



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.16—2003/ISO 10993-16:1997

医疗器械生物学评价 第 16 部分：降解产物和可溶出物 的毒代动力学研究设计

Biological evaluation of medical devices—Part 16:
Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

(ISO 10993-16:1997, IDT)

2003-03-05 发布

2003-08-01 实施

中华人民共和国
国家质量监督检验检疫总局 发布

前 言

GB/T 16886 的本部分等同采用国际标准 ISO 10993-16:1997《医疗器械生物学评价——第 16 部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计》。

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:细胞毒性试验:体外法;
- 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:样品制备与参照样品种;
- 第 13 部分:聚合物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。

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本部分的附录 A 为规范性附录,附录 B 为资料性附录。

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归口。

本部分起草单位:国家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:王科镭、王昕、由少华、朱雪涛、黄经春。

引 言

GB/T 16886 的本部分为毒代动力学研究的设计和实施提供了指南及要求。

毒代动力学描述了外来物质随着时间的变化在体内吸收、分布、代谢和排泄的情况。医疗器械安全性评价的关键是要考虑材料在体内的稳定性和可溶出物与降解产物的分布情况。毒代动力学研究在评价医疗器械开发中所用材料的安全性及在解释所观察到的不良反应的机理方面可能具有重要价值。应根据器械与人体接触的性质与时间,慎重考虑进行毒代动力学研究的必要性和范围。

医疗器械引起的潜在危害可能是由于器械成分或其代谢物与生物系统之间的相互作用而产生的。医疗器械可能释放的溶出物(如残留催化剂、加工助剂、残留单体、填充物、抗氧化剂、增塑剂)和/或从材料中游离出的降解产物有可能在体内产生不良作用。

关于采用毒代动力学方法研究化学物质在体内去向的出版文献很多(参见附录 B),本部分对这类研究所用的方法和技术提供了指南。附录 A 给出了 GB/T 16886 本部分的使用说明。

医疗器械生物学评价

第 16 部分:降解产物和可溶出物 的毒代动力学研究设计

1. 范围

GB/T 16886 本部分给出了设计和实施医疗器械毒代动力学研究的原理。附录 A 提出了医疗器械生物学评价中毒代动力学研究应考虑的问题。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 16886 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—2001 医疗器械生物学评价 第 1 部分:评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)

3 定义

GB/T 16886.1/ISO 10993-1 中确立的以及术语和定义适用于本部分。

3.1

降解产物 degradation product

材料由于化学性裂解或材料的分解而产生的产物。

3.2

可溶出物 leachable

可浸提成分,诸如添加剂、聚合物材料中的单体或低聚物。

3.3

试验物质 test substance

用于毒代动力学研究的降解产物或可溶出物。

3.4

吸收 absorption

物质进入血液和/或淋巴系统的过程。

3.5

分布 distribution

被吸收的物质和/或其代谢物在体内循环和分布的过程。

3.6

代谢 metabolism

因化学反应和/或酶促反应使体内被吸收物质在结构上发生变化的过程。

注:最初反应的产物在排泄之前可能还会受到酶作用或非酶作用而发生变化。

3.7

排泄 excretion

被吸收的物质和/或其代谢物被排出体外的过程。

3.8

生物利用度 bioavailability

完整物质被系统吸收的程度。

3.9

清除率 clearance

以代谢和/或排泄方式将一种物质排出体外的比率。

3.10

半衰期($t_{1/2}$) half-life($t_{1/2}$)

在同一体液或组织内,一种特定物质的浓度降为其初始值的50%所需的时间。

3.11

平均滞留时间 mean residence time

与半衰期有关的统计时间,用于来定量评价物质在体内的保留的时间。

3.12

最大浓度 $c_{\max}$

血浆中某一物质的最大浓度,以质量每单位体积表示。

注:在其他体液或组织中提到此最大浓度时,应具有一合适的标识,比如 $c_{\max, \text{BF}}$,以质量每单位体积或质量表示。

3.13

最大浓度时间 $t_{\max}$

测定到 $c_{\max}$ 的时间。

3.14

曲线下面积_(0时-t时) AUC_{0-t}

某一物质一次性剂量(a single dose of a substance)加入后,从0时到 t 时血浆浓度对应于时间的曲线下面积。

注:一般认为 t 趋于无穷大。

3.15

一阶统计矩曲线下面积_(0时-t时) $AUMC_{0-t}$

某一物质一次性剂量加入后,从0时到 t 时第一时刻的血浆浓度对应于时间曲线下的面积。

注:一般 t 趋于无穷大。

3.16

表观分布容积(V_d) volume of distribution(V_d)

一种单位空间模型的参数,如果试验物质在体内分布是均匀的,该参数用来表述体内试验样品含量的表观体积。

3.17

浸提液 extract liquid

试验物质经过浸出过程后得到的液体。

3.18

生物降解 biodegradation

在生理环境下或模拟环境下,医疗器械或生物材料的改变,包括完整性损失和/或性能降低。

3.19

生物吸收 bioresorption

生物材料在生理环境中被降解,产物被排出和/或被吸收的过程。

4 毒代动力学研究的设计原则

4.1 应根据具体情况设计毒代动力学研究方法。

4.2 研究开始之前,应写出研究方案,在方案中应确定好研究方法。本章和第5章给出了研究中的一些具体要求。

4.3 应考虑溶出研究的结果,以便确定用于毒代动力学研究的方法。还要考虑材料的化学、理化性能、表面形态以及可溶出物的生化性能方面的信息。

注:可溶出物的溶出速度和程度取决于其表面浓度、从材料内部向表面的迁移以及在生理环境中的溶解度和流速。

4.4 进行毒代动力学研究时,建议使用已确定具有潜在毒性的可溶出物或降解产物。但对混合物的毒代动力学研究可能需要在特定条件下进行。在特殊情况下可使用材料或器械的浸提液,以及磨碎或粉状的材料或器械,并应在研究设计中加以论证。

4.5 分析方法应能对生物体液或组织中的降解产物、可溶出物和代谢物进行检测和定性,在研究报告中应对此进行全面的描述(见5.1.11)。定量分析方法应有特异性、灵敏性和重现性,在预期的分析浓度范围内得出的数据应是线性的。在研究报告中应描述评价方法的有效性。

4.6 研究设计应说明要测定的生理体液、组织或排泄物的分析水平。

注:血液易于取样,所以经常用于动力学参数和吸收研究,必须明确分析是用全血、血清还是血浆,并提供这种选择的有效性的证明。体外测定循环血液中的蛋白质或红细胞。

4.7 研究报告应包括分析局限性方面的信息(例如数量和亲和性),并应证实这种局限性不会导致低估被分析物的浓度。

4.8 要测定动力学参数,应测取足够多的数据点,各数据间的间隔要合适。从理论上数据点应覆盖几个临界半衰期,但实际上受分析方法的限制,可能达不到这一要求。

5 试验方法指南

5.1 一般考虑

5.1.1 应采用一种适当的物种与性别进行研究。在使健康、初成年的动物在实验室条件下至少适应7 d后,使用时应将动物转移到单独的代谢笼中,适应期至少24 h。环境条件应符合保护和动物指南建议的条件(见GB/T 16886.2/ISO 10993-2)。在研究期间,除非方案中另有规定,研究期内动物饮食和饮水应不受限制。在每次研究期间,动物应随机进行分组,小动物每组至少3只,大动物每组至少2只。动物在进行完规定的试验次数后应采用人道的方法处死。

5.1.2 可以使用未经放射性同位素标记的试验物质,其前提是用于评价相应样品中该试验物质是否存在的分析方法须经过认可,且对该试验物质的代谢作用已有充分的了解。

5.1.3 如果必要,在代谢稳定部位最好用具有足够放化纯度($>97\%$)的 ^{14}C 或 ^3H 对试验物质进行放射性标记,在使用 ^3H 时应考虑氚交换的可能性。有时需用未经同位素标记过的物质对标记过的混合物进行稀释。

5.1.4 当使用放射性同位素标记过的混合物时,对试验物质的特异性活性和放化纯度应有所了解。

5.1.5 试验物质应通过适当的途径给入体内,应与医疗器械应用途径一致。将试验物质制备成合适的样品,使之适用于剂量给药。应了解并报告在拟定给药条件下样品的稳定性。

注:为便于比较,该研究设计可能还需要包括其他途径。

5.1.6 在剂量平衡研究中,动物只能置于代谢笼中。

5.1.7 尿液和粪便应收集在一低温容器内(或放入含有对分析无干扰的防腐剂的容器),防止排泄后微生物引起的或自发性改变。采集用于全血或血浆分析的血液时应加入适当的抗凝剂。

5.1.8 应尽量从试验前的动物上采集对照物,如果在有些研究中不可能从试验动物中采集到对照物

(如组织),就应从对照组中采集对照物。

5.1.9 采集时间应根据所进行的研究类型来确定,采集期根据需要可以是几分钟、几小时、几周甚至是几个月。例如研究排泄物,在至少 96 h 内每隔 24 h 收集一次。如果研究需要采集血样,应在 72 h 内按照规定的时间表(在几分钟到几小时的范围内)进行采血。

5.1.10 毒代动力学研究应按相应的优良实验室准则(GLP)要求进行。

5.1.11 试验报告应包括下列以及其他相关信息:

- a) 动物品系和来源、环境条件、饮食、年龄、性别;
- b) 试验物质和试验样品、纯度、稳定性、组成、给药量;
- c) 试验条件包括样品给人途径;
- d) 评价方法、提取法、检测法、有效性;
- e) 材料回收率;
- f) 按每一时间点所对应的结果绘制坐标图;
- g) 质量标准或 GLP 要求陈述;
- h) 结果讨论;
- i) 结果解释。

5.2 具体试验类型指南

5.2.1 总则

在设计研究时,应注意能为风险评价提供必要的信息。通常,不必对所有的方面都进行研究。

5.2.1.1 在吸收、分布、代谢、排泄一系列研究中,可进行单项研究,即选择其中的一项进行研究,也可进行多项研究,即对其中的几个项目进行研究。

5.2.1.2 根据研究的设计,可测定若干动力学参数,包括吸收率、消除率、 AUC_{0-t} 、 AUM_{0-t} 、 C_{max} 、 t_{max} 、半衰期、平均滞留时间、分布体积和清除率。

5.2.1.3 因只能对某一特定的分子类型测定动力学参数,所以测定方法必须对该分子类型具有特异性和灵敏性。只有在静脉内给药后,才能测得某一相关混合物真实的动力学参数。因此在动力学参数研究中,可能要有一次短期静脉给药研究,这样可计算出吸收的剂量部分,并以此来校准其他研究中估算出的参数。

5.2.1.4 在测定动力学参数时应采用适当的动力学模型。一些计算机程序可用于评价动力学参数,软件在使用之前应首先以文件的形式认可。对输入到程序的设定条件及模型的选择也应以文件的形式加以阐述。

5.2.2 吸收

吸收取决于给药途径、试验物质和介质的物理化学形态和结构。可从血液、血清、排泄物和组织浓度几方面对吸收进行评价,可考虑采用完全生物利用度研究。要根据其他所需信息、放射性同位素标记材料的有效性以及评价方法来选择合适的研究类型。在动力学参数研究中,只有对吸收部分的采样足够多时,才能可靠地评价吸收率。

注:现有的体外法可提供胃肠和皮肤对化学物质吸收的重要信息。

5.2.3 分布

5.2.3.1 分布研究通常需要使用放射性同位素标记过的成分,可以包括:

- 定量研究:解剖组织的测定水平;
- 定性研究:使用全身放射自显影术(WBA);
- 半定量研究:使用分级的 WBA 标准。

5.2.3.2 在分布研究中采样时间通常为 t_{max} 24 h 和 168 h 或更长,这取决于试验物质的排出。当需要这些附加数据时可增加区间采样。一般在吸收和排泄的早期采样次数要多一些,但排泄期的采样应尽量多一些(3~4 个半衰期比较理想),这样才能得出动力学参数的最佳评价。测定方法的灵敏性通常是

分布研究中的主要决定因素。

5.2.4 代谢和排泄

5.2.4.1 在整个研究过程中代谢笼应能分别收集尿液和粪便。如果研究进行 14 d,每隔 24 h 分别收集尿液和粪便,一直持续到试验结束为止。有些研究中,在研究中途可能要将动物处死,如可能,在试验物质或其代谢物快速排泄 24 h 之前采集样品。对于较长周期的研究,初期采样与短期研究的采样相同,以后每在一评价期应连续采样 24 h。

注:在长期研究期间使用代谢笼不利于动物保护,因此长期研究中可间断采集有代表性的样品,从这些样品的研究结果中推导出连续采样的结果。

5.2.4.2 保留每只动物尸体和/或靶器官及为分析血浆和全血液浓度而收集的血液,以便用于分析。在处死动物时从代谢笼中采集样品之后,应用适宜的溶剂清洗笼子和固定动物的器械,贮留洗涤液并保留有代表性的部分以用于分析。

5.2.4.3 当使用用放射性同位素标记过的混合物时,试验物质的回收率或计算出的回收率应在 $(100 \pm 10)\%$ 为宜(见下注)。不管试验物质是否用放射性同位素标记,都应采用有效的方法分析各样品环境中的试验物质的含量。使用放射性同位素标记过的混合物时,除非使用特定的评价,否则母体成分和代谢物都应被评价。如果用放射性同位素标记过的混合物在排泄物(尿液和/或粪便)或体内不能完全复现时,应考虑采集动物的呼出气体。

注:在所有情况下试验物质的回收率都在规定范围之内是不可能的,应在试验报告中阐述和论证产生偏差的原因。

5.2.4.4 应测定生物环境中的放射活度(例如用液体闪烁计数),但必须强调此放射活度代表的浓度是化学成分和代谢混合物的叠加浓度,从中不能导出动力学参数。通常认为有必要考虑分离代谢物,可采用若干提取法和色谱法(如高压液相色谱、薄层色谱、气-液色谱)。应采用化学方法和各种物理化学技术(如质谱学、核磁共振光谱法)给最终材料定性。

注:将组织、细胞、组织匀浆和分离的酶用于体外代谢研究是经文件材料证明的,对于不适合相应部位的化合物,可不用体内法,而用这些方法定性分析化合物潜在的代谢作用。体外与体内代谢率和代谢程度相比是有差异的。

附录 A

(规范性附录)

进行毒代动力学研究需考虑的情况

A.1 大多数医疗器械都存在潜在危害,但对相同的降解产物和可溶出物及所有的医疗器械都进行毒代动力学研究既不必要也不实际。

A.2 毒代动力学研究作为医疗器械生物学评价的一部分的必要性应结合器械的预期使用并考虑最终产品及其化学组成成分,包括潜在的和预期的降解产物及可溶出物。

A.3 在进行毒代动力学研究之前,应先用体外试验方法(例如组织、匀浆或细胞)研究理论上的降解过程。这不仅是出于动物保护方面的原因(如 GB/T 16886.2/ISO 10993-2 给出的),而是为了测定一些很有可能产生的降解产物。

A.4 在下列情况下应考虑毒代动力学研究:

- a) 器械设计为生物可吸收的;
- b) 是永久接触植入器械,并已知或很可能有生物降解或具有明显的腐蚀、和/或可溶出物从器械中迁移出;
- c) 在临床使用中,很可能或已知从医疗器械中释放出的具有一定的潜在毒性或反应的降解产物和可溶出物进入人体。

注:术语“一定量”的含义取决于该化学品的性质。

A.5 在下列情况下不需进行毒代动力学研究:

- a) 参考以往重要的历史经验,能证明某一特定器械或材料的降解产物和可溶出物实际或预期的释放速度可以提供临床接触安全限度;
- b) 已经有该降解产物和可溶出物的足够的毒理学数据或毒代动力学数据。

A.6 一般情况下,从金属、合金和陶瓷中释出的可溶出物和降解产物浓度太低,不能进行毒代动力学研究。

附 录 B
(提示的附录)
参 考 文 献

- [1] GB/T 16886. 2—2000/ISO 10993-2:1992 医疗器械生物学评价 第2部分:动物保护要求
- [2] GB/T 16886. 12—2000/ISO 10993-12:1996 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品
- [3] ANDERSEN M. E, CLEWELL H. J. III, GARGAS M. L. , SMITH F. A. and REITZ R. H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54:100-116;1987.
- [4] BOGEN D. K. Simulation software for the Macintosh. *Science* 24:138-142;1989.
- [5] F. D. A. Guidelines for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application. Department of Health and Human Services.
- [6] HATTIS D. , WHITE P. , MAMORSTEIN L. and KOCH P. Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters and predictions for low-dose metabolism rates derived by different authors. *Risk Analysis* 10:449-458,1990.
- [7] International Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles of toxicokinetic studies. *Environmental Health Criteria* 57, World Health Organization, Geneva, 1986.
- [8] ISO/TR 10993-9:1994 *Biological evaluation of medical devices-Part 9: Degradation of materials related to biological testing.*
- [9] JOLLOW D. J. , ROBERTS S. , PRICE V. , LONGACRE S. and SMITH C. Pharmacokinetic considerations in toxicity testing. *Drug Metab. Rev.* 13:983-1007,1982.
- [10] KATZPER M. The use of visual programming for pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation. *Centre for Drug Evaluation and Research*, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville MD 20857
- [11] LIN C. S. , SHOAF S. E. , and GRIFFITHS J. C. Pharmacokinetic data in the evaluation of the safety of food and colour additives. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 15:62-72,1992.
- [12] MONRO A. M. Interspecies comparisons in toxicology: The utility and futility of plasma concentrations of the test substance. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 12:137-160,1990.
- [13] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals-No 417 *Toxicokinetics*. OECD Publications.
- [14] REITZ R. Distribution, persistence and elimination of toxic agents. In: *Progress in Predictive Toxicology*. Clayson D B *et al.* (eds.), Elsevier, New York, 1990.
- [15] ROWLAND M. and TOZER T. N. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications* (2nd edition). Lea and Febiger, Philadelphia, 1989.
- [16] SMITH D. A. , HUMPHREY M. J and CHARUEL C. Design of toxicokinetic studies. *Xenobiotica* 20:1187-1199,1990.
- [17] SPEID L. H. , LUMLEY C. E. and WALKER S. R. Harmonisation of guidelines for toxicity testing of pharmaceuticals by 1992. *Reg. Toxicol. Pharmacol* 12:179-211,1990.
- [18] TRAVIS C. B. Pharmacokinetics. In: *Carcinogen Risk Analysis*. Traves C. B(ed) Contemporary issues. in risk analysis, vol. 3, Plenum Press, New York, 1988.
- [19] WAGNER J. G. *Pharmacokinetics for pharmaceutical scientists*. Technomic publishing Co. Inc. , Lancaster, 1994.

- [20] WARTAK J. Clinical Pharmacokinetics, A modern approach to individualised drug therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics Series*, Vol. 2. Praeger Publishers CBS Educational and Professional Publishing, 1983.
 - [21] WEISSINGER J. Nonclinical pharmacologic and toxicologic considerations for evaluating biologic products. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 10:255-263, 1989.
 - [22] WELLING P. G. Pharmacokinetic processes and mathematics. *ACS Monograph* 185. American Chemical Society, Washington DC, 1986.
 - [23] WELLING P. G. , DE LA IGLESIA F. A. *Drug toxicokinetics*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993.
 - [24] YACOBI A. ,SKELLY J. P. and BATRA V. K. *Toxicokinetics and new drug development*, Pergamon Press, 1989.
-