



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.12—2023/ISO 10993-12:2021

代替 GB/T 16886.12—2017

医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料

Biological evaluation of medical devices—
Part 12: Sample preparation and reference materials

(ISO 10993-12:2021, IDT)

2023-11-27 发布

2024-12-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言 I

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 通用要求 3

5 RM 3

 5.1 总体要求 3

 5.2 生物安全性试验用 RM 的认证 3

6 RM 作为试验对照的应用 4

7 试验样品选择 4

8 试验样品与 RM 制备 4

9 器械代表性部分的选择 5

10 样品浸提液制备..... 5

 10.1 总体要求 5

 10.2 浸提容器 5

 10.3 浸提条件和方法 5

 10.4 原位聚合材料的浸提条件 8

11 记录..... 8

附录 A（资料性） 试验对照 9

附录 B（资料性） 试验样品制备和样品选择的基本原则与规范 10

附录 C（资料性） 试验样品浸提原则 11

附录 D（资料性） 聚合物材料生物学评价的极限浸提 13

参考文献 15

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。

本文件是 GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第12部分。GB/T(Z) 16886 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：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；
- 第23部分：刺激试验。

本文件代替 GB/T 16886.12—2017《医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料》，与 GB/T 16886.12—2017 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 更改了“范围”，仅涵盖生物学评价试验的浸提（见第1章，2017年版的第1章）；
- b) 删除了“加速浸提”“模拟使用浸提”的术语和定义（见2017年版的3.1和3.14），更改了“加严浸提”“极根浸提”“可浸提物”“可沥滤物”的定义（见3.3、3.4、3.7、3.9，2017年版的3.4、3.5、3.8和3.10）；
- c) 更改了浸提条件列项（见10.3.1，2017年版的10.3.1）。

本文件等同采用 ISO 10993-12:2021《医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料》。

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、四川大学。

本文件主要起草人：梁洁、孙晓霞、孙令骁、袁墩、屈秋锦。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——2000 年首次发布为 GB/T 16886.12—2000，2005 年第一次修订，2017 年第二次修订；

——本次为第三次修订。

引言

样品制备方法同时适用于生物学评价方法和被评价的材料,这是重要的。每种生物学试验方法均需规定材料、浸提溶剂和浸提条件的选择。

本文件尽可能以现行的国家标准、国际标准和法规为基础。

GB/T(Z) 16886《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。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,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。目的是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。目的是为评估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。目的是为评估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残留量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:潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及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:陶瓷降解产物的定性与定量。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的定性与定量。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。目的是提供与医疗器械相关的设计和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 12 部分：样品制备与参照材料

1 范围

本文件规定了医疗器械在主要按照 ISO 10993(所有部分)的一个或多个部分规定的生物学系统进行试验时所遵循的样品制备和参照材料选择的要求，并给出程序指南。

本文件适用于：

- 试验样品选择；
- 医疗器械上代表性部分的选取；
- 试验样品制备；
- 试验对照；
- 参照材料的选择和要求；
- 浸提液制备。

本文件不适用于活体细胞，但能适用于含活细胞的组合产品中的材料或医疗器械组分。

用于化学表征的浸提见 ISO 10993-18。本文件第 7 章、第 8 章、第 9 章、第 10 章[10.3.5 和 10.3.11 b)除外]和第 11 章适用于进行化学表征的浸提，附录 C 中 C.1~C.4 给出的信息也可能是相关的。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库，地址如下：

- ISO 在线浏览平台：<http://www.iso.org/obp>；
- IEC 电子百科：<http://www.electropedia.org>。

3.1

空白 blank

不含试验材料的浸提介质，其在浸提过程中置于与试验样品同样的容器中并采用同样的浸提条件。

注：“空白”的目的是评价浸提容器、浸提介质和浸提过程可能产生的干扰作用。

3.2

有证标准样品 certified reference material; CRM

采用计量学上有效程序测定的一种或多种规定特性的参照材料(RM)，并附有证书提供规定特性值及其不确定度和计量溯源性的陈述。

注 1：值的概念包括标称特性或定性属性，如特征或序列。该特性的不确定度可能会用概率或置信水平表示。

注 2：RM 生产和认定所采用的计量学上有效程序已在 ISO 17034 和 ISO 导则 35 中给出。

注 3：ISO Guide 31 给出了证书内容的编写要求。

注 4: ISO/IEC Guide 99:2007 有类似定义(5.14)。

[来源:ISO Guide 30:2015,2.1.2]

3.3

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产生化学变化。

3.4

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% 的浸提。

注:对残留物完全回收是不可能的,所以用以上极限浸提的定义。见附录 D。

3.5

试验对照 experimental control

具有明确反应特性的物质,用于特定的试验系统以评价试验系统的反应是否具有重现性和适宜性。

3.6

浸提液 extract

由试验样品或对照样品浸提而得的液体。

3.7

可浸提物 extractable substance

某一医疗器械或材料用浸提溶剂和/或在至少与预期临床使用相同或更严格的条件下浸提时,能释放出的物质。

3.8

均一性 homogeneity

材料的化学和物理组成的一致性,以及对生物学终点反应的均匀性。

注:不管被浸提试验样品的材料的批或批次如何,如果某一 RM 对特定试验的生物学反应落在了该试验所规定的不确定度范围内,则它被认为具有均一性。

3.9

可沥滤物 leachable substance

临床使用过程中从医疗器械或材料释放的物质。

3.10

阴性对照 negative control

经充分表征的材料和/或物质,当用特定试验方法评估时,显示该试验系统适宜产生可重复的、适当阴性的、无反应的或最小的应答。

注:在实际操作中,阴性对照是 RM,但可能包括空白、浸提介质/溶剂。

3.11

阳性对照 positive control

经充分表征的材料和/或物质,当用特定试验方法评估时,显示该试验系统适宜产生可重复的、适当阳性的,或反应性的应答。

3.12

参照材料 reference material; RM

具有一种或多种规定特性足够均匀且稳定,并已确定其符合测量过程的预期用途的材料。

注 1: RM 是一个通用术语。

注 2:“特性”可能是定量的或定性的,例如物质或物种的特征。

注 3:“用途”可能包括测量系统的校准、测量程序的评估、给其他材料赋值和质量控制。

注 4:ISO/IEC Guide 99:2007 有类似的定义(5.13),但限定“测量”术语仅用于定量的值。但是,ISO/IEC Guide 99:2007,5.13(VIM)的注 3 明确包括定性特性,称作“标称特性”。

注 5:实验室要证明模拟使用浸提是在能够适当代表预期用途的条件下进行的。模拟产品使用是假设医疗器械被分配到最严苛接触类型,使用时考虑接触时间、接触的组织 and 接触温度。

[来源:ISO Guide 30:2015,2.1.1,有修改]

3.13

稳定性 stability

当材料在规定条件下贮存时,在特定时间段内保持特定属性值在规定限度内的特性。

注:见《国际理论和应用化学会(IUPAC)分析术语纲要》。

3.14

试验样品 test sample

用于生物学评价试验的医疗器械、组件或材料(或用相同方法生产和加工的具有代表性的样品)、或浸提液或其中部分。

4 通用要求

识别医疗器械相关的危险(源)并估计风险时,需在试验设计和样品制备中考虑加工过程的变化或对加工过程控制不充分引起的危险(源),如 ISO 14971 中所述。应特别注意材料添加剂,非预期的基础材料杂质以及加工过程中的残留物,如微量元素、清洗和消毒剂。

ISO 10993(所有部分)中描述了许多不同的生物学试验系统。因此,应按照各部分具体的标准以确保所推荐的方法是否适用于特定的试验系统。

在生物学评价中,应使用试验对照来确认试验程序或进行材料间试验结果比对,或以上两种方式。应根据特定试验的规定,使用阴性对照、空白或阳性对照,或以上 3 种。

注:同一类型的对照适用于不同的试验并能与其他已确认过的材料和试验方法形成交叉对照。选择试验对照的其他指南见附录 A。体内试验阳性对照的应用可能会受到动物福利法规的影响。

5 RM

5.1 总体要求

RM 由各自的实验室来建立。其化学、物理学和生物学表征的程度由各自的实验室确定。可用市售商品作 RM。

注:见 ISO Guide 35。

选择纯度高、经关键性表征、符合预期用途且易得的材料作为 CRM。其关键的化学、物理和生物学表征应经 3 个或 3 个以上实验室的协作标定来确定,再由销售商提供给研究人员。

使用者最好能得到 RM 或 CRM 供应商的承诺,声明这些材料至少在 5 年内有供应。其次但不太理想的选择是使原始 RM 或 CRM 公布“公开配方”,即公布源材料和详细的加工过程,以确保 RM 批次间的均一性。

5.2 生物安全性试验用 RM 的认证

RM 认定是在规定的试验条件下,为材料的生物学反应赋值(数值或量值)的程序,以确保其在实验

室内或实验室之间(或以上两种情况)反应具有再现性。与该材料有关的生物学反应范围应通过实验室试验来确定。

注：见 ISO 17034。

RM 供应商应对材料进行认证。供应商确定对其进行化学和物理学表征的程度。使用 RM 的各实验室应识别 RM 所需的生物学表征,以使 RM 符合特定试验或程序的要求。市场上可买到的材料可用作 RM,前提是它们经过认证和认定。

RM 认证是在规定的试验条件下,为材料的生物学反应赋值(数值或量值)的程序。这一过程以出具证书的形式对该材料的特定反应的试验和结果加以确认。应通过实验室间的试验来确定材料的生物学反应。

6 RM 作为试验对照的应用

RM 或 CRM 应作为对照材料用于生物学试验,以出现重现性反应(即阳性或阴性,或以上两种反应)来证实试验程序的适用性。用于这种用途的任何材料在每一预期使用的生物学试验程序中均应进行表征。一种经表征并认证适用于某种参照试验方法或反应(如迟发型超敏试验)的材料不应在未经确认前用作其他试验(如细胞毒性试验)的 RM。

注：RM 的应用有利于对实验室之间得出的反应进行比较,并有助于对各个实验室内测试性能的可重现性进行评估。为了比较生物学反应, RM 最好有一个生物学反应范围,如轻微、中度或重度反应。

用作试验对照的 RM 应符合制造商和检测实验室所建立的质量保证程序。RM 应根据来源、制造商、等级和类型进行识别。按照第 8 章制备 RM。

RM 用作试验对照时其材料类别应与试验样品相同,即聚合物、陶瓷、金属和胶体等。但是,纯化学品可用作基于机理研究的试验程序的试验对照,如遗传毒性和免疫迟发型超敏反应。

7 试验样品选择

应对最终产品、取自最终产品中有代表性的样品或与最终产品以相同的工艺过程制得的材料(见 ISO 10993-1),或者制备的其中任何一种适合的浸提液进行测试。试验样品的选择应予以论证。

注：对于在原位固化的材料,可能需要不同的试验样品,代表已固化材料和未固化状态的材料。

对于具有潜在的毒性降解物和残留物的可吸收材料,宜考虑对中间产物进行测试。

当需要用浸提液进行试验时,采用相同的试验样品选择程序。

8 试验样品与 RM 制备

制备试验样品与 RM 时应谨防污染。来自制造过程的任何残留物、有意或无意的添加剂或污染物均应视为医疗器械、医疗器械部件/组件或代表性样品的构成部分。

注：其他制备指南见附录 B。

——如对试验程序适用,对取自灭菌医疗器械的试验样品和 RM,应采取无菌操作。

——如对试验程序适用,清洁、无菌和已消毒的试验样品应按照制造商推荐的方法处理,并采取无菌操作。

——在试验样品选择和制备时应考虑清洗过程和清洗剂的影响。

对于取自不需要无菌使用器械的试验样品,应按供应状态使用并在试验样品制备过程中采用无菌操作。如果某一试验程序(如细胞毒性试验)需要无菌试验样品,应考虑灭菌或再灭菌过程对试验样品

和 RM 的影响。

试验样品和 RM 需要分割成如 10.3.3 中描述的小块时,应考虑原先没有暴露的表面(如内腔或切面)的影响。将医疗器械切割成试验用的有代表性部分的工具,使用时应被清洁以免导致污染。此外,应注意工具本身不会污染器械。

9 器械代表性部分的选择

9.1 如果医疗器械不能整体用于试验时,应选取需要测试的最终产品中各种材料有代表性的部分按比例组合成试验样品。

——有表面涂层器械的试验样品应包括涂层材料和基质材料,即使基质材料不与组织接触。

——与病人接触的器械部件在制造过程如使用了黏合剂、射频(RF)密封件或溶剂密封件,试验样品则应包括黏接和/或密封处有代表性的部分。

9.2 复合材料应以最终材料进行试验。

9.3 当一个器械上有不同的材料时,在选择试验样品时应考虑其潜在的协同作用和相互作用。

9.4 选择的试验样品应能使器械已知有潜在生物学反应的组件最大限度地与试验系统接触。

9.5 如果可能,医疗器械中不与患者接触的部件宜从试验样品浸提物中被物理排除,或在计算浸提比例时排除其表面积。如果不可能,则应证明浸提比例是否合理。确保选择的浸提介质体积能覆盖所有的接触部件。

宜考虑与临床医生和使用者表面接触的材料,这些材料不包括那些在其他市售产品中通常使用并具有相似接触性质的材料[见 GB/T 16886.1—2022 中 5.2.2a)]。

9.6 具有不同组织接触类型或持续时间的医疗器械组件可能需要分别浸提和试验。

10 样品浸提液制备

10.1 总体要求

如果试验程序要求用器械的浸提液,所用浸提介质和浸提条件应与最终产品的属性和使用以及试验目的相适应,如危险识别、风险估计和风险评估。在选择浸提条件时应考虑器械材料的物理化学特性、可沥滤物或残留物(见 ISO 10993-18 和 ISO/TS 10993-19)。关于纳米材料或包含纳米结构的材料试验的样品制备更多的信息见 ISO/TR 10993-22。

注:其他样品浸提指南见附录 C。

10.2 浸提容器

浸提应在洁净、化学惰性、封闭、死腔容积为最小的容器中进行。

为确保浸提容器不干扰试验样品浸提液,浸提容器应为硼硅酸盐玻璃试管,其密封盖内衬为惰性材料(如聚四氟乙烯),或特定材料和/或浸提程序所需的其他惰性浸提容器。

10.3 浸提条件和方法

10.3.1 浸提条件建立在通常可行并经论证为一个标准化方法的基础之上,在多数情况下为产品使用的适当加严的条件。应在下列之一的条件下进行浸提(见 C.5):

- a) $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2)\text{h}$;
- b) $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2)\text{h}$;

- c) $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(72 \pm 2)\text{h}$;
- d) $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(24 \pm 2)\text{h}$;
- e) $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(1 \pm 0.1)\text{h}$ 。

短期接触的医疗器械细胞毒性试验中,浸提条件可选择 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下浸提 $(24 \pm 2)\text{h}$ 。对于短期接触完好皮肤或黏膜的非植入类医疗器械,细胞毒性试验中的浸提时间可选择少于 24 h,但不少于 4 h (见 ISO 10993-5)。对于长期($>24\text{ h} \sim 30\text{ d}$)或持久接触($>30\text{ d}$)的医疗器械,细胞毒性试验中的浸提时间建议为 72 h,因为浸提 24 h 获得的浸提物可能不足以代表器械使用 24 h 后释放的化学物。在这种情况下,所有对照[包括阴性、阳性和试剂(即仅细胞培养基)对照]均应浸提 72 h。但是,如果有可用于长期或持久组织接触器械的数据证明,24 h 浸提足以从器械中释放可浸提物/可沥滤物,并且将浸提时间延长至 72 h 不会导致其他化学物质从器械中释放,则浸提 24 h 就足够了。对于含血清的组织培养基浸提,高于 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的浸提温度可能会对培养基中血清的化学成分和/或稳定性及其他培养基成分产生不利影响。

上述浸提条件基于历史使用史,已用于为医疗器械或材料的风险估计提供潜在危险的测定。可使用模拟临床使用过程中产生可沥滤物或提供对潜在危险的充分测定的其他条件,但应加以说明和论证。

浸提是一个复杂的过程,受一些因素如时间、温度、表面积与体积比、浸提介质以及材料的相平衡影响。对于特定产品,其他因素也能产生影响。如采用加严浸提,宜慎重考虑较高温度或其他条件对浸提动力学及浸提介质特性的影响。

浸提过程中材料的相平衡控制当前无定形相与晶体相的相对量。对于无定形相,玻璃化转变温度(T_g)决定了聚合物链的迁移率和相中的扩散速率。通常,在高于 T_g 的温度下,与低于 T_g 的温度相比,扩散速率要高得多。扩散速率在结晶相中最低。浸提条件不宜改变材料的相平衡。相变能影响可浸提物的数量和类型。

例如,当提高温度时存在两种可能:

- 温度升高的能量可能导致聚合物的交联和/或聚合作用增强,由此减少可从聚合物迁移出的游离单体的量;
- 温度升高可能产生降解产物,在使用条件下,这些产物通常不会出现在最终医疗器械中。

10.3.2 对于预期在使用条件下溶解或吸收的材料,10.3 中描述的浸提条件的选择可能需要考虑器械的组成材料的热性质(例如聚合物的 T_g)以及相关的临床使用条件。对于这些材料,基于 10.3 制备的浸提液的渗透压或 pH 可能会发生变化,并且可能不适用于待测的试验系统。在生物相容性试验之前对浸提液进行的任何调整均宜经过论证。

注:有关用于测试可吸收医疗器械的样品制备的更多信息,见 ISO 10993-3、ISO 10993-6、ISO 10993-13、ISO 10993-14、ISO 10993-15、ISO 10993-18 和 ISO/TS 37137-1。

若可能,用适宜的浸提介质和浸提时间/温度条件进行浸提以模拟加严接触。经论证,采用本文件推荐的浸提介质和条件完全溶解可能是适宜的。但是,宜注意因为器械的完全溶解会给随后的生物学试验带来挑战(例如,如果黏度增加,则难以用试验浸提液原液接触动物;渗透压升高或 pH 变化时,难以解释基于细胞的体外试验的不合格数据)。有关在这些试验条件下无法评价的潜在中间降解物的化学表征和危险评估,见 ISO 10993-17 和 ISO 10993-18。

10.3.3 能用标准表面积确定所需的浸提介质的体积。标准表面积包括样品所有与组织接触的表面的总面积,并且忽略难以确定的不规则面积。当由于样品外形不能确定其表面积时,应使用质量/浸提液体积。见表 1。

如果能模拟临床使用过程的条件或提供对潜在危险的测定,则能使用其他表面积/体积浸提比例,例如与多孔材料评价相关的浸提。(ISO/TS 10993-19 描述了多孔材料形态表征的试验。)

除非有其他不适用性(见 10.3.4),浸提之前可将材料切成小块,以使材料浸没在浸提介质中。例

如,对于聚合物,约 10 mm×50 mm 或 5 mm×25 mm 小块是适宜的。

表 1 标准表面积和浸提液体积

厚度 ^a mm	浸提比例 (表面积或质量/体积)±10%	材料形态举例
<0.5	6 cm ² /mL	膜、薄片、管壁
0.5~1.0	3 cm ² /mL	管壁、厚片、小型模制件
>1.0	3 cm ² /mL	大型模制件
不规则形状固体器械	0.2 g/mL	粉剂、球体、泡沫、非吸收性模制件、多孔高密度材料
不规则形状多孔器械 (低密度材料)	0.1 g/mL	薄膜、织物
注:虽然目前没有可用于测试对溶剂有吸收的聚合物材料(例如吸收剂和水胶体)的标准化方法,但建议的方案如下: ——测定每 0.1 g 或 1.0 cm ² 的材料吸收浸提介质的体积; ——然后,在进行材料浸提时,对浸提混合物按每 0.1 g 或 1.0 cm ² 额外加入该浸提介质的吸收体积。		
^a 如果医疗器械包括多个具有不同厚度的与组织接触组件,则浸提比例宜论证。其中一种方法是基于该组件的最薄材料层选择浸提比例。		

10.3.4 对于弹性体、涂层材料、复合材料、多层材料等,由于完整表面与切割表面存在潜在的浸提性能差异,因此应尽量完整地进行浸提。对于一些材料如弹性体和胶乳,经论证,1.25 cm²/mL 的浸提比例可能是适宜的。

10.3.5 浸提时应使用极性和非极性两种介质。某些器械在特定的情况下,仅在一种浸提介质(极性或非极性)中进行浸提可能是适宜的。如果只在一种介质中浸提,则应提供理由。以下是浸提介质的示例。

示例 1: 极性浸提介质:水、生理盐水、无血清培养基。

示例 2: 非极性浸提介质:符合各国药典质量规定的新鲜精制植物油(如棉籽油或芝麻油)。

注 1: 如果经过论证,可能考虑的其他或替代浸提介质有:乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇 400(使用前稀释至生理渗透压)、二甲基亚砜、含血清培养基。

注 2: 如果已知它们对材料或生物学系统的影响,则也可能使用适合于医疗器械的性质和应用或适合于危险识别方法的其他浸提介质(见附录 D)。

注 3: 仅需要单一(极性)浸提液的器械的示例是仅预充盐水的注射器。

细胞毒性试验中首选使用含血清培养基作为浸提介质,因为它具有支持细胞生长以及浸提极性和非极性物质的能力。

10.3.6 浸提宜在持续机械搅动或循环的条件下进行。当认为静态条件或间歇搅动下进行浸提是适宜的,则应对试验方法加以论证、规定并出具报告。宜注意不要损坏样品或容器。

10.3.7 如可能,液体浸提液宜在制备后立即使用,以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。如果浸提液贮存时间超过 24 h(例如在 2℃~8℃ 条件下冷藏),则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

10.3.8 不应调整浸提液的 pH,除非给出理由。

10.3.9 浸提液通常不应采用过滤、离心或其他方法来去除悬浮的粒子。但是,如有必要进行此类处

理,应给出说明并有文件证明。

10.3.10 对于在使用条件下预期不溶解或吸收的材料或医疗器械,用于聚合材料或器械浸提的任何溶剂不应导致聚合物发生溶解。在挥发性溶剂的存在下,聚合材料不应发生软化或变形。选择的溶剂不宜损害(如严重溶胀、微粒产生和降解)医用材料或器械。应除去溶剂(在生物学试验前)至任何残留物均不会对生物学分析有不良影响(如导致蛋白变性或皮肤刺激)的水平。对于在使用条件下预计会溶解或吸收的材料或医疗器械,见 10.3.2、10.3.11 和 C.7。

10.3.11 对于溶液和可溶性材料,用于不溶性材料的标准浸提方法可能不合适。除了表 1 中包含的信息外,还宜考虑下列指南信息。

- a) 在最终的试验液制备中宜考虑试验系统相容性、给入途径以及溶解或降解的程度等因素。如可能,使用适宜的介质和浸提条件来模拟加严接触情况。预试验能够有助于确定适宜的条件。
- b) 如果材料完全溶于与该材料和试验系统相容的某一介质或稀释剂中,则可直接评价该溶液,前提是溶解后的溶液的特性(如 pH、渗透压、溶质浓度)也与该试验系统相容。如果所得溶液包含材料的所有成分,则不需要第二种介质。
- c) 如果材料是一种水溶液并在这种形态下使用,则应直接对其试验而不需要浸提,前提是该溶液的特性与该试验系统相容[见上述 a) 和 b)]。
- d) 经济合作与发展组织(OECD)化学品试验指南或类似的化学品试验标准,能用作确定具体试验方法中试验物质的最大浓度的指南。

10.3.12 当液体按正常使用条件通过器械进行循环(如体外循环器械)时,能采用重复循环浸提。若可能,应加严一个或多个试验条件(如温度、时间、体积、流速)。应在报告中对所选择的浸提方法进行说明。

10.4 原位聚合材料的浸提条件

对于在原位聚合的产品,试验样品应代表预期的临床使用条件,以便提供聚合物固化过程中各反应组分的潜在毒性的信息。如适用,应基于各组分混合后聚合的动力学在不同时间制备试验浸提液,包括在预期的固化时间制备的浸提液。应对固化后材料的试验进行论证。溶剂选择宜有合理的理由,即不可能影响聚合过程和可浸提物的化学性质。

试验方法中使用浸提液来评价在原位固化的材料时,浸提过程应从材料被置于原位固化点开始。

对于直接使用材料的试验方法,例如直接接触或琼脂覆盖法细胞毒性试验、植入、某些遗传毒性试验和直接接触溶血试验,在试验系统中材料应以临床使用状态,并以在原位固化的方式应用。

注:能对固化材料的临床递送系统进行适宜的修改,使其所递送材料的规格或重量与试验相适应。

11 记录

样品和样品制备的记录应包括,但不限于以下内容。

——材料的类型、材料组成(若已知)、材料来源、医疗器械、医疗器械的组成部分或组件(能通过书面描述、绘图、照片或其他全部或部分方法满足这一要求):

- 批号或批次号,如适用;
- 加工、清洁或灭菌处置的说明,如适用;
- 浸提技术,适宜时包括浸提介质、浸提比例、浸提条件、搅动方式,以及任何偏离本文件规定的条件,如浸提液或浸提介质的过滤的记录;还应描述试验浸提液的状态(例如颜色、透明度、是否存在任何颗粒),并在适用时拍照。

——应提供已取样和未取样的医疗器械组件的文件(例如示意图或照片)。

附录 A

(资料性)

试验对照

A.1 表 A.1 列出的材料可满足所选试验的试验对照要求,研究者对选择的适宜性负责。

表 A.1 可用 RM 和对照品的示例

试验	阴性对照 ^a	阳性对照 ^a
植入	PE	PVC-org.Sn
	硅树脂	SPU-ZDEC
	氧化铝	天然乳胶
	不锈钢	—
细胞毒性	PE	PVC-org.Sn
	—	SPU-ZDEC
	—	SPU-ZBEC
	—	天然乳胶
	—	聚氨酯
溶血	HDPE	Y-3
刺激和溶血	—	Y-4
注: RM 和对照品信息只是针对 ISO 10993(所有部分)中那些并不要求特定的 RM 或对照品的试验。		
^a 本表的缩略语是指可从 A.2 和 A.3 指定的来源获得的特定材料。		

A.2 已用于阴性对照或 RM 的材料有:高密度聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(PE)、无二氧化硅的聚二甲基硅氧烷、聚丙烯、氧化铝陶瓷棒、不锈钢和商业纯(cp)钛合金。

A.3 已应用的阳性对照材料有:例如,含有有机锡添加剂的聚氯乙烯(PVC-org.Sn)、含有二乙基二硫代氨基甲酸锌(SPU-ZDEC)的聚氨酯棒或薄膜或二乙基二硫代氨基甲酸盐(SPU-ZDBC)、具有已知刺激性物质的 PVC、某些乳胶配方、锌盐溶液和铜,以及已用于浸提液样品阳性对照的苯酚和水的稀释液。

附录 B

(资料性)

试验样品制备和样品选择的基本原则与规范

用于生物学测定的材料宜代表最终产品的成分和表面特征以及加工过程(见第 7 章)。

塑料和橡胶材料成分的描述文件宜包括树脂、聚合物和添加剂的识别。配方说明宜详细说明材料的追溯史,如热加工信息、是否原始的或再研磨,如果是再研磨,则说明最大允许的再研磨量。

可用同一方法或替代方法再次灭菌的材料宜经多次灭菌处理后进行试验。

例如,一种材料经辐照灭菌并经环氧乙烷再次灭菌,则宜对经过辐照和环氧乙烷灭菌后的最终产品上进行试验。

如有适当的论证能识别出的“最差”作用条件,则可在经受这种的处置条件后试验。

理想的情况下,所有使用从医疗器械上切取的材料或这个医疗器械组件本身作为试验材料,或使用它们制备的浸提液作为试验材料的生物学试验,试验时宜使材料表面与试验系统的生物环境接触。切割表面的一个替代方法是,用与器械制造过程所用的相同过程(挤出、浸泡等)、温度、时间、大气压强、脱模剂和退火、固化、清洗、灭菌等过程加工成微型医疗器械。这有助于评价表面积、表面特性、可沥滤物浓度、材料表面和形状相关的作用。

生物学试验中使用的金属宜取自与制造器械相同的原材料,并用与最终产品制造相同的车、磨、抛、洗、钝化、表面处理和灭菌加工而得。

生物学试验中使用的陶瓷材料宜用与器械生产同批粉料并用与器械制造相同的铸造、熔模铸造、浇铸、烧结、表面抛光和灭菌加工而得。

使用动物组织或其衍生物并用固定剂进行处理的医疗器械,宜在制造商规定的最大和最小允许固定时间下保存后进行测试,以考虑固定剂的不同渗透度。

作为金属材料浸提液应用于试验系统的替代方式,宜考虑检验器械中鉴别出的特定金属盐的各种浓度的溶液,以识别特定金属离子的危险并确定其最高无反应水平。

注:在鉴别器械中的化学物质时,这一原则也适用于有机材料。

对于临床使用中能导致产生体内微粒的植入材料,在设计材料试验时宜考虑材料的浸提条件。试验设计时宜考虑浸提程序的作用,浸提条件是否会产生微粒。

材料总量和表面积宜与试验系统的生物学和物理学要求相适应。在实际操作时,推荐将标准样品量用于特定试验。

本文件请使用者注意 ISO Guide 33 引言中关于 CRM“正确使用”与“错误使用”的论述,该讨论指出了存在的 RM 和标准样品的范围内使用和超范围使用的情况。本文件的使用者也宜注意,在单一实验室研究中使用校准材料评价材料的生物学反应是可接受的。

附录 C

(资料性)

试验样品浸提原则

警示——对含蛋白的医疗器械材料使用本文件的试验方法时,应特别注意以确保浸提程序不会改变所浸提材料的生物学特性。

C.1 进行医疗器械的浸提以提供适合生物学评价试验的试验样品。

当制备器械浸提液时,所用的浸提介质和浸提条件宜既要与最终产品的性质和用途相适应,又要与试验方法的可预见性(如试验目的、原理、敏感性等)相适应。因此理想的浸提条件和试验系统浸提液的应用宜是不仅要反映产品的实际使用条件,还要反映试验的目的和可预测性。

在正常使用条件下液体通过器械进行循环时,如体外循环器械,若有专用标准,宜执行其中所规定的相应的浸提技术。

生物学试验用于识别危险并评估其在加严使用中和/或实际使用中的风险。

C.2 本文件假定可浸提物的量与浸提时间、温度、材料表面积与浸提液体积比,以及浸提介质的属性有关。

C.3 浸提时间宜充分,以使材料的浸提量达到最大。实施中推荐用这些标准的浸提时间和温度条件替代其他未经确认的和非标准条件。

C.4 不同的供试材料能采用不同的浸提温度。浸提不宜使材料发生明显降解,除非该材料在预期使用中是溶解或吸收的(见 10.3.2)。浸提温度依据器械材料的物理-化学特性而定。如,聚合物浸提温度宜选择在 T_g 以下。如果 T_g 低于使用温度,浸提温度宜低于熔化温度。10.3.1 中给出了推荐条件。

以下示例用于说明和解释 10.3.1。

——熔点和软化点低于 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的材料能在低于该熔点的某一标准温度下浸提(如密度很低的聚乙烯)。

——预期水解的材料能在使水解量最小的温度下浸提[如聚酰胺采用 $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提]。

——经过蒸汽灭菌且在贮存期内含有液体的材料和器械,能采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提(如预充液的透析器)。

宜在能使浸提物达到最大量而不使材料降解的温度下浸提材料[例如,经固定的组织能采用 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 浸提,而陶瓷植入物能采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提]。

有关可吸收材料的浸提信息,见 ISO/TS 37137-1。

如果已知可吸收的降解产物会影响试验系统的 pH,则可适当调整浸提液的 pH,以评估 pH 的维持是否会影响试验结果。随附的生物相容性风险评估宜包括调整 pH 的理由、最初浸提液的 pH、最终浸提液的 pH 和 pH 调整过程,以及对与 pH 相关的假设的临床意义的讨论。

注: pH 很少受浸提液稀释的影响,因为用于浸提的(生理)溶液的缓冲能力很低。稀释能有效降低渗透压浓度,但通常需要调整 pH。由于 pH 调整通常会导致较高的渗透压,因此可能在渗透压调整之前进行。

对于聚合物可吸收材料,在体温以上的并接近或高于 T_g 的浸提可导致聚合物特性发生变化(例如降解),这种变化不能代表临床状况,应避免使用。对于可吸收金属,升高的浸提温度可能会引入新的且可能没有代表性的腐蚀机理。因此,对于大多数可吸收的聚合物和金属,10.3.1 中列出的标准浸提温度可能不适用。在评价可吸收器械时,有可能考虑浸提部分降解的材料及其相关的中间降解产物。

C.5 器械表面积与浸提液或溶剂的体积比宜满足下列要求:

——在适宜的剂量范围内获得最大量的可浸提物,以进行生物学试验(即生理限度内的剂量范围);

- 能证实器械用于人体的潜在危害；
- 材料被溶剂浸没。

实际操作中,推荐(按 10.3.3 规定)标准面积和溶剂体积代替器械的特定的参数。有些试验方法要求浓缩浸提液,以提高试验的敏感性。

注:浓缩浸提液能导致诸如环氧乙烷等挥发性物质的丢失。

C.6 选为浸提介质的溶剂宜:

- 适用于特定生物学试验系统;
- 模拟器械临床使用中发生的浸提;
- 浸提最大化。

实际操作中,推荐使用标准极性和非极性溶剂,10.3.5 推荐用这些溶剂代替器械特定的溶剂。

C.5 和 C.6 中所给参数的标准化,使医疗器械的生物学试验所得到的数据能应用于其他方面。如,风险评估和补充标准化数据库。

C.7 对于在体内溶解或吸收的材料:

- 按表 1 给出的条件;
- 按 10.3.1 给出的温度和时间;
- 按 10.3.9 考虑过滤或离心。

C.8 对在原位聚合的产品,尚不能就其特殊需求给出标准的浸提液制备方法。当设计溶剂浸提方法时,宜考虑各组分、聚合时间、预期使用和浸提介质。为试验设计开发相应浸提液制备正确方法时,宜包括推荐聚合动力学的描述。在选择适宜的溶剂浸提样品时,宜考虑未固化组分。

附录 D

(资料性)

聚合物生物学评价的极限浸提

D.1 总则

聚合物中通常含有少量的低分子质量化学物质(LMWCs),如催化剂、加工助剂或其他添加剂、残留单体、低聚物等。聚合物生物学评价中主要关注的毒性反应是在器械使用中从聚合物释放至人体的可沥滤物的毒性。该理念源自 OECD 聚合物工作组针对人体健康考量和豁免聚合物试验的协议。该报告指出了以下 4 个对于判定聚合物健康风险非常重要的参数:

- 聚合物的数均分子质量;
- 低分子质量化学物质的含量;
- 反应性官能团的存在(见参考文献[19]);
- 生物可利用金属的存在。

注: LMWCs 的定义为分子质量不超过 1 000 u 的低分子质量化学物质。

进行聚合物器械的生物学评价时,需要制备试验样品的浸提规范(植入试验、直接接触的血液相容性和直接接触细胞毒性试验除外)。附录 C 中指出了加严浸提适用于危险识别。在聚合物器械,特别是长期使用聚合物器械的危险识别中,使用有机溶剂进行极限浸提是另一可供使用的规范。

本规范原理是基于下列考虑:

- 对于危险识别,推荐尽可能从聚合物器械中获得可浸提物的总量并在每一试验系统中合理应用;
- 一些文献报道表明,当从聚合材料中浸提化学物(邻苯二甲酸盐、4,4'-二氨基二苯甲烷、双酚 A)时,体液(如血清)与有机溶剂(如乙醇和甲醇)的浸提结果相比具有可比性;
- 在聚合物分析领域内,常规使用有机溶剂对聚合物中 LMWCs 进行识别或定量。

D.2 用极限浸提进行聚合物医疗器械的生物试验的考虑要点

聚合物及其中的添加剂的种类很多。因此,没有一种溶剂普遍适用于所有聚合物的极限浸提。例如,在 ISO/TC 194 组织的国际联合比对(round-robin)研究中,选择丙酮-三氯甲烷混合物对橡胶样品进行极限浸提,该研究比较了制备橡胶样品致敏试验的试验浸提液中传统浸提方法和极限浸提程序的能效。但是,这种溶剂混合物通常不适用于所有聚合物材料的极限浸提,因此,建议根据具体情况选择合适的溶剂来极限浸提聚合物医疗器械。

以下是为生物学试验中极限浸提聚合物医疗器械时考虑的要点。

- 为了评价医疗器械的生物相容性,出于危险识别的目的,宜考虑在极性和非极性溶剂中浸提医疗器械。所选的溶剂不宜损害(例如,严重肿胀、微粒的产生和降解)医疗器械。另外,宜为所选的浸提温度提供依据。
- 对于极限浸提,浸提时间不能预先给出规定,但能按以下方式处理。用所选溶剂按固定时间(如 24 h)对样品进行系列浸提,并定期换新鲜的溶剂进行重复浸提至另一固定时间。当第 n 次浸提的残留物水平为首次浸提水平的 1/10 时,有可能认为是完全浸提。重量分析或其他分析方法可能用于确定是否达到极限浸提终点。
- 浸提残留物是通过在极限浸提后蒸发溶剂或其他干燥过程获得的。宜提供数据以证明蒸发或

干燥过程以及随后的复溶步骤(如下所述)不会引起浸提物中挥发物和/或半挥发性化合物的损失。

- 极限浸提后,浸提残留物的复溶是生物学试验样品制备的关键步骤。通常,用于极限浸提的浸提溶剂与用于生物相容性试验的溶剂或介质不同。如果极限浸提是在有机溶剂中进行的,则所获得的聚合物医疗器械/样品的可浸提物/可沥滤物本质上是疏水的。溶剂蒸发后的浸提残留物通常在细胞培养基中具有混溶性问题,并且有可能不完全溶于用于生物相容性测试的溶剂中。因此,这种复溶浸提残留物的试验系统可能接触明显更低量的可浸提物/可沥滤物中。对于这种情况,与存在于加严的生物浸提条件中(见 10.3 和附录 C)的可浸提物/可沥滤物相比,可能通过证明极限浸提(包括样品干燥和复溶)后的最终浸提物剂量具有相同/更多类型和数量的可浸提物/可沥滤物,以证明生物学试验结果是合理的。
- 在某些情况下,为了避免与试验系统不兼容,可能需要稀释复溶的残留溶液。例如,浓度大于 1 %的二甲基亚砜(DMSO)对细胞具有细胞毒性。对于基于细胞的遗传毒性试验,例如,小鼠淋巴瘤测定或体外染色体畸变测定(根据 ISO 10993-3),在细胞接触这种复溶于 DMSO 的残留物溶液之前,需要将 DMSO 中的复溶残留物溶液稀释 100 倍。如果在生物学试验之前进行了复溶残留物的稀释,则需要通过评估提供给试验系统的可浸提物/可沥滤物的量来证明这种稀释的影响是合理的。此外,宜阐述稀释对测试灵敏度的影响。
- 通过残留物复溶制备的最终试验浸提液不宜对生物学试验造成任何干扰。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.1—2022 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理中评价与试验 (ISO 10993-1:2018, IDT)
- [2] ISO Guide 30:2015 Reference materials—Selected terms and definitions
- [3] ISO Guide 31 Reference materials—Contents of certificates, labels and accompanying documentation
- [4] ISO Guide 33 Reference materials—Good practice in using reference materials
- [5] ISO Guide 35 Reference materials—Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability
- [6] ISO 10993 (all parts) Biological evaluation of medical devices
- [7] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [8] ISO 17034 General requirements for the competence of reference material producers
- [9] ISO/TS 37137-1 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Guidance for absorbable implants
- [10] ISO/IEC Guide 99:2007 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [11] 国际理论和应用化学会(IUPAC)分析术语纲要(IUPAC Compendium of Analytical Nomenclature)
- [12] United States Pharmacopeia/National Formulary, <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo
- [13] The Japan Society for Analytical Chemistry Research Committee of Polymer Analysis, Polymer Analysis Handbook, pp. 549-558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-10110-5 C3043)
- [14] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices
- [15] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13
- [16] Memorandum (Jimu-renraku). Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki-Shinsa No.36, 2003.03.19
- [17] OECD Environment Directorate, Chemical group and management committee, Third Meeting of OECD Experts on Polymers (Tokyo, 14-16 April 1993), Chairman's Report
- [18] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337-370, 2008
- [19] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)
- [20] Adams W.P., Robinson J.B., Rohrich R.J., Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, Plast. Reconstr. Surg., 101, 1998, p. 64
- [21] Ash M. and I. Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer, Gover, USA, 1995

(ISBN 0-566-07594-6)

- [22] Braybrook J.H., MacKay G.A., Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, *Polymer International*, 27, 1992, pp. 157-164
- [23] Haishima Y., Hayashi Y., Yagami T., Nakamura A., *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, 58, 2001, pp. 209-215
- [24] Fuchs O., Solvents and Non-solvents for Polymers in *Polymer Handbook* (third edition), edited by Brandrup, J. and Immergut, E.H., VII/379-VII/407, Wiley
- [25] Matsuoka A., Haishima Y., Hasegawa C., Matsuda Y., Tsuchiya T., Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, 86, 2008, pp. 13-22
- [26] Nakamura et al. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 22(3), 2003, pp. 169-185
- [27] Oba T., Tsuji K., Nakamura A., Shintani H., Mizumachi S., Kikuchi H., Kaniwa M.A., Kojima S., Kanohta K., Kawasaki Y., Furuya T., Matsumoto K., Tobe M. *Artificial Organs*, 8(4), 1984, pp. 429-435
- [28] Reid R.C., Sidman K.R., Schwoppe A.D., Till D.E. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 19(4), 1980, pp. 580-587
- [29] Reid R.C., Schwoppe A.D., Sidman K.R., Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids, MIT Industrial Liaison Program Report 1-14-84, Directory of Current Research: 3.04.077
- [30] Shintani H., Nakamura A. *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, 1991, pp. 1275-1286
- [31] Tsuji K., Mizumachi S., Iida K., Oba T. *Kobunshi Ronbunshu*, 34(4), 1977, pp. 287-290
- [32] Uphill P.F., Christopher D.H., Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, *Medical Device Technology*, Nov./Dec. 1990, pp. 24-27
- [33] Vondracek P., Dolezel B., Biostability of Medical Elastomers: A Review, *Biomater.*, 5, 1984, p. 209
- [34] Vogel A., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry: Experimental Techniques* (fifth edition), Chapter 2, Revised by Furniss, B. A. et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准

医疗器械生物学评价

第 12 部分：样品制备与参照材料

GB/T 16886.12—2023/ISO 10993-12:2021

*

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.net.cn

服务热线:400-168-0010

2023 年 11 月第一版

*

书号:155066·1-74233

版权专有 侵权必究



GB/T 16886.12-2023