

生物材料的研发、检验和评价

中国食品药品检定研究院

冯晓明



中国食品药品检定研究院

- 
- 一. 生物材料的研发
 - 二、生物材料的检验和评价
 - 三. 生物材料检验和评价的发展

一、生物材料的研发

1).生物材料和医疗器械产品相关性（举例）

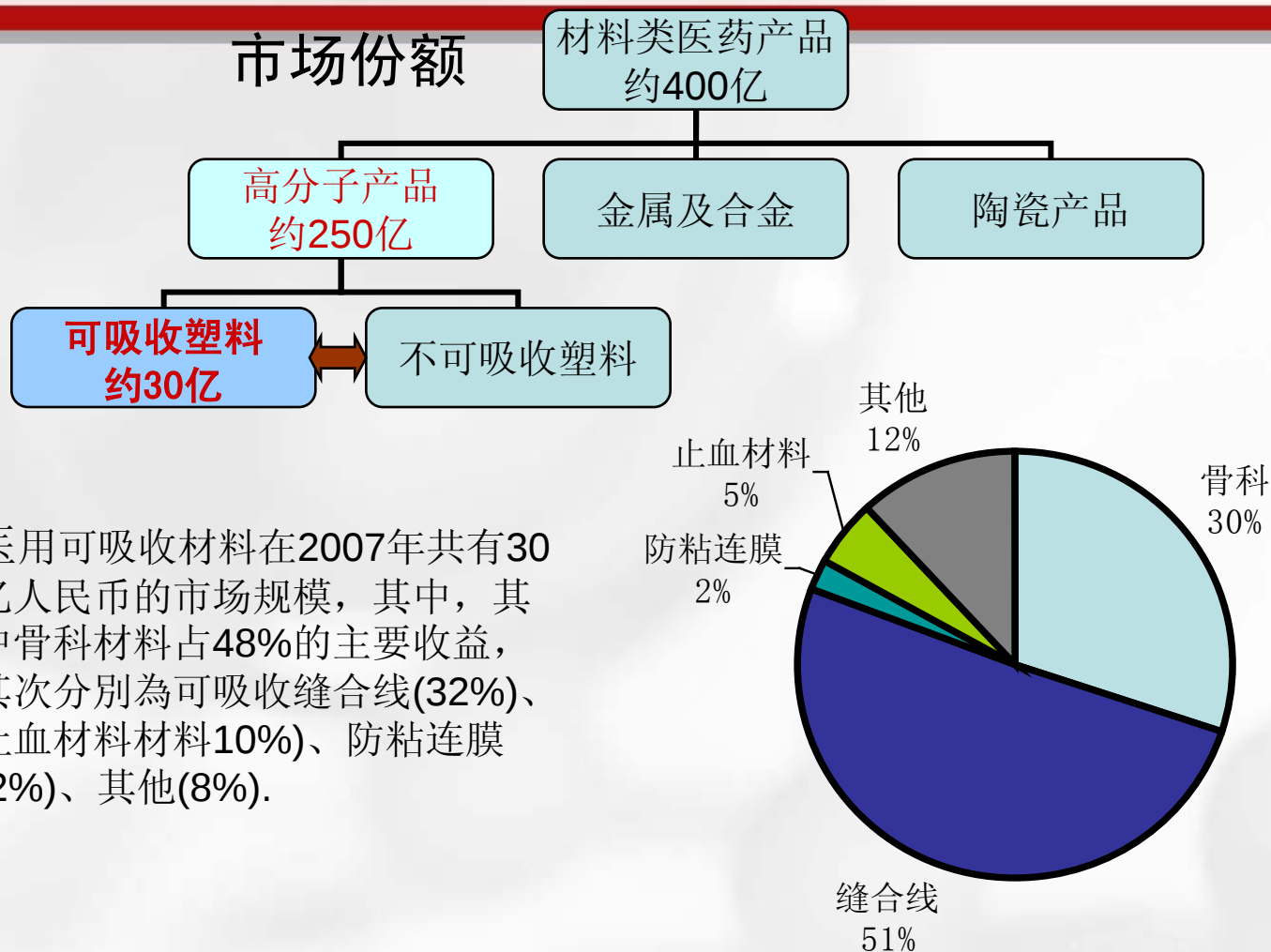


功能性检验：尺寸、跨瓣压差、返流比、泄漏量、疲劳等

安全性检验：材料生物学评价试验、理化性能检验。

2) 生物材料的市场状况

5. Market share



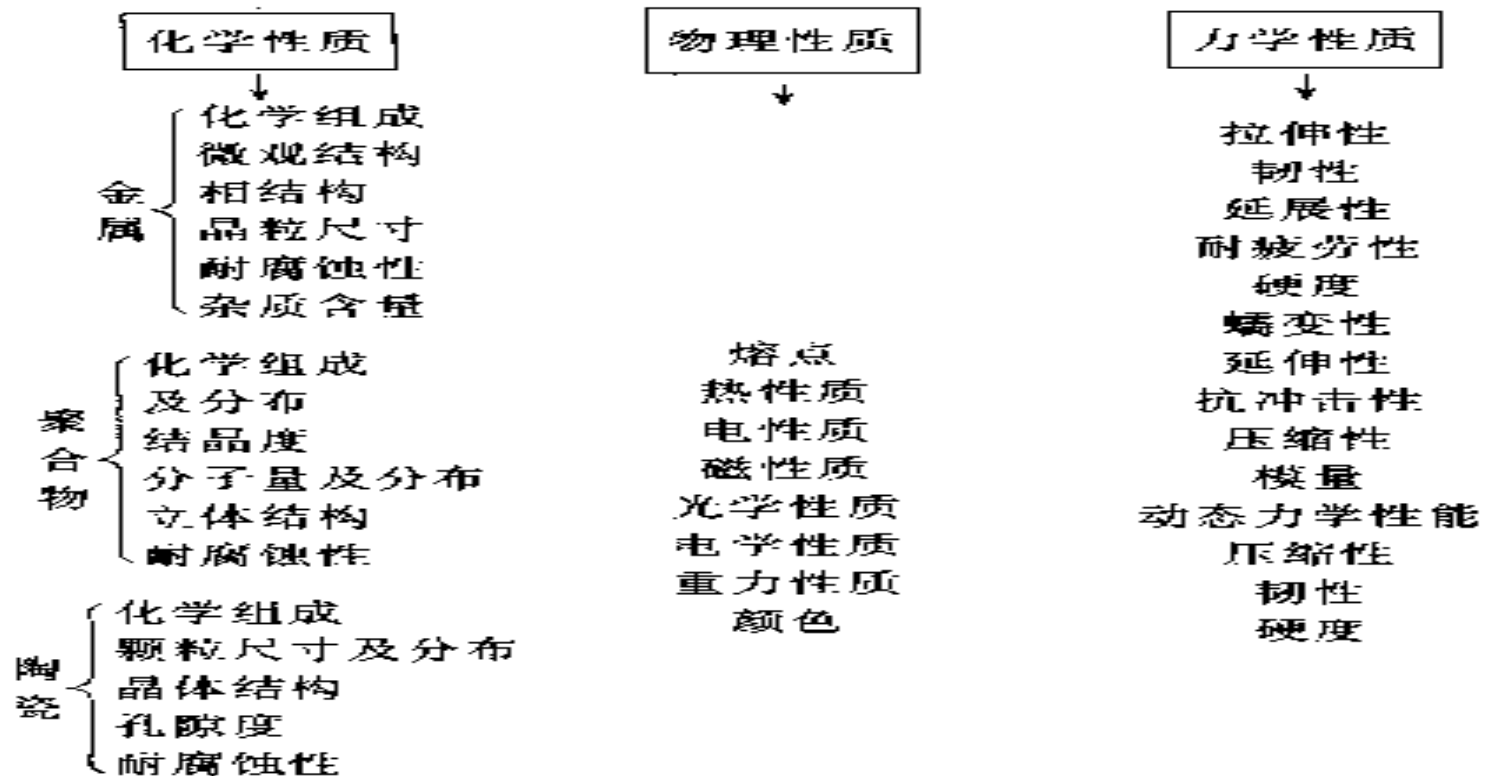
3)生物材料研发的基础学科

- 生物材料研发的基础学科是材料学。
- 研究生物材料组成、结构、性质及其与使用性能之间相互关系的学科。

4) 生物材料研发的首要问题-- 生物材料属性

A. 材料表征—理化性能的表征

材料的表征



• B.高分子材料和制品：

- 酸碱度
- 易氧化物
- 不挥发物
- 紫外吸光度
- 重金属、微量元素
- 氯化物、硫酸盐等
- 环氧乙烷残留量
- 化学溶出物检验：模拟浸提、极限浸提
- 消解：（灰化消解、微波消解）

执行标准： GB/T 14233.1输液、输血、注射器具检验方法

C.金属和合金材料

- 力学性能（拉伸、弯曲、硬度、弯曲角等）
- 表面形态（涂层、几何形态）
- 金相学观察（金相学等级、金属夹杂物）
- 耐腐蚀性能（盐蚀、点蚀电位、腐蚀敏感性）
- 内部缺陷（x-射线透射观察）
- 杂质含量（碳、硫、氧、氢、氮、磷、金属元素等）
- 合金材料组成（钴铬钼合金、钛合金、镍钛记忆合金等）

D 其他医用材料

- 密度、熔（沸）点、渗透压、粘度、折光率、吸水性、溶胀率等
- 分子量分布、分子量
- 红外、x-射线衍射鉴别
- 电解质含量、组成
- 有效成分、药物含量、杂质含量

执行标准：中华人民共和国药典\工业产品标准等

• (2) 生物性能和材料的生物相容性

- 无菌（微生物限度）
- 热原（细菌内毒素）
- 支原体、病原体检测
- 细胞毒性*
- 致敏
- 刺激
- 皮内反应
- 全身毒性(急性)
- 血液相容性*
- 遗传毒性

亚慢性 (亚急性) 毒性*
植入*

慢性毒性

致癌性

生殖与发育毒性

生物降解*

免疫毒性

E.针对产品的特殊检验项目

- E1.物理、功能性
- 2.产品稳定性、密封性
- 3.药物相容性
- 4.产品工艺确认

E 5.含药医疗器械 技术要求

- 5.1 药物定性 Drug identification
- 5.2 含药量 Content
- 5.3 涂药工艺稳定性 Drug coating craft stability
- 5.4 涂药均匀性 Drug coating uniformity
- 5.5 药物稳定性试验 Stability testing
- 5.6 药物具有缓释功能的：The drug in vitro release tests
- 5.61 药物体外释放（溶出度）实验（必要时，要进行药物体内释放实验、体内-体外相关性实验等）
- 5.7 载药材料 Carries the drug material
- 材料特性、有机溶媒残留等，包括材料生物相容性要求，药物涂层牢固度、稳定性等）
- 5.8 药物包装材料（相容性试验）

二、生物材料的检验和评价

1.生物材料的检验和评价的标准体系

1) 按产品分类

2) 按功能分类

1) 重要基础标准

生物学评价通用标准

- GB/T 16886.1-2001 医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验 (ISO 10993-1:1997)
- GB/T 16886.2-2000 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求 (ISO 10993-2:1992)
- 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)

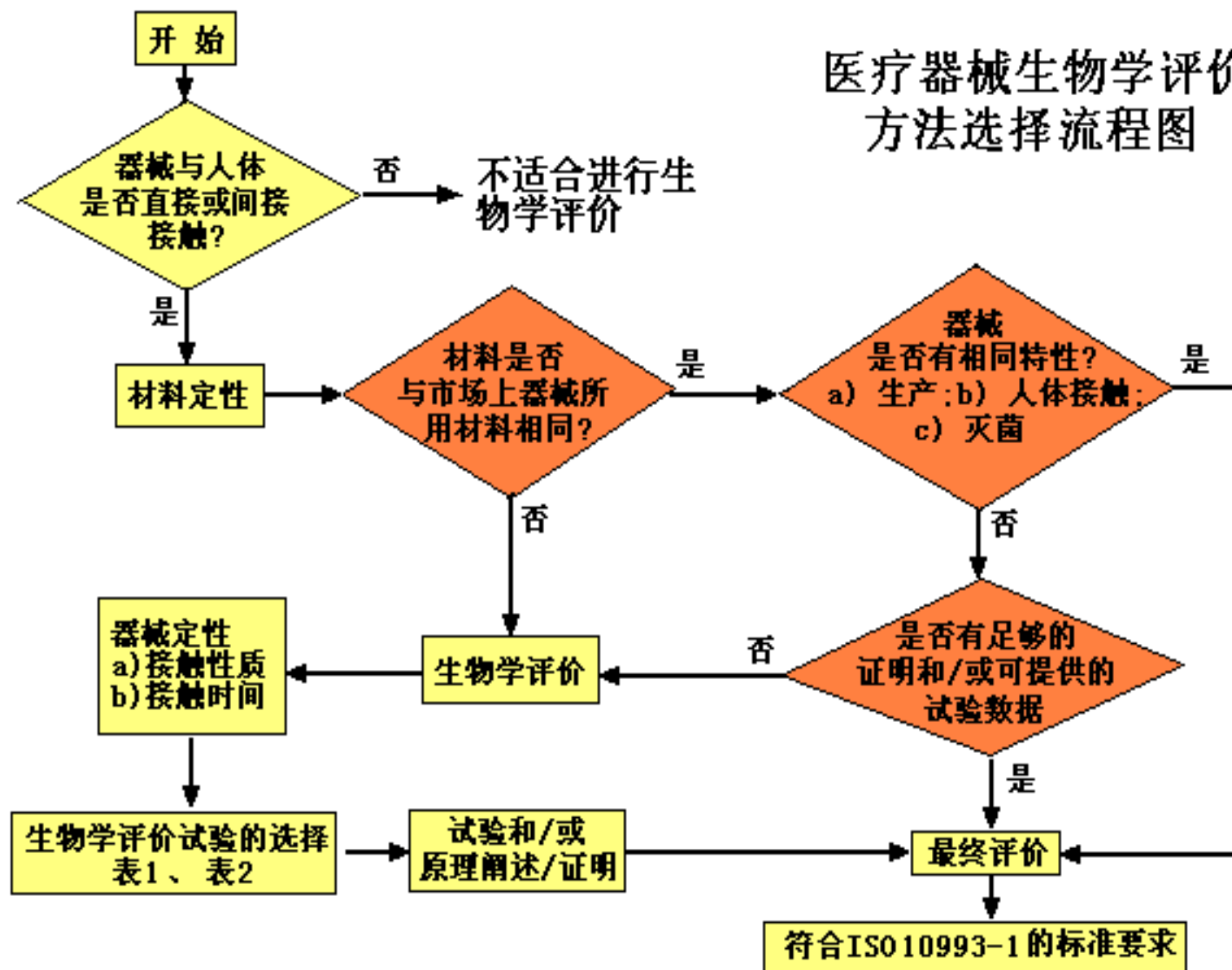
生物学评价生物学试验方法标准

- GB/T 16886.3-1997 医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 (ISO 10993-3:1992)
- GB/T 16886.4-2003 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择(ISO 10993-4:2002)
- GB/T 16886.5-2003 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999)
- GB/T 16886.6-1997 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验(ISO 10993-6:1994)
- GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与致敏试验(ISO 10993-10:2002)
- GB/T 16886.11-1997 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验(ISO 10993-11:1993)
- GB/T 16886.16-2003 医疗器械生物学评价 第16部分：降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(ISO 10993-16:1997)
- GB/T 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第17部分：可滤沥物允许限量的建立 (ISO 10993-17:2002)
- GB/T 16886.20-200 医疗器械生物学评价 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原理和方法(ISO 10993-20:2006)
- GB14233.2-2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法

生物学评价理化试验标准

- GB/T 16886.9-2001 医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架(ISO 10993-9:1999)
- GB/T 16886.13-2001 医疗器械生物学评价 第13部分：聚合物医疗器械的降解产物的定性与定量(ISO 10993-13:1998)
- GB/T 16886.14-2003 医疗器械生物学评价 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量(ISO 10993-14:2001)
- GB/T 16886.15-2003 医疗器械生物学评价 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量(ISO 10993-15:2000)
- GB/T 16886.7-2001 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量(ISO 10993-7:1995)
- GB/T 16886.18-200 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学定性(ISO 10993-18:2005)
- GB/T 16886.19-200 医疗器械生物学评价 第19部分：材料理化、机械和形态定性(ISO 10993-19:2006)

医疗器械生物学评价 方法选择流程图



生物学评价试验和选择 (GB/T 16886-1)

器械分类		基本评价的生物学试验									补充评价的生物学试验				
接触部位		接触时间 A：一时接触（≤24h） B：短、中期接触（>24h-30日） C：长期接触（>30日）	细胞毒性	致敏	刺激或皮内反应		全身急性毒性	亚慢性至急性毒性	遗传毒性	植 入	血液相容性	慢性毒性	致癌性	生殖与发育毒性	生物降解
表面接触	皮肤	A	X	X	X										
		B	X	X	X										
		C	X	X	X										
	黏膜	A	X	X	X										
		B	X	X	X										
		C	X	X	X			X	X						
	损伤表面	A	X	X	X										
		B	X	X	X										
		C	X	X	X			X	X						



2) 一次性使用产品标准 (举例)

- a. 产品标准
- 一次性使用输液、输血、注射器具标准汇编
- ----GB 8368 一次性使用输液器
- ----GB 15810 一次性使用注射器
- ----GB 14232 一次性使用血袋
- 。 。 。 。
- b. 分析方法标准
- GB/T 14233.1 输液、输血、注射器具检验方法

3) 产品性能检验（物理检验）

- 一次性输血、输液、注射、血路导管、耗材
- 心血管产品
- 介入治疗产品
- 视光学产品
- 骨科产品
- 卫生材料（含药器械）
- 手术器械
- 诊断试剂

4) . 外科植入物（举例）

- ☐ a.通用技术标准\特殊要求)
- ☐ 无源外科植入物 通用要求
- ☐ 骨接合用非有源外科金属植入物 通用技术条件
- ☐ b.产品标准（专用要求）
- ☐ 骨接合植入物 金属接骨板
- ☐ 骨接合植入物 金属接骨螺钉
- ☐ c.材料标准
- ☐ 外科植入物用不锈钢
- ☐ 手术器械 不锈钢
- ☐ 外科植入物用钛及钛合金加工材
- ☐ 外科植入物用铸造（锻造）钴铬钼合金
- ☐ 医用镍钛记忆合金
- ☐ d.分析方法标准
- ☐ 钢铁及合金化学分析方法
- ☐ 海绵钛.钛及钛合金化学分析方法（25个标准）
- ☐ 晶粒度、夹杂物评定方法等
- ☐ 力学性能测试

4) 其他生物材料经典标准

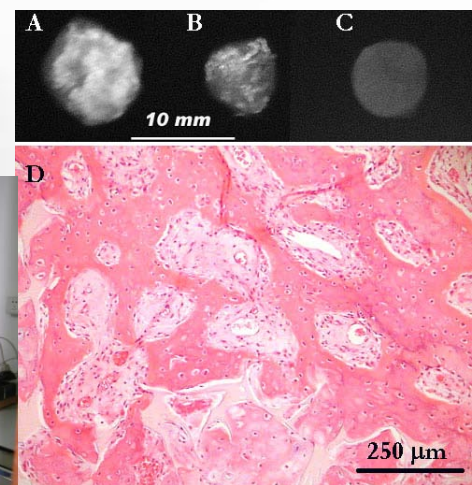
- 高分子材料
 - 医用硅橡胶通用技术要求
- 陶瓷材料
 - 羟基磷灰石
- 体外诊断试剂
 - 生化类- WS 标准 生化类体外诊断试剂通用标准
 - 其它类别-中国药典
- 卫生材料类
 - 纱布
 - 医用透明质酸钠
 - 一次性防护服
 - 血液透析及相关治疗用浓缩物
- 生物材料和组织工程医疗产品标准
- 手术器械类

5).生物材料产品技术要求的基本构成

- 1. 产品性能属性（尺寸、形态、力学、性能指标等）
- 2. 材料属性
 - 2.1 高分子（溶出物检测）
 - 2.2 无机、金属（材质检测）
 - 2.3 可降解材料、动物源性等（材质、降解产物、溶出物检测等）
- 4. 有害残留物
 - 4.1 物理有害物质（微粒污染等）
 - 4.2 化学有害物质（有机溶剂、重金属、微量元素）
 - 4.3 生物有害物质（微生物、细菌内毒素、其他外源性因子）

2 生物材料检验和评价基本要求

- 工艺的验证和确认（质量体系）
- 医用材料标准
- （材料表征）
- （有害物测试）
- 体外降解试验
- 生物学评价试验（12个）
- 体内降解试验和评价
- 植入评价（骨、肌肉、皮下、炎症反应）
- 毒代动力学评价
- 动物实验
- 临床试验



三、生物材料检验和评价的发展

1. 新法规中鼓励创新的条款解读

2. 第五条

医疗器械的研制应当遵循安全、有效和节约的原则。国家鼓励医疗器械的研究与创新，发挥市场机制的作用，促进医疗器械新技术的推广和应用，推动医疗器械产业的发展。

1) 关于临床试验豁免（提供临床评价性资料）

13. 第十七条

第一类医疗器械产品备案，不需要进行临床试验。申请第二类、第三类医疗器械产品注册，应当进行临床试验；但是，有下列情形之一的，可以免于进行临床试验：

理顺了临床试验和临床评价的关系，

15. 第十九条

第三类医疗器械进行临床试验对人体具有较高风险的，应当经国务院食品药品监督管理部门批准。临床试验对人体具有较高风险的第三类医疗器械目录由国务院食品药品监督管理部门制定、调整并公布。

高风险医疗器械实行临床审批，更加科学严谨

2) 关于注册时委托生产的问题

《医疗器械注册管理办法》第九条

- 按照创新医疗器械特别审批程序审批的境内医疗器械申请注册时，委托其他企业生产的，应当委托具有相应生产范围的医疗器械生产企业；

《医疗器械生产监督管理办法》第四章 医疗器械委托生产的管理

3) 关于创新医疗器械特别审批程序

创新医疗器械的四个条件

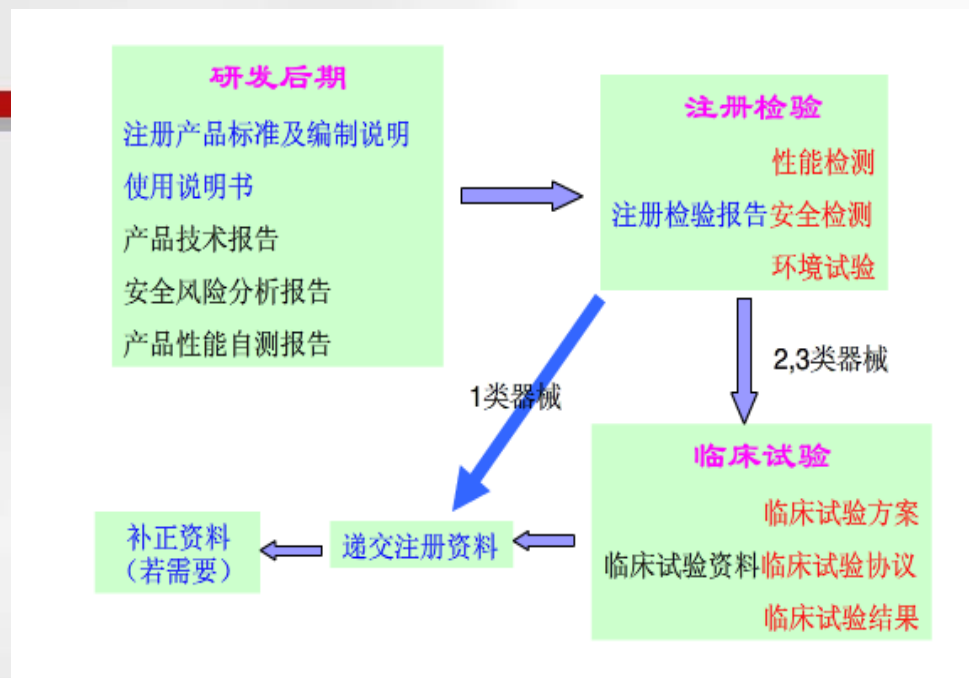
发明专利

国内首创，国际领先

产品定型，研究数据完整

有临床应用资料

4) 注重医疗成果的转化（转化医学）



- A. 应用 范围
- B. 实验室资质、体外安全性、有效性试验或评价资料
- C. 质量体系考核（资源和管理）
- D. 临床操作规范或方案（伦理委员会通过）
- E. 临床报告（总结）

5) 生物材料检验评价技术的发展

- 无源医疗器械产品快速检验方法的研究
- 面对广大基层对医疗器械质量监督的需求，部分解决基层医疗器械检验能力不足的问题，急需研究出一批对无源医疗器械实施快速检验的方法，包括现场快检和实验室快检技术、快速鉴别、授权标准制定、打假检验方法等研究工作，本课题在现有技术的支撑下，完成检验方法，量大面广，高风险医疗器械部分项目快速检验方法和授权标准，初步建立无源医疗器械快检平台，建立快速检验医疗器械产品目录。

- **组织工程医疗器械产品检验方法的研究**
- 组织工程医疗产品是新兴产业，主要包括种子细胞、支架材料、活性因子三部分组成，本课题在现有技术支撑下，建立包括细胞、材料、活性因子三位一体的检验技术和检验平台，包括细胞与材料相容性研究实验室技术，种子细胞、活性因子的安全性评价技术、生物材料降解和降解产物的评价等内容

- 动物源性医疗器械的检验
- 动物源性（包括人源材料）医疗器械检验方法学的研究，包括病毒灭活方法验证检，材料中糖基抗原、杂质蛋白、**DNA**残留、细胞残留、材料表征（生物化学）、加工残留物、化学污染物、生物力学、疲劳和磨损、钙化评估、免疫原性评价、血液相容性、组织相容性等系列检验技术研究 and 应用。

- 纳米生物材料检验方法的研究
- 纳米生物材料是新兴医疗器械产业，目前上市的主要瓶颈是评价方法和常规生物材料的评价方法差异较大，极大的影响了我国该类产品的上市和有效监管。本课题将研究纳米材料表征、毒代动力学、接触许可限量、内毒素、抑菌性、溶血性、细胞毒性、亚慢性毒性等纳米生物材料的特殊检验方法

- 三类医疗技术辅助医疗器械产品标准和检验方法的研究
- 三类医疗技术是安全性需要重点保证的医疗技术，目前开展较多的是辅助生殖技术，细胞和干细胞治疗技术等，该技术所用到的辅助产品，多数已经按照医疗器械进行管理，但国际、国内都缺乏有效的技术标准和检验方法，其检验和评价方法和常规医疗器械有所不同，本课题将对三类医疗技术所用的保存液、处理液，活性因子、与胚胎、活细胞接触的手术器械等医疗器械产品的标准和检验方法进行研究

- 含药医疗器械检验方法的研究
- 含药（带药）医疗器械是新兴发展的医疗器械产品，目前广泛上市的是含药血管支架、电极、敷料、含活细胞产品、带有药理（辅助）作用的医疗器械产品，其安全性评价与常规医疗器械评价有很大不同，需要研究药物和器械产品的相容性，药物鉴别、含量、释放量、工艺稳定性，药物稳定性、药物代谢研究等一系列特殊检验方法，分类研究含药器械常规检验方法

- 新型高分子材料的毒代动力学研究
- 目前，新型高分子材料不断涌现，特别是对材料改性方面，大量替代DEHP的增塑剂、改性剂、多层复合材料等已经开始应用于医疗器械产品，表现在DINCH、ATBC等增塑剂、热弹性体等材料的应用，但这些材料中所用添加剂的毒性许可限量和药物相容性的问题长期得不到解决，极大的阻碍器械产品的上市应用。本课题围绕的模拟医疗器械与人体的接触类型，采取加工助剂残留、溶出试验、药物吸附、助剂迁移试验、动物亚急性和慢性毒性试验，结合毒代动力学试验，对常用材料添加剂进行安全性评价研究

- 新型生物材料表征技术的研究
- 目前，除了动物源性、新型高分子材料之外，可降解生物材料（高分子、金属、天然等）、复合生物材料、新型合金材料、带有活性（诱导组织再生等）生物材料等新型生物材料不断涌现。这些新材料除了研究不同的生物学评价方法外，还需要对其理化性能进行表征并检验，本课题利用我院已有的核磁共振、X-射线荧光、扫描电镜、显微红外、质谱联用技术、生物力学测量仪等大型仪器对该类产品的理化表征、有害残留物检验，建立理化性能检验平台技术，研究标准物质，为该类产品安全上市提供有力支撑。

- **3D打印医疗器械的检验方法的研究**
- 3D打印医疗器械是医疗器械的一个加工发展的方向和研究热点，然而其应用于医疗器械产业领域尚无检验体系以及行业标准。3D打印技术用于医疗器械，尤其是异形、个性化医疗器械的过程验证，3D打印加工过程控制特点研究，为生产质量管理（GMP）提供技术支撑。
- 建立对3D打印医疗器械材料化学、物理以及生物相容性能检验技术技术的研究。研究3D打印技术所用生物材料的标准物质。通过课题的实施过程研究（或初步建立）包括原料控制、加工过程控制、产品质量控制、数据采集和整理等相应的行业标准。