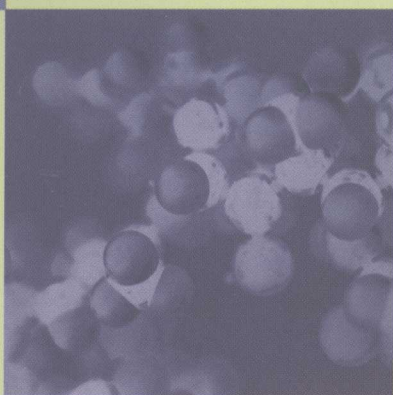


医疗器械系列教材

无源医疗器械 检测技术

徐秀林 主编



科学出版社

www.sciencep.com

医疗器械系列教材

无源医疗器械检测技术

徐秀林 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书结合检测仪器,在编写过程中参考国内外最新的无源医疗器械的检测标准和检测方法,以 GB/T 16886 的要求为主线,系统地论述了典型无源医疗器械的结构原理、检测标准和检测方法,全书共分十章,每章末尾都附有一定数量的思考题。

全书编排结构合理、语言通俗、自成体系,突出了内容的先进性、系统性和实用性。

本书可作为高等院校医疗器械检测技术、医疗器械质量与安全工程专业的教材或教学参考用书,也可作为从事医疗器械产品质量认证和产品检测的技术人员、医疗器械监督管理人员、医疗器械生产和经营工作者及临床工程技术人员的参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

无源医疗器械检测技术/徐秀林主编. —北京:科学出版社,2007

(医疗器械系列教材)

ISBN 978-7-03-019571-5

I. 无… II. 徐… III. 医疗器械-检测 IV. TH77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 121869 号

责任编辑:王志欣 孙 芳/责任校对:刘小梅

责任印制:刘士平/封面设计:耕者

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 8 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2007 年 8 月第一次印刷 印张: 19 1/4

印数: 1—3 000 字数: 369 000

定价: 28.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

随着现代科学和医疗卫生事业的迅速发展,具有高新技术的医疗器械工业在医疗卫生事业中起着越来越重要的作用。我国于2000年1月4日颁布了《医疗器械监督管理条例》,这是我国医疗器械监督管理进入法制化建设的新的里程碑,它标志着我国医疗器械监督管理工作进入法制化、规范化和依法监督管理的新时期。随着改革开放的不断深入,世界各种先进的技术和新的科技成果引入我国的医疗器械工业,大力推进了医疗器械新产品的研究和开发,同时也对我国医疗器械的监管水平提出了更高的要求。医疗器械产品使用安全性的问题得到了全社会的普遍关注,医疗器械产品质量的优劣关系到广大患者的生命安全,这就要求政府部门必须把保障人体健康和生命安全作为其监督管理的重要职责。其中,关键要求就是医疗器械产品质量认证技术的先进性、准确性和公正性。为此,全国各级医疗器械监督管理部门、医疗器械生产企业、医疗器械经营企业、医疗器械使用单位需要大量既具备医疗器械专业技术知识,又具备医疗器械监督管理法规知识、检测标准知识和检测技术能力的管理人才和专业技术的应用型人才。在此应用背景下,作者撰写了《有源医疗器械检测技术》和《无源医疗器械检测技术》两本书。

本书以GB/T 16886的内容为主线,紧紧围绕一次性使用无菌医疗器械和体内植入器械的质量与安全方面,全面而翔实地介绍了常用无源医疗器械及其标准和检测方法。本书可作为高等院校医疗器械检测技术、医疗器械质量与安全工程专业的教材或教学参考书,也可作为从事医疗器械产品质量认证和产品检测的技术人员、医疗器械监督管理人员、医疗器械生产和经营工作者及临床工程技术人员参考用书。

全书共分为十章。其中,第一章至第五章、第七章和第九章由徐秀林同志编写,第六章和第八章由谷雪莲同志编写,第十章由崔海坡同志编写。第一章介绍了医疗器械生物学评价原则及评价方法;第二章介绍了医用注射、输液、输血器具的国家标准及其检测方法;第三章介绍了血压计检测标准及其方法;第四章介绍医疗器械中不溶微粒的检测方法及相关仪器;第五章介绍了环氧乙烷残留量的检测方法及其仪器;第六章介绍了人工心脏瓣膜检测标准及方法;第七章介绍外科植入器械相关标准及其检测方法;第八章介绍血管支架及其检测方法;第九章介绍了中空纤维透析器及其检测方法;第十章介绍了人工晶体及其检测方法。

本书在编写过程中得到了上海理工大学医疗器械与食品学院沈力行教授的大

力帮助,并且,核工业北京化工冶金研究院的由文职工程师和张红海工程师对本书的部分章节进行了详细的修改,他们在本书的编撰过程中提出了许多宝贵的修改意见。上海理工大学硕士研究生杨瑜静同学对本书的编辑提供了许多帮助,在此一并表示感谢。

由于作者水平和经验有限,加之时间仓促,错误和不妥之处在所难免,敬请读者不吝批评指正。

作者
2007年3月

目 录

前言

第一章 医疗器械生物学评价	1
§ 1-1 概述	1
§ 1-2 生物学评价试验原则	2
§ 1-3 生物学评价试验的样品制备	13
§ 1-4 生物学评价试验方法	17
思考题	39
第二章 医用输液、输血、注射器具的检测	40
§ 2-1 概述	40
§ 2-2 一次性使用重力输液式输液器	40
§ 2-3 一次性使用无菌注射器	47
§ 2-4 一次性使用静脉注射针	59
§ 2-5 医用输液、输血、注射器具化学检验方法	65
§ 2-6 医用输液、输血、注射器具生物学试验方法	79
思考题	103
第三章 血压计、血压表的检测	104
§ 3-1 概述	104
§ 3-2 水银式血压计和血压表的检测方法	106
§ 3-3 数字式电子血压计(静态)的检测方法	110
思考题	113
第四章 医疗器械中不溶微粒的检测	114
§ 4-1 概述	114
§ 4-2 微粒含量测定方法总则	114
§ 4-3 基于电阻法原理的 PJ-1b 型微粒检测仪	118
§ 4-4 基于光阻法原理的 GWJ-3 微粒检测仪	124
思考题	131
第五章 环氧乙烷残留量的检测	132
§ 5-1 概述	132
§ 5-2 医疗器械环氧乙烷残留允许限量	133
§ 5-3 影响产品环氧乙烷残留量的因素	134
§ 5-4 环氧乙烷残留量的测定	136

§ 5-5 气相色谱仪	150
思考题	160
第六章 人工心脏瓣膜的检测	161
§ 6-1 概述	161
§ 6-2 机械瓣膜	162
§ 6-3 生物瓣膜	168
§ 6-4 组织工程瓣膜	170
§ 6-5 人工心脏瓣膜通用技术条件	171
思考题	183
第七章 外科植入器械的检测	184
§ 7-1 概述	184
§ 7-2 外科植入器械常用的材料	184
§ 7-3 外科植入器械的安全原则	188
§ 7-4 髋关节假体的检测方法	191
§ 7-5 髋关节植入系统	200
§ 7-6 外科金属植入物通用技术条件	203
§ 7-7 植入后局部反应试验	205
思考题	214
第八章 血管支架的检测	215
§ 8-1 概述	215
§ 8-2 球囊扩张导管及输送系统	217
§ 8-3 血管支架	221
§ 8-4 药物涂层支架	226
§ 8-5 动脉支架的检测方法	230
思考题	241
第九章 空心纤维透析器的检测	242
§ 9-1 概述	242
§ 9-2 一次性使用中空纤维透析器检测标准	244
§ 9-3 可复用透析器复用操作规范	251
思考题	259
第十章 人工晶体的检测	260
§ 10-1 概述	260
§ 10-2 人工晶体的分类	260
§ 10-3 人工晶体检测标准及方法	263
思考题	298
参考文献	299

第一章 医疗器械生物学评价

§ 1-1 概 述

为了保障医疗器械在临床使用中的安全、有效,1976年,美国国会最早立法,授权食品药品监督管理局(FDA)管理医疗器械,并实行售前审批制度。随后,西欧、日本、加拿大、澳大利亚等也相继进行强制性管理。与此同时,国际各学术机构和团体也加强了医疗器械的安全性评价研究。1979年,美国国家标准局和牙科协会首先发布了“口腔材料生物学评价标准”(ANSI/ADA41—1979)。1982年,美国材料试验协会(ASTM)发布了“生物材料和医疗器械的生物学评价项目选择标准”(ASTMF748—82),并随后相继颁布了相关的生物学评价试验标准。1984年,国际标准化组织(ISO)颁布了“口腔材料生物学评价标准”,加拿大颁布了“生物材料评价试验方法标准”。1986年,美国、英国和加拿大的毒理学和生物学专家制定了“生物材料和医疗器械生物学评价指南”。1987年,美国药典(USP)发布了“医用塑料的生物学评价试验方法(体外)”,1988年又发布了“医用塑料的生物学评价试验方法(体内)”。1989年,英国发布了“生物材料和医疗器械的生物学评价标准”。1990年,联邦德国发布了“生物材料的生物学评价标准”。1992年,日本完成了“生物材料和医疗器械的生物学评价指南”。与此同时,国际标准化组织在1989年专门成立194技术委员会研究制定“生物材料和医疗器械生物学评价标准”。目前,该委员会已制定18个有关标准:10993—1(1997)生物学评价和试验;10993—2(1997)动物保护要求;10993—3(1997)遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验;10993—4(1992)与血液相互作用试验的选择;10993—5(1998)细胞毒性试验(体外);10993—6(1999)植入后局部反应试验;1099—7(1995)环氧乙烷灭菌残留量;10993—8(1998)生物学试验的参照材料选择和确定指南;10993—9(1999)潜在降解产物的鉴别和限定;10993—10(1995)刺激和致敏试验;10993—11(1997)全身毒性试验;10993—12(1996)样品制备和参照材料;10993—13(1998)聚合物降解产物的鉴别和限定;10993—14(1997)陶瓷制品降解产物的鉴别和限定;10993—15(1997)涂层和未涂层金属和合金降解产物的鉴别和限定;10993—16(1997)降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计;10993—17工业化灭菌的医疗器械中戊二醛和甲醛残留量(未完成);10993—18(1997)材料化学特性。同时,将原编号为10993—8的医疗器械临床研究标准以ISO14155—1996颁布。

我国在 1994 年正式组团参加该委员会会议,并申请由观察会员国成为正式会员国。

我国从 20 世纪 70 年代后期开始研究生物材料和医疗器械的生物学评价,基本上是和国外同步开展这方面研究的。中国医学科学院生物医学工程研究所、上海第二医科大学、中国药品生物制品检定所等单位进行了开拓性研究;随后,天津医药科学研究所、四川劳动卫生职业病防治研究所、中山医科大学、第四军医大学、国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心等单位也先后开展了大量研究工作。1983 年,由中国药品生物制品检定所牵头的十个研究单位承担了国家科委“六五”课题——医用热硫化甲基乙基硅橡胶标准研究,在该课题中,对生物材料生物学评价试验项目选择(短期)和试验方法进行了研究。1987 年,卫生部将此标准正式发布(WS5—1—87),为我国开展生物材料和医疗器械的生物学评价提供了依据。为了适应我国生物材料和医疗器械发展的需要,国内急需一个与国际评价标准相接轨和统一的生物学评价标准,为此,中国药品生物制品检定所、上海第二医科大学、天津医药科学研究所、中山医科大学、四川劳动卫生职业病防治研究所和第四军医大学六个单位在 1990 年承担了卫生部科学研究基金课题——生物材料和制品的生物学评价标准研究。在卫生部支持下,经过六个研究单位的共同努力,1994 年正式完成此课题,并通过卫生部组织的专家鉴定。1997 年,卫生部以卫药发(1997)第 81 号文,将此研究成果以“生物材料和医疗器材生物学评价技术要求”下发到各省、市、自治区卫生局,要求各地遵照执行。在原国家医药局的支持下,原山东医用高分子质量检测中心等单位在 1993 年制定了“医用输液、输血、注射器具检验方法”,1996 年制定了国际“医用有机硅材料生物学评价试验方法”,在 1997 年将 ISO10993—1、10993—3、10993—5、10993—6、10993—11 五个标准转化成国标,并以 GB/T 16886—1、GB/T 16886—3、GB/T 16886—5、GB/T 16886—6、GB/T 16886—11 颁布。1998 年,国家药品监督管理局成立后,于 2000 年将 ISO10993—2、10993—10、10993—12 三个标准转化成国标 GB/T 16886—2、GB/T 16886—10、GB/T 16886—12。同时,编写 GB/T 16886(即 ISO10993)的宣传贯彻教材,在全国开展 GB/T 16886 的宣传贯彻工作。

§ 1-2 生物学评价试验原则

选择和评价任何用于人体的材料和器械,都需要有一套评价程序。在设计过程中,应权衡各种材料的优缺点,选择试验步骤。为了保证最终产品安全应用于人体,对直接或间接与人体接触的医疗器械,在设计程序中应包括生物学评价。

GB/T 16886 涉及医疗器械和材料的使用安全性,作为器械和材料总体评价

与开发的一部分,用以评价器械和材料的生物学反应,并确定器械和材料在常规应用中对组织的影响。

生物学危害的范围很广。医疗器械生物学危害分为两个方面,一是材料带来的生物学危害,二是器械的机械故障引起的生物学危害。GB/T 16886 系列标准只涉及前者,不涉及后者,它是根据拟用于人体的材料或器械与人体作用的途径和接触时间以及其他有关因素,提供一套生物学评价程序,该标准的作用是以一个框架结构帮助设计一种少用动物(即使用动物数量最少)的最经济、最省时而又最可靠的生物学评价方案。

在考虑一种材料与组织的相互作用时,不能脱离器械的总体设计。在组织作用方面最好的材料未必能使器械有好的性能。当为使器械有效地使用而选用好材料与组织作用时,还要评价其尺寸对组织的影响,对此,迄今为止的标准和指南中一般都没有涉及到。

材料在某种应用中出现生物学副反应。生物学试验依赖于动物模型,因此,材料在动物体内所出现的组织反应,在人体内不一定出现同样的反应。反之,即使已证实是好的材料,由于人体间的差异,也会在某些人身上产生不良反应。

目前的生物学试验都依赖于动物模型,然而,随着科学进步和人们对基本机理的了解,只要科学上证明能获得同样的信息,应优先采用体外试验模式。对于器械和材料而言,应用一套硬性规定的试验方法及合格/不合格指标,会出现两种可能,一种可能是会受到不必要的限制,另一种可能是产生虚假的安全感。在一些被证明是特殊应用的情况下,生产领域或使用领域的专家可以在具体的产品标准中规定特殊的试验和指标。

一、GB/T 16886 适用范围

该标准对下列方面给出指南:① 指导医疗器械生物学评价的基本原则;② 按器械与人体接触的性质和时间分类的定义;③ 选择合适的试验。

其不涉及与病人身体不直接亦不间接接触的材料和器械,也不涉及由于机械故障所引起的生物学危害。

二、常用词的定义和术语

医疗器械:指单独或者组合使用于人体的仪器、设备、器具、材料或者其他物品,包括所需要的软件。其使用旨在达到下列预期目的:疾病的诊断、预防、监护、治疗或缓解;伤残的诊断、监护、治疗、缓解或代偿;人体结构或生理过程的研究、替代或修复;妊娠的控制。其对于人体内的主要预期作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

材料：任何用于器械及其部件的合成或天然的聚合物、金属、合金、陶瓷或其他无生命活性物质，包括无生命活性的组织。

最终产品：处于“使用”状态的医疗器械。

三、材料和器械生物学评价的基本原则

在选择制造器械所用材料时，应首先考虑材料的特点和性能，包括化学、毒理学、物理学、电学、形态学和力学等性能。器械总体生物学评价应考虑以下方面：① 生产所用材料；② 助剂、工艺污染和残留；③ 可沥滤物质；④ 降解产物；⑤ 其他成分以及它们在最终产品上的相互作用；⑥ 最终产品的性能与特点。如果合适，应在生物学评价之前对最终产品的可浸出化学成分进行定性和定量分析。

用于生物学评价的试验与解释应考虑材料的化学成分，包括接触状况和器械及其成分与人体接触的性质、程度、次数和周期。为简化试验选择，根据以下原则对器械分类，来指导对材料和最终产品的试验。

生物学潜在危害的范围很广，可能包括：① 短期作用（如急性毒性、对皮肤、眼和结膜表面刺激、致敏、溶血和血栓形成）；② 长期或特异性毒性作用[如亚慢性或慢性毒性作用、致敏、遗传毒性、致癌（致肿瘤性）和对生殖的影响，也包括致畸性]。对每种材料和最终产品都应考虑所有潜在的生物学危害，但这并不意味着所有潜在危害的试验都必须进行。所有体外或体内试验都应根据最终使用情况，由专家按实验室质量管理规范（GLP）进行，并尽可能先进行体外筛选，然后再进行体内试验。试验数据应予以保留，数据积累到一定程度就可得出独立的分析结论。

在下列任一情况下，应考虑对材料或最终产品重新进行生物学评价：① 制造产品所用材料来源或技术条件改变时；② 产品配方、工艺、初级包装或灭菌改变时；③ 贮存期内最终产品中的任何变化；④ 产品用途改变时；⑤ 有迹象表明产品用于人体时会产生副作用。

按上述原则进行生物学评价应对生产器械所用材料成分的性质及其变动性、其他非临床试验、临床研究及有关信息和市场情况进行综合考虑。

四、医疗器械分类

任何一种属于下列类型的器械，应按本标准所述的基本原则进行试验。某些器械可能兼属几类，应考虑进行所属各类相应的试验。

1. 按接触性质分类

1) 非接触器械

不直接或间接接触患者的器械，本标准不涉及这类器械。

2) 表面接触器械

包括与以下部位接触的器械:

(1) 皮肤: 仅接触未受损皮肤表面的器械, 如各种类型的电极、体外假体、固定带、压迫绷带和监测器。

(2) 黏膜: 与黏膜接触的器械, 如接触镜、导尿管、阴道内或消化道器械(胃管、乙状结肠镜、结肠镜、胃镜)、气管内管、支气管镜、义齿、畸齿矫正器、宫内避孕器。

(3) 损伤表面: 与伤口或其他损伤体表接触的器械, 如溃疡、烧伤、肉芽组织敷料或治疗器械、创可贴等。

3) 外部接入器械

包括接至下列部位的器械:

(1) 血路: 间接与血路上某一点接触, 作为管路向血管系统输入的器械, 如输液器、延长器、转移器、输血器等。

(2) 组织/骨/牙质接入: 接入组织、骨和牙髓/牙质系统的器械和材料, 如腹腔镜、关节内窥镜、引流系统、齿科水门汀、齿科充填材料和皮肤钩等。

(3) 循环血液: 接触循环血液的器械, 如血管内导管、临时性起搏电极、氧合器、体外氧合器管及附件、透析器、透析管路及附件、血液吸附剂和免疫吸附剂。

4) 植入器械

包括与以下部位接触的器械:

(1) 组织/骨: 主要与骨接触的器械, 如矫形钉、矫形板、人工关节、骨假体、骨水泥和骨内器械。主要与组织和组织液接触的器械, 如起搏器、药物给入器械、神经肌肉传感器和刺激器、人工肌腱、乳房植入物、人工喉、骨膜下植入物和结扎夹。

(2) 血液: 主要与血液接触的器械, 如心脏起搏电极、血管支架、人工动静脉瘘管、心脏瓣膜、血管移植物、体内药物释放导管和心室辅助装置。

2. 按接触时间分类

(1) 短期接触(A): 一次或多次使用接触时间在 24h 以内的器械;

(2) 长期接触(B): 一次、多次(累积)或长期使用接触时间在 24h 以上、30d 以内的器械;

(3) 持久接触(C): 一次、多次(累积)或长期使用接触超过 30d 的器械。

如果一种材料或器械兼属两种以上时间分类, 应执行较严的试验要求。对于多次使用的器械, 应考虑潜在的累积作用, 按这些接触的总时间对器械进行分类。比如输液器, 考虑到某些特殊病人要经常使用, 累积使用时间会超过 24h, 因此, 要列入长期接触类。同理, 透析器要列入持久接触类。

按上述分类原则,表 1-2-1、表 1-2-2、表 1-2-3 列出了各类器械实例。

表 1-2-1 表面接触器械

皮肤	A	粘附电极、压迫绷带、监测器探头
	B	急救绷带、固定带
	C	外科矫形固定用制品
黏膜	A	人工排泄口(用于人工肛门)、泌尿系统冲洗用导管、泌尿系统诊断导管、尿道造影导管、接触镜、阴道内或消化道器械(胃管、乙状结肠镜、结肠镜、胃镜)、支气管镜
	B	胃肠道用导管:进食管、胃肠道引流、灌注、清洗和取样用导管、肛门管 呼吸道用导管:吸痰用导管、气管内导管(包括麻醉用气管插管)、供气管道、给氧管道、泌尿系统用导管、尿道用导管
	C	接触眼镜、宫内避孕器、义齿、牙齿矫正器
损伤皮肤	A	外科用敷料、溃疡、烧伤、肉芽组织治疗器械
	B	急救绷带、创可贴
	C	创伤、愈合和保护用敷料(烫伤用敷料等)

表 1-2-2 外部接入器械

组织和骨	A	外科用乳胶手套、吸引管、腹腔镜、关节内窥镜、皮肤钩
	B	治疗腹水用留置针、透析血液循环用的吸附柱、胆管治疗用导管、经皮肤穿刺胆管引流导管、食管静脉曲张止血带气囊导管、瘘道用导管、气管切开用导管、脑积液引流导管、连续灌注或引流用导管(经皮留置)、组织扩张器
	C	腹膜透析管和套管、齿科水门汀、齿科充填材料
间接与血液接触	A	注射器、注射针、带翼输液针、采血器、输血器、白细胞过滤器、延长器、转移器、自体血液回输装置
	B	输液器、静脉输液留置针
	C	—
循环血液	A	心室放射学检查用血管导管、心脏外科手术用导管、心脏诊断和治疗用导管、导管套、引导器、扩张器和导丝、主动脉内气囊反搏用导管、膜式血浆分离器(用于收集血浆)、采集血浆用导管、血浆分离器、膜式血浆成分分离器、血浆灌注柱(用于选择性血浆吸附、免疫调理等)、血浆灌注导管、血液灌注吸附柱(用于重症肝炎等)、血液灌注导管、一次性使用的自体血液回输器、氧合器(体外循环用)、体外循环用储血器、体外循环血液过滤器、体外循环吸引器、体外循环热交换器、体外循环用血液导管、血液浓缩器、血液灌注柱(用于免疫调理等)
	B	静脉内留置导管、带套管穿刺针、血液透析用血液进出导管、血流监测导管、治疗腹水用过滤器和浓缩器、治疗腹水用导管、血液透析器、血液透析留置针、血液准流吸附柱(用于肾辅助治疗)、血液过滤器、体外膜式氧合器、体外膜式氧合器储血器、体外膜式氧合器血液过滤器、体外膜式氧合器吸引管、体外膜式氧合器热交换器、体外膜式氧合器用导管、连续血液过滤器、连续血滤过滤器用导管、血袋
	C	肠道外营养中心静脉输注导管(人工肠道等)、心室辅助装置(半体内装置)、人工肝脏(半体内装置)

表 1-2-3 体内植入器械

骨/组织	A	—
	B	吸收性外科缝合线和夹、非吸收性外科缝合线、人工肌腱、视网膜剥离手术用材料、暂时性使用的心脏起搏器、神经肌肉内传感器和刺激器
	C	颌面部修复材料、外科矫形内固定制品、骨内器械、人工骨、人工关节、骨水泥、人工硬脑膜、人工乳房、植入式软组织扩张器、人工耳、植入式心脏起搏器、人工喉、人工晶状体、皮下植入药物给人器械、植入牙、体内植入避孕药物缓释材料、降解材料和制品、人工肌腱、透明质酸钠、非血管内支架
血液	A	—
	B	暂时使用的心脏起搏器电极、永久性起搏器电极
	C	机械或生物心脏瓣膜、人工心脏瓣环、人工或生物血管、心脏和血管修补片、动静脉短路管道、支架

五、试验

试验应在最终产品或取自最终产品或材料的有代表性的样品上进行。除以上规定的基本原则外，医疗器械的生物学试验还应注意以下方面。

- (1) 器械在正常使用时，与人体作用或接触的性质、程度、时间、频次和条件；
- (2) 最终产品的化学和物理性能；
- (3) 最终产品配方中化学制剂毒理学活性；
- (4) 如排除了可沥滤物的存在，或已知可沥滤物的毒性可以接受，某些试验可以不进行（如对全身作用的评价）；
- (5) 器械表面积与接受者身材大小的关系；
- (6) 已有的文献、非临床试验和经验方面的信息；
- (7) 主要目的是保护人类，其次是保证动物福利，使动物的数量和使用降至最低限；
- (8) 如果是制备器械浸提液，溶剂及浸提条件应与最终产品的性质和使用相适应；
- (9) 试验应有相应的阳性对照和阴性对照；
- (10) 试验结果不能保证器械无潜在的生物危害，器械在临床使用期间还应进行生物学调查，仔细观察对人体所产生不希望有的副反应或不良事件。

1. 基本评价试验内容

1) 细胞毒性

该试验采用细胞培养技术,测定由器械、材料和/或其浸提液造成的细胞溶解(细胞死亡)以及对细胞生长的抑制和其他影响。

2) 致敏

该试验采用一种适宜的模型测定器械、材料和/或其浸提液潜在的接触致敏性,该试验较为实用,因为即使是少量的可沥滤物的使用或接触也能引起致敏反应。

3) 刺激

该试验采用一种适宜的模型,在相应的部位或在皮肤、眼、黏膜等植入组织上测定器械、材料和/或其浸提液潜在的刺激作用。要测定器械、材料及其潜在可沥滤物的刺激作用,试验的进行应与使用或接触的途径(皮肤、眼、黏膜)和持续时间相适应。

4) 皮内反应

该试验评价组织对器械浸提液的局部作用,适用于不适宜做表皮或黏膜刺激试验的情况(如连向血路的器械),还适用于亲水性浸提物。

5) 全身毒性(急性)

该试验将器械、材料和/或其浸提液在24h内一次或多次作用于一种动物模型,测定其潜在的危害作用,适用于接触会导致有毒的沥滤物和降解产物吸收的情况。该试验还包括热原试验,检测器械或材料浸提液的材料致热反应。专项试验不能区分热原反应是因材料本身还是因内毒素污染所致。

6) 亚慢性毒性(亚急性毒性)

该试验在大于24h但不超过试验动物寿命的10%的时间(如大鼠是90d)内,测定器械、材料和/或其浸提液一次或多次作用或接触对试验动物的影响。试验应与器械实际接触途径和作用时间相适应。

7) 遗传毒性

该试验采用哺乳动物或非哺乳动物的细胞培养或其他技术,测定由器械、材料和/或其浸提液引起的基因突变、染色体结构和数量的改变,以及DNA或基因的其他毒性。

8) 植入

该试验是用外科手术法,将材料或最终产品的样品植入或放入预定植入部位或组织内(如特殊牙科惯用试验),在肉眼观察和显微镜检查下,评价对活体组织的局部病理作用。试验应与器械实际接触途径和作用时间相适应。对一种材料来说,如还评价全身作用,该试验等效于亚慢性毒性试验。

9) 血液相容性

该试验评价血液接触器械、材料或一相应的模型或系统对血液或血液成分的作用。特殊的血液相容性试验,还可设计成模拟临床应用时器械或材料的形状、接触方式和血流动态。

溶血试验采用体外法测定由器械、材料和/或其浸提液导致的红细胞溶解和血红蛋白释放的程度。

2. 补充评价试验

1) 慢性毒性

该试验是在不少于试验动物寿命 10% (如大鼠是 90d 以上) 的时间内,一次或多次将器械、材料和/或其浸提液作用于试验动物,测定其对动物的影响。试验应与器械实际接触途径和作用时间相适应。

2) 致癌性

该试验是在试验动物的寿命期内,一次或多次将器械、材料和/或其浸提液作用于试验动物,测定潜在的致肿瘤性。在专项实验研究中,该试验还可检验器械或材料的慢性毒性和致肿瘤性。致癌性试验只有在从其他方面获取到有建议性的资料时才进行,试验应与器械实际接触途径和作用时间相适应。

3) 生殖与发育毒性

该试验评价器械、材料和/或其浸提液对生殖功能、胚胎发育(致畸性)以及对胎儿和婴儿早期发育的潜在影响。只有在器械有可能影响应用对象的生殖功能时,才进行生殖/发育毒性试验或生物测定。试验应考虑器械的应用位置。

4) 生物降解

在存在潜在的可吸收和/或降解时,该试验可测定器械、材料和/或其浸提液的可沥滤物和降解产物的吸收、分布、生物转化和消除的过程。

生物学评价与试验选择指南见表 1-2-4 和表 1-2-5。其中,表 1-2-4 用于确定各种器械和作用时间应考虑的基本评价试验,表 1-2-5 用于确定各种器械和作用时间应考虑的补充评价试验。

由于医疗器械的多样性,对任何一种器械而言,所确定的各种试验并非都是必需的或可行的,应根据器械的具体情况考虑应做的试验,必须对选择和/或放弃试验的理由进行记录。

一般是在完成基本评价试验后,再考虑补充评价试验。在遗传毒性试验出现阳性或被测材料与已知致癌物质的结构相似时,就应做致癌试验;如果材料和器械用于计划生育或生殖系统部位时,就必须补充做生殖和发育毒性试验;如果材料和器械在体内会发生降解,就必须补充做体内降解试验。

表 1-2-4 基本评价试验指南

器械分类			生物学试验							
人体接触		接触时间 A—短期 (≤24h) B—长期 (>24h~30d) C—持久 (>30d)	细胞 毒性	致敏	刺激或 皮内反 应	全身 毒性 (急性)	亚慢性 (亚急 性) 毒 性	遗传 毒性	植入	血液相 容性
表面 器械	皮肤	A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×					
	黏膜	A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×		×	×		
	损伤 表面	A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×		×	×		
外部 接入 器械	血路, 间接	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×				×
		C	×	×		×	×	×		×
	组织/ 骨/牙 接入	A	×	×	×					
		B	×	×				×	×	
		C	×	×				×	×	
	循环 血液	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×		×		×
		C	×	×	×	×	×	×		×
植 入 器 械	组织/ 骨	A	×	×	×					
		B	×	×				×	×	
		C	×	×				×	×	
	血液	A	×	×	×	×			×	×
		B	×	×	×	×		×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×	×	×

注：应考虑各器械的主要特长。