



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.12—2017/ISO 10993-12:2012
代替 GB/T 16886.12—2005

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 10993-12:2012, IDT)

2017-12-29 发布

2018-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第 2 部分：动物福利要求；
- 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第 4 部分：与血液相互作用试验选择；
- 第 5 部分：体外细胞毒性试验；
- 第 6 部分：植入后局部反应试验；
- 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第 9 部分：潜在降解产物的定性与定量构架；
- 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照材料；
- 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量；
- 第 14 部分：陶瓷降解产物定性与定量；
- 第 15 部分：金属与合金降解产物定性与定量；
- 第 16 部分：降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计；
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第 18 部分：材料化学表征；
- 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。

本部分为 GB/T 16886 的第 12 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB/T 16886.12—2005《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品》。与 GB/T 16886.12—2005 相比主要技术变化如下：

- 将标准名称修改为“医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料”；
- 增加了术语“极限浸提”、“可浸提物”和“可沥滤物”；(见第 3 章)；
- 增加了通用要求(见第 4 章)；
- 修改了浸提条件和方法(见 10.3, 2009 年版的 10.3)；
- 修改了试验样品浸提原则中相关内容(见附录 C, 2009 年版的附录 C)；
- 增加了聚合材料生物学评价的极限浸提(见附录 D)。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-12:2012《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验 (ISO 10993-1:2009, IDT)

GB/T 16886.2—2011 医疗器械生物学评价 第 2 部分：动物福利要求 (ISO 10993-2:2006, IDT)

GB/T 16886.3—2008 医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 (ISO 10993-3:2003, IDT)

GB/T 16886.12—2017/ISO 10993-12:2012

- GB/T 16886.4—2003 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(ISO 10993-4:2002,IDT)
- GB/T 16886.5—2017 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:2009,IDT)
- GB/T 16886.6—1997 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验(ISO 10993-6:1994,IDT)
- GB/T 16886.7—2001 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量(ISO 10993-7:1995,IDT)
- GB/T 16886.9—2017 医疗器械生物学评价 第9部分:潜在降解产物的定性与定量框架(ISO 10993-9:2009,IDT)
- GB/T 16886.10—2017 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(ISO 10993-10:2010,IDT)
- GB/T 16886.11—2011 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:2006,IDT)
- GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照材料(ISO 10993-12:2012,IDT)
- GB/T 16886.13—2017 医疗器械生物学评价 第13部分:聚合物医疗器械降解产物的定性与定量(ISO 10993-13:2010,IDT)
- GB/T 16886.14—2003 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量(ISO 10993-14:2001,IDT)
- GB/T 16886.15—2003 医疗器械生物学评价 第15部分:金属与合金降解产物的定性与定量(ISO 10993-15:2000,IDT)
- GB/T 16886.16—2013 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(ISO 10993-16:2010,IDT)
- GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的确立(ISO 10993-17:2002,IDT)
- GB/T 16886.18—2011 医疗器械生物学评价 第18部分:材料化学表征(ISO 10993-18:2005)
- GB/T 16886.19—2011 医疗器械生物学评价 第19部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征(ISO 10993-19:2006)

YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007,IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(TC 428)归口。

本部分起草单位:国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人:侯丽、孙立魁、刘成虎。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB/T 16886.12—2005。

引 言

GB/T 16886 的本部分规定了医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料的选择指南。样品制备方法应考虑到生物学评价方法和被评价的材料。各生物学试验方法均需要规定材料的选择、浸提溶剂和条件。

本部分是在现行的各国家和国际规范、规程和标准的基础上制定的,将定期复审并修订。

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

GB/T 16886 的本部分规定了医疗器械在按照 GB/T 16886 其他部分规定的生物学系统进行试验时，所要遵循的样品制备和参照材料的选择要求，并给出了程序指南。

- 本部分具体提出了：
- 试验样品选择；
 - 从器械上选取有代表性的部分；
 - 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。

本部分不适用于活体细胞，但可适用于含活细胞的组合产品中的材料或器械组分。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO 10993(所有部分) 医疗器械生物学评价(Biological evaluation of medical devices)

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)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

加速浸提 accelerated extraction

使用缩短物质向介质中沥滤的时间，但不会导致被浸提物质发生化学变化的条件下测定器械或材料中可沥滤或可浸提物质的浸提。

示例：加速浸提的条件有提高温度、搅动、改变浸提介质等。

3.2

空白 blank

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

注：空白的目的是为了评价浸提容器、浸提介质和浸提过程可能产生的干扰作用。

3.3

标准样品 certified reference material; CRM

附有证书的参照材料，其一种或多种特性值用建立了溯源性的程序确定，使之可溯源到准确复现的表示该特性值的测量单位，每一种出证的特性值都附有给定置信水平的不确定度。

GB/T 16886.12—2017/ISO 10993-12:2012

[ISO 导则 30:1992,定义 2.2]

3.4

加严浸提 exaggerated extraction

任何预期会导致化学成分释放量大于模拟使用条件下释放量的浸提。

注：确保加严浸提不会导致材料的化学变化。

3.5

极限浸提 exhaustive extraction

随后的浸提至浸提液中的可浸提物质的量小于第一次浸提液中 10%检出量的浸提。

注：对残留量完全回收是不可能的，所以用以上极限浸提法的定义。另可参见附录 C。

3.6

试验对照 experimental control

具有适当反应特性的物质，常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。

3.7

浸提液 extract

由试验样品或对照样品浸提而得的液体。

3.8

可浸提物 extractables

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。

3.9

均一性 homogeneous

表明某一材料具有相同结构或成分且它与某一生物学终点相关、持续产生或不产生某一特定生物学反应的属性。

注：不管被浸提试验样品的材料是何批次，如果某一参照材料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，则可被认为具有均一性。

3.10

可沥滤物 leachables

某一医疗器械或材料在临床使用过程中能释放出的物质。

3.11

阴性对照 negative control

经充分表征的材料和/或物质。该材料和/或物质当用某一规定程序试验时，证实该试验程序对于在试验系统中得出具有重复性的、适当阴性、无反应或最小应答是适宜的。

注：在实际操作中，阴性对照是参照材料但可包括空白、浸提介质/溶剂。

3.12

阳性对照 positive control

经充分表征的材料和/或物质。该材料和/或物质当用某一规定试验方法评价时，证实该试验程序对于在试验系统中得出具有重复性的、适当阳性或反应性应答是适宜的。

3.13

参照材料 reference material; RM

具有充分重现性的一种或多种特性值，并已确定能用于标定器具、评价测量方法或给材料赋值的材料。

注 1：改写 ISO 导则 30:1992,定义 2.1。

注 2: GB/T 16886 本部分中的参照材料是指经充分表征的材料或物质。当按规定程序试验时,能证实试验程序的适宜性,并得出重现性的、预期的反应。这种反应可是阴性反应或是阳性反应。

3.14

模拟使用浸提 simulated-use extraction

符合 GB/T 16886 本部分要求的浸提,通过评价在常规使用某一器械过程中,病人或使用者接受可沥滤物质水平而使用的一种模拟产品使用的浸提。

注: 分析实验室的确认的内容是证实模拟使用浸提是在对预期使用提供最大挑战的条件下进行的。模拟产品使用的方法是,在考虑了器械所接触的组织、接触温度和接触时间,假定为最严的可能接触分类。

3.15

稳定性 stability

(特性值)材料在规定的条件下贮存,能在特定的一段时间保持特定的生物学反应在规定的限度内。

注: 改写 ISO 导则 30:1992,定义 2.7。

3.16

试验样品 test sample

用于生物学或化学试验或评价的医疗器械、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)、或浸提液或部分。

4 通用要求

4.1 如 ISO 14971 中所述,在识别医疗器械相关的危害并估计风险时,由于加工过程的变化或对加工过程控制不充分引起的危害,应在试验设计和样品制备中予以考虑。应特别注意加工过程中的残留物,如微量元素、清洗和消毒剂。

4.2 ISO 10993 中描述了许多不同的生物学试验系统。因此,应参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。

4.3 在生物学评价中,应使用试验对照来确认试验程序和/或进行材料间试验结果比较。应根据生物学试验采用适合于试验的阴性对照、空白和/或阳性对照。

注: 同一类型的对照可适用于不同的试验并可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参见附录 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 参照材料(RMs)

5.1 总则

参照材料由各自的实验室来建立。其化学、物理学和生物学特征由各自的实验室确定。可以用市售商品作参照材料。

注 1: 见 ISO 导则 35。

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

注 2: 使用者希望能得到参照材料或标准样品供应商承诺至少在 5 年内有供应。否则应提供原始 RM 或 CRM 的“公开配方”,即公布源材料和详细的加工过程,以确保参照材料批次间的均一性。

5.2 生物学安全性试验用参照材料的认证

5.2.1 参照材料鉴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和/或实验室之间反应具有再现性。与该材料有关的生物学反应范围应通过实验室试验

GB/T 16886.12—2017/ISO 10993-12:2012

来确定。

注 1: 见 ISO 导则 34。

5.2.2 供应商应对参照材料进行认证。供应商应确定对材料进行化学和物理学表征的程度。使用参照材料的各实验室应识别参照材料所需的生物学表征,以鉴定一种 RM 是否适合于特定试验或程序。市场上可买到的材料可用作 RM,前提是它们经过认证和经过鉴定。

5.2.3 参照材料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 参照材料作为试验对照的应用

6.1 参照材料或标准样品应作为对照材料用于生物学试验,以出现重现性反应(即阳性和/或阴性)来证实试验程序的适宜性。用于这种用途的任何材料在每一生物学试验程序中均应进行表征,以证实材料对试验的适用性。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)的参照材料。

注: 参照材料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的试验操作重复性进行评价。用于比较生物学反应的参照材料最好有一个生物学反应范围,如轻微、中度或重度反应。

6.2 用作试验对照的参照材料应符合制造商和检验实验室所建立的质量保证程序。参照材料和来源、制造厂、等级和类型应予以识别。参照材料应按照第 8 章进行制备。

6.3 参照材料用作试验对照时应是与试验样品相同的材料类别,即聚合物、陶瓷、金属和胶体等。但是,纯化学物可用作机械操作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

7.1 试验应在最终产品、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)、或者以上样品或材料制备的适合的浸提液中进行。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。

7.2 当需要浸提液进行试验时,采用相同的试验样品选择程序。

8 试验样品与参照材料制备

8.1 处置试验样品与参照材料时应谨防污染。来自制造过程的任何残留物应视为器械、器械部件或组件的构成部分。

注: 其他制备指南参见附录 B。

a) 对取自灭过菌的器械的试验样品和参照材料,如对试验程序适用,应采取无菌操作。

b) 试验样品如取自非无菌状态供应但要求用前灭菌的器械,如对试验程序适用,试验样品应按制造厂推荐的灭菌方法灭菌并无菌操作。

c) 如果试验样品在灭菌前清洗,在试验样品选择和处置中应考虑清洗过程和清洗剂的影响。

8.2 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。如果某一试验程序需要无菌试验样品,如细胞毒性试验,应考虑灭菌或再灭菌过程对试验样品和参照材料的影响。

8.3 当试验样品和参照材料需要分割成如 10.3.3 中描述的小片时,应考虑原先没有暴露的表面(如内腔或切面)的影响。用于将医疗器械切割成试验用的有代表性部分的工具应清洁以免污染。

9 器械代表性部分的选择

- 9.1 如器械不能整体用于试验时,应选取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。
- a) 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。
 - b) 与病人接触的器械部件在制造过程如使用了黏合剂、射频密封或溶剂密封,试验样品则应包括粘接和/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或相互作用。
- 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。

10 样品浸提液制备

10.1 总则

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,如危害识别、风险评估和风险评估。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。

注:其他样品浸提指南参见附录 C。

10.2 浸提容器

- 10.2.1 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。
- 10.2.2 为确保浸提容器不干扰试验材料浸提液,浸提容器应为:
- a) 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);
 - b) 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(另见 C.5):

- a) $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ $(72 \pm 2)\text{h}$;
- b) $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(72 \pm 2)\text{h}$;
- c) $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(24 \pm 2)\text{h}$;
- d) $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(1 \pm 0.1)\text{h}$ 。

注:细胞毒性试验中可采用组织培养液中 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 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,浸提时间可少于 24 h,但不少于 4 h(见 ISO 10993-5)。高于 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的浸提温度可能会影响化学稳定性和/或培养基中血清和其他成分的稳定性。

上述浸提条件已被用于对器械或材料中潜在危害的风险评估的测定。可以采用模拟临床使用产生的可沥滤物或对危害潜能提供等效测量的其他条件,但应加以说明和论证。

浸提是一个复杂的过程,受时间、温度、表面积与体积比、浸提介质以及材料的相平衡¹⁾的影响。如采用加速或加严浸提,宜慎重考虑高温或其他条件对浸提动力学及浸提介质一致性的影响。

1) 材料浸提期间的相平衡决定了非结晶相与结晶相的相对存有量。对于非结晶相,玻璃化转变温度(T_g)决定了聚合物链迁移率和相中扩散速率。通常温度高于 T_g 的扩散速率明显要高于温度低于 T_g 的扩散速率。而在结晶相中扩散速率是最低的。浸提条件不宜改变材料相平衡,相变可能会影响浸提物的量和类型。

- 例如,当提高温度时存在两种可能:
- 温度升高的能量可导致聚合物的交联和/或聚合作用增强,由此可减少聚合物迁移出的游离单体总量;
 - 温度升高可产生降解产物,而这些降解产物并非为成品器械在使用条件下的典型检出物。

10.3.2 对于在使用条件下溶解或吸收的材料,按照 10.3.1 中的浸提条件。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。完全溶解可能是适宜的。

10.3.3 可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两面面积的总和,不包括不确定和不规则面积。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。

可以使用其他表面积/体积浸提比例,如对于多孔材料的评价,只要能模拟临床使用条件或测定潜在危害即可。

除非有其他不适用性(见 10.3.4),浸提之前应将材料切成小块,以使材料浸没在浸提介质中。例如,聚合物宜切成约 10 mm×50 mm 或 5 mm×25 mm 的小块。

表 1 标准表面积和浸提液体积

厚度 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
>1.0	1.25 cm ² /mL	弹性密封件
不规则形状固体器械	0.2 g/mL	粉剂、球体、泡沫材料、无吸收性模制件
不规则形状多孔器械(低密度材料)	0.1 g/mL	薄膜、织物
注: 现在尚无测试吸收剂和水胶体的标准化方法,推荐以下方案: ——测定材料浸提介质吸收量(每 0.1 g 或 1.0 cm ² 材料所吸收的量); ——在进行浸提时,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吸收量。		

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。

注: 由于制造过程原因,许多弹性体表面特性可能与一般块状材料的表面特性有所不同。

10.3.5 浸提时应使用极性和非极性两种溶剂。浸提介质示例:

- a) 极性浸提介质:水、生理盐水、无血清培养基;
- b) 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);
- c) 其他浸提介质:乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇 400(稀释至生理渗透压)、二甲基亚砜和含血清培养基。

注 1: 也可使用其他适合于器械的性质和应用或适合于危害识别方法的浸提介质,前提是它们对材料或生物学系统作用是已知的(参见附录 D)。

注 2: 细胞毒性试验中优先使用含血清培养基作为浸提介质,因为含血清培养基能支持细胞生长并具有极性和非极性介质特性。

10.3.6 浸提应在搅动或循环的条件下进行。当认为静态条件适宜时,应对试验方法加以论证、规定并出具报告。

10.3.7 如可能,液体浸提液应在制备后立即使用,以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。浸提液如存放超过 24 h,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,如有必要进行时,应给出说明并形成文件。

10.3.10 识别聚合物器械危害时,应考虑采用极限浸提条件。浸提介质和条件的选择应基于材料的物理化学性质和/或预期可能会浸提出的低分子量化学物质。

10.3.11 对于在使用条件下预期不溶解或吸收的材料或器械,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。聚合材料在挥发性溶剂中只应发生轻微变软(如小于10%的溶解度)。应除去溶剂(在生物测定前),其去除程度应使其不对生物学分析有不良影响(如导致蛋白变性或皮肤刺激)。对于在使用条件下预计会溶解或吸收的材料或器械,见10.3.12。

10.3.12 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。预试验可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液中,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。
- c) 如果材料是一种水溶液并在这种形态下使用,则不需要浸提而直接对其试验,前提是该溶液的特性与该试验系统相容[另见a)和b)],则在试验系统中直接使用该液体。
- d) OECD 化学品试验指南或相似的化学品试验标准可用作确定具体试验方法中试验物质的最大浓度的指南。

10.3.13 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,可采用重复循环浸提。若可能,加严一个或多个试验条件(如温度、时间、体积、流速)。应在报告中所选择的浸提方法进行说明。

10.4 加严试验条件下危害识别和风险评估的浸提条件(相关考虑参见附录D)

10.4.1 在设计和制备试验用样品和制备器械浸提液时,应按照ISO 14971来考虑由于制造过程的改变或制造过程控制不足引起的危害。应特别注意那些制造过程中的残留物,如微量元素、清洁剂和消毒剂。

10.4.2 在使用加严和/或极限浸提的产品试验中如显示的毒性反应符合要求,则不需要再采用模拟使用浸提对器械进行检验。

10.4.3 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,为聚合物固化过程中各反应组分的潜在毒性提供信息。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。

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、以在原位固化的方式应用。

注:可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

样品和样品制备记录应包括,但不仅限于:

- a) 材料的类型,和材料组成(若已知),材料来源、器械、器械的组成部分或组件;
注:可通过书面描述、绘图、照片或其他全部或部分方法满足这一要求。
- b) 批号,如适用;
- c) 加工、清洁或灭菌处置的说明(如适用);
- d) 浸提技术,如可能还应记录浸提介质、浸提比例,浸提条件、搅动方法,以及任何偏离GB/T 16886本部分规定的条件,如浸提液或浸提介质的过滤。

附录 A
(资料性附录)
试验对照

A.1 下列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(见表 A.1)。

表 A.1 可用参照材料和对照品的示例

试 验	阳性对照 ^a	阴性对照 ^a	参照材料 ^a
植入	PVC-org.Sn	PE	
	SPU-ZDEC	硅树脂	
	天然乳胶	氧化铝	
		不锈钢	
细胞毒性	PVC-org.Sn	PE	
	SPU-ZDEC		
	SPU-ZDEC		
	天然乳胶		
	聚氨基甲酸酯		
血液相容性			PVC7506、PUR2541
注:参照材料和对照品信息只是针对 GB/T 16886 中的试验,并不对具体的参照材料或对照品进行要求。			
^a 表中特殊材料的缩写源自 A.2 和 A.3。			

A.2 已用于阴性对照或参照材料的材料有:高密度聚乙烯(PE)²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、低密度聚乙烯(PE)⁶⁾、无二氧化硅的聚二甲基硅氧烷⁷⁾⁸⁾、聚氯乙烯(PVC)⁹⁾、聚醚聚氨酯(PUR)¹⁰⁾、聚丙烯¹¹⁾、氧化铝陶瓷棒、不锈钢和商业纯(cp)钛合金。

- 2) 高密度聚乙烯(阴性对照塑料,RS)可从美国药典中检索到(Rockville,MD 20852,USA)。
- 3) 高密度聚乙烯薄膜可从下列地址获得:RM-C; Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center,729-5 Ochial Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan。
- 4) 高密度聚乙烯薄片可从下列地址获得:RM-D; Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center,729-5 Ochial Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan。
- 5) 高密度聚乙烯棒可从下列地址获得:RM-E; Hatano Research Istitute/Food and Drug Safty Center,729-5 Ochial Hadano,Kanagawa 257-8523 Japan。
- 6) PE 140 管形材料可从下列地址获得:RAUMEDIC AG,Postfach 501,95205 Munchberg,Germany.PE 薄膜可从下列地址获得:Hoechst AG,6230 Frankfurt 80,Germany。
- 7) Biomaterial Program,Device and Technology Branch,National Heart,LungandBlood Institute,NIH Building,7750 Wisconsin Ave.,Bethesda,MD 20892,USA。
- 8) SIK8363 管形材料可从下列地址获得:RAUMEDIC AG,Postfach 501,95205 Munchberg,Germany。
- 9) PVC7056 和 PVC7536 管形材料可从下列地址获得:RAUMEDIC AG,Postfach 501,95205 Munchberg,Germany。PVC-DEHP 和 PVC-TEHTM 薄膜可从下列地址获得:Hoechst AG,6230 Frankfurt 80,Germany。
- 10) PUR2541 管形材料可从下列地址获得:RAUMEDIC AG,Postfach 501,95205 Munchberg,Germany.PU 薄膜可从下列地址获得:Frontline Filmblasning,60003 Norrkoping,Sweden。
- 11) PP146 管形材料可从下列地址获得:RAUMEDIC AG,Postfach 501,95205 Munchberg,Germany.PP 薄膜可从下列地址获得:Hoechst AG,6230 Frankfurt 80,Germany。

A.3 已应用的阳性对照材料有:含有有机锡添加剂的聚氯乙烯(PVC-org.Sn)¹²⁾、含有二乙基二硫代氨基甲酸锌(SPU-ZDEC)¹³⁾¹⁴⁾或二乙基二硫代氨基甲酸盐(SPU-ZDBC)¹⁵⁾的聚氨酯棒¹³⁾或薄膜¹⁴⁾¹⁵⁾、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溶液。

12) 阳性对照参照材料(编号为 499-300-000-000)可从下列地址获得:Portex limited.(与从美国药典上获得的阳性对照 RS 地址相同, Rockville, MD 20852, USA)。

13) 聚亚氨酯棒-ZDEC; RM-F; Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan。

14) 聚亚氨酯膜-ZDEC; RM-A; Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan。

15) 聚亚氨酯膜-ZDBC (SPU-ZDBC); RM-B; Hatano Research Institute/Food and Drug Safty Center, 729-5 ochiai hadano, Kanagawa 257-8523 Japan。

脚注 2)~15)中给出市售对照产品的示例信息。给出该信息是为了方便本部分的使用者,但标准发布机构对该产品不提供担保。

附录 B

(资料性附录)

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 7.1)。

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、是否提纯或再研磨、再研磨时的最大允许研磨规范。

可能用同一方法或其他方法再次灭菌的材料应经多次灭菌处理后进行试验。比如一种材料经辐照灭菌并经环氧乙烷再次灭菌,则宜经过下列过程后再进行试验:

- a) 辐照;
- b) 辐照加环氧乙烷。

如有适当的论证识别出的“最差”作用条件,则可在经受这种的处置条件后试验。

理想的生物学试验是,宜从器械上切取材料、器械组件作为试验材料,或用它们制备的浸提液,试验时宜使材料的表面与试验系统细胞/生物环境接触。另一个可选方法是,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、灭菌等过程加工成小体积样品。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。

供生物学试验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。

供生物学试验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,宜按制造厂提供的使其有不同固定深度的最大和最小允许固定时间,使其固定后进行试验。

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害并了解其最高无反应水平。

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。

对于临床使用中可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,推荐使用特定试验所需的标准样品规格。

本部分提请使用者注意 ISO 导则 33 引言中关于标准样品“正确使用”与“错误使用”的论述,ISO 导则 33 指出了存在的两种参照材料和标准样品的范围内使用和超范围使用情况。本部分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
(资料性附录)
试验样品浸提原则

C.1 可出于下列目的对医疗器械进行浸提：

- 为测定生物系统中可沥滤物质的生物学反应提供适宜的试验样品；
- 证实可沥滤物质的潜在危害(危害识别)；
- 用于进行可沥滤物质人体健康风险评定。

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害并评估其在加严使用中和/或实际使用中的风险。不同的试验目的采用不同的浸提：

- a) 加严和极限浸提适用于危害识别；
- b) 模拟使用浸提适用于人体健康风险评价中得出安全系数；
- c) 极限浸提适用于长期使用的植入性器械的安全性评估,用以估计器械释放给患者的化学物的上限。

C.2 本部分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 另一可供选择的方法是,通过反复浸提后浓缩获取足够的浸提物质。这一过程适用于危害识别目的。

C.5 不同的供试材料可以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。比如,聚合物浸提温度宜选择在玻璃化转变温度以下。如果玻璃化转变温度低于使用温度,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。

- a) 熔点和软化点低于 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的材料可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)；
- b) 预期水解的材料,可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]；
- c) 经过蒸汽灭菌且在贮存期内含有液体的材料和器械,可采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提(如预充液的透析器)；
- d) 只在体温下使用的材料,宜在能使浸提物达到最大量而不使材料降解的温度下进行[如经固定的组织可采用 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 浸提,而陶瓷植入物可采用 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 浸提]；

警示——对含有蛋白的器械材料使用 ISO 10993-12 的试验方法时,宜特别注意要确保浸提程序不会改变材料的生物学特性。

C.6 器械表面积与浸提液或溶剂的体积比宜满足下列要求：

- a) 对于生物学试验(剂量体积在生理学限度内)或化学分析,浸提物质的量在适宜的剂量体积范围内达到最大值；

- b) 能证实器械用于人体的潜在危害；
- c) 材料被溶剂浸没。

实际操作中,推荐(按 10.3.3 规定的)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:浓缩浸提液可能导致诸如环氧乙烷等挥发性物质的丢失。

C.7 选为浸提介质的溶剂宜:

- a) 适用于特定生物学试验系统；
- b) 模拟器械临床使用中发生的浸提；
- c) 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。

注: 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可以应用于其他方面。如,可用于风险评估和补充标准化数据库。

C.8 对于在体内溶解或吸收的材料:

- a) 按表 1 给出的条件；
- b) 按 10.3.1 给出的温度/时间；
- c) 按 10.3.9 考虑过滤或离心。

C.9 尚不能对在原位聚合的产品的浸提液制备提出标准的方法。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。在选择浸提样品的适宜溶剂时,宜考虑未固化组分。

附录 D

(资料性附录)

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量化学物质(LMWCs),如催化剂、加工助剂或其他添加剂^[19]、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(见参考文献[17])。该报告指出了以下四个对于判定聚合物健康风险非常重要的参数:

- a) 聚合物的数均分子量;
- b) 低分子量化学物质的含量;
- c) 反应性官能团的存在(见参考文献[18]);
- d) 生物可利用金属的存在。

注: LMWCs 定义为分子量不超过 1 000 Da 的低分子量化学物质。

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、直接接触血液相容性和直接接触细胞毒性试验除外)。附录 C 中指出加严浸提适用于危害识别。在聚合物器械,特别是长期使用聚合物器械的危害识别中,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:

- 对于危害识别,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,当从聚合物中浸提化学物(邻苯二甲酸盐、4,4'-二氨基二苯甲烷、双酚 A)时,诸如血清等体液与有机溶剂,如乙醇和甲醇的浸提结果具有可比性^{[20][23][25][26]};
- 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 用于从聚合物器械中浸提 LMWCs 的适宜溶剂的选择

聚合物及其中的添加剂的种类很多。因此,不能用一种溶剂对所有聚合物极限浸提。在聚合物分析领域内常规使用的从高分子聚合物碎片中分离 LMWCs 的标准技术有助于选择极限浸提的适宜溶剂。

典型的技术宜是,首先进行分步浸提,选择适宜的有机溶剂,然后再进行交联合聚合物的浸提。所选择的溶剂宜最大限度溶解非极性 LMWCs,但不溶解聚合物本身。宜注意溶剂不能导致材料的化学变化,产生新物质。参考文献[27]和[33]中给出了使用不同溶剂进行分级浸提的更多信息。参考文献[27]、[28]和[33]中给出了适用于极限浸提的溶剂。常见的溶剂有甲醇、乙醇、丙酮、丁酮、氯仿(异丙醇/正己烷)、乙醚、正己烷(从极性到非极性)。

毒性的 LMWCs 一般都是分离系数或 log 辛醇/水系数为 2.0 或更高的脂溶性的化合物,这些化学物质可能不像极性化合物那样容易被浸提。这些 LMWCs 的迁移率显然在其聚合物中受扩散过程的控制,除非在外部有促分离剂。迁移到无穷大体积内的情况等同于极限浸提条件(见参考文献[21]和[22])。以下极性和非极性溶剂可用于在毒理学研究的预试验中溶解多数 LMWCs:甲醇、丙酮、异丙醇/正己烷(50:50)和正己烷。对于高度交联的聚合物,选用能促进聚合物溶胀的溶剂,因为它们有助于更及时地完成实验。

溶剂的挥发性是在选择浸提溶剂时另一个需要考虑的因素。具有高沸点的溶剂是不合适的,因为溶剂从浸提液中蒸发以获取蒸发残渣期间会导致 LMWCs 的分解。

D.3 设计浸提条件时考虑的其他因素

D.3.1 为了测定聚合材料的 LMWCs 残留水平,宜按 D.3.3 中所述进行极限浸提。该浸提也将提供宜用来进行化学表征和进行毒理学试验的每个样品中最大可浸提量(最差情况)。

D.3.2 可在 37 °C 下进行浸提,或为了加速反应在高的温度下进行浸提。然而,提高温度可能会导致化学反应(或分解),产生额外的浸提化合物。另外,如果使用提高的温度,宜选择在浸提试验中聚合物不发生额外固化或交联的温度。

D.3.3 对于极限浸提,浸提时间不能预先给出规定,但可以按以下方式处理。将样品与溶剂接触进行系列时间浸提,并定期换新鲜的溶剂进行重复浸提。当第 n 次浸提的残留物水平为首次浸提水平的 1/10 时,可认为是完全浸提。这种情况可能不会发生,因为高分子量材料的迁移量是极低的。将各残留量水平累积获得累计值,并通过样品/溶剂比例推算出样品水平并最终推算出器械水平。器械中总残留量水平宜用术语“可浸提物百分率”来记录。

D.4 在生物学评价中使用极限浸提获取的残留物

在适宜的溶剂中溶解所获取的残留物,在生物学评价中可用作以下试验的试验样品。

- a) 作为生物学试验中的试验样品,残留物通常为化学混合物。通过将残留物应用于不同生物试验方法,我们可以评价每一生物学终点的潜在危害。按 GB/T 16886 相应部分及其附录(如 ISO 10993-3 和 ISO 10993-10)中描述将残留物应用于试验系统。
- b) 对于化学表征,残留物的化学分析数据为表征材料和/或化学组分提供有用的信息(见 ISO 10993-18)。在与临床已确立材料毒理学具有等同性的基础上,这些信息有时可以得出无需进一步试验的结论。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- [2] ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices—Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- [3] ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices—Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- [4] ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices—Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
- [5] ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials
- [6] ISO Guide 30:1992, Terms and definitions used in connection with reference materials
- [7] ISO Guide 31, Reference materials—Contents of certificates and labels
- [8] ISO Guide 33, Uses of certified reference materials
- [9] ISO Guide 34, General requirements for the competence of reference material producers
- [10] ISO Guide 35, Reference materials—General and statistical principles for certification
- [11] NF S 90-701, Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices, Methods for Extraction, 1988
- [12] BRAYBROOK, J. H. and MACKAY, G. A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing. *Polymer Intermat.*, 27(1992), pp.157-164
- [13] UPHILL, P. F. and CHRISTOPHER, D. H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials; *Medical Device Technology*, Nov./Dec. (1990), pp.24-27
- [14] United States Pharmacopoeia/National Formulary; <88>Biological Reactivity Tests, In Vivo
- [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] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)
- [19] 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)
- [20] 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
- [21] Reid, R. C., Sidman, K. R., Schwabe, A. D., Till, D. E. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 19(4), 1980, pp.580-587
- [22] Reid, R. C., Schwabe, 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
- [23] Tsuji, K., Mizumachi, S., Iida, K., Oba, T. *Kobunshi Ronbunshu*, 34(4), 1977, pp.287-290

- [24] 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
- [25] Shintani, H., Nakamura, A. *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, 1991, pp.1275-1286
- [26] Haishima, Y., Hayashi, Y., Yagami, T., Nakamura, A. *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, 58, 2001, pp.209-215
- [27] 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)
- [28] 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 Interscience, 1989
- [29] Vondracek, P. and Dolezel, B. *Biostability of Medical Elastomers: A Review*, *Biomater.*, 5, 1984, p.209
- [30] 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
- [31] *European Pharmacopoeia 6.0*, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp.337-370, 2008
- [32] 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*
- [33] 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 20
-

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—2017/ISO 10993-12:2012

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址:www.spc.org.cn

服务热线:400-168-0010

2017 年 12 月第一版

*

书号:155066·1-59379

版权专有 侵权必究



GB/T 16886.12-2017