



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.12—2005/ISO 10993-12:2002
代替 GB/T 16886.12—2000

医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品

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

(ISO 10993-12:2002, IDT)

2005-03-23 发布

2005-12-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

GB/T 16886 的本部分等同采用国际标准 ISO 10993-12:2002《医疗器械生物学评价——第 12 部分：样品制备与参照样品》的修正版。

本部分经技术修订代替 GB/T 16886.12—2000，主要修订内容如下：

- 增加了术语“加速浸提”、“加严浸提”、“模拟使用浸提”和“特性值稳定性”；
- 修改了第一版中第 4 章、第 5 章、第 6 章和第 7 章中相关内容和标题；
- 修改了第一版中附录 A、附录 B 和附录 C 中相关内容，并修改了标题。

GB/T 16886 的总题目是《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 第 1 部分：评价与试验；
- 第 2 部分：动物保护要求；
- 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第 4 部分：与血液相互作用试验选择；
- 第 5 部分：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 8 部分：生物学试验参照材料的选择与限定；
- 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：降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计；
- 第 17 部分：可溶出物允许限量的确立。

有关其他方面的生物学试验将有其他部分的标准。

本部分的附录 A、附录 B 和附录 C 均是资料性附录。

本部分由国家食品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归口。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：黄经春、由少华、朱雪涛、王科镞、王昕。

引 言

GB/T 16886 的本部分规定了医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照样品的选择。由于 GB/T 16886 描述了多种不同的生物学测定系统,其他各部分标准应考虑确定本部分中的推荐是否适合于特定的试验系统。

样品制备方法应考虑到生物学评价方法和被评价的材料。各生物学试验方法均需要规定材料的选择、浸提溶剂和条件。

GB/T 16886 的本部分是在现行的各国家和国际规范、规程和标准的基础上制定的,将定期复审并修订。

医疗器械生物学评价

第 12 部分:样品制备与参照样品

1 范围

GB/T 16886 的本部分规定了医疗器械在按照 GB/T 16886 其他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样品的选择要求,并给出了步骤指南。

本部分具体提出了:

- 试验材料选择;
- 从器械上选取有代表性的部分;
- 试验样品制备;
- 试验对照;
- 参照样品的选择要求;和
- 浸提液制备。

应慎重评价本部分对可吸收性材料、原位聚合材料、组织工程医用制品和生物来源材料的适用性。

2 规范性引用文件

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

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

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(YY/T 0316—2003, idt ISO 14971:2000)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于 GB/T 16886 的本部分。

3.1

加速浸提 accelerated extraction

这种提取法缩短物质溶出至介质中的时间,以对器械或材料使用条件下的潜在危害进行测定。

注 1:加速浸提的条件有提高温度、搅拌、改变介质等。

注 2:加速浸提不应导致物质在浸提时发生化学变化。

3.2

空白 blank

不含试验材料的浸提介质。在浸提期间,置于与试验材料同样的容器中并采用同样的浸提条件。

注:空白的目的是为了评价浸提容器、浸提介质和浸提过程可能产生的干扰作用。

3.3

标准样品 certified reference material

CRM

附有证书的参照样品,其一种或多种特性值用建立了溯源性的程序确定,使之可溯源到准确复现的表示该特性值的测量单位,每一种出证的特性值都附有给定置信水平的不确定度。

[ISO 导则 30]

注：标准参照材料(SRM)是美国国家与标准技术研究所的商标。

3.4

加严浸提 exaggerated extraction

任何预期会导致化学成分溶出量大于模拟使用条件下溶出量的浸提。

注：加严浸提预期不会导致材料的化学改变或某些物质溶出(见 10.3)。

3.5

试验对照 experimental control

具有适当定性反应的物质，常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

由试验材料或对照材料浸提而得的液体。

3.7

均一性 homogeneous

材料的特性及其与生物学终点的关联，比如相同的结构、材料恒定地产生或不产生特异性生物学应答。

注：如果特定试验的生物学应答是在试验的特异性不确定极限内时，参照样品则可以说是均一性的，与试验样品材料的批次或批号无关。

3.8

阴性对照 negative control

经适当定性过的材料。当按规定步骤试验时，这种材料在试验系统中证明试验步骤的适宜性，能出现重现性的、适当的阴性、无反应或最小应答。

注：在实际操作中，阴性对照包括空白、试剂/溶剂和参照样品。

3.9

阳性对照 positive control

经适当定性过的材料。当按规定试验方法评价时，这种材料证明试验系统的适宜性，能在试验系统中出现重现性的、适当的阳性或反应性应答。

3.10

参照样品 reference material

具有充分重现性的一种或多种特性值，并经适当鉴定过的材料。能用于标定仪器、评价测量方法或给材料赋值的材料或物质。

[ISO 导则 30]

注：本部分中的参照样品是指经适当定性过的材料或物质。当按规定步骤试验时，证实试验步骤的适宜性，出现重现性的、预期的反应，这种反应可是阴性反应或是阳性反应。

3.11

模拟使用浸提 simulated-use extraction

试验材料或样品采用适宜的介质，在模拟产品使用的条件下进行浸提，其目的是为了评价产品在临床使用中对人体或使用者的潜在危害。

3.12

特性值稳定性 stability of property values

材料在规定的条件下贮存，能在特定的一段时间保持特定的生物学反应在规定的限度内。

[ISO 导则 30]

3.13

试验材料 test material

用于生物学试验的材料、器械、器械的一部分或组件。

3.14

试验样品 test sample

用于生物学试验的试验材料或浸提液。

4 试验对照

在生物学评价中,应使用试验对照来证实试验步骤和/或与材料结果进行比较。应根据具体生物学试验采用适合于试验的阴性对照、空白和/或阳性对照。

注:同一类型的对照可适用于不同的试验,并可与其他已鉴定过的材料和试验方法进行交叉对照。附录 A 中给出了其他试验对照选择指南。体内试验中阳性对照的应用可能会受到动物保护法规的影响。

5 参照样品**5.1 总则**

参照样品由专门的实验室来建立,其化学、物理学和生物学性能指标由该实验室进行确定。适用的市售商品可以用作参照样品。

标准样品应选择纯度高、性能稳定、适用于预定用途且便于得到的材料,其化学、物理学和生物学性能的稳定性应经过 3 个或 3 个以上的实验室共同验证来确定,再由销售商提供给实验室。

注:使用者希望得到供应商对参照样品或标准样品的承诺,至少有 5 年的保质期。第 2 种不太理想的情况是,出版材料的“公开配方”以选择参照样品或标准样品来源,即公开原材料和必要的生产工艺以确保参照样品批次的均衡性。

5.2 生物学安全性试验用参照样品的检定

5.2.1 参照样品鉴别步骤是在规定的试验条件下,确定材料生物学反应的数值或定量值,以确保在实验室内和实验室之间反应的重现性。与材料有关的生物学反应范围应通过实验室试验进行检定。

5.2.2 由参照样品的供应商证明所提供的材料,确定材料的化学指标和物理学使用性能。使用参照样品的专业实验室必须按规定的试验或步骤对参照样品进行定性,鉴别其生物学特性。经检定并定性过的适用市售商品可用作参照样品。

5.2.3 参照样品检定步骤是在规定的试验条件下,确定材料生物学反应的数值或定量值。这一步骤用于确认材料试验中特殊反应和结果合格。材料的生物学反应应通过实验室间的试验进行检定。

6 参照样品作为试验对照的应用

6.1 参照样品和标准样品应作为对照材料用于生物学试验,以出现重现性反应(如阳性反应和/或阴性反应)来证实试验步骤的适宜性。用于这种用途的任何材料在每一生物学试验步骤中均应进行鉴别,以证实材料对试验的适用性。材料经鉴别后确定适用于某种参照试验方法或反应(如迟发型超敏反应),不应在未再进行鉴别的情况下用作其他试验的参照样品,如细胞毒性试验。

参照样品的应用有利于对实验室之间得出的反应进行比较,并有助于对各个实验室内的试验操作重现性进行评价。用于比较生物学反应的参照样品最好有一个生物学反应范围,如轻微、中度或重度反应。

6.2 用作试验对照的参照样品应符合制造厂和检验实验室所建立的质量保证程序。参照样品应标明来源、制造厂、等级和类型。参照样品应按照第 8 章进行制备。

6.3 参照样品用作试验对照时是与试验样品相同的材料类别,即聚合物、陶瓷、金属和胶体等。但是,纯化学物可基于试验步骤的机制用作试验对照,如生殖毒性和免疫迟发型超敏反应测定。

7 试验材料选择

7.1 试验应在最终产品、最终产品中有代表性的样品或与最终产品以相同的工艺过程制得的材料上进行(见 GB/T 16886.1)。

7.2 当需要浸提液进行试验时,同法选择试验材料。

8 试验样品与参照样品制备

8.1 处置试验样品与参照样品时应谨防污染。来自制造过程的任何残留物应视为器械、器械部件或组件的构成部分。

注:附加制备指南见附录 B。

8.1.1 对取自无菌器械的试验样品和参照样品,必要时试验应采取无菌操作。

8.1.2 试验样品如取自非无菌状态供应但要求用前灭菌的器械,试验样品应按制造厂推荐的灭菌方法灭菌,必要时试验应采取无菌操作。

8.1.3 如果试验样品在灭菌前清洗,应考虑清洗过程和清洗剂对试验样品选择和处置方面的影响。

8.2 如试验步骤要求无菌试验样品,应考虑灭菌或再灭菌过程对试验样品和参照样品的影响。

8.3 当试验样品和参照样品需要分割成如 10.3.2.2 中描述的小片时,应考虑原先没有暴露的表面(如腔或切面)的影响。用于将医疗器械切割成试验用的有代表性部分的工具应清洁以免污染。

9 器械代表性部分的选择

9.1 如器械不能以整体用于试验时,应选取最终产品中各种材料有代表性的部分按比例组合成试验样品。

9.1.1 有表面涂层器械的试验样品应包括涂层材料和基质材料。

9.1.2 与病人接触的器械部件在制造过程如使用了粘接剂、射频密封或溶剂密封,试验样品则应包括粘接和/或密封处有代表性的部分。

9.2 复合材料应作为最终材料进行试验。

9.3 当一个器械上有不同的材料时,在选择试验样品时应考虑其潜在的综合作用或相互作用。

9.4 选择的试验样品应能使器械已知有潜在生物学反应的组件最大限度地与试验系统接触。

10 样品浸提液制备

10.1 总则

如果试验方案要求用器械的浸提液,所用浸提介质和浸提条件应与最终产品的特性和使用以及试验目的相适应,如危害识别、风险评估和风险评价。在选择浸提条件时应考虑器械材料的物理化学特性、可溶出物质或残留物。

注:样品制备附加指南见附录 C。

10.2 浸提容器

10.2.1 浸提应在洁净、化学惰性的封闭容器中进行,该容器顶部空间应尽量小。

10.2.2 为确保浸提容器不干扰试验材料浸提液,浸提容器应为:

- a) 具盖并带惰性衬层的(如聚四氟乙烯)硼硅酸盐玻璃试管;
- b) 适用于特殊材料和/或浸提步骤的其他惰性浸提容器。

10.3 浸提条件和方法

10.3.1 常规操作浸提条件如下(见第 C.5 章):

- a) $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2)\text{h}$;
- b) $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2)\text{h}$;

- c) $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2)\text{h}$;
- d) $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2)\text{h}$;
- e) $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(1 \pm 0.1)\text{h}$ 。

按照惯例上述浸提条件已用于器械或材料风险评估中对潜在危害的测定。也可以采用其他模拟临床使用或能对潜在危害进行适当测定的条件,但应加以说明并阐述理由。

浸提是一个复杂的过程,受时间、温度、表面积与体积比、浸提介质以及材料的相平衡¹⁾的影响。如采用加速或加严浸提,应慎重考虑高温或其他条件对浸提动力学及浸提液恒定性的影响。

例如,当提高温度时存在两种可能:

——温度升高的能量可导致聚合物的交联和/或聚合作用增强,由此可减少聚合物溶出的游离单体总量;

——温度升高可产生降解产物,而这些降解产物并非为成品器械在使用条件下的典型检出物。

10.3.2 标准表面积用于确定所需的浸提液体积。标准表面积包括样品两面连接处的面积,不包括不确定的表面不规则面积。当由于样品外形不能确定其表面积时,浸提时可使用质量/体积。见表1。

表1 标准表面积和浸提液体积

厚度/ mm	浸提比例, (表面积或质量/体积) $\pm 10\%$	材料形态
< 0.5	6 cm ² /mL	膜、薄片、管壁
0.5~1.0	3 cm ² /mL	管壁、厚板、小型模制件
>1.0	1.25 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、泡沫材料、非吸收性材料、模制件
不规则形状多孔器械(低密度材料)	0.1 g/mL	薄膜
注: 现在尚无测试吸收剂和水胶体的标准化方法,推荐下面一个方案: 测定材料“吸收容量”,即每克材料所吸收的浸提液总量。试验样品除材料的“吸收容量”外,应以0.1 g/mL比例进行浸提。		

10.3.2.1 对于评价多孔表面材料,也可以使用其他表面体积浸提比,只要能模拟临床使用条件或测定潜在危害即可。

10.3.2.2 除非有其他不适用性(见10.3.3),浸提之前应将材料切成小块,以使材料浸没在浸提介质中。聚合物宜切成10 mm×50 mm或5 mm×25 mm的小块。

10.3.3 由于完整表面与切割表面存在潜在的浸提性能差异,因此对于弹性体、涂层材料、复合材料、层状薄片等应尽量完整地进行试验。

注: 由于制造过程原因,许多弹性体表面特性与膨胀材料有所不同。

10.3.4 浸提时应使用极性或非极性两种溶剂。浸提介质示例:

- a) 极性介质:水、生理盐水、无血清培养基;
- b) 非极性介质:各国药典中规定的新鲜精制植物油(如棉籽油或芝麻油);
- c) 其余介质:乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇400(稀释至生理渗透压)、二甲亚砜和含血清培养基。

注: 在一些国家应用的其他介质也可以考虑作为可接受的替代品,这类介质具有已知的材料或生物学系统方面的作用,并适合于器械的性质和应用或适合于危害识别方法。

1) 材料浸提期间的相平衡决定了非结晶相与结晶相的相对存存量,对非结晶相玻璃化温度(T_g)决定了聚合物链迁移率和相中扩散速率。通常温度高于 T_g 的扩散速率明显要高于温度低于 T_g 的扩散速率,而在结晶相中扩散速率是最低的。浸提条件不宜改变材料相平衡,相变可能会影响浸提物的量和类型。

- 10.3.5 浸提应在搅拌的条件下进行。当认为静态适宜时,应对试验方法加以论证、规定并出具报告。
- 10.3.6 如可能,液体浸提液应在制备后立即使用,以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。浸提液如存放超过 24 h,则应确认贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。
- 10.3.7 不应调整浸提液的 pH 值除非给出理由。
- 10.3.8 浸提液一般不应采用过滤、离心或其他方法来去除悬浮的粒子,如果必须进行,应说明其理由。
- 10.3.9 进行危害识别时应考虑采用加严浸提,以增加可溶出物的浸提剂量。浸提溶剂和条件的选择应基于材料的物理化学性质和/或预期可能会溶出的低分子量化合物。
- 10.3.10 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分解。聚合材料在挥发性溶剂中只应发生轻微变软(如小于 10%的溶解度)。应除去溶剂(在生物测定前),溶剂残留物对生物学测定无不良影响(如,导致蛋白变性或皮肤刺激)。
- 10.4 用于加严使用条件下的危害识别和风险评估的浸提条件**
- 10.4.1 在设计和制备试验用样品和制备器械浸提液时,应按照 YY/T 0316/ISO 14971:2000 考虑由于制造过程或制造过程控制不足的改变所带来的危害。应特别注意那些制造过程中的残留物,如微量元素、清洁剂和消毒剂。
- 10.4.2 在使用加严浸提的产品试验中如显示的毒性反应符合要求,则不需要再采用模拟使用浸提对器械进行检验。
- 10.4.3 在原位固化的材料试验样品(如水门汀、粘合剂、预聚混合剂)应模拟材料在原位固化位置和原位使用的最长固化时间(即模拟临床应用的初始固化和完全固化时间)。

试验方法中使用浸提液来评价材料的原位固化时,浸提过程应从材料被置于原位固化点开始。

对于直接使用这类材料的试验方法,例如直接接触或琼脂覆盖法细胞毒性、植入、某些遗传毒性试验和直接接触溶血试验,在试验系统中材料的应用应以临床应用状态、以原位固化方式应用。

注:如临床输送系统改良适宜时,材料的设计尺寸或质量可送去检验。

11 记录

样品和样品制备记录应包括,但不仅限于此:

- a) 已知材料的类型和组分,材料、器械、器械部件或组件来源;
注:可通过书面描述、绘图、照片或其他方法达到全部或部分要求。
- b) 批号(如适用);
- c) 加工、清洁或灭菌处置的说明(如适用);和
- d) 浸提技术,如可能还应记录浸提介质、浸提比例,浸提条件、搅拌方法,以及任何偏离本部分规定的条件,如浸提液或浸提介质的过滤。

附录 A
(资料性附录)
试验对照

A.1 下列材料可能符合所选试验对试验对照的要求,选择适宜的参照样品是研究者的职责(见表 A.1)。

表 A.1 可用参照样品和对照品一览表
(用于 GB/T 16886 中不要求特殊参照样品或对照品的试验)

试验	阳性对照 ^a	阴性对照 ^a	参照样品 ^a
植入	PVC-org, Sn	PE	
	SPU-ZDEC	硅树脂	
	天然乳胶	氧化铝	
		不锈钢	
细胞毒性	PVC-org, Sn	PE	
	SPU-ZDEC		
	SPU-ZDEC		
	天然乳胶		
	聚氨基甲酸酯		
血液相容性			PVC7506、PUR2541
^a 表中特殊材料的缩写源自第 A.2 章和第 A.3 章。			

A.2 已用于阴性对照或参照样品的材料有:高密度聚乙烯(PE)⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾、低密度聚乙烯(PE)⁽¹⁾、无二氧化

- 2) 高密度聚乙烯(阴性对照塑料,RS)可从美国药典中检索到(Rockville, MD, USA)。给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 3) 高密度聚乙烯薄膜可从下列地址获得:RM-C Hatano Research Institute /Food and Drug Safty Center,729-5 Ochi-al Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan;电话 81-463-82-4757,传真:81-463-82-9627,电子信箱:RM.office@fdsc.or.jp。给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 4) 高密度聚乙烯薄片可从下列地址获得:RM-D Hatano Research Institute /Food and Drug Safty Center,729-5 Ochi-al Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan;电话 81-463-82-4757,传真:81-463-82-9627,电子信箱:RM.office@fdsc.or.jp。给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 5) 高密度聚乙烯棒可从下列地址获得:RM-E Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center,729-5 Ochi-al Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan;电话 81-463-82-4757,传真:81-463-82-9627,电子信箱:RM.office@fdsc.or.jp。给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 6) PE 140 管形材料可从下列地址获得:AG,D-8673 Rehau, Germany。PE 薄膜可从下列地址获得:Hoechst AG,D-6230 Frankfurt 80,Germany。给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。

硅的聚二甲基硅氧烷⁷⁾⁸⁾、聚氯乙烯(PVC)⁹⁾、聚氨甲酯醚(PUR)¹⁰⁾、聚丙烯¹¹⁾、氧化铝陶瓷棒、不锈钢和商业纯(cp)钛合金。

A.3 已应用的阳性对照有:含有有机锡添加剂的聚氯乙烯(PVC-org. Sn)¹²⁾、含有二甲基¹³⁾¹⁴⁾或一二硫代氨基甲酸锌¹⁵⁾的嵌段聚氨酯薄膜(SPU-ZDEC)、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溶液。

- 7) 无二氧化硅的聚二甲基硅氧烷可从下列地址获得: Biomaterial Program, Device and Technology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, 312 Federal Building, 7750 Wisconsin Ave., Bethesda, MD 20892, USA. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 8) SIK8363 管形材料可从下列地址获得: Rehau AG, D-8673 Rehau, Germany. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 9) PVC7056 和 PVC7536 管形材料可从下列地址获得: Rehau AG, D-8673 Rehau, Germany. PVC-DEHP 和 PVC-TEHTM 薄膜可从下列地址获得: Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Germany. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 10) PUR2541 管形材料可从下列地址获得: Rehau AG, D-8673 Rehau, Germany. PU 薄膜可从下列地址获得: Front-line Filmblasting, S-60003 Norrköping, Sweden. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 11) PP146 管形材料可从下列地址获得: Rehau AG, D-8673 Rehau, Germany. PP 薄膜可从下列地址获得: Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Germany. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 12) 阳性对照参照样品(编号为 499-300-000-000)可从下列地址获得: Portex limited. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 13) 含有二甲基或一二硫代氨基甲酸锌的嵌段聚氨酯薄膜 ZDEC 可从下列地址获得: RM-A; Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan; 电话 81-463-82-9627, 传真: 81-463-82-9627, 电子信箱: RM.Office@fdsc.or.jp. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 14) 含有二甲基或一二硫代氨基甲酸锌的嵌段聚氨酯棒 ZDEC 可从下列地址获得: RM-F; Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan; 电话 81-463-82-9627, 传真: 81-463-82-9627, 电子信箱: RM.Office@fdsc.or.jp. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。
- 15) 含有二甲基或一二硫代氨基甲酸锌的嵌段聚氨酯薄膜 ZDEC 可从下列地址获得: RM-B; Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan; 电话 81-463-82-9627, 传真: 81-463-82-9627, 电子信箱: RM.Office@fdsc.or.jp. 给出该信息是为了方便 GB/T 16886/ISO 10993 本部分的使用者,但 ISO 对该产品不提供担保。

附录 B

(资料性附录)

试验材料制备和样品选择的基本原理与操作

用于生物学测定的材料应兼顾最终产品和产品加工制造中有代表性的成分和表面特性。见 7.1 和 GB/T 16886.1—2001 中 5.1a)。

塑料和橡胶材料成分的证明文件应包括树脂、聚合物和添加剂的鉴别。配方说明书应详细说明材料的加工过程,如热处理信息、是否提纯或再研磨、再研磨时的最大允许研磨规范。

可能用同一方法或其他方法再次的材料应经多次灭菌处理后进行试验。比如一种材料经辐照灭菌并经环氧乙烷再次灭菌,则应经过下列过程后再进行试验:

- a) 辐照;和
- b) 辐照加环氧乙烷。

如有适当的论证鉴别出最严酷的作用条件,则应在这种处置后再进行试验。

理想的生物学试验是在与试验系统细胞/生物环境接触的材料表面上进行的,将从器械、器械自身部件切取的材料作为试验材料或将其制备浸提液。另一个可供选择的方法是,用与器械制造过程所用的相同工艺(挤出、浸泡等)、温度、时间、大气压强、脱模剂、退火、固化、清洗、灭菌等加工成小体积样品。这有助于评价与表面积、表面特性、溶出物浓度和材料表面与形状相关的作用。

供生物学试验的金属应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。

供生物学试验的陶瓷材料应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。

生物修复材料(即动物组织衍生物)应按制造厂提供的使其有不同固定深度的最大和最小允许固定时间,使其固定后进行试验。

作为金属材料浸提液应用于试验系统的替代方式,应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害并了解其最高无反应水平。

注:在鉴别器械中的化学物质时,这一原理也适用于有机材料。

对于临床使用中可导致产生体内微粒的植入材料,在设计材料试验时应考虑材料的浸提条件。试验设计时应考虑浸提步骤的作用,浸提条件是否会产生微粒。

材料总量和表面积应与试验系统的生物学和物理学要求相适应。推荐在规定的测定中采用标准样品尺寸。

本部分提请使用者注意 ISO 导则 33 引言中关于标准样品“正确使用”与“错误使用”的论述,ISO 导则 33 指出了存在的两种参照样品和标准样品的范围内使用和超范围使用情况。本部分的使用者也应注意在实验室研究中使用标准样品评价材料的生物学反应是可接受的。

附录 C

(资料性附录)

试验材料浸提法原理

警示:含蛋白质的医疗器械材料使用 GB/T 16886 试验方法时应极其慎重。

C.1 医疗器械浸提的目的是提供适宜的试验样品,以测定生物系统中可溶出物的生物学反应,从而证实可溶出物的潜在危害(危害识别),用于可溶出物导致人体健康风险性评价。当制备器械浸提液时,所用的浸提介质和浸提条件应该既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既要反映产品的实际使用条件,还要反映试验的目的和预测性。

为了识别危害和评估危害的风险,生物学采用加严浸提和/或实际使用条件。不同的试验目的采用不同的浸提条件:

- a) 加严浸提适用于危害识别;和
- b) 模拟使用浸提适用于人体健康风险评价中得出安全系数。

C.2 本部分提出可溶出物质的量与浸提时间、温度、材料表面积与浸提液体积以及浸提介质性质有关。

C.3 浸提时间应充分,以使材料的浸提量达到最大。推荐用这些标准时间和温度浸提条件替代其他未经确认的和非标准条件。

C.4 另一可供选择的方法是,通过反复浸提后浓缩获取足够的浸提物质。这一过程适用于危害识别目的。

C.5 不同的供试试验材料可以采用不同的浸提温度。浸提不应使材料发生明显降解,比如聚合物浸提温度应选择在玻璃化温度下,如果玻璃化温度低于使用温度,浸提温度应低于熔化温度。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:

示例 1:熔点和软化点低于 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的材料应在低于该熔点的一标准温度下浸提(如密度很低的聚乙烯)。

示例 2:受水解的材料,应在使水解量最小的温度下浸提(如聚酰胺采用 $50^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 浸提)。

示例 3:经过蒸汽灭菌且在贮存期内含有液体的材料和器械,应采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提(如预充液的透析器)。

示例 4:只在体温下使用的材料,应在能使溶出物质达最大量而不使材料降解的温度下进行(如胶原可采用 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 浸提,而陶瓷植入物可采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提)。

示例 5:植入器械如仅在盐水中 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 浸提 $(24 \pm 2)^\circ\text{C}$ (见 10.3.1a))是很难被接受的。

C.6 器械表面积与浸提液或溶剂的体积比应达到下列要求:

- a) 对于生物学试验(剂量体积在生理学限度内)或化学分析,浸提物质的量在适宜的剂量体积范围内达到最大量;
- b) 能证明器械用于人体的潜在危害;
- c) 材料被溶剂浸没。

实际操作中,在没有器械基本参数时,推荐按 10.3.2 规定的标准面积和溶剂体积。有些试验方法要求浓缩浸提液,以提高试验的敏感性。

注 4:浓缩浸提液可能导致诸如环氧乙烷等挥发性物质的缺失。

C.7 浸提溶剂应:

- a) 适用于特定生物学试验系统;
- b) 模拟器械临床使用条件的浸提;
- c) 浸提量最大。

实际操作中,在没有规定器械溶剂时,推荐使用 10.3.5 中给出的标准极性和非极性溶剂。

注:第 C.5 章和第 C.6 章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可以应用于其他方面,如风险评估和开发标准化数据库。

参 考 文 献

- [1] ISO 导则 30 参照样品用术语和定义
- [2] ISO 导则 31 参照样品—证书和标志内容
- [3] ISO 导则 33 确认过的参照样品的使用
- [4] ISO 导则 35 参照样品的确认—通用与统计学准则
- [5] GB/T 16886.3 医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
- [6] GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择
- [7] GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验
- [8] GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验
- [9] GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
- [10] GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验
- [11] GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验
- [12] ISO 10993-18 医疗器械生物学评价——第18部分：材料化学表征
- [13] BRAYBROOK, J. H. and MACKAY, G. A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing. *Polymer Internat.*, 27(1992), pp. 157-164
- [14] NFS 90701, 1988, 医疗外科设备—材料和医疗器械生物相容性浸提方法
- [15] UPHILL, P. F. and CHRISTOPHER, D. H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials; *Medical Device Technology*, Nov./Dec. (1990), pp. 24-27
- [16] United States Pharmacopoeia/National Formulary; < 88 > *Biological Reactivity Tests, In Vivo*
- [17] *Guidelines for Basic Biological Tests of Medical Materials and Devices*; MWH Notification; Yakuki No. 99
-