内产生相对较低的摩尔质量降解产物。此类产物在培养基中的含量相对升高，可能会影响某些生物相容性检测的结果。例如，在罕见的情况下，某种可吸收材料的降解速度足够快，则一种或多种特定产物的浓度升高，会改变体外试验系统的pH和/或渗透压。由于体内条件同时存在血流灌注和碳酸盐平衡，因此在评估可降解（即，可吸收）材料时，在必要的情况下调节体外试验溶液的pH和/或渗透压，使细胞培养基达到生理范围是可以接受的，但必须有记录证明该因素是不良结果的可能原因，而且调整至生理范围后，试验得到了成功的结果。这种pH（使用适当的缓冲酸或碱溶液）和/或渗透压（通过稀释）调节，可以更好地接近体内环境，有助于消除存在的降解产物，从功能上允许接受评估试验方案用于其他原因。

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注2 最小值105%来自于10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料。 [23]

为了直接解决该问题和其他有关可吸收方法的关注，我们为ISO10993的每个部分编纂了相关的检测注意事项列表，并收录在第6章中。所有建议均属于初步意见并随时变更，其最终实施会通过修订ISO 10993的相应部分完成。因此，临时采用所述的调整需要同时提交书面说明。在每个理由说明部分中，局部和全身效应都应该予以考虑，因为局部pH和渗透压改变会导致具有临床意义的毒性。

降解产物会释放到培养介质/组织中，或者残留在不断降解的植入物中。在产品使用之前（即在加工或保质期内）或降解过程中释放出的产物特征均应该予以说明（如，化学识别、数量和毒性）。降解产物的识别可以通过植入物的化学分析，或者通过理论分析进行。在预期部位具有安全临床使用历史的可吸收材料制成的植入物（如PGA）的文献数据，有助于确定预期的降解产物和潜在毒性，但我们必须能够证明它采用的是等效的生产工艺。利用降解产物化学分析信息进行的毒理学风险评估，以及文献中的毒理学数据，能够充分支持省略材料各降解阶段的生物相容性试验（器械贮藏或临床使用中）。

注3 有关化学降解产物和析出物的识别和评估指南，可参见ISO 10993-9和ISO 10993-17。

由于可吸收材料的目的就是降解，因此可能在器械分解过程中形成暂时的颗粒。如果该颗粒的生成和吸收速度与在预期临床使用过程中，具有相同安全使用历史的化学物质相同，那么在了解此类降解的可能临床影响的同时，还应该对可吸收颗粒进行单独的生物相容性评价。

然而，由于化学配方和颗粒大小可以影响生物反应，因此如要确定足够的等同性，以支持省略所有的生物相容性试验，还需要额外的信息和/或试验。有关决定是否需要识别和/或量化颗粒的指南，参见ISO 10993-9:2009附录A。

**4 灭菌的考虑**

尽管生物评价可以在任何的生产工艺中对任何成分进行，但成品评价需要对能够代表最终器械的已灭菌成品或受检样品上进行。评估应该对符合或超过预期商业暴露水平施行最终灭菌的产品上进行。虽然通常认为，较高的灭菌时间和更高的强度能提供更严格的评价，但在严苛的条件下（即，更高的暴露剂量）灭菌时也应注意可能会产生更多或不同的化学副产物。如果未使用最终灭菌的器械进行检测，应该说明理由，包括：

a) 受检器械和最终灭菌产品的工艺差别的全面描述；

b) 证明受检器械和最终器械差异不会影响其化学或降解动力学的数据。

注 如果受检器械和最终器械存在显著差异（如，进行血液相容性试验时的表面特性或器械形状），某些试验终点会受到影响。在该情况下，受检器械不能代表最终器械。

**5 药物-器械相结合产品的考虑**

对于包括活性药物成分（API）的器械，药物的存在会影响生物反应。因此，应该考虑分别对含API的成品器械和不含药物成分的器械进行单独试验。此外，应该了解药物成分与生产或降解的可吸收成分之间的相互作用，并评价它们对器械生物相容性和药物成分本身的影响。

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注1 最小值105%来自于10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料。 [23]

注2 有关药物-器械组合产品评价的补充指南，参见专门为血管医疗器械制定的标准ISO/TS 12417。

可识别或已被认可化学成分的生物学评价，可选择用来替代适当的毒理学评估，如某些有意采用的可吸收材料，或者药物-器械结合产品的API。该合理性可以通过器械提取物的化学特性分析，以及特定化学品的生物风险评估说明，但风险评估必须考虑：

a) 体外化学提取研究如何合理地表明化学品在体内降解和累积的特点；

b) 文献中的毒理学数据是否能揭示同一个器械中含有多种化学品的生物学反应；

c) 当表面特性和形状会影响可吸收器械的毒理学特征时，给出产品试验亚组的结果。例如，如果表面特性和形状会影响可吸收器械的毒理学特征，需要进行血液相容性试验。

含API的器械可能会影响试验结果，当按照ISO 10993-12规定的提取率时，被误解为阳性。可以考虑使用样本的直接稀释，或者整个器械的一部分进行评价。

**6 除了ISO 10993《医疗器械生物学评价》系列标准的相关部分之外的部分列表和可吸收相关问题的描述**

**6.1 ISO 10993-1:2009, 风险管理过程中的评估和试验**

a) 5.3 c) 和整个ISO10993系列标准

1) 补充信息：

i） ISO 10993系列标准中“永久植入”一词的范围包括物理存在时间超过30天的长期或持续性植入。由于通常可以预料到，至少有限的吸收材料和/或其降解副产物会在体内暴露30天以上，因此此类器械应使用永久植入试验的标准。

**6.2 ISO 10993-2:2006, 动物福利要求**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.3 ISO 10993-3:2003, 遗传毒性、致癌性和生殖毒性的试验**

a） 第4条 - 遗传毒性试验

1） 4.4 - 试验方法

i） 4.4.1条的补充信息：

I） 当利用体外遗传毒性的方法评价可吸收材料时，由于培养基pH、渗透压控制不当，或者细胞毒性水平较高，可能出现假阳性结果[参见OECD指南473(1997)，第4，14和38条，OECD指南476(1997)，第3，14和36条]。由于可吸收材料在提取过程中有至少部分溶解的可能性，因此应该监测受检样品的质量，以确保染色体畸变或小鼠淋巴瘤试验时，提取物中的样本浓度不超过5 mg/ml或0.01M的OECD极限值，或者细菌回复突变试验中不超过5 mg/板的极限值。如果提取结果浓度较高，可以将试验液体稀释至不超过相应浓度极限值的80%。也可以使用较低的浓度，但必须在OECD指南规定的浓度范围之内。然后，应观测pH和/或渗透压是否出现异常，以便在出现阳性结果时予以考虑。

注 有关异常pH和渗透压对遗传毒性试验影响的重要讨论，参见ICPEMC报告《极端培养条件下的遗传毒性》。该报告中的表格显示了高渗透压对哺乳动物细胞毒性和染色体畸变影响的化学依赖性，参见参考文献。 [21] 有关对体外遗传毒性试验阳性结果进行适当随访的指南，参见参考文献[22]中的国际撰写评论文章。

**6.4 ISO 10993-4:2002, 与血液相互作用试验的选择**

a） 附录C.6–溶血试验–总则

1） 补充信息：

i） 本小节介绍了直接和间接的溶血方法。在间接方法中（如ASTM F756），可以将可吸收材料的提取物稀释或分为不同的降解阶段，进行副产物引起的溶血分析。因此，作为ISO 10993-12标准的特定部分和/或其他更多10993核心条款/子条款和/或部分，可吸收材料可以：

按照适当的试验条件提取，然后将提取物调整为适当的pH和/或渗透压，进行代表着材料总体降解过程的顺序提取，不需调整，形成可以接受的试验介质（即溶液）pH和/或渗透压。

或者

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注 最小值105%来自于IOS 10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料。 [23]

如果采用加速策略模拟实时降解，应该有证据证明形成的降解产物成分，能够代表生理条件下发生的状况。

**6.5 ISO 10993-5:2009, 体外细胞毒性试验**

a) 第4条 - 样品和对照品的制备

1) 4.1 - 总则：“试验应该在受检样品的提取物和/或b）受检样品上进行。样品的制备应该符合ISO 10993-12。每个试验中应包括阴性和阳性对照。”

i) 补充信息：

I) 对于可吸收器械，可通过提取物的体外评价评估细胞毒性。可以将可吸收材料的提取物稀释或分为不同的降解阶段，进行副产物引起的细胞毒性。因此，作为ISO 10993-12标准的特定部分和/或其他更多10993核心条款/子条款和/或部分，可吸收材料可以：

按照适当的试验条件提取，然后将提取物调整为适当的pH和/或渗透压，

或者

进行代表着材料总体降解过程的顺序提取，不需调整，形成可以接受的试验介质（即溶液）pH和/或渗透压。

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注 最小值105%来自于10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料[23]。

II) 对于可吸收器械，可以限制提取的温度和时间长度，以控制降解过程，适当地体现出降解的分段过程。

2) 4.2.3.2 –“对于聚酯材料供试品，提取温度不能超过玻璃化转变温度，因此为过高温度可改变提取物的成分。”（参考ISO 10993-12提取）

i) 补充信息：

I) 对于可吸收材料，提取温度超过37°C会导致不良和/或无代表意义的降解模式改变，除非经过验证否则应尽量避免。在接近玻璃转化温度或熔解温度提取聚酯物质时应特别注意。而且，可吸收金属材料在高温可能会生成不同的腐蚀性化学过程和/或模式（如，锈痕、裂缝等）。

3) 4.2.3.3 - “应该报告提取物的pH调整。应避免对提取物的操作，如调整pH值，否则会影响试验结果。”，以及

**和**

4) 第6条 - “培养基的pH值应保持在7.2至7.4之间。”

i) 补充信息：

I) 提取物和培养基的pH存在内在联系，如果控制不当（即，pH超出7.2-7.4的范围）会导致试验失败（假阳性）。由于可吸收材料提取物的pH值通常比培养基更容易监测，因此调节提取物的pH值可以作为实践中控制培养基pH的方法。但只有当产品专门设计为降解，而且降解产物已知会影响培养基的pH值时，该方法才行之有效。维持培养基pH值被认为是一种补偿，弥补体内通过血流灌注和碳酸盐平衡保持缓冲稳定的能力。

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注 最小值105%来自于IOS 10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料[23]。

**6.6 ISO 10993-6:2016, 植入后局部效应的试验**

a） 总则 注：ISO 10993-6中包含有关可吸收器械评估额很多信息。

b） 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.7 ISO 10993-7:2008，环氧乙烷灭菌残留量**

a) 4.2 - 器械的分类

1) 补充信息：

i) ISO 10993-1中永久接触器械定义为单次或累计使用接触时间超过30天。由于通常可以预料到，至少有限的吸收材料和/或其降解副产物会在体内暴露30天以上，因此此类器械应使用永久植入试验的标准。该分类从功能上，确保完全考虑到24小时、30天或总体的残留极限值。

**6.8 ISO 10993-9:2009，潜在降解产物的定性和定量框架**

a) 第1条 - 适用范围

1) 补充信息：

i） 该部分提供了鉴别体外试验条件下生成的降解产物成分特性的指南。它未提供任何可识别降解产物的生物学评价和评价，这些方面包含在ISO 10993的其他部分中。应特别注意附录A。该部门内容考虑到此类降解试验的必要性。

b) 第3条 - 术语和定义

2) 补充信息：

i) 降解过程中的pH应该控制在临床相关的范围内，特别是当pH能够影响降解产物的成分时。

ii) 需要告知用户，如果pH至未控制在体内条件下，那么降解率和降解产物含量均会受到影响。

**6.9 ISO 10993-10:2010，刺激性和迟发型致敏反应试验**

a) 第6条 - 刺激性试验

1) 第6.2条 - 体内刺激试验- 体内试验设计和选择时应考虑的因素（最后两段）

“如果受检样品的pH≤ 2,0或≥11,5，则认为该材料为刺激物，无需继续试验。然而，实验证据表明，测试材料的酸度和碱度并不是材料产生严重损伤能力的唯一考虑因素。测试材料的浓度，它的接触时间，和许多其他的物理和化学性质也很重要。

“在需要进一步风险特性/评价的特殊情况下，可能需要检测已经属于刺激物，或者pH超出上述范围以外的材料。应说明这种情况的理由并记录。”

i) 补充信息：

I) 试验提取物pH超过10或低于2，单独和/或重复剂量使用可能给皮肤造成腐蚀/损伤效应的任何受检样品。如果这些极端的pH值不能反映出细胞在体内的实际暴露环境（即，生理血流灌注和/或缓冲与预期的应用一致），在未校正pH值的情况下试验会导致误解和无关的失败。在这种情况下，调整提取物的pH值以更好地反映出预期用途条件下的实际生理条件是可以接受的，但必须在报告中记录理由和进行的调整。

**6.10 ISO 10993-11:2006, 医疗器械的生物学评价 - 第11部分：全身毒性试验**

a) 第4条- 总则

1) 第4.1条 - 概述（第三段）

“受检样品的物理和化学特性是研究设计过程中必须考虑到的因素，如pH值、稳定性、粘度、渗透压、缓冲能力，溶解度和无菌度。”

i) 补充信息：

I) 在重复剂量全身毒性研究中，观察到不能反映出全身毒性的与pH有关的不良反应并不鲜见（如，重复经口灌胃大鼠高/低pH值试验材料导致前胃肿瘤）。由于重复刺激和伤口愈合过程，这种重复给药可能会导致该部位的增生乃至肿瘤。同样，给药部位重复的严重刺激和修复，会因为细胞无法充分复制和快速分化伤口部位的修复错误，导致增生和/或肿瘤 - 这种情况有时会发生在强刺激剂的长期皮肤研究中，可以通过皮肤重复形成物理伤口而复制。

试验提取物pH超过10或低于2，单独和/或重复剂量使用可能给皮肤造成腐蚀/损伤效应的任何受检样品。如果这些极端的pH值不能反映出细胞在体内的实际暴露环境（即，生理血流灌注和/或缓冲与预期的应用一致），在未校正pH值的情况下试验会导致误解和无关的失败。在这种情况下，调整提取物的pH值以更好地反映出预期用途条件下的实际生理条件是可以接受的，但必须在报告中记录理由和进行的调整。

**6.11 ISO 10993-12:2012，样本制备和参照材料**

a) 有关第12部分和标准提取物的一般讨论

**和**

b) 第7条 - 受检样品选择

1) 7.1 - “试验应该在成品上进行，或者在成品具有代表性的样品、或与成品加工方式相同的材料上进行（参见ISO 10993-1），或者在它们的适当提取物上进行。应说明选择受检样品的理由。”

注 化学特性数据可能对选择提取溶剂和提取条件很有用。

i) 补充信息：

I) 关于提取溶剂的选择：

1. 对于可吸收材料而言，当溶剂特性和萃取条件与生理条件不符时，产生无效结果的风险会增加（即，体内降解率和/或副产物的差异）。

2. 由于溶剂的选择、蛋白质的存在、电解质成分（如适用）都可能影响（即，增加，减少，消除）提取过程中可吸收装置的降解率，因此用户应了解所选用溶剂系统对降解率和检测结果的影响。

3. 鉴于可吸收样品的降级模式/机制会受到提取溶剂（包括pH值改变）的影响，用户应评价降解产物从成分上能够体现出生理状态下发生的情况。

4. 对于可吸收材料，应该考虑到溶剂导致的与生理无关的降解可能。

II) 关于提取时间和/或温度：

1. 提取参数会加速可吸收材料的降解，并可能生成影响检测结果的过多含量的已知副产物。实际上，体内的24小时浓缩降解副产物可以在相同的时间内缓冲和广泛灌注。

2. 对于可吸收材料，可以调节提取温度，以体现出生理条件和材料的特定温度极限值。

III) 关于更详细的分析/理解：

1. 适当的可吸收器械评估需要对提取过程、提取成分、生物反应，以及它们与器械安全性评估的关系进行科学分析。

2. 可吸收材料的提取可以分段进行，因此能独立评价降解的各阶段。此类分段提取过程，进行代表材料总体降解过程的顺序提取，不需调整，形成可以接受的试验介质（即溶液）pH和/或渗透压。

3. 当可吸收降解产物会影响培养基pH值时，采用直接滴定法调节提取物的pH值，以便持续维持细胞培养基pH和/或最大程度降低提取物内pH值导致的不可逆生理反应，这种方法是可以接受的。相应的检测报告中应注明pH值调整、最初pH值和滴定类型与容量。

c) 第8条 - 受检样品和RM制备；

2） 8.1

i) 补充信息：

I) 补充：d）含可吸收材料的供试品不能超过标签上的保质期，因为其降解特性可能含有影响其保质期。

d) 第10条 - 样本提取物的制备

3) 10.3.2 – “正常使用条件下溶解或重新吸收的材料，应该遵守第10.3.1节描述的提取条件。利用适当的提取介质和时间温度条件，尽可能模拟夸大的暴露。完全溶解可能也合适。”

i) 补充信息：

I) 对于聚酯可吸收材料而言，采用接近或高于玻璃化转换温度，在超过体内温度的条件下提取，可能会导致聚酯材料改变，不能代表器械实际的使用条件，因此应该避免。

II) 在评价可吸收器械，应该考虑到提取部分可降解材料及其相关的降解产物。

4) 10.3.8 – 声明：“除非能够提供理由，否则不能调节提取物的pH值。”

i) 补充信息：

I) 由于体内条件同时存在血流灌注和碳酸盐平衡，因此在评估可降解材料时，在必要的情况下调节体外试验溶液的pH和/或渗透压，让细胞培养基达到生理范围是可以接受的，但必须有记录证明该因素是不良结果的可能原因，而且调整至生理范围后，试验得到了成功的结果。这种pH（使用适当的缓冲酸或碱溶液）和/或渗透压（通过稀释）调节，可以更好地接近体内环境，有助于消除存在的降解产物，从功能上允许接受评估试验方案用于其他原因。

II) 可以将可吸收材料的提取物稀释或分为不同的降解阶段，进行副产物引起的细胞毒性。因此，可吸收材料可以：

按照适当的试验条件提取，然后将提取物调整为适当的pH和/或渗透压，

或者

进行代表着材料总体降解过程的顺序提取，不需调整，形成可以接受的试验介质（即溶液）pH和/或渗透压。

任何pH和渗透压的调整应合理。如果在标准试验条件下得到不良结果，我们在决定调节渗透压时，应该考虑到细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。例如，采用人体成骨细胞评价镁合金时，则不适合将培养基稀释低于正常渗透压的105%。

注 最小值105%来自于10993至12镁和镁合金样本萃取的试验结果回顾，参见参考资料[23]。

5） 10.4.3 – “当聚合产品的情况下，供试品应该能够代表预期使用的临床条件，以提供固化过程中聚合物中成分毒性反应的可用信息。在适当的情况下，应该根据成分混合后发生聚合反应的动力学，在不同时间准备试验提取物，包括在预期凝固时间制备提取物。材料固化后的试验应合理。如果提取物用于该检测方法，评价在体内使用部位发生凝固的材料时，提取应该从材料在使用部位发生凝固时开始。对于直接使用这些材料的检测方法，如直接接触或琼脂覆盖试验，直接接触溶血等，应该按照临床方法使用该材料，使其在试验系统的使用位置上发生凝固。”

i) 补充信息：

I) 在产品有意被吸收的情况下，可以单独评价用来反映不同降解阶段的提取物，但它们必须从成分上和浓度方面包含相应的中间降解产物（如适用）。

e) 附录C-供试品提取的原则

6) “C. 8 - 在体内溶解或被吸收的材料：

i. 遵照表1中的条件；

ii. 遵照10.3.1中的温度和时间；

iii. 遵照10.3.9的过滤和离心方法。”

iv. 补充信息：

I) 第10.3.1节描述的温度可能不适用于大多数可吸收聚合材料(37°C除外)。对于快速降解的聚合材料，需要额外考虑提取时间。

f) 可吸收金属 - 样品制备/提取建议/讨论

7) 标准提取过程中的金属离子类型和浓度主要取决于金属的总成分、表面造成、表面形态、提取条件（如介质、pH值、温度、流程）。

注 不同总成分/体积的初始表面成分和电化学势可能不同（如，特殊表面处理、涂层、热处理）

8） 疏水/亲脂性(非极性)提取介质可能不适用于在体内生成离子型降解产物的可吸收金属植入物。

9） 如果特定可吸收材料在体内的降解产物成分已经明确，那么可以根据金属植入物的最大预期质量损失速率评价其毒性。相反，如果特定成分或合金在体内的降解产物尚未明确，则应该在与材料相适应且与生理相关的容积系统中提取，随后的降解产物识别对毒性评价很关键。

**6.12 ISO 10993-13:2010, 聚合物医疗器械的降解产物定性与定量**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.13 ISO 10993-14:2001, 陶瓷降解产物的识别和定量**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.14 ISO 10993-15:2000, 金属与合金降解产物的识别和定量**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.15 ISO 10993-16:2010, 降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.16 ISO 10993-17:2002, 可滤取物质允许界限的制定**

a) 5.2.2 - 暴露时间考虑

1) 补充信息：

i) 可吸收材料及其提取物和/或降解副产物，可以在特定时间内被身体吸收或者排泄。30天和25000天（68年）“永久接触器械”的暴露标准不适用于在显著较短时间内完全降解的植入物。因此，应使用等于或小于可吸收材料在体内预计寿命的暴露时间，计算最大的允许极限值。

**6.17 ISO 10993-18:2005, 材料的化学特性**

a) 适用范围

1) “ISO 10993的该部分未解决降解产物的识别或定量问题，这些方面涵盖在ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14和ISO 10993-15中。”

**和**

b) B. 6.1 – 引用OECD 120：1996，20°C时pH为2和7，37°C时pH为9.

1) 改OECD方法特别指出“……不适用于液体聚合物，以及在试验条件下与水反应的聚合物。”

i） 补充信息：

I） 该部分的适用范围指出，本标准适用于识别或量化降解产物。但是，对鉴别有意或无意成为植入物设计一部分的可沥滤物和降解产物的指南很少或未提供。由于本标准中为定义在术语，因此在评价可吸收材料或器械时，利用本文件第2章中的下列术语。

1. 降解产物和副产物

2. 降解

3. 可沥滤物

II） 由于本标准声明不适用于解决降解产物的问题，其中包括可加速或改变其成分和/或数量的试验条件，因此在评估可吸收材料、器械或器械成分之前，应该审核盖标准鉴别意外或有意可吸收材料的适用性和/或能力。

**6.18 ISO/TS 10993-19:2006, 材料物理化学、形态学和表面特性表征**

a) 未确定可吸收器械的调整/容许量/补偿

**6.19 ISO/TS 10993-20:2006, 医疗器械免疫毒理学试验原则与方法**

a) 第5套 - 危害的识别：表1- 潜在的免疫系统反应；医疗器械按照接触时间分类

1) 补充信息：

i) ISO 10993系列标准中“永久植入”一词的范围包括物理存在时间超过30天的长期或持续性植入。由于通常可以预料到，至少有限的吸收材料和/或其降解副产物会在体内暴露30天以上，因此此类器械应使用永久植入试验的标准。

**附录A**

（参考信息）

**吸收、降解和相关术语的命名1**

自从上世纪70年代聚乙交酯基结构首次在美国商业销售以来，由可水解的α-羟基聚酯制成的合成材料植入物被描述为“可吸收”。当时， 基于聚乙交酯(DEXON—Davis and Geck)和聚（丙交酯-乙交酯）聚合物(VICRYL—Ethicon)的结构被美国药典（USP）和美国食品与药品管理局（US-FA）分类为“可吸收手术缝线”，该分类一直持续至今。与“不可吸收手术缝线”相反，合成的乙交酯-丙交酯和基于胶原的结构，在水解和/或酶作用下链断开后，生成降解产物并被身体吸收。从此之后，“可降解”和“可吸收”经常被互换用来描述可吸收植入物，而前缀“bio-”（生物）常用于所有此类词语。

本文基于历史沿袭和监管先例，优先使用“吸收/可吸收/吸收”（absorb/absorbable/absorption）来描述可植入人工合成可水解聚合物和器械。类似的术语也适用于天然的聚合物（如，胶原）和有意爱体内腐蚀的金属，因此无论是蛋白质或例子产物，它们的降解副产物都会被宿主机体吸收。应尽量不使用“bio”（生物）前缀，因为在在植入物应用的环境中略显繁琐。同时，也应尽量避免使用“吸收”（Resorb）及其衍生词，因为它们是已被接受的医学用于，常用来描述动态组织内的自然吸收过程，如骨重建导致的破骨过程。当提及植入器械或一种原材料时，应尽量避免使用“降解”（Degrade）及其衍生词，因为该词的应用通常很广泛，包括导致材料有意或无意分解为化学和/或颗粒物的过程（包括紫外线照射）。然而，当专门指可吸收材料或可植入器械内的分解过程时（如，链断裂，腐蚀），则“降解”一词可以接受（如，“可吸收植入物通过水解降解。”或“在挤压过程中，可吸收的聚乙醇酸易于热分解”。）。

由于在以往的应用中，很多有关吸收的词汇相互替换使用，因此本文读者在检索出版文献时，应注意采用所有可能的词汇来描述可吸收植入物或材料。这包括,但不限于:

* 可吸收及其衍生词
* 生物可吸收及其衍生词
* 可降解及其衍生词
* 生物可吸收及其衍生词
* 再吸收及其衍生词
* 生物可吸收及其衍生词

1 经同意选自于ASTM国际标准F2902-16并修改。版权归ASTM International所有。可从以下网址查阅最新版标准www.astm.org.

**参考书目**

[1] ISO 10993-1:2009, *医疗器械的生物学评价 — 第1部分：风险管理过程中评价和检测*

[2] ISO 10993-2:2006, *医疗器械的生物学评价 — 第2部分：动物福利的需求*

[3] ISO 10993-3:2014, *医疗器械的生物学评价 — 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性的试验*

[4] ISO 10993-4:2002, *医疗器械的生物学评价 — 第4部分：与血液相互作用试验的选择*

[5] ISO 10993-5:2009, *医疗器械的生物学评价 — 第5部分：体外细胞毒性试验*

[6] ISO 10993-6:2016, *医疗器械的生物学评价 — 第6部分：植入后局部效应试验*

[7] ISO 10993-7:2008, *医疗器械的生物学评价 — 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量*

[8] ISO 10993-9:2009, *医疗器械的生物学评价 — 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架*

[9] ISO 10993-10:2010, *医疗器械的生物学评价 — 第10部分：刺激性和皮肤致敏性试验*

[10] ISO 10993-11:2006, *医疗器械的生物学评价 — 第11部分：全身毒性试验*

[11] ISO 10993-12:2012, *医疗器械的生物学评价 — 第12部分：样本制备和参照材料*

[12] ISO 10993-13:2010, 医*疗器械的生物学评价 — 第13部分：聚合物医疗器械的降解产物定性与定量*

[13] ISO 10993-14:2001, *医疗器械的生物学评价 — 第14部分：聚合物医疗器械的降解产物定性与定量*

[14] ISO 10993-15:2000, *医疗器械的生物学评价 — 第15部分：金属与合金材料的降解产物定性与定量*

[15] ISO 10993-16:2010, *医疗器械的生物学评价 — 第16部分：降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计*

[16] ISO 10993-17:2002, *医疗器械的生物学评价 — 第17部分：可滤取物质允许界限的制定*

[17] ISO 10993-18:2005, *医疗器械的生物学评价 — 第18部分：材料的化学特性*

[18] ISO/TS 10993-19:2006, *医疗器械的生物学评价 — 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征*

[19] ISO/TS 10993-20:2006, *医疗器械的生物学评价 — 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则与方法*

[20] ISO/TR 15499:2012, *医疗器械的生物学评价 —风险管理过程中进行生物学评价的指南</std>*

[21] Scott 1991 Reference: SCOTT D., GALLOWAY S.M., MARSHALL R.R., ISHIDATE M. JR., BRUSICK D., ASHBY J. et al. Genotoxicity under Extreme Culture Conditions. A report from ICPEMC Task Group 9. Mutat. Res. 1991, 257 pp. 147–204

[22] DEARFIELD K.L., THYBAUD V., CIMINO M.C., CUSTER L., CZICH A., HARVEY J.S. et al. Follow-up actions from positive results of in vitro genetic toxicity testing. Environ. Mol. Mutagen. 2011, 52 (3) pp. 177–204

[23] J. FISCHER, et al. Improved cytotoxicity testing of magnesium materials, Materials Science and Engineering 2011, B 176 pp. 1773– 1777

