



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.9—2017/ISO 10993-9:2009
代替 GB/T 16886.9—2001

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 10993-9:2009, IDT)

2017-12-29 发布

2018-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由以下几部分组成：

- 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与定量框架；
- 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：陶瓷降解产物定性与定量；
- 第 15 部分：金属与合金降解产物定性与定量；
- 第 16 部分：降解产物与可溶出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：材料化学表征；
- 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。

本部分为 GB/T 16886 的第 9 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB/T 16886.9—2001《医疗器械生物学评价 第 9 部分：潜在降解产物的定性与定量框架》，与 GB/T 16886.9—2001 相比，主要技术变化如下：

- 修改了“范围”(见第 1 章,2001 年版的第 1 章)；
- 修改了“降解研究设计原则”(见第 4 章,2001 年版的第 4 章)；
- 增加了降解研究流程图(见图 A.1)。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-9:2009《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》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB/T 16886.1—2011 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 10993-1:2009, IDT)；
- 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)；
- GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品 (ISO 10993-12:2012, IDT)；
- GB/T 16886.13—2017 医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合物降解产物的定性与定量 (ISO 10993-13:2010, IDT)；

- 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(idt,ISO 10993-14:2001);
- GB/T 16886.15—2003 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(idt,ISO 10993-15:2000);
- GB/T 16886.16—2003 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(ISO 10993-16:1997,IDT);
- GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许量的确立(ISO 10993-17:2002,IDT);
- GB/T 16886.18—2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分:材料化学表征(ISO 10993-18:2005,IDT);
- GB/T 16886.19—2011 医疗器械生物学评价 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征(ISO 10993-19:2006,IDT)。

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这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)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:郭丽娟、刘莉莉、彭健。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

- GB/T 16886.9—2001。

引 言

GB/T 16886 的本部分旨在为 GB/T 16886.13(聚合物)、GB/T 16886.14(陶瓷)和 GB/T 16886.15(金属和合金)所描述的各种材料降解产物的定性和定量研究提供通用原则。

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

用于制造医疗器械的材料处于生物环境中可能会产生降解产物,这些降解产物在体内可能呈现与主体材料不同的作用。

机械磨损主要产生微粒状碎屑,而沥滤、化学结构的破坏或腐蚀所引起的物质从表面释出,则可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。

这些降解产物可能发生反应,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。降解产物可能滞留在其生成时的位置,也可能在生物环境中因各种机理被迁移。

降解产物的生物可接受水平取决于其性质和浓度,宜首先通过临床经验和专项研究加以评价。如果理论上可能存在新的降解产物和/或未知降解产物,有必要进行有关试验。对于依据充分且临床可接受的降解产物,可不必再作进一步研究。

注意某一医疗器械的安全性和有效性可能会由于降解而受到不利影响,因此在该器械风险管理中宜考虑降解的作用。

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

GB/T 16886 的本部分为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的生物降解以及生物降解研究的设计与实施提供了基本原则。

GB/T 16886 的本部分不适用于：

- a) 对单纯由机械过程而引起降解的评价；生成这类降解产物的方法学可视情况在具体产品标准中规定；

注 1：单纯机械降解主要产生微粒状碎屑。虽然不在 GB/T 16886 的本部分的范围内，但这种降解产物可引起生物学反应，因此需要按照 GB/T 16886 其他部分的要求进行生物学评价。

- b) 非降解产生的可沥滤组分；

- c) 不直接或间接接触患者身体的医疗器械或组件。

注 2：GB/T 16886 的本部分适用于任何 GB/T 16886.1“医疗器械”定义的产品所用材料的降解，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，或用于释放药物或生物制剂的载体。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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)

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)

ISO 10993-12 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 10993-13 医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合物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)

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)

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)

ISO 10993-16 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 10993-17 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许量的确立 (Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 10993-18 医疗器械生物学评价 第 18 部分:材料化学表征 (Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials)

ISO/TS 10993-19 医疗器械生物学评价 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征 (Biological evaluation of medical devices—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials)

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。

3.1

降解 degradation

材料的解体。

3.2

生物降解 biodegradation

生物环境引起的降解(3.1)。

3.3

生物可吸收医疗器械 bioresorbable medical device

在人体生物环境中能被降解(3.1)和吸收的医疗器械。

3.4

可沥滤物 leachable

材料中可浸提出的组分,但不是降解产物。

3.5

腐蚀 corrosion

化学或电化学反应引起的对金属材料的侵蚀。

注:该术语在广义上有时也指其他材料的变质,GB/T 16886 的本部分中专指金属材料。

3.6

物质 substance

单个化学元素或化合物,或化合物的复合结构。

3.7

器械组件 device component

组成一个器械的不同组件之一。

3.8

降解产物 degradation product

由原始材料化学裂解而产生的任何颗粒或化学物质。

3.9

应用环境 service environment

器械预期使用的解剖部位,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

降解的评价方法因供试材料的特性、医疗器械和具体器械使用的解剖部位的不同而变化。所选的

评价模型应代表器械的应用环境。研究可能不需要生物环境,但要模拟生物环境条件。

有些降解过程已表明,体外模型可能不能全面反映应用环境,如机械过程会影响生物降解作用,因此在规定模拟应用环境时宜考虑这些因素。

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应考虑所有相关的降解标准。

ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15 仅考虑由终产品化学作用所产生的降解产物,因此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作用。对于上述降解作用宜考虑其他方法。

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,是医疗器械生物安全性评价的基本着眼点。要考虑到化学特性的评估和已知的降解机理,然后再考虑设计评价生物降解实验研究的必要性。

对所有医疗器械都进行降解研究既无必要也不现实,降解研究的必要性考虑见附录 A。降解实验研究的必要性评价应包括对文献评审和/或形成文件的临床经验,在 ISO 10993-1 中可见适用文献评审方面的指南。这种研究结果可能得出这样的结论:如果考虑中的产品具有经证实的可接受的临床经验、新数据、已发表的数据并与已知器械、材料和降解产物相似,就无需再进行试验。

ISO 10993-1、ISO 10993-16 和 ISO 10993-17 给出了降解产物和可沥滤物生物学评价指南,医疗器械可沥滤物浸提导则见 ISO 10993-12,医疗器械所用材料及其可沥滤物化学表征导则见 ISO 10993-18,材料物理化学、形态学和表面特性表征导则见 ISO 10993-19。在进行降解研究之前先考虑这些标准会有助于区分降解产物和可沥滤物。

注:尽管可沥滤物和降解产物之间有差异,但也有可能将降解产物研究与可沥滤物研究结合起来。进一步的生物学评价研究不需要区分降解产物和可沥滤物。然而,当认为有必要将可沥滤物水平的降低作为一项风险控制措施时,降解产物和可沥滤物的区分评价信息是很重要的。

4.3 试验设计

包含研究目的的生物降解研究方案应按 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研究降解产物下列特性的分析方法:

- a) 化学和物理化学性能;
- b) 表面形貌;
- c) 生化性能。

经批准的研究方案中还应描述生成降解产物的方法,这些方法宜最适用于测定可降解物质,并宜对此加以说明。

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综合影响以及降解产物之间发生次级反应的可能性。

注:体外试验可模拟生物降解作用。

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物或离子。应使用适宜的分析方法表征这些产物,在研究报告中确认并报告所用的方法。如有微粒产生,需要对粒径、形状、表面积和其他相关特性进行表征。

注 1:由于微粒材料在纳米级时可改变物理和化学特性,这会影响毒理学性能。

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,确保其不会干扰生物学试验。

生物降解研究要考虑的方面参见附录 B,该方案应包括:

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

注 2: 降解产物释放的程度和速度取决于多种因素,如改变表面成分和结构的加工过程、从材料内部向表面的迁移、在生理环境中的溶解性和生理环境的化学成分等。

5 研究报告

研究报告应包括下列有关信息:

- a) 材料或器械(参见 B.2)的描述,包括预期用途和人体接触性质;
- b) 降解评价和降解评价的说明;
- c) 降解试验方法、试验条件、试验材料和试验步骤(包括对照)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(如 ISO/IEC 17025)的陈述;
- f) 降解产物的定性与定量(例如降解产物的形式和状态及其稳定性和所使用的对照品);
- g) 结果总结;
- h) 结果的解释与讨论。

附 录 A
(规范性附录)
降解研究必要性的考虑

A.1 符合下列情况之一,应考虑降解研究:

- a) 器械设计为生物可吸收的;
- b) 器械预期植入体内超过 30 d;
- c) 材料系统的广泛研究表明,在与人体接触期间,可能释放出毒性物质。

A.2 下列情况,可不进行降解研究:

- a) 可能的降解产物是在预计的数量范围内、并与具有安全临床应用史的器械以相似的速率和类似的应用部位产生的物质相同;
- b) 可能的降解产物为微粒,在物理状态(即粒径、粒径分布和形状)、预计的数量范围内与具有安全临床应用史器械在相似速率和具有可比性的部位产生的相同的微粒;
- c) 已有充分的关于预期使用的物质和降解产物相关降解数据。

体内研究的必要性应根据体外研究结果来考虑。

如可能,应考虑用体外试验从理论上来研究可能的降解过程。体内研究应考虑动物福利(见 ISO 10993-2)。还应考虑用体内和体外研究来测定降解发生的可能性,确定可能出现的降解产物和降解速率。

图 A.1 给出了降解研究的逻辑性流程图。

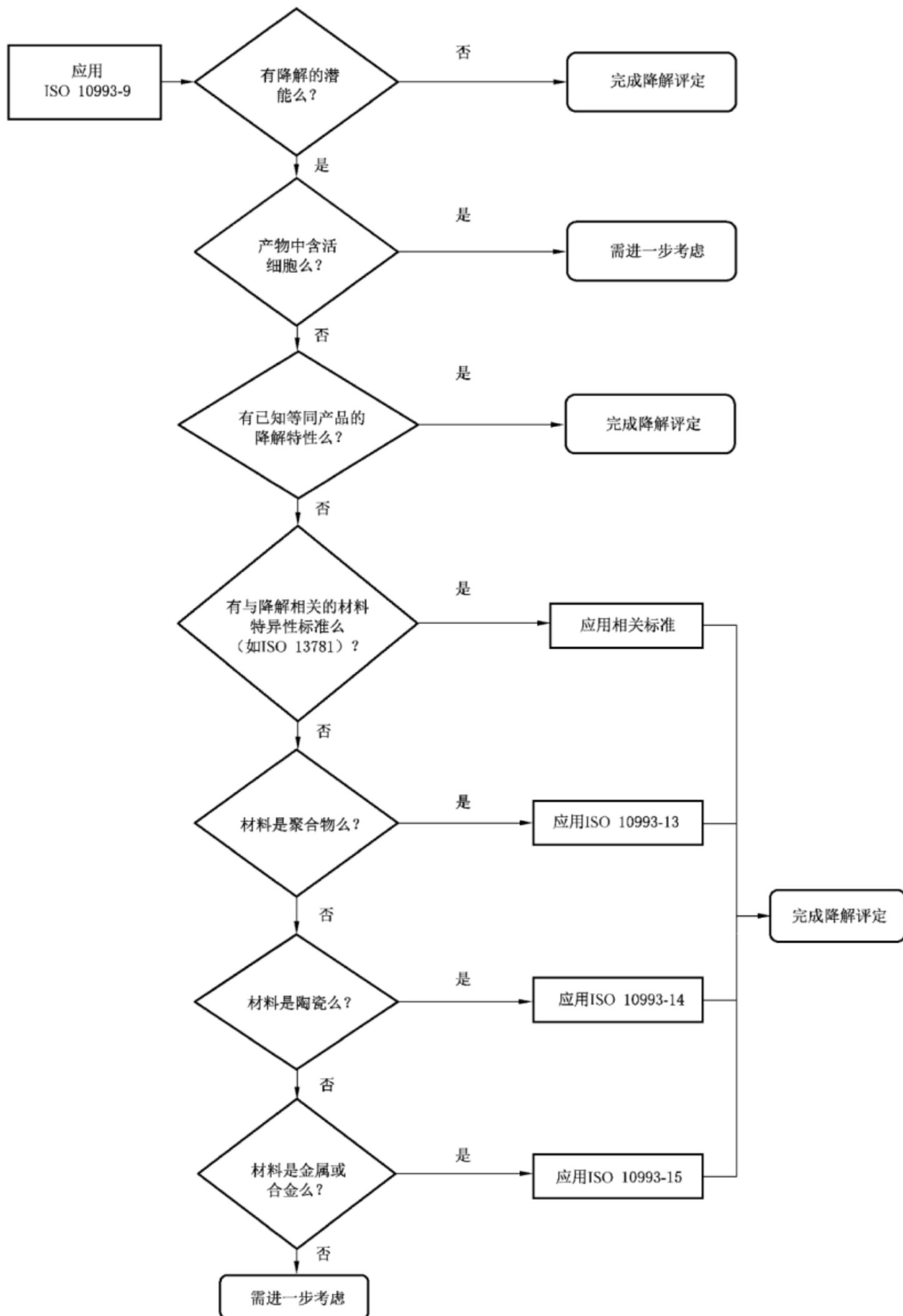


图 A.1 降解研究所需考虑的流程图

附 录 B
(资料性附录)
生物降解研究考虑

B.1 总则

本附录包括了潜在的生物降解评价中需考虑的方面。

如果缺少有关器械或材料降解或潜在的生物学降解产物生物学反应方面的基本信息,那么宜考虑进行适当的研究。

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) 材料组分;
- f) 材料处理(加工、灭菌);
- g) 表面状况;
- h) 尺寸;
- i) 单个组件;
- j) 与其他组件一起使用的单个组件及其相互作用性质;
- k) 多组件器械:对每一组件材料的评价;
- l) 接触时间;
- m) 其他特性。

B.3 潜在的和已知的降解产物分析

B.3.1 主体材料改变

主体材料的预期或非预期的改变能导致产生微粒降解产物并能影响表面稳定性。如在下列情况下会导致主体材料发生变化:

- a) 在制造过程中;
- b) 在灭菌过程中;
- c) 在植入术中和植入后;
- d) 预期的生物吸收;
- e) 贮存期间和在不稳定状态下;
- f) 物理状态改变时(溶胀、相变等)。

B.3.2 物质从表面释出

下列过程可导致物质从表面释出:

- a) 化学反应；
- b) 沥滤；
- c) 迁移；
- d) 解聚；
- e) 剥落、脱落。

B.3.3 多组件器械或与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:

- a) 结构破坏；
- b) 剥离；
- c) 物质从一个组件向另一个组件的迁移；
- d) 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
 - [2] ISO 13781 Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants—In vitro degradation testing
 - [3] ISO/IEC 17025 General requirements for competence of testing and calibration laboratories
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
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

GB/T 16886.9—2017/ISO 10993-9:2009

*

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.org.cn

服 务 热 线 : 400-168-0010

2017 年 12 月 第 一 版

*

书 号 : 155066 · 1-59263

版 权 专 有 侵 权 必 究



GB/T 16886.9-2017