



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.16—2013/ISO 10993-16:2010
代替 GB/T 16886.16—2003

医疗器械生物学评价 第 16 部分：降解产物与可沥滤物 毒代动力学研究设计

Biological evaluation of medical devices—
Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

(ISO 10993-16:2010, IDT)

2013-12-17 发布

2014-08-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗器械生物学评价
第 16 部分:降解产物与可沥滤物
毒代动力学研究设计

GB/T 16886.16—2013/ISO 10993-16:2010

*

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(100013)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 20 千字
2014 年 4 月第一版 2014 年 4 月第一次印刷

*

书号: 155066·1-48433 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

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：潜在降解产物定性与定量构架；
- 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照样品；
- 第 13 部分：聚合物降解产物定性与定量；
- 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：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计；
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第 18 部分：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 16 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 16886.16—2003《医疗器械生物学评价 第 16 部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》，与 GB/T 16886.16—2003 相比，主要技术变化如下：

- 修改了“3 术语和定义”；
- 修改了“5 试验方法指南”；
- 修改了“附录 A 毒代动力学研究中应考虑的情况”，引入 ISO 10993-17、ISO 10993-18 和 ISO 14971 的内容。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-16:2010《医疗器械生物学评价 第 16 部分：降解产物和可沥滤物的毒代动力学研究设计》。

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 16886.12—2005 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品 (ISO 10993-12:2002, 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建立

(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,IDT);

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

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(SAC/TC 248)归口。

本部分主要起草单位: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。

本部分参加起草单位:上海生物材料研究测试中心、北京大学前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程研究中心。

本部分主要起草人:由少华、孙皎、奚廷斐、刘成虎、华楠、冯克然。

引 言

毒代动力学描述了外来化合物随着时间的变化在体内吸收、分布、代谢和排泄的情况。医疗器械安全性评价的关键是要考虑材料在体内的稳定性以及预期和非预期的可沥滤物与降解产物的去向。毒代动力学研究在评价医疗器械开发中所用材料的安全性或阐明所观察到的不良反应的机理方面是有价值的。毒代动力学研究可能也适用于含活性组分的医疗器械。宜根据器械与人体接触的性质与时间,慎重考虑进行毒代动力学研究的必要性和范围(见附录 A)。现有的毒理学文献和毒代动力学数据可以满足这方面的考虑。

医疗器械引起的潜在危害可能是由于器械成分或其代谢物与生物系统之间的相互作用而产生的。医疗器械能从其材料中释放的可沥滤物(如残留催化剂、加工助剂、残留单体、填充物、抗氧化剂、增塑剂)和/或迁移出的降解产物在体内有可能产生不良作用。

关于采用毒代动力学方法研究化学物在体内去向的出版文献很多(见参考文献),这些研究中使用的方法学和技术构成了 GB/T 16886 本部分指南的基础。附录 A 给出了 GB/T 16886 的本部分的使用说明。



医疗器械生物学评价

第 16 部分:降解产物与可沥滤物 毒代动力学研究设计

1 范围

GB/T 16886 的本部分给出了设计和实施医疗器械毒代动力学研究的原则。附录 A 描述了医疗器械生物学评价中毒代动力学研究应考虑的问题。

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 10993-1 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(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物福利要求(Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements)

ISO 10993-12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品(Biological evaluation of medical devices—Part 12: Sample preparation and reference materials)

ISO 10993-17 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 10993-18 医疗器械生物学评价 第 18 部分:材料化学表征(Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials)

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

ISO 10993-1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吸收 absorption

物质进入血液和/或淋巴系统的过程。

3.2

生物利用度 bioavailability

给定物质被系统吸收的程度。

3.3

生物降解 biodegradation

生物环境引起的降解。

注：可采用体外试验模拟生物降解。

3.4

生物吸收 bioresorption

生物材料在生理环境中发生降解以及降解产物消除和/或吸收的过程。

3.5

清除率 clearance

通过代谢和/或排泄从机体或机体某些部位排出特定物质的速率。

3.6

$c_{\max}$

血浆中给定物质的最高浓度，以质量每单位体积表示。

注：在提到体液或组织中的最高浓度时，宜具有一合适的标识，比如 $c_{\max}$ 、肝，以质量每单位体积或质量表示。

3.7

降解产物 degradation product

由于原材料化学损坏而产生的材料产物。

3.8

分布 distribution

被吸收的物质和/或其代谢物在体内循环和分散的过程。

3.9

排泄 excretion

被吸收的物质和/或其代谢物从机体排出的过程。

3.10

浸提液 extract

试验物质或对照品经过浸提过程得到的液体。

3.11

半衰期 half-life

$t_{1/2}$

在相同的体液或组织内，给定物质的浓度降为其初始值的 50% 所需的时间。

3.12

可沥滤物 leachable

在贮存条件或使用条件下能从器械或组件中迁移出的化学物。

注：可沥滤物(如添加剂、聚合材料中的单体或低聚成分)在模拟正常接触条件的实验室条件下可以被浸提出。

3.13

平均驻留时间 mean residence time

与半衰期有关的统计矩参数，用于定量估计给定物质在体内的存留时间。

3.14

代谢 metabolism

被吸收物在体内因酶促反应和/或非酶促反应导致结构变化的过程。

注：最初反应的产物在排泄之前能通过酶促反应或非酶促反应而发生改变。

3.15

试验物质 test substance

用于毒代动力学研究的降解产物或可沥滤物。

3.16

$t_{\max}$

观测到 $c_{\max}$ 的时间。

3.17

表现分布容积 volume of distribution

V_d

单室模型的参数,如果试验物质在体内分布是均匀的,该参数用来表述体内试验样品含量的表现体积。

4 毒代动力学研究的设计原则

4.1 宜根据具体情况设计毒代动力学研究。

4.2 研究开始之前应写出研究方案,该方案应明确包括方法在内的研究设计。4.3~4.8 和第 5 章给出了研究中的一些具体要求。

4.3 宜考虑沥滤物研究的结果,以便确定用于毒代动力学研究的方法。还要考虑材料的化学、理化性能、表面形态以及可沥滤物的生化性能方面的信息。

注:可沥滤物的释放速度和程度取决于其表面浓度、从材料内部向表面的迁移以及在生理环境中的溶解度和流速。

4.4 进行毒代动力学研究时,推荐使用已确定具有潜在毒性的可沥滤物或降解产物。但对混合物的毒代动力学研究可能需要在特定条件下进行。在特殊情况下可使用材料或器械的浸提液(见 ISO 10993-12)、研磨物或粉状物,并应在研究设计中加以论证。

4.5 分析方法应能检出并表征生物体液或组织中的降解产物、可沥滤物和代谢物。应使用 ISO 10993 的其他部分中相应的分析方法,并在研究报告中应对该方法进行充分的描述(见 5.1.11)。定量分析方法应有特异性、灵敏性和重现性,在预期的分析浓度范围内得出的数据应是线性的。研究报告中应描述对检测方法的确认。

4.6 研究设计应说明生理体液、组织或排泄物要测定的分析水平。

注:血液易于取样,所以经常用于动力学参数和吸收研究,必须明确分析是用全血、血清还是血浆,并提供这种选择有效性的证明。体外方法可测定与循环血液蛋白或红细胞的结合物。

4.7 研究报告宜包括被分析物在样品内的结合情况(例如含量和亲和性)的信息,并证实这种结合不会导致低估被分析物的浓度。

4.8 要测定动力学参数,宜测取足够多的数据点,各数据间的间隔要合适。理论上数据点宜覆盖数个半衰期,但实际上受分析方法的限制,可能达不到这一要求。

5 试验方法指南

5.1 一般考虑

5.1.1 宜采用一种适当的物种与性别进行研究。使健康、初成年的动物在实验室条件下至少适应 7 d。使用时宜将动物转移到单独的代谢笼中,适应期至少 24 h。环境条件宜符合护理和使用动物导则中建议的条件(见 ISO 10993-2)。在研究期间,除非方案中另有规定,动物饮食和饮水宜不受限制。在每次研究期间,动物应随机进行分组,小动物每组至少三只,大动物每组至少两只。在进行完规定的试验次数后宜采用人道方式处死动物。

5.1.2 如果已有合适的经过确认的用于相应样品中的试验物质的分析方法,且对该试验物质的代谢作用已有充分的了解,则可以使用未经放射性标记的试验物质。

5.1.3 如果必要,在代谢稳定部位最好用具有足够放化纯度(>97%)的 ^{14}C 或 ^3H 对试验物质进行放射性标记,在使用 ^3H 时应考虑氚交换的可能性。如适宜,宜采用未经放射性标记的物质稀释放射性标记化合物。

5.1.4 当使用放射性同位素标记过的混合物时,对试验物质的特异性活性和放化纯度应有所了解。

5.1.5 试验物质宜通过适当的途径给入体内,其给入途径宜与医疗器械的应用相关联。试验物质的制备宜考虑其理化特性(可沥滤物或降解产物),选择适宜的介质,采用适当的途径和给入剂量。宜了解并报告在拟定接触条件下样品的稳定性。

注:该研究设计可能还需要包括其他途径来比较吸收百分率。

5.1.6 在剂量平衡研究中,动物只能置于代谢笼中。

5.1.7 尿液和粪便宜收集在一低温容器内(或放入含有对分析无干扰的防腐剂的容器),防止排泄后微生物引起的或自发性改变。采集用于全血或血浆分析的血液时宜加入适宜的抗凝剂。

5.1.8 宜尽量从试验前的动物上采集对照物,如果在有些研究中不可能从试验动物中采集到对照物(如组织),则宜从对照组中采集。

5.1.9 采集时间宜根据所进行的研究类型来确定,采集期根据需要可以是几分钟、几小时、几周甚至是几个月。例如研究排泄物,在至少 96 h 内每隔 24 h 收集一次。如果研究需要采集血样,应在 72 h 内按照规定的时间表(在几分钟到几小时的范围内)进行采血。

5.1.10 毒代动力学研究宜按相应良好实验室质量管理规范要求进行。

5.1.11 试验报告应包括下列相关信息:

- a) 动物品系和来源、年龄、性别、环境条件、饮食;
- b) 试验物质和试验样品、纯度、稳定性、组成、给入量;
- c) 试验条件,包括给入途径;
- d) 检测方法、浸提法、检出法、确认方法;
- e) 材料回收率;
- f) 按每一时间点所对应的结果绘制坐标图;
- g) 质量标准或良好实验室质量管理规范符合性声明;
- h) 结果讨论;
- i) 结果解释。

5.2 具体试验类型指南

5.2.1 总则

5.2.1.1 在设计研究时,宜注意能为风险评定提供必要的信息。通常,不必对所有的方面都进行研究。

5.2.1.2 在吸收、分布、代谢、排泄一系列研究中,可进行单项研究,即选择其中的一项进行研究,也可进行多项研究,即对其中的几个项目进行研究。

5.2.1.3 根据研究的设计,可测定若干动力学参数,包括吸收率、血浆浓度时间曲线下面积、一阶矩血浆浓度时间曲线下面积、表观分布容积、 $c_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、半衰期、平均驻留时间、消除率和清除率。

5.2.1.4 因只能对某一特定的分子类型测定动力学参数,所以测定方法必须对该分子类型具有特异性和灵敏性。只有在静脉内给药后,才能测得某一相关化合物真实的动力学参数。因此在动力学参数研究中,可能要有短期静脉给药研究,这样可计算出吸收的剂量部分,并以此来校准其他研究中估算出的参数。

5.2.1.5 在测定动力学参数时宜采用适当的动力学模型。一些计算机程序可用于评价动力学参数,软件在使用之前宜进行确认并对这种确认形成文件。对输入到程序的设定条件及模型的选择也宜形成文件。

5.2.2 吸收

吸收取决于给入途径、试验物质和介质的物理化学形态,可从血液、血清、排泄物和组织浓缩物中对吸收进行估算,可考虑采用完全生物利用度研究。要根据其他所需信息、放射标记材料的利用率以及检

测方法来选择合适的研究类型。在动力学参数研究中,只有在吸收期采集足够多的样本,才能可靠地估算吸收速率常数。

注:现有的体外法可提供胃肠和皮肤吸收化学物的重要信息。

5.2.3 分布

5.2.3.1 分布研究通常需要放射性标记的化合物,研究可包括:

- 定量研究:被切取组织内的测定水平;
- 定性研究:使用全身放射自显影术(WBA);
- 半定量研究:使用分级的WBA参照剂量。

5.2.3.2 在分布研究中采样时间通常宜在 $t_{\max}=24\text{ h}$ 和 168 h 之间或更长,这取决于试验物质的消除情况。当需要这些附加数据时可增加区间采样。一般在吸收和消除的早期采样次数要多一些,但消除期的采样应尽量多一些(3~4个半衰期比较理想),这样才能得出动力学参数的最佳估计值。测定方法的灵敏性通常是分布研究中的主要决定因素。

5.2.4 代谢和排泄

5.2.4.1 在整个研究过程中代谢笼宜能分别收集尿液和粪便。如果研究进行 14 d ,每隔 24 h 分别收集尿液和粪便,一直持续到试验结束为止。有些研究中,在研究中途可能要将动物处死,如可能,在试验物质或其代谢物快速排泄 24 h 之前采集样品。对于较长周期的研究,初期采样宜与短期研究的采样相同,以后在每一评定期宜连续采样 24 h 。

注:在长期研究期间使用代谢笼不利于动物福利,因此长期研究中可间断采集有代表性的样品,从这些样品的研究结果中推导出连续采样的结果。

5.2.4.2 宜保留每只动物尸体和/或靶器官用于分析,并采集血液用于分析血浆和全血浓缩物。在处死动物时从代谢笼中采集样品之后,宜用适宜的溶剂清洗笼子和固定动物的器械,收集洗涤液并保留有代表性的部分以用于分析。

5.2.4.3 当使用放射性标记过的化合物时,试验物质的回收率或计算出的回收率在 $(100\pm 10)\%$ 为宜(见下注)。宜采用适当确认过的步骤,对适宜环境中的每部分试验物质(无论是经放射性标记还是未经放射性标记的化合物)的含量都应进行分析。当使用放射性标记化合物时,除非采用特定的检测方法,否则母体成分和代谢物都应被评定。如果用放射性标记化合物的排泄物(粪便和/或尿液)中或体内都不能充分回收时,宜考虑采集动物的呼出气体。

注:在所有情况下试验物质的回收率都在规定范围之内是不可能的,宜在试验报告中阐述和讨论产生偏差的原因。

5.2.4.4 宜测定生物环境中的放射活度(例如用液体闪烁计数),但必须强调此放射活度代表的是化合物和代谢物混合浓度,不能从中导出动力学参数。当认为有必要分离代谢物时,可能需进行多次提取和多种色谱程序(如高压液相色谱、薄层色谱、气-液色谱),并宜采用化学方法和各种物理化学技术(如质谱学、核磁共振光谱法)来表征最终材料。

将组织、细胞、组织匀浆和分离酶用于体外代谢研究已经形成了文件,这些方法识别出的潜在代谢在体内不会发生,除非化合物已存在于相应位点,体内外代谢的速率和程度通常是不同的。

附录 A

(规范性附录)

毒代动力学研究中应考虑的情况

A.1 大多数医疗器械在使用中都存在潜在危害。化学表征可识别化学危害(潜在风险)(见 ISO 10993-18 和 ISO 14971),宜在毒代动力学研究之前考虑。然而,对所有识别出预期和非预期的可沥滤物、降解产物以及所有的医疗器械都进行毒代动力学研究既不必要也不实际。

A.2 毒代动力学研究作为医疗器械生物学评价的一部分,其必要性应结合器械的预期使用并考虑最终产品及其化学组成成分、预期和非预期的可沥滤物及降解产物。

还宜考虑活性组分与可沥滤物和/或降解产物之间可能的毒代动力学相互作用。

A.3 考虑采用经适当确认、具有合理性、可操作性、可靠性和重现性的体外方法(ISO 10993-1),应优先于体内试验。如适宜,宜采用体外试验(例如组织、匀浆或细胞)研究很可能有的降解产物,而不是或许有的降解产物。ISO 10993-2 适用于任何体内试验。

A.4 在下列情况下应考虑毒代动力学研究:

- a) 器械设计为生物可吸收的;
- b) 器械是永久接触植入物,并已知或很可能有明显的腐蚀(金属材料)或生物降解,和/或可沥滤物从器械中迁移出;
- c) 在临床使用中,很可能或已知从医疗器械中释放出大量具有潜在毒性或反应性降解产物和可沥滤物进入人体;
- d) 很可能或已知从医疗器械中释放出大量活性组分。

注:术语“大量”的含义取决于该化学物的性质。

A.5 在下列情况下不需进行毒代动力学研究:

- a) 已经有与降解产物和可沥滤物相关的充分的毒理学数据或毒代动力学数据;
- b) 已经有与活性组分相关的充分的毒理学数据或毒代动力学数据;
- c) 某一特定器械降解产物和可沥滤物达到的或期望的释放速率已经被判定为满足临床接触安全水平(见 ISO 10993-17);
- d) 根据历史经验,证明降解产物和可沥滤物的临床接触是安全的。

A.6 一般情况下,从金属、合金和陶瓷中释出的可沥滤物和降解产物浓度太低,不能进行毒代动力学研究。

A.7 材料为复合物且含有的产物是内源性的或类似于内源性的产物,两者不能通过分析加以区别时,毒代动力学研究一般不可行。

参 考 文 献

- [1] AFZELIUS, L., et al., *State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions: Comparative analysis, mechanistic insights and future applications*. Drug. Metab. Revs., 39, pp. 61-86, 2007
- [2] BAILLIE, T. A., et al., *Contemporary Issues in Toxicology: Drug Metabolites in Safety Testing*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 182, pp. 188-196, 2002
- [3] WINTER, M. E. (ed), *Basic clinical pharmacokinetics*, 4th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, 2003
- [4] BEATTY, D. A. and PIEGORSCH, W. W., *Optimal statistical design for toxicokinetic studies*, Statist. Meth. Med. Res., 6, pp. 359-376, 1997
- [5] BLAAUBOER, B. J., BARRATT, M. D. and HOUSTON, J. B., *The Integrated Use of Alternative Methods in Toxicological Risk Evaluation*. ECVAM Integrated Testing Strategies Task Force Report 1, ATLA, 27, pp. 229-237, 1999
- [6] BOKKERS, B. G. and SLOB, W., *Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach*, Crit. Rev. Toxicol., 37, pp. 355-373, 2007
- [7] BOOBIS, A. R., et al., *Interlaboratory comparison of the assessment of P 450 activities in human hepatic microsomal samples*, Xenobiotica, 28, pp. 493-506, 1998
- [8] CLARK, D. E., (Theme ed), *Computational methods for the prediction of ADME and toxicity*, Adv. Drug. Deliv. Rev., 4, pp. 253-451, 2002
- [9] COSSON, V. F., FUSEAU, E., EFTHYMIPOULOS, C. and BYE, A., *Mixed Effect Modeling of Sumatriptan Pharmacokinetics During Drug Development. I, Interspecies Allometric Scaling*, J. Pharmacokin. Pharmacod., 25, pp. 149-167, 1997
- [10] CROSS, D. M. and BAYLISS, M. K., *A commentary on the use of hepatocytes in drug metabolism studies during drug discovery and drug development*, Drug. Metab. Revs., 32, pp. 219-240, 2000
- [11] DIXIT, R., *Toxicokinetics: Fundamentals and applications in drug development and safety assessment*. in Biological Concepts and Techniques in Toxicology, Chapter 8, pp. 117-160, Marcel Dekker 2006
- [12] DORNE, J. L., WALTON, K. and RENWICK, A. G., *Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review*, Food Chem. Toxicol., 43, pp. 203-216, 2005
- [13] DORNE, J. L., WALTON, K., SLOB, W. and RENWICK, A. G., *Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism, is the kinetic default uncertainty factor adequate?* Food Chem. Toxicol., 40, pp. 1633-1656, 2002
- [14] DORNE, J. L., *Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment*. J. Appl. Toxicol., 27, pp. 411-420, 2007
- [15] DORNE, J. L., *Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation*, Fundam. Clin. Pharmacol., 18, pp. 609-620, 2004
- [16] *Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays*. VOGEL, H. G., et al. (eds), Springer Verlag, Berlin, 2006
- [17] EKINS, S., et al., *Present and future in vitro approaches for drug metabolism*, J.

Pharmacol. Toxicol. Methods, 44, pp.313-324, 2000

[18] ENGLISH, J. C., DEISINGER, P. J. and GUEST, D., *Metabolism of 2-ethylhexanoic acid administered orally or dermally to the female Fischer 344 rat*, *Xenobiotica*, 28, pp.699-714, 1998

[19] FDA guideline for industry. *Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies*. Federal Register, 60 (40), pp.11274-11275, 1995

[20] FORKERT, P.-G., *Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver*. *Drug Metab. Revs.*, 33, pp.49-80, 2001

[21] FRANTZ, S. W., et al., *Pharmacokinetics of ethylene glycol II. Tissue distribution, dose dependent elimination, and identification of urinary metabolites following single intravenous, peroral or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1[®] mice*, *Xenobiotica*, 26, pp. 1195-1220, 1996

[22] FUHR, U., *Induction of Drug Metabolising Enzymes: Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans*, *Clin. Pharmacokin.*, 38, pp.493-504, 2000

[23] GOTT, D., *Biodegradation and toxicokinetic studies*, in BRAYBROOK, J. H. (ed.), *Biocompatibility assessment of medical devices and materials*, John WILEY, Chichester 1997

[24] GUNDERT-REMY, U. and SONICH-MULLIN, C., *IPCS Uncertainty and Variability Planning Workgroup and Drafting Group (International Program on Chemical Safety). The use of toxicokinetic and toxicodynamic data in risk assessment: an international perspective*. *Sci. Total Environ.*, 288, pp.3-11, 2002

[25] KWON, Y. (ed), *Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists*, Springer Verlag, 2001

[26] HANSCH, C., MEKAPATI, S. B., KURUP, A. and VERMA, R. P., *QSAR of Cytochrome P 450*, *Drug Metab. Revs.*, 36, pp.105-156, 2004

[27] *Harmonised Tripartite Guideline—Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies*, ICH S3A, 1994

[28] *Harmonised Tripartite Guideline—Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies*, ICH S3B, 1994

[29] HEDAYA, M. A., *Basic pharmacokinetics*. CRC Press pharmacy education series, CRC Press, Boca Raton, FL, 2007

[30] HEINONEN, M., OILA, O. and NORDSTRÖM, K., *Current issues in the regulation of human tissue-engineering products in the European Union*, *Tissue Eng.*, 11, pp.1905-1911, 2005

[31] HENGSTLER, J. G., et al., *Cryopreserved primary hepatocytes as a constantly available in vitro model for the evaluation of human and animal drug metabolism and enzyme induction*. *Drug Metab. Revs.*, 32, pp.81-118, 2000

[32] HOUSTON, J. B. and GALETIN, A., *Progress towards prediction of human pharmacokinetic parameters from in vitro technologies*, *Drug Metab. Revs.*, 35, pp.393-415, 2003

[33] GUENGERICH, F. P. and RENDIC, S., (eds), *Human cytochrome P 450 enzymes, a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors - 1st update. Special issue on Human cytochromes P 450 (Human CYPs)*, *Drug Metab. Revs.*, 34, pp.1-450, 2002

[34] *Human cytochrome P450s: assessment, regulation and genetic polymorphisms*, *Xenobiotica* (special issue), 28, pp.1093-1291, 1998

[35] ICH S3A *Toxicokinetic guidance reference —Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicity Studies* (CPMP/ICH/384/95.)

- [36] *International Programme On Chemical Safety. Environmental Health Criteria 57: Principles of toxicokinetic studies*, World Health Organization, Geneva, 1986
- [37] TOZER, T.N. and ROWLAND, M. (eds)., *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy*, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006
- [38] KEEGAN, G.M., LEARMONTH, I.D. and CASE, C.P., *Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. A review of current knowledge and future strategies*, J. Bone Joint Surg. [Br], 89-B, pp.567-573, 2007
- [39] KIRMAN, C.R., SWEENEY, L.M., CORLEY, R. and GARGAS, M.L., *Using physiologically-based pharmacokinetic modeling to address nonlinear kinetics and changes in rodent physiology and metabolism due to aging and adaptation in deriving reference values for propylene glycol methyl ether and propylene glycol methyl ether acetate*, Risk Anal., 25, pp.271-284, 2005
- [40] KRISHNAN, K. and JOHANSON, G., *Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models in cancer risk assessment*, J. Environ. Sci. Health, Part C: Environ. Carcinogen. Ecotox. Rev., 23, pp.31-53, 2005
- [41] LEWIS, D.F.V. and DICKINS, M., *Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P 450 associated with drug metabolism*, Drug Metab. Revs., 35, pp.1-18, 2003
- [42] LINHART, I., *Stereochemistry of styrene biotransformation*, Drug Metab. Revs., 33, pp.353-368, 2001
- [43] LUU, H.M.L., HUTTER, J.C. and BUSHAR, A., *Physiologically based pharmacokinetic model (PBPK) model for 2,4-toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants*, Envir. Health Perspectives 106(7), pp.393-400, 1998
- [44] MAHMOOD, I., GREEN, M.D. and FISHER, J.E., *Selection of the first-time dose in humans: comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance*, J. Clin. Pharmacol., 43, pp.692-697, 2003
- [45] MEEK, B., RENWICK, A. and SONICH-MULLIN, C., *International Programme on Chemical Safety: Practical application of kinetic data in risk assessment—an IPCS initiative*, Toxicol. Lett., 138, pp.151-60, 2003
- [46] MIZUTANI, T., *PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians*, Drug Metab. Revs., 35, pp.99-107, 2003
- [47] NESTOROV, I., *Whole Body Pharmacokinetic Models: Review Article*, Clin. Pharmacokin., 42, pp.883-908, 2003
- [48] OECD Guideline for Testing of Chemicals, 417: *Toxicokinetics*, Adopted: 4 April 1984
- [49] ÖRN, U. and KLASSON-WEHLER, E., *Metabolism of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenylether in rat and mouse*, Xenobiotica, 28, pp.199-211, 1998
- [50] POULIN, P. and THEIL, F-P., *Prediction of pharmacokinetics prior to In Vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition*, J. Pharm. Sci., 91, pp.1358-1370, 2002
- [51] RENWICK, A.G. and LAZARUS, N.R., *Human variability and noncancer risk assessment—An analysis of the default uncertainty factor*, Regul. Toxicol. Pharmacol., 27, pp.3-20, 1998
- [52] ROFFEY, S.J., OBACH, R.S., GEDGE, J.I. and SMITH, D.A., *What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabelled drugs*, Drug Metab. Revs., 39, pp.17-44, 2007
- [53] ROSSO, F., MARINO, G., GIORDANO, A., BARBARISI, M., PARMEGGIANI, D. and BARBARISI, A., *Smart materials as scaffolds for tissue engineering*, J. Cell Physiol., 203, pp.465-470, 2005

- [54] SCARFE, G. B., et al., ¹⁹F-NMR and directly coupled HPLC-NMR-MS investigations into the metabolism of 2-bromo-4-trifluoromethylaniline in rat: a urinary excretion balance study without the use of radiolabelling, *Xenobiotica*, 28, pp.373-388, 1998
- [55] SHEINER, L. B. and STEIMER, J-L, *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in drug development*. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol., 40, pp.67-95, 2000
- [56] SKORDI, E., WILSON, I.D., LINDON, J.C. and NICKOLSON, J.K., *Characterization and quantification of metabolites of racemic ketoprofen excreted in urine following oral administration to man by ¹H-NMR spectroscopy, directly coupled HPLC-MS and HPLC-NMR, and circular dichroism*, *Xenobiotica*, 34, pp.1075-1089, 2004
- [57] SLATTER, J.G., et al., *Pharmacokinetics, toxicokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog*, *Xenobiotica*, 32, pp.907-924, 2002
- [58] SMITH, D.A., WALKER, D.K. and VAN de WATERBEEMD, H., *Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Methods and principles in medicinal chemistry*, 31, Wiley-VCH, Weinheim, 2006
- [59] SMITH, D.A., HUMPHREY, M.J., and CHARUEL, C., *Design of toxicokinetic studies*, *Xenobiotica*, 20, pp.1187-1199, 1990
- [60] SMITH, D.A., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics in toxicology*, *Xenobiotica*, 27, pp.513-525, 1997
- [61] SUN, H.F., MEI, L., CUNXIAN, S., CUI, X., and WANG, P., *The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based-implant*, *Biomaterials*, 27, pp.1735-1740, 2006
- [62] LIPSCOMB, J. C. and OHANIAN, E. V. (eds.), *Toxicokinetics and risk assessment*, Informa, 2006
- [63] CLAYSON, D.B., et al.(eds.), *Toxicology*, Elsevier, New York, 1996
- [64] TOZER, T.N. and ROWLAND, M., *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics—The Quantitative Basis of Drug Therapy*, Lippincott, WILLIAMS & WILKINS, 2006
- [65] VENKATAKRISHNAN, K., VON MOLTE, L.L. and GREENBLATT, D.J., *Human drug metabolism and cytochromes P 450: Application and relevance of in vitro models*, *J. Clin. Pharmacol.*, 41, pp.1149-1179, 2001
- [66] WALKER, D.K., *The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development*, *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 58, pp.601-608, 2004
- [67] YACOBI, A., SKELLY, J.P., and BATRA, V.K., *Toxicokinetics and new drug development*, Pergamon Press, 1989
- [68] YAN, Z. and CALDWELL, G. W., *Metabolism profiling, and cytochrome P 450 inhibition & induction in drug discovery*, *Curr.Top.Med.Chem.*, 1, pp.403-425, 2001
- [69] YANNAS, I.V., *Synthesis of Tissues and Organs*, *Chem.Bio.Chem.*, 5, pp.26-39, 2004
- [70] ZHOU, S., et al., *Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance*, *Drug Metab.Rev.*, 37, pp.41-214, 2005

