



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.13—2001
idt ISO 10993-13:1998

医疗器械生物学评价 第13部分： 聚合物医疗器械的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

2001-09-24 发布

2002-02-01 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 10993-13:1998《医疗器械生物学评价——第 13 部分：聚合物医疗器械的降解产物的定性与定量》。

本部分的附录 A 是提示的附录。

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：潘华先、王科镭、秦冬立、王昕。

ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成,各成员团体若对某技术委员已确定的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的国际组织(官方的和非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面 ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员表决,国际标准至少 75%参加表决的成员团体的同意才能正式通过。

国际标准 ISO 10993-12 是由 ISO/TC 194 国际标准化组织医疗器械生物学评价技术委员会制定的。

ISO 10993 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:与生物学试验有关材料降解[技术报告]
 - 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:样品制备与标准样品
 - 第 13 部分:聚合物医疗器械的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:金属和合金降解产物的定性与定量
 - 第 16 部分:降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计
- 本标准的附录 A 仅供参考。

引 言

本国际标准 ISO 10993-13 是由 ISO/TR 10993-9 发展而来。ISO 10993 的本部分中包括的降解产物主要是指因在水环境中由于水解和/或氧化过程导致化学键断裂而形成的降解产物。一般认为,其他生物学因素,如酶、蛋白质和细胞活动能改变降解速度和降解性质。

需要注意的是,聚合物器械上可能含有单体、低聚物、溶剂、催化剂、添加剂、填充物和加工助剂等残留物和可沥滤物。如果这些成分存在,可能干扰对降解产物的定性与定量,对此需考虑并计算出这些成分的含量。要认识到,残留单体可能与聚合物产生的降解产物相同。

对降解产物定性与定量,是按照 ISO 10993-1 进行生物学评价、按照 ISO 14538 进行风险分析和按照 ISO 10993-16 进行毒性动力学研究的依据。

中华人民共和国国家标准

医疗器械生物学评价 第13部分： 聚合物医疗器械的降解产物的定性与定量

GB/T 16886.13—2001
idt ISO 10993.13:1998

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

1 范围

GB/T 16886 的本部分为准备用于临床的成品聚合物医疗器械的降解产物的定性与定量试验设计提供了指南。

GB/T 16886 的本部分描述了两种生成降解产物的试验方法,一是作为筛选方法的加速降解试验,另一是实际时间降解试验。对在使用时方进行聚合的材料,试验时使用固化的聚合物。试验所得数据用于聚合物的生物学评价。

GB/T 16886 的本部分只涉及成品聚合物器械因化学变化所产生的降解产物,不涉及由机械应力,摩擦或电磁辐射所引起的聚合物器械的降解。

GB/T 16886 的本部分未涉及碎片和可溶降解产物的生物活性;对此建议按照 GB/T 16886.1 和 ISO 10993-17¹⁾中的原理进行评价。

由于医疗器械所用聚合物材料的范围很广,因此没有规定或指定专项分析技术。GB/T 16886 的本部分不对降解产物的可接受水平规定具体要求。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB 6682—1992 分析实验室用水规格和试验方法(neq ISO 3696:1987)

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)

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
(idt ISO/T 10993-9:1999)

GB/T 16886.12—2000 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与对照材料
(idt ISO 10993-12:1996)

ISO 10993-16:1997 医疗器械生物学评价——第16部分:降解产物和可沥滤物毒性动力学研究
设计

ISO 13781:1997 外科植入物——聚(L-丙交酯)树脂与成型——体外降解试验

ISO 10993-17¹⁾ 医疗器械生物学评价 用健康风险评估确定灭菌和加工残留物的允许极限

1) 待发布。

3 定义

GB/T 16886 的本部分使用 GB/T 16886.1、GB/T 16886.9 中的定义和下列定义。

3.1 残留单体 residual monomer

构成聚合物链、仍存在于最终聚合物材料中,但未发生反应的化学成分。

3.2 降解产物 degradation product

由于聚合物材料裂解而产生的化学成分,包括连续化学反应中产生的任何化学成分。

3.3 聚合物材料 polymeric material

由称之为单体的单元组成的长链和/或交联分子所组成的材料。

3.4 水解降解 hydrolytic degradation

在水溶液的作用下,聚合物中化学键的断裂。

注:水溶液可以是中性、酸性或碱性的,也可以含有其他化学成分或离子。

3.5 氧化降解 oxidative degradation

在氧化剂的作用下,聚合物中化学键的断裂。

3.6 碎片 debris

因聚合物材料降解而生成的颗粒物质。

4 降解试验方法

4.1 概述

4.1.1 试验设计

根据 GB/T 10993.9,降解试验用于生成、定性和/或定量降解产物。如果在加速降解试验中观察到降解发生,降解产物的定性与定量可以为风险分析提供充足的信息。当该类信息缺乏或不足时,则须进行实际时间降解试验。GB/T 16886 的本部分中详细描述了试验步骤的顺序。

注:加速降解试验可用作筛选试验。如果在加速试验中没有观察到降解发生,则无须进行实际时间降解试验。

4.1.2 样品制备

所选方法中若无特别指明,样品制备一般应按 GB/T 16886.12。

4.1.3 最初材料表征

用于表征最初材料的分析方法应适合于所研究的聚合物材料。应报告并论证所用的分析技术。

GB/T 16886 的本部分附录 A 列出了聚合物材料表征的分析方法及其适用范围。

4.1.4 仪器和试剂

4.1.4.1 试验溶液

在试验报告中应对试验溶液进行描述和验证。

4.1.4.1.1 水解降解用试剂

对水解降解建议使用下列溶液:

- a) 分析试验室用水,符合 GB 6682—1992 中二级水;
- b) 缓冲液。

4.1.4.1.2 氧化降解用试剂

对氧化降解建议使用下列溶液:

- a) 水和过氧化氢,如 3%过氧化氢溶液,药典级。
- b) 芬顿试剂[稀的过氧化氢溶液与铁(Ⅱ)盐的混合物,如 100 $\mu\text{mol Fe}^{2+}$ 和 1 mmol H_2O_2]。

这些氧化溶液在温度升高时或长时间放置后可能不稳定。因此氧化能力应保持在一适当的范围内。应规定该稳定范围,并对其进行验证和报告。

4.1.4.1.3 其他试验溶液

对某一特定聚合物或某一特定应用部位可选择其他试验溶液。

注：如果要进行碎片或降解溶液的生物学分析，那么使用抗菌剂或抗霉剂会干扰这些分析。因此在整个实际时间降解试验过程中可能需要保持无菌环境。

4.1.4.2 容器

应根据试验溶液的不同，在封闭系统中使用化学级玻璃容器、聚四氟乙烯或聚丙烯容器。应使用空白对照评价容器内的污染物以消除杂质干扰，并应证明容器不对分析产生干扰。

4.1.4.3 天平

用于测定质量损耗的天平应能按所需的精确度称量原始样品。测定可吸收材料，天平的精确度是1%。测定抗降解的材料，天平的精确度至少是0.1%。测定可吸收聚合物的样品质量，天平的精确度应为样品总质量的0.1%，测定稳定的聚合物的样品质量，天平的精确度应为样品总质量的0.01%。

在试验报告中应对质量损耗测定方法的精确度和标准偏差进行说明。

4.1.4.4 干燥器

使用能干燥试验样品至恒重且不引起污染或挥发性降解产物丢失的仪器。

在试验报告中应描述并详细说明该仪器。

4.1.4.5 真空源

能使干燥器内达到足够真空度(<500 Pa)的仪器。

在试验报告中应描述并详细说明该仪器。

4.1.4.6 分离仪器

使用的仪器应能分离在降解研究过程中产生的碎片。该仪器包括一惰性滤器和一温控离心机或两者的组合。

在试验报告中描述并详细说明该仪器。

4.1.5 试验样品数量

每个试验期至少应做3个试验样品。样品建议包括成品本身或其具有代表性的样品。每个样品应单独使用一个容器。每个试验期都应做一个空白对照样品。

注：如需进行有效统计分析，各试验期则需要用更多的样品。

4.1.6 试验样品的形状和大小

试验人员必须认识到样品的大小和形状对产生降解产物的数量起重要作用。如果成品器械的一部分被用作试验样品，那么应尽量选用器械上那些与生物环境接触的部分。

样品的大小、形状和表面积的选择，最好能在可接受的时间内使降解溶液与测定质量平衡的恒量物质间达到平衡。

注1：在某些情况下，制备样品可能须按器械制造时所使用的同样的加工、清洁、灭菌方法制备试验样品。

注2：对可吸收聚合物，不要求与降解溶液达到平衡。

4.1.7 质量/体积比

试验样品的质量和试验溶液的体积之比至少应是1:10。样品建议完全浸入试验溶液中。

在试验报告中对选用比例进行报告和论证。

注：1:10这个比例是确实可行的，但使用该比例时也建议考虑降解产物的释放可能干扰降解过程本身并影响降解的速度和降解反应的平衡。

4.1.8 样品预处理

为达到质量平衡，样品应先干燥至恒重。如果器械含有易挥发成分，应选择适当的干燥方法。

在这种情况下，试验报告中应对干燥方法和条件进行说明和论证。

4.1.9 pH

如果涉及到试验溶液的pH值，该pH值应保持在一适当的范围内。应根据器械的使用部位选择pH值(例如酸性胃)。应考虑因生理现象(如炎症反应)引起的pH值的改变。

在试验报告中应对选择的 pH 值进行说明和论证。

注 1: 温度升高能改变 pH 值。

注 2: 要认识到, 如果 pH 值不保持在一适当范围内, 试验所产生的降解产物就可能与在生物条件下所产生的不一致。

4.1.10 质量平衡的测定

从试验溶液中取出样品后用足量的分析水冲洗。并将冲洗液及被冲下碎片收集到试验溶液里。将最后经过滤或离心从液体中分离出来的样品和碎片干燥至恒重, 然后测定质量平衡。

4.1.11 最终材料表征

使用对最初材料表征的方法对最终材料表征。

4.2 加速降解试验

4.2.1 温度

选择的温度应高于 37℃ 并低于聚合物熔化或软化的温度范围。70℃±1℃ 是最佳选择。

在试验报告中报告并论证所选温度。

注: 较高的温度可导致聚合物发生副反应, 这在较低温度下则可能避免。

4.2.2 试验期

对使用要超过 30 天的器械, 可使用 2 天和 60 天两个试验期。对使用少于 30 天的器械, 可使用 2 天和 7 天两个试验期。还可根据研究中的聚合物或器械的使用来选择其他试验期。

应在试验报告中对所选的试验期进行报告和论证。

注: 对由可吸收聚合物做成的器械, 试验期可持续到器械失去其完整性为止(指单一材料)。

4.3 实际时间降解试验

4.3.1 温度

在 37℃±1℃ 下进行试验。

4.3.2 试验期

对使用要超过 30 天的器械, 可选用 1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月四个试验期, 对使用少于 30 天的器械, 可选用以上四个试验期, 其中包括 30 天。也可根据研究中的聚合物或器械的使用来选择其他试验期。

在试验报告中报告并论证使用的试验期。

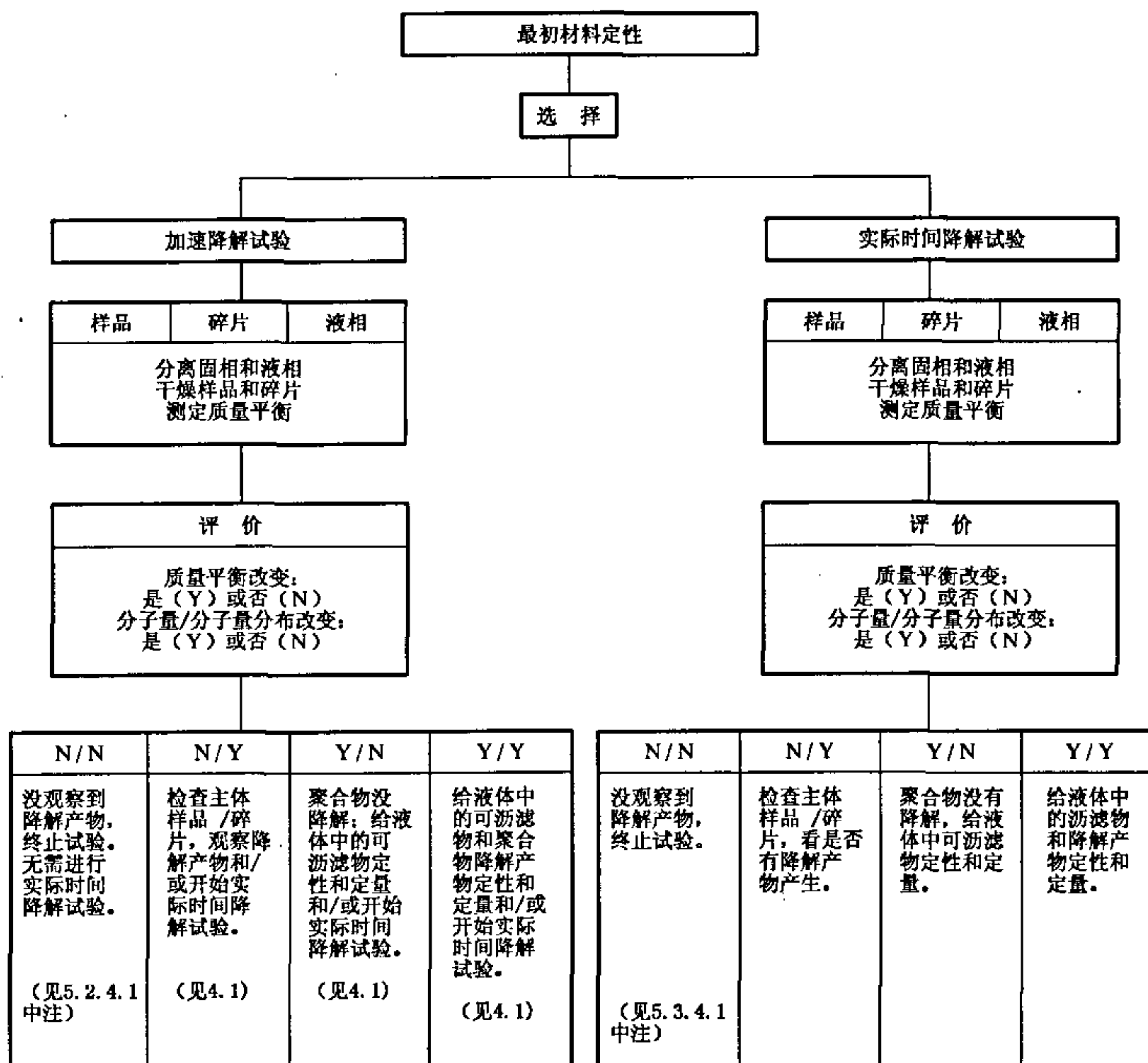
注: 对由可吸收聚合物做成的器械, 试验期可持续到器械失去其完整性为止(指单一材料)。

5 试验步骤

表 1 描述了试验步骤。

注: 对交联类聚合物, 下一步试验取决于质量平衡和聚合物交联密度, 而不是分子量/分子量分布。

表 1



5.1 最初材料表征

最初材料表征应包括成品器械中主体聚合物以及存在的残留物质和添加剂。因为依靠分析来获得这些信息是很难的,所以最好从材料的生产厂和供应商中获得这些信息。对聚合物的纯度及给配方中所用的添加剂进行充分表征是非常重要的。

5.2 加速降解试验

5.2.1 测量最初质量

干燥试验样品至恒重,测定试验样品的质量。

5.2.2 分离样品,碎片和溶液

5.2.2.1 过滤分离

在室温,真空条件下,干燥滤器至恒重,测定滤器的质量。使用经过恒重的滤器,使样品和可能存在的碎片与降解溶液分离。如果必要,可使用真空或加压过滤,并用分析水洗涤滤出物三次。

5.2.2.2 离心分离

测量干燥、洁净的离心管的质量后,将降解试验溶液移至离心管内,封闭离心管,然后进行离心分离。将离心管在离心机上旋转以使获得固体碎片颗粒,轻轻将离心管内上清液倒入一容器内,再用分析水使碎片颗粒悬浮,再次离心旋转,轻轻将上清液倒入容器内。重复该步骤两次以上。

5.2.3 分析

5.2.3.1 测定质量平衡

在室温,真空条件下,干燥滤器及其滤出物或离心管及其内容物至恒重。然后测定滤器及其滤出物

或离心管及其内容物的质量,计算样品的质量损耗。

5.2.3.2 样品和碎片的表征

采用适当的方法(见附录 A)测定分子量和分子量分布。

5.2.4 评价(见表 1)

5.2.4.1 第一种情况(N/N)

质量平衡无改变,分子量/分子量分布无改变:

未发现降解产物,终止试验,无须再进行实际时间的降解试验。

注:在有些情况下,有必要按照 GB/T 16886.9 对结果进行进一步验证。

5.2.4.2 第二种情况(N/Y)

质量平衡无改变,但分子量/分子量分布已改变:

检查主体样品/碎片观察是否有降解产物。如果必要(见 4.1)开始进行实际时间降解试验。

5.2.4.3 第三种情况(Y/N)

质量平衡改变,但分子量/分子量分布无改变:

聚合物没有降解。按照 GB/T 16886.1 评价液体中存在的可沥滤物。如果必要(见 4.1)开始进行实际时间降解试验。

5.2.4.4 第四种情况(Y/Y)

质量平衡改变,分子量/分子量分布都改变:

给液体中的可沥滤物和聚合物降解产物定性与定量。如果必要(见 4.1)开始进行实际时间实验。

5.3 实际时间降解试验

5.3.1 测量最初质量值

干燥试验样品至恒重。测定试验样品的重量。

5.3.2 分离样品,碎片和溶液

5.3.2.1 过滤分离

在室温,真空条件下,干燥滤器至恒重,测定滤器的质量,用该滤器使样品和可能存在的碎片与降解溶液分离。若必要,可进行真空抽滤或加压过滤。用分析水洗涤滤出物 3 次。

5.3.2.2 离心分离

测量干燥、洁净的离心管的质量后,将降解试验溶液移至离心管内,封闭离心管,然后进行离心分离。将离心管在离心机上旋转以使获得固体碎片颗粒,轻轻将离心管内上清液倒入一容器内,再用分析水使碎片颗粒悬浮,再次离心旋转,轻轻将上清液倒入容器内。重复该步骤两次以上。

5.3.3 分析

5.3.3.1 测定质量平衡

在室温,真空条件下,干燥滤器及其滤出物或离心管及其内容物至恒重。然后测定滤器及其滤出物或离心管及其内容物的质量,计算样品的质量损耗。

5.3.3.2 样品和碎片的表征

采用适当的方法(见附录 A)测定分子量和分子量分布。

5.3.4 评价(见表 1)

5.3.4.1 第一种情况(N/N)

质量平衡无改变,分子量/分子量分布无改变:

未发现降解产物,终止试验。

注:在有些情况下,可能有必要按照 GB/T 16886.9 通过进一步验证对结果进行确认。

5.3.4.2 第二种情况(N/Y)

质量平衡无改变,但分子量/分子量分布已改变:

检查主体样品/碎片观察降解产物。

5.3.4.3 第三种情况(Y/N)

质量平衡改变,但分子量/分子量分布无改变:

聚合物明显没有降解。按照 GB/T 16886.1 评价液体中存在的可沥滤物。

5.3.4.4 第四种情况(Y/Y)

质量平衡改变,分子量/分子量分布都改变:

对液相中可沥滤物和聚合物降解产物进行定性与定量,并通过检查主体样品和碎片观察降解产物。

6 试验报告

试验报告应包括以下信息:

- a) 试验材料的描述,生产批号,尺寸和供试验样品数量;
- b) 试验溶液和条件;
- c) 试验方法描述和论证,包括试验方法的特点、灵敏度、检测方法及检出限;
- d) 测定质量损耗的方法,包括精确度和标准偏差;
- e) 样品质量/体积比,样品的形状;
- f) 样品预处理和干燥方法;
- g) 所选择的 pH 值;
- h) 试验温度;
- i) 试验期;
- j) 试验结果;
 - 1) 质量平衡;
 - 2) 分子量/分子量分布(交联密度);
 - 3) 涉及溶液、碎片和/或主体聚合物的试验结果;
 - 4) 鉴别出的降解产物;
 - 5) 最终判定的理论依据;
- k) 结论。

附录 A
(提示的附录)
分析方法

建议视情况采用下列分析方法对聚合物材料表征。

- a) 溶液粘度测定法(平均分子量,支化度);
- b) 可膨胀性(交联密度)
- c) 流变(熔化温度范围,熔化粘性,热稳定性,分子量分布);
- d) 色谱法(例如气相色谱法,高效液相色谱法,测定残留单体,添加剂和可沥滤物;尺寸排阻色谱法/凝胶色谱法,测量平均分子量和分子量分布变化);
- e) 光谱法(例如紫外光谱法,红外光谱法,核磁共振法,质谱法用于鉴别成分和分布;原子吸收光谱法测定催化剂含量,重金属含量);
- f) 热分析(例如,用差式扫描量热法测定玻璃化转变,熔化温度范围或软化点,混合物)。

因为一件成品医疗器械可含有几种来自不同渠道的材料,所以要进行深入细致的研究,并要求从供应商处得到准确的分析数据,以此来减少分析工作。

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 器 械 生 物 学 评 价 第 13 部 分：
聚 合 物 医 疗 器 械 的 降 解 产 物 的 定 性 与 定 量
GB/T 16886.13—2001

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版
北 京 复 兴 门 外 三 里 河 北 街 16 号
邮 政 编 码：100045

电 话：68523946 68517548

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行 各 地 新 华 书 店 经 售

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1 字 数 19 千 字
2002 年 2 月 第 一 版 2002 年 2 月 第 一 次 印 刷
印 数 1—2 000

*

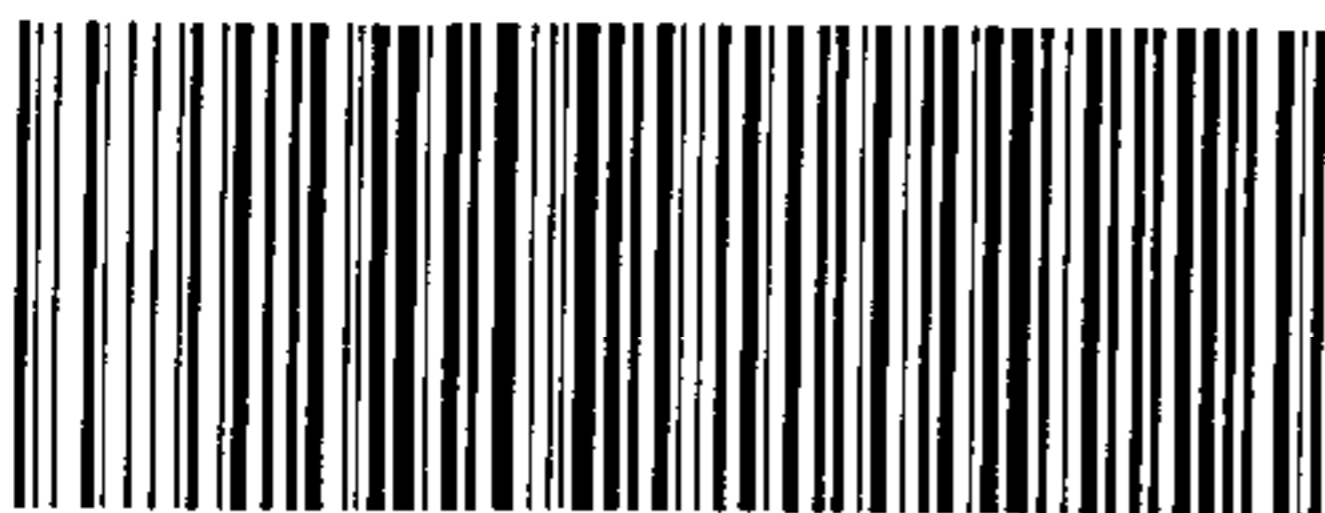
书 号：155066·1-18037

网 址 www.bzcbs.com

*

科 目 593—554

版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话：(010)68533533



GB/T 16886.13-2001