

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

生物医用高分子材料

赵长生 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

医用高分子材料是生物医用材料的一个重要组成部分,是一类用于诊断、治疗和器官再生的材料,具有延长病人生命、提高病人生活质量的作用。

本书简要介绍了高分子材料和生物体的相互作用以及生物医用高分子材料的生物相容性和安全性评价,并分别介绍了人工器官用高分子材料、医疗诊断用高分子材料、药物缓控释用高分子材料、软硬组织替代和组织工程用高分子材料、医用高分子材料的设计。

本书适于作高分子材料专业的教材,并可供从事生物医学材料研究的技术人员及材料医学专业师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物医用高分子材料/赵长生主编. —北京:化学工业出版社, 2009.2
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-122-04599-7

I. 生… II. 赵… III. 生物医学工程-医用高分子材料-高等学校-教材 IV. R318.08

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第008000号

责任编辑:杨 菁
责任校对:王素芹

文字编辑:徐雪华
装帧设计:韩 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印 装:化学工业出版社印刷厂
787mm×1092mm 1/16 印张14 字数352千字 2009年3月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:28.00元

版权所有 违者必究

前 言

生物医用材料是指具有特殊性能、特殊功能，用于人工器官外科修复、理疗康复、诊断、检查、治疗疾患等医疗、保健领域，而对人体组织、血液不致产生不良影响的材料。国际标准化组织（ISO）法国会议专门定义的“生物材料”就是生物医学材料，它是指“以医疗为目的，用于与组织接触以形成功能的无生命的材料”。

生物医用高分子材料是生物医用材料的一个重要组成部分，是一类用于诊断、治疗和器官修复与再生的材料。具有延长病人生命、提高病人生存质量的作用，是材料科学、化学、生命科学和医学交叉的发展领域。其研究与开发既有重大的社会需求，也有重大的经济需求。高性能医用高分子材料和器械是现代医学各种诊断和治疗技术赖以存在的基础，并不断推动各种新诊断和治疗手段的出现。

医用高分子的研究至今已有 40 多年的历史。1949 年，美国首先发表了医用高分子的展望性论文。在文章中，第一次介绍了利用聚甲基丙烯酸甲酯作为人的头盖骨和关节，利用聚酰胺纤维作为手术缝合线的临床应用情况。据不完全统计，截至 1990 年，美国、日本、西欧等发表的有关医用高分子的学术论文和专利已超过 30000 篇。有人预计，现在的 21 世纪，医用高分子将进入一个全新的时代。除了大脑之外，人体的所有部位和脏器都可用高分子材料来取代。仿生人也将比想像中更快地来到世上。

在更加关爱人类自身健康的 21 世纪，医用高分子材料必将发挥日益重要的作用。生物医用材料的研究与开发也得到了国家相关部门的高度重视，“十五”和“十一五”国家重点基础研究发展规划（“973”）都设立了生物医用材料的研究项目。生物医用材料的未来发展必将是从小规模的使用到有目的地设计合成，获得具有生命体需要的具有良好生物相容性和生物功能性的材料。在高等院校的生物医学工程和高分子材料与工程等专业也都开设了生物医用高分子材料的必选和选修课程。

医用高分子材料大致可分为机体外使用与机体内使用两大类。机体外用的材料主要是制备医疗用品，如输液袋、输液管、注射器等。由于这些高分子材料成本低、使用方便，现已大量使用。机体内用材料又可分为外科用和内科用两类。外科方面有人工器官、医用黏合剂、整形材料等。内科用的主要是高分子药物。所谓高分子药物，就是具有药效的低分子与高分子载体相结合的药物，它具有长效、稳定的特点。

归纳起来，一个具备了以下七个方面性能的材料，可以考虑用作医用材料：

- (1) 在化学上是惰性的，不会因与体液接触而发生反应；
- (2) 对人体组织不会引起炎症或异物反应；
- (3) 不会致癌；

- (4) 具有抗血栓性，不会在材料表面凝血；
- (5) 长期植入体内，不会减小机械强度；
- (6) 能经受必要的清洁消毒措施而不产生变性；
- (7) 易于加工成需要的复杂形状。

人工器官是医用高分子材料的主要发展方向。目前用高分子材料制成的人工器官已植入人体的有人工肾、人工血管、人工心脏瓣膜、人工关节、人工骨骼、整形材料等。应用的高分子材料主要有 PVC、ABS、PP、硅橡胶、含氟聚合物等。正在研究的有人工心脏、人工肺、人工胰脏、人造血、人工眼球等。

本教材按照生物医用高分子材料的应用分类进行编写。编写人员：赵长生（第 1 章部分、第 2 章、第 4 章部分、第 8 章）、顾忠伟（第 1 章部分）、张倩（第 3 章）、苏白海（第 4 章部分）、李洁华（第 5 章）、李建树（第 6 章）、谢兴益（第 7 章）。

赵长生
2009 年 1 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物医疗用高分子	1
1.1.1 高分子科学和技术的进步	1
1.1.2 生物医用材料	2
1.2 生物医用高分子材料制品生产环境及消毒	3
1.2.1 生产环境	3
1.2.2 消毒	6
第 2 章 高分子材料和生物体的相互作用	11
2.1 医用高分子的基本机能	11
2.1.1 物理机能	12
2.1.2 物理化学机能	14
2.1.3 生物体适应的种类	16
2.2 生体反应	17
2.2.1 材料与生物体的作用	17
2.2.2 材料与蛋白质的相互作用	20
2.2.3 材料与细胞的相互作用	22
2.2.4 材料与组织的相互作用	23
第 3 章 生物医用高分子材料的生物相容性和安全性评价	33
3.1 生物相容性概念和原理	33
3.1.1 材料与生物体的相互作用与影响	34
3.1.2 生物相容性的分类	35
3.2 生物医用材料的生物相容性评价	36
3.2.1 生物学评价项目的选择	36
3.2.2 生物学评价试验方法及特点	41
3.3 生物学评价与新材料研究	42
3.3.1 新材料的设计和研制	42
3.3.2 建立新的生物相容性的试验方法	42
第 4 章 人工器官用高分子材料	49
4.1 血液净化型人工器官	49
4.1.1 血液净化技术	49
4.1.2 血液透析	52
4.1.3 血液滤过及血液透析滤过	72
4.1.4 血液灌流	76
4.1.5 血浆分离(或血浆置换)	83
4.1.6 腹膜透析	88
4.1.7 人工肺	93
4.3 评价的标准化	8
4.4 生物高分子材料研究开发相关的问题	8
4.4.1 生物高分子材料及制品的研究特色	8
4.4.2 医疗经济和医疗产业	9
习题	10
参考文献	10
2.2.5 高分子材料在生物体内的变化	23
2.3 医用高分子材料与生物体相互作用的评价	24
2.3.1 与血液的相互作用	25
2.3.2 与细胞的相互作用	27
2.3.3 与组织的相互作用	30
2.3.4 医用高分子材料溶出物实验	30
习题	31
参考文献	31
3.4 生物材料降解的评价方法	43
3.4.1 降解机制	43
3.4.2 材料在体内的吸收和排泄	44
3.4.3 影响降解的因素和降解速率的调控	45
3.4.4 降解材料的制品化及应用	46
3.5 生物相容性研究及评价展望	47
3.5.1 生物相容性研究内容	47
3.5.2 生物相容性评价方法	48
习题	48
参考文献	48
4.1.8 人工肝	94
4.1.9 血液净化用中空纤维膜	97
4.2 牙科材料	100
4.2.1 牙齿的结构	101
4.2.2 牙科用高分子材料	101
4.3 眼科材料	103
4.3.1 眼科对高分子材料的要求	103
4.3.2 隐形眼镜	103

4.3.3	人工角膜	104	4.3.10	人工玻璃体	105
4.3.4	人工角膜上皮与内皮	104	4.3.11	在青光眼及视网膜脱离手术中的 应用	105
4.3.5	人工晶状体	104	4.3.12	眼用长效药膜	105
4.3.6	人工泪管	104	4.4	杂化型人工器官	106
4.3.7	假眼、活动假眼、人工眼球	105	习题		106
4.3.8	组织黏合剂	105	参考文献		106
4.3.9	人工韧带、脂肪、肌腱	105			
第5章 医疗诊断用高分子材料					110
5.1	诊断用微球	110	5.2.3	磁性微球在医疗诊断中的应用	124
5.1.1	高分子微球的制备方法	111	5.3	高分子材料在诊断生物传感器中的 应用	125
5.1.2	高分子亲和微球的制备方法	116	5.3.1	生物传感器用高分子固定化 载体	126
5.1.3	高分子微球在医疗诊断中的 应用	118	5.3.2	应用举例	130
5.2	诊断用磁性粒子	121	习题		132
5.2.1	磁性高分子微球的制备方法	122	参考文献		132
5.2.2	磁性高分子微球的表面功能化	123			
第6章 药物缓控释用高分子材料					134
6.1	序论	134	6.5.3	植入型控释给药系统	150
6.2	缓控释制剂释药原理	137	6.6	常用高分子材料在缓控释领域中的 应用	151
6.2.1	溶出原理	137	6.6.1	天然高分子药用材料	151
6.2.2	扩散原理	137	6.6.2	半合成高分子药用材料	156
6.2.3	溶蚀与扩散、溶出结合	139	6.6.3	全合成高分子药用材料	159
6.2.4	渗透压原理	139	6.7	缓释包衣膜的处方组成	168
6.2.5	离子交换作用	139	6.7.1	包衣水分散体	168
6.3	缓控释制剂设计的影响因素	140	6.7.2	包衣膜增塑剂及其选择原则	169
6.3.1	理化因素	140	6.7.3	包衣致孔剂	170
6.3.2	生物因素	141	6.7.4	包衣抗黏剂	170
6.4	缓控释制剂的分类	141	6.8	高分子载体辅助的缓控药物	170
6.4.1	贮库型(膜控制型)	141	6.8.1	缓控释药物种类	170
6.4.2	骨架型(基质型)	144	6.8.2	靶向给药系统	171
6.4.3	渗透泵型控释制剂	145	6.9	缓控释给药系统研究现状及发展 趋势	172
6.4.4	微囊和微粒型控释制剂	147	习题		175
6.5	口服脉冲释放给药系统和结肠定位 给药系统	149	参考文献		175
6.5.1	口服脉冲释放给药系统	149			
6.5.2	结肠定位给药、释药系统	149			
第7章 软硬组织替代和组织工程用高分子材料					177
7.1	组织相容性	177	7.2.5	人工皮肤	188
7.1.1	生物医用材料与炎症	178	7.2.6	人工肌肉	190
7.1.2	生物医用材料和肿瘤	179	7.2.7	其他	192
7.2	软组织替代和再生用高分子材料	179	7.3	硬组织修复和再生用高分子材料	194
7.2.1	组织引导材料	180	7.3.1	骨组织工程支架材料应具备的 条件	194
7.2.2	组织诱导材料	181	7.3.2	合成高分子支架材料	194
7.2.3	组织隔离材料	181	7.3.3	天然高分子支架材料	195
7.2.4	皮肤修复和再生用高分子材料	183			

7.3.4 复合支架材料	195	7.4.3 组织工程支架的研究与制备	
7.4 组织工程支架用高分子材料	198	方法	205
7.4.1 组织工程的原理和方法	198	习题	207
7.4.2 组织工程支架材料	200	参考文献	207
第8章 医用高分子材料的设计	209		
8.1 绪言	209	8.3.1 医用高分子的必备条件和特殊	
8.2 高分子设计的基本理论	209	性能要求	214
8.2.1 高分子的结构和性质	209	8.3.2 生物医用聚氨酯	214
8.2.2 聚合物特性的定量理论	211	8.3.3 药用高分子的设计	214
8.2.3 聚合物分子设计的定性解析	213	习题	215
8.2.4 高分子设计的一般方法	213	参考文献	215
8.3 医用高分子的设计	214		

第1章 绪 论

1.1 生物医疗用高分子

生物医用高分子材料 (biomedical polymer materials) 是功能性高分子材料 (functional polymer materials) 中的重要组成部分。所谓功能性高分子材料, 顾名思义就是具有一定, 或者是具有特定功能的高分子材料。生物医用高分子材料是指在生物以及医学等方面所使用的高分子材料。与生物高分子, 或生物大分子是有一定区别的, 当然生物高分子也可以作为生物医用高分子材料使用。生物大分子是指生物体内含有的大分子物质, 如人体内的 DNA 和蛋白质。

1.1.1 高分子科学和技术的进步

高分子科学和技术是 20 世纪开始发展起来的。之后高分子领域发生了多次巨大的变革, 高分子科学与技术得到不断发展, 生物医用高分子材料也不断发展, 见表 1-1。

表 1-1 高分子科学和技术的进步

年代	高分子科学和技术的进步	年代	高分子科学和技术的进步
1920 年代	大分子学说的提出 (Staudinger)	1970 年代	高分子材料的多样化(质的变化)
1930 年代	尼龙的发明 (Carothers)	1980 年代	其他领域的发展(机能的)
1940 年代	战争	1990 年代	?
1950 年代	高分子科学的基础 (Flory)	21 世纪	?
1960 年代	高分子工业的发展(量的变化)		

生物材料的历史相对比较短, 医疗目的用高分子材料的研究开始于 20 世纪 60 年代, 美国 NIH(National Institute of Health) 对人工心脏的研究计划: 优异血液相容性的合成材料研究。伴随医疗技术的进步和发展, 从医学角度对材料提出了更高的要求, 如心血管医生为防止血液凝固提出了抗血栓材料, 肾脏病医生为尽快治疗肾衰竭, 提出了血液透析膜的要求。伴随生物材料的研究开发, 一些相关的学会和杂志也相继诞生, 见表 1-2 和表 1-3。

表 1-2 生物材料及人工器官相关主要学会的设立和活动

国家或地区	学会名称	设立或初次会议	会员数(1985)
国际	International Biomaterials Symposium	1969	—
	World Biomaterials Congress	1980(1 年 1 次)	—
	International Society for Artificial Organs	1977	1000
北美	American Society for Artificial Internal Organs	1955	1500
	Society for Biomaterials	1974	1000
	Canadian Biomaterials Society	1980	—
欧洲	European Society for Artificial Organs	1974	450
	European Society for Biomaterials	1981	—
日本	日本人工器官学会	1963	2700
	高分子学会医用高分子研究会	1972(会议), 1978(研究会)	170
	日本生物材料学会	1978(设立), 1979(大会)	770
中国	中国生物医学工程学会	1980	—
	中国生物医学工程学会 生物材料分会	1981(会议), 1989(分会)	—
	中国生物医学工程学会 人工器官分会	1981(会议), 1989(分会)	—

表 1-3 生物材料及人工器官相关主要杂志及创刊时间

创刊年	杂志名	出版国
1955	Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs	US
1967	J. Biomedical Mater. Res.	US
1972	人工脏器	JP
1977	Artificial Organs	US
1979	Annals Biomedical Eng.	US
1980	Biomaterials	UK
1982	中国生物医学工程学报	China
1983	生物材料	JP
1984	生物医学工程杂志	China
1985	J. Controlled Release	The Netherlands
1986	J. Bioactive & Compatible Polymers	US
1989	J. Biomaterials Science Polymer Edition	The Netherlands

1.1.2 生物医用材料

生物医用材料是与在什么场合使用以及如何使用相关联的。生物医用材料的分类因所在角度不同而有区别,分类方法也多种多样。一般从医疗使用角度(医生的观点)而分类,表 1-4 是一种分类方法。

表 1-4 生物医用材料的分类及适用范围

分 类	对象领域		利用目的	适用举例
直接治疗	生物组织	软组织	损伤修复,替代	修补材料、人工皮肤、人工晶体、隐形眼镜
		硬组织		人工骨、人工关节、义齿、人工齿根
	人工器官	呼吸、循环、血液净化、代谢、免疫	功能辅助、功能代替	人工肺、人工心脏、人工血管、人工血液、人工肾、人工肝、人工胰、人工肠管、人工免疫系统
医药、制剂	一般医疗用		外科手术	缝合线、创伤敷料、导尿管、血液通道
	控制释放系统		通用处理用	止血剂、管路、袋子
	血液制剂		安定化、控制释放、靶向	荷尔蒙循环系统药物、镇痛药物、抗癌药物、抗生素、免疫功能控制物质的剂型化
检查、诊断			成分分离	血浆、血小板、白细胞、红细胞
	功能检查		血细胞机能、微量生理活性成分	细胞标识化、细胞机能检查试剂
	生体检查		生物传感器	生物化学检查用抗体、膜

人工器官已经得到广泛发展及应用,而且是生物医用高分子材料最主要的应用领域之

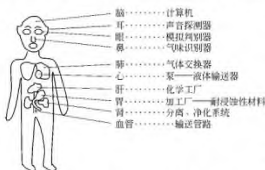


图 1-1 人体主要器官抽象化的模型

一。但是要完全用人工器官替代人体本身的器官还很困难。图 1-1 是人体主要器官抽象化的模型,以便于理解。

目前,人工器官的研究方法并非只是考虑生体组织和器官的类似,更重要的是采取某种手段使其能够再现人体的组织和器官的功能(和/或功能的一部分)。利用人工器官的治疗方法,从大处可以如下划分:(1)损伤组织和/或器官的替代或修复用;(2)障碍器官功能的辅助或分割代替用。在实用化的人

工器官研究中,对材料的研究考虑得更多。

在医药方面,以前应用高分子比较少,近年来迅速增多。主要是利用高分子进行药物控制释放,即药物释放系统(drug delivery system,简称DDS)。在诊断治疗方面,检查药物和检查方法一般用现代化学方法,然而血清中微量成分测定的高精度化、高速化,血液细胞的特殊活性的评价,使用高分子及其研究愈来愈多。

这里应当注意,前面所述的高分子材料,很少直接使用,而是在加工、成形最后形成制品后开始使用。而且很多场合与其他设备或仪器配套使用。本书是以最终制品的主要医疗机能分类阐述生物医用高分子材料。

1.2 生物医用高分子材料制品生产环境及消毒

1.2.1 生产环境

生物医用高分子材料的生产对环境具有一定的要求,即通常所说的无尘、无菌要求,具有一定的空气洁净度。空气洁净度是指洁净空气环境中的空气含尘量多少的程度,含尘浓度低的则洁净度高,空气洁净标准或者级别,就是以含尘浓度来划分的。空气洁净级别是评价空气洁净环境的核心指标。洁净室就其控制的对象来说,分工业洁净室和生物洁净室两大类。

洁净室有三种不同的状态,洁净室竣工还未安装工艺设备,也没有操作人员的状态称为空态;工艺设备在已竣工的洁净室内安装调试完毕,但无操作人员的状态称为静态;在正常生产运行条件下称为动态。

图1-2是典型的洁净生产环境。



图1-2 洁净生产车间

1.2.1.1 无尘概念及如何进入洁净室?

什么是无尘概念?按照国际惯例,无尘净化级别主要是根据每立方米空气中粒子直径大于划分标准的粒子数量来规定。也就是说所谓无尘并非100%没有一点灰尘,而是控制在一个非常微量的单位上。当然这个标准中符合灰尘标准的颗粒相对于我们常见的灰尘已经是小得微乎其微,但是对于光学构造而言,哪怕是一点点的灰尘都会产生非常大的负面影响,所以在光学构造产品的生产上,无尘是必然的要求。

如表1-5所示,每立方米将小于 $0.5\mu\text{m}$ 粒径的微尘数量控制在3500个以下,就达到了国际无尘标准的A级。目前应用在芯片级生产加工的无尘标准对于灰尘的要求高于A级,这样的高标准主要应用在一些等级较高芯片生产上。微尘数量被严格控制在每立方米1000个以内,这也就是业内俗称的1K级别。

表 1-5 无尘级别

级 别	A 级	B 级	C 级
粒径/ μm	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
个数	≤ 3500	≤ 10000	≤ 18000

如何进入无尘洁净室？任何进入无尘洁净室的人，必须先进入无尘更衣室，穿上无尘帽、无尘口罩、无尘衣、静电防尘手套、无尘裤、无尘靴。经过这套外形很“酷”的防尘装备可将人们身上已有的灰尘隔离在无尘洁净室之外，但这才是第一步。对于生物及医用材料的生产，还有无菌要求。进入洁净室还应当洗手和消毒。

1.2.1.2 洁净室的规划

洁净室的一般性规划：洁净室的整厂规划，因涉及范围极广，需建筑、水电、空调、环保、防震、制造等各项专业人才共同规划，尽管不少洁净室规划，多是在既有的建筑物内，然而，为避免失误应尽可能事先确认下列事项：①洁净度等级；②室压之平衡措施；③温湿度要求；④机器设备之必要性；⑤确定生产流程；⑥局部排气之必要性；⑦日后扩充弹性；⑧足够维护保养空间；⑨空调送风方式；⑩员工休息区之安排；⑪设施与动力之配置；⑫室内净高与楼板载重；⑬设备空间与管道；⑭门窗宜少，气密性要好；⑮静电、振动及噪声；⑯生产线与活动线少交叉；⑰公害、污染与防灾；⑱安装及运转成本之衡量。

洁净室的动线规划：所谓“动线”，是指人员、原料之入室路线，和人员与成品的出室路线。规划时，要认真分析人（车）路径、配管系统、排气管道、原料搬运和作业之流程等，尽量缩短动线，并避免交叉，以防止交叉污染（cross contamination）。

根据国家计委“关于印发《一九九二年工程建设国家标准制订、修订计划》”的通知（计综合[1992]490号）的要求，由信息产业部会同有关部门共同修订的《洁净厂房设计规范》，经有关部门会审，批准为国家标准，编号为GB 50073—2001，自2002年1月1日起施行。

洁净室无尘室（净化车间）设计要点如下。

（1）洁净室无尘室系统

室内的空气净化系统可分为水平层流、垂直层流和乱流。选择气流形式一则参照惯例，二则取决于房间的工作参数。

（2）洁净度与换气次数

房间的洁净度取决于单位时间的换气次数，因此须考虑房间的工作性质以及生产工艺要求，再决定净化系统的技术参数。

（3）结构

为了保证气流几乎不受干扰，就必须进行结构设计，必要的谨慎可以防止房间里任何地方的灰尘积累。

（4）设计方案

要确定设计方案，必须先对房间的工作性质以及其中的气流条件进行认真的考虑。发尘量大的车间不宜采用地面送风形式，洁净度高的车间应尽可能远离其他车间。

（5）材料

作为洁净室的顶棚、墙面和地板的材料必须是不易破裂、不易粘颗粒，以及几乎不起尘的材料，另外根据房间的工作条件，还必须考虑材料的化学性能是否稳定。

（6）压力和气流

为了保证房间的洁净度，必须防止外面污染气流进入室内，要达到这个目的，房间里必须保持正压。为了获得所要求的房间压力，必须补充适当的新鲜空气。

(7) 辅助设备

必要时还得安置一些辅助设备：如新风口的空气指示仪，隔断上的传递窗等。这些设备必须适合房间的要求，并且需真正了解其功能。

(8) 人和物的控制

人和物是洁净室的主要生源，因此必须充分控制，例如：在进入净化房前，所有的人都要经过人净系统，更换无尘衣，并且要接受净化功能的基本教育。

(9) 给排水和送风装置及电源

根据所要运行的车间，提供必须的给排水装置，送风装置和电源，这些装置和所涉及的设备必须易于使用和设计，同时不得有悖于净化系统。

1.2.1.3 GMP 标准及无菌室

GMP 为药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice) 的简称，它是指从负责指导药品生产质量控制的人员和生产操作者的素质到生产厂房、设施、建筑、设备、仓储、生产过程、质量管理、工艺卫生、包装材料与标签，直至成品的贮存与销售的一整套保证药品质量的管理体系。国家药品监督管理局明确宣布，药品生产企业不通过 GMP 认证，不能再生产粉针剂和大输液这两种剂型，其他药品将分类确定强制通过 GMP 认证时限，达不到 GMP 认证的企业，将坚决不能生产。GMP 的必要条件是指具备一定洁净程度的洁净厂房。早期，洁净医药厂房设计执行的是我国于 1984 年制订的 GBJ 73—84《洁净厂房设计规范》，简称《洁规》，该规范制订时间较早，国家已经修改制订新的规范。新的国家标准是 2001 年制定的，为 GB 50073—2001《洁净厂房设计规范》。

生物洁净室 (BCR) 的洁净度与适用和分类见表 1-6，有关 GMP 的空气洁净度级别和含菌浓度标准的规定见表 1-7。

表 1-6 生物洁净室 (BCR) 之洁净度与适用和分类表

产 业 别	洁净度 ($\geq 0.5\mu\text{m}$) / (个/ ft^3)					
	1	10	100	1000	10000	100000
医药品						
抗生素类			✓	✓		
注射药			✓	✓		
血清			✓	✓		
药剂包装过程					✓	✓
医疗器具				✓	✓	✓
医院						
无菌手术室				✓		
手术室				✓	✓	✓
无菌病房				✓	✓	
调剂室					✓	
食品						
牛乳、乳制品				✓	✓	✓
食肉、食肉加工					✓	✓
炼乳制品					✓	
啤酒、酒类					✓	
糕饼、豆腐					✓	
制果、面包					✓	✓
动物实验						
饲养区					✓	✓
隔离区				✓		
其他						
蘑菇、菌类培养				✓	✓	
观叶植物培养				✓	✓	
化妆品				✓	✓	

表 1-7 中国及世界卫生组织 (WHO) 有关 GMP 的空气洁净度级别和含菌浓度标准的规定

名 称	空气洁净度级别	$\geq 0.5\mu\text{m}$ 微粒 (粒/ m^3)		$\geq 5\mu\text{m}$ 微粒 (粒/ m^3)		浮游菌 (个/ m^3)		沉降菌($\phi 90$ 皿 0.5h)/(个/皿)	
		静态	动态	静态	动态	静态	动态	静态	动态
1998 中国 GMP 和 《药品包装材料、容器注册验收通则》 (2000)	100	≤ 3500	—	≤ 0	—	≤ 5	—	≤ 1	—
	10000	≤ 35000	—	≤ 2000	—	≤ 100	—	≤ 3	—
	100000	≤ 350000	—	≤ 20000	—	≤ 500	—	≤ 10	—
	300000	≤ 1050000	—	≤ 60000	—	—	—	≤ 15	—
中国兽药 GMP(修 订稿)	100	≤ 3500	—	≤ 0	—	≤ 5	—	≤ 0.5	—
	10000	≤ 35000	—	≤ 2000	—	≤ 100	—	≤ 1.5	—
	100000	≤ 350000	—	≤ 20000	—	≤ 500	—	≤ 3	—
	300000	≤ 1050000	—	≤ 60000	—	≤ 2000	—	≤ 5	—
WHO(世界卫生组织) GMP(1992)	A(100)	≤ 3500	≤ 3500	≤ 0	≤ 0	≤ 1	≤ 1	—	—
	B(100)	≤ 3500	≤ 3500	≤ 0	≤ 0	≤ 5	≤ 5	—	—
	C(10000)	≤ 35000	≤ 35000	≤ 2000	≤ 2000	≤ 100	≤ 100	—	—
	D(100000)	≤ 350000	≤ 350000	≤ 20000	≤ 20000	≤ 500	≤ 500	—	—

注：每立方英尺 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 微粒个数即是空气洁净度。 $1\text{m}^3 = 35\text{ft}^3$ 。

1.2.1.4 洁净厂房设计规范》建设标准

《洁净厂房设计规范》GB 50073—2001 是对《洁净厂房设计规范》GBJ 73—84 修订而成。等效采用国际标准 ISO 14644—1《洁净室及相关受控环境 第一部分 空气洁净度等级》的洁净度等级。

该规范共 9 章和 4 个附录。其主要内容有：总则、术语、空气洁净度等级、总体设计、建筑、空气净化、给水排水、气体管道、电气等。

详细内容可直接查阅该标准。

1.2.2 消毒

医用高分子制品在出厂前必须按照一定的方法进行消毒灭菌处理。目前医用高分子制品的消毒主要有消毒剂灭菌和辐射灭菌。医用压力蒸汽灭菌一般不适合医用高分子制品。

1.2.2.1 高压蒸汽消毒

高压蒸汽消毒一般是用湿热空气，分三种：115℃ 饱和蒸汽 30min；121℃ 饱和蒸汽 20min；126℃ 饱和蒸汽 15min。优点：装置简单，无环境问题。缺点：高温分解，水的残留。图 1-3 为蒸汽消毒柜。



图 1-3 蒸汽消毒柜

1.2.2.2 消毒剂灭菌

常用化学消毒剂按其杀灭微生物的效能可分为高效、中效和低效消毒剂三类。高效消毒剂能杀灭包括细菌芽孢和真菌孢子在内的各种微生物，又称灭菌剂，如含氯或含碘消毒剂、过氧乙酸、过氧化氢、臭氧、甲醛、戊二醛和环氧乙烷等；中效消毒剂可杀灭细菌芽孢以外的各种微生物，如乙醇和煤酚皂溶液等；低效消毒剂只能杀灭一般细菌繁殖体、部分真菌和亲脂性病毒，但不能杀灭结核杆菌、亲水性病毒和细菌芽孢，如洗必泰和新洁尔灭等。

处理直接接触损伤皮肤黏膜、体液或经皮肤黏膜进入组织器官的物品，应用高效消毒剂，如人工肾复用时用次氯酸钠溶液；处理不进入组织器官或仅接触未破损的皮肤黏膜的物品，可用中效消毒剂。化学消毒剂的使用效果受很多因素的影响，使用时除根据被消毒物品所污染的微生物和有机物种类和数量外，还应考虑应用消毒剂的种类、浓度、用量、作用温度和时间等。最后还应注意消毒剂的残留等问题等。

以下仅就在医用高分子制品中最常用的环氧乙烷和次氯酸钠进行介绍。

(1) 环氧乙烷

环氧乙烷又名氧化乙烯、氧丙烷，相对分子质量 44.05。

理化性质：液体无色透明，具乙醚气味。4℃时相对密度为 0.89，沸点为 10.8℃，60℃时蒸汽压力为 5kgf/cm² (1kgf/cm² = 98kPa)。能溶于水、乙醇和乙醚，可溶解聚乙烯和聚氯乙烯。常温常压下为无色气体，可穿透玻璃纸、马粪纸、聚乙烯和聚氯乙烯薄膜。

毒性：液体接触皮肤可引起刺痛、冷感、红肿、水泡甚至烧伤；吸入过量气体可引起头晕、头痛、恶心和呕吐，严重者可引起肺水肿。

作用原理：是环氧乙烷能与微生物的蛋白质、DNA 和 RNA 发生非特异性烷基化作用，使蛋白质上的羧基、氨基、酰胺基和羟基被烷基化，使蛋白质失去了在基本代谢中需要的反应基，阻碍了细菌蛋白质正常的化学反应和新陈代谢，从而导致微生物的死亡。

消毒方法：液体浸泡消毒；气体熏蒸消毒。

环氧乙烷消毒的制品，必须在环氧乙烷气体排除后方能使用。

图 1-4 为环氧乙烷灭菌箱（柜）。



图 1-4 环氧乙烷灭菌箱（柜）

(2) 次氯酸钠

次氯酸钠，分子量 44.05。

理化性质：纯品为白色或灰绿色结晶体，pH 值为 10~12，有氯臭，无残渣，易溶于水。次氯酸钠为强氧化剂，有较弱的漂白作用。

毒性：浓次氯酸钠对皮肤黏膜有刺激和腐蚀作用。

消毒原理：最主要的作用方式是通过它的水解形成次氯酸，次氯酸再进一步分解形成新生态氧 [O]，新生态氧的极强氧化性使菌体和病毒上的蛋白质等物质变性，从而致死病源

微生物。

消毒方法：液体浸泡消毒。

次氯酸钠消毒的高分子制品，尤其是与体液接触的物品，必须冲洗干净后方能使用。其优点：低温，取用方便；缺点：残留消毒液或气体，脱吸附时间长。

1.2.2.3 辐射灭菌

主要是用钴-60（ ^{60}Co ）、 γ 射线辐射灭菌。

应当注意采用该方法灭菌的制品必须能耐 γ 射线辐射，否则应采用其他消毒方法。

灭菌剂量的确定是 γ 射线辐射灭菌中非常重要的。

优点：均匀一致，包装后也可以。缺点：设备昂贵，材料劣化。

1.3 评价的标准化

生物医用高分子材料的评价一般包括体外实验（含细胞培养实验）、半体内实验、体内实验等。

生物高分子制品的功能评价，根据制品的使用目的，首先进行模拟实验，试验和数据表示的标准规格很难确定，一般应根据临床使用目的，制定自己的行业标准和国家标准。但一些与临床平行的试验结果也会存在偏差，生物高分子材料制品评价标准的标准化，评价方法的设定等都是重大研究课题。

1.4 生物高分子材料研究开发相关的问题

1.4.1 生物高分子材料及制品的研究特色

医用高分子材料及人工器官是目前生物分子的最重要研究方向。

对医用材料而言，并不是所有的高分子材料都可以使用，具备什么样的条件才可以用作医用材料。选择一种高分子为医用材料，具有什么样的优势。这是研究医用高分子材料的主要方向之一。医用高分子材料的制备、成型、加工是方向之二。医用高分子材料和通用高分子材料的要求不同，其成型加工条件也不同。医用高分子材料的成型加工制备也有特殊要求。研究方向之三是考察医用高分子材料及制品的性能，或功能；涉及生物及医学的知识，有些需要借助动物实验和临床试验才能实现。

生物体以及人体进化上万年，每个器官都有其特殊的功能性，而且功能性以及选择性都很强，目前的人工器官很难完全替代真正的器官。因此研究能够真正替代人体器官的具有活性的人工器官是医用材料和人工器官的研究趋势。这些需要大家的共同努力。

医用高分子材料及人工器官的研究涉及多个学科，是交叉学科的研究内容。医用高分子材料及人工器官既属于高分子材料研究范畴，也是生物医学工程的研究范围。涉及的学科广泛，包括物理（高分子物理）、化学（高分子化学）、化工、生物、医学等学科。对于高分子专业的学生，当涉及医用高分子材料及人工器官的深层次研究时，还应当补生物和医学的内容。

高附加值是医用高分子材料及制品的一个特色。医用高分子材料及人工器官的产品，一般都是技术含量高，研究周期长。也正是因为此，其产品具有附加值高的特点。如通用的聚氯乙烯，1吨只有几千元，而医用的就是几万；若做成制品，同样以所需要材料聚氯乙烯计算，就是几十万甚至上百万元。

1.4.2 医疗经济和医疗产业

随着人民生活水平的提高,人们对自身的健康状况愈来愈重视,在医疗方面的投入也不断增加。医疗的高度化和普及,使总体的医疗费用不断增加,形成的医疗经济不容忽视。医疗也形成了国民经济中的很大一个产业。以下是近几年医药和医疗器械的一些统计数据。

(1) 1996年医药制造业全部独立核算企业工业产值占全部工业企业的1.83%,列37个产业的第22位;1999年这两项指标则分别提高到2.1%和第19位;

(2) 1996年医药工业增加值占全国工业的1.98%,列第20位;1999年这两项指标则分别提高到2.4%和第17位;

(3) 1996年医药工业销售收入占全部工业企业的1.8%,第23位;到1999年这两项指标则分别提高到1.98%和第19位;工业增加值率从1996年的27.24%提高到34.39%,名次从第13位提高到第11位。

(4) 1999年医药工业利润总额、总资产贡献率、成本费用利润率、劳动生产率分别占全国37个产业的第7、5、4、8位。

(5) 2004年,全国医药行业累计完成工业总产值1200亿元。

(6) 2005年,全国医药行业累计完成工业总产值2600亿元。

(7) 2006年,全国医药行业累计完成工业总产值5300亿元。

(8) 2004年,深圳市医疗器械生产企业总产值达30亿元,连续3年以35%的速度递增。

(9) 美国医疗设备产值每年以5%~8%的速度增长。

(10) 20年来随着医疗器械的发展,医用塑料在医疗事业中起到越来越重要的作用。

(11) 1997年全世界医疗器械产值达到1370亿美元,而医用塑料已占其份额的15%,我国的医疗器械总产值,2000年已达300亿元,医用塑料约为40亿元人民币。

(12) 1999年全国注册医疗器械企业5700家而生产医用塑料的企业为600余家,占10%。

(13) 2005年中国医疗器械市场已成为继美国和日本之后世界第三大市场,医疗器械年销售额达到325亿元,并且年增长率14%~15%左右。

(14) 到2010年我国医疗器械总产值将达1000亿元,在世界医疗器械市场上的份额将占到5%,到2050年这一份额将达到25%。“十一五”是中国医疗器械大发展的良好机遇。

(15) 美国医疗设备产值占全球该领域产值的40%,欧洲占30%,日本占10%,而中国仅占2%。而中国的消费市场全球第三。

从以上数据看到,医药和医疗器械的发展非常迅速,国内市场非常大,但国内的生产能力和产值却并不大。

一方面医疗产业自身要保持自己的发展,同时新型医用材料的研究开发和制品化也不断扩展。医疗产品目前有如下特点:产品量少而品种多;医疗机关如医院的相应措施;研究开发后产品的认证、必要的研究费用和时间等。

我们应当看到,目前在国内的高分子医疗产品中,除了很少的一些简单的如注射器等医疗器械外,主要还是国外的产品。一些高档的具有较高技术含量的医疗器械产品价格很高,尤其是国内还不能制造的一些产品更是如此。而一旦国内民族企业自己生产,国外产品便会大幅度降低价格,目的是压制国内企业。同时应当看到民族企业也冲击了国外产品。但是我们必须承认由于国内总体技术的落后,即使有一些具有很高技术含量的产品,由于工业基础差也常会造成质量的不稳定。

习 题

1. 生物医用高分子材料的主要应用类型有哪些？
2. 生物医用高分子材料的生产对环境一般有哪些要求？
3. 什么是无尘概念？如何进入无尘洁净室？
4. 医用高分子制品的消毒主要有哪些方法？
5. 常用化学消毒剂的类型、特点和原理是什么？

参 考 文 献

- [1] 日本医用高分子材料编辑委员会, 医用高分子材料, 日本科学会出版社, 2000.
- [2] 殷景华等主编, 功能材料概论, 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 1999.
- [3] 洁净厂房设计规范, GB 50073—2001.
- [4] 洁净厂房设计规范, GB J73—84.
- [5] 刘向阳, 我国医疗器械面临的市场机遇和竞争压力, 中国医药技术与市场, 2007, (7): 37-39.
- [6] 高长有, 马列, 医用高分子材料, 北京: 化学工业出版社, 2006.