

# 中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.18—20XX/ISO 10993-18:2020

GB/T 16886.18-2011

## 医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理 过程中医疗器械材料的化学表征

Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical  
characterization of medical device materials within a risk management  
process

(ISO 10993-18:2020, IDT)

征求意见稿

(本文件完成时间：2021.7)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX— 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	II
引 言	IV
1 范围	6
2 规范性引用文件	6
3 术语和定义	6
4 符号和缩略语	11
5 表征步骤	12
5.1 总则	12
5.2 确定医疗器械构造和材料组成	15
5.2.1 总则	15
5.2.2 信息收集	15
5.2.3 信息生成	15
5.3 评定与临床已确立材料或医疗器械在材料/化学方面的等同性	16
5.4 根据医疗器械化学成分的总接触量评定假设的最坏情况下的化学释放	17
5.4.1 确定假设的最坏情况下的化学释放	17
5.4.2 评定假设的最坏情况下的化学释放	17
5.5 确定分析评价阈值	17
5.6 估计化学释放；进行浸提研究	17
5.7 评定估计的化学释放（可浸提物谱）	20
5.8 确定实际的化学释放；进行可沥滤物研究	20
5.9 评定实际的化学释放（可沥滤物谱）	21
5.10 退出化学表征流程	21
6 化学表征参数和方法	21
6.1 总则	21
6.2 材料组成	22
6.3 可浸提物和可沥滤物	23
6.4 结构组成或构型	24
6.5 分析方法	25
7 化学表征数据报告	26
附 录 A （资料性） 化学表征的一般原则	27
附 录 B （资料性） 化学表征的信息来源	30
附 录 C （资料性） 确定生物学等同性的原则	33
附 录 D （资料性） 样品浸提原则	36
附 录 E （资料性） 分析评价阈值（AET）的计算和应用	46
附 录 F （资料性） 可浸提物/可沥滤物分析方法的认定	53
附 录 G （资料性） 分析方法和化学数据的详细信息报告	55
参 考 文 献	58

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件为《医疗器械生物学评价》的第18部分。已经发布了以下部分：

- 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：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 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；
- 第22部分：纳米材料指南。

本文件代替 GB/T 16886.18-2011《医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征》，与 GB/T 16886.18-2011 相比，除结构调整和编辑性改动以外，主要技术变化如下：

- a) 进一步融合和协调了 GB/T 16886.1、GB/T 16886.12 与 GB/T 16886.17（见 5.1，2011 年版第 5 章）；
- b) 更改了化学表征流程图（见图 1、图 2、图 3、图 4，2011 年版附录 A 中图 A.1）；
- c) 增加了对分析试验的描述，强调分析试验不是必需的（见 5.1、5.2、附录 B）；
- d) 增加了若干定义（例如，医疗器械构造、制造材料、材料组成）（见第 3 章）；
- e) 增加了化学表征独有的试验方法（即，用于危险（源）识别的消解和溶解试验方法）（见 3.12、3.13、6.1、附录 D）；
- f) 增加了与分析方法认定相关考虑事项的讨论（见附录 F）；
- g) 增加了关于一般原则、浸提介质考虑事项和分析评价阈值（AET；低于该浓度阈值时，无需进行可浸提物或可沥滤物的定性）的资料性附录（见附录 A、附录 D、附录 E）。

本文件等同采用 ISO 10993-18:2020《医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中的医疗器械材料化学表征》。

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、  
、。

本文件主要起草人：。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——2011年首次发布为 GB/T 16886.18-2011；

——本次为第一次修订。

征求意见稿

## 引 言

ISO 10993-1提供了一个策划生物学评价的框架，随着科学知识的发展，我们对组织反应的基本机制有了进一步的理解，从而最大限度地减少了试验动物的数量和接触。在风险评定过程中，优先考虑化学/物理性能的评定和体外模型试验。当结果与从体内模型中获得的相关信息等同时，考虑使用上述方法。

表征步骤及其相关流程图是基于ISO 10993-1中的原则；特别是，如果生物学评价和风险评定过程是基于在最小量的可接受和必要的化学信息基础上确定医疗器械具有可接受的健康风险，那么生物学评价和风险评定过程是最有效率的和有效果的。

GB/T 16886.1-20XX中4.2指出，在选择用于医疗器械制造的材料时，首先要考虑的是材料的特性和性能对其用途的适宜性，包括其化学、毒理学、物理学、电气学、形态学和力学等性能。此外，GB/T 16886.1-20XX中6.1指出，收集医疗器械或组件的物理和化学信息是生物学评价过程及其相关的材料表征过程中至关重要的第一步。

最后，GB/T 16886.1-20XX以及参考的ISO 14971中指出，生物学风险分析取决于对材料配方的了解程度、存在的非临床和临床安全性和毒理学数据，以及人体与医疗器械接触的性质和持续时间。

本文件中规定的要求旨在提供以下信息，这些信息对于评价最终产品中材料的生物学反应非常有价值：

- 医疗器械制造材料的种类和数量（如适用），即器械构造。
- 每种制造材料中化学成分的种类和数量（如适用），即材料组成。
- 医疗器械制造过程中使用的化学物质的种类和数量（如适用），包括加工助剂和残留物。
- 医疗器械和/或其制造材料释放化学物质的可能性，在临床使用条件下，潜在受影响的个体可能会接触到这些化学物质。

制造材料的组成主要由材料供应商确定。该组成可能在医疗器械的制造期间发生改变。医疗器械的其它特性主要由组件供应商或器械制造商确定，用于表示最终器械所需满足的性能和质量要求，以及医疗器械所经历的生产、贮存和运输过程。

《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类由于使用医疗器械所产生的潜在生物学风险，在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价，并将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第2部分：动物福利要求。目的在于最大限度利用科学合理的非动物试验，确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第4部分：与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第5部分：体外细胞毒性试验。目的是为评定医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第6部分：植入后局部反应试验。目的是为评定医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。

- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上EO及2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO及ECH提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第9部分：潜在降解产物定性与定量构架。目的是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基本原则。
- 第10部分：刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。
- 第11部分：全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第12部分：样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第14部分：陶瓷降解产物定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第15部分：金属与合金降解产物定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是为提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第17部分：可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供方法。
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量（必要时）以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是为识别与评价最终医疗器械材料的物理特性，如物理化学、形态学和表面特性（PMT）的各种参数和试验方法。
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第22部分：纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第23部分：刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

# 医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征

## 1 范围

本文件规定了医疗器械成分的定性和定量（如必要）框架，使能够通过渐进式的化学表征，进行材料成分的生物学危险（源）识别及其生物学风险评定和控制。

本文件适用于以下一项或多项：

- a) 其制造材料的定性（医疗器械构造）；
- b) 通过材料化学成分的定性和定量进行的制造材料的表征（材料组成）；
- c) 针对制造过程中引入的化学物质（例如脱模剂、过程污染物、灭菌残留物）进行的医疗器械的表征；
- d) 对医疗器械或其制造材料在临床使用条件下释放化学物质可能性的估计（使用实验室浸提条件）（可浸提物）；
- e) 医疗器械在其临床使用条件下释放的化学物质的测定（可沥滤物）。

本文件也适用于降解产物的化学表征（例如，定性和/或定量）。ISO 10993-9、ISO 10993-13、ISO 10993-14和ISO 10993-15涵盖了有关降解评价其它方面的信息。

GB/T 16886系列标准适用与人体直接或间接接触的材料或医疗器械（见ISO 10993-1“按人体接触性质分类”）。

本文件旨在为材料供应商和医疗器械制造商提供生物学评价支持。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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）

注：GB/T 16886.1—20XX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 10993-1:2018, IDT）

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

注：GB/T 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第17部分 可沥滤物允许限量的建立（ISO 10993-17:2002, IDT）

ISO 14971 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（Medical devices — Application of risk management to medical devices）

注：YY/T 0316-2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（ISO 14971:2007更正版, IDT）

## 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

**加速浸提 accelerated extraction**

浸提时间短于临床使用时间，但浸提条件不会导致浸提物质发生化学变化的浸提。

注：另见附录 D。

## 3.2

**分析评价阈值 analytical evaluation threshold****AET**

阈值，当低于该阈值时，分析人员无需为了潜在的毒理学评定，而对可浸提物或可沥滤物进行定性、定量或报告。

注：见附录 E。

## 3.3

**分析有利的 analytically expedient**

可采用达到指定报告阈值（如AET）所需灵敏度和选择性的通用分析方法，对浸提介质直接进行评价的情况。

## 3.4

**筛选分析方法 analytical screening method**

一种旨在发现、定性和半定量估计试验样品中浓度超过既定报告阈值（如AET）的所有相关分析物的方法。

## 3.5

**目标分析方法 analytical targeting method**

一种旨在对特定浓度范围内特定试验样品中的特定分析物进行定量的方法，这种方法具有适当的高准确度和精密度。

## 3.6

**化学表征 chemical characterization**

通过信息收集或信息生成来获取化学信息的过程，例如，通过文献评审或化学试验。

## 3.7

**化学信息 chemical information**

与医疗器械和/或其制造材料的构造、组成和生产有关的定性和定量（如适用）的知识，从而确定材料和器械中存在成分的种类和数量。

注1：另见 5.2.1、5.2.2、5.2.3 和附录 B。

注2：化学信息可用于确定在假设的最坏情况下医疗器械中化学物质的释放，即在医疗器械临床使用条件下，该器械中存在的所有化学物质都从该器械中释放出来。

## 3.8

**临床已确立的 clinically established**

已广泛用于特定和既定临床用途的医疗器械、组件或制造材料，并且已确立其生物相容性。

## 3.9

**组件 component**

构成医疗器械的一部分，但本身并不是医疗器械的物品。

## 3.10

**成分 constituent**

存在于最终医疗器械或其制造材料中的化学物质。

注：成分可能是预期存在的（如抗氧化剂等添加剂），或非预期存在的（如杂质或降解产物）。

### 3.11

#### 加工商 convertor

将一种基本原材料加工或制成半成品（例如一定长度的棒材、管或塑料组件的前体）的个人或公司。

### 3.12

#### 消解 digestion

将医疗器械、一个或多个组件或一种或多种制造材料分解成基本结构单元（包括其元素成分或单体单元），从而使其完全溶解的过程。

### 3.13

#### 溶解 dissolution

将医疗器械、一个或多个组件或一种或多种制造材料完全溶解的过程，通常会保留其成分的分子结构。

### 3.14

#### 加严浸提 exaggerated extraction

与临床使用条件下相比，预期会导致更多或更大量化学成分释放的浸提。

注：重要的是确保加严浸提不会导致所浸提材料或物质产生化学变化。

### 3.15

#### 极限浸提 exhaustive extraction

进行多步骤浸提，直到在后续浸提步骤中通过重量分析法（或通过其他方法实现）测得的浸提物质的量小于首次浸提测得量的10%。

### 3.16

#### 可浸提物 extractable

当使用实验室浸提条件和介质浸提医疗器械或材料时，从医疗器械或制造材料中释放的物质。

### 3.17

#### 浸提能力 extraction power

浸提介质从医疗器械、组件或制造材料中浸提（或沥滤）物质的能力。

注：浸提介质的浸提能力受其理化特性的影响，包括但不限于其极性、pH 和介电常数。

### 3.18

#### 浸提介质 extraction vehicle

用于浸提（或沥滤）试验样品的介质（溶液或溶剂），目的是建立试验样品的可浸提物谱或可沥滤物谱。

注1：优先选用分析有利的浸提介质。

注2：对于一些标记为与药物一起使用的医疗器械（如输液系统），最合适的浸提介质为药品或药品介质。

### 3.19

#### 定性 identification

为有机化合物赋予分子结构和化学名称，为无机化合物赋予组成元素或视情况赋予分子结构及其化学名称的过程。

## 3.20

**信息收集 information gathering**

收集与化学表征相关的现有化学信息（包括可用的试验结果）的过程。

## 3.21

**信息生成 information generation**

通过实验室试验生成化学信息的过程。

## 3.22

**可沥滤物 leachable**

临床使用过程中从某一医疗器械或材料中释放的物质。

注：对于许多医疗器械而言，由于再现实际临床条件存在挑战，可沥滤物研究并不实际，因此通常进行模拟使用浸提研究来代替。见模拟使用浸提的定义。

## 3.23

**制造商 manufacturer**

制造或完全翻新医疗器械，或设计、制造或完全翻新的器械并以其名称或商标销售该医疗器械的自然人或法人。

## 3.24

**材料组成 material composition**

材料中包含的成分的列表（定性）和材料中每种物质的含量（定量）。

注：材料的组成确立了一种假设情况，在这种情况下，医疗器械中存在的所有化学物质的总量在临床使用过程中均被释放出来。这些量可直接从已知组成中得知；也可通过试验的方式从消解、溶解、以及很多情况下从极限浸提研究中获得。

## 3.25

**制造材料 material of construction**

用于生产一个组件的单个原材料。

示例：聚合物树脂。

## 3.26

**医疗器械构造 medical device configuration**

医疗器械组件的列表（定性），包括组件的制造材料列表（定性）和每个组件中每种材料的比例（定量）。

注：器械构造还宜考虑医疗器械各部件的形状、相对排列以及表面特性（表面特性和化学方面）。

## 3.27

**潜在受影响的个体 potentially affected individual**

与医疗器械直接或间接机体接触的个人。

注：有关人体接触性质的分类，见 ISO 10993-1。

## 3.28

**认定 qualification**

确定分析方法适合其预期用途的过程。

## 3.29

**定性分析 qualitative analysis**

通过使用所选择的一种或多种替代物质的响应来估计分析物的浓度,并且不需要专门处理或考虑分析物和替代物相对响应的分析方法。

### 3.30

#### **定量 quantification**

确定样品中分析物浓度的过程。

注:包含几种可能的级别,如 3.31、3.32 和 3.33 所示。

### 3.31

#### **估计的定量分析 estimated quantitative analysis**

通过使用所选择的一种替代物质的响应来估计分析物的浓度,并且不需要特别处理或考虑分析物和替代物相对响应的分析方法。

### 3.32

#### **半定量分析 semi-quantitative analysis**

通过使用一种或多种替代物质的响应来提供分析物的浓度,并且需要特别说明分析物和替代物相对响应的分析方法。

### 3.33

#### **定量分析 quantitative analysis**

通过使用参考标准品专门为分析物生成响应函数(校准曲线)来确定分析物浓度的最准确估计的分析方法。

注:估计的定量分析通常不如半定量分析准确,半定量分析通常不如定量分析准确。

### 3.34

#### **安全性关注阈值 safety concern threshold SCT**

阈值,当低于该阈值时,可沥滤物(或可浸提物作为可能的可沥滤物)的剂量极低,以至于因致癌和非致癌毒性反应而产生的安全性影响可忽略不计。

注:见参考文献[27]。

### 3.35

#### **模拟使用浸提 simulated-use extraction**

使用一种模拟临床使用的方法进行的浸提。

注:进行模拟使用浸提的目的是估计在临床使用期间预期从医疗器械释放的物质的类型和量。模拟使用浸提旨在生成一个可浸提物谱,其代表最坏情况下的可沥滤物谱,即所有可沥滤物也是可浸提物,并且所有单个可浸提物的水平至少等于所有单个可沥滤物的水平。

### 3.36

#### **溶液化 solubilisation**

使用一种介质溶解部分或全部试验样品的行为或过程。

注:沥滤、浸提、溶解和消解(逐渐更完全)是溶液化的子类别。

### 3.37

#### **申办方 sponsor**

计划、委托医疗器械测试,并对其负责的个人或组织。

### 3.38

#### **供应商 supplier**

制造或提供医疗器械制造用的制造材料或组件的个人或公司。

## 3.39

**毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern**

**TTC**

成分的接触水平，低于该接触水平时对人体健康无明显风险。

注：有关完整内容，见ISO/TS 21726。

## 3.40

**毒理学风险评定 toxicological risk assessment**

根据特定的接触水平确定化学物质产生不良影响可能性的行为。

## 4 符号和缩略语

表1中给出的缩略语适用于本文件。

表1 方法学缩略语

缩略语	分析方法
2D PAGE	二维聚丙烯酰胺凝胶电泳
AES	原子发射光谱
AET	分析评价阈值
DMTA	动态机械热分析
DSC	差示扫描量热法
FID	火焰离子化检测
FTIR	傅里叶变换红外光谱
GC	气相色谱
GPC/SEC	凝胶渗透色谱/体积排阻色谱
HPLC (或 LC)	高效液相色谱 (或液相色谱)
HS	顶空取样
IC	离子色谱
ICP	电感耦合等离子体
IR	红外光谱
MS <sup>a</sup>	质谱
NMR	核磁共振波谱
NVOC	非挥发性有机化合物
NVR	非挥发性残留物
SEM-EDS (或 SEM-EDX)	扫描电子显微镜-能量色散 x 射线光谱
SVOC	半挥发性有机化合物
TOC	总有机碳
UV	紫外光谱
VOC	挥发性有机化合物
XPS	X 射线光电子能谱
XRF	X 射线荧光
<sup>a</sup> 在耦合方法中，质谱通常与其它技术 (尤其是色谱技术) 相结合，如 GC-MS、LC-MS 和 MS-MS。	

## 5 表征步骤

### 5.1 总则

收集或生成的化学表征信息，以及所提供的其它支持信息（如适用），可用于一系列重要应用，例如：

- 支持医疗器械的整体生物安全性（ISO 10993-1 和 ISO 14971）；
- 支持再加工医疗器械的生物安全性；
- 确定医疗器械在临床使用条件下可能从其沥滤出的化学物质的量，以支持进行毒理学风险评定（ISO 10993-17）；
- 支持用于同一临床接触类型的拟用医疗器械与临床已确立的医疗器械的等同性，涉及器械构造或其可浸提物/可沥滤物谱，以及任何后续的有关评价；
- 支持用于同一临床接触类型的临床已确立的医疗器械在制造过程（包括但不限于灭菌过程的改变）、制造地点、材料或组件供应商等变更前后的等同性；
- 支持拟用制造材料与临床已确立的制造材料的等同性，涉及材料的组成或其可浸提物谱，以及任何后续的有关评价；
- 支持最终医疗器械与原型器械的等同性，涉及使用从原型上获得的数据来支持最终器械的评价，具体考虑如组成、器械构造和为器械或其制造材料获取的可浸提物谱等相关信息；或
- 筛选潜在的新材料，以满足医疗器械对拟用临床应用的化学适用性。

这些应用尽管很重要，但仅有化学表征可能不足以确定材料和医疗器械的等同性或生物相容性，也不能单方面替代生物学试验。然而，化学表征与风险评定相结合可作为判断化学等同性和评价生物相容性的必要环节，并且如果适当进行，可以用来代替某些生物学试验。

医疗器械的化学表征为器械的生物学评价和毒理学风险评定提供必要的信息输入（见ISO 10993-1和ISO 10993-17）。图1给出了描述一般化学表征过程的流程图。该流程图代表了ISO 10993-1中讨论的整体生物学评价流程的化学表征部分，旨在说明本章中描述的表征过程。该通用流程图补充了附加流程图（见图2至图4），其为通用过程中的特定步骤提供了更详细的信息。

5.2至5.10中规定了化学表征过程中每个步骤的要求和指南。当在适用的流程图中有明确规定时，掌握理论知识且经验丰富的人员应汇编与化学表征相关的现有信息（信息收集），并评定其作为材料/医疗器械毒理学风险评定基础的充分性。如果现有信息不足以完成评定，则应通过试验收集或生成其它信息（信息生成），以便进行毒理学风险评定。

除了对最终医疗器械化学表征的要求之外，本程序还宜考虑医疗器械中使用的每种直接和间接接触的制造材料。由于医疗器械的化学性质在其制造过程中可能受加工过程（例如灭菌）的影响，因此在设计和解释化学表征时应考虑到该加工过程对器械的影响。

在表征程序的每个步骤中，均应确定作为进行风险评定基础的可用数据的充分性。如果可用数据可反映甚至超过临床使用条件，并可根据可用数据完成风险评定，可以认为其具有充分性。可以通过填补此类数据的差距（例如，文献评审）和/或通过分析试验补充数据来解决数据不足的问题。

流程图包括以下类型的过程步骤：开始/结束、决策点、信息收集和评价以及分析试验。每种类型的步骤均由一个几何形状表示。开始/结束步骤被标识为椭圆形，决策步骤被标识为菱形，信息收集/评价步骤被标识为平行四边形，分析试验的步骤被标识为矩形。

5.4.2、5.7和5.9中定义的步骤和操作是风险评定过程中的一部分，代表了提供化学信息进行评定的点。因此，它们在很大程度上超出了化学表征的范围，而化学表征是本文件的重点。将这些步骤包括在内是为了表明化学表征和风险评定之间的重要联系（见ISO 10993-1、ISO 10993-17和ISO 14971）。

表征程序及其相关流程图系统是基于ISO 10993-1的原则；特别是，如果生物学评价和风险评定过程是基于在最小量的可接受和必要的化学信息基础上确定医疗器械具有可接受的健康风险，那么生物学评价和风险评定过程是最有效率的和有效果的。因此，该步骤的第一步是确定医疗器械的构造和器械制造材料的组成，以便可以将其与临床已确立的器械进行比较，或基于假设的最坏情况下的化学释放（即“完全释放”）对其进行评定。该评定宜包括可能由制造过程引入的潜在污染物、降解物、加工助剂和添加剂。如果基于假设的最坏情况下的化学释放进行的评定可以得出风险可接受的结论，那么这一过程

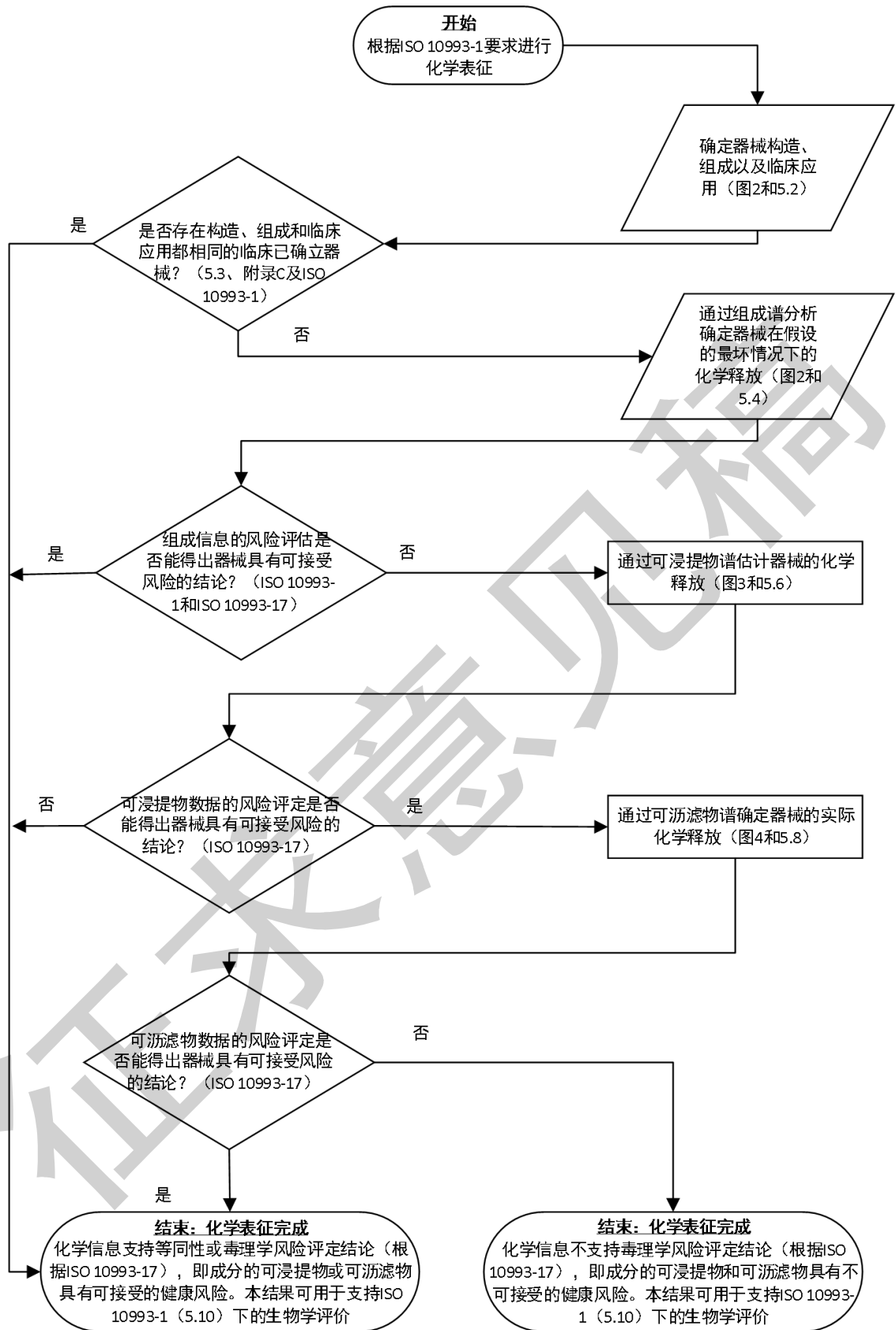
可以通过收集或生成最少数量的信息来完成。另一方面，如果不能支持这一结论（即健康风险可接受），则应通过从确定和评价医疗器械在假设的最坏情况下的化学释放，再到其在临床使用条件下实际的化学释放这一渐进式的过程收集更多的数据。在任何情况下，所收集的信息应能反映（或超过）临床使用条件，并根据临床使用条件进行评定。

在使用流程图时，并不总是需要按整个顺序完成所有步骤；因此，流程图系统具有多个退出点。例如，如果可以证明假设接触医疗器械的所有化学成分的健康风险为可接受，则无需进行额外的化学试验就可以完成表征并退出流程图，并根据ISO 10993-1继续进行生物学评价。

除了多个可能的退出点之外，流程图系统还具有多个进入点。虽然在流程图中采用第一个操作可以便于流程图的后续操作，但它们不一定是那些进一步操作的先决条件。例如，虽然了解器械构造和材料组成（包括潜在杂质）可能有助于确定其可沥滤物谱，但是也可在没有器械构造和组成信息的情况下绘制可沥滤物谱。因此，如果申办方有理由相信可沥滤物评定是必须的或是与完全正确地确定医疗器械的毒理学风险最为相关的（如某些间接接触的医疗器械），则不需要进行组成分析和可浸提物研究。同样地，医疗器械组成的现有知识可清楚地表明，可浸提物研究得到的浸提物很可能超过可接受阈值；在这种情况下，跳过可浸提物研究并直接进行可沥滤物研究是合适的。

因为构建流程图系统的方式使得每个连续步骤更接近于确定实际的可沥滤物临床接触量，从而更接近于确定实际风险，所以这种多进和多出的方法是正确和合理的。在中间点进入该流程仍然可以确保产生最准确的接触量估计，以用于毒理学风险评定。。如果采用从其它点进入流程图（即，未从“开始”进入），则应予以论证。

附录 A 给出了关于化学表征的其它通用指南。



注：可在多个点进入和退出该流程图。

图 1 通用化学表征过程

## 5.2 确定医疗器械构造和材料组成

### 5.2.1 总则

如ISO 10993-1中所述，医疗器械与潜在受影响的个体之间需要通过接触发生相互作用。对于与人体没有直接或间接接触的医疗器械（或组件），则不需要进行化学表征。假设的最坏情况下的化学释放是由医疗器械构造和组成确立的。因此，第一步是汇编与医疗器械构造和组成及其制造材料相关的所有必要化学信息。这些信息可从合适的来源（例如材料供应商）或通过合适的组成测试获得。

应对医疗器械进行描述，并将其构造、预期目的和临床应用形成文件。其中应包括各个制造材料，以及这些材料在器械中的比例（例如按表面积或重量计算）及其物理结构（如适用，包括形貌和化学方面等表面特性）。提供医疗器械内部材料的几何分布（医疗器械构造）有重要意义，因为这样的结构描述确定了各个制造材料与潜在受影响的个体之间的接触性质（如有）。

一旦确定了医疗器械构造，应对每一种直接或间接接触的制造材料进行组成描述，并确定其与人体组织和体液的预期相互作用。同时，需要对每种制造材料的已知组成，以及已知的添加剂和制造活动中产生的加工残留物进行定性描述，并形成文件。关于定性描述的其它指南，见ISO 10993-1和本文件的附录B。所提供的/所需的定性和/或定量组成数据中的详细数量（例如，材料中添加剂和残留物的水平）应能够反映与医疗器械及其材料相关的潜在安全风险（见GB/T 16886.1-XXXX, 6.1）。例如，持久接触器械需要比短期接触器械更多的细节，植入医疗器械需要比表面接触器械更多的细节。应证明所提供的组成数据在数量和细节方面的合理性。应考虑材料和医疗器械加工（包括灭菌）的影响。

每种材料的定性描述应包括商品名称或规格牌号、供应商名称和材料规范（如配方披露、分析证书、技术数据表、安全数据表）等细节，以确保此类信息可以被获取，并且是相关的。使用标准化的材料（如符合ISO 5832 系列标准）时，在其预期用途中被认为可以满足此要求。

### 5.2.2 信息收集

医疗器械制造商最好从起始材料供应商处获取有关材料的定性与定量的组成信息。有关任何其它加工添加剂（例如脱模剂）的定性信息还宜从制造环节中的有关人员（包括加工商和组件供应商）处索取。在缺乏足够供应商信息的情况下，此类信息宜通过化学试验获得（例如，组成、可浸提物或可沥滤物试验）。应获取足够的信息，以识别由材料化学组分引起的全部生物学危险，以便纳入毒理学风险评定（见ISO 10993-1）。如果计划使用TTC方法进行可浸提物试验（见ISO/TS 21726），那么是否可能存在特殊关注组分（见E.6）中的任何成分的信息就变得尤为重要。

生物学评价既要考虑若干数据组的数据，还要考虑来自化学表征的数据。因此，无法从供应商处获得此类信息不一定妨碍生物学评价的进行。但是，当识别了毒理学危险（源）时，应填补或以其它方式解决可能妨碍进行毒理学风险评定的信息差距。

医疗器械中使用的材料的组成应根据适用的材料标准进行文件记录，或由医疗器械制造商规定。

注：供应商可作为适当的材料组成信息的有效来源。若缺少任何原始组成数据，推荐通过文献研究来确定起始料和任何添加剂的可能性质。

### 5.2.3 信息生成

需要对医疗器械和/或其制造材料进行组成测试，以补充所有信息差距，并提供关于材料和化学成分的必要定量信息。

注：如GB/T 16886.1-XXXX, 6.1所述，“所需物理和/或化学表征的程度取决于对材料配方的掌握、现有的非临床、临床安全和毒理学数据以及该医疗器械与人体接触的性质和时间。但是表征至少涉及组成器械的化学物质和生产中可能残留的加工助剂或添加剂。”

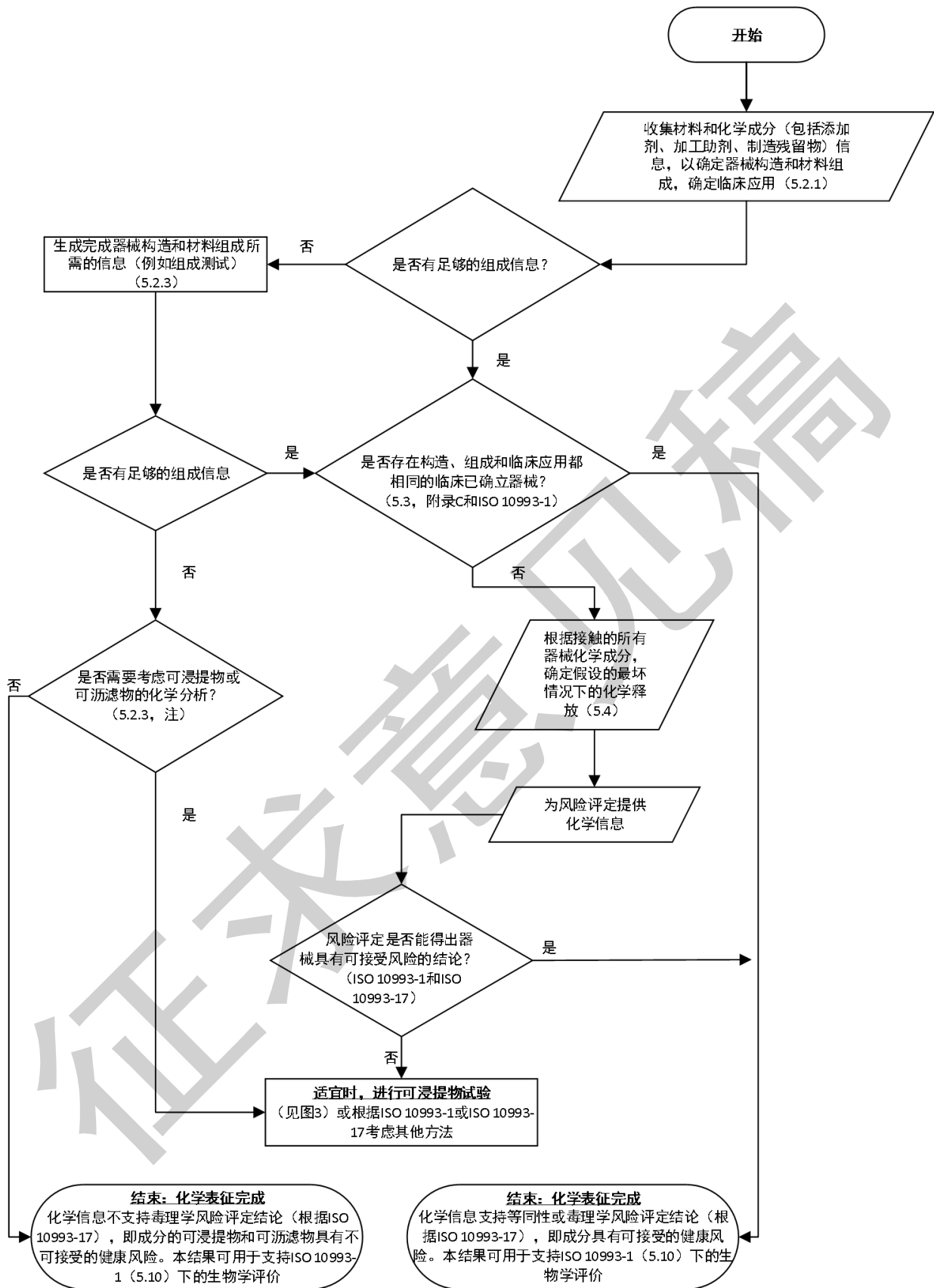


图 2 组成谱分析流程

### 5.3 评定与临床已确立的材料或医疗器械的材料/化学等同性

在流程图中指定时, 应使用 5.2 中汇编的信息比较拟用医疗器械与临床已确立的其他器械。具体来说, 使用这些信息来确定拟用医疗器械在构造、组成、制造、加工和预期用途上是否与临床已确立

的医疗器械具有等同性。附录 C 和 ISO 10993-1 给出了等同性判定原则。

在某些情况下（例如，组件材料供应商变更），材料等同性的证明就足够。应获取充分的定性和定量信息以确定拟用材料在组成（包括杂质）、物理和化学特性、加工及应用方面与临床已确立的材料是否具有等同性。如果确定拟用器械或材料与临床已确立的器械或材料具有等同性，应对此予以论证，并形成文件。

当可以为拟用器械确定并论证一种临床已确立的与之等同的医疗器械时，则应认为已完成化学表征过程。当无法为其确定并论证一种临床已确立的等同医疗器械时，则宜根据 ISO 10993-1 考虑生物学评价的其它因素，包括根据流程图系统中其它步骤确定的其它化学表征。

假定生成数据的分析方法是合理的，那么可根据与临床已确立的材料相比较的材料组成或可浸提物谱数据，确定材料等同性。

在确定材料等同性时，宜适当考虑其物理、化学、形态学以及表面特性（见 ISO/TS 10993-19 和 ISO/TR 10993-22，如适用）。

## 5.4 根据医疗器械化学成分的总接触量评定假设的最坏情况下的化学释放

### 5.4.1 确定假设的最坏情况下的化学释放

如果在临床使用期间，器械的全部组成转移至潜在受影响的个体，那么医疗器械将对其产生最大的潜在化学影响。例如，如果在临床使用期间，植入医疗器械发生溶解，或在临床使用期间外部接入器械完全沥滤出，则可能会发生这种情况。因此，5.2 中收集的有关材料或医疗器械构造、制造材料、加工过程残留物以及供应商信息的定性和定量数据可用于确定假设的最坏情况下的化学释放，即使在临床使用条件下这种最坏情况不太可能发生。在确定假设的最坏情况下的化学释放时，应考虑其它因素，如医疗器械的尺寸及可能临床应用多种器械。

### 5.4.2 评定假设的最坏情况下的化学释放

通过向风险评定人员提供假设的最坏情况下的化学释放（已在 5.4.1 中确定），以使其根据 ISO 10993-1 和 ISO 10993-17 确定化学成分可能对潜在受影响的个体的健康产生的潜在不利影响，从而评定医疗器械的各化学成分对健康的影响。

如果确定对医疗器械全部组成的接触是可以接受的（例如，通过将接触量与 5.5 中确定的安全阈值进行比较），则应认为已完成化学表征过程。然后，可根据 ISO 10993-1 完成生物学评价。如果确定对医疗器械全部组成的接触是不可接受的，那么需要继续进行化学表征过程中的后续步骤（见 5.5、5.6 和图 3）。或者，如果表征信息无法提供进一步的帮助，则应返回到 GB/T 16886.1-XXXX，继续进行生物学终点评价。

注 1：在某些情况下，仅有理论上的组成分析可能是不够的（例如，可能在制造过程中产生降解产物和非预期的污染物）。

注 2：如果器械是由广泛使用的材料制成，这种材料具有大量临床应用历史，且制造方法相同（例如，ISO 植入级不锈钢，及常见钝化和钝化后加工），那么可以基于材料组成的定性信息来评价低风险接触器械（如完整的皮肤）的生物安全性。在这些情况下，可能不需要进行化学分析和毒理学风险评定。

## 5.5 确定分析评价阈值

应确定并论证分析评价阈值（AET）（见附录 E）。AET 最好来源于基于安全性的阈值（如 TTC），但如果在实际中不可行，则可以使用分析阈值如定量限（LOQ）作为报告阈值。但是，在毒理学风险评定中应考虑 AET 和 LOQ 之间的差异，并且应对此差异予以论证。

## 5.6 估计化学释放；进行浸提研究

通过浸提研究可以对可浸提物进行定性和定量，用于按 GB/T 16886.17 进行的毒理学风险评定。在某些情况下（如采用极限浸提），浸提的化学物质的释放动力学信息可能是有用的。应记录并论证所使用的浸提条件（极限浸提、加严浸提或模拟使用浸提）。附录 D 给出了浸提原则的指南。

一些医疗器械的使用性质（例如，诸如生理盐水输液袋类的间接接触器械）可排除进行可浸提物试验的必要，因为与可沥滤物的最大人体接触量相关的使用条件是可以重现的，并且可以通过直截了当的

方式对临床使用溶液进行分析。在这种情况下，可浸提物试验可以合理地可沥滤物试验所代替。

注1：在某些情况下（如已被充分了解的材料），可浸提物不但可根据经验进行确定，也可以通过合理的科学和计算方法进行预测。

注2：如ISO 10993-1中所述，生物学试验或其它分析试验可用于缓解化学表征引起的任何潜在问题。

浸提研究的设计宜考虑（器械）与潜在受影响用户的接触性质；可能还需要考虑给药器械中其它物质（如药物）的影响（或相互作用）。

表2 推荐的浸提条件

接触类别	建议的浸提条件	可靠的替代条件
短期接触器械	模拟使用浸提条件 <sup>a</sup>	加严浸提条件
长期接触器械	极限浸提条件	加严浸提条件 <sup>b,c</sup>
持久接触器械	极限浸提条件	加严浸提条件 <sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup>注意，除非有其它理由，否则某些监管机构（例如美国FDA）可要求进行加严浸提。

<sup>b</sup>通常不需要进行极限浸提的示例包括：

- 使用时间少于24小时的一次性使用器械，但是如果每天重复使用新器械，则会被归类为长期接触或持久接触器械；
- 持续使用几天的一次性器械，但是如果重复使用新器械，则会被归类为长期接触或持久接触器械；
- 可重复使用的器械，但如果患者重复接触使用同一器械，则会被归类为长期接触或持久接触器械。

当加严浸提用于可重复使用的器械时，浸提时宜适当地考虑每次使用的持续时间。

<sup>c</sup>经论述的加严浸提条件适用于外部接入或不可吸收的表面接触器械。

<sup>d</sup>一个例子是器械中含有完全不可吸收金属（例如，血管支架），因为成分无法从材料内部迁移，并且感兴趣的成分仅与表面有关，则加严浸提足以生成完整的可浸提物谱。

浸提的主要目标是生成一个可浸提物谱，该谱至少与器械的可沥滤物谱一样全面，这意味着可浸提物谱把所有可沥滤物囊括为可浸提物，并且可浸提物的浓度至少达到可沥滤物的浓度。可浸提物谱是对可沥滤物谱的过高估计，尤其是对可沥滤物浓度的过高估计，为毒理学风险评定中的不确定度提供了额外的裕度，并且在许多情况下都是适用的。但是，必须注意限制过高估计的程度，因为过于严苛的浸提条件可导致可浸提物谱发生变化。

在许多情况下，表2中推荐的浸提条件将提供这样适当的过高估计。但是，在某些情况下，建议的极限浸提条件所提供的过高估计会超过接受限度，因此导致建议的浸提条件不适用。对于所有的器械分类，如适用，可以考虑并使用可靠的替代浸提条件。应记录并论证替代浸提条件的使用。为除了可浸提物的定性和定量以外的特定目的而进行的浸提（如用于确定释放动力学），可以采用其它浸提条件。

考虑到浸提的重复，在可以确定试验样品的组成变化和/或浸提过程步骤变化较小的情况下（其确定了单次浸提能够很好地代表试验样品及浸提过程），对于每种介质，单次浸提重复应该是足够的。在其它信息（如工程测试）表明在试验样品单元或批次内部（或之间），或者浸提过程所固有的可变性较高的情况下，则需要多次（例如，进行两次或三次）浸提。在试验样品和/或浸提可变性未知的情况下，也宜进行多次浸提。无论执行重复浸提的次数如何，均宜对生成的浸提物的数量进行论证。

注：每种溶剂的多次（如三次）重复浸提对以下情况可能是重要的：

- 可吸收器械、原位聚合器械以及物理和化学结合的组合产品。对于这些类型的器械，器械之间的可变性以及
- 在制造、货架有效期或使用过程中，化学成分细微变化的可能性更高。
- 现有产品标准或特定器械指南中要求进行多次浸提的器械。

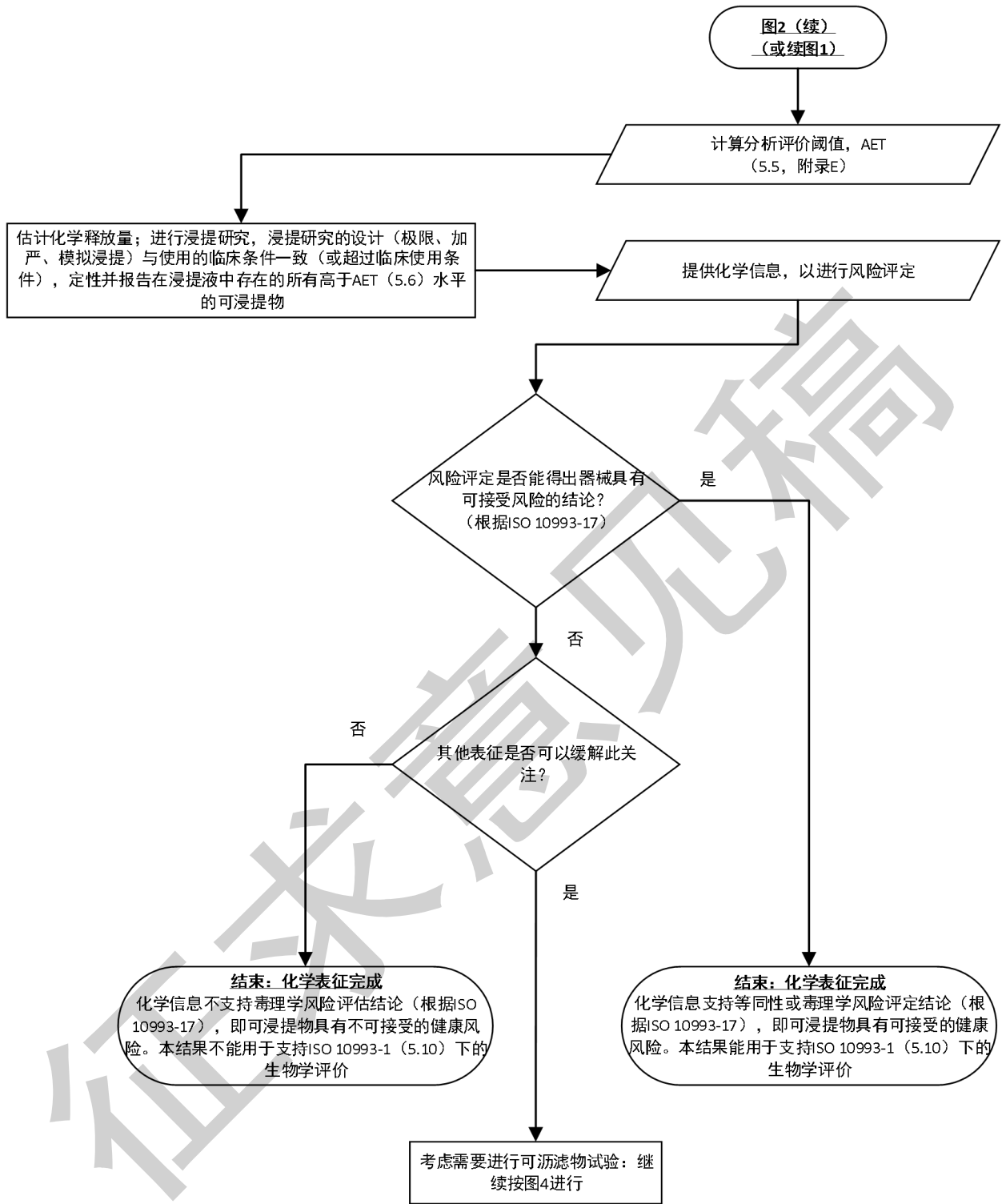


图 3 可浸提物谱分析流程

应使用灵敏且选择性好的方法分析浸提液，以筛选浸提液中的可浸提物，并且宜对检测到的、高于分析评价阈值AET（5.5 和附录E）的可浸提物进行定性和定量。充分的色谱分离度是一个如何证明充分选择性的示例。应选择分析方法，并且报告的分析结果应与AET保持一致。表3确定了通常适用于可浸提物研究的分析方法。

应通过测试浸提液的多个等分试样重复分析过程，以说明分析差异。尽管建议进行三平行试验，但如果能证明其合理性，较少的重复试验次数会更实用。

本研究信息将用于确定与估计的化学释放有关的风险。如果毒理学风险评定使用可浸提物数据确定一种或多种化学物质可能对潜在受影响的个体构成风险，则可以进行与临床相关性更强的浸提试验，以更精确地估计医疗器械在其临床使用期间释放的化学物质量（见5.8）。当无法证明一种与临床相关性更强的浸提试验的合理性时，可采用其它风险缓解策略，包括目标物分析、生物学试验、减少器械中的化学物质以及在某些情况下，根据ISO 14971、ISO 10993-1和ISO 10993-17中的规定进行标识。

### 5.7 评定估计的化学释放（可浸提物谱）

应报告浸提研究的结果，以便根据ISO 10993-17、ISO 10993-1和ISO 14971对每个已定性的可浸提物的风险进行评定。

### 5.8 确定实际的化学释放；进行可沥滤物研究

当根据估计的临床释放，发现从医疗器械释放的任何可浸提物的量存在潜在的安全危险时，通过使用实际或如图4所示的加速浸提条件（如升温）对器械进行可沥滤物评定，可以更准确地估计该化学物质的实际接触量和实际化学释放。如果因在可浸提物研究中识别到关注物质而进行可沥滤物研究，那么只需要对这些关注物质开展研究。根据估计的临床释放，不存在潜在的毒理学问题的可浸提物，已被确定为是安全的，无需对其进行进一步表征。当预计还存在更多未被揭示为可浸提物的可沥滤物时，可沥滤物研究宜筛选包括其它可沥滤物。

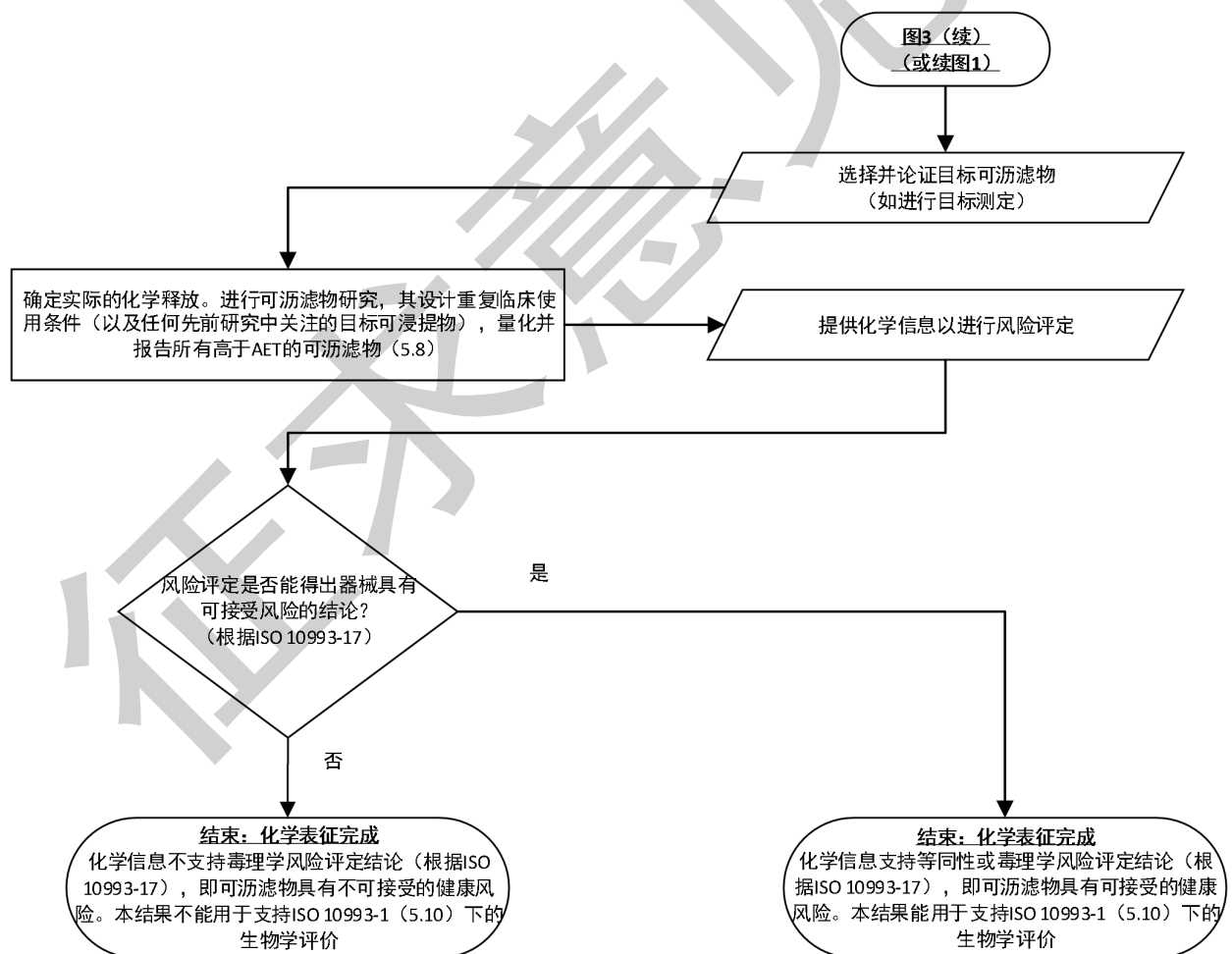


图4 可沥滤物谱分析流程

或者，申办方可以决定直接进行可沥滤物研究，而无需再之前的其它化学表征步骤（例如，可浸提物分析）。例如，在实际或加速的临床使用条件下，使用分析有利的接触介质进行沥滤研究（例如，

用于输送液体的医疗器械)。在这种情况下,应按照5.6中讨论的,采用与可浸提物筛选相似的方式以及相同的要求,进行沥滤介质中可沥滤物的筛选。

可沥滤物研究包括两个步骤:生成沥滤液以及检测沥滤液。在化学评定流程这一阶段,沥滤条件既可以是加速临床使用条件,也可以是实际临床使用条件。在任何一种情况下,应论证并记录用于生成沥滤液的沥滤条件。

应使用灵敏且选择性好的方法分析沥滤液,并对目标的或筛选的可沥滤物的水平进行定量。表4列举了通常适用于可沥滤物定量的分析方法。

用于可沥滤物定量的分析方法应符合此目的(有关方法认定的进一步信息,见6.5及附录F)。以可沥滤物为目标,并且使用经认定的分析方法对其进行定量,将比使用可浸提物筛选数据更能准确地评定潜在受影响个体的接触量。

## 5.9 评定实际的化学释放(可沥滤物谱)

应报告可沥滤物研究的结果,包括目标可沥滤物和通过筛选发现的高于AET水平的可沥滤物,以便根据ISO 10993-17、ISO 10993-1和ISO 14971对每种释放出的成分引起的潜在风险进行评定。

## 5.10 退出化学表征流程

如果化学表征支持等同性,或毒理学风险评定得出其成分、可浸提物或可沥滤物具有可接受的健康风险的结论(根据ISO 10993-17),那么化学表征流程已经完成,并且此结果可用于支持ISO 10993-1下的生物学评价。

如果化学表征不支持毒理学风险评定得出其成分、可浸提物或可沥滤物具有可接受的健康风险的结论(根据ISO 10993-17),那么化学表征流程已经完成,但是此结果不能用于支持生物学评价。宜根据ISO 10993-1和ISO 10993-17判断是否需要进一步评价(如生物学试验)或是否需要其它缓解措施。

# 6 化学表征参数和方法

## 6.1 总则

第5章描述了用于风险评定的定性和定量化学表征数据的渐进式产生步骤。所使用的表征参数宜适用于材料或最终医疗器械。由于医疗器械具有多样性,针对所有/某些器械的应用情况,人们认识到一种材料并非需要鉴别全部参数。正如前文所指,所需表征的程度是根据预期使用中临床接触的侵入程度和持续时间确定的(见GB/T 16886.1-20XX, 6.1)。表征数据的类型和数量宜与医疗器械风险评定相关的所有参数一致,并宜考虑临床应用。

可以通过供应商信息或文献评审的方式收集信息,也可以通过直接测试处于自然状态的医疗器械或材料的方式(例如,对膜的IR分析)生成化学表征数据。但是,在分析之前,通常需要全部或部分溶解试验样品。使用的溶解类型和程度应符合试验目的和意图。例如,如果目的为:

- 生成关于材料组成的信息(例如添加剂、残留物等),那么适当的溶解方式可能包括完全溶解试验样品或对试验样品进行极限浸提;
- 确定材料中元素杂质的存在,那么消解材料是适当的;
- 确定试验样品的可浸提物谱,那么完全溶解是不适当的,而极限、加严、加速或模拟使用浸提是适当的。

另外,宜在选择测试相应浸提液的方法时考虑用于溶解的介质/基质,因为这些介质宜与用于分析浸提液的试验方法兼容。如果在浸提过程中产生了肉眼可见的颗粒物或沉淀物,且没有溶解时,也宜使用适当的方法对其进行分析。

由于医疗器械、制造材料和临床使用条件的多样性,人们认识到适用于模拟、加速或加严临床使用的浸提条件会有很大差异。尽管如此,附录D给出了确定典型医疗器械浸提参数的考虑因素,包括根据接触类型和接触时间选择浸提介质。

考虑到适合相关数据的分析方法,6.2和6.3给出了可用于评定医疗器械材料的结构与组成的定性和定量参数的示例,还给出了可使用的特定方法的示例。

## 6.2 材料组成

由于医疗器械的材料组成与其生物相容性相关，因此有必要确定并考虑确立该器械组成的器械特性。表 3 列举了一些可能相关的特性以及适当分析方法的示例。

表 3 确定医疗器械材料的材料组成的试验方法

材料类型	特性	方法举例 <sup>a</sup>	定性	定量
合成聚合物	残留单体	GC, LC (*)	X	X
	表面组成	FTIR	X	X <sup>f</sup>
		XPS	X	X
	残留催化剂、引发剂	原子光谱 <sup>e</sup> (*)	X	X
		LC (*)	X	X
	添加剂、加工残留物、痕量物质	GC、LC、IC (*)	X	X
	杂质 <sup>b</sup>	X 射线衍射	X	—
		灼烧残渣	X	X <sup>g</sup>
		X 射线荧光	X	X
		GC、LC、IC (*)	X	X
化学结构	FTIR	X	X <sup>f</sup>	
	<sup>13</sup> C 及 <sup>1</sup> H NMR (*)	X	X	
金属与合金	材料组成 <sup>c</sup>	X 射线荧光	X	X <sup>f</sup>
		EDX/SEM、XPS	X	X <sup>f</sup>
		燃烧分析 (C, S)	X	X
		原子光谱 <sup>e</sup> (*)	X	X
		气体熔化 (N, O, H)	X	X
		滴定法	X	X
		重量法		X
		电解法	X	X
	比色法	X	—	
	元素相间分布	EDX/SEM、XPS	X	X <sup>f</sup>
电子显微术		X	X	
相位或表面组成	EDX/SEM、XPS	X	X	
陶瓷	痕量物质，包括添加剂 <sup>d</sup>	X 射线荧光	X	X <sup>f</sup>
		原子光谱 <sup>e</sup> (*)	X	X
		LC, GC (*)	X	X
	阴离子	离子色谱法 (IC)	X	X
材料组成	X 射线衍射	X	—	
天然大分子	鉴别	比色法	X	—
		2D PAGE (*)	X	X
		GPC/SEC	X	X
	化学结构	氨基酸测序	X	X
		FTIR	X	X <sup>f</sup>
		<sup>13</sup> C 及 <sup>1</sup> H NMR (*)	X	X

- a 不是全面的，也不是排他性的。用（\*）表示的方法是最常用于所示目的的方法。在某些情况下，可以使用表中列出的其它方法。
- b 示例包括润滑剂、交联剂、脱模剂、发泡剂以及催化剂。
- c 金属与合金供应时常附有其组成的证明文件。当已经有此类信息时，一般不必重复分析。
- d 宜考虑的添加剂示例包括金属钝化剂、光/热稳定剂、增塑剂、润滑剂、粘度调节剂、冲击改良剂、抗静电剂、抗微生物剂、抗氧化剂、阻燃剂、增白剂、填料、烧结剂、脱模剂、粘合剂、着色剂和涂层。
- e 原子光谱包括原子吸收光谱（AA）和联合光学发射检测的电感耦合等离子体光谱（ICP-AES）或联合质谱检测的电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）。
- f 这些分析的性质使得它们的定量测量具有有限的灵敏度或相对较高的不精确度。
- g 该方法可对总杂质进行定量，但不能对单个杂质进行定量。

### 6.3 可浸提物和可沥滤物

表4列出了可用于可浸提物筛选和可沥滤物研究的试验方法。

浸提（或沥滤）物质的分析宜同时考虑有机物和无机物。

有机可浸提物可根据其挥发性定性地分为三类：挥发性有机物（VOC）、半挥发性有机物（SVOC）和非挥发性有机物（NVOC）。尽管通常可以使用多种技术检测一种化学物质，但用于筛选这三类有机可浸提物的分析技术各不相同，例如，顶空取样气相色谱（HS-GC）通常用于分析VOCs，气相色谱（GC）通常用于分析SVOCs，液相色谱（LC）用于分析NVOCs。将用于筛选的色谱技术，与具有适宜灵敏度、广泛适用性和信息丰富的检测方法相结合，以确定可浸提物的特性和浓度。由于浸提液通常为包含多种化学物质的混合物，因此色谱方法通常与多种检测器联合使用。因此，例如，GC分离可以与火焰离子化检测器（FID）和质谱（MS）检测器联合使用，LC分离可以与紫外吸收（UV）和MS检测器联合使用。

表4 可浸提物和可沥滤物的测试方法

材料类型	特性	方法举例 <sup>a</sup>	定性	定量
所有类型	有机可浸提物，VOC	HS-GC或GC与FID和/或MS*	X	X
		总有机碳（TOC） <sup>b</sup>	—	X
	有机可浸提物，SVOC	HS-GC和GC与FID和/或MS*	X	X
		HPLC与UV、CAD、ELSD和/或MS*		
		总有机碳（TOC） <sup>b</sup>	—	X
	有机可浸提物，NVOC	NMR	X	X
		HPLC与UV、CAD、ELSD和/或MS*	X	X
		NMR	X	X
		总有机碳（TOC） <sup>b</sup>	—	X
	元素可浸提物	ICP-AES，ICP-MS <sup>*b</sup>	X	X
	阴离子与阳离子	离子色谱法 <sup>b</sup>	X	X
	<p><sup>a</sup> 不是全面的，也不是排他性的。用（*）表示的方法是最典型和最常用于所示目的的方法，并且通常被认为是充分的。宜根据制造材料的组成及其制造方法，由有资质的人员选择合适的方法。</p> <p><sup>b</sup> 通常用于水性浸提溶剂（例如水、盐水）。</p>			

由于一种浸提液可含有全部三类别的（VOC、SVOC和NVOC）化合物，因此全面筛选有机可浸提物的适当策略可能涉及全部三种色谱技术和各种检测策略。由于没有任何一种单一的色谱方法可适用

于范围广泛的潜在有机可浸提物，故用于完成筛选的分离和检测策略的确切组合取决于有机可浸提物的性质。

尽管GC-MS和LC-MS方法是筛选有机可浸提物的主要工具，但如有必要且适当时，也可应用其它方法。例如，可以应用NMR来帮助有机可浸提物的定性。

色谱方法筛选解决方案适用于有机可浸提化合物，而原子光谱法[包括原子吸收光谱(AA)、电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES)和电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)]筛选解决方案适用于与有机或无机可浸提物有关的可浸提元素。注意ICP分析并不严格限于无机可浸提物的分析，因为ICP分析中通常包括的几种元素可以以有机和无机两种形态存在(例如，S、Si、Zn)。

ICP分析的一个潜在缺点是它不能揭示元素存在的形态。这可能使ICP数据在某些(但不是全部)情况下的毒理学风险评定复杂化。例如，硫可作为元素硫、硫酸盐离子，或有机可浸提物的一部分(如巯基苯并噻唑)被浸提。因为硫的毒理学与其形态相关，所以在ICP分析中检测到的硫的化学形态是进行毒理学风险评定所必需的。

离子色谱(IC)可应用于可浸提物的筛选，以解决浸提的无机阴离子(如氟离子、氯离子、硫酸盐离子)和低分子量有机酸(如乙酸和甲酸)。

NVR和TOC等通用方法提供了浸提物质总量的估计值，但它们并没有提供可浸提物的特性，也没有提供单个可浸提物的浓度。

有关可浸提物和潜在可沥滤物筛选和分析的适当分析策略和方法的进一步讨论，见参考文献[34]和[48]。

在许多情况下，可沥滤物分析涉及对已知和单个目标可沥滤物的定量。在这种情况下，应开发并认定适合此目的的分析方法。在许多情况下，可以优化用于筛选可浸提物的相同分析方法，以用于目标可沥滤物的分析。

#### 6.4 结构组成或构造

由于医疗器械材料的结构组成或构造可能与其生物相容性相关，特别是在确定和论证替代器械的情况下，因此可以适当确立这些器械的特性。表5列举了一些可能相关的特性以及适当分析方法的示例。

表5 评定医疗器械材料结构组成的可能测试方法

材料类型	特性	方法示例 <sup>a</sup>	定性	定量	
合成聚合物	成分结构	FTIR、拉曼光谱	X	X	
	结晶性	DSC、X射线衍射、拉曼光谱	X	X	
	构型，侧基分析	滴定		—	X
		光谱法(NMR)		X	X
	构型，双键	光谱法(IR/UV)		X	X
		碘值		—	X
	构型，共聚物表征	光谱法(IR/NMR)	X	X	
	链构型，立构规整度	光谱法( <sup>13</sup> C NMR)		X	X
		DSC, TGA		X	—
	链构型，交联	凝胶萃取法		X	—
		DMTA		—	X
	链分支	光谱法(NMR)		X	X
	构型	流变		X	—
	分子量和/或分子量分布	GPC		—	X
		端基分析		—	X
渗透压			—	X	

		静态光散射	—	X
		溶液粘度测定法	—	X
		沉降法	—	X
		质谱	X	X
金属与合金	晶相	X 射线衍射	X	—
		电子衍射	X	—
	微观/宏观结构	金相	X	X
陶瓷	化合价	比色分析	X	—
	相	X 射线衍射	X	X
	显微结构	显微镜	—	X
天然大分子 (见“注”)	构型, 侧基分析	滴定	—	X
		光谱法	X	X
	链构型, 立构规整度	光谱法 ( <sup>13</sup> C NMR)	X	X
		DSC	X	—
	链构型, 交联	凝胶萃取法	X	—
		二硫键分析	—	X
	链构型, 分支	DMTA	—	X
		光谱法	X	X
<p><sup>a</sup> 不是全面的, 也不是排他性的。</p> <p>注 1: 医疗器械中所用的天然大分子包括 (但不限于): 蛋白质、糖蛋白、多糖和陶瓷。举例包括明胶、胶原、弹性蛋白、纤维蛋白、白蛋白、藻酸盐、纤维素、脂肪酸 (如硬脂酸)、肝素、壳聚糖、处理骨、珊瑚和天然橡胶。这些材料可能已经进行被加工、提纯并有了不同程度的改性。</p> <p>注 2: 对于天然大分子, 首先是要弄清其有机体来源 (物种) 和品种/品系。</p> <p>注 3: ISO 22442 系列包括了医疗器械制造中的动物组织与衍生物的安全利用。EN 455-3 中包括了天然橡胶乳中蛋白质残留物的风险评定。</p> <p>注 4: 药典 (如欧洲药典、美国药典、日本药局方) 包含有许多此类材料, ASTM F04 的几个标准也包括这些材料的表征 (见参考文献)。</p> <p>注 5: 对于纳米材料的表征, 见 ISO/TR 10993-22。</p>				

## 6.5 分析方法

在化学表征中使用的分析方法通常有以下两个目的: 筛选样品中的非特定分析物和测试样品中的特定 (目标) 分析物。筛选分析的目的是揭示样品中存在的、超过相关报告阈值 (如 AET) 的分析物, 以估计此类分析物的浓度, 并获得此类分析物的特性。目标分析的目的是准确和精确地确定样品中特定的 (目标) 和已定性的分析物的浓度。

应根据这些目的的开发并认定适当的分析方法, 其中认定的定义为: 确定分析方法适合其预期用途的过程。在开发新方法之前, 宜查阅现有标准、专著、科技论文或其它相关科学文献, 以检查是否有现行的适用试验方法。从文献中查到的方法在使用前可能需要进行调整, 并加以认定。如果无法确定合适的方法, 则应开发适宜的新方法。

由于通常情况下, 通过筛选分析方法处理的潜在分析物总体数量庞大且具有多样性, 因此单一方法不能适用于所有潜在分析物, 并且单一方法不可能为所有潜在分析物产生高度准确和精确的浓度估算值。因此, 宜尽可能使用可以代表整个分析物总体的一组替代分析物来认定用于筛选的分析方法。例如, 当采用一种分析方法筛选浸提液中高于 AET 的可浸提物时, 应使用一组潜在的可浸提物作为替代分析物, 对该方法进行认定。应记录选择替代分析物的理由, 并形成文件。此类理由的潜在因素包括从材料组成中获得预期物质的知识、从质谱 (MS) 获得的官能团信息或保留时间的相似性。

此外，通常需要对以确定试验样本中目标物浓度水平为目的的方法进行优化，从而牺牲了该方法的范围广度（这一点对筛选方法很重要），但此操作增强了其它性能特性（例如准确度和精密度）。由于目标方法针对的是一小部分已确定的分析物，因此其方法认定解决了针对每一种目标分析物的方法性能。

关于分析方法认定的讨论见附录F。

## 7 化学表征数据报告

化学评定报告的目的是提供信息，以便于评审化学表征数据，并支持对此信息的毒理学风险评定。此类报告应明确说明已进行的化学评定的目的和目标，并应包括下列描述和论证：

- a) 试验样品（材料或医疗器械）描述和样品制备细节；
- b) 分析方法和浸提条件（例如，浸提介质的选择、浸提持续时间和周期、浸提温度，浸提液/样品比、浸提时的搅拌方法和速度）；
- c) 系统适用性测试及其结果的文件记录；
- d) 报告阈值（如 AET）的值及其论证；
- e) 生成的定性数据（例如，可浸提物的特性，包括对定性流程的描述）；
- f) 生成的定量数据（例如，可浸提物的浓度，包括对定量流程的描述，并提供定量数据的分类，例如估计的定量分析、半定量分析或定量分析）；
- g) 估计化学物质临床接触量所需的信息（例如，分析物的量，单位为  $\mu\text{g}$ /器械）。

必要且适当时，可以根据结构或官能团的相似性，将试验溶液中已定性的物质按化合物类别分组，以协助进行毒理学风险评定。

相关且适当时，在器械申办方不必进行试验的情况下获取的化学或组成的信息或数据（例如，材料供应商提供的数据、化学文献中提供的数据）可以包含在报告中。从这些其它来源获得的数据的报告要求包括上述用于申办方生成的试验数据的相同条款，此外还将包括其与毒理学风险评定的相关性的讨论。

除了包含必要的研究设计的相关细节，以及相关且适当的化学评定数据以便于进行研究评审和毒理学风险评定外，报告还宜包含足够的信息，以确定所进行的分析过程的适当性。此类信息与确定分析步骤是否适合其预期用途，并在其使用时是否适当执行有关。

附录G中列出了可以包含在报告中**以便于进行毒理学风险评定和分析数据和程序评审**的信息类型。

## 附录 A (资料性) 化学表征的一般原则

### A.1 化学表征过程

化学表征是获取医疗器械化学信息的过程，与生物学评价和任何毒理学风险评定有关。医疗器械及其组件或其制造材料的化学表征涉及多个过程，其中包括信息收集和生成，目的是：

- 确定器械的材料组成和构造；
- 定性并定量与器械相关的可浸提物和/或可沥滤物。

在评价医疗器械的生物学安全性时，对医疗器械和/或其组件和制造材料进行化学表征是一个必要方面。

### A.2 化学表征的用途

化学表征有以下三种方式可以便于生物安全性评价过程的进行，通过提供：

- 能够使拟用医疗器械与临床已确立的医疗器械相比较的化学信息（确定等同性），
- 拟用医疗器械与相关材料标准相比较的化学基础（确认符合性），以及
- 作为毒理学风险评定基础的化学信息（使评定具有可行性）。

在某些情况下，可以通过拟用器械与临床已确立的器械的比较，评定与医疗器械使用相关的毒理学影响。在这种情况下，化学表征对于确定以下情形之间的化学等同性具有重要意义，例如，

- 拟用样品（材料、组件或器械）和临床已确立的样品（见附录 C），
- 最终、市售医疗器械和原型器械，以及
- 工艺、材料、应用或制造变更前后的材料、组件或医疗器械。

对于某些医疗器械材料，存在包括材料组成要求的标准（如 ISO 5832 系列标准）。符合此类标准的材料可能不需要进行进一步的化学表征来支持毒理学或生物学评价。然而，将材料转变为医疗器械的最终形式可能会引入污染物或加工残留物。这些物质可从医疗器械中沥滤出来，并成为毒理学关注点。对最终医疗器械的评价宜考虑并解决此类可沥滤物的问题。此外，可能需要评定使用该材料制造的组件的物理、化学、形态学和形貌方面的特性，以确定总体安全性。

最后，在其它情况下，尤其是在初始阶段以及在缺少相关临床已确立医疗器械的情况下，可以使用化学表征的方法评定与器械（包括其组件或制造材料）使用相关的毒理学影响。此方法可包括数据收集、数据生成（例如，可浸提物或可沥滤物谱）和数据解释。

本文件中概述的化学表征程序及其与风险评定的关系见第 5 章。该程序基于以下考虑因素：

- a) 化学表征的第一步是根据 ISO 10993-1 确定接触类别。
- b) 化学表征的程度[例如，信息收集是否充分；浸提研究的设计（如进行）]宜反映：
  - 1) 临床接触的性质和持续时间；
  - 2) 所用材料的物理形态（如液体、凝胶、膏剂、固体或生物来源的材料）；和
  - 3) 材料的使用历史。

此外，宜足以生成确定医疗器械生物学安全性所必需的数据。

- c) 通过描述其制造材料确定医疗器械构造是确定器械生物相容性所必需的第一步，因为（a）使用适当的制造材料可增加器械具有生物相容性的可能性，并且（b）对制造材料的了解可以为确定与临床已确立器械的化学等同性提供起点。

对于一些医疗器械，其构造和材料组成信息可以作为器械规范的一部分随时提供给器械制造商，或者可以通过查询获得。在其它情况下，此类信息可以通过对器械进行适当的试验来获得。在任何情况下，加工助剂和添加剂（见表 3，脚注 b 和 d）都宜作为该组成信息的一部分。

- d) 确定医疗器械制造材料的组成是确定器械生物相容性的必要步骤，因为（a）单个制造材料的组成可以作为建立与临床已确立器械的化学等同性的基础，并且（b）制造材料中所含的化学物质可以是可浸提物和可沥滤物的来源。
- 1) 组成数据包括定性数据（描述一种材料的组成以及确定该材料中存在的化学物质）和定量数据（确定材料中化学成分的浓度）。定量信息对于评价生物学安全性是必要的，因为医疗器械制造材料的成分特性和数量，使得可以研究每种成分的内在毒性。所获数据旨在供医疗器械制造商用于支持医疗器械的生物学评价。
  - 2) 对于某些材料，组成信息可作为材料规范的一部分随时提供。由于诸如聚合物之类的材料的配方可能很复杂，因此宜从材料供应商处索取组成的详细信息。此外，在已发表的化学文献中可以获得一些相关信息（例如，组成的典型变异性或可能感兴趣的分析物指南）。在这些详细信息缺失的情况下，可将适用的分析技术应用于材料，以获得组成数据。
- e) 确定医疗器械在临床使用条件下释放化学物质的可能性，可为认识和评定器械的潜在安全性影响提供依据。尽管材料中的任何物质或在制造医疗器械的过程中使用的添加剂均可能从器械中沥滤出来，并因此具有生物可利用性，但是有必要获得证明最终产品在临床使用条件下的物质沥滤程度的信息，以估计由此产生的风险。这可以通过进行医疗器械的浸提研究来估计。宜确定适当的浸提条件，并予以论证，然后用于确保在最终产品使用过程中可能释放的任何物质都将释放到浸提介质中（另见附录 D）。可使用浸提来确定医疗器械/材料中存在的可浸提物质的总量（极限浸提）或可浸提材料的可获得量（加严或模拟使用浸提），以完成毒理学风险评定。对于长期或持久接触的医疗器械，一般需要进行极限浸提以获得充足数据；加严浸提宜仅可用于持久接触器械（如经适当论述）。

无论获得浸提液的方式如何，通过对浸提液进行定量分析，以生成用于医疗器械毒理学风险评定的数据（见 ISO 10993-17）。

根据要收集的化学信息的性质和来源，成功完成本文件中概述的化学表征，可能需要材料科学或分析化学方面的专业知识，目的是为风险评定人员提供用于评定医疗器械安全性所需要的定性和定量数据。毒理学专业知识对于理解可能引起毒理学关注的化合物类型非常有价值，以便材料学和化学专家可根据这一点设计相应的试验。

本文件中概述的化学表征是作为医疗器械初始生物相容性评价的其中一部分进行的。需要注意的是，只有在医疗器械的制造材料和制造工艺保持不变时，才能在医疗器械上市期间推断其生物学安全性。重要的是引入控制措施，以防止材料供应商在未事先通知医疗器械制造商的情况下，更改根据特定商业名称或供应协议提供的材料组成。制造商宜评定并记录任何通知的变更对产品生物学安全性的影响。

### A.3 分析评价阈值

可浸提物/可沥滤物分析的一个重要方面是测试液体样品（如浸提液、消解液等），以发现、定性和定量溶解的（浸提的或沥滤的）物质。为了进行毒理学评定，分析试验方法将能够发现、定性和定量浸提液中的溶解物质，这些物质达到的水平可能对与医疗器械接触的潜在受影响个体的健康产生影响。但是，在某些情况下，无法进行一些基本的化学表征活动，例如定性。在缺乏可靠的定性或已定性的化合物的充足毒理学信息的情况下，一般可以通过应用毒理学阈值的概念来推断可能产生的风险。因此，不需要对低于此阈值的物质进行进一步的化学表征，包括定性和定量。需要注意的是，这些阈值不适用于已知具有高毒性的特殊化合物。

如果以剂量表示阈值，则其不能直接应用于液体试验样品的分析表征。然而，可以通过适当的数学转换，将这些阈值转化成浓度值，这需要考虑医疗器械的临床使用和用于获得液体样品的试验条件。这种基于浓度的阈值，称为AET，超过该阈值时，分析化学家宜提供毒理学风险评定（如应用 ISO 10993-17）所必需的信息（浓度和特性）。液体样品中浓度低于AET的物质无需进一步评定时即可被认为具有可接受的毒理学风险，这意味着不必对该物质进行准确地定量或鉴定。

AET不适用于目标分析方法，因为目标分析方法中特定的分析物是具有足够的可通过 ISO 10993-17 处理的毒理学安全性数据的化合物。

对于AET的计算和应用在附录E中有更详细的讨论。

#### A.4 化学表征在生物学分析中的作用

ISO 10993 的主要目标是保护人类免受因使用医疗器械而产生的潜在生物学风险。该目标通过医疗器械的生物学评价来实现，其中包括生成生物学数据的方法（试验步骤），以及在风险评定范围内解释生物学数据的方法。

一般来说，生物相容性信息可以通过两种评价方法获得：（1）与相关毒理学数据相结合的化学表征，以及（2）生物学试验。一般来说，风险评定宜包括适当组合的化学和生物学数据，这些数据可根据具体情况而有所不同。如果来自两种评价类型的信息以一种可比较的方式处理相同的生物学终点，则可以使用任何一种评价类型信息来处理该终点。但是，宜尽可能的选择体外试验（见 ISO 10993-2）。在所获数据相互矛盾的情况下，由于生物学试验直接适用于生物学系统，因此生物学试验（假定具有可接受的灵敏度）所占的权重宜更大。

生物学评价的一般类别可以进一步细分为两个子类别：一类是评价全身反应（即，取决于浸提物或沥滤物的全部分布的反应）的试验类型，另一类是评价局部反应（即，在医疗器械附近发生的反应）的试验类型。比起局部反应试验（例如，刺激和植入反应），评价全身反应或终点（如全身毒性）的试验更可能通过化学表征得到适当的处理。如果存在充分的毒理学数据，则可以通过化学表征来处理具有局部和全身反应（如致敏）的终点。

宜对使用化学表征代替生物学试验的情况进行记录并论证。

## 附录 B (资料性) 化学表征的信息来源

### B.1 总则

医疗器械材料组成的知识是进行器械生物学评价和毒理学风险评定的重要信息输入（见 ISO 10993-1 和 ISO 10993-17）。如 GB/T 16886.1-20XX, 6.1 中所述，表征数据的类型和数量宜与医疗器械风险评定相关的所有参数一致，并宜考虑临床应用。收集化学表征数据可能需要使用 B.2 至 B.4 中所述的多种信息来源，并可能包括对已发表化学文献的评审。

### B.2 材料供应商提供的信息

以下信息（如可获得）可用于确定所用材料（例如，原料和基本起始材料、加工助剂），成分信息尤其有助于定量风险评定：

- a) 材料制造商或供应商的名称；
- b) 材料的通用商品名称；

示例：Silastic®、Dacron®、Tetoron®、Pellethane®、尼龙、Teflon®<sup>1</sup>。

- c) 化合物标识[如化学文摘社（CAS）号]或系统名称（IUPAC/USAN）（见 B.5）；
- d) 产品编码和编号；

示例：热塑性聚氨酯弹性体 2393-80AE、聚甲基乙烯基聚硅氧烷 0215。

- e) 材料制造商的技术规范，包括如纯度、杂质特性和水平、质量、分子量、分子量分布、热性质、拉伸强度、洛氏硬度、弯曲模量、导电性等，以及除了 5.2 中描述的基本参数之外的项目；
- f) 材料组成和配方（见 5.2）的详细信息，如 CAS 号（见 B.5.2）、每种化学物质在配方中的质量百分比（%）、每种化学成分的功能和每种化学物质的结构和分子式；

注：对于医疗器械中常用的医用级组件，可在材料标准中找到详细说明[例如 ASTM F136-13 外科植入物用锻制钛-6 铝-4 钒 ELI（超低间质）合金的标准规范]，有时也可在药典中找到相应说明。

- g) 符合区域指南和相关全球法规[例如，欧盟法规《化学品的注册、评定、授权和限制》(REACH)，间接食品添加剂]的证明。

### B.3 化学分析

#### B.3.1 总则

B.3.2 至 B.3.5 进一步描述了第 6 章中的几种化学分析方式。

#### B.3.2 与接触评定相关的非专属性化学分析

在一些国际标准和国家标准指南或标准中包括了非专属性化学分析，以保证安全性。这些方法一般用于粗略初步估计医疗器械的化学危险，尽管其与安全性的直接关系有限。下面给出了一些示例：

示例：OECD 指南；测试编号 120<sup>[17]</sup>。

该试验方案<sup>[17]</sup>描述了聚合物在 20℃ 下 pH 2 和 pH 9 及 37℃ 下 pH 7 的水中溶出/浸提情况的测定步骤。推荐通过总有机碳含量（TOC）分析来测定水相中总聚合物种类。指南中还描述了其它更具专属性的方法。

示例：日本药局方 XVII<sup>[21]</sup>、美国药典 41<sup>[22]</sup>或欧洲药典第 9 版<sup>[20]</sup>。

<sup>1</sup> Silastic®, Dacron®, Tetoron®, Pellethane®, Nylon, Teflon® 是商业可获取的合适产品的示例。该信息是为了方便本文件的用户而提供的，并不构成 ISO 对这些产品的认可。

日本药局方和欧洲药典中的方法（见参考文献[21]和[20]）包括了炽灼残渣、重金属以及可浸提物如高锰酸钾还原物质和蒸发残渣的试验方法和规范。美国药典中的方法（参考文献[22]），包括了酸度/碱度、紫外吸光度、总有机碳（TOC）、可浸提金属、聚合物添加剂和生物相容性的试验方法和规范。

### B.3.3 定性分析

如果需要材料组成和/或配方，但是可用的定性信息被判断为不完整或不可获得时，则需要进行进一步的化学试验。根据信息需求，可能需要定性或定量信息。

许多用于化学表征的分析方法都能够进行定性和定量分析。然而，定性分析的目的是提供样品中已定性的化学成分的列表。相反，定量分析的目的是确定样品中每种化学成分的水平或含量，无论成分是否已被定性。由于毒理学风险评定一般基于特性（其确定了成分的毒性潜力）和浓度（其确定了接触量）进行，因此定性和定量分析都很重要且彼此相关。

注：半定量方法用于初始风险评定是足够的，当识别到了特定的风险时，可能需要相应的定量方法（即，在半定量分析后发现安全裕度不足）。

### B.3.4 用于接触评定的特定毒性化学物的定量分析

如果定性分析识别出了具有毒理学问题的化学物质，则宜进行定量和专属分析。分析方法的专属性、灵敏度水平和定量限宜满足风险评定所要求的水平。

### B.3.5 定性和定量分析方法

核磁共振（NMR）、衰减全反射/傅里叶变换红外光谱（ATR/FT-IR）和热裂解气相色谱/质谱是用于组分与配方分析的有用方法。可通过色谱方法并结合适当的检测技术[例如，气相色谱（GC）和液相色谱（LC）各自结合质谱（MS）]对医疗器械或材料浸提液进行分析，以定性和定量（视情况而定）浸提的物质。电感耦合等离子体（ICP）分析可用于确定医疗器械材料浸提液或消解液中存在的元素水平，尽管该方法不能确定元素的化学形态。可以采用此类分析方法，以便充分和适当地解决材料组成和/或配方中的信息差距。

## B.4 材料和/或产品的国家和国际标准

大多数材料和/或产品标准都规定了与应用目的相关的材料质量要求。当医疗器械中所用材料符合某项标准的要求，并且器械的接触类型和持续时间与标准中的相当时，给出该标准名称和编号可能足以表征该材料。这些标准是否适用于化学表征取决于下列因素。

- 标准是否对器械及其接触类型和持续时间有所规定？
- 标准是否对材料有所规定（例如特定材料、材料类别）？如果是，规定到何种程度？
- 标准是否对某些化学物水平设定了限值？这些限值是综合性的、专属性的、基本的，还是全部的？
- 标准化的医疗器械或材料是否具有安全临床使用史？

在标准中对这些因素解决程度决定了它们的使用能在多大程度上满足化学表征的需要。

注：材料标准的使用可能不足以解决制造和加工对最终器械中材料的影响。例如，对于由材料或产品的国家和国际标准中描述的金属材料制成的医疗器械，其制造过程可能对整体生物相容性产生负面影响，因为数控切割过程中使用的切削油残留物可能无法被完全去除。

## B.5 材料化学描述报告

### B.5.1 材料的通用名称

宜参照特定的化学名称给出通用名称。

注：通用名称可能会造成误解。例如，“polyester（聚酯）”指的是由酯链组成的一类聚合物，但通常用于特指聚对苯二甲酸乙二醇酯。

## B.5.2 材料的其它命名法和化学描述

### B.5.2.1 总则

已有几种更为准确地规范材料的命名系统。

### B.5.2.2 聚合化学物的国际理论和应用化学联合会（IUPAC）命名和结构式

IUPAC 高分子命名委员会已颁布了聚合物命名规则<sup>[37]</sup>。按照该规则命名和描述聚合物能表达出定义的聚合物化学物质的某些准确特性。但对通常含有添加剂的市售聚合物，命名规则未给出任何信息。

### B.5.2.3 CAS注册编号、美国命名名称委员会（USAN）、REACH和其它注册名称和（或）编号

对新开发的化学聚合物材料（如接触镜材料），CAS 和 USAN 分别给出特定编号和名称。当所用材料已有给定的 CAS 编号和/或 USAN 名称时，则很容易将其和与之相似但不相同的材料区分开来。

USAN 还提供化学成分/组成物的简明信息。

尽管 REACH 注册号主要用于证明 REACH 注册，但它提供了与欧洲化学品管理局（ECHA）数据库的链接，该数据库包含了诸多有用信息，如物质的定性、纯度、特性和杂质水平。

## B.6 有关材料化学特性的一般信息报告

通常可用几项参数来确定所用材料的化学特性。不同类别的材料，其参数也不同。对于合成聚合物，此类参数的示例包括分子量及分子量分布、玻璃化转变温度、熔点、比重、溶解度和溶胀特性。

注：OECD 指南 第1节，测试编号118:1996 可用于合成聚合物<sup>[16]</sup>。

## B.7 材料主文档

当材料主文档可获得时，可将其用于对某一特定医疗器械的上市许可申请的评审。它通常包含有关医疗器械所用特定材料的配方或加工方面的详细信息。主文档是允许第三方机构将信息提交给监管机构的参考来源。主文档对于支持用于特定用途的材料的等同性或适宜性非常有用。其内容被视为贸易秘密或商业机密信息。

## 附录 C

(资料性)

## 确定生物学等同性的原则

## C.1 总则

如5.3中所述，将新的或改良医疗器械（或材料）与现有的临床已确立医疗器械（材料）进行比较是适当的。当在本附录中使用“医疗器械”一词时，不言而喻，相同的概念也适用于材料。进行此类比较的目的是确定新的或改良医疗器械在生物学上是否与现有医疗器械具有等同性，因为如果可以确定具有生物学等同性，那么现有医疗器械的生物相容性就可以扩展到新的或改良的医疗器械中。

## C.2 生物学等同性原则

生物学等同性的概念由以下要素组成（图C.1）：

- 化学等同性：两种材料或医疗器械的化学特性足够相似的情况，以至于其组成和加工不会导致额外的或不同的毒理学问题。
- 物理等同性：两种材料或医疗器械的物理特性足够相似的情况，以至于其构造、形态学、表面特性（根据 ISO/TS 10993-19）和摩擦学不会导致额外的或不同的生物相容性问题。
- 材料等同性：两种材料或医疗器械在化学和物理方面展现出等同性的情况。
- 接触等同性：两种材料或医疗器械的预期临床使用足够相似的情况，以至于 GB/T 16886.1-20XX 的 A.1 中确定的生物学评价终点相同。
- 生物学等同性：两种材料或医疗器械在材料和接触方面展现出等同性的情况。

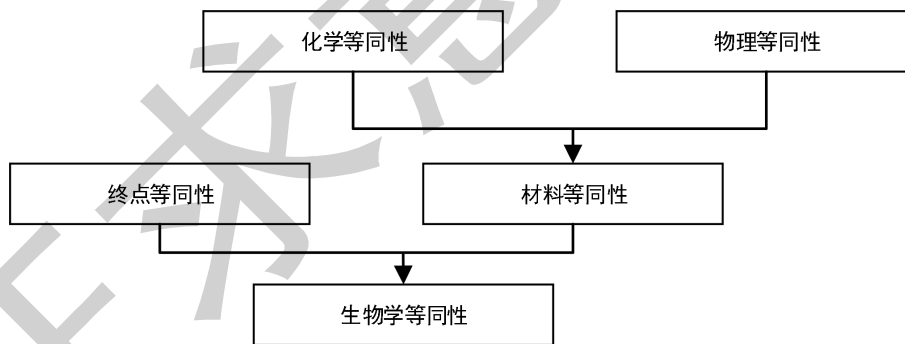


图 C.1 生物学等同性关系图

### C.3 确定生物学等同性的过程

图 C.2 描述了确定两种医疗器械之间生物学等同性的过程。

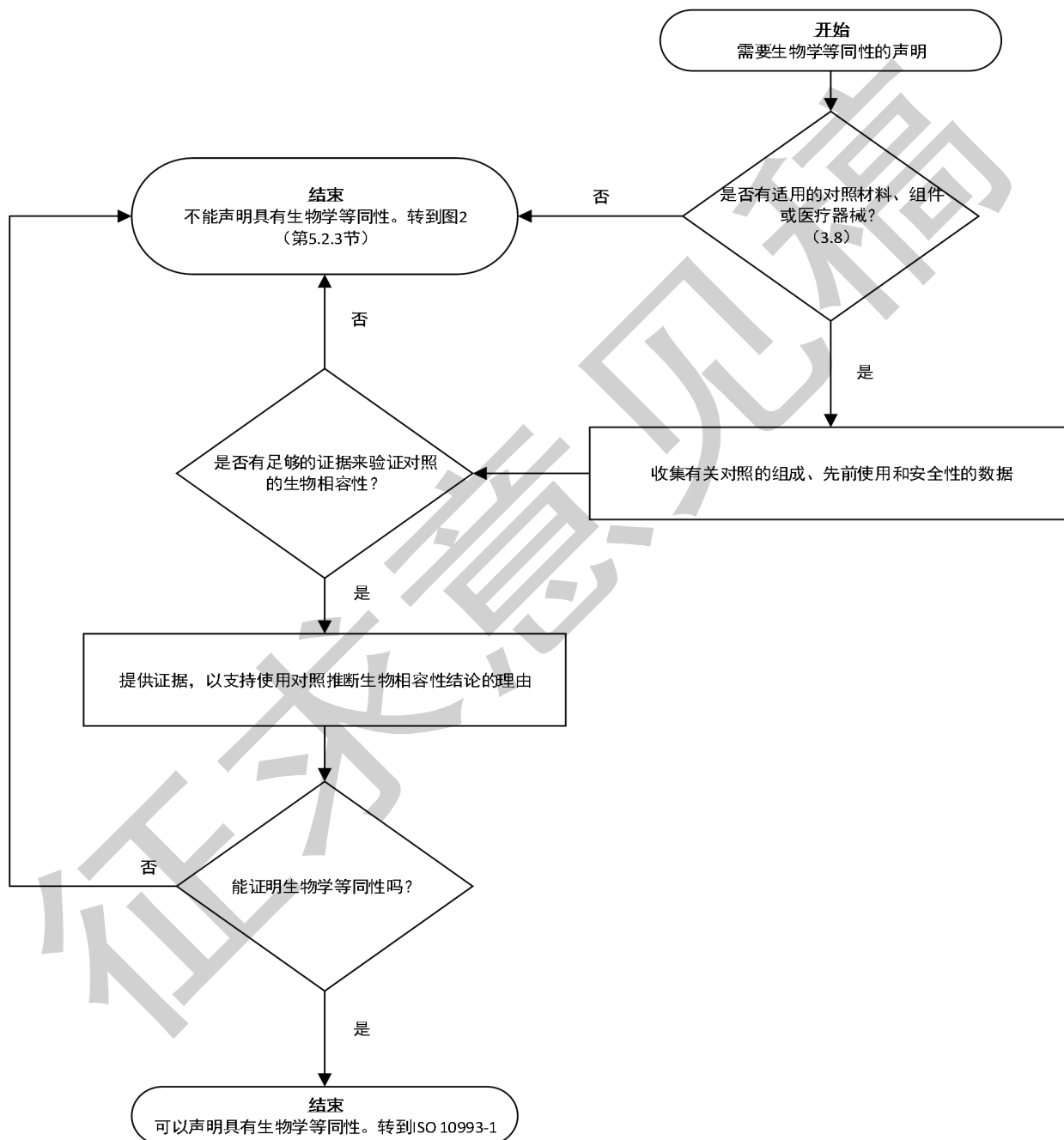


图 C.2 生物学等同性流程图

如果确定了生物学等同性，则可以圆满地完成对新的或改良医疗器械的生物学风险评价。

如果无法确定生物学等同性，则新的或改良医疗器械的生物相容性只能基于医疗器械本身的接触、化学、物理、毒理学和生物学特性来确定。

#### C.4 化学等同性示例

提供以下示例列表，以协助确定满足化学等同性要求的化学等同性（根据 5.3）。

- a) 拟用材料与临床已确立材料在组成或可浸提物谱方面具有等同性（即，相同或更低水平的相同化学物质，且无新化学物质），并且在可能影响医疗器械生物学安全性的物理特性、化学特性、形态学特性和表面特性等方面没有显著差异。

注：如果任何化学物质有略微的增加，可在所用半定量方法的统计变异性范围内，论证化学等同性。

使用一系列化学物质和浓度的校准标准品可以有助于这种方法。

- b) 如果一种材料已在一种更具侵入性的接触中被临床所确立，建议将其应用于类似的、但侵入性较低的应用中，较低的侵入性在 GB/T 16886.1 中被理解为具有较短的接触时间或接触类别需要解决较少的终点。
- c) 假设接触情况类似，临床已确立材料中的化学成分或残留物在拟用材料中被其它化学成分或残留物所替代，其毒理学安全性概况不差于其替代的成分或残留物。
- d) 拟用材料与临床已确立材料之间的唯一区别是：与临床已确立材料相比，拟用材料中的添加剂/污染物/残留物水平有所降低或完全消除。
- e) 拟用材料与临床已确立材料之间的唯一区别是：与临床已确立材料相比，拟用材料的加工条件能维持或减少可浸提物的数量和/或水平。
- f) 临床已确立医疗器械中的材料被移至拟用医疗器械中的某个位置，在该位置上潜在受影响的个体与该材料之间的接触减少。
- g) 拟用材料和临床已确立材料均符合相关且严格的组成规范。

## D

附 录 D  
(资料性)  
样品浸提原则

## D.1 总则

医疗器械和/或其制造材料化学表征中的信息生成是一个典型的两步过程，在此过程中首先对医疗器械或材料进行浸提，然后对浸提液进行化学分析以确定浸提物质。浸提的目的是产生一个等于或超过临床使用中生成的可沥滤物的可浸提物谱，但不会对材料产生有害影响（例如降解），也不会影响可浸提物谱（例如可浸提物的化学变化）。这样做可以提供至少与医疗器械的可沥滤物谱同样广泛的可浸提物谱，其意味着可浸提物谱最低限度地解释了可沥滤物及其水平。在某些情况下（例如，极限浸提），可浸提物谱可能极大地夸大了实际的化学释放，这意味着可浸提物代表所有可能的最高可能浓度的可沥滤物。但是，宜注意的是，所有可沥滤物可能未必都存在于可浸提物谱中。在溶剂性质和浸提方法方面，与模拟使用条件有显著差异的可浸提物研究可能无法完全代表在模拟使用条件下观察到的每种可沥滤化合物。在设计可浸提物研究和确定化学表征何时完成时，宜考虑到这一点（按照图1）。

由于化学表征是一个通用术语，可描述具有不同目标（例如，成分分析、可浸提物分析）的几个单独活动，很明显有许多种浸提方法，其中进行浸提的方法与表征的目标密切相关。因此，有必要且适当地进行用于支持确定医疗器械组成的浸提，其不同于用于支持确定医疗器械在其典型临床使用条件下可浸提物谱的浸提。

一般来说，用于化学表征的浸提有四个目标：

- 确定医疗器械构造的组成方面，或制造材料的组成（消解、溶解或极限浸提）；
- 确定医疗器械或材料最坏情况下的可浸提物谱，作为医疗器械中可浸提物总量（极限浸提）或在加严器械临床使用条件的特定试验条件下浸提的最大量（加严或加速浸提）；
- 确定医疗器械或材料在其临床使用条件下的可浸提物谱（模拟浸提）；
- 将化学数据与 ISO 10993 中所述的生物学试验结果相关联。

关于建立与每种情况目标一致所需的适宜的浸提条件，将在后续章节中更详细地讨论。

无论采用何种浸提方式，浸提都是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积与体积比、浸提介质以及试验样品中的物质在试验样品与浸提介质之间的分配行为等方面的影响。一般来说，浸提条件不宜改变试验样品（除非另有说明），因为改变试验样品可能会改变从试验样品中释放的可浸提物的量和/或类型。因此，在选择浸提介质时，可能需要考虑材料的化学性质，目的是避免或增强（例如，在溶解研究中）基础材料的溶液化。

如GB/T16886.12-2017, 3.8中所述，预期浸提条件至少与临床使用条件一样严格。但是，对于可浸提物和可沥滤物研究，避免使用可能导致显著溶胀和/或损害试验样品完整性的浸提溶剂。显著溶胀会导致游离浸提溶剂减少，从而影响可浸提物的浓度并导致分析计算不准确。至于浸提过程中可能发生的蒸发损失，不建议在浸提完成后添加额外的溶剂来补偿溶剂损失；相反，宜采取措施减少蒸发损失（例如，通过盖上样品容器），或者宜测量最终浸提液的体积，以便以后计算器械可浸提物。考虑到试验样品溶剂膨胀的量可能是未知且难以测量的，宜谨慎测量溶剂体积，以补偿由于溶胀造成的溶剂损失。在任何一种情况下，都宜测量并报告最终浸提液的体积，以便以后计算每个器械的可浸提物。此外，破坏性膨胀会导致材料/医疗器械解体，并导致形成颗粒碎片以及原本不存在的可浸提物和可沥滤物；这可能会对分析造成潜在干扰。

尽管浸提介质的选择取决于具体的浸提目标，但对于持久接触的植入物，一般至少使用两种不同极性的浸提溶剂；例如，符合ISO 10993-12要求的极性和非极性介质。对于间接接触医疗器械，可以使用单个浸提溶剂来复制预期的接触液体。在任何情况下，都应对浸提介质的选择予以论证。

注：在美国等一些监管区域，对于持久接触的植入物，除非有合理理由，否则建议使用三种溶剂（如极性、非极性和半极性）。

可能的浸提介质示例见表 D.1。在表 D.1 中包含这些溶剂仅作为溶剂介质选择的起点，并不构成使用这些溶剂的完整理由。

**安全预防措施 - 如果使用危险溶剂，宜遵守职业健康要求。**

表 D.1 通常用于浸提聚合物医疗器械/材料的溶剂参数

	溶剂 <sup>a</sup>	极性指数 [50]	沸点 (°C) <sup>b</sup>
极性	水 <sup>c</sup>	10,2	100
半极性	二甲基亚砜	7,2	189
	乙腈	5,8	82
	甲醇	5,1	65
	丙酮	5,1	56
	乙醇 <sup>d</sup>	4,3	78
	四氢呋喃	4,0	65
	正丙醇	4,0	97
	异丙醇	3,9	82
	二氯甲烷	3,1	41
非极性	甲苯	2,4	111
	环己烷	0,2	81
	庚烷	0,1 <sup>e</sup>	98
	正庚烷	0,1	69

<sup>a</sup> 这些溶剂仅作为溶剂介质选择的一个起点，在此表中包含这些溶剂并不能构成使用它们的完整理由。

<sup>b</sup> 并非始终与溶剂极性相关（例如，参见参考文献[49]），但在溶剂从浸提液中蒸发时具有实用价值（例如，在极限浸提中用于非挥发性残留物（NVR）的常用方法）。

<sup>c</sup> 生理盐水和含水缓冲系统，如磷酸盐缓冲盐水（PBS）也被认为是极性溶剂。尽管尚未确定其极性指数的具体数值，但预计存在相对少量的溶解盐不会显著改变其浸提能力。

<sup>d</sup> 乙醇水溶液的极性介于纯乙醇和水之间；可以根据公式（D.1）估计它们的极性指数。例如，20%乙醇水溶液的估计极性指数为 9.0。

<sup>e</sup> 见参考文献[32]。

Snyder 开发的极性指数是根据经验从色谱中常用的溶剂混合物的数据（气相色谱（GC）固定相与和液相色谱（LC）流动相）推导得出的<sup>[49]</sup>。针对溶剂浸提能力的分类，提出了其它分类方案。例如，Hansen<sup>[50]</sup>扩展了 Hildebrand 溶解度参数 $\delta$ <sup>[50]</sup>，试图解释分散力、偶极矩和氢键的影响。当 Hansen 溶解度参数可用于材料和溶剂时，它们可以估计材料和溶剂之间的相互作用程度；具有相似溶解度参数的材料可以相互作用，导致溶剂化、混溶或溶胀。这两种分类都可以为化学表征中浸提介质的选择提供理论依据。Stults 等人<sup>[52]</sup>已经汇编了一些有关塑料和弹性体与几种常见溶剂相容性的信息。

二元混合物的极性可以通过考虑混合物中每种溶剂的极性（P）和摩尔分数（Φ）来估计<sup>[49]</sup>，并根

据公式 (D.1) 计算：

$$P_{\text{mix}} = (\Phi_A \times P_A) + (\Phi_B \times P_B) \quad (\text{D.1})$$

式中

$\Phi_A$ ——溶剂A的体积分数；

$P_A$ ——溶剂A的极性；

$\Phi_B$ ——溶剂B的体积分数；

$P_B$ ——溶剂B的极性。

## D.2 确定医疗器械构造的组成方面或制造材料组成的方法

术语“组成”（应用于材料）和“构造”（应用于器械）具有相同的概念，因为它们都确定了试验样品中存在的化学实体以及它们存在的量。尽管存在某些可确定组成和构造的非破坏性试验方法，但通常情况下，两者都需要先对试验样品进行溶解，然后对所得溶液进行化学试验。当使用溶液化方法时，可以通过几种不同的方式完成，包括消解或溶解。

为了确定陶瓷、金属或聚合物试验样品的元素组成，推荐使用适当的化学物质（如强酸、强碱或酶）进行消解。在消解试验样品时，其成分的化学形式受到很大程度的破坏，并且这些成分通常被转化为其元素形式。尽管消解法一般不适用于评定可浸提物，但它有利于获取其它方面无法获得的关于材料组成的信息，并确定试验样品中存在元素物质的绝对和最大总量。

为了确定化学配方，通常通过使用适当的有机溶剂溶解聚合物或天然高分子试验样品，并且通常通过溶解来确定试验样品中完整的有机和/或无机成分。一旦使用合适的介质溶解试验样品，就对溶解液进行分析。在许多情况下，将聚合物采用一种反向溶剂重新沉淀并过滤后，分析就变得容易了。除非经评定医疗器械或材料在临床使用中会溶解，否则溶解法一般不适合于临床接触评定，但它有利于获取其它方面无法获得的关于材料组成的信息，并确定试验样品中存在元素实体的绝对和最大总量。如果进行该步骤，则宜考虑除基础聚合物之外的其它成分共沉淀的可能性。

常见聚合物的可能溶剂/反向溶剂组合列于表 D.2 中，可在参考文献[28][29][30][31][33][43]中找到。

表 D.2 常用聚合物的可能溶剂/反向溶剂组合

聚合物	溶剂 <sup>a</sup>	反向溶剂 <sup>a</sup>
聚乙烯（高密度）	二甲苯 <sup>b</sup> 、萘烷 <sup>b</sup> 、TCB <sup>b</sup>	丙酮、甲醇、乙醚
聚乙烯（低密度）	甲苯	甲醇(MeOH)、乙腈(ACN)
聚丙烯（常规）	甲苯	MeOH、ACN
聚丙烯（无规）	一般碳氢化合物	EA、iPrOH
聚丙烯（等规）	二甲苯、萘烷 <sup>b</sup> 、TCB <sup>b</sup>	丙酮、甲醇、乙醚
聚丁二烯	烃类、苯	汽油、醇类、酯类、酮类
聚异戊二烯	苯	汽油、醇类、酯类、酮类
聚酰胺	HFIP、甲酸、DMF、间甲酚	MeOH、ACN
聚氨酯	DMF	甲醇、乙醚
聚酯（PET除外）	甲苯、氯仿、苯	MeOH、EtOH、iPrOH、乙醚

PET	THF、间甲酚、邻氯苯酚	MeOH、丙酮
聚碳酸酯	THF、DCM	MeOH、EtOH、ACN
聚甲基丙烯酸甲酯	甲苯、氯仿、丙酮、THF	MeOH、EtOH、ACN、石油醚
聚氯乙烯	甲苯、THF、DMF	MeOH、EtOH、己烷、ACN
聚偏二氯乙烯	THF、二恶烷、酮、乙酸丁酯	烃类、醇类、酚类
聚乙烯醇	水、甲酰胺	汽油、芳烃、醇类
聚苯乙烯	甲苯、氯仿、环己酮、DCM	MeOH、EtOH、can
苯乙烯 (ABS)	甲苯、丙酮	MeOH、EtOH、can
聚砜	THF	THF-水 梯度级
橡胶	甲苯、氯化烃	MeOH、ACN、酮、酯
纤维素酯	丙酮、酯类	脂肪烃
<p><sup>a</sup> ABS= 聚(丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯)；  ACN= 乙腈；  AE= 乙酸乙酯；  DCM=二氯甲烷；  DMF= 二甲基甲酰胺；  HFIP= 六氟异丙醇；  PET= 聚对苯二甲酸乙二醇酯；  TCB=三氯苯；  THF=四氢呋喃；  MeOH=甲醇；  EtOH= 乙醇；  iPrOH =异丙醇。</p> <p><sup>b</sup> 在高温 (&gt; 130°C) 下进行。</p>		

除了这个一般性讨论之外，本附录没有提供关于进行溶解和消解的其它见解，因为用于完成溶解或消解的方法因情况而异。

极限浸提的概念见GB/T 16886.12-2017附录D。极限浸提可确定从医疗器械或材料中移出（浸提）的可浸提物的最大量，从而定义了临床使用/生命周期期间可能从器械或材料中释放的可沥滤物量的上限。在许多情况下，极限浸提可实现与消解或溶解相同的结果，但无需使医疗器械溶液化。

对于持久接触的植入医疗器械，推荐进行极限浸提。如果使用了加严浸提，则宜予以论证还宜认识到，如果从持久接触的植入医疗器械的极限浸提（或经论证的加严浸提）中得到的总可浸提物超过允许的每日接触量，则可能需要对浸提动力学（例如，以确定最大每日释放量）进行评价（例如，通过对模拟浸提进行一段时间的重复分析），或者如果可能的话，进行可沥滤物研究。当需要了解释放动力学时，可以咨询毒理学家来确定支持风险评定所需的特定数据。

如3.15中所定义，极限浸提涉及在相关浸提条件和相关浸提介质下对试验样品的连续浸提，当在后续浸提步骤中通过重量分析法(或其它分析方法)测得的浸提物质的量小于其在首次浸提中测得量的10%时，即达到了极限浸提。在分析上和实际操作中，达到每个可浸提物所需的10%的水平具有挑战性（例如，当10%的水平低于方法的定量限（LOQ）时）；因此，可能有必要通过其它替代方法（例如，总

峰面积、TOC、非挥发性残留物)来确定已达到10%的浸提水平。宜对此类替代方法进行论证。在某些情况下,按照实际数量的连续浸提无法达到10%的水平。在这些情况下,分析人员宜考虑替代浸提过程(例如,使用浸提能力更强的浸提介质),以便在合理数量的连续浸提中达到10%的水平。即使未达到10%的水平,也可以根据连续浸提的量估计终生接触量。

另外,在GB/T 16886.12-2017,附录D中描述了一组适当时可在初步试验中使用的浸提介质[甲醇、丙酮、异丙醇-己烷(50:50)和己烷],其目的是优化浸提顺序,并讨论了是否需要使用不会导致试验样品或浸提化学物质发生化学变化的浸提条件和浸提介质(包括上文所述的)。无论选择何种特定的浸提参数,极限浸提的每个步骤都宜使用统一的浸提参数。

在连续极限浸提中,实现各个浸提步骤的方法是多种多样的。聚合物液体浸提技术的发展和跨越了一个世纪,可分为“传统”和“现代”两大类。传统技术,包括索氏浸提、回流沸腾、摇瓶浸提和超声波法,直到今天仍被广泛应用,而且或多或少的容易使用基本实验室设备实施。由于传统技术已经使用了很长一段时间,因此它们的功能和性能是众所周知且有据可查的。然而,它们可能具有显著的实际缺陷,包括浸提效率低、浸提时间长和使用大量对环境不利的浸提介质。这些缺点在一定程度上可以通过更现代的浸提技术得到解决,包括微波辅助浸提、加压流体浸提和超临界流体浸提,这些技术通常采用仪器手段来增加浸提时的热量和/或压力,或者浸提介质的能力<sup>[20][51]</sup>。然而,技术更“现代”的事实并没有使它们更优越。任何“传统”或“现代”技术的使用都宜仔细并充分考虑其技术和实际限制,以及与医疗器械临床应用的相关性。

从实践角度来看,当连续浸提中的浸提步骤尽可能少,同时不降解添加剂和成分时,有利于连续浸提的进行。

极限浸提能揭示试验样品的成分和这些成分的水平。极限浸提处理的是总沥滤意义上的可浸提物和可沥滤物,这意味着极限可浸提物谱处理的是“所有成分(可浸提物)被全部沥滤”的临床使用情况。尽管此类极限可浸提物谱可能与某些医疗器械(例如,如前所述的持久接触的植入物)的临床使用相关,但在许多情况下,医疗器械的临床沥滤并没有达到极限,因此需要一种替代的浸提过程(例如加严和模拟浸提)来产生更合适的可浸提物谱,以便进行毒理学风险评定。此外,在某些情况下(例如可吸收的医疗器械),临床使用可促进其成分发生化学转化,转变为相关物质(例如降解产物或副产物)。如果在浸提研究期间(例如极限浸提/溶解)没有发生相同的转化,那么极限浸提并不能完全准确地表示可能受影响的个体在医疗器械使用期间对存在的化学物质的临床接触。在这种情况下,可能需要了解潜在的中间和最终化学产物(包括降解产物),并结合化学表征数据和植入试验数据来评价产品的安全性。即使在浸提液中未观察到降解物,有关降解过程/产物的知识也宜纳入任何相关的毒理学风险评定中。

### D.3 进行加严浸提,以估计医疗器械或材料在最坏情况下的可浸提物谱

如3.16中所述,可浸提物被定义为当使用浸提介质和/或实验室浸提条件时,从医疗器械或制造材料中释放的物质。然而,很明显,用于确定其构造和组成的浸提条件通常比医疗器械的临床使用条件更加极端,因此,在组成研究中显示的可浸提物在器械临床使用条件下不太可能以可沥滤物的形式出现。然而,正如第5章所讨论的,对在最坏情况下医疗器械沥滤的评定考虑了所有成分和添加剂全部从医疗器械中完全沥滤的情况。如果这种实际最坏情况下的毒理学风险评定确定与成分和添加剂总量有关的风险是可接受的,那么该风险评定基本完成,并且医疗器械被认为适合其预期用途,无需进一步的化学试验。

但是,如果毒理学风险评定确定极限浸提得到的实际最坏情况可能存在安全问题,那么对医疗器械沥滤特性进行不那么极端、更实际的加严浸提估计是必要且适当的。这种估计是通过使用经论证的加严

浸提条件获得的，这些条件在一定程度上更接近于临床使用条件。当然，加严浸提也可用于其它目的，例如处理短期接触和长期接触医疗器械。

加严浸提的目的是产生一个可浸提物谱，该谱至少与最坏情况下的可沥滤物谱一样完整和复杂。这意味着加严浸提的可浸提物至少包括所有可沥滤物，并且加严浸提的可浸提物水平达到或超过可沥滤物所能达到的最高水平。加严浸提确定了在单次浸提中可浸提物的最大量，这些可浸提物最可能在临床使用期间从医疗器械或材料中作为可沥滤物释放。加严浸提通过采用在一个或多个维度严于临床使用条件的浸提条件来实现。例如，可考虑以下一个或多个条件进行加严浸提：

- 温度超过临床使用温度（通常称为加速浸提，见 D.4）；
- 接触时间超过临床使用时间；
- 介质的浸提能力超过居于该医疗器械与潜在受影响的个体之间临床接触的溶液的浸提能力；
- 表面积/体积比超过临床使用接触量；
- 通过对短期或长期接触医疗器械进行极限（连续）浸提。

设计并论证加严浸提条件可能是一项具有技术挑战性的工作，宜特别注意确保加严条件的科学基础是严格和合理的。虽然某些加严条件对于某些情况可能是恰当和合理的，但它们可能并非普遍适用于所有情况。

如果无法论证或通过试验来验证加严浸提，则不推荐使用加严浸提生成化学信息，来作为毒理学风险评定的基础。

当采用加严浸提时，有必要在设计浸提和解释浸提研究结果时对加严进行解释。一种解释加严浸提的方法是通过加严因子（一个数值因子，用来估计加严浸提对临床使用条件的放大程度），尽管也可以设想和使用其它方法。无论采用何种方法，通过严格的浸提条件和临床使用条件评定来确定加严程度，并且可以运用加严程度的知识对加严浸提的结果进行调整，以便对可浸提物进行毒理学风险评定。因此，例如，如果浸提的医疗器械数量比临床使用的数量多一倍，或者器械接触表面积与接触溶液体积比是临床使用的两倍，则在报告可浸提物数据进行毒理学风险评定时，宜考虑到这种加严程度。宜注意的是，过度加严的表面积/溶液体积比可能不会按比例产生加严的可浸提物谱，这使得计算加严程度更具挑战性。此外，任何加严浸提的程度的定量都宜考虑到可浸提物的浓度是否已经达到一个基于平衡的平台（即，**迁移进入稳定状态**）。

由于本文件范围内涵盖的各类医疗器械数量和使用条件众多，因此在此提供具体指南是不现实的。但是，在确定加严条件时宜考虑的要点概述如下。

在确定并论证加严浸提介质时，需要考虑的维度包括pH（适用于水性介质）和极性（适用于有机或“类似有机”介质）。考虑到浸提介质的pH，值得注意的是pH仅对于酸性或碱性可浸提物是一个加严的维度（即，中性或非电离可浸提物的浸提在很大程度上不受浸提介质pH的影响）。对于酸性可浸提物（例如，硬脂酸），通常情况下，pH高于临床接触溶液的浸提介质将加严浸提。对于碱性可浸提物（例如，二苯胺），通常情况下，pH低于临床接触溶液的浸提介质将加严浸提。一个中性可浸提物的积累水平将不受pH影响，除非该中性化合物的反应性随pH发生变化。

对于中性可浸提物，浸提介质极性可以是一个加严的维度。例如，相对于临床接触溶液，增加浸提介质的醇含量通常会导致一个加严浸提。

使用温度作为加严维度的讨论见 D.4。

加严的浸提条件不宜改变可浸提物谱。例如，使用极端温度作为实现加严的方式可能导致可浸提物的分解或医疗器械材料的改变（例如，固化、交联或器械聚合物制造材料的降解、玻璃转化温度下的物理状态变化），其中任何一种都可能导致可浸提物谱的改变。

当使用多个维度（例如温度和表面积）加严浸提时，宜考虑多个维度的综合效应并予以论证，尽管这样做在科学上具有挑战性。

当采用过度加严的浸提条件时，获得的可浸提物谱可能发生了改变，因此建议加严程度尽可能小，以减少诸如降解等潜在的复杂影响。由于是在加严应用的具体环境的背景下对其进行论证的，因此要根据具体情况确定加严条件是否适当或过度，并且很难就加严条件何时不再合适并变得过度提供一般性指南。然而，高度加严的条件可能太过极端，以至于加严的可浸提物谱与临床使用条件下的可浸提物谱几乎无相关性。任何加严条件的论证，特别是使用显著加严条件时，宜考虑加严浸提在化学或物理上改变试验样品和/或浸提物质的倾向，因为会改变试验样品或浸提物质的浸提是不被允许的。

无论采用何种方法来解释加严，都宜对加严在毒理学风险评定中应用的进行严格地论证并形成文件。虽然这种论证可以来自科学性第一原则，但通常情况下，论证加严的最佳方法是利用试验数据来对其进行验证。

宜清楚地描述由于浸提过程或浸提液试验而造成的任何加严，以利于适当和准确的安全风险评定，并确保其在安全风险评定中得到了恰当的考虑。

#### D.4 模拟或加速浸提，以确立临床使用可浸提物谱

加严浸提可以产生在实际最坏情况下医疗器械沥滤的评定。如第5章中所讨论的，如果对这种实际最坏情况进行毒理学风险评定确立与可浸提物有关的风险是可接受的，那么该风险评定基本完成，并且医疗器械被认为适合其预期用途，无需进一步的化学试验。

但是，如果毒理学风险评定确立实际最坏情况代表其存在风险，那么对医疗器械的沥滤特性进行更接近实际的估计是必要且适当的。通过使用能密切反映临床使用条件的模拟浸提条件，或使用持续时间比临床使用短的加速浸提条件，均可以获得这种更接近实际的估计。

模拟浸提的目的是产生一个与临床可沥滤物谱紧密匹配的可浸提物谱。模拟使用浸提确立了实际的可浸提物量，这些可浸提物的量将在医疗器械或材料的临床使用/生命周期期间作为可沥滤物释放出来。在实验室中无法实现临床使用条件的情况下，或者在使用临床条件产生的试验溶液不能用于分析生成可沥滤物时，会进行模拟浸提。如果可以在实验室中复制临床使用条件，并且如果所得溶液可用于分析生成可沥滤物，那么进行模拟浸提的价值就会降低，建议用实际的可沥滤物研究替代模拟浸提。

通过使用模拟临床使用条件的浸提条件（即温度和持续时间）来完成模拟浸提。此外，在适当的情况下，可以使用浸提能力与介导医疗器械和潜在受影响个体间临床接触的溶液的浸提能力相同的介质进行模拟浸提。有关指定模拟浸提介质的方面已在上文考虑加严浸提时进行了讨论（见D.3）。在更具体地考虑模拟浸提的这方面时，考虑到与人体接触的性质和应用部位，可以为某些医疗器械类别提供指南。例如，如果器械的临床应用：

- 涉及与血液接触，那么乙醇与水的混合物可以作为合适的模拟介质。如果使用乙醇/水混合物，则宜证明其相对于血液可浸提出相当水平的目标可沥滤物（例如参考文献[38]）。如经论证，可以使用其它模拟介质；
- 医疗器械通过水溶液与潜在受影响的个体进行接触，则适当的模拟介质要么是调节并缓冲至相关pH的生理盐水，要么是组成合理的、适当pH调节的盐溶液。如果医疗器械的临床应用涉及接触不同pH的多种溶液（例如，溶液给药装置），则宜通过两种模拟介质将此pH范围囊括在内，一个调节至pH为2，另一个调节和缓冲至pH为10（见参考文献[40]）。如果在临床使用中的溶液pH范围小于该范围，则可以使用范围较小的模拟浸提溶液；
- 医疗器械通过亲脂性的溶液（例如，脂质乳剂、含有诸如聚山梨酸酯80等增溶剂的药品）与潜在受影响的个体进行接触，那么宜确定一个适当的模拟介质，并予以科学地论证。在许多情况下，比例合理的乙醇/水混合物可以作为合适的模拟介质。参考文献[38]包含的信息有助于确定和论证某些“类似有机”溶液的这种比例。

已发表有关可用于模拟体液的溶剂信息<sup>[24][44][47]</sup>。本文件未指定表面接触医疗器械或接触组织/骨骼/牙本质的器械相关的模拟浸提介质。任何模拟溶剂的使用都宜根据具体情况加以确定和论证。

其它设计参数通常根据模拟浸提和临床使用条件进行匹配。因此，在模拟浸提中，如果可能的话，所使用的表面积/体积比与临床使用期间的比例相同。例如，对于输注系统，可以使用器械表面积和输注体积。相反，通常情况下，很难证明植入器械的表面积/体积比是合理的，因为很难确定在器械植入期间与器械接触的生理体液体积。此外，连续浸提通常不适用于模拟浸提，但可重复使用或多用途医疗器械例外。

在某些情况下（例如对于持久接触医疗器械），可在加速条件下进行模拟浸提。例如，可在温度超过临床使用温度，并且持续时间可短于临床使用时间的情况下进行加速浸提。然而，加速浸提宜以加速条件和临床使用条件使器械经受相同的热接触（即，相同的热能传递）的方式进行。另外，可以通过在浸提过程中进行搅动或使用再循环或流动浸提介质实现加速。然而，这些方法的加速程度很难量化。

在某些情况下，例如当加速浸提适用于模拟更长接触持续时间和更强的接触侵入性时，可能需要提供关于浸提动力学信息的分析来确定和论证适当的浸提程序。

在考虑浸提条件的加速时，加速对短期接触（接触时间小于 24 h）的情况是没有任何意义的，在这种情况下，在模拟浸提中使用实际临床使用条件。类似的逻辑也适用于 3 d 或更短的长期接触持续时间。然而，对于超过 3 d 的接触持续时间，以及对于所有持久接触持续时间，可能需要加速以方便适当的浸提。

正如先前讨论的加严浸提的情况一样，宜对加速浸提条件进行充分且严格的论证。虽然某些加速条件在某些情况下可能是合理的，但相同的加速条件或相同的论证可能不适用于其它情况。

提供关于如何设计和论证加速浸提，以及如何为所有医疗器械及其临床使用条件计算适当和合理的加速因子的具体指南，超出了本文件的范围和现有科学现状。尽管如此，仔细审查化学文献可能会发现进行此类计算和论证的方法。

在选择加速条件时宜谨慎，如果采用加速浸提，则宜仔细考虑升高温度或其它加速条件对浸提动力学以及可浸提物特性的影响。适当的加速条件是将浸提持续时间缩短到比临床使用时间更短的值，但不会导致器械本身的化学改性，也不会使得浸提物质的类型和数量发生改变。任何用于确定加速或加严因子的模型或概念都宜加以论证并形成文件。

#### D.5 进行浸提，以将化学表征与生物学试验相关联

一般来说，将化学表征与生物学试验相关联有两个原因：

- 阐明某一特定生物学试验结果的化学原因；
- 确立一种或一组化学物质的生物学试验结果。

当将化学表征（很可能是可浸提物分析）与生物学试验相关联时，很明显，最好的情况是在同一浸提物上进行化学试验和生物学试验，因为这样会产生最接近和最严格的相关性。关联化学和生物学试验的适当浸提方法记录在 GB/T 16886.12-2017（特别是第 10 章和附录 C）。在可能的情况下，用于生成生物学试验浸提液的确切条件也应用于生成用于化学表征的浸提液。对于诸如表面积与体积、浸提时间和浸提持续时间之类的浸提参数，通常更容易实现此推荐。然而，当考虑浸提介质时可能更难以遵循该推荐。如 GB/T 16886.12-2017，C.7 中所述，“选为浸提介质（用于生物学试验）的介质宜适用于特定生物学试验系统”。虽然此类推荐肯定有助于生物学试验，但在某些情况下它会混淆化学试验，因为适合生物学试验的浸提介质可能不适合进行化学试验。在这种情况下，宜找到一种替代浸提介质以便于化学试验，或者宜处理用于生物学试验的浸提液以使其在分析上可行。如果使用替代浸提介质，这种替代浸提介质除了具有分析可行性之外，最好具有与用于生物学试验的浸提介质类似的浸提特性。如果

对浸提液进行化学处理（例如衍生化），则宜注意避免一种或多种可浸提物的化学变化。

GB/T 16886.12-2017,10.3.5确立了适用于生物学试验的浸提介质，包括：

- 极性浸提介质，如水、生理盐水、无血清培养基；
- 非极性浸提介质，如新鲜精制植物油；
- 其它浸提介质，如乙醇/水、乙醇/盐水、聚乙二醇 400（稀释至生理渗透压）、二甲基亚砜和含有血清的培养基。

这些浸提介质中有几种易于进行化学试验，因此当预期生物学和化学试验之间具有相关性时，宜将其同时用于生物学和化学试验。此类浸提介质可包括水、生理盐水、乙醇/水、乙醇/盐水和二甲基亚砜。

从化学表征的角度来看，之前列出的其它浸提介质可能具有或不具有分析可行性。如果能够从化学角度确定这种浸提介质在分析上是可行的，那么宜使用相同的介质进行生物学和化学试验。如果介质在分析上不可行，则宜使用替代介质进行化学试验。

由于使用替代介质的目的是为了便于发现与生物学试验结果息息相关的化学物质，那么可实现这一目标的任何替代介质都是适当的替代溶剂。表D.3列出了可用于化学试验、且满足近似浸提能力和便于分析试验双重要求的潜在替代浸提介质。尽管使用这些替代介质并不能确保化学研究成功，但它们是此类研究的良好起点，并且它们的使用通常会产生预期的积极结果。宜对所选的替代浸提介质加以论证。正当性理由宜包括生物学试验，以确认指定的化学物质实际上导致了生物学试验的失败。也可以用文献中的信息确认因果关系。

值得注意的是，这些替代介质建议仅适用于将生物学和化学试验结果相关联这一目的，并不一定是为生成可浸提物谱以进行毒理学风险评定这一更广泛的目的而制定。由于替代介质的适当性可能因情况不同而有所不同，如果替代介质符合上述两项标准，即它们适合于预期的化学试验，并且它们的溶剂化性质已被证实与将取代的浸提介质性质相似，则可以使用除上述建议以外的替代介质。

表 D.3 用于关联化学与生物学试验的潜在替代浸提介质

用于生物学试验的浸提介质	用于化学试验的潜在替代浸提介质
水 <sup>f</sup>	水
生理盐水 <sup>f</sup>	生理盐水
乙醇/水 <sup>f</sup>	乙醇/水
乙醇/盐水 <sup>f</sup>	乙醇/盐水
二甲基亚砜 <sup>f</sup>	二甲基亚砜
不含血清的培养基	1/9 (v/v) 乙醇/盐水 <sup>a</sup>
植物油	1/1 (v/v) 乙醇/水 <sup>b</sup> (参考文献[25])
聚乙二醇400 <sup>e</sup>	1/3 (v/v) 乙醇/水 <sup>c</sup> (参考文献[38])
含血清的培养基	2/3 (v/v) 乙醇/盐水 <sup>d</sup> (参考文献[38])

a	一般来说，培养基包含大多数细菌生长所需的所有元素，包括：碳源（如葡萄糖）、水、各种盐以及氨基酸和氮源（如牛肉浸膏、酵母浸膏）。为了考虑培养基的盐含量，在替代介质中使用了盐水。为了考虑培养基的有机特性，在替代介质中使用 10%（按体积计）的乙醇。
b	该推荐基于特定且广泛用于食品包装的替代浸提介质。这种替代浸提介质（1/1 乙醇/水）对于大多数聚合物都是可接受的；但是，对于符合 21 CFR 177.1520 的聚烯烃和符合 21 CFR 177.1350 的乙烯-醋酸乙烯酯共聚物，宜考虑使用 95%乙醇或无水乙醇的替代浸提介质。
c	已发表的研究指出，“乙二醇（如聚乙二醇和丙二醇）是弱增溶剂，可用含 25%乙醇或更少乙醇的乙醇/水混合物模拟”。因此，推荐 1/3 的乙醇/水混合物作为聚乙二醇 400 的合适模拟介质。
d	根据已发表的研究，40%（按体积计）的乙醇/水混合物被认为是血液和血液相关物质（包括血清）的合适替代物。因此，40%乙醇（按体积计）可作为血清的替代介质。
e	及其相关的含水混合物。
f	这些介质是分析有利的，并且易于进行可浸提物的筛选。因此，替代介质不是必要的。
	注 1：需要着重强调的是，表 D.3 中提供的浸提介质示例仅为了将生物试验和化学试验的结果相关联。这些示例并不意味着其适用于为可浸提物或可沥滤物分析目的而使用的浸提介质的选择和论证，尽管在某些情况下，这些介质可能适用于那些目的。此外，注意虽然这些介质可适用于大量医疗器械，但是没有一种沥滤介质可适用于每个医疗器械和每种临床使用环境。因此，宜根据具体情况对这些或任何其它介质的使用进行评价和论证。
	注 2：此处包含的介质并不能完全证明其用于化学 - 生物学比较的合理性。

GB/T 16886.12-2017, 10.3.5, 注1指出，“也可使用其它适合于医疗器械的性质和应用或适合于危险识别方法的浸提介质（用于生物学试验），前提是它们对材料和生物学系统作用是已知的”。如果这些其它浸提介质都适用于生物学和化学试验，那么宜使用这些介质进行生物学和化学试验。如果这些其它浸提介质不适合进行化学试验，则宜确定替代介质并证明其合理性。

鉴于生物学与化学试验的灵敏度可能存在差异，可能需要调整其它浸提条件，例如浸提的表面积与浸提溶液的体积之比，以便产生有用的相关性。

## 附录 E

## (资料性附录)

## 分析评价阈值 (AET) 的计算和应用

## E.1 讨论

用于筛选浸提液中浸提物质的分析方法宜具备以下四项功能：

- a) 它们宜检测出可浸提物；
- b) 它们宜区分可浸提物，以使每个可浸提物具有独立的响应；
- c) 它们宜提供可以阐明可浸提物特性的信息；
- d) 它们宜提供可以确定可浸提物浓度的信息。

就用于筛选浸提液中有机可浸提物的色谱方法而论，这些方法检测可浸提物的能力可能比其正确定性和准确定量可浸提物的能力更强。

当检测到可浸提物时，有必要考虑可浸提物作为可沥滤物可能具有的安全影响。但是，如果无法确定可浸提物的特性，则无法对该可浸提物进行如ISO 10993-17所述的毒理学风险评定。此外，如果可浸提物的定量不准确，任何毒理学风险评定的结果都可能是不正确的。

本附录的目的是解决可浸提物筛选定量方面的问题，特别是考虑到AET的问题。

诸如毒理学关注阈值 (TTC) 之类的阈值确定了可沥滤物 (和其它潜在有毒杂质) 的剂量，低于该剂量时，无论该物质的特性如何，都不足以引起毒性。值得注意的是，一些高毒性物质 (即，特殊关注组分) 被排除在TTC方法之外，并且宜在应用AET之前排除它们的存在 (见ISO 10993-17)。特定医疗器械中所关注的任何特定目标分析物也宜独立于AET进行单独评定。

低于TTC水平的可沥滤物被认为是适当安全的，不需要额外的评定 (定性和定量)。实质上，这些阈值 (例如，TTC) 与表示分析方法不确定度的适当因子相结合，成为定性阈值，因为宜对高于和等于阈值剂量的物质进行定性，以便对其进行安全评定，而低于阈值剂量的物质则被认为具有可接受的低毒理学安全风险，无需进行定性。

在可浸提物被用于反映在最坏情况下医疗器械可沥滤物的释放时，阈值概念可应用于可浸提物。

阈值概念的应用要求将基于剂量的阈值 (TTC) 转换为基于浓度的阈值 (AET)，因为这种转换将有利于根据某一浸提中浸提物的浓度对可浸提物进行评定决策。

这种分析阈值被称为AET。根据定义，AET为可浸提物或可沥滤物的毒理学风险评定建立了一个阈值。宜对浓度高于AET的可浸提物进行定性和定量，这是其毒理学风险评定的先决条件，因为这些可浸提物很有可能具有毒性。另一方面，浓度低于AET的可浸提物不需要为进行毒理学风险评定而进行定性和定量操作。

虽然已建立个别金属的每日允许暴露量 (PDE) [9]，但适用于所有金属的基于剂量的阈值 (DBT) 尚未建立。因此，实际上，AET仅适用于有机可浸提物或可沥滤物。

AET与常见的分析限值 (例如检出限 (LOD) 和定量限 (LOQ)) 之间的关系，如下所示。由于AET是一个阈值，要求对产生分析响应的化合物进行定性和定量，很明显，在定性其源化合物之前，分析响应宜在高于分析噪声 (检测到的) 时可识别到。因此，AET宜大于或等于检出限 (LOD)，因为低于LOD的AET表明，该分析方法不能在相关化合物所需要的浓度水平产生分析响应。尽管在筛选过程中检测到的化合物的LOD可能无法确定，但可以使用一个或多个相关替代物或内标的LOD来表示该方法所适用的所有化合物的LOD。同样明显的是，如果分析试验的目的之一是定量，那么AET宜高于或等于

LOQ。然而，不言而喻的是，在筛选中获得的半定量浓度估计值不能满足LOQ中固有的严格准确度和精密度预期，因此，在有些情况下，当AET低于严格确定的LOQ时，筛选研究提供浓度估计值。低于方法所确立的LOQ的浓度估计值可能不足以准确地支持有效的毒理学风险评定最后，可以看出，AET也是一个定性阈值，并且定性过程要求响应包含比定量过程更复杂和/或更进一步的信息（即，通常可以在低于定性所需浓度的浓度下完成定量）。在这种情况下，AET可能高于LOQ，但可能仍无法对样品中AET水平的分析物进行定性。

## E.2 AET的计算

从基于剂量的阈值（例如，TTC）到基于浓度的阈值（AET）的转换所需输入包括：

- 医疗器械临床使用的频率和持续时间；
- 用于产生可浸提物谱的各种浸提条件；
- 分析方法的不确定度。

医疗器械临床使用的持续时间可以决定用于剂量阈值的实际值（例如基于接触时间的分级TTC）<sup>[18]</sup>，而临床使用的频率则可确定临床接触的程度。以 $\mu\text{g/mL}$ 为单位的AET的计算如公式（E.1）所示：

$$\text{AET} = \frac{\text{DBT} \times \frac{\text{A}}{\text{BC}}}{\text{UF}} \quad (\text{E.1})$$

式中

A——为了生成浸提液而浸提的医疗器械的数量；

B——浸提液的体积，单位为mL；

C——医疗器械的临床接触量（用户在正常临床实践中，一天内接触到的器械数量）；

DBT——基于剂量的阈值（例如，TTC或SCT），单位为 $\mu\text{g/天}$ （在选择可支持风险评定的特定阈值时，宜咨询毒理学家）；

UF——不确定因子，可用于解释用于估算浸提液中可浸提物浓度的筛选方法的分析不确定度（有关如何确定给UF赋予适当值的讨论见E.3）。

在分析浓度计算期间宜考虑浸提液处理（例如，任何稀释或浓缩步骤）并相应地调整AET值的计算。

在E.4中提供了几个确定AET的例子，以说明在不同情形下AET确定的过程。这些示例使用为了说明目的而选择的各种输入的值（例如，UF），这个选择并不意味着所使用的确切值宜在所有情况下单方面应用。

注：将公式（E.1）应用于持久接触的植入物可能需要了解并考虑关注成分的释放动力学。

## E.3 不确定因子（UF）的确定

可浸提物分析中的定量可通过各种方法实现，这些方法在估计和报告浓度的确定性程度上有所不同。根据所采用的定量策略，不确定度可能会有很大差异。例如，在某些情况下，定量可能涉及使用内标，以使所有相关分析物的响应统一，并基于各分析物之间及其与内标的响应相似这一简化假设估计每个分析物的浓度。根据这一简化假设的有效性，由此得到的浓度估计值可能具有很大差异的不确定度和准确度。如果简化假设是正确的，且响应因子是恒定的，那么所有分析物的最终浓度估计值将是非常准

确的。如果简化假设是错误的，且响应因子变化很大，那么分析物的最终浓度估计值将具有不同的准确度。

在其它情况下，不确定度可能很低。例如，如果通过使用经认定的分析方法中采用的使用真实标准品来实现定量，那么所获得的已定性的分析物的浓度估计值将是高度准确的。通过内标进行定量时，如果前面提到的简化假设是正确的，且响应因子是恒定的，那么所有分析物的最终浓度估计值对于毒理学风险评定也是足够准确的。

其它定量策略可以产生浓度估计值，其不确定度介于这两个极端之间；比使用内标响应因子方法的不确定度低，但比使用可靠标准品生成校准曲线方法的不确定度高。例如，可获得可浸提物的相对响应因子，其中，相对响应因子是在可浸提物和内标浓度相同的情况下，可浸提物与内标的响应比。在定量中使用相对响应因子基本上解释了响应因子之间（可浸提物与内标）的差异。

由于认识到在可浸提物研究中获得的浓度估计值的准确度和不确定度可能不同，因此在计算AET时增加了不确定因子（UF），以解释由于可变的准确度而产生的分析不确定度。使用UF与根据估计的AET计算最终AET的原则相同（例如参见参考文献[45]）。

如果已知分析不确定度很低，为可接受，则UF值为1是合理的。这些情况的示例是在预期的可浸提物和应用于经认定的目标可浸提物分析方法的内标之间具有可比较的响应因子的方法。否则，不确定因子的值基于对AET所应用的分析方法的评定。例如，已提出UF值为2<sup>[39] [45]</sup>，在某些情况下可适用于通过GC-FID或GC-MS筛选浸提液中的半挥发性可浸提物，因为不管是哪种可浸提物，它们的FID或MS分析响应因子在某种程度上是一致的。另外，用于可浸提物筛选的其它分析方法的响应因子，例如HPLC-UV和HPLC-MS（通常应用于非挥发性可浸提物），可能会更高，因为采用这种方法，可浸提物之间的响应因子经常存在较大差异。目前，尚未有一个通用的指南来建议这些方法的UF特定值。

确定和论证某一特定UF的统计方法是对拟用分析方法特有的响应因子数据库，以及该方法适用的可浸提物的总体进行的统计分析。其中一种可能的方法，UF的值将与响应因子的相对标准偏差相关联，如公式（E.2）所示：

$$\text{mean}/[1-(t \times \text{std})] \quad (\text{E.2})$$

式中

mean——参考数据库的平均响应因子；

t——期望的置信度；

std——响应因子数据库中的标准偏差。

对正态分布数据应用常用统计量， $t = 1$  表示 68% 的置信度， $t = 1.65$  表示 90% 的置信度， $t = 2$  表示 95% 的置信度， $t = 3$  表示 99.7% 置信度。注意当平均响应因子为 1 且  $t = 1$  时，公式（E.2）简化为 PQRI 和 Jordi 提出的公式（参见参考文献[41]和[46]）。这些观点有两个含义。首先，如果平均响应因子不是 1，那么最佳做法是选择一个使其成为 1 的内标。这种方法可以最大限度地减少分析过程中这一部分的潜在偏差。其次，使用  $t = 1$  是一个合理的选择，原因如下：1) 与以前发表的方法一致<sup>[41] [46]</sup>；2) 实际上提供了 95% 的置信水平，因为关注部分的分布是单尾的（即，在置信区间之外的总体中，只有低于 AET 的一半是安全关注点）。

当响应因子相对于平均响应因子的变化较大时（例如， $\text{std} = 0.9 \times \text{平均值}$ ），响应因子的变化过大，导致虽然可以计算 UF，但其科学有效性会受到质疑。例如，虽然可以计算出  $\text{UF} > 10$ ，但 UF 高达 10（或更大）的事实表明，所使用的定量方法本质上是不准确的，因此可能不适合用于毒理学安全风险评定。在这种情况下，不宜建立调整后的 AET，也不宜将 AET 的概念应用于该方法。

在  $t \times \text{std} > 1$  的情况下，不能计算 UF，因为结果不是无穷大就是负数。显然，响应因子变化很大的

分析方法不适用于毒理学安全风险评定。

在任何情况下，都宜不确定因子的使用，以及所使用的不确定因子的值予以论证。在无法确定可浸提物之间响应因子的变化或者确定变化很大的一些情况下，UF 的值太大（例如，UF 值为 10 或更大），使得 AET 变得很低，以至于 AET 概念几乎没有实际价值（例如，分析方法的 LOD 或 LOQ 大于 AET）。在这种情况下，使用 AET 是不合理的，因此不宜使用 AET。在这种情况下，有必要对与通过筛选分析获得的所有观察到的分析响应相关的化合物进行定性和定量。

#### E.4 AET确定示例

##### 示例 1:

一种短期接触的医疗器械（例如球囊导管），其中临床使用的是单个器械，并且在不到 1 天内完成治疗。在浸提研究中，在 9.0 mL 浸提介质中浸提单个器械。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。采用 GC-FID 作为分析方法；因此，不确定因子为 2 被认为是合适的。在这种情况下，DBT 的值被设为用于潜在诱变性杂质的 ICH M7 TTC，<sup>[18]</sup>，DBT = TTC = 120 µg/d（治疗持续时间 24 h）。

- A = 1 个器械
- B = 9.0 mL
- C = 1 个器械/d
- UF = 2

—通过应用公式（E.1）计算 AET：

$$\text{AET} (\mu\text{g/mL}) = \{120 \mu\text{g/d} \times [1 \text{ 个器械} / (1 \text{ 个器械/d} \times 9.0 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$\text{AET} (\mu\text{g/mL}) = 6.6 \mu\text{g/mL}$$

##### 示例 2:

在 7 d 内完成的治疗中使用的一个医疗器械。在治疗的那一天，需要 2 个器械。在浸提研究中，在 100 mL 浸提介质中浸提 4 个器械。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。该分析方法有响应因子数据库的支持，该数据库确定可浸提物响应因子之间的一致程度是可接受的。在这种情况下，

- DBT = TTC = 120 µg/d（M7 潜在诱变性杂质的评定，治疗持续时间 ≤ 1 个月），
- A = 4 个医疗器械，
- B = 100 mL，
- C = 2 个医疗器械/d，
- UF = 1。

通过应用公式（E.1）计算 AET：

$$\text{AET} (\mu\text{g/mL}) = \{120 \mu\text{g/d} \times [4 \text{ 个器械} / (2 \text{ 个器械/天} \times 100 \text{ mL})]\} \div 1$$

$$\text{AET} (\mu\text{g/mL}) = 2.4 \mu\text{g/mL}$$

##### 示例 C.1

一个永久植入的医疗器械（例如，心血管支架），并只使用单个器械。对于永久性植入物的情况，要求进行极限浸提研究。在浸提研究中，在 33.3 mL 的浸提介质中浸提 20 个器械。极限浸提在 2 个连续浸提液中完成，意味着第二次浸提液中存在可浸提物水平低于第一次浸提液中存在水平的 10%。所得浸提液既不进行稀释也不进行浓缩。该分析方法具有响应因子数据库，该数据库确定响应因子的 RSD%（相对标准偏差）为 25%，表明 UF 值为 2 是合适的。

##### 示例 C.2

在这种情况下，关键问题是建立适当的 DBT。由于该器械为永久性植入物，最可能的沥滤场景是，在器械/患者接触期间，医疗器械中存在的所有可浸提物都从器械中沥滤出。这就是永久性植入物的适当浸提研究是极限浸提的原因。考虑到潜在的诱变性可浸提物，无论沥滤动力学如何，DBT 为 120  $\mu\text{g}/\text{d}$  都是合适的，如下所示。

一种诱变性物质，在极限浸提后显示出 120  $\mu\text{g}/\text{d}$  的水平，对应于上述示例中基于单个器械的 120  $\mu\text{g}/\text{器械}$ 。

- 如果在 1 天内沥滤出 120 $\mu\text{g}/\text{器械}$ ，则沥滤量等于 120 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，即 ICH M7 中此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 31 天（1 个月）内沥滤出 120  $\mu\text{g}/\text{器械}$ ，则沥滤量为  $120/31=3.9 \mu\text{g}/\text{天}$ ，低于 20  $\mu\text{g}/\text{天}$ ，即 ICH M7 中此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 365 天（1 年）内沥滤出 120  $\mu\text{g}/\text{器械}$ ，则沥滤的量为  $120/365=0.33 \mu\text{g}/\text{天}$ ，低于 10  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，即 ICH M7 中此持续时间类别的 TTC。
- 如果在 3650 d（10 年）内沥滤出 120  $\mu\text{g}/\text{器械}$ ，则沥滤量为  $120/3650=0.033 \mu\text{g}/\text{d}$ ，低于 1.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，即 ICH M7 中此持续时间类别的 TTC。

注意 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，持续 31 d，接触量为 620  $\mu\text{g}$ ；10  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，持续 365 d，接触量为 3,650  $\mu\text{g}$ ；1.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，持续 3650 d，接触量为 5,475  $\mu\text{g}$ 。因此，这些理论上的极端方法都不那么保守。

在这种情况下，AET 的计算过程如下：

- DBT = TTC = 120  $\mu\text{g}/\text{d}$ （但是，注意，该 DBT“分布到”两个浸提步骤中。因此，每个浸提步骤的 DBT 为  $120 \mu\text{g}/\text{d} \div 2$  浸提液 = 60  $\mu\text{g}/\text{d}$ ）
- A = 20 个医疗器械，
- B = 33.3 mL，
- C = 1 个医疗器械/ d，
- UF = 2。

通过应用公式 (E.1) 计算 AET：

$$\text{AET} (\mu\text{g}/\text{mL}) = \{60 \mu\text{g}/\text{d} \times [20 \text{ 个器械}/ (1 \text{ 个器械}/ \text{d} \times 33.3 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$\text{AET} (\mu\text{g}/\text{mL}) = 18 \mu\text{g}/\text{mL}$$

### 示例 C.3

因为对该器械进行了极限浸提，以筛选患者可能接触的有毒化学物质，所以应用 1.5  $\mu\text{g}/\text{d}$ ，并且不进行修改是最保守的方法，以便定性/定量器械中/器械上存在的所有有毒化学物质，并评定其毒理学风险。在这种高度保守的方法中，预期 DBT 变为 1.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  的 TTC，AET 的计算过程如下：

- DBT = TTC = 1.5  $\mu\text{g}/\text{d}$ （但是，注意该 DBT“分布到”两个浸提步骤中。因此，每个浸提步骤的 DBT 为  $1.5 \mu\text{g}/\text{d} \div 2$  浸提液 = 0.75  $\mu\text{g}/\text{d}$ ），
- A = 20 个医疗器械，
- B = 33.3 mL，
- C = 1 个医疗器械/ d，
- UF = 2。

通过应用公式 (E.1) 计算 AET：

$$\text{AET} (\mu\text{g}/\text{mL}) = \{0.75 \mu\text{g}/\text{d} \times [20 \text{ 个器械}/ (1 \text{ 个器械}/ \text{d} \times 33.3 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$\text{AET} (\mu\text{g}/\text{mL}) = 0.23 \mu\text{g}/\text{mL}$$

注：建立可沥滤物实际释放动力学的的数据是确定适当保守的 DBT 的必要输入。如果可沥滤物的实际释放动力学确定，可浸提物的接触时间少于 10 年，那么动力学数据可能支持更高的 DBT 值（见 ISO/TS 21726）。

## E.5 AET的使用

将 DBT 转换为 AET 使分析化学家能够解决是否需要定性和定量特定可浸提物的问题。但是，分析方法不能直接产生浓度，而是会将单位响应换算成浓度。例如，一个样品色谱分析的输出是一个色谱图，其中可浸提物在色谱图中以峰的形式出现（见 图 E.1）。在这种情况下，A 峰对应于试验样品中浓度等于 AET 的分析物。因此，可以使用 A 的顶点作为参考点，在色谱图上绘制一条水平的 AET 线。响应高于这条线的峰（例如，B 峰）在样品中以高于 AET 的水平存在，并且应对导致形成 B 峰的物质进行定性并报告，以用于毒理学风险评定。响应低于该线的峰（例如，C 峰）在样品中以低于 AET 的水平存在，并且无需为毒理学风险评定而对其进行定性。

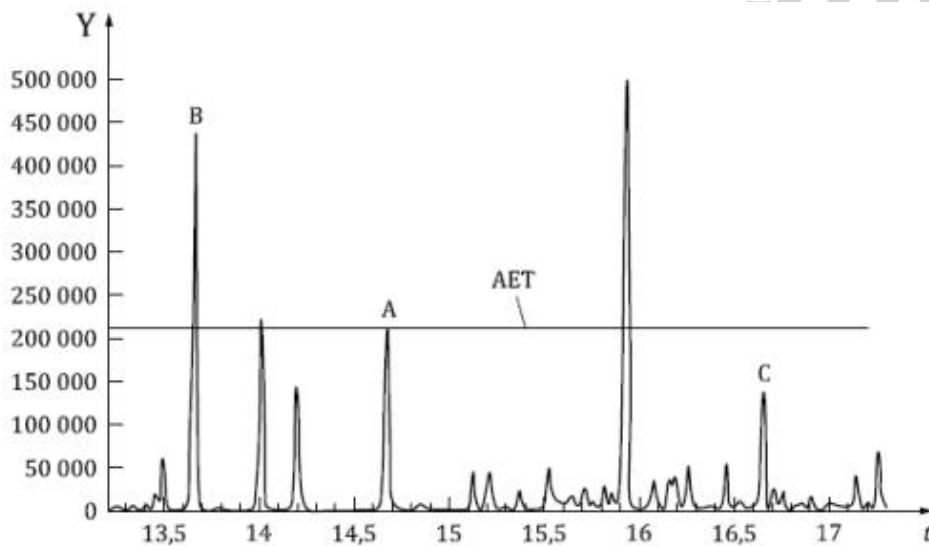


图 E.1 AET 在色谱分析中的应用

尽管图 E.1 说明了 AET 在峰高方面的应用，但峰面积也可用于单个可浸提物峰与 AET 的比较，并且可能更合适。此外，尽管这一示例和说明具体涉及色谱分析，但 AET 的概念广泛适用于许多分析技术。

## E.6 AET的例外；特殊关注组分

“特殊关注组分”一词已应用于那些具有如此高效力的结构基团的化合物组，即使其摄入量低于TTC也会带来潜在的重大患者安全风险，包括但是不一定限于致癌风险。在ISO/TS 21726中描述了特殊关注组分的化合物类别。一些着色剂也有可能引起关注，宜考虑将其排除在AET之外。另见参考文献[42]和ISO 10993-17。

先前建立的惯例（即：无论其性质如何，低于AET的可浸提物都被认为在毒理学上是安全的）显然不适用于特殊关注组分，因为根据定义，即使浓度低于AET，特殊关注组分也可能构成风险。由于AET既是定性阈值，也是定量阈值，所以特殊关注存在分析困境，因为不可能知道浓度低于AET的化合物是否来自某一特殊关注组分，除非对该化合物的定性达到一定程度，即其分子结构能够得到足够详细的定性，可允许进行毒理学风险评定。虽然有几种方法可以协调AET与潜在的特殊关注组分，但有些方法并不实用。例如，基于可能存在可浸提物为特殊关注的可能性而拒绝AET概念，很可能是对相对低概率情况的过度保守响应。确切地说，需决定是接受特殊关注组分的低风险并将AET应用于所有分析响应，还

是进行试验（试验目的是确定是否可能存在来自某一特殊关注组分的一种或多种物质）。为促进决策过程，建议采用以下方法。

- 当有试验证据或组成方面的理由怀疑可能存在某一特殊关注组分时，宜通过信息收集和适当的文件记录确定特殊关注组分一般不存在，或者筛选浸提液中来自特殊关注组分的潜在目标物质。在没有特殊关注组分的情况下，**AET** 可以应用于所有的分析响应。如果存在特殊关注组分，那么 **AET** 只能应用于那些不是由特殊关注组分引起的分析响应。宜根据组分物质的浓度及其毒理学安全数据，对由组分物质引起的分析响应进行安全性评定。
- 当没有试验证据或组成方面的理由表明可能存在特殊关注组分时，可以得出结论，即不太可能存在特殊关注组分，并且**AET**可以应用于所有分析响应。

## 附录 F

(资料性)

## 用于可浸提物/可沥滤物的分析方法的认定

对分析方法进行认定，以确定该方法适合其预期目的。在可浸提物/可沥滤物研究中，分析方法可满足以下两个目的之一：筛选样品中的非特定分析物和测试样品中的特定（目标）分析物。由于这些目的截然不同，因此有理由怀疑它们的认定会有所不同。

分析方法的认定记录在认定方案中，该方案确定了以下内容：

- 相关认定参数；
- 用于评定鉴定认定参数的试验方法；
- 每个参数的性能预期。

与筛选方法特别相关的认定参数包括：

- 灵敏度，因为预期方法的定量限（LOQ）小于或等于报告阈值（注意有关这一预期的更详细讨论，见附录 E）；

注 1：在报告阈值非常低的情况下，可能无法获得小于或等于报告阈值的 LOQ。在这种情况下，宜使用合理的可获得的最低 LOQ，并报告高于此 LOQ 的所有分析物。如果 LOQ 高于 AET，宜对此进行解释和论证。

- 特异性，即在样品中存在其它预期成分的情况下，能够明确评定分析物的能力；
- 准确度，指产生与真实值相当的响应的能力（例如，加标浸提液中的测得浓度与加标量相当）。筛选试验的准确度通常是使用代表可浸提物的替代物质来完成的；
- 精密 V 型从度，指对含有可浸提物或可沥滤物同一浸提液或的标准溶液进行重复分析的变化；
- 动态范围，指浓度范围，在该范围内响应和产生该响应的分析物浓度之间，可通过一个简单的数学函数联系起来。通过分析不同浓度的替代物或标准溶液可确定动态范围。

注 2：该参数的目标可以通过确定 LOQ 和系统适用性结果来实现。

注 3：如果感兴趣的分析物明显超出范围，可能需要稀释。

与目标方法特别相关的认定参数包括：

- 灵敏度，在方法的范围包括或接近 LOQ 的情况下相关；
- 特异性，如筛选方法所述；
- 准确度，如筛选方法所述；然而，与筛选试验相反，目标试验的准确度是通过实际目标物来实现的；

注 4：加标样品有助于确定回收率。

- 精密度，如筛选方法所述；
- 动态范围，指浓度范围，在该范围内响应和产生该响应的分析物浓度之间可通过一个简单的数学函数联系起来。通过分析不同浓度的标准溶液可以确定动态范围；
- 拟合优度，指一个简单的数学函数能够表达标准溶液中分析物浓度与分析标准溶液时获得的方法响应之间的关系的关系的程度。尽管期望的数学函数通常是线性函数，但是如果能够满足拟合优度的接受标准，则可以使用简单的非线性函数。

扫描法和目标法均涉及方法稳健性的认定（ICH 480中对rugged和robustness的翻译区别）。

在认定中可包含其他参数，这由方法使用者自行决定，并予以适当论证。这些其它参数可包括：耐用性、效率（对于色谱分离，这可能包括分离度）、基质效应、样品和标准溶液稳定性。

鉴于其目的和功能不同，即使认定标准通常相同，筛选方法或目标方法的认定过程也会有所不同。例如，虽然对筛选方法和目标方法的准确度都进行了认定，但认定活动的性质是不同的。在目标方法中，针对感兴趣的分析物确定准确度，而在筛选方法中，更普遍地通过考虑一组替代分析物确定准确度。另外，由于筛选方法提供浓度估计值，因此，其准确度的接受标准不如目标分析严格，目标分析中计算的浓度预期是高度定量的。

相同的概念适用于精密度，因为通常认为目标方法的精密度期望比筛选方法的精密度期望更严格。

专属性在筛选方法中是非常重要的，因为如果与可浸提物相关的色谱峰仅由该可浸提物产生，则利于单个可浸提物的定性。在目标方法中，目标化合物的专属性（意味着该目标化合物的色谱峰是纯的）对于提供所需的准确度和精确度是必要的。因为在实施该方法之前确定了目标物质，所以可以预先确定专属性。然而，由于不可能预先确定筛选中可能发现的分析物，通常在使用时确定筛选方法的专属性。因此，在筛选方法与目标方法中，专属性的测量和判断可能完全不同。

在下列情况下，认为方法是合格的（即适合其预期用途）：

- 已确定该方法能够常规地满足认定方案中包含的性能预期；和
- 已确定了适当的系统适用性。

除了具有记录的性能能力外，合格的分析方法还宜具有其它控制措施，可能包括但不限于：

- 以受控于文件变更系统的标准操作程序（SOP）的形式记录方法；
- 经批准和指定的范围，包含在方法的 SOP 中；
- 对该方法进行的详细的科学描述和论证，确定其针对预期用途的适用性；
- 要求经认定的方法由具备适当资质和经过培训的人员实施；
- 要求经认定的方法在已校准/检定的仪器上实施。

具体考虑系统适用性，确定系统适用性是一个对使用时间的评价，涉及方法的三个性能方面：

- a) 该方法已正确建立和实施，
- b) 所设方法的表现水平能够与其认定期间的表现水平持平，并且
- c) 该方法在整个使用过程中的表现为可接受。

系统适用性评价宜侧重于最低数量的性能特性，这些单个和综合性能特性证明了这三个性能标准已经实现。要评价的系统适用性参数及其相关的接受标准宜足够严格，以确保该方法生成的数据的质量为可接受，但又不能严格到经常拒绝潜在可接受的分析运行。正确收集和统计评价系统适用性数据可以为即将发生的方法失效提供诊断证据。

当设计和实施方法认定过程时，参考文献[23]可提供有用信息。在附录G中对方法认定信息的报告有一定程度的描述。

## 附录 G

(资料性)

## 分析方法和化学数据的详细信息报告

## G.1 总则

第 7 章对报告的化学和组成信息类型提供了一般指南，便于在毒理学风险评定中使用这些信息。用户宜认识到，对分析方法和化学数据的监管审查，可能需要更多的详细信息。这些信息包括：

## G.2 报告分析数据，以便进行毒理学风险评定

- 生成的定性数据的解释（例如，可浸提物的特性）；
- 生成的定量数据的解释[例如，可浸提物的浓度，包括对定量方法的讨论，并提供定量数据的分类作为估计的定量分析（3.31）、半定量分析（3.32）或定量分析（3.33）]；
- 报告阈值及其与毒理学风险评定的相关性（例如，安全阈值）的讨论和论证；
- 高于报告阈值的化合物列表。这样一个列表可以以表格形式提供，表格宜包含化合物的质量、建议的结构、化学式、IUPAC 化学名称、通用化学名称和缩写，CAS 注册编号，它们的定性状态（例如，确认的、确信的、试验性的、推测性的）及其在相关样品中的测量水平。其它信息，如化学结构，可在文件中提供。当发现多种候选定性结果时（例如，在试验定性中经常报告的一类化合物），宜全部报告；
- 有关器械临床使用的信息，当与化学数据结合使用时，可以使用适当的单位（例如， $\mu\text{g}$ /医疗器械）计算最坏情况下化学物质的量，以便用于毒理学风险评定（确定人类每日接触量）；
- 说明分析数据和/或便于数据审查和/或解释的适当图形、图表等（例如，标记的色谱图、迁移曲线等）；
- 处理特殊关注物质组分的方法和基本原理（见 E.5）。

注意，分析数据的报告宜便于计算所报告化学物质的估计临床接触量，因为这是毒理学风险评定的一个重要方面。分析报告本身不必包含这些估计的接触量。

虽然上述信息足以进行毒理学风险评定，但其通常不足以充分说明和证明用于进行特定研究以产生特定数据和信息的试验方法和分析方法的合理性。该关键信息用于确定试验设计的有效性、分析方法的适用性，以及为达到其预期目的，例如在监管审查期间，而采用的特定分析方法的适用性。因此，报告宜包括以下一些信息，以提供关于试验设计、试验方案和试验方法的正确信息。

## G.3 试验样品处理（浸提）的详细信息

- 对试验样品，以及移除的部件（如适用）的适当和完整的描述，包括相关的加工细节（例如，灭菌、清洗等）；
- 浸提方法，并附论证（如回流、密封容器等）；
- 浸提介质列表，并附论证；
- 浸提介质/样品比例（例如，浸提的表面积与浸提溶液的体积之比）；
- 浸提时间和温度；

- 浸提循环次数（例如单次 vs 极限）；
- 确定何时达到极限浸提终点的方法（视情况而定）；
- 对浸提后介质或试验样品（例如，医疗器械）变化的描述，包括物理状态、外观、颜色、澄清度或颗粒的存在；
- 如果浸提液中存在颗粒，则描述它们是如何被处理的，包括（如果进行的话）在分析之前将颗粒与浸提液分离的方法，以及对颗粒进行化学表征的方法。

#### G.4 浸提液的处理，以供分析

- 对任何稀释、浓缩和其它重要处理步骤（例如，介质交换）的描述；
- 对所有重要处理步骤的论证；
- 对所进行的任何样品过滤/颗粒分离的描述；
- 对浸提液存储条件和存储时间的描述，如果其在分析之前存储。

#### G.5 对于测试经处理的浸提液的分析方法的描述（包括所有应用的分析方法）

- 对分析方法选择的论证。
- 相关操作条件（例如，色谱流动相、方法、流速、梯度运行时间、柱温）。
- 分析柱；使用的尺寸和固定相。
- 分析仪器制造商、型号、主要部件。
- 对于使用质谱检测器的方法：
  - 电离技术（APCI、ESI），
  - 极性模式（正、负），
  - 质量范围（或 ICP-MS 数据的特定质量分析），
  - 标称质量分辨率。
- 对于使用 UV 检测器的方法，检测波长。
- 对于其它检测方法，关键操作参数。
- 所使用的替代标准品，附论证，以及由此产生的用于半定量分析的响应因子。
- 所应用的定量方法，附论证：
  - 采用哪种分析末端用于定量（例如 MS 信号或 UV 响应），
  - 描述如何应用任何替代物质和内标来定量特定分析物（例如最接近的保留时间、参考标准和分析物之间的化学相似性，或使用“最坏情况”，即最低响应因子，或使用响应因子平均值）。
- 描述如何确定定性的置信度并给其赋值的，（例如，分类术语或匹配分数的定义），附论证；
- 用于处理未知物的方法（例如，根据 ISO 10993-1 进行额外的分析试验，以识别或缓解风险）；
- 报告阈值（例如 AET）的确定、论证和应用。

#### G.6 分析方法的认定指标：

系统适用性（根据附录 F 中的认定方案）包括：

- LOD 和 LOQ（包括如何建立 LOQ）；
- 线性（校准曲线）；

- 特异性；
- 系统适用性；
- 回收率（准确度）；
- 精密度；
- 动态范围；和
- 其它相关参数（如适当）。

征求意见稿

## 参 考 文 献

## 一般相关参考文件

- [1] ISO 5725-1, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions
- [2] ISO 5832-1, Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel
- [3] ISO 10993-2, Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements
- [4] ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- [5] ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials
- [6] ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- [7] ISO 10993-14, Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- [8] ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- [9] EN 455-3, Medical gloves for single use — Part 3: Requirements and testing for biological evaluation
- [10] ISO 22442-1, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management
- [11] ISO 22442-2, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [12] ISO 22442-3, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
- [13] USP 41, 2018, [1663] Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems
- [14] USP 41, 2018, [1664] Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems
- [15] Use of International Standard ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process — Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [viewed 2019-01-29]. Available from:  
<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>

## 文献中引用的参考文献

[16] OECD.1996, Test No. 118: Determination of the Number-Average Molecular Weight and the Molecular Weight Distribution of Polymers using Gel Permeation Chromatography, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.

[17] OECD.2000, Test No. 120: Solution/Extraction Behaviour of Polymers in Water, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.

[18] ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use Draft Consensus Guideline.M7.Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.Current Step 2 version; 6 February 2013.

[19] ICH Guideline for Elemental Impurities [viewed 2019-01-29].Available from: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step2b.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step2b.pdf)

[20] Eur Ph.Ed.9, 2016, Section 2.2.28, and Chapters 3.1 and 3.2.

[21] JP XVII.2017 General tests/plastic containers

[22] USP 41, 2018, [661] Plastic packaging systems and their materials of construction

[23] USP 41, 2018, [1058] Analytical instrument qualification

[24] ASTM F2129-17b, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices

[25] Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations.U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition.April 2002; December 2007

[26] Arias M., Penichet I., Ysambertt F. Fast supercritical fluid extraction of low-and high-density polyethylene additives: comparison with conventional reflux and automatic Soxhlet extraction. Journal of Supercritical Fluids.2009; 50(1): 22-28

[27] Ball D., Blanchard J., Jacobson-Kram D. Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation.Toxicological Sciences.2007; 97: 226-236

[28] Bart J.C.J.Additives in Polymers — Industrial Analysis and Applications, John Wiley & Sons, Inc., New York, (2005). (ISBN 0-470-85062-0)

[29] Bataillard P., Evangelista L., Thomas M. in Plastics Additive Handbook, Zweifel E. (ed), Hanser Publishers, Munich pp. 1047-1083 (2000)

[30] Brandrup J, Immergut E. H., Grulke EA. (eds). Polymer Handbook, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1999)

[31] Braun D. Simple Methods for Identification of Plastics, Hanser Publishers, Munich (1996)

[32] Burdick & Jackson Laboratories.Solvent guide.Published by Burdick and Jackson Laboratories; McGaw Park, IL (1986)

[33] Freitag W. in Kunststoff-Additive, Gachter R., & Muller H. (eds), Hanser Publishers, Munich, pp. 909-946 (1990)

[34] Gad-McDonald S., & Gad C.S.Leachables and Extractables from Medical Devices, in Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products, CRC Press: 419-468. (2015)

[35] Hansen C. M.Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook, 2nd edn.CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton Florida (2007)

- [36] Hildebrand J.H., & Scott R.L. The solubility of nonelectrolytes. New York: Dover Publications (1964)
- [37] International Union of Pure and Applied Chemistry — Macromolecular division — Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W. V. Metzomski, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford (1991)
- [38] Jenke D., Liu N., Hua Y. A means of establishing and justifying binary ethanol/water mixtures as simulating vehicles in extractables studies. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015; 69(3): 366-382. Doi: 10.5731/pdajpst.2015.01046
- [39] Jenke D., & Odufu A. Utilization of internal standard response factors to estimate the concentration of organic compounds leached from pharmaceutical packaging systems and application of such estimated concentrations to safety assessment. *J. Chromatogr. Sci.* 2012; 50:206-212
- [40] Jenke D. Establishing the proper pH of simulating solvents used in organic extractables assessments for packaging systems and their materials of construction used with aqueous parenteral drug products. *Pharm Outsourcing.* 2014; 15(4):20, 22, 24-27
- [41] Jordi M.A., Khera S., Roland K. Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection. *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2018; 150:368 -376
- [42] Koster S. *Food and Chem Tox.* 2011; 49:1643 - 1660
- [43] Krause A., Lange A., Ezrin M. *Plastics Analysis Guide, Chemical and Instrumental Methods*, Hanser Publishers, Munich (1983)
- [44] Marques M.R.C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated Biological Fluids with Possible. *Dissolution Technologies* [Viewed 2019 -01 -29] Available from: [http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201108Articles/DT201108\\_A02.pdf](http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201108Articles/DT201108_A02.pdf)
- [45] Mullis J.O., Granger A., Quin C., Norwood D.L. The analytical evaluation threshold (AET) concept, sensitivity and analytical uncertainty. *Conference Proceedings, Leachables and Extractables. Smithers Rapra, Dublin, Ireland, March, 2008*
- [46] Norwood D.L., Nagao L.M., Stults C.L.M. Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables “Safety Thresholds and Best Practices” Recommendations for Inhalation Drug Products, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2013, 67 413-429
- [47] Oyane A., Kim H-M., Furuya T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids, *J Biomed Mater Res*, 2003; 65A: 188-195
- [48] Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products. PQRI Leachables and Extractables Working Group. September 9, 2006 [viewed 2019-01-29] Available from: [http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/LE\\_Recommendations\\_to\\_FDA\\_09-29-06.pdf](http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf)
- [49] Snyder LR Chapter 1 Theory of chromatography, Editor(s): E. Heftmann, In *Journal of Chromatography Library*, Elsevier, Volume 51, Part A, 1992, Pages A1-A68
- [50] Snyder LR Classification of the solvent properties of common liquids. *J Chromatogr Sci* 1978: 16; 223-234

[51] Strandberg D., & Albertsson A. C. Chromatographic analysis of antioxidants in polymeric materials and their migration from plastics into solution. *Adv Poly Sci.* 2007; 211: 117-157

[52] Stults C. L. M., & Creasey J. M. Development, optimization, and validation of methods for routine testing, Editors: DJ Ball, DL Norwood, CLM Stults, LM Nagao in *Leachables and Extractables Handbook*, John Wiley & Sons, Pages 449-506 (2012)

[53] ISO/TS 10993-19, Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials

[54] ISO/TR 10993-22, Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials

[55] ISO/TS 21726, Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents

---

征求意见稿