
고분자 재료를 사용한 의료기기의 품목별 용출물 평가 가이드라인

2016. 12

본 가이드라인은 고분자 의료기기 용출물의 평가에 대한 참고할 만한 사항 등을 구체적이고 알기 쉽게 설명한 것으로서 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한 본 가이드라인은 고분자 의료기기 용출물의 평가방법에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술 하고 있는 것으로 대외적으로 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침 등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
의료기기심사부 심혈관기기과

Tel : 043-230-0535
Fax : 043-230-0530

목 차

제 1장 적용범위	1
제 2장 현황	1
1. 용출물 시험	1
2. 개발 필요성	1
3. 국내·외 연구동향	3
제 3장 평가 관련 국내·외 시험규격 및 평가항목	5
1. 국외 규격 현황	5
2. 물리화학적 특성 평가 규격 현황	6
3. 용출물 관련 가이드라인	6
4. 의료기기의 용출물 분석관련 시험법	7
제 4장 의료기기 용출물의 평가 방법	8
제 5장 품목별 용출물 시험(예시)	28
제 6장 참고문헌	48

1

적용 범위

본 가이드라인에 제시된 시험방법은 고분자로 구성된 의료기기에 적용된다. 고분자 의료기기에 대한 용출물을 평가하는데 필요한 공통사항을 제시하고 있으며, 용출물시험 관련 국제 규격 등의 내용 또한 포함하고 있다.

2

현황

1. 용출물 시험

- 의료기기는 다양한 원재료, 부분품이 복합적으로 구성되어 있으며, 완제품으로부터 용출될 수 있는 물질도 의료기기를 구성하고 있는 재질에 따라 다양하다.
- 원재료 또는 완제품으로부터 용출된 물질은 체내에서 위해성을 발생시킬 수 있으므로, 잠재적 위해성을 우선적으로 평가하기 위해서 용출물 시험을 실시한다.

2. 개발 필요성

- ‘의료기기’란 사람이나 동물에게 단독 또는 조합하여 사용되는 기구·기계·장치·재료 또는 이와 유사한 제품으로서 질병의 진단·치료 또는 예방의 목적으로 사용되거나, 구조 또는 기능의 검사·대체 또는 변형의 목적으로 사용되는 제품 등을 말한다.
- ‘의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정’(식품의약품안전처 고시 제2016-132

호)중 제26조제1항제4호바목 ‘물리·화학적 특성에 관한 자료’는 기술문서 등의 심사를 위해서 제출하고 있으며 제29조(첨부자료의 요건)제9호에서 제출해야 할 자료가 기술되어 있다.

- 첨부자료로서 인체에 접촉·삽입되거나 인체에 주입하는 혈액·체액 또는 약물 등에 접촉하는 의료기기의 경우 해당되는 부분에 대한 화학구조, 적외선흡수, 자외선 흡수, 원자흡광도, 용점, 비점, 내구성, 경도, 색조, 용출물, 표면특성 자료를 제출하고 있다.

- 의료기기는 다양한 원재료, 부분품이 복합적으로 구성되어 있으며, 제품으로부터 용출될 수 있는 물질도 다양하다.
 - 이와 관련하여 원재료 또는 완제품으로부터 용출된 특정물질은 인체 내 위해성을 발생시킬 수 있으므로, 잠재적 위해성을 평가하기 위해서 용출물 시험을 시행하고 있다.

3. 국내·외 연구동향

가. 국외 기술개발 현황

- 국외에서는 미국약전(이하 USP) <661> Containers-Plastics중 Physicochemical test, 유럽약전(이하 EP) 3.1 Materials used for the manufacture of containers, 일본약전(이하 JP) Test Methods for Plastic Containers, American Society for Testing and Materials(이하 ASTM) F619-14 Standard Practice for Extraction of Medical Plastics, International Organization for Standardization(이하 ISO)에서는 개별 규격에 용출물에 대한 평가 및 그 기준이 나와 있다.
- ISO에서는 개별제품에 대한 용출물시험이 있으며 인공수정체와 같이 개별규격에 그 시험방법이 기술되어 있는 경우를 제외하고는 ISO 10993-12에 따라서 용출물에 대한 시험조건에 대한 내용 기술되어 있으나 기준치는 없다.

나. 국내 기술개발 현황

- 우리나라에서는 의료기기의 용출물 시험과 관련하여 식약처장이 인정한 원재료 및 완제품에 대한 규격에 적합한 기준 및 시험방법에 따르고 있으며 식약처장이 인정하는 규격이 없는 경우에는 자사의 기준 및 시험방법에 따르고 있다.
- ‘의료기기 기준규격’(식품의약품안전처 고시 제2016-90호)에서 물리·화학적 특성에 관한 기준 및 시험방법을 제시하고 있으며 [별표 1] 70개 품목중 24개 품목에서 용출물 시험과 화학적 시험에 대한 것을 요구하고 있다.

표 1. 의료기기 기준규격 내 용출물시험 및 화학적 시험

순번	품목명	시험항목
1	골시멘트	중금속, 구성성분의 확인 또는 함량시험
2	납착용귀금속합금, 납착용준귀금속합금, 납착용비귀금속합금	구성성분의 함량에 대한 허용오차
3	메탈세라믹용귀금속합금, 메탈세라믹용준귀금속합금, 메탈세라믹용비귀금속합금	구성성분의 함량에 대한 허용오차
4	멸균침	pH, 중금속
5	비멸균침	pH, 중금속
6	비이식형혈관접속용기구	용출물시험
7	수액세트	화학적시험
8	수혈세트	화학적시험
9	열중합형의치상용레진	잔류모노머
10	인공수정체	완전용출, 용해산물
11	자가중합형의치상용레진, 화학중합형의치상용레진	잔류모노머
12	주사기(멸균된 1회용 주사기)	용출물시험
13	주사기(인슐린주입용)	용출물시험
14	멸균주사침	용출물시험
15	치과아말감용합금	화학적 조성
16	치과구조용귀금속합금	화학적 성분
17	치과구조용비귀금속합금 I	화학적 성분
18	치과구조용비귀금속합금 II	화학적 성분
19	치과용수성시멘트	산용해성 비소 및 납 함량
20	치과용수성시멘트(인산아연실리케이트계)	산용해성 비소 및 납 함량
21	카테터안내선	용출물시험
22	자궁내피임기구	플라스틱시험
23	하드콘택트렌즈/소프트콘택트렌즈	용출물시험, 추출물질의 양
24	혈액저장용기	용출물시험

- 대한민국약전(11개정) 일반시험법중 플라스틱제의약품용기시험법이 있으며 원재료가 플라스틱소재로 인체에 주입되는 혈액, 체액, 약물등과 접촉하는 경우에 한하여 적용하고 있다.

1. 국외 규격 현황

- 의료기기 용출물시험과 관련된 규격은 대한민국약전, ASTM, ISO, 미국약전 (USP), 유럽약전(EP), 일본약전(JP)가 있으며 관련 규격은 아래 표 2와 같다.

표 2. 용출물 시험 관련 규격

국제규격	규격번호	발행 및 개정년도	규격명
미국약전 USP 39	661	2016	Plastic packaging systems and their materials of construction
	661.1	2016	Plastic materials of construction
	661.2	2016	Plastic packaging systems for pharmaceutical use
유럽약전 EP 8.0	3.2.2	2013	Plastic containers and closures for pharmaceutical use
일본약전 JP	7.02	2011	Test methods for plastic containers
ISO	10993-12	2012	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
	10993-18	2005	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials
ASTM	F619-14	2014	Standard Practices for extraction of medical plastics

2. 물리·화학적 특성 평가 규격 현황

다음은 물리·화학적 특성 평가와 관련된 국내·외 규격을 요약하여 나타낸 것이다.

- 대한민국약전 일반시험법 중 플라스틱제의약품용기시험법
- 미국약전 Containers-Plastics Physicochemical test
- 유럽약전 Materials used for the manufacture of containers
- 일본약전 Test Methods for Plastic Containers
- ASTM F619-14 Standard Practics for Extraction of medical plastics
- ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices - Part 12:
Sample preparation and reference materials
- ISO 10993-18 Biological evalutaion of medical devices - Part 18:
Chemical characterization of materials

3. 용출물 관련 가이드라인

다음은 의료기기의 용출물 평가항목과 관련된 국내 식약처에서 발행한 가이드라인을 나타낸 것이다.

- 실리콘젤인공유방의 기계적 및 물리화학적 시험방법 가이드라인 (2012)
- 지각과민처치제의 물리화학적 특성 및 생물학적 안전성 시험방법 가이드라인 (2013)
- 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사 지침 (2014)
- 치과교정용시멘트의 물리화학적 특성 및 생물학적 안전성 시험방법 가이드라인 (2014)
- 치과주조용 합금의 화학적 성분 평가 시험방법 가이드라인 (2015)
- 관상동맥용스텐트의 물리화학적 시험방법 가이드라인 (2015)

4. 의료기기의 용출물 분석관련 시험 방법

의료기기의 용출물 분석방법 예시는 아래 표 3과 같다.

표 3. 용출물 분석방법 예시

분석방법	시험 방법 예시	정성 분석	정량 분석
화학구조	적외선분광분석(FT-IR)	○	○
아래와 같은 첨가제, 공정 잔류물, 미량 물질, 불순물들 - 금속성 비활성제, 빛/열 안정제, 가소제, 윤활제, 점도성 방부제, 충격 변환제, 정전기 방지제, 향생제, 교차결합제, 주형에서 방출된 작용제 - 항산화제, 성형제 - 내연제, 표백제 - 충전제	가스크로마토그래피/질량분석 (GC/MS)	○	○
	가스크로마토그래피/질량분석-헤드스페이스(GC/MS-headspace)	○	○
	고성능액체크로마토그래피 (HPLC)	○	○
	총유기탄소 (TOC)	○	○
	중금속분석 (Heavy metal)	○	○
	고성능액체크로마토그래피/질량분석(LC/MS)	○	○

4

의료기기 용출물의 평가 방법(예시)

* 본 가이드라인에서 제시하고 있는 의료기기 용출물의 평가방법은 관련 규정(대한민국약전 등)을 참고한 것으로 규정이 개정되거나 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 업체에서 자율적으로 설정이 가능합니다.

1. 용출물시험

가. 시험목적

의료기기는 다양한 원재료, 부분품이 복합적으로 구성되어 있으며, 품목별로 용출될 수 있는 물질도 다양하다. 원재료 또는 완제품으로부터 용출된 특정 물질은 인체내 위해성을 발생시킬 수 있으므로, 잠재적 위해성을 평가하기 위해서 용출물 시험을 실시한다.

나. 관련규격

- 대한민국약전 일반시험법중 플라스틱제의약품용기시험법
- 미국약전 <661> Plastic packaging systems and their materials of construction
- 유럽약전 Materials used for the manufacture of containers
- 일본약전 Test methods for plastic containers

다. 적용범위

고분자 의료기기

라. 시험장비

- 분광광도계
- 전자저울 (측정가능범위 : 0.1mg)
- 건조기
- pH 미터

- 도가니

마. 시험방법

① 아래 표 4의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 4. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정한다.

표 5. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

③ 설정된 조건하에서 가열을 한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

④ 용출액에 대하여 정상, pH, 과망간산칼륨환원성물질, 자외가시부흡수스펙

트럼, 증발잔류물, 중금속을 수행한다.

(1) 성상

- 목적 : 용출물로부터 나오는 가소제, 윤활제, 안정제, 색소 등을 확인하는 가장 간단한 확인방법으로 육안관찰을 통해 제품의 표면에 붙어 있는 입자나 색소의 용출로 인한 용출용매의 색변화를 관찰하는 시험임.

- 시험방법

- ① 유리튜브에 검액과 비교액을 10 mL씩 담는다.
- ② 육안으로 하얀바탕을 가진 종이 위에서 색변화를 비교한다.

(2) pH

- 목적 : 인체내의 pH는 일정하게 유지가 되나 의료기기로 인해 체내 pH변화를 측정하기 위하여 수소이온의 농도차이를 확인하여 전위를 가지는 물질의 존재유무를 확인하는 시험임.

- 시험방법

- ① 유리튜브에 검액과 비교액을 20 mL씩 담는다.
- ② 0.1 % KCl 1.0 mL을 넣어 섞은 다음 pH meter을 사용하여 이온의 값을 측정하여 그 차이를 산출함.

(3) 과망간산칼륨환원성물질

- 목적 : 강력한 산화제인 과망간산칼륨을 사용하여 유기물이나 무기물의 존재유무를 확인하는 시험임.

- 시험방법

- ① 검액 20 mL (또는 10 mL)를 마개달린 삼각플라스크에 취하고 0.002 mol/L 과망간산칼륨액 20.0 mL 및 묽은황산 1 mL를 넣어 3분간 끓여 식힌다.
- ② 요오드화칼륨 0.10 g을 넣어 마개를 단단하게 하고 흔들어서 섞어 10분간

방치한 다음 0.01 mol/L 치오황산나트륨으로 적정한다 (지시약: 전분검액 0.25 mL)

- ③ 공시험액 20.0 mL (또는 10 mL)를 써서 같은 방법으로 조작한다.
- ④ 검액 및 공시험액의 0.002 mol/L 과망간산칼륨액의 소비량의 차이를 산출한다.

(4) 자외가시부흡수스펙트럼

- 목적 : 250 nm - 350 nm의 눈에 보이지 않는 자외부영역대에서 미지의 물질을 확인하고자 하는 시험임.

- 시험방법

- ① 검액을 가지고 공시험액을 대조로 하여 흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 250 nm- 350 nm 구간에서의 최대 흡광도를 기록한다.

(5) 증발잔류물

- 목적 : 250 nm - 350 nm의 눈에 보이지 않는 자외부영역대에서 미지의 물질을 확인하고자 하는 시험임.

- 시험방법

- ① 검액 20 mL (또는 10 mL)를 취하여 수욕 상에서 증발 건조하고
- ② 잔류물을 105 °C에서 1시간 건조하여 무게를 측정한다.

(6) 중금속

- 목적 : 중금속은 화학적으로 비중 4.0 이상의 무거운 금속으로 이중 철, 아연, 구리등은 인체에 필요한 물질이나, 납, 카드뮴, 수은등은 생물체에 유해할 뿐만 아니라 체내에서 대사되지 않고 축적되며, 호르몬 대사 및 혈관축적에 영향을 주어 고혈압, 동맥경화증, 류머티스의 원인이 된다고 보고되고 있음. 본 시험은 인체에 장기간에 걸쳐 유해한 작용을 하는 중금속이 용출되는지 확인하는 시험임

- 시험방법

- ① 검액 10 mL (또는 20 mL)를 네슬러관에 취하여, 묽은초산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하여 중금속시험의 검액으로 한다.
- ② 비교액은 납 표준액 2.0 mL를 네슬러관에 취하여 묽은초산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다.

바. 결과의 판정

- 용출물시험의 판정 예는 다음 표 6와 같다.

표 6. 용출물시험 결과 판정

시험항목	고분자 의료기기	단위	기준치
성상	검액은 무색투명하고 이물이 없음		검액은 무색투명하고 이물이 없어야 한다.
pH	1.42	mL	≤ 1.5
과망간산칼륨환원성물질	1.5	mL	≤ 2.0
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
자외부흡수스펙트럼 (250nm~350nm)	0.04	-	≤ 0.10
증발잔류물	0.9	mg	≤ 1.0

2. 적외선분광분석(Fourier-Transform Infra red) (예시)

가. 시험목적

유기물, 무기물중 공유결합을 갖는 모든 화합물은 적외선 영역에서 결합 에너지에 해당하는 진동수의 전자파를 흡수한다. 따라서 시료에 $(4,000 - 400) \text{ cm}^{-1}$ 영역의 적외선을 조사하면 각 물질내의 결합 에너지에 의한 고유 스펙트럼 (spectrum)을 나타내고, 그 스펙트럼을 해석함으로써 미지물질의 정성, 정량분석함.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

○ 사용가스 : Dried air

○ 기기조건

- number of reference scans : 32
- number of sample scans : 32
- resolution : 4
- Plot/display left x-start point : 4000
- Plot/display right x-end point : 400

라. 시험방법

① 아래 표 7의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 7. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0.1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

- ② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정한다.

표 8. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

- ③ Reference 물질(분말시료 : KBr, 고체시료 : KRS-5 plate, 필름 : 직접 측정)을 시료장착부에 올려놓고 측정한다.

- ④ 시료를 시료장착부에 올려놓고 측정한다. 이때 IR source가 측정부위 정중앙을 투과하는지 확인해야 한다.

마. 결과의 판정

○ Library와 비교하여 미지물질에 대한 결과를 기록한다.

3. 가스크로마토그래피/질량분석(GC/MS) (예시)

가. 시험목적

혼합된 유기화합물을 기체를 이동상으로 사용하여 단일성분으로 분리한 후 질량분석기로 도입되어 Electron ionization 방식 또는 chemical ionization 방식으로 필라멘트에서 Fragmentation 시킨다. 이렇게 이온화된 다양한 크기의 이온들 중에서 noise로 작용하는 성분들은 pre-filter에서 제거되고 이온만 사중극자에서 질량 대전하비(m/z)로 분리된다. 이렇게 얻은 질량스펙트럼을 해석하여 정성분석 및 각 이온의 합으로 얻어진 총 이온크로마토그램으로 정량분석을 한다.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

○ 사용가스 : 초고순도 He

○ 기기조건

- Column : DB-624 (60m*0.25mm ID, 1.0 um film)
- Column flow : He, 1.0 mL/min
- Oven program : 60°C 5min → 20°C/min → 260°C 14min
- Injection volume: 1µl
- Detector : MS

라. 시험방법

① 아래 표 9의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 9. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정한다.

표 10. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

③ 검액 1g을 headspace vial에 담는다.

④ 2mL GC vial에 ①의 검액 1mL을 담고 분석을 시작한다.

마. 결과의 판정

- Library와 비교하여 용매에 녹아있는 반휘발성 미지물질에 대한 결과를 기록한다.

4. 가스크로마토그래피/질량분석-헤드스페이스(GC/MS-Headspace) (예시)

가. 시험목적

혼합된 유기화합물을 기체를 이동상으로 사용하여 단일성분으로 분리한 후 질량 분석기로 도입되어 Electron ionization 방식 또는 chemical ionization 방식으로 필라멘트에서 Fragmentation 시킨다. 이렇게 이온화된 다양한 크기의 이온들 중에서 noise로 작용하는 성분들은 pre-filter에서 제거되고 이온만 사중극자에서 질량 대전하비(m/z)로 분리된다. 이렇게 얻은 질량스펙트럼을 해석하여 정성분석 및 각 이온의 합으로 얻어진 총 이온크로마토그램으로 정량분석을 한다.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

- 사용가스 : 초고순도 He

- 기기조건

- Column : DB-624 (60m*0.25mm ID, 1.0 um film)
- Column flow : He, 1.0 mL/min
- Oven program : 60°C 5min → 20°C/min → 260°C 14min
- Injection volume: 1μl
- Detector : MS

라. 시험방법

- ① 검액 또는 검체 1g을 headspace vial에 담는다.
- ② 상기조건으로 분석을 수행한 다음 Library와 비교를 수행한다.

마. 결과의 판정

- Library와 비교하여 휘발성 미지물질에 대한 결과를 기록한다.

5. 고성능액체크로마토그래피(HPLC) (예시)

가. 시험목적

액상성분을 분석하기 위한 가장 일반적이며 재현성이 좋은 분석방법이며, 액상 시료에서 유기물 정성 및 정량분석에 사용되고 있다.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

- 사용액체 : 초순수(HPLC water), HPLC용 용매(Solvent, HPLC grade)
- 기기조건
 - Formaldehyde-DNPH
 - Column : RP-18 4.6 × 150, 5 μ m
 - 이동상 : Acetonitrile : DW (60:40)
 - 검출기 : UV 360nm
 - 유속 : 1.0 ml/min

라. 시험방법

- ① 아래 표 11의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 11. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

- ② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정한다.

표 12. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

- ③ 사용하고자 하는 이동상이 버퍼일 경우 컬럼을 먼저 HPLC water로 유속 0.3 ml/min으로 30분이상 세척하여 준다
- ④ 세척후 사용하고자 하는 이동상으로 유속 0.5ml/min이하로 서서히 올려 주며 최종 사용 유속으로 맞춘다
- ⑤ 안정화되었을 때의 펌프 유속에 다른 압력의 변화를 체크하여 이상압력

발생 또는 안정화가 이뤄지지 않았을 경우 기기이상 체크 참조후 안정화 시킨후 분석을 시작한다.

⑥ 검출기를 켜다

⑦ 모든 조건이 안정화 된 다음 시료를 주입한다.

마. 결과의 판정

○ 표준물질와 비교하여 물질에 대한 정량분석 결과를 기록한다.

6. 총유기탄소(TOC) (예시)

가. 시험목적

유기물의 총량을 나타내는 중요한 지표로 수질분야, 수처리 제어, 초순수의 순도 관리, 의약등 많은 분야에서 응용되고 있으며 측정원리는 680℃ 촉매연소산화법으로 검출하고 있음.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

○ 측정범위 : 4 $\mu\text{g/L}$ - 5 000 $\mu\text{g/L}$

○ 기기조건

- 사용가스 : special air gas(99.999% 이상), O₂ gas(SSM 분석용)

- 초순수 : 총유기탄소 분석에 쓰이는 표준물질, 세척액을 만드는데 사용되는 물은 반드시 17.8 M Ω 이상의 초순수를 사용해야 한다.

○ 표준용액

- TC 표준용액

. Potassium hydrogen phthalate(특급시약, 110℃ 30분 건조)를 사용한다.

- . 1L 부피플라스크에 2.215g을 초순수를 녹이며 100 mg/L TC 표준액이 된다.
- IC 표준용액
- . 1L 부피플라스크에 Sodium carbonate(500-600°C에서 30분간 가열 후 냉각) 4.41g과 sodium hydrogen carbonate 3.50g을 초순수에 녹여 1L을 정용하면 1 000 mg/L IC 표준용액이 된다.

라. 시험방법

① 아래 표 13의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 13. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정할 수 있다. 단, 본 조건이 절대적인 것은 아니며, 별도의 규격에서 정하는 조건을 따를 수 있다.

표 14. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

- ③ 0.2 mg/L - 5 mg/L 표준물질을 만든다.
- ④ 각각의 vial에 표준물질/검액 1mL을 넣은 다음 분석을 시작한다.
- ⑤ 결과를 확인한다.

마. 결과의 판정

- 표준곡선에 결과값을 입력하여 TOC에 대한 분석 결과를 기록한다.

7. 중금속분석(heavy metal) (예시)

가. 시험목적

무기물의 정성 및 정량분석에 사용되며, 분석시료를 적절히 처리하여 용액시료로 만들어 플라즈마에 주입하고, 방출된 빛을 분광기로 분광시켜 스펙트럼을 측정하거나, 특정원소 스펙트럼선의 빛의 세기를 측정하여 목적원소의 존재여부를 확인하고, 원소의 함유량을 구할 수 있다.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

- 기기조건

- 사용가스 : 고순도 액체 Ar(순도 99.99% 이상, 압력 5kgf/cm²이상), 공기(수분제거율 99.99% 이상, 압력 5kgf/cm²이상)
- 증류수 : 증류수 또는 이온교환수(전기전도도 1uS/cm 이하, 전증발잔류물 1mg/kg 이하, KMnO₄ 발색유지 시간 60분 이상)

○ 표준용액

- 표준용액(1 000 mg/L) : Merck, SCP, INORGANIC VENTRURES사의 ICP 표준용액
- 질산 : 시약 1급
- 검량선 작성용 표준용액 : 각 원소별 표준용액을 마이크로 피펫으로 분취하여 증류수에 희석하고 2% 질산 산성으로 적용한다.
- Stock solution의 희석배수는 10배를 넘지 않으며, 용기는 HDPE로 5% 염산에 24시간 담근 후 증류수로 깨끗이 세척후 사용한다.

라. 시험방법

① 아래 표 15의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 15. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

- ② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정할 수 있다. 단, 본 조건이 절대적인 것은 아니며, 별도의 규격에서 정하는 조건을 따를 수 있다.

표 16. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

- ③ 검량선 작성용 표준용액을 제조하고 검액을 준비한다
- ④ 장비의 전원을 켜고 Ar gas를 공급하되 30 psi로 펴지시킨후 60 psi로 상승시킨다.
- ⑤ 기기의 peripump에 시료 주입관과 배출관을 카트리지에 연결하고 압력을 고정시킨다.
- ⑥ 컴퓨터를 켜고 ICP장비의 플라즈마를 점화시킨다.
- ⑦ 시료주입관에 표준물질을 주입하여 표준곡선을 그린다.
- ⑧ 검액을 주입하여 무기물질을 분석한다.

마. 결과의 판정

- 표준곡선에 결과값을 입력하여 무기물질에 대한 정량분석결과를 기록한다.

8. 고성능액체크로마토그래피/질량분석(LC/MS) (예시)

가. 시험목적

액상시료중의 유기물 정성 및 정량분석하는 시험으로, Mass spectrometer는

미지시료 호가인, 기지시료 정량, 분자의 구조적 및 화학적 특성을 결정하는 역할을 한다. MS는 간단한 화합물의 경우에는 단독으로 사용할수 있지만, 복잡한 혼합물을 분석하기 위해서 HPLC와 함께 사용하여 결과를 산출한다. MS는 질량 대 전하비에 의해 화합물의 질량을 확인할 수 있고, 분석되어진 질량 스펙트럼을 제공하여 다양한 시료분자를 분리할 수 있다.

나. 적용범위

고분자 의료기기

다. 시험장비

○ 기기조건

- Formaldehyde-DNPH
- Column : RP-18 4.6 × 150, 5 μ m
- 이동상 : Acetonitrile : DW (60:40)
- 검출기 : UV 360nm
- 유속 : 1.0 ml/min

○ 표준용액

- 사용용매 : 초순수(HPLC water), HPLC용 용매(Solvent, HPLC grade)

라. 시험방법

- ① 아래 표 17의 조건에 맞춰 용출조건을 설정한다.

표 17. 표준 표면적과 용출액의 부피

두께	용출 비율(10 %)	시험물질 형태의 예시
< 0.5 mm	6 cm ² /ml	박막(film), 박판(sheet), 튜브 벽(tubing wall)
0.5 mm ~ 1.0 mm	3 cm ² /ml	튜브 벽, 판자(slab), 작게 주형된 품목
> 1.0 mm	3 cm ² /ml	보다 크게 주형된 품목(들)
> 1.0 mm	1.25 cm ² /ml	탄성체 마개(elastomeric closures)
불규칙한 모양의 고품 의료기기	0.2 g/ml	분말, 환약, 거품, 비흡수성 주형된 품목
불규칙한 모양의 다공성 의료기기	0,1 g/ml	막(membranes)

주) 현재까지는 흡수성물질과 하이드로콜로이드물질의 시험에 대한 표준화된 방법이 없고, 다음의 프로토콜이 제안된다.

원자재 또는 검체 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 흡수하는 용출용매의 부피를 측정한다. 그 다음, 원자재 또는 검체를 위의 조건으로 용출할 때, 0.1 g 또는 1.0 cm² 당 원자재가 흡수하는 용출용매 부피만큼을 추가하여 용출한다.

- ② 시편을 4g 당 물 20mL의 조건으로 온도와 추출시간의 관계표를 참고하여 시편이 변하지 않는 조건을 설정할 수 있다. 단, 본 조건이 절대적인 것은 아니며, 별도의 규격에서 정하는 조건을 따를 수 있다.

표 18. 온도와 추출시간

온도 (°C)	시간 (h)
100 ± 2	2 ± 0.2
70 ± 2	24 ± 2
50 ± 2	72 ± 2
37 ± 1	72 ± 2

- ③ 사용하고자 하는 이동상이 버퍼일 경우 컬럼을 먼저 HPLC water로 유속 0.3 ml/min으로 30분이상 세척하여 준다
- ④ 세척후 사용하고자 하는 이동상으로 유속 0.5ml/min이하로 서서히 올려 주며 최종 사용 유속으로 맞춘다

- ⑤ 안정화되었을 때의 펌프 유속에 다른 압력의 변화를 체크하여 이상압력 발생 또는 안정화가 이뤄지지 않았을 경우 기기이상 체크 참조후 안정화 시킨후 분석을 시작한다.
- ⑥ 검출기를 켜다
- ⑦ 모든 조건이 안정화 된 다음 시료를 주입한다.

마. 결과의 판정

- 표준곡선에 결과값을 입력하여 물질에 대한 정량분석결과를 기록한다.

5

품목별 용출물 시험(예시)

* 본 가이드라인에서 제시하고 있는 품목에 따른 용출물 시험은 관련 규정(의료기기기준규격 등)을 참고한 것으로 규정이 개정되거나 사안에 따라 변경될 수 있으며, 제품의 특성에 따라 업체에서 자율적으로 설정이 가능합니다.

1. 매일착용소프트콘택트렌즈

(1) 규격에 따른 시험항목

표 19. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	의료기기기준규격	ISO 18369	ANSI Z80.20	
외관	○	-	-	
가열변화	○	-	-	
pH	○	-	-	
중금속	○	-	-	
과망간산칼륨환원성물질	○	-	-	
자외부흡수스펙트럼	○	-	-	
추출물질의 양	○	○	○	

(2) 시험방법

가) 검액의 제조

○ 용출물시험

컬러콘택트렌즈 4 g에 상당하는 양을 취하여 적당한 용기에 넣고 물 20 mL를 넣어 70 °C ± 2 °C에서 24 시간 ± 2 시간 동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

○ 추출물질의 양

① 완제품 컬러콘택트렌즈를 사용하며 추출 전 건조 중량의 합계가 200 mg 이상이 되도록 충분한 수의 렌즈를 사용한다. 하이드로겔 렌즈는 보통 무기염류가 담긴 용액 안에 포장되어 있는 형태이므로, 물을 추출 용액으로 사용

할 경우 렌즈의 함수율을 이용하여 추출물에서 포장 용액 중 무기염의 양을 보정 해 주거나, 시험 전 실온에서 24시간 동안 물을 최소 두 번 이상 갈아 렌즈를 평형상태로 만든다.

- ② 렌즈를 (60±5) °C에서 무게변화가 없을때까지 건조하고 실온까지 식힌 다음 0.1 mg 단위까지 측정한다.
- ③ 건조중량의 합계가 200 mg 이상이 되도록 충분한 수의 렌즈를 100mL 플라스크용량의 70%가량을 용매로 채운 후 4시간동안 속슬렛 추출을 한다.
- ④ 추출용매는 회전식증발기를 사용하여 10 mL로 농축하여 밀봉이 가능한 glass vial에 보관한다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 20. 소프트콘택트렌즈 용출물시험결과

시험항목	의료기기기준규격	단위	기준치	
외관	검액은 무색투명하고 이물이 없음.	-	검액은 무색투명하고 이물이 없어야 한다.	
가열변화	액은 착색되지 않음	-	10분간 끓였을 때 액은 착색되지 않아야 한다.	
pH	0.52	-	≤1.5	
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.(납표준액 2.0 mL)	
과망간산칼륨환원성물질	0.8	mL	≤ 2.0	
자외부흡수스펙트럼	250nm~350nm : 0.01	-	250nm~350nm : ≤0.10	
추출물질	증류수	0.09	%	-
	헥산	0.12	%	-
	에탄올	0.10	%	-
	디클로로메탄	0.12	%	-

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

2. 수액세트

(1) 규격에 따른 시험항목

- 의료기기 기준규격 수액세트
- KS P 8004 수액세트
- KS P 8006 수혈세트
- ISO 8536-4 Infusion equipment for medical use

표 21. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	의료기기기준규격	한국산업표준	ISO 8536	
성상	○	○	○	
Buffering capacity/pH	○	○	○	
중금속	○	○	○	
과망간산칼륨환원성물질	○	○	○	
증발잔류물	○	○	○	
자외선흡수스펙트럼	○	-	○	
추출물질	-	-	-	

(2) 시험방법

가) 검액의 제조

○ 용출물시험

- ① 수액세트 3개를 준비한 다음, 가능한 짧은 실리콘 튜브와 펌프로 구성된 순환장치에 준비된 수액세트를 연결한다.
- ② 증류수 250mL을 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 조건에서 1L/h의 속도로 2시간동안 순환하고 이를 시험액으로 한다.
- ③ 수액세트를 부착하지 않고 동일하게 순환시켜 이를 공시험액으로 한다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

- 용출물시험결과 의료기기기준규격에 따라 시험하였을 때 적합함을 확인하였으나, DEHP가 함유된 PVC에 대한 사용이 제한됨에 따라 폴리우레탄, 폴리올레핀과 같은 물질들로 대체되고 있음
- 미국약전에서는 폴리에틸렌, 폴리올레핀, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트와 같은 물질에 대해서 각각의 중금속기준, 흡광도, 산알칼리, 총유기탄소에 대한 기준을 정하고 있음

표 22. 수액세트 용출물시험결과

시험항목		의료기기기준규격	단위	기준치
성상		검액은 무색투명하고 이물이 없음		검액은 무색투명하고 이물이 없어야 한다.
Buffering capacity		0.01M NaOH : 0.2 mL	mL	< 1mL
		0.01M HCl : 0.0 mL		
중금속 (ICP/AA)	Pb	검출되지 않음	mg/L	≤1
	Sn	검출되지 않음	mg/L	
	Ba	검출되지 않음	mg/L	
	Cr	검출되지 않음	mg/L	
	Cu	검출되지 않음	mg/L	
	Cd	검출되지 않음	mg/L	
중금속(비색법)		검액은 비교액보다 진하지 않음		검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
과망간산칼륨환원성물질		0.8	mL	≤ 2.0
증발잔류물		0.1	mg	< 5
자외부흡수스펙트럼		250nm~320nm : 0.01	-	250nm~320nm : ≤0.10
추출물질		검출안됨		≤ 40mg (DEHP)

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

3. 풍선확장식혈관성형술용카테터

(1) 규격에 따른 시험항목

○ 개별성능에 대한 규격으로 의료기기 기준규격과 ISO 10555-1, 10555-4가 있음

○ 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음

표 23. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	의료기기기준규격	미국약전(USP)	유럽약전(EP)	
성상	○	-	○	
pH/Buffering capacity/Acidity and alkalinity	○	○	○	
과망간산칼륨환원성물질	○	-	○	
증발잔류물/강열잔분, 비휘발성잔분	○	○	○	
자외부흡수스펙트럼	○	-	○	
중금속	○	○	○	
추출물질(잔류모노머)	-	-	-	

(2) 시험방법

가) 검액의 제조

○ 용출물시험

풍선확장식혈관성형술용카테터 4 g에 상당하는 양을 취하여 적당한 용기에 넣고 물 20 mL를 넣어 제품에 변형이 일어나지 않는 조건에서 용출한다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 24. 풍선확장식혈관성형술용카테터 용출물시험결과

시험항목	의료기기기준규격	단위	기준치
성상	검액은 무색투명하고 이물이 없음		검액은 무색투명하고 이물이 없어야 한다.
pH	0.50	mL	< 1mL
과망간산칼륨환원성물질	0.85	mL	≤ 2.0
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
자외부흡수스펙트럼	250nm~320nm : 0.01	-	250nm~350nm : ≤0.10
증발잔류물	0.2	mg	≤ 1.0
잔류물질	검출안됨	-	

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

4. 인공수정체

(1) 규격에 따른 시험항목

- 의료기기 기준규격 인공수정체 완전용출
- ISO 11979-5 Intraocular lens exhaustive extraction test

표 25. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	의료기기기준규격	ISO	ANSI	
완전용출시험	○	○	○	

(2) 시험방법

- 추출물질의 양
 - ① 완제품 컬러콘택트렌즈를 사용하며 추출 전 건조 중량의 합계가 200 mg 이상이 되도록 충분한 수의 렌즈를 사용한다. 하이드로겔 렌즈는 보통 무기염류가 담긴 용액 안에 포장되어 있는 형태이므로, 물을 추출 용액으로 사용할 경우 렌즈의 함수율을 이용하여 추출물에서 포장 용액 중 무기염의 양을 보정 해 주거나, 시험 전 실온에서 24시간 동안 물을 최소 두 번 이상 갈아 렌즈를 평형상태로 만든다.
 - ② 렌즈를 (60±5) °C에서 무게변화가 없을때까지 건조하고 실온까지 식힌 다음 0.1 mg 단위까지 측정한다.
 - ③ 건조중량의 합계가 200 mg 이상이 되도록 충분한 수의 렌즈를 100mL 플라스크용량의 70%가량을 용매로 채운 후 4시간동안 속슬렛 추출을 한다.
 - ④ 추출용매는 회전식증발기를 사용하여 10 mL로 농축하여 밀봉이 가능한 glass vial에 보관한다.

(3) 시험결과

가) 추출물질

- 시험장비
 - GC/MS

- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

5. 연조직접합용접착제

(1) 규격에 따른 시험항목

- USP 661 Plastic - container
- ISO 10873 Dentistry - Denture adhesives

표 26. 시험항목

시험항목	시험규격		비고
	미국약전	ISO	
비휘발성잔분	○	-	
강열잔분	○	-	
중금속	○	-	
Buffering capacity	○	-	
pH	-	○	의치접착제
잔류물질 분석	-	-	

(2) 시험방법

○ 용출물시험

연조직접합용접착제를 아래의 조건으로 glass에 coating하여 전처리 한 후 시험한다.

- 전처리 조건 : 본 제품을 20% 농도로 아세톤에 녹이고 glass를 담겨 100 μm 이하의 두께로 양면을 코팅한 후 상온에서 30분 이상 건조시켜 시편을 준비한다. 120cm² 당 물 20 mL를 넣어 37 °C에서 72 시간동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 27. 연조직접합용접착제 용출물시험결과

시험항목	미국약전/ISO	단위	기준치
Nonvolatile residue	2	mg	≤ 15
Residue on ignition	적합	mg	≤ 5
Heavy metal	검액은 비교액보다 진하지 않음(≤ 1.0)	mg/kg	≤ 1.0
Buffering capacity	1.1	mL	≤ 10
pH	5.5		4 - 10
잔류물질	검출안됨		

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.

- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

6. 일회용투관침

(1) 규격에 따른 시험항목

- 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음

표 28. 시험항목

시험항목	시험규격		비고
	대한민국약전	미국약전(USP)	
성상	○	-	
pH/Buffering capacity	○	○	
중금속	○	○	
과망간산칼륨환원성물질	○	-	
증발잔류물/비휘발성잔분, 강열잔분	○	○	
자외부흡수스펙트럼	○	-	
잔류물질 분석	-	-	

(2) 시험방법

- 용출물시험

일회용투관침 4 g 당 물 20 mL를 넣어 (70 ± 5) °C에서 (24 ± 2) 시간동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

(3) 시험결과

- 가) 용출물시험

표 29. 일회용투관침 용출물시험결과

시험항목	미국약전/ISO	단위	기준치
Nonvolatile residue	1.5	mg	≤ 15
Residue on ignition	적합	mg	≤ 5
Heavy metal	검액은 비교액보다 진하지 않음(≤ 1.0)	mg/kg	≤ 1.0
Buffering capacity	0.8	mL	≤ 10
잔류물질	검출안됨		

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음.

7. 전기수술기용전극

(1) 규격에 따른 시험항목

- 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음

표 30. 시험항목

시험항목	시험규격		비고
	의료기기기준규격	미국약전	
성상	○	-	
pH/Buffering capacity	○	○	
중금속	○	○	
과망간산칼륨환원성물질	○	-	
증발잔류물/비휘발성잔분, 강열잔분	○	○	
자외부흡수스펙트럼	○	-	
잔류물질 분석	-	-	

(2) 시험방법

가) 용출물시험

표 31. 일회용발조절식전기수술기용전극 용출물시험결과

시험항목	대한민국약전	단위	기준치
성상	검액은 무색투명하고 이물이 없음		검액은 무색투명하고 이물이 없어야 한다.
pH	0.85	mL	< 1mL
과망간산칼륨환원성물질	1.2	mL	≤ 2.0
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
자외부흡수스펙트럼	250nm~320nm : 0.03	-	250nm~350nm : ≤0.10
증발잔류물	0.4	mg	≤ 1.0
잔류물질	검출안됨	-	

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

8. 점착성투명창상피복재

(1) 규격에 따른 시험항목

- 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음
- 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사 지침에 따라 시험항목중 pH, 중금속만 실시함

표 32. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	대한민국약전	미국약전	EPA	
pH	○			
중금속	○			
가교제 잔류량			○	
잔류용매		○		

(2) 시험방법

○ 용출물시험

점착성투명창상피복재를 아래의 조건으로 glass에 coating하여 전처리 한 후

시험한다.

- 전처리 조건 : 본 제품을 glass를 담겨 100 μm 이하의 두께로 양면을 코팅한 후 상온에서 30분 이상 건조시켜 시편을 준비한다. 120 cm^2 당 물 20 mL를 넣어 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 72 시간동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 33. 점착성투명창상피복재 용출물시험결과

시험항목	대한민국약전	단위	기준치
pH	0.85	mL	≤ 1.5 mL
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
잔류물질	검출안됨	-	

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

9. 하이드로겔창상피복재

(1) 규격에 따른 시험항목

- 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음
- 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사 지침에 따라 시험항목 중 pH, 중금속만 실시함

표 34. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	대한민국약전	미국약전	EPA	
pH	○			
중금속	○			
가교제 잔류량			○	
잔류용매		○		

(2) 시험방법

점착성투명창상피복재를 아래의 조건으로 glass에 coating하여 전처리 한 후 시험한다.

- 전처리 조건 : 본 제품을 glass를 담귀 100 μm 이하의 두께로 양면을 코팅한 후 상온에서 30분 이상 건조시켜 시편을 준비한다. 120 cm^2 당 물 20 mL를 넣어 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 72 시간동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 35. 하이드로겔창상피복재 용출물시험결과

시험항목	대한민국약전	단위	기준치
pH	0.75	mL	$\leq 1.5 \text{ mL}$
중금속	검액은 비교액보다 진하지 않음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
잔류물질	검출안됨	-	

나) 추출물질

○ 시험장비

- GC/MS
- GC/MS-headspace
- 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS를 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

10. 2차치유폴하이드로겔창상피복재

(1) 규격에 따른 시험항목

- 용출물시험에 대한 개별기준은 없으나 대한민국약전 플라스틱제의약품용기시험법과 미국약전의 <661> Plastic - container에 따라서 시험을 하고 있음
- 의료기기의 물리화학적 특성에 관한 자료 심사 지침에 따라 시험항목 중 pH, 중금속만 실시함

표 36. 시험항목

시험항목	시험규격			비고
	대한민국약전	미국약전	EPA	
pH	○			
중금속	○			
가교제 잔류량			○	
잔류용매		○		

(2) 시험방법

2차치유폴마이드로겔창상피복재는 두께에 따라 120 cm² 당 물 20 mL를 넣어 37 °C에서 72 시간동안 가열한 다음 실온이 될 때까지 식힌다.

단, 용출물 및 생물학적 시험의 경우, ISO 10993-12:2004 10.3.2의 비고사항에 준하여, 시료가 흡수하는 용매의 양 즉, “흡수량”을 감안하여 측정된 흡수량을 추가하여 용매를 사용한다.

(3) 시험결과

가) 용출물시험

표 37. 2차치유폴마이드로겔창상피복재 용출물시험결과

시험항목	대한민국약전	단위	기준치
pH	1.1	mL	≤ 1.5 mL
중금속	검액은 비교액보다 진하지 없음	-	검액은 비교액보다 진하지 않아야 한다.
잔류물질	검출안됨	-	

나) 추출물질

- 시험장비
 - GC/MS
 - GC/MS-headspace
 - 분석저울 : 0.1mg 단위까지 측정가능

○ 시험방법

- ① 검액 1g과 methanol(HPLC grade) 9g을 부피플라스크에서 섞은 후 GC/MS을 사용하여 추출된 물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ② 검액 1g을 headspace vial에 담은 후 GC/MS-headspace에서 휘발성물질에 대한 정성분석을 수행한다.
- ③ 분석결과를 library와 비교하여 검출된 물질을 확인한다.

○ 분석결과

- 검액과 비교액의 분석결과를 비교하였을 때 다른 물질이 검출되지 않음

- [1] 대한민국약전
- [2] U.S. Pharmacopeia
- [3] European pharmacopoeia
- [4] Japanese pharmacopoeia
- [5] ASTM F 619–14, Standard Practices for extraction of medical plastics (2014)
- [6] ISO 10993–12, Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials (2012)
- [7] ISO 10993–18, Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials (2005)

고분자 재료를 사용한 의료기기의 품목별 용출물 평가 가이드라인

발 행 일 2016년 12월

발 행 인 손여원

편 집 위 원 장 (의료기기심사부) 정희교
(의료제품연구부) 홍성화

편 집 위 원 (심혈관기기과) 이정림, 정승환, 송치원
(의료기기연구과) 박창원, 유시형, 이인수, 민혜경

발 행 처 식품의약품안전평가원

본 가이드라인은 2015년도 식품의약품안전처의 연구개발사업
"의료기기 용출물 시험의 평가 가이드라인 개발 연구" (15172심사평349)의
결과를 활용하였습니다.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

363-700 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

오송보건의료행정타운

식품의약품안전평가원 의료기기심사부 심혈관기기과

TEL : 043)230-0535 FAX : 043)230-0530

<http://www.mfds.go.kr>, <http://nifds.go.kr>

“내가 지킨 청렴실천 모아지면 청렴사회”