

医疗器械生物相容性试验的国际标准和法规更新

孙妍妍^{1#}, 王涵^{1#}, 陈丹丹^{1*}, 李博^{2*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 中国药科大学药学院, 南京 211198)

摘要 目的: 了解国际医疗器械生物相容性试验的发展方向, 为更好地开展生物相容性评价提供参考。方法: 通过查阅ISO 10993等相关国际标准和法规, 对医疗器械生物学评价的变化要点以及FDA评估指南的相应改变进行总结, 并分别介绍了近年更新的ISO 10993中与材料化学特性、物理性质和刺激试验相关的标准。结果与结论: 国际医疗器械生物相容性标准和法规的更新, 在于通过生物评估指标(如材质、物理/化学特性等)来决定是否进行相关试验, 从而减少实验动物使用量。这对我国医疗器械相关规范性文件的完善提供了参考。

关键词: 医疗器械; 生物相容性; 监管科学; 安全性评估; 风险管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0152-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.005

Update of International Standards and Regulations for Biocompatibility Testing of Medical Devices

Sun Yanyan^{1#}, Wang Han^{1#}, Chen Dandan^{1*}, Li Bo^{2*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To understand the development of international medical device biocompatibility testing and provide references for better biocompatibility evaluation. **Methods:** By consulting international standards and regulations such as ISO 10993, the key changes in the biological evaluation of medical devices and the corresponding changes in FDA evaluation guidelines were summarized. The updated standards in ISO 10993 related to material chemical characterization, physical characterization, and tests for irritation were introduced. **Results and Conclusion:** The update of international medical device biocompatibility standards and regulations aims to determine whether to conduct relevant experiments through biological evaluation indicators (such as material, physical/chemical characterization, etc.), thereby reducing the use of experimental animals. This provides a reference for the improvement of the relevant regulatory documents for medical devices in China.

Keywords: medical devices; biocompatibility; regulatory science; safety assessment; risk management

生物相容性试验主要是用于评估当医疗器械与人体接触时, 其材料组成可能与人体产生的反应和相互作用, 包含毒性、免疫排斥、局部或系统性

反应等^[1]。如果医疗器械具有良好的生物相容性, 则代表医疗器械在临床使用时, 很大程度上能避免患者因其材质(包含该材质的降解物、浸提物或残

作者简介: 孙妍妍 Tel: (010) 53852587; E-mail: sunyanyan0621@163.com

共同第一作者: 王涵 Tel: (010) 53852589; E-mail: wanghan926926@126.com

通信作者: 陈丹丹 Tel: (010) 53852587; E-mail: chendandan0506@126.com

李博 Tel: (025) 83271350; E-mail: libo@cpu.edu.cn

留物)而造成的人体伤害。因此,生物相容性一直是医疗器械安全性评估的基础要素。

国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)针对生物评估所发布的标准ISO 10993,已是全球广泛使用于生物相容性试验的黄金标准^[2]。ISO 10993系列标准共可细分为20多个部分,内容涵盖了不同生物评估指标(Endpoint of Biological Evaluation)的执行方式、样品制备方法,以及特殊性质材料的试验方式等。其中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(ISO 10993 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process, ISO 10993-1)则是这一系列标准的基本原则,为ISO 10993生物相容性评估规划提供了基本架构^[3]。

2009年,ISO 10993-1:2009第四版首次将风险管理流程纳入医疗器械生物评估当中^[4],在历经近十年的时间后,国际标准化组织发布了第五版ISO 10993-1:2018^[3],在这版最新的医疗器械生物相容性评估基本原则中,除了保留关于细胞毒性、致敏、刺激性等生物相容性应考量的重要方面外,还提出了将医疗器械物理及化学信息一并纳入考量的概念。ISO 10993-1:2018的更新不仅影响了美国食品药品监督管理局(US Food & Drug Administration, US FDA)在医疗器械生物相容性评价上的要求^[5],且国际标准化组织近年陆续更新ISO 10993的其他标准,包含材料化学特性^[6]、物理特性^[7]及刺激试验^[8]等,也都与最新版的ISO 10993-1:2018有关。本文将依次说明近年来医疗器械生物相容性评估的国际标准及法规的变化。

1 生物相容性试验的国际标准基本原则的更新

ISO 10993-1:2018^[3]延续前版标准中风险管理的概念,依据医疗器械与人体接触部位(表面接触、外部接入、植入体内)及接触时间(<24小时、24小时~30天、>30天)进行分类,再根据上述分类的风险差异,评估各类型医疗器械可能产生的生物危害(Biological Hazards)、生物风险(Biological Risk)和可接受程度(Acceptability)。与前版标准不同的是,前版标准中依据医疗器械风险不同给予建议的试验项目,而在新版标准中,则是给予建议的生物评估指标。

生物评估指标代表了可通过一系列的评估(如材质、物理或化学特性等),来决定是否需要真正执行该项试验,ISO 10993-1:2018不再将实际试验作为评估医疗器械的生物相容性风险的唯一方法。此外,比较先前标准中的建议试验项目和新版中的生物评估指标,发现在新版中,标准建议的评估更为明确完整,如表1所示。

另外最值得注意的是,新版标准中增加了“物理、化学信息”这项生物评估指标,且不论何类医疗器械,都要将此项指标列为首要必须完成项目,这项更新强调了基于风险管理概念下,充分了解医疗器械和材料的基本物理及化学性质的重要性^[9]。

生物评估报告应由具有特定技术能力的专家规划、执行、记录且负责,客观考量各项物理、化学性质信息,生物评估流程可参考图1。

流程中,在进行医疗器械物理及化学信息评估时,为确保评估的完整性,标准中应包含以下内容:(1)所有直接或间接接触的材料;(2)添加剂、加工过程污染物或残留物(例如环氧乙烷灭菌残留);(3)直接或间接接触医疗器械的包装材料,可能会将化学物质转移至医疗器械,然后又接触到病人或医护人员^[11];(4)溶出物质;(5)降解产物;(6)最终产品的其他组件及其相互作用;(7)最终产品效能与特性;(8)最终产品物理性质(包含但不限于孔隙率、颗粒大小、形状和表面形态等)^[12]。上述内容的评估资料,应包含已发表的文献(临床前及临床试验)、毒理资料及试验报告等。

待完整汇集相关物理及化学资料后,依据医疗器械的实际情形,进行资料及实际使用情况的差距分析。例如所收集的资料可能为材料化学物质本身特性,但医疗器械需评估的为最终产品,因此应考量不同制造过程下的材料性质、使用温度、人体暴露时间和频率等不同因素可能造成的生物危害,以确认物理及化学资料是否完整,后续是否需进一步进行化学分析试验或生物试验。综上所述,若待评估的医疗器械与已上市的医疗器械具有高度等同性或所有物理及化学信息十分充足,在可以完成医疗器械毒理风险评估的情况下,是能够不进行任何试验即完成生物相容性评估的。

表 1 ISO 10993-1 : 2018 医疗器械生物相容性分类表

医疗器械分类			生物评估指标															
人体接触性质		接触时间	物理、化学信息	细胞毒性	致敏反应	刺激或皮内反应	材料介导的致热性 ^a	急性全身毒性 ^d	亚急性毒性 ^d	亚慢性毒性 ^d	慢性毒性 ^d	植入反应 ^{b,c}	血液相容性	遗传毒性 ^e	致癌性 ^e	生殖及发育毒性 ^{d,e}	降解 ^f	
分类	接触部位	A: 短期(24 小时) B: 长期 (> 24 小时 ~30 天) C: 持久 (> 30 天)																
表面接触医疗器械	完好皮肤	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	黏膜	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E		E*	E*			E*						
		C	X	E	E	E		E*	E	E	E*	E*		E				
	破裂或损伤表面	A	X	E	E	E	E*	E*										
		B	X	E	E	E	E*	E*	E*			E*						
		C	X	E	E	E	E*	E*	E	E	E*	E*		E	E*			
外部接入医疗器械	血路, 间接	A	X	E	E	E	E*	E					E					
		B	X	E	E	E	E*	E	E*				E					
		C	X	E	E	E*	E*	E	E	E	E*	E*	E	E	E*			
	组织、骨、牙本质	A	X	E	E	E	E*	E*										
		B	X	E	E	E	E*	E	E				E		E			
		C	X	E	E	E	E*	E	E	E	E*	E		E	E*			
	循环血液	A	X	E	E	E	E*	E						E*	E*			
		B	X	E	E	E	E*	E	E				E	E	E			
		C	X	E	E	E	E*	E	E	E	E*	E	E	E	E	E*		
植入医疗器械	组织、骨	A	X	E	E	E	E*	E*										
		B	X	E	E	E	E*	E	E			E		E				
		C	X	E	E	E	E*	E	E	E	E*	E		E	E*			
	血液	A	X	E	E	E	E*	E					E	E	E*			
		B	X	E	E	E	E*	E	E				E	E	E			
		C	X	E	E	E	E*	E	E	E	E*	E	E	E	E	E*		

注: X. 某一风险评定需要获取的必要信息; E. 风险评定中需要评价的终点; *. 未明确列于ISO 10993-1: 2009 的评估项目; a. 参考ISO 10993-11: 2017, Annex F^[10]; b. 若植入试验中包含了足够的动物量及时间点能说明急性全身毒性、亚急性毒性、亚慢性毒性、慢性毒性, 则各试验并不要求必须单独进行; c. 宜考虑相关的植入部位; d. 若医疗器械中含有已知的致癌性、致突变性、生殖毒性物质时宜在风险评定中考虑该终点; e. 新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的医疗器械(如妊娠妇女), 或器械材料有在生殖器官中存留可能的, 宜进行生殖和发育毒性评价; f. 患者体内的残留的任何有可能降解的医疗器械、医疗器械组件或材料宜提供生物降解信息。

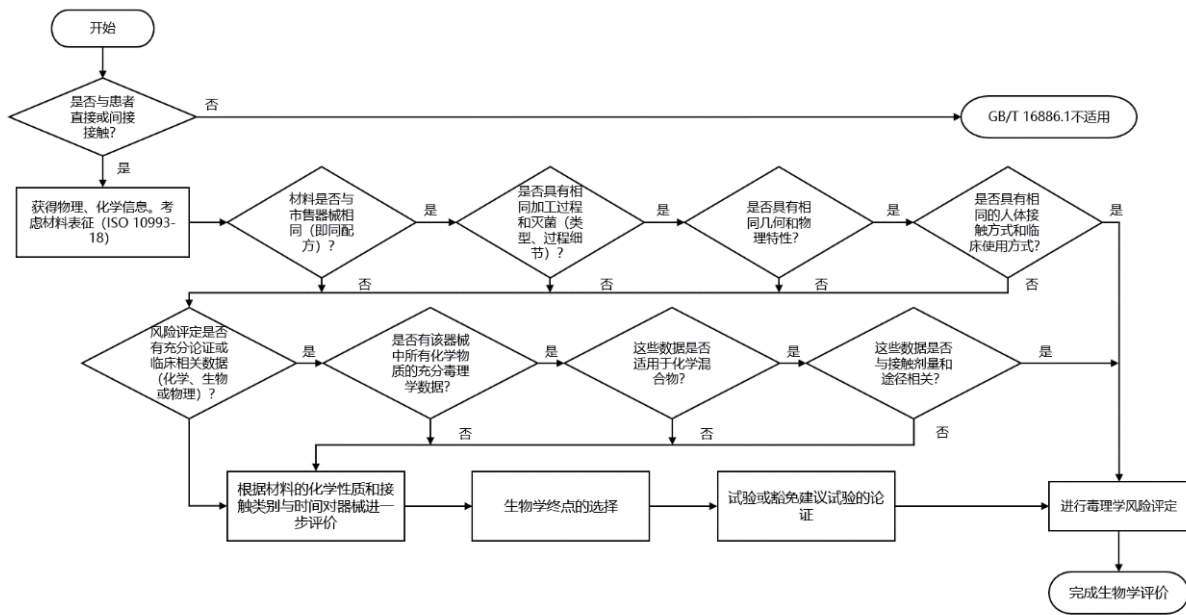


图 1 医疗器械生物学评价的系统方法框图^[13]

ISO 10993-1: 2018最重要的更新, 就是进一步强调医疗器械物理及化学特性在生物评估中的重要性。标准中一再强调在生物评估规划时, 实际试验不一定是必须的, 进行任何生物试验之前, 应先完成医疗器械化学组成及材料特性的评估, 如需要进一步的数据以评估材料中化学物质的生物风险, 应先进行合适的浸提试验, 评估该化学物质在临床上的暴露量, 再以溶出试验中所设定的化学物质的毒理学阈值 (Toxicological Threshold)^[14], 评估是否还需要更进一步的生物试验。即便真的需要进行生物试验, 相较于体内试验, 应优先选择体外试验。对物理及化学特性的评估, 有助于减免不必要的生物相容性试验, 不仅能减少实验动物的使用, 也缩短了实验周期, 降低了成本。

2 US FDA生物相容性评估指南在ISO 10993-1更新后的变化

随着ISO 10993-1的更新, 美国食品药品监督管理局亦于2020年9月公布了新的生物相容性评估指南^[5], 取代了1995年公布的蓝皮书备忘录 G95-1^[15]。指南中同样纳入了ISO 10993-1: 2018中以风险管理流程进行生物评估的方式, 并说明了如何进行医疗器械风险评估、潜在风险辨识、如何由已知信息识别风险、送审文件如何准备与解释等各阶段应注意的事宜。

US FDA虽然同样延续了新版生物相容性试验

标准中风险管理的精神, 以减少动物试验; 但是不同于ISO 10993-1: 2018中一再强调医疗器械物理及化学特性评估的必要性, US FDA在指南中提到, 尽管产品物理及化学信息评估可减免部分生物相容性试验, 但并不要求所有医疗器械申请上市时都要进行。

相比于G95-1, 新指南除纳入风险评估流程外, 还特别针对一般进行生物相容性试验时的考量及化学评估, 提出US FDA评估管理的最新观点。

2.1 一般生物相容性试验考量

2.1.1 使用医疗器械最终产品或具代表性的测试样品进行评估

医疗器械生物相容性试验测试样品, 应选择最终产品 (例如完成灭菌及包装) 进行, 若最终产品无法作为生物相容性试验样品, 可以选择具有代表性的试验样品代替。具代表性试验样品应与测试医疗器械有相同的制造方法, 且灭菌程序相同。此外, 其物理化学特征、表面特性、成分比例等均应与试验医疗器械一致。

2.1.2 原位聚合或可吸收材料的试验

由于原位聚合或可吸收材料在体内的特性会随时间改变, 因此其评估应包含整个聚合或降解过程中的初始、中间及最终产品。此类材料体内试验所需评估时间的长短, 应依据该产品的聚合或降解动力学而定, 若为可吸收材料, 其评估时间应大于

材料不再出现于组织的时间。

2.1.3 医疗器械结构或机械性质改变所产生的生物反应

医疗器械产品在使用期间,可能会因其结构或机械性质改变(Mechanical Failure)而造成生物反应,例如医疗器械的涂层可能会在体内释放出涂层粒子或因为磨损而产生碎屑,这些粒子和碎屑的尺寸、形状或物理化学特性有可能引发不同程度的生物反应^[16]。此外,若有涂层的脱落或成分释出,则可能有新的物质溶出或增加溶出物的量,从而造成生物反应,因此,将此类因素纳入生物相容性评估很重要。

2.1.4 亚微米或纳米材料

随着材料科技的进步,亚微米或纳米材料陆续被开发用于医疗器械^[17-18],US FDA针对此类新兴材料的生物相容性评估新增了相关试验建议。由于亚微米或纳米材料具有独特的性质,例如聚集(Aggregation)、团聚(Agglomeration)^[19]、免疫原性(Immunogenicity)^[20]或毒性^[21],因此在进行生物相容性试验时需要特殊的技术(例如ASTM F1903粒子的生物反应体外试验标准方法、ASTM F1904粒子的生物反应体内试验标准方法),若参照ISO 10993-12医疗器械生物学评价 第12部分-样品制备与参照材料(ISO 10993 Biological Evaluation of Medical Device Part 12-Sample Preparation and Reference Materials, ISO 10993-12)分析其生物相容性时,应说明可容许的极限值。

2.1.5 测试样品浸提试验

US FDA对于测试样品的浸提试验,基本上是采用ISO 10993-12或其他常用标准(如ASTM F619医用塑胶浸提的标准方法)。值得一提的是,2021年国际标准化组织发布新版的ISO 10993-12:2021^[22],其改版主要是为了与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特性(ISO 10993 Biological Evaluation of Medical Device Part 18-Chemical Characterization of Medical Device Materials within a Risk Management Process, ISO 10993-18:2020)相适应,修订了ISO 10993-18:2020中的定义和浸提条件。

当试验医疗器械与人体接触时间超过24小时时,其细胞毒性试验的浸提条件应由

(37 ± 1) °C、24小时,延长至(37 ± 1) °C、72小时。除非能证明试验医疗器械在24小时内化学物质已充分溶出,否则仅浸提24小时不足以充分代表化学物质释出情况。

2.1.6 单一测试样品中包含多个组件或材料

若医疗器械中包含多个与人体接触时间不同的组件(例如植入物和其输送系统),则应分别进行评估,以免稀释潜在毒物成分。若试验医疗器械包含数种材料,其中一项为新材料,该项新材料应单独进行试验,以便更清楚评价其潜在毒性。

2.2 化学评估

若使用医疗器械时,患者有可能接触到有毒物质,则评估安全性时,应包含化学风险(如毒理浓度)和暴露的方式及时间。US FDA提出在6种情形^[5]下,产品需提供额外的化学性质信息。

(1) 该医疗器械含有尚未在美国批准使用于医疗器械的新材质。

(2) 材料配方中或医疗器械制造时使用了新物质(如分散剂、氧化剂、增塑剂等)。

(3) 该医疗器械含有已知毒性物质(如药品)。

(4) 该医疗器械材质会随时间产生变化(如复合性产品、原位可吸收或可降解材料)。

(5) 该医疗器械在生物相容性报告中出现非预期结果。

(6) 需要额外化学性质或毒理信息以支持风险评估。

综合以上有关US FDA生物相容性试验评估指南更新的说明,可见US FDA已在生物相容性试验评估上融入风险管理流程,建议每项医疗器械上市申请均应有生物风险评估说明,并列出了必需提供额外的化学评估的6种情况。

3 材料化学特性评估国际标准

为了与ISO 10993-1:2018协同,国际标准化组织于2020年发布ISO 10993-18:2020^[6]第二版。在第二版中,将化学特性评估纳入风险管理流程,并修订化学特性试验流程,再次强调分析解释的重要性,而试验并非唯一方法。同时,也在试验方式及分析上提出更多参考依据,例如有机浸提物应如何定性及定量、不同材质可用什么方法分析材料特性,以及如何用分析评估阈值(Analytical Evaluation Threshold, AET)^[23]进行化学评估等。

比较这两版国际标准中进行化学特性评估的流程,在前版中,评估完医疗器械化学资料后,是先进行溶出试验,若有毒性疑虑,才使用浸提试验,用较严苛的条件估算临床毒性物质可能的最大暴露量,这与新版中先进行浸提试验再进行溶出试验的顺序,正好相反。这项改变也反映出风险管理的概念,先以较严苛条件评估化学物质释出情况,

若有疑虑,再评估实际情况下是否安全。

为了评估化学性质,在新版标准中,提出了以分析评估阈值(AET)决定浸提出的化学物质是否须进行定性及定量分析。若有一化学层析结果(如图2),高于AET的峰(如峰B),即是须被定性及定量分析的成分。

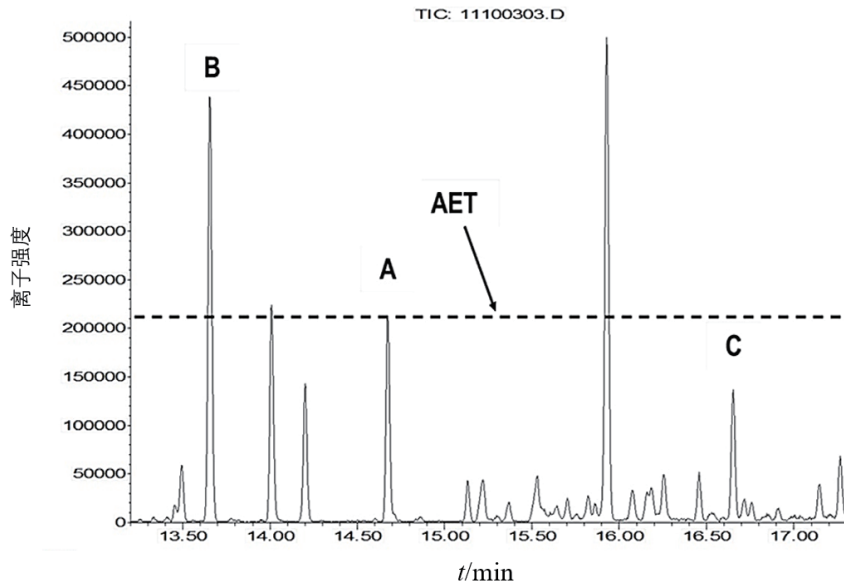


图2 AET用于化学层析分析^[24]

AET的制定根据公式： $AET = DBT \times [A^* / (B^* \times C^*)] / UF$

其中, A*为浸提试验中所用医疗器械数量; B*为浸提液体积(mL); C*为临床正常情况下,每天人体暴露的医疗器械数目; DBT为以毒性剂量为基础的阈值[例如毒理关切阈值(Threshold of Toxicological Concern, TTC)等], DBT会依物质与人体接触的时间不同而有所不同,时间越长,数值越小,因此应咨询毒理专家决定^[25]; UF为不确定因子,是由各试验方法反应因子(Response Factor)数据库经统计分析而得。

由AET的制定过程,不难窥见,一份符合标准的完整化学特性评估报告需要许多领域(例如化学、毒理、统计等)的专家共同合作,方能完成。不仅如此,在第一阶段建立医疗器械资料时,所有使用成分(例如添加剂、分散剂等)、制造过程等均须纳入评估范围,因此试验委托方和执行方亦需有较以往更密切的信息交流。

4 材料物理化学、形态学和表面特性评估国际标准

除了化学性质外,医疗器械的物理性质同样为生物相容性评估最基础的一环。2020年,国际标准化组织发布新版ISO/TS 10993-19:2020 医疗器械生物学评价:材料物理化学、形态学和表面特性表征(ISO/TS 10993-19:2020 Biological Evaluation of Medical Devices Part 19- Physico-chemical, Morphological and Topographical Characterization of Materials, ISO/TS 10993-19:2020)^[7],该标准主要描述如何评估和测量非降解材料的物理化学性能、形态及表面性质(降解性材料另有其他标准参照)。医疗器械物理性质虽对医疗器械生物相容性及临床使用效果影响很大(例如植入物的多孔性、组织工程支架引导细胞生长、表面微米结构影响细胞生长等^[26-27]),但这些物理特性和生物相容性的关联研究仍在发展当中,因此,在这份标准中,列举了一些值得考量的参数(形状、形

态、表面特性、表面化学、表面能、孔洞性、膨胀性、抗磨性、粒径、蛋白质、细胞吸附或排斥力)和方法[比表面积测试(BET)、化学分析电子能谱(ESCA)、红外光谱(IR)、扫描隧道显微镜(STM)、透射电子显微镜(TEM)等^[28]],让制造商可依其适用性进行评估。

5 刺激试验国际标准

2021年1月,国际标准化组织发布了一项新的标准ISO 10993-23:2021医疗器械生物学评价-刺激试验(ISO 10993-23:2021 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 23: Tests for Irritation, ISO 10993-23:2021)^[8]第一版。虽是第一版,但刺激试验却不是生物相容性试验中一项全新的试验,刺激试验是由原ISO 10993-10:2010医疗器械生物学评价:刺激与皮肤致敏试验(ISO 10993-10:2010 Biological Evaluation of Medical Device Part 10-Tests for Irritation and Skin Sensitization, ISO 10993-10:2010)^[29]中独立出来的标准,因此在同年11月,国际标准化组织将原标准删除刺激试验部分后,亦更新了ISO 10993-10:2021的标题为医疗器械的生物学评价:皮肤致敏试验(ISO 10993-10:2021 Biological Evaluation of Medical Device Part 10-Tests for Skin Sensitization, ISO 10993-10:2021)^[30]。

关于刺激性试验,ISO 10993-23:2021提出了逐步渐进方式的五步骤:(1)建立化学特性资料,包含过往依据生物相容性标准进行的试验;(2)进行文献回顾,包含评估材料化学、物理信息和产品组成可能产生生物刺激性的文献;(3)如果适用,可以使用重建人表皮(Reconstructed Human Epidermis, RhE)模型进行体外试验^[31-32];(4)进行动物试验;(5)依据ISO 14155和伦理原则进行临床试验。

6 结语

近年来ISO 10993在生物相容性试验评估方式上的更新,是希望借由过往对于生物相容性科学的了解及进步,以文献资料或以材料物理化学表征、体外试验等方式,在可接受风险范围内对医疗器械进行评估,在维护患者权利的同时,达到减少实验动物使用数量和暴露量的目标。国际上如US FDA也已逐步趋向采用此种做法,在实施时,试验委托方及试验进行方需就物理及化学性质评估,较以往有更密切的合作,由不同领域的专家团队协同,方

能完成完整的评估。目前国际发展新趋势是逐步建立更加明确的医疗器械生物相容性评价标准,在不增加风险的前提下,注重动物福利,并缩短试验周期,降低成本。

参考文献:

- [1] Ghasemi-Mobarakeh L, Kolahreza D, Ramakrishna S, et al. Key Terminology in Biomaterials and Biocompatibility[J]. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2019, 10: 45-50.
- [2] Williams D F. Assessing the Triad of Biocompatibility, Medical Device Functionality and Biological Safety[J]. *Medical Devices & Sensors*, 2020, 4(1): e10150.
- [3] The International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-1: 2018 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process[S]. 2018.
- [4] The International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-1: 2009 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process[S]. 2009.
- [5] FDA Center for Devices and Radiological Health. 2020 Biocompatibility Guidance: Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process"[S]. 2020.
- [6] The International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-18: 2020 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 18: Chemical Characterization of Medical Device Materials within a Risk Management Process[S]. 2020.
- [7] The International Organization for Standardization (ISO). ISO/TS 10993-19: 2020 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 19: Physico-chemical, Morphological and Topographical Characterization of Materials[S]. 2020.
- [8] The International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-23: 2021 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 23: Tests for Irritation[S]. 2021.
- [9] Wang H, Yu H, Tran T N, et al. Chemical Characterization of Leachables in Catheter Device[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(51): 48291-48300.
- [10] The International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-11: 2017 Biological Evaluation of Medical

- Devices—Part 11: Tests for Systemic Toxicity[S]. 2017.
- [11] Cuadros-Rodríguez L, Lazuen-Muros M, Ruiz-Samblas C, et al. Leachables from Plastic Materials in Contact with Drugs. State of the Art and Review of Current Analytical Approaches[J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119332.
- [12] Bernard M, Jubeli E, Pungente M D, et al. Biocompatibility of Polymer-based Biomaterials and Medical Devices—regulations, *in vitro* Screening and Risk-management[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6 (8) : 2025–2053.
- [13] GB/T 16886.1–2022 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[S]. 2022.
- [14] Batke M, Afrapoli F M, Kellner R, et al. Threshold of Toxicological Concern—An Update for Non-Genotoxic Carcinogens[J]. *Frontiers in Toxicology*, 2021, 3: 688321.
- [15] FDA Department of Health and Human Services. "Use of International Standard ISO 10993, Biological Evaluation of Medical Devices—Part1: Evaluation and Testing" G95–1[S]. 1995.
- [16] Kunzmann A, Andersson B, Thurnherr T, et al. Toxicology of Engineered Nanomaterials: Focus on Biocompatibility, Biodistribution and Biodegradation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1810 (3) : 361–373.
- [17] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs[S]. 2008.
- [18] Rivera Gil P, Oberdörster G, Elder A, et al. Correlating Physico-chemical with Toxicological Properties of Nanoparticles: The Present and the Future[J]. *ACS Nano*, 2010, 4 (10) : 5527–5531.
- [19] Setyawati M I, Zhao Z, Ng K W. Transformation of Nanomaterials and Its Implications in Gut Nanotoxicology[J]. *Small*, 2020, 16 (36) : e2001246.
- [20] Ilinskaya A N, Dobrovolskaia M A. Understanding the Immunogenicity and Antigenicity of Nanomaterials: Past, Present and Future[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 299: 70–77.
- [21] Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, et al. Toxicity of Nanomaterials[J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41 (6) : 2323–2343.
- [22] The International Organization for Standardization (ISO) . ISO 10993–12: 2021 Biological Evaluation of Medical Devices—Part 12: Sample Preparation and Reference Materials[S]. 2021.
- [23] Sussman E M, Oktem B, Isayeva I S, et al. Chemical Characterization and Non-targeted Analysis of Medical Device Extracts: A Review of Current Approaches, Gaps, and Emerging Practices[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8 (3) : 939–963.
- [24] Jenke D. Identification, Analysis and Safety Assessment of Leachables and Extractables[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2018, 101: 56–65.
- [25] Kennedy T A, Spinti M J. How Sensitive Does Chemical Characterization of Medical Devices Need to be Calibration of Analytical Evaluation Thresholds with the Carcinogenic Potency Database[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2021, 122: 104899.
- [26] Wei S, Ma J X, Xu L, et al. Biodegradable Materials for Bone Defect Repair[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7 (1) : 54.
- [27] Bandyopadhyay A, Espana F, Balla V K, et al. Influence of Porosity on Mechanical Properties and *in vivo* Response of Ti6Al4V Implants[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6 (4) : 1640–1648.
- [28] Dong A, Yang Z, Wang W. Mixed Catalyst SmMn (2) O (5) /Cu–SAPO34 for NH (3) –Selective Catalytic Oxidation[J]. *ACS Omega*, 2022, 7 (10) : 8633–8639.
- [29] The International Organization for Standardization (ISO) . ISO 10993–10: 2010 Biological Evaluation of Medical Devices—Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization[S]. 2010.
- [30] The International Organization for Standardization (ISO) . ISO 10993–10: 2021 Biological Evaluation of Medical Devices—Part 10: Tests for Skin Sensitization[S]. 2021.
- [31] Pellevoisin C, Videau C, Briotet D, et al. SkinEthic RHE for *in vitro* Evaluation of Skin Irritation of Medical Device Extracts[J]. *Toxicol in Vitro*, 2018, 50: 418–425.
- [32] De Jong W H, Hoffmann S, Lee M, et al. Round Robin Study to Evaluate the Reconstructed Human Epidermis (RhE) Model as an *in vitro* Skin Irritation Test for Detection of Irritant Activity in Medical Device Extracts[J]. *Toxicol in Vitro*, 2018, 50: 439–449.

(收稿日期 2023年7月2日 编辑 王雅雯)