

민원인 안내서 등록번호

안내서-1352-01



의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 금속/세라믹 재료의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인

2024. 4. 8.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 금속/세라믹 원재료의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2024 년 4 월 8 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 유 흥 일 이 광 문 </div>		

이 안내서는 의료기기 허가 심사 진행 시 제출하는 의료기기 생물학적 평가를 위한 비흡수성 금속/세라믹 원재료의 물리·화학적 특성 평가에 대해 민원인이 알기 쉽도록 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 4월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의료기기심사부 정형재활기기과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4017

팩스번호: 043-719-4000

제.개정 이력서

의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 금속/세라믹 원재료의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인(민원인안내서)

[illegible]

목 차

제 1장 개요	1
제 2장 적용범위	2
제 3장 용어설명	3
제 4장 의료기기의 물리·화학적 분석 및 평가	6
제 5장 물리·화학적 특성 분석 보고서의 예시	20
제 6장 관련 문헌	31

1 개 요

본 가이드라인은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시 제2023-80호) 제26조제2항, 제29조제1항제5호라목 또는 의료기기의 생물학적 안전에 국제표준(ISO10993-1:2018, ISO10993-18:2020)에서 요구하는 “생물학적 평가보고서” 중 물리·화학적 특성 분석자료에 관한 자료의 요건, 평가 원리 및 과정 등을 설명하여 국내 제조 의료기기의 생물학적 평가자료 준비에 도움을 주고자 마련하였다.

「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제5호라목

라. 다목에 따른 생물학적 평가보고서는 다음 사항을 모두 포함해야 한다. 이 경우 생물학적 평가보고서에 포함된 시험 자료는 가목에 따른 생물학적 안전에 관한 자료 또는 제9호 가목의 물리·화학적 특성에 관한 자료의 요건에 따른다.

1) 위험관리 기반 생물학적 평가 계획(절차, 적합성 판단기준 및 위험관리계획 등) 및 이에 따른 전반적인 생물학적 안전성에 대한 결론

2) 물리·화학적 특성에 관한 사항

3) 기 허가 받은 의료기기(또는 원재료)와의 비교 평가 사항

4) 독성학적 위험 평가 사항

5) 2)부터 4)까지의 평가 결과에 따른 생물학적 안전성 시험결과

본 가이드라인은 여러 가지 원재료 중 비흡수성 금속 또는 세라믹 재질 의료기기의 물리·화학적 특성 평가 시 활용할 수 있도록 원재료의 특성, 분석장비, 분석방법, 특성 분석자료에 포함되어야 할 사항 등을 예시로 제공하였으며, 관련 국제규격 등을 참고할 수 있도록 하였다.

2 적용범위

본 가이드라인은 비흡수성 금속 또는 세라믹 재질 의료기기의 생물학적 안전에 관한 자료 중 물리·화학적 평가자료를 작성할 수 있도록 ISO 10993-1 : 2018(Biological Evaluation of Medical Devices - part 1 : Evaluation and testing within a risk management process, Annex A(informative), Endpoints to be addressed in a biological risk assessment)에 따라 인체와 비접촉 의료기기를 제외한 모든 유형의 의료기기(직접 및 간접 접촉 의료기기)에 대해 적용한다.

3

용어 설명

- 1) 물질(material) : 의료 기기 또는 그 일부로 사용되는 합성 또는 천연 폴리머, 금속 또는 합금, 세라믹 또는 복합재(생존할 수 없게 된 조직 포함)
- 2) 물질 특성화(material characterization) : 물질의 화학, 구조 및 기타 특성에 대한 기존 정보와 해당하는 경우 이러한 특성의 평가를 용이하게 하기 위해 새로운 데이터를 수집하는 광범위하고 일반적인 프로세스
- 3) 화학적 특성화(chemical characterization) : 정보 수집 또는 정보 생성(예: 문헌 조사 또는 화학 시험)을 통해 수행되는 화학적 정보 획득 과정
- 4) 물리 화학적 정보(physical and chemical information) : 추가 생물학적 또는 물질 특성화 시험이 필요한지 여부를 결정하는 데 사용되는 제형, 제조 공정, 기하학적 및 물리적 특성, 신체 접촉 유형 및 임상 용도에 관한 지식
- 5) 화학적 정보(chemical information) : 의료기기 및/또는 구성 원자재의 구성 설정, 구성 및 생산과 관련된 정성 및 정량 지식(해당되는 경우)을 통해 물질 및 기기에 존재하는 성분의 동일성과 양을 설정한다.
- 6) 생체 적합성(biocompatibility) : 특정 응용 분야에서 적절한 숙주 반응으로 수행할 수 있는 의료 기기 또는 물질의 능력
- 7) 생물학적 위험(biological risk) : 의료기기 또는 물질 상호작용과 관련된 이상 반응의 결과로 발생하는 건강에 대한 위해 가능성과 해당 위해의 심각성의 조합

- 8) 생물학적 안전성(biological safety) : 의도된 사용목적에서 허용할 수 없는 생물학적 위험이 없음
- 9) 구성품(component) : 의료기기의 일부분을 구성하지만 그 자체는 의료기기가 아닌 물품
- 10) 성분(constituent) : 완성된 의료기기 또는 그 구성 물질에 존재하는 화학물질. 성분은 의도적으로 존재하거나(예: 항산화제와 같은 첨가제) 의도하지 않게 존재할 수 있다(예: 불순물 또는 분해물).
- 11) 화학성분(chemical constituent) 재료 제조 공정에 사용되는 합성 또는 천연 물질 및/또는 기본 물질, 첨가제(산화방지제, UV 안정제, 색소 등)를 포함한 의료 기기 첨가제, 염료 등), 가공조제(용제, 윤활제, 소포제 등)
- 12) 데이터 세트(data set) : 의료 기기에 대한 생물학적 반응을 특성화하는 데 필요한 다양한 출처의 물리적 및/또는 화학적 특성, 독성 데이터 등과 같은 정보
- 13) 최종 제품(final product) : 포장 및 해당하는 경우 멸균을 포함하여 "출시 예정" 의료 기기의 모든 제조 공정을 거친 의료 기기 또는 의료 기기 구성 요소
- 14) 기하학(geometry device configuration) : 의료 기기 부품의 장치 구성 모양 및 상대적 배열
- 15) 과장용출(exaggerated extraction) : 임상 사용 조건에서 생성되는 양과 비교하여 더 많은 수 또는 양의 화학 성분이 방출되도록 고안된 용출법
- 16) 완전용출(exhaustive extraction) : 후속 용출 단계에서 용출된 원자재의 양이 초기 용출 단계에서 결정된 중량 분석(또는 다른 방법으로 달성)에 의해

10 % 미만이 될 때까지 실시하는 다단계 용출

- 17) 용출물(extractable) : 실험실 용출 조건 및 용매를 사용하여 의료기기 또는 원자재를 용출할 때 의료기기 또는 구성 원자재에서 방출되는 물질
- 18) 용출 용매(extraction vehicle) : 시험 약품의 용출물 또는 용해물 프로파일을 확립하기 위해 시험 약품을 용출(또는 용해(leaching))하는 데 사용되는 매질 (용액 또는 용매)
- 19) 침출물(leachable) : 임상 사용 중에 의료기기 또는 물질에서 방출되는 물질
- 20) 물질 구성(material composition) : 물질에 포함된 성분(정성)과 원자재 내 각 물질의 양(정량)을 수록한 목록
- 21) 정성분석(qualitative analysis) : 분석물과 대리물(들)의 상대적 반응을 구체적으로 다루거나 고려하지 않고 선택한 대리물(또는 물질)의 반응을 사용하여 분석물의 농도를 추정하는 분석적 접근법
- 22) 정량분석(quantitative analysis) : 표준품을 사용하여 분석물별로 생성한 반응 함수(교정곡선)를 통해서 분석물 농도의 가장 정확한 추정값을 설정하는 분석적 접근법

4 의료기기의 물리·화학적 분석 및 평가

4.1. 개요

우리 처에서 개발한 「위험관리 기반 의료기기 생물학적 평가 가이드라인」(민원인 안내서) ‘[참고 2] 위험관리 기반 생물학적 평가 주요항목 및 참고사항’에서는 물리·화학적 평가 자료에 대하여 아래와 같이 제시하고 있다.

3. 물리적/화학적 정보 기반 독성학적 위험평가

평가 대상 의료기기의 인체 접촉특성, 멸균 방법, 사용목적 등을 고려하여 ISO 10993-1에 따라 위험평가 수행, 시험항목 선정

가. 원재료 특성 분석(material characterization)

- 1) 원재료의 물리적/화학적 정보 - 인체 접촉부위에 사용되는 원재료의 일반정보(원재료명, 분량, 화학식, 구조 및 공급자 정보 등), 원재료 특성화(ISO 10993-18), 물리적 특성화 및 독성정보 등 문헌 정보 이외 체내·외 시험 결과 등
- 2) 원재료의 정성·정량 정보, 제조방법, 원재료 간의 상호작용, 인체 노출 정보, 독성학적 정보, 생물학적 시험정보 등 확인 사항 등 원재료의 독성 영향 식별 정보
- 3) 인체 노출될 수 있는 모든 물질에(예. 침출, 용출, 분해 등) 대한 정성·정량 분석 내용

이러한 물리·화학적 분석자료는 ISO 10993-17의 독성학적 위험사정(Toxicological risk assessment) 및 추가적인 생물학적 시험항목 선정을 위한 중요한 기초자료로서 평가대상 의료기기의 원재료 및 완제품의 특성 및 용도에 잘 맞는 용매와 용출 조건 선정 및 시험 장비, 이론적 근거, 민감도, 특이도 등이 적합하여야 한다. 따라서 아래의

예시에서는 이와 같은 취지를 고려하여 물리·화학적 평가 자료 마련에 도움이 될 수 있도록 상세한 예시와 방법론을 제시하였다.

4.2. 시험목적

인체에 사용되는 의료기기는 다양한 원재료, 부분품들이 복합적으로 구성되어 있으며, 품목별로 용출될 수 있는 물질도 다양함. 따라서 모든 의료기기 완제품 및 원재료에 대한 생물학적 평가는 ISO 14971에 따른 위험관리 과정에서의 생물학적 평가계획을 통해 이루어짐. 구체적으로는 아래의 목적에 따라 화학적 특성화가 수행될 수 있음

- 의료기기를 구성하는 구성요소(component)의 식별
- 의료기기를 구성하는 구성요소별 조성(composition)의 식별 및 정량
- 제조과정에서 발생될 수 있는 미지 물질의 식별 및 정량
(예: 이형제, 첨가제, 공정 오염물, 살균, 멸균 잔여물)
- 의료기기 용출방법(실험실 추출 조건)을 이용한 의료기기로부터 방출될 수 있는 잠재적인 위험물질의 추정, 식별 및 정량
- 임상적 사용 조건하(clinical use condition)에서 방출될 수 있는 잠재적인 위험 물질의 정량
- 분해산물(ISO 10993-13,14,15) 시험용액의 식별 및/또는 정량화

4.3. 시험결과의 활용

- ISO 10993-1(생물학적시험선정) 및 ISO 14971(위험관리)의 근거자료
- 재사용 의료기기의 생물학적시험선정 및 위험관리 근거자료
- 독성학적 위험평가(ISO 10993-17)를 위한 정량적인 기초자료
- 안전성확보 의료기기의 공정변경에 따른 추가 안전성확보 기초자료

추가설명

- 안전성 확보된 일부 의료기기(예. ISO 5832-1:2016 - Implants for

surgery - Metallic materials 규격 적합소재)를 사용하는 경우 독성학적 평가 또는 생물학적평가가 면제될 수가 있다. 하지만 공정을 새롭게 도입하거나, 세척방법 등이 추가 변경되는 경우와 같이 안전한 원자재를 사용하였다 하더라도 화학적 특성화를 통한 추가적인 안전성을 제시하여야 할 필요가 있다.

- 기허가/인증제품과 허가 받고자 하는 제품의 동등성 평가
- 기허가/인증된 의료기기의 변경(제조공정 변경, 제조소 변경, 멸균변경, 원자재 공급처변경, 조성변경 등)의 동등성 평가
- 개발단계의 시제품과 최종제품이 동일 또는 동등하다는 것을 증명하고자 할 때
- 개발단계에서 신소재에 대한 잠재적인 위험성 평가

4.4. 시험 장비

- GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)
- ICP-OES (또는 MS) (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry)
- LC-UV/VIS (Liquid Chromatograph-UV/visible Detector)
- 주사전자현미경 - 에너지 분산형 X선 분광기(SEM-EDS)
- 항온수조
- 전자저울

추가설명

- 화학적 특성화와 물리화학적분석에 사용되는 시험장비는 분석하고자 하는 물질의 종류와 특성에 따라 매우 다양하다. 의료기기를 구성하고 있는 물질을 전부 용해하거나 의료기기로부터 용출 또는 침출되는 물질을 분석하는 경우에 따라 분해능이 다른 시험장비를 사용할 수 있다. 금속재질로만 구성된 의료기기가 하더라도 제조공정 중 또는 보관중에 발생하는 유기물이 존재할 수 있으므로, 의료기기의 용출물 또는 침출물을 분석할 때는 반드시 유기물과 무기원소를 나누어 분석하여야 한다. 유기물의 분석에는 VOC, SVOC 그리고 NVOC를 더 잘 분석할 수 있는 서로 다른 장비를 사용하는 것이 좋다.

- 시험분석장비를 선택할 때, 시험장비로부터 얻은 결과의 신뢰도를 확보하기 위하여 유사물질을 분석한 표준, 문헌등을 참고하는 것이 좋다.

4.5. 분석 대상

▸ 비흡수성 금속 또는 세라믹 재질의 의료기기

추가설명

화학적 특성화는 생물학적 평가 및 독성학적 위험 평가와 관련된 의료기기에 대한 화학적 정보를 얻는 모든 과정이므로, 시험전에 의료기기의 구성, 재료, 이미 보유하고 있는 다양한 정보를 수집하여야 한다. 재료의 공급자로부터 얻을 수 있는 정보는 다음과 같다.

- 의료기기의 품목 및 등급
- 의료기기의 사용목적 및 인체적용부위
- 의료기기의 사용기간
- 의료기기의 구성 및 재료
 - 재료 제조업체 또는 공급업체의 이름
 - 재료명 또는 상품명(예, Silastic®, Dacron®, Tetoron®, Pellethane®, Nylon)
 - CAS 번호 또는 IUPAC/USAN 번호
 - 제품 코드 및 번호(예, 폴리우레탄2393-80AE, 메틸비닐폴리실록산0215)
 - 순도, 불순물 분자량, 분자량 분포, 열 특성, 인장 강도, 경도 등
 - 조성 및 조성비(질량분율%), 구조식, 표준번호 ASTM F136-13)
 - 소재에 적용된 표준(예, KS, ISO, ASTM, REACH)
- 제조공정도
- 가공, 표면처리에 사용한 약품과 세척제
- 멸균공정
- 유사 또는 기허가/인증 의료기기 정보(분석목적이 동등성 비교인 경우)
- 의료기기와 접촉하는 1차 포장재의 정보

4.6. 사용시약

▶ 표준물질(Reference material)

- 무기원소 분석 : ICP-AES, ICP-MS, AAS 표준용액

추가설명

화학적 특성화를 위한 무기원소의 분석에는 ICP-MS, ICP-AES, AAS등이 사용된다. 각 분석기기에는 사용가능한 인증표준물질을 사용하여 분석의 신뢰도를 확보하여야 한다. 각 분석기기 회사에게 제공하는 인증표준물질을 사용하거나 또는 시판되는 인증표준물질(TraceCERT®, Certipur® 등)을 구매하여 사용할 수 있다. 단일 및 다중 성분 인증표준물질은 ISO/IEC 17025와 ISO 17034 지침을 모두 충족하는 것을 이용하여야 한다. 인증표준물질은 NIST의 1차 표준물질에 대해 인증되고 추적 가능한 것이어야 한다.

- 유기물 분석 : GC-MS, GC-FID, LC, LC-MS 참조물질

추가설명

화학적 특성화를 위한 유기물의 분석에는 GC-MS, GC-FID, LC, LC-MS 등이 사용된다. 각 분석기기에는 사용가능한 참조물질(reference substance)을 사용하여 분석의 신뢰도를 확보하여야 한다. 가스 크로마토그래피(GC)에서 참조물질은 미지의 화합물의 식별하고 정량적으로 분석하기 위한 컬럼의 성능확인 또는 반정량 분석의 기준값을 만드는데 사용되기도 한다.

GC분석은 광범위한 유기물의 존재를 파악해야 하므로 인증표준물질 보다는 기준값을 설정하기 위한 참고물질을 사용하는 것이 일반적이다. 시판되는 참고물질의 대다수는 합성을 통해 제작되기 때문에 GC로 분리하기 어려운 이성질체의 위험성이 없다.

보다 정밀한 분석을 위해 의료기기의 제조공정에 투입되는 원부자재, 첨가제, 세척제 등과 같은 대리참고물질(surrogate substance)을 사용할 수 있다.

대리참고물질을 사용한 경우 정당성이 보고서에 기재되어야 한다. 정당성을 확보하기 위하여 대리참고물질을 사용한 반정량분석결과에서 대리참고물질과 추정물질과의 일치도가 분석되어야 한다.

대리참고물질을 사용하여 정량분석을 한 경우, 분석의 종말점(최종분석농도)을 결정하기 위해 사용한 특정 기초데이터(예. retention time 등)를 제공하여야 한다.

- 양이온/음이온 분석 : 이온 분석기(ion chromatography) 참조물질

추가설명

극성용매에서 용출 또는 침출된 의료기기의 추출물내 이온 상태의 물질의 분석에 사용된다. 이온 측정기로 분석가능한 양이온들은 Li^+ (Lithium), NH_4^+ (Ammonium), Na^+ (Sodium), K^+ (Potassium), Ca^{2+} (Calcium), Mg^{2+} (Magnesium)등이 있다. 음이온으로는 PO_4^{3-} , F^- , Cl^- , NO_2^- , Br^- , NO_3^- , SO_4^{2-} 등이 있다. 각 분석기기 회사에게 제공하는 인증표준물질을 사용하거나 또는 시판되는 인증표준물질(TraceCERT®, Certipur® 등)을 구매하여 사용할 수 있다. 단일 및 다중 성분 인증표준물질은 ISO/IEC 17025와 ISO 17034 지침을 모두 충족하는 것을 이용하여야 한다. 인증표준물질은 NIST의 1차 표준물질에 대해 인증되고 추적이 가능한 것이어야 한다.

치과용 임플란트고정체는 금속소재로 구성되고, ICP-OES를 통해 금속이온성 물질의 검출이 가능하므로 별도의 이온분석은 실시하지 않았다.

Product Name	Ions	Produced from
Multi Anion Standard 1 for IC	3 mg/L: F^- 10 mg/L: Cl^- 20 mg/L: Br^- , NO_3^- , SO_4^{2-} 30 mg/L: PO_4^{3-}	NaBr , NaCl , NaF , NaNO_3 , Na_2HPO_3 , Na_2SO_4 in water
Multi Anion Standard 2 for IC	1000 mg/L each: F^- , Cl^- , Br^-	NaF , NaCl , NaBr in water
Multi Anion Standard 3 for IC	1000 mg/L each: NO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}	NaNO_3 , Na_2HPO_3 , Na_2SO_4 in water
Anion Calibration Standard for MARGA (Metrohm Air Monitoring Instrument)	0.25 mg/L each: Br^- , Cl^- , NO_3^- , NO_2^- , SO_4^{2-}	NaBr , NaCl , NaF , NaNO_3 , NaNO_2 , Na_2SO_4 in water
Multi Cation Standard 1 for IC	50 mg/L: Li 200 mg/L: Na , K , Mg 400 mg/L: NH_4^+ 1000 mg/L: Ca	Li_2CO_3 , NaNO_3 , KNO_3 , Mg metal, CaCO_3 , NH_4Cl in $\leq 0.1\%$ HNO_3
Multi Cation Standard 2 for IC	100 mg/L each: Ba , Ca , K , Li , Mg , Mn , Na , NH_4^+ , Sr	NH_4Cl , BaCO_3 , CaCO_3 , Li_2CO_3 , Mg metal, Mn metal, KNO_3 , NaNO_3 , $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ in $\leq 0.1\%$ HNO_3
Cation Calibration Standard for MARGA (Metrohm Air Monitoring Instrument)	0.25 mg/L each: NH_4^+ , Ca , Li , Mg , K , Na	NH_4Cl , CaCO_3 , Li_2CO_3 , Mg metal, KNO_3 , NaNO_3 in $\leq 0.1\%$ HNO_3

▶ 용출용매

- 용매를 선택하는 기준은, 의료기기의 구성물질과 용매와의 반응성이다. ISO 10993-18 표준은 용매의 극성에(polarity) 따라 극성, 반극성 그리고 비극성의 용매를 각각 선택하도록 권고하고 있다.

	Solvent ^a	Polarity index ^[50]	Boiling point (°C) ^b
Polar	Water ^c	10,2	100
	Dimethyl sulfoxide	7,2	189
Semi Polar	Acetonitrile	5,8	82
	Methanol	5,1	65
	Acetone	5,1	56
	Ethanol ^d	4,3	78
	Tetrahydrofuran	4,0	65
	<i>n</i> -Propyl alcohol	4,0	97
	<i>i</i> -Propyl alcohol	3,9	82
	Dichloromethane	3,1	41
Non-Polar	Toluene	2,4	111
	Cyclohexane	0,2	81
	Heptane	0,1 ^e	98
	<i>n</i> -Hexane	0,1	69

추가설명

화학적 특성화에는 용해, 용출, 침출 등 다양한 방법을 사용하여 조성분석, 용출물/침출물 내 유기물 또는 무기원소를 분석하기 때문에 매우 다양한 용매가 사용될 수 있다. 특히, 용매선택에 따라 화학적특정화의 결과가 변동될 수 있으므로 보고서에는 용매를 선택한 이유 및 근거와 같은 정당성을 반드시 기술해야 한다.

“(예시) 치과용 임플란트고정체는 인체내 장기사용되는 삽입형 의료기기이므로, 과장용출이 선택되었고, 무기원소 및 유기물을 추출하기 위하여 극성(3차 증류수), 반극성(메탄올) 그리고 비극성 용매(헥산)가 선택되었다.”

용출과정에서 시험물질의 분해나 팽윤, 용매의 색상변화가 관찰되었다면, 용매 선택이 부적절한 것이다. 이때는 즉시 원인을 찾고 용매를 변경하여야 한다.

모의사용 또는 가속 용출 시에는 의료기기가 인체와 접촉하는 환경이 모사된 용매(혈액모사, 체액모사, 타액모사 등)를 사용하여야 한다. 하지만 혈액, 체액 및 타액모사용액에는 다양한 염화합물을 포함하고 있기 때문에, 분석의 정밀도를 높이기 위하여 대리 인체모방혼합용매를 사용할 수 있다.

시약 : 분석을 위한 용매에는 순도에 따라 HPLC등급, Regent등급, ACS등급이 있다. 고순도 분석을 위해서는 HPLC 등급을 사용하여야 한다.

4.7. 시험방법(비흡수성 금속 분류를 위한 구성시험)

· 의료기기 원자재의 원자재 구성을 설정하기 위한 시험방법

- ① 의료용 비흡수성 금속 세라믹 분류를 위한 구성시험은 ISO 10993-18:2020, Table 5 – Possible test methodologies for assessing the structural

composition of medical device materials 에 따라서 시험을 수행한다.

추가설명

* ISO 10993-18에서, 의료용 비흡수성 금속 세라믹 분류를 위해 가능한 정성적 분석 시험방법의 예를 제시하고 있으며, 분류를 확인할 수 있는 적절한 방법을 선택한다(ISO 10993-18:2020, Table 3).

특징	방법 예	정성적	정량적
잔류 단량체	GC, LC	O	O
표면 구성	FT-IR	O	O
	XPS	O	O
잔류 촉매제, 기폭제	원자 분광법	O	O
	LC	O	O
첨가제, 공정 잔류물, 흔적	GC, LC, IC	O	O
불순물	XRD	O	—
	점화 잔류물	O	O
	X선 형광 분석법	O	O
	GC, LC, IC	O	O
화학적 구조	FT-IR	O	O
	^{13}C 및 ^1H NMR	O	O

4.8. 시험방법(용출물 및 침출물에 대한 시험)

- 의료용 비흡수성 금속 세라믹 재료의 용출물(Extractables) 선별 및 침출물(Leachables) 연구에 사용할 수 있는 시험방법

① 표준 표면적과 용출액의 부피

두께(mm)	추출 비율 (표면적 또는 중량/부피)	재료 형태의 예
<0.5	6 cm ² /mL	필름, 시트, 관벽
0.5에서 1.0	3 cm ² /mL	관벽, 슬라브, 소형 성형품
>1.0	3 cm ² /mL	대형 성형품
>1.0	1.25 cm ² /mL	탄성 중합체 마개
불규칙 형상의 고정 의료기기	0.2 g/mL	분말, 작은 알갱이, 발포 고무, 비흡성 성형품
불규칙 형상의 다공 의료기기 (저밀도 재료)	0.1 g/mL	막, 섬유

추가설명

시험물질과 용매의 비율은 추출조건(용출 및 침출)에 따라 달라진다. 시험물질의 표면적을 이용하는 것과 무게를 이용하는 것은 용출결과에 매우 큰 차이를 만든다. 치과용 임플란트고정체와 같이 인체에 장기삽입되는 의료기기는 [표면적]을 이용한 용출을 선택하여야 한다. 화학적특성화 이후 생물학적안전성 시험이 고려되는 경우, 표면적과 용출액의 비율을 동일하게 설정하는 것이 생물학적안전성시험의 근거자료로 설명하는데 매우 유리하다.

과장용출과 완전용출은 임상에서 사용되는 시간보다는 빨리 용출되지만, 더 높은 온도와 체액(용매)보다 높은 추출력 용매를 사용하는 방법이다. 반대로 모의사용 용출은 인체의 사용환경을 모사하는 방법이므로 그 용출시간도 길어지게 된다. 모의사용 용출시험에서 인체내 온도와 용매를 변경하지 않고, 다른 변수를 변경하여 가속하는 것을 가속용출이라고 하고, 시험물질과 용매의 비율을 변경함으로써 이를 달성할 수 있다.

② 용출조건

온도	시간
(37 ± 1) °C	(72 ± 2) h
(50 ± 2) °C	(72 ± 2) h
(70 ± 2) °C	(24 ± 2) h
(121 ± 12) °C	(1 ± 0.1) h

추가설명

과장용출이나 완전용출은 의료기기가 인체에서 사용되는 조건보다 가혹한 조건을 사용하여 의료기기로 용출될 수 있는 최대 또는 과장된 값을 얻는다. ISO 10993-18 표준에서는 용출조건으로 ISO 10993-12에서 제시하는 온도와 시간 조건을 사용하도록 권고하고 있다. 이 표준에서 제시하는 조건은 온도와 시간의 함수로 가혹조건들이 설정되어 있다. 온도가 높을수록 용질의 용해도는 증가하며, 용출시간이 길수록 용질이 더 많이 추출되기 때문이다. 이 조건을 사용하지 않는 경우가 가능하지만 그 정당성을 기술하여야 한다.

과장용출이나 완전용출을 사용하는 경우, 용출온도가 인체내 온도보다 높아야 하기 때문에 용출은 50°C부터 121°C중 선택하여야 한다. 이때 선택한 용출온도에서 시험물질은 분해, 입자생성, 용출액의 변화가 관찰되어서는 안된다. **[금속 재질로 된 치과용임플란트 상부구조물의 경우에는 50°C부터 121°C] 중 선택**이 가능하다.

FDA와 같은 일부기관에서는, 50°C/72h와 121°C/1h 중 50°C/72h에서의 용출이 더 최악조건이라고 판단되는 경우가 있다. 이는 약 3배의 온도 증가된 효과에 반해 72배 더 긴 시간이 더 큰 추출력이 있다고 생각하기 때문이다.

③ 표면적 측정

- 표면적 측정장비를 이용하거나 제조사로부터 제품의 표면적 정보를 제공 받아, 제품의 두께 조건에 맞는 용출비율을 선정

추가설명

치과용 임플란트고정체와 같이 인체에 장기삽입되는 의료기기는 **[표면적]**을 이용한 용출이 필수적이다. 선택한 치과용임플란트고정체는 나선형 구조로 표면적을 측정하기 위해서는 설계도를 이용하여 이론적 표면적을 구하는 방법과 정밀한 3D 스캐너를 이용하는 방법이 있다.

④ 원재료 전처리 시험방법

- 준비된 적절한 개수의 시료를 마개가 있는 용출 용기에 넣음

추가설명

용매가 휘발성 또는 비등점이 낮은 경우, 용출하는 동안 용매의 휘발을 피할 수 없다. 따라서 용출용기는 비반응성이면서 반드시 마개를 가지고 있어야 한다.

- 용출 용기는 사전에 용출용매(Polar, Non Polar, Semi Polar)들을 사용하여 공시험을 실시하여, 사용여부를 결정함
- 용출비율에 따른 개당 추출용매(Polar, Non Polar, Semi Polar)들을 계산하여 마개가 있는 용출 용기에 넣음
- 항온수조를 이용하여 용출조건 (온도,시간)을 설정, 진탕 추출하여 검액을 준비함

추가설명

용출은 체내에서 사용되는 온도보다 과장되는 조건을 설정되어야 한다. 특히 추출시간이 짧기 때문에 다른 변수(교반속도증가, 용매순환)을 하여 용출하여야 한다.

- 시험물질을 용출용기로 이동할 때 오염에 주의하여야 함

추가설명

용출물 시험에서 시료의 취급 부주의로 인한 분석 오류가 발생할 수 있기 때문에 매우 중요하다. 최종완제품 포장에서 시료를 용출용기로 이동할 때는 직접 용기내로 떨어트리거나, 금속소재인 경우 테프론 재질로 된 집계를 이용할 수 있다. 고무 장갑이나 맨손으로 시료를 집거나 취급할 경우 이로 인한 오염을 피할 수 없다.

- 용출시험이 완료 된 경우, 용출물은 즉시 분석하여야 한다. 용출 후 용출물내 침전이 발생하거나 변화가 발생할 수 있다. 따라서 용출 후 즉시 분석하지 않는 경우에는 용출물의 안전성을 정당화할 수 있는 추가자료를 제공하여야 한다.
- 용출후에는 원심분리, 필터, pH조절과 같은 후 처리를 시행하여서는 안 된다. 만약 특별한 이유로 후처리가 시행되었다면 그 정당성이 반드시 기재되어야 한다.

4.9. 시험방법(용출물에 대한 시험)

· 무기원소의 용출물 시험방법

- 검량선 작성을 위한 표준용액을 제조함
- 장비의 전원을 켜고 Ar 가스를 공급하되 30 psi로 퍼지한 후 60 psi로 상승시킴
- 장비의 peripump에 시료 주입관과 배출관을 카트리지에 연결하고 압력을 고정함
- Computer를 켜고 ICP-OES 장비의 플라즈마를 점화함
- 시료주입관에 표준물질을 주입하여 검량선을 그림
- 검액을 주입하여 무기원소를 정량분석함

추가설명

분석결과와 신뢰도를 확보하기 위하여 시험전에 시험기기, 용매, 용기, 환경조건이 검증되어야 한다. 분석의 신뢰도는 민감도, 특이도, 정확도, 정밀도 그리고 분석 가능한 범위(동적범위)라는 것을 증명하여야 한다.

- 민감도 : 시험전에 무기원소의 분석은 추정물질에 대한 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)를 분석하여야한다. 유기물 분석에서도 표준인증물질이 있거나 제조에 사용된 대리물질이 있는 경우 LOD, LOQ를 구할 수 있다. 분석이 스크리닝 시험인 경우 LOQ값은 계산된 AET값보다 현저하게 낮아야 한다. 반대로 AET값이 LOQ보다 현저하게 낮게 계산되는 경우에는 가장 낮은 LOQ 값을 사용하여 LOQ값보다 높은 모든 수치를 보고서에 기재하여야 한다.
- 특이도 : 스크리닝 분석에서 매우 중요. 여러 성분이 존재하는 용출물내에서 특정물질만을 명확하게 분석할 수 있는 능력이며, 분석기관에서 이를 증명하는 자료를 보유하고 있어야 한다.
- 정확도 : 참값과 유사한 반응을 보이는 능력으로 용매에 표준물질 또는 참고 물질을 Spiked하여 얻은 값과 용출물에 spike한 물질을 분석하여 얻은 농도간 정확도로 나타낸다.
- 정밀도 : 반복분석에의한 변동계수로서, 표준물질또는 용출물을 반복측정하여 얻은 값의 차이를 말한다.
- 동적범위: 다양한 농도에서 측정된 결과의 선형적인 함수관계로서, 표준물질 또는 용출물을 다양한 농도로 얻은 값들의 선형성으로, 분석하고자 하는 대상 물질에서 추출되는 물질의 범위가 측정가능한 범위인지를 알 수 있다.

▸ 유기물질의 용출물 시험방법

- He 가스를 공급시키고, GC의 전원을 켜
- 분석 전에 장비의 정밀한 질량값과 고감도 분석을 위해 PFTBA(Perfluoro tributyl amine)을 이용하여 Tuning 과정을 진행함
- Tuning 과정을 통하여 적당한 감도로 분석될 수 있는지와 질량분석기 내의 진공 상태를 확인함
- 기기분석시 GC-Inlet, Column, Oven, MS Parameter 등 GC-MS Parameter를 Setting함
- 검액을 주입하여 유기물질을 분석함

5

물리·화학적 특성 분석 보고서의 예시

5.1. 요건

「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」(식약처 고시) 제29조제1항제5호 및 제9호에 따라 생물학적 평가를 위한 물리·화학적 특성에 관한 자료는 아래의 요건에 해당하여야 한다.

「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제5호 다목

다. 제26조제2항 단서에 따른 생물학적 평가보고서는 다음 중 어느 하나에 해당하는 자료로서 해당 제품과 모델명이 동일하여야 한다.

- 1) 식약처장이 지정한 의료기기 비임상시험실시기관 또는 의료기기 시험·검사 기관에서 발행한 자료
- 2) 경제협력개발기구(OECD) 회원국에 허가 당시 제출되어 평가된 자료로서 해당 정부 또는 정부가 허가 업무를 위임한 등록기관이 제출받아 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료
- 3) 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 작성한 것으로 해당 기관의 장이 발급하고 그 내용(기관의 시설개요, 주요 설비, 시험자의 연구 경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료
- 4) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 시험성적서 또는 적합함을 입증하는 자료

「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제29조제1항제9호 가목

가. 일반사항

(중략)

- 1) 식약처장이 지정한 시험·검사기관에서 발급한 시험성적서
- 2) 대학 또는 연구기관 등 국내·외의 전문기관에서 시험한 것으로서 해당 전문기관의 장이 발급하고 그 내용(기관의 시험시설 개요, 주요설비, 시험자의 연구경력 등을 포함한다)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 시험성적서 또는 자료
- 3) 「의료기기 제조 및 품질관리기준」 또는 이와 동등 이상의 규격에 따른 제조사의 품질관리시스템 하에서 실시한 물리·화학적 특성에 관한 시험성적서 또는 자료

물리·화학적 특성에 관한 자료로 대학 또는 연구기관 등 국내·외 전문기관에서 발행한 시험성적서를 제출하는 경우에는 시험성적서의 신뢰성을 확보할 수 있는 다음의 자료를 제출하여야 한다.

- 시험성적서에 포함되어야 할 사항

- 1) 시험기관의 명칭 및 주소
- 2) 시험검사 의뢰 업체명, 대표자명 및 주소
- 3) 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호
- 4) 시험검사품에 대한 명칭 및 표시
- 5) 시험접수일자 또는 시험일자
- 6) 시험성적서 발급일자
- 7) 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인
- 8) 시험기준 및 시험방법. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유
- 9) 시험검사결과
- 10) 시험검사품 채취 및 방법에 대한 사항(시험을 위한 별도의 전처리가 필요한 경우에 한함)
- 11) 시험계에 대한 정보, 시험동물의 수량, 성별, 계통, 종, 연령 등(동물, 세포 및 미생물을 이용한 시험인 경우에 한함)
- 12) 시험결과에 영향을 주는 경우 시험 환경요인

- 추가제출자료

- 1) “시험시설개요”에는 전문기관의 명칭, 주소, 인증현황, 검사가능 분야, 연구인력구성, 주요설비 목록 등이 기재되어 있어야 한다.
- 2) “주요설비”에는 시험검사에 사용된 장비명칭, 장비사양, 검교정 기록서 등에 대한 사항이 기재되고 관련 증빙자료를 함께 제출하여야 한다.
- 3) “연구인력구성”에는 시험검사를 실시한 전문기관 담당부서에 속한 연구인력들에 대한 정보가 기재되어야 한다.
- 4) “시험자의 연구경력”에는 시험검사를 실시한 실험자가 해당 검사를 하기에 적합한 전공, 경력 등을 가지고 있는지에 대해 기재를 해야 하며, 해당 전문기관에서 규정한 요건에 적합한 시험자가 시험하였는지에 대한 자료를 제출하여야 한다.

제조사의 품질관리 시스템 하에서 실시한 제품의 물리·화학적 특성에 관한 시험 성적서에는 다음의 내용이 포함되어야 한다.

- 1) 업체명, 대표자명 및 주소
- 2) 시험성적서의 일련번호 및 각 페이지와 전체 페이지 번호
- 3) 시험검사품에 대한 품목명, 모델명, 상품명(해당하는 경우에 한함)
- 4) 시험일자
- 5) 시험성적서 발급일자
- 6) 시험성적서에 대한 책임 있는 자의 서명 또는 직인
- 7) 시험기준 및 시험방법. 단, 규격이 없는 경우 이에 대한 설정 사유
- 8) 시험검사결과
- 9) 시험검사품 채취 및 방법에 대한 사항(시험을 위한 별도의 전처리가 필요한 경우에 한함)
- 10) 시험계에 대한 정보, 시험동물의 수량, 성별, 계통, 종, 연령 등(동물, 세포 및 미생물을 이용한 시험인 경우에 한함)
- 11) 시험 환경요인(시험결과에 영향을 주는 경우에 한함)

5.2. 물리·화학적 평가보고서에 포함되어야 할 사항

비흡수성 금속(티타늄) 재료의 치과용임플란트고정체를 예시로 물리·화학적 평가 보고서에 포함되어야 할 주요사항을 아래와 같이 제시하였다.

▸ 원재료

- 67종의 무기원소 성분검출

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57~71 란타넘족	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89~103 악티늄족															
			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

추가설명

제조사에서 제공한 MSDS, 제조공정도등을 통하여 용출물내 존재가능한 추정 물질을 분석하여야한다. 치과용 임플란트고정체의 소재 공급사로부터 얻은 위험 성분으로는 Al, C, Cr, Co, Fe, Mo, Ta, Tn, Ti, V, Zr, Nb등이 조사되었다.

▶ 제조공정 사용물질

- 기계가공 공정 : 비수용성 윤활제, 수용성 절삭유
- 샌딩 공정 : Blasting beads
- 최종세척 공정 : 세척제

▶ 용출조건 및 용매선정

- 용출용매 : 무기, 유기 분석시 많이 사용되는 대표적 극성의 용매 선정
용매 특성에 따라, 극성용매는 무기분석에 비극성, 반극성 용매는 유기분석에 사용함
- 1) 극성용매 (Polar Solvent) : Distilled water
- 2) 비극성용매 (Non Polar Solvent) : n-Hexane
- 3) 반극성용매 (Semi Polar Solvent) : Methanol
- 용출조건 : 높은 온도의 용출조건 중 용출시간이 중요하므로 용출시간이 가장 긴 용출조건 선정

용매종류	용출비율	용출조건
Polar	3 cm ³ /mL	(50±2)°C, (72±2)h
Non Polar	3 cm ³ /mL	(50±2)°C, (72±2)h
Semi Polar	3 cm ³ /mL	(50±2)°C, (72±2)h

▶ 분석할 유기물질 선정

- 제조 공정시 사용되는 물질의 구성성분을 대상 분석할 유기물질로 선정

공정	사용물질	CAS No.	성분 정보
기계 가공	비수용성	64742-55-8	수소처리된 경질 파라핀 정제유
	윤활제	64742-54-7	수소처리된 중질 파라핀 정제유
	수용성	68425-15-0	di-tert-dodecyl polysulfides
	절삭유	68920-66-1	C16-18 & C18-unsaturated exthoxylated

			alcohols
		66204-44-2	3,3'-methlene bis (5-methoxyoxazolidine)
		10043-35-3	Boric acid
		55406-53-6	3-iodo-2-propynyl butyl carbamate
샌딩	Blasting beads	-	Al ₂ O ₃ , Na ₂ O, Fe ₂ O ₃ , SiO ₂
최종 세척	세척제	10213-79-3	Silicic acid, disodium salt, pentahydrate
		139-89-9	Trisodium N-hydroxyethylethylenediamine triacetate
		61788-47-4	Coconut oil
		68411-30-3	Sodium alkylbenzene sulfonate
		68439-57-6	Sodium C14-16 olefin sulfonate
		68585-34-2	Poly(oxy-1,2-ethanediyl),alpha-sulfo-omega-hydroxy-, C10-16-alkyl ethers, sodium salts
		7732-18-5	Water

▸ 용출물 확인을 위한 분석으로 원재료의 특성 및 분석 목적을 고려하여 수행함

- 1) 무기원소는 유도 결합 플라즈마 분광분석(ICP-OES)을 사용하여 분석
- 2) 유기물질은 가스 크로마토그래피/질량분석(GC-MS)을 사용하여 분석
- 3) 시험물질을 극성, 비극성, 반극성 용매에서 각각 용출한 후 표면의 물리적 평가는 주사전자현미경-에너지 분산형 X선 분광분석(SEM-EDS)을 사용하여 분석

▸ 분석장비

- 1) 유도 결합 플라즈마 분광분석(ICP-OES)

항목	분석조건
RF power	1 500 W
Plasma(collant)flow rate	15 L/min
Nebulizer(carrier) flow rate	0.45 L/min
Auxiliary flow rate	0.2 L/min

- 2) 가스 크로마토그래피/질량분석(GC-MS)

항목	분석조건
Oven	40 °C (5min) - 10 °C/min - 160 °C (0min) - 10 °C/min - 240 °C (15min)
Column	DB-624, 60 m × 250 µm × 1.4 µm
Gas	1.0 mL/min

3) 주사전자현미경-에너지 분산형 X선 분광분석(SEM-EDS)

- Resolution : 3.5nm(25KV, HV mode), 5.0nm(25KV, VP mode)
- Magnification : 15X ~ 30,000X
- Accelerating Voltage : 0.3 ~ 30KV

▸ 무기원소의 용출물 평가

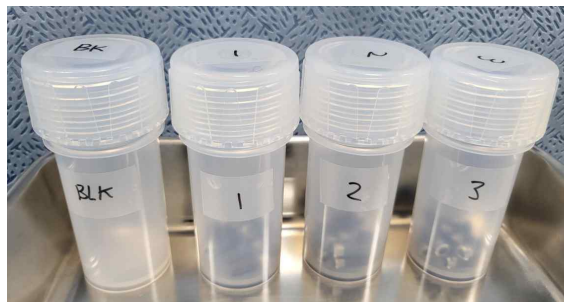
- 용출물의 무기원소 성분은 극성용매(Polar)에서 확인함
: Al외 66개 무기원소
- MIX STD를 사용 시 간섭에 유의하여 적절한 파장을 선택해야 함

▸ 무기원소의 용출물 시험방법

- 준비된 시료 11개를 마개가 있는 플라스틱 튜브에 넣음

	Surface area (cm ²)	Number of sample	Extract liquid volume (mL)	Vehicle
Sample_Blank	-	-	18.4	3 rd distilled water
Sample_1	5.021	11	18.4	
Sample_2	5.021	11	18.4	
Sample_3	5.021	11	18.4	

- 용출비율에 따른 개당 추출용매(Polar)를 플라스틱 튜브에 넣음



- 항온수조를 이용하여 (50±2)°C, (72±2)h, 40 r/m 으로 진탕 추출, 검액을 준비함



Equipment	Extraction ratio (surface area / volume)	Temperature	Period of extraction	RPM
Shaking Incubator	3 m^2 / mL	50 °C	72 h	100

Bottle	Temperature- resistance	Chemical- resistance
Perfluoroalkoxy (PFA)	-270° to 250°C	Excellent

- 검량선 작성을 위한 표준용액을 제조함
- 검액을 주입하여 무기원소를 정량분석함

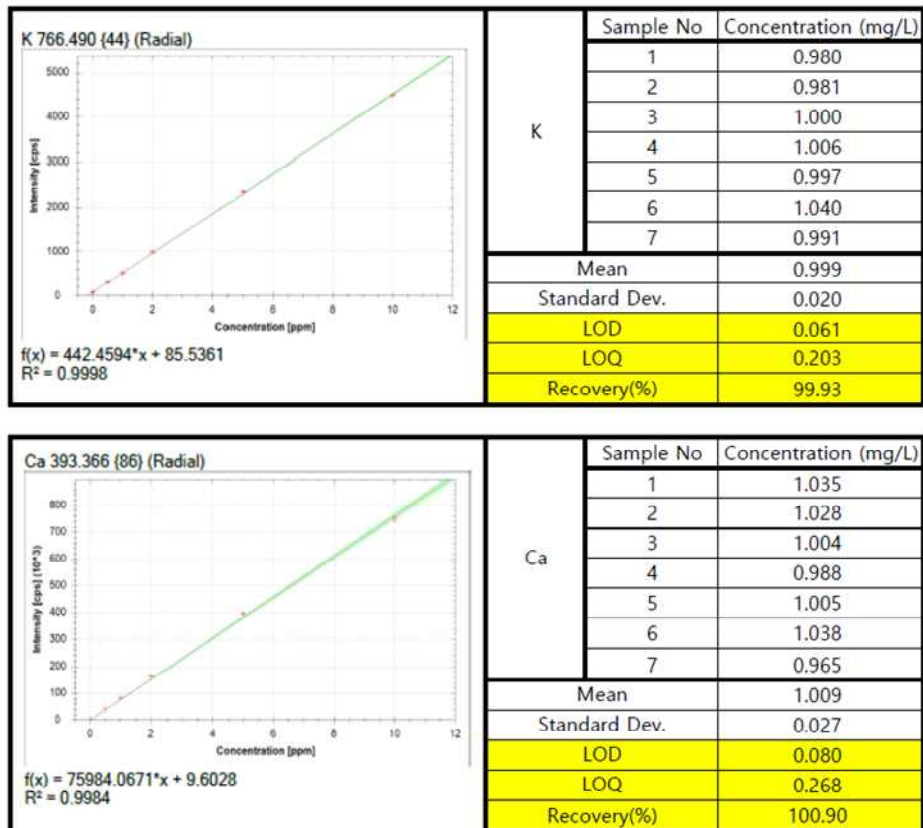


ICP-OES

ICP Parameters	
RF Power	1150 W
Purge Gas Flow	Normal
Auxiliary Gas Flow	0.50 L/min
Coolant Gas Flow	12 L/min
Nebulizer Gas Flow	0.50 L/min
Nebulizer Gas Pressure	200 kPa
Pump Speed	50 rpm
Readings/Replicates	3
Uptake Time	30 s
Wash Time	30 s

▸ 무기원소 결과의 판정

- 검량선에 결과값을 입력하여 무기원소에 대한 정량분석 결과를 확인함



유기물질의 용출물 평가

- 준비된 시료 1개를 마개가 있는 유리 튜브에 넣음

	Srurface area (cm^2)	Number of sample	Extract liquid volume (mL)	vehicle	
Sample_Blank	-	-	1.7	Methanol	Hexan
Sample_1	5.021	1	1.7		
Sample_2	5.021	1	1.7		
Sample_3	5.021	1	1.7		

- 용출물의 유기물질은 반극성용매(Semi Polar), 비극성용매(Non Polar) 용매에서 확인함

유기물질의 용출물 시험방법

- 준비된 시료를 마개가 있는 유리플라스크에 넣음



- 용출비율에 따른 개당 추출용매(Non Polar, Semi Polar)각 유리 플라스크에 넣음
- 항온수조를 이용하여 $(50 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, $(72 \pm 2)\text{h}$, 40 r/m 으로 진탕 추출, 검액을 준비함



Equipment	Extraction ratio (surface area / volume)	Temperature	Period of extraction	RPM
Shaking Incubator	$3\text{ m}^2 / \text{mL}$	50°C	72 h	100

Bottle	Temperature- resistance	Chemical- resistance
borosilicate glass tube	Up to 250°C	Excellent

- $(72 \pm 2)\text{h}$, 용출하고 $50\text{ }\mu\text{L}$ 바이알에 분취후 장비를 이용하여 분석함
- He 가스를 공급시키고, GC의 전원을 켜
- 분석전에 장비의 정밀한 질량값과 고감도 분석을 위해 OFN 을 이용하여 Tuning 과정을 진행함
- Tuning 과정을 통하여 적당한 감도로 분석될 수 있는지와 질량분석기 내 의 진공상태를 확인함
- 기기분석시 GC-Inlet, Column, Oven, MS Parameter 등 GC-MS Parameter를 Setting함
- 검액을 주입하여 유기물질을 분석

▸ 분석임계한계(AET설정)

$$\text{AET} = \frac{\text{DBT} \times \frac{\text{A}}{\text{BC}}}{\text{UF}} = \frac{1.5 \times \frac{1}{1.7 (\text{mL}) \times 1 (\text{개/d})}}{2} = 0.44 \text{ ug/mL}$$

A : 용출에 사용된 임플란트 : 1개
 B : 용출에 사용된 용매의 양 (1.7 mL)
 C : 의료기기의 수 : 1개/일 (1개 치아를 임플란트 했다고 가정)
 DBT : 돌연변이 가능성 불순물로 가정 : TTC 1.5 ug/d (치료기간 120개월)
 UF : GC/MS 분석 : 2

추가설명

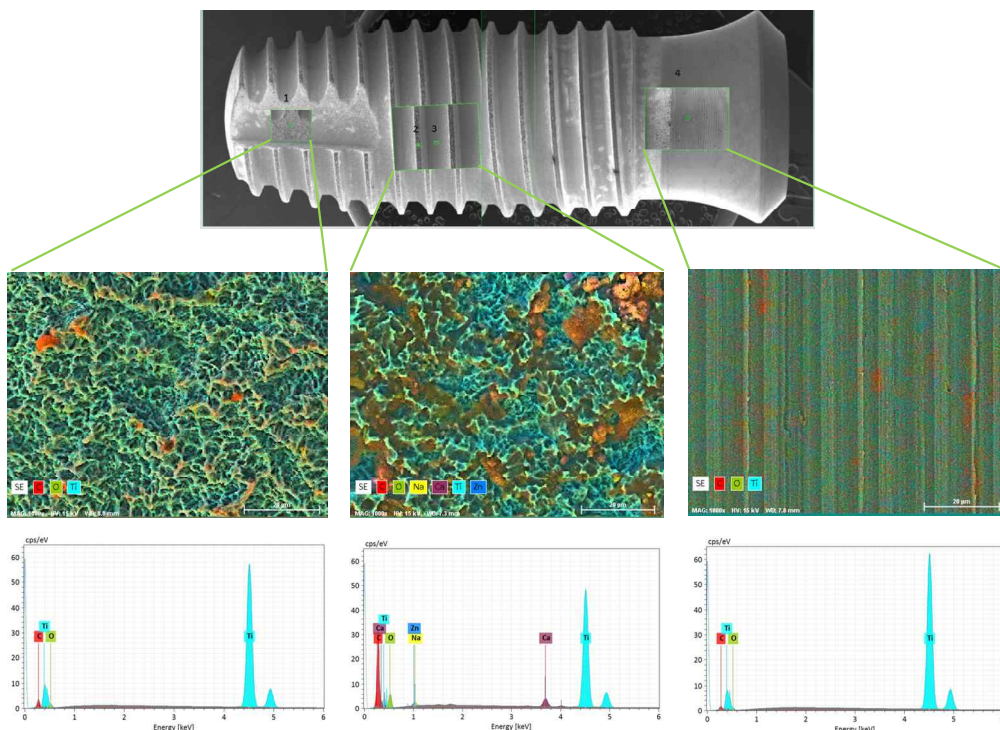
- AET는 용출물내 미지의 유기물의 스크리닝 분석에 사용한다. 금속원소에는 적용되지 않는다. 개별화합물에 대한 식별이 불가능하거나, 미량의 검출된 경우 독성학적역치 (TTC)를 기반으로 하는 AET를 구할 수 있고 AET로 계산된 값 이하의 물질은 화학적 식별여부와 관계없이 보고서에 기재하지 않는다.
- 만약, 의료기기가 TTC 적용이 불가능한 고독성우려물질(cohor of concern constituents)를 포함할 경우, 이에대한 AET 적용이 불가하다.
- AET를 적용하여 정성 분석되는 경우 AET는 LOD보다 크거나 같아야 하고, 정량 분석인 경우 LOQ보가 커야한다. 만약, 정량분석에서 LOQ가 AET보다 큰 경우, LOQ값을 기재하고 분해능이 높은 장비를 이용한 추가 분석을 실시하거나 독성학적평가(TRA)를 실시하여야 한다.

유기물질 결과의 판정

- 측정결과, 용출물에 대한 Total ion Chromatogram이 얻어지면 분석결과를 Library와 비교하여 검출된 물질을 확인함

용출용매에 따른 치과용임플란트고정체 표면 평가

- 치과용임플란트고정체를 용출전 임플란트고정체 표면을 주사전자현미경과 EDAX를 이용하여 평가



▸ 치과용임플란트고정체 표면 결과의 판정

- 치과용임플란트고정체 표면에 조사된 전자빔에 의해 발생한 X선을 측정하여 얻은 임플란트고정체 표면의 화학조성을 확인함

6 관련 문헌

6.1. 국외

- (1) ISO 10993-18 : 2020, Biological evaluation of medical devices - Part 18 : Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
- (2) ISO 10993-1 : 2018, Biological Evaluation of Medical Devices - part 1 : Evaluation and testing within a risk management process
- (3) ISO 10993-17 : 2023, Biological Evaluation of Medical Devices - part 17 : Toxicological risk assessment of medical device constituents

6.2. 국내

- (1) 식품의약품안전처 고시 제2020-12호 (2020.02.25) : 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

의료기기의 생물학적 안전성 평가를 위한 비흡수성 금속/세라믹 재질의 물리·화학적 특성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

발행일 2024년 4월 8일

발행인 박윤주

편집위원장 이정림

편집위원 이광문, 박미선, 유시형, 유흥일, 권윤희, 권유진, 이정연, 박상명, 장민, 제민정, 한유나, 김희선, 박윤민, 박동환

도움주신분 박해대, 엄준호, 김세경

발행처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 정형재활기기과
(TEL : 043-719-4017, FAX : 043-719-4000)

동 가이드라인은 2023년도 식품의약품안전처의 연구개발사업 (비흡수성 금속 세라믹 재질 의료기기의 물리·화학적 평가시험법, 23202미래기181)의 결과를 활용하였습니다.

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자(친족 또는 동거인 포함)등이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

[공직자 부조리 및 공직신고안내]

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고 센터 > 부패·공익신고 상담” 코너

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과.
전화 044-200-7773



“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”