



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.9—××××/ISO 10993-9:2019
代替GB/T 16886.9-2017

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 10993-9:2019)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会

发布

目 次

前 言.....	2
引 言.....	4
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 降解研究设计原则	2
4.1 总则	2
4.2 初步考虑	2
4.3 试验设计	3
4.4 医疗器械降解产物的表征.....	3
5 研究报告	3
附录 A（规范性附录）降解研究必要性的考虑	5
附录 B（资料性附录）降解研究考虑	7
参考文献.....	9

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 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和定量框架；
- 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：降解产物与可沥滤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/T16886 的第9部分。

本部分按照 GB/T1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB/T 16886.9—2017《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/T16886.9—2017 相比，主要技术变化如下：

- “生物降解”修订为“降解”；
- 考虑纳米材料和相关材料的特定标准，修订测试方法信息。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-9:2019《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（ISO 10993-14:2001，IDT）

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（ISO 10993-15:2000，IDT）

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（SAC/TC248）归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心。

本部分主要起草人：

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB/T 16886.9—2001，GB/T 16886.9—2017。

引 言

GB/T16886 的本部分旨在为 GB/T16886.13（聚合物）、GB/T16886.14（陶瓷）和 GB/T16886.15（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。

由机械磨损产生的微粒状碎屑不适用于本部分，而非机械降解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，可能不需要再作进一步研究。

注意某一医疗器械的安全性和有效性可能会由于未预期或过早的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。

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。

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

1 范围

GB/T16886 的本部分为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及体外降解研究的设计与实施提供了基本原则。从这些研究中获得的信息，可用于 GB/T16886 其他部分描述的生物学评价。

本部分既适用于预期在体内降解的材料也适用于预期不降解的材料。

GB/T16886 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：单纯机械降解主要产生微粒状碎屑。虽然不在 GB/T16886 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/T16886 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。

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-part15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys)

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。

ISO 和 IEC 维护用于标准化的术语数据库，地址如下：

- ISO 在线浏览平台：可在 <http://www.iso.org/obp> 获得。
- IEC Electropedia：可在 <http://www.electropedia.org/> 获得。

3.1

降解 degradation

材料的解体。

3.2

吸收 absorb

非内源性(外来)材料或物质随时间的推移通过或被细胞和/或组织吸收的过程。

3.3

可沥滤物 leachable

医疗器械或材料在临床使用过程中释放的物质。

3.4

腐蚀 corrosion

化学或电化学反应引起的对金属材料的侵蚀。

条目注 1: 该术语在广义上有时也指其他材料的变质, GB/T16886 的本部分中专指金属材料。

3.5

物质 substance

单个化学元素或化合物, 或复合结构的化合物。

3.6

组件 component

组成一个器械的不同组件之一。

3.7

降解产物 degradation product

由原始材料化学裂解而产生的颗粒或化学物质。

3.8

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。所选的体外评价模型应代表这些要素。研究可能不需要生物环境, 但要模拟预期临床使用条件。

经验表明一些体外模型可能不能全面反映应用环境(如机械过程)会影响生物降解过程, 因此在体外模拟应用环境时宜考虑这些因素。

同时经验也表明降解过程中材料性质的变化可导致不同的生物反应。应提醒使用者注意这些性质的改变并应用相关的材料特定标准(如聚合物的结晶)。

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, 参照附录 A 去判定何时需要进行降解研究。降解实验研究的必要性评价应包括对文献和/或临床经验文件评审, 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无需再进行试验的结论。

ISO 10993-1、ISO 10993-16 和 ISO 10993-17 给出了可沥滤物生物学评价指南, 医疗器械所用材

料及其可沥滤物化学表征见 ISO 10993-18, 材料物理化学、形态学和表面特性表征导则见 ISO/TS 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可能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。此外，有些降解产物不能从器械中释放出来但仍然会影响器械的性能。

4.3 试验设计

包含研究目的的降解研究方案应按 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) 化学性能；
- b) 物理化学性能；
- c) 物理形态（如适用）。

经批准的研究方案中还应描述生成降解产物的方法，并对这些方法进行优化和科学验证。应根据 ISO10993. 18 中给出的方法对降解产物进行定性和定量。

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：大多数情况下可以通过体外试验模拟降解。在降解过程中需要控制 pH 在临床相关的范围内，特别是如果 pH 可能影响降解产物。使用者需要注意的是，如果 pH 值与预期使用环境不同可能会影响降解速率和产生的副产物量。

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，这些方法应与预期的目的相适应。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。

由于微粒材料在纳米级（大约 1nm 到 10nm）时可改变物理和化学特性，这会影响毒理学性能。对于这些由纳米材料组成或包含纳米材料的医疗器械，应参照 ISO/TR 10993-22 全面考虑对风险评估的影响。

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。

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。

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(参见附录 B 中的 B. 2) 的描述，包括预期用途和人体接触性质；
- b) 所提出的降解机理的描述（例如水解、酶促、氧化等），以及如何适当设计降解研究以评估拟议机制；
- c) 降解研究程序的描述（例如供试品、样品尺寸、降解介质、供试品与降解介质比例、研究条件、试验步骤与参数、取样策略、监测及观察等）；
- 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

符合下列情况之一，应考虑降解研究：

- a) 器械设计为人体可吸收的，
- b) 器械预期植入体内超过 30 天，
- 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。

如果在预期使用时有充分的材料配方，生产工艺信息及相关降解产物的降解数据，降解研究可能会不必要。

注：相关的降解数据可包括降解机理信息、降解速率、降解产物的定性与定量及微粒的形状/尺寸和分布。

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。对以水解方式降解的聚合物，如聚乳酸，可参考ISO13781。

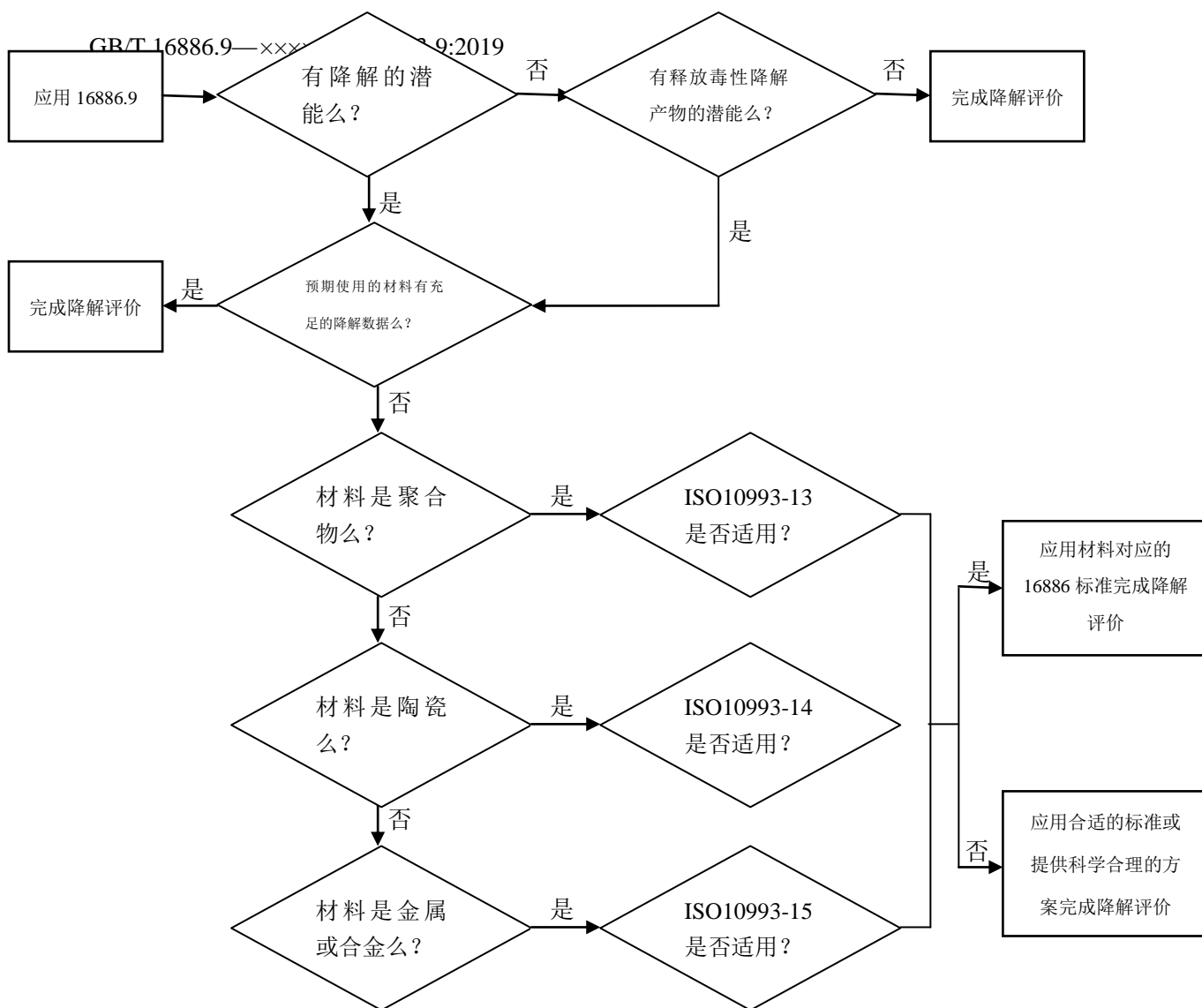


图 A.1 降解研究所需考虑的流程图

附录 B

（资料性附录）

降解研究考虑

B.1 总则

本附录包括了潜在的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) 研究中的器械或材料的构造（如单个组件、与其他组件一起使用的单个组件及其相互作用性质、或多组件器械—对每一组件材料的评价）；
 - j) 接触时间；
 - k) 货架期；
- 注：对有些产品储存可能会影响降解，因此降解研究对支持标识的货架期可能是重要的。
- l) 其他特性。

B.3 潜在的和已知的降解产物分析

B.3.1 总则材料的降解可发生在主体或大部分材料的内部。降解也可发生在材料表面。主体和表面降解可同时发生并相互影响。

B.3.2 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：

- 在制造过程中；
- 在灭菌过程中；
- 贮存期间和在不稳定状态下；
- 在植入术中和植入后；
- 物理状态改变时(溶胀、相变等)；
- 预期的体内降解。

B.3.3 物质从表面释出

下列过程可导致物质从表面释出：

- 化学反应（如解聚）；
- 沥滤；
- 扩散；

——剥落、脱落。

B.3.4 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：

——结构破坏；

——剥离；

——物质从一个组件向另一个组件的迁移；

——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 for metallic materials*
 - [2] ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*
 - [3] ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*
 - [4] ISO 10993-18:2005, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials*
 - [5] ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*
 - [6] ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*
 - [7] ISO 13781, *Implants for surgery — Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) — In vitro degradation testing*
 - [8] ISO/IEC 17025, *General requirements for competence of testing and calibration laboratories*
-