

生物医用材料及其 安全性评价

报告人：张其清

中国医学科学院生物医学工程研究所

福州大学生物和医药技术研究院

内容提纲

1

生物医用材料及其分类

2

生物医用材料的发展需求

3

生物医用材料的质量要求

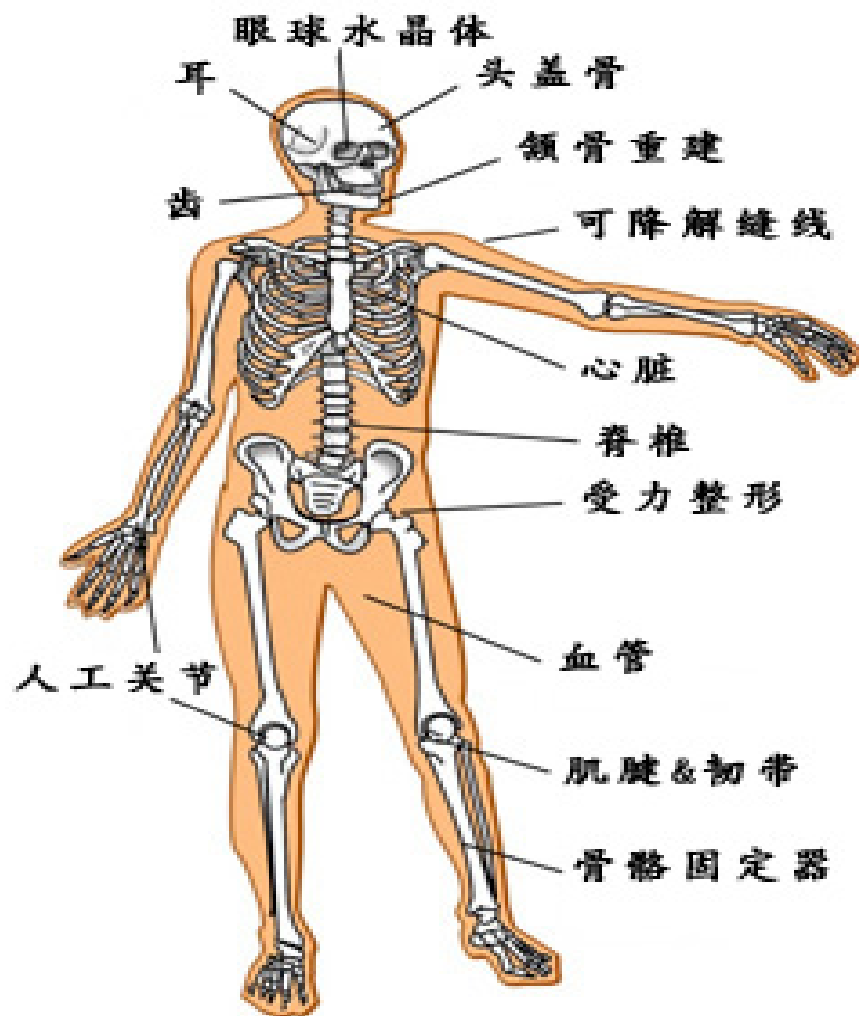
4

生物医用材料安全性评价

内容提纲

- 1 生物医用材料及其分类
- 2 生物医用材料的发展需求
- 3 生物医用材料的质量要求
- 4 生物医用材料安全性评价

生物医用材料定义

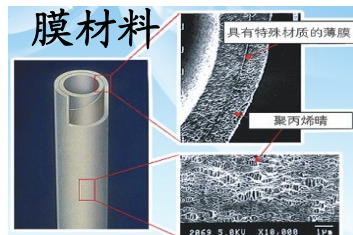


生物医用材料 (Biomedical Materials)，是指“以医疗为目的，用于与组织接触以形成功能的无生命的材料”。
另有定义是：具有天然器官组织的功能或天然器官部分功能的材料。

生物医用材料分类

➤ 按应用性质分类:

- ✓ 心血管材料
- ✓ 硬组织材料
- ✓ 软组织材料
- ✓ 血液代用材料
- ✓ 分离、过滤、透析膜材料



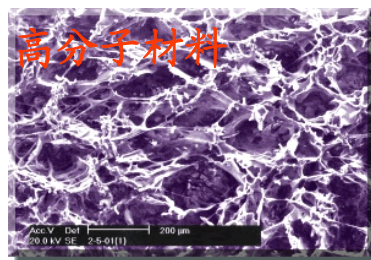
➤ 按生物医用材料使用要求分类:

- ✓ 非植入性材料和制品
- ✓ 植入性材料和制品
- ✓ 血液接触材料和制品
- ✓ 降解和可吸收性材料和制品

生物医用材料分类

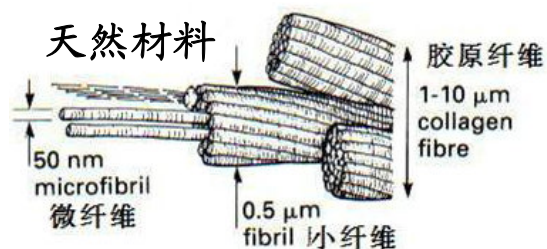
➤ 按生物医用材料的性质分类:

- ✓ 天然生物材料
- ✓ 合成生物材料
- ✓ 医用金属材料
- ✓ 无机非金属材料
- ✓ 高分子材料



➤ 按生物医用材料的来源分类:

- ✓ 人体自身组织
- ✓ 同种器官与组织
- ✓ 异种同类器官与组织
- ✓ 天然生物材料提取和改性
- ✓ 合成材料



内容提纲

- 1 生物医用材料及其分类
- 2 生物医用材料的发展需求
- 3 生物医用材料的质量要求
- 4 生物医用材料安全性评价

我国几种生物材料的市场需求统计

患者	病例数 (万/年)	材料和制品	需求量 (万/年)	实际用量 (万/年)	来源
心血管病	> 2000	人工心瓣膜 心脏起搏器 血管支架	10 > 100 3-6	0.6-0.8 0.5 0.5	国产 < 2000 国产 ≈ 20% 90%进口
肾衰	> 12	肾透析器	6-12	1	90%进口
关节病	≈ 1亿	人工关节	100	≈ 10	国产3万套
血内障	500	人工晶体	50	10	国产15
骨损伤	> 1000	骨修复材料和器械	> 300	目前销售额仅10亿元	
骨质疏松	≈ 6500	预防骨折和修复材料	> 200		
类风湿	≈ 1000	血液吸附, 人工关节			
肝炎	2-3亿	药物控释, 人工肝			
人口控制		避孕器械, 疫苗控释		宫内节育器 2000	

<http://wenku.baidu.com/view/fe453d1fc5da50e2524d7f11.html>

美国部分生物材料年消耗量

生物材料	件/年	生物材料	件/年
骨软骨炎	14,500	糖尿病溃疡	600,000
肌腱修复	33,000	静脉阻滞溃疡	1,300,000
韧带修复	90,000	皮肤烧伤	2,150,000
半月瓣修复	250,000	输血	10,000,000
关节炎	369,200	齿科	1,800,0000
指关节和小关节	179,000	输尿管	30,000
内固定骨板	480,000	尿道修复	51,900
颌面重建	30,000	疝修补	25,000
软骨（髌）	319,400	肝癌	290,000
脊柱	40,000	胰（糖尿病）	728,000
关节（髌）	558,200	肾（透析）	600,000
骨片	275,000	介入导管	606,000
褥疮治疗	500,000	肝	250,000
神经性肌肉障碍	200,000	人造血管	754,000

2002-2012年美国各种植入体材料出货量、销售收入情况

年份	陶瓷材料				聚合物材料				金属材料			
	出货量		销售收入		出货量		销售收入		出货量		销售收入	
	磅	↑%	M \$	↑%	磅	↑%	M \$	↑%	磅	↑%	M \$	↑%
2002	13,338	-	1.5	-	853,966	-	28.0	-	5,773,893	-	170.9	-
2003	42,089	215.6	4.8	215.6	905,004	6.0	33.1	18.4	5,902,189	2.2	178.1	4.2
2004	57,554	36.7	6.6	36.7	913,611	1.0	34.4	3.7	6,065,656	2.8	186.7	4.9
2005	78,291	36.0	9.0	38.0	919,121	0.6	35.7	4.0	6,238,961	2.9	195.8	4.9
2006	86,770	10.8	10.2	12.4	933,796	1.6	37.4	4.7	6,413,646	2.8	206.5	5.4
2007	96,790	11.5	11.5	13.1	950,878	1.8	39.2	4.8	6,575,374	2.5	218.2	5.7
2008	107,953	11.5	13.0	13.1	968,366	1.8	41.1	5.0	6,715,056	2.1	228.5	4.7
2009	122,234	13.2	15.1	16.3	986,305	1.9	43.2	5.1	6,854,092	2.1	239.2	4.7
2010	137,227	12.3	17.4	15.2	1,004,650	1.9	45.6	5.4	7,008,407	2.3	250.5	4.7
2011	152,333	11.0	19.8	13.8	1,025,536	2.1	48.1	5.7	7,168,039	2.3	262.6	4.8
2012	170,367	11.8	22.2	11.8	1,047,508	2.1	50.9	5.7	7,312,587	2.0	273.8	4.3
CAGR (2005-2012)		11.7	-	13.7	-	1.9	-	5.2	-	2.3	-	4.9

(单位：出货量：磅；销售收入：百万美元)

<http://www.istis.sh.cn/list/list.aspx?id=4064>

生物医用材料存在的问题

名称		失效(寿命) < 35岁	原因
人工心脏瓣膜	生物瓣膜	10-15年, > 50%; 5年, ≈ 100%	钙化, 非钙化退变
	机械瓣膜	12-14年, 50 ± 15%; 6年, 50-80%	撕裂, 钙化
人造血管($\Phi < 6\text{mm}$)		无合成材料产品	凝血
人工髋关节(寿命)		10-15年(老年组), 3-5年(青年组)	磨损碎松动
骨修复材料		陶瓷/金属/聚合物 人造:13%; 其中Ca-P: 66%, 胶原:13% 自体骨/异体骨: 二次手术/失血/传染	脆/应力刺激/ 无活性

<http://wenku.baidu.com/view/fe453d1fc5da50e2524d7f11.html>

临床需求巨大, 材料的功能和质量不能满足需求!

生物医用材料的发展趋势

生物医用材料的开发和研究已逐步转向：

- ✓ **复合/杂化型**：指由活体材料和非活体材料组成的复合杂化体。
- ✓ **功能型**：指在生理环境下表现为特殊功能的材料，形状记忆材料，组织引导再生材料。
- ✓ **智能型**：能模仿生命系统，具有感知、反馈和响应三重功能的材料。将高新技术、传感器和执行元件与传统材料结合在一起，赋予材料新性能，使无生命材料具有越来越多生物特性。

➤ 当前国内外生物医用材料开发研究的主要趋势，是**致力于提高材料的生物相容性，致力于开发生物相容性好、更能适应人体生理需要的新材料。**

内容提纲

- 1 生物医用材料及其分类
- 2 生物医用材料的发展需求
- 3 生物医用材料的质量要求
- 4 生物医用材料安全性评价

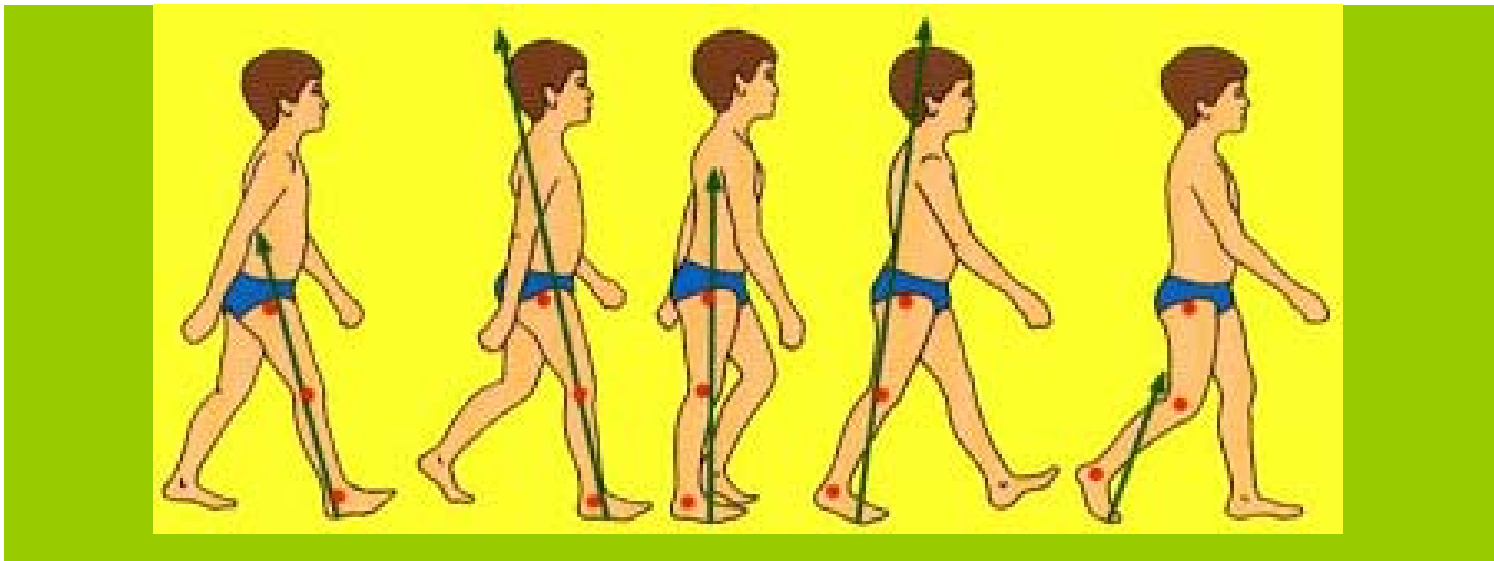
对生物医用材料的要求-1

1. 对于人体组织无刺激性，无毒副作用，无致癌性。
2. 接触人体各种体液（唾液、淋巴液、血液）时，应有良好的耐蚀性。唾液、血液、间质液都是以 Cl^- 、 Na^+ 、 K^+ 离子为主的电解质溶液，生物医用材料在这种溶液中应不发生反应、腐蚀和变质。



对生物医用材料的要求-2

3. 具有必要的强度、耐磨性和耐疲劳性能。如髋关节在静止状态承受体重的二分之一，水平步行时承受的重量为静止时的3.3倍，而跑步时则为4倍以上。此外，每步行一公里大约活动1000次，按照一般的生活情况，每年大约承受 $1 \times 10^6 - 3 \times 10^6$ 次重复负荷的作用。



对生物医用材料的要求-3

4. 与生物体组织、与血液有相容性

不会引起凝血，与软硬组织有良好的粘接性，不会产生吸收物和沉淀物。



牙周病2度缺损
Large 2-wall defect



胶原膜植入缺损处
Collagen membrane implanted
in the defect



胶原膜植入后
After implanted



再生的新组织
Newly regenerated tissue



拔牙创后即刻种植
Implants placed immediately
after extraction



胶原膜植入种植体处
Collagen membrane placed at
implants



术后骨生成
Complete osseous fill after
therapy



完整的种植牙
Final prosthesis

内容提纲

- 1 生物医用材料及其分类
- 2 生物医用材料的发展需求
- 3 生物医用材料的质量要求
- 4 生物医用材料安全性评价

生物医用材料的质量和安金

“人命关天”，必须由国家统一对这类产品实行注册审批制度，必须进行安全
性评价和临床研究。

安全性评价的定义

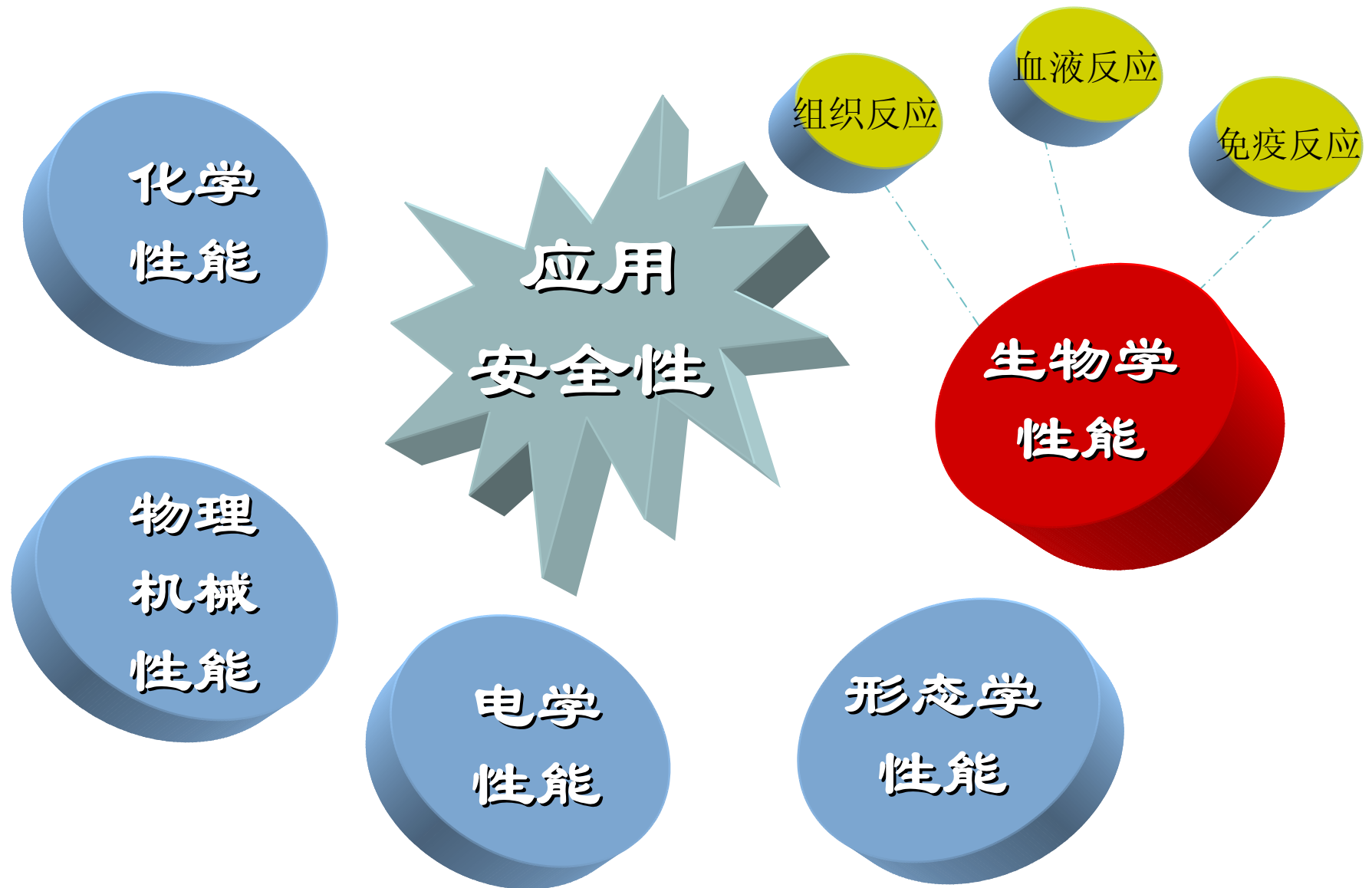
生物医用材料的安全性评价：
是指采用生物学的方法来检测被检材料对受体的毒副作用，从而预测该材料在医学实际应用中的安全性；包括对局部组织、血液与整体反应及对受体的遗传效应。



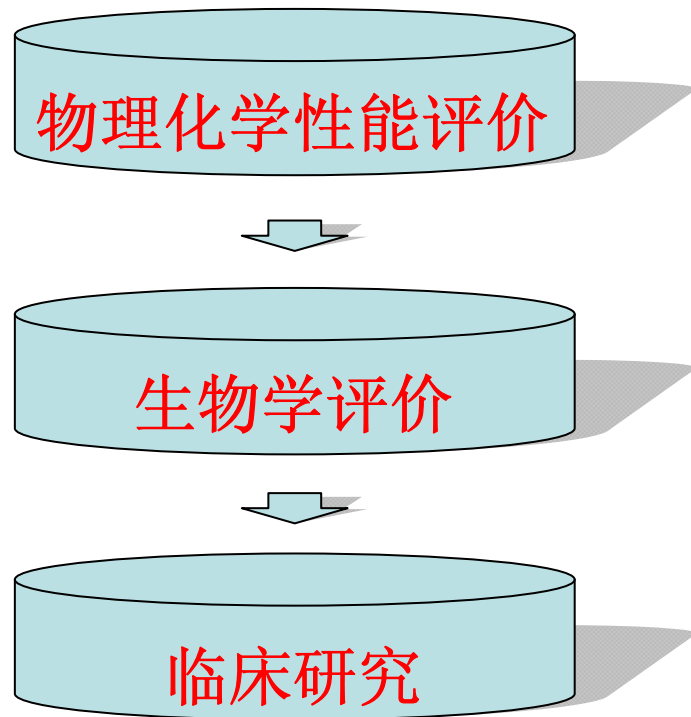
产品分类及审批制度

- 在借鉴发达国家成功经验的基础上，我国对医疗器械也实行了分类管理。
- ✓ 第一类：通过常规管理足以保证其安全性和有效性的医疗器械；
- ✓ 第二类：对其安全性、有效性应当加以控制的医疗器械；
- ✓ 第三类：植入人体，用于支持、维持生命，对人体具有潜在危险，对其安全性、有效性必须严格控制的医疗器械。

影响机体反应的材料性能



生物医用材料的安全性评价程序

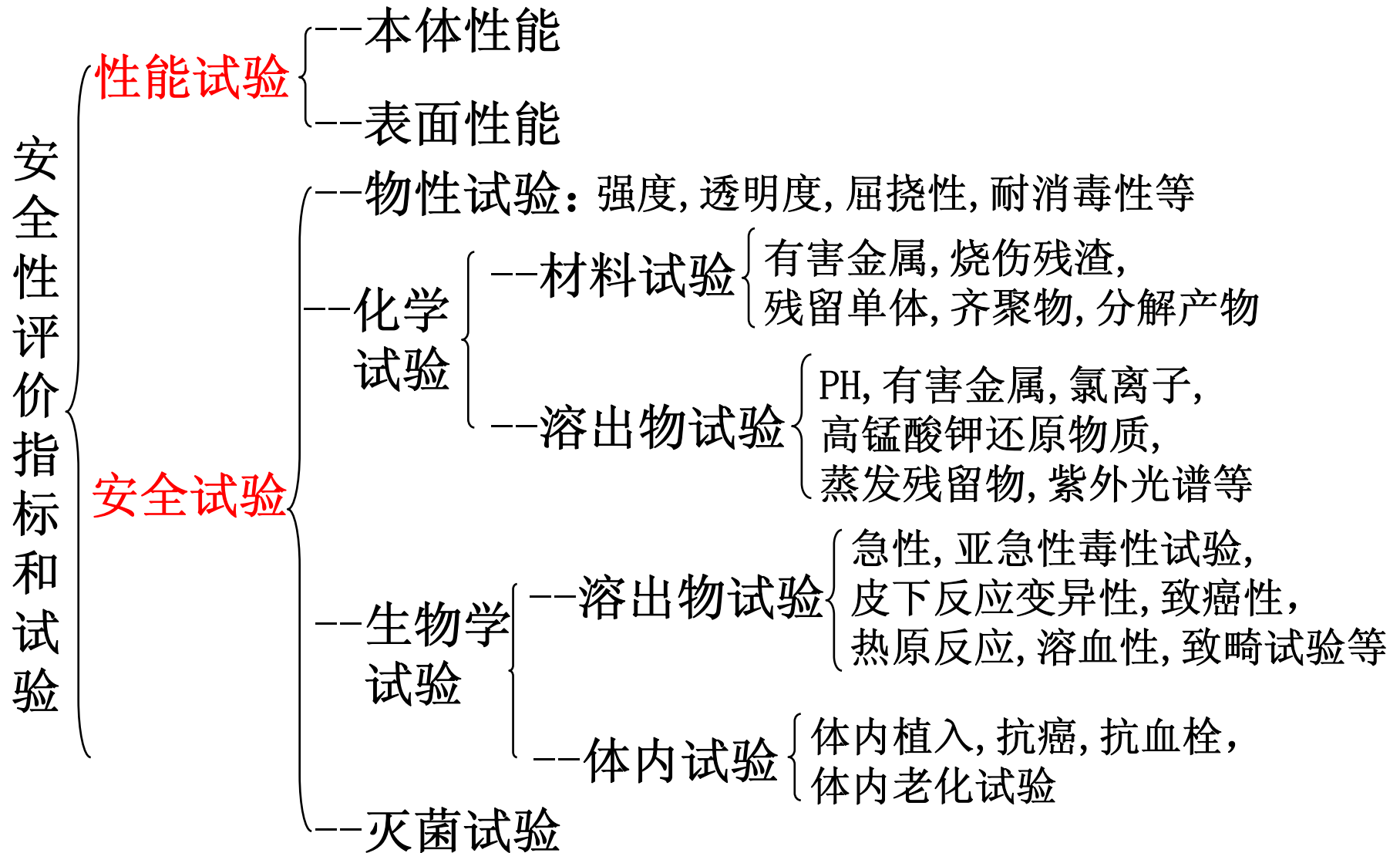


生物学评价是安全性评价的一个关键环节。

安全性评价的特点

- 对于同类材料、不同用途，其评价标准内容不同；
- 材料与人体接触性质、程度、频次和周期等不同，其评价要求可以不一；
- 材料的性质不同，评价标准不一；
- 评价试验只是一项预测性的工作。

安全性评价指标和试验



国际上医疗器械生物学评价发展

- 1976年 美国 医疗器械修正案
- 1979年 美国国家标准局和牙科协 口腔材料生物学评价标准
- 1982年 美国材料试验协会 (ASTM) 医疗器械的生物学评价项目选择标准
- 1984年 国际标准化组织 (ISO) 口腔材料生物学评价标准
- 1984年 加拿大 生物材料评价试验方法标准
- 1986年 美国、英国和加拿大 医疗器械生物学评价指南
- 1987年 美国药典 (USP) 医用塑料的生物学评价试验方法 (体外)
- 1988年 美国药典 (USP) 医用塑料的生物学评价试验方法 (体内)
- 1989年 英国 医疗器械的生物学评价标准
- 1990年 德国 生物材料的生物学评价标准
- 1992年 日本 生物材料和医疗器械的生物学评价指南
- 1989年 ISO 成立TC 194 技术委员会

各国采用ISO10993标准的概况

➤ ISO10993成为全球评价医疗器械安全性的纲领性文件

✓ 欧共体将ISO10993转化成EN30993标准

✓ 美国FDA将ISO10993转化成“生物相容性评价指南”

✓ 中国国家标准GB/T16886等同采用ISO10993-1标准

中国医疗器械生物学评价标准

GB/T 16886.1-2001 医疗器械生物学评价——第1 部分：生物学评价和试验
GB/T 16886.2-2000 医疗器械生物学评价——第2 部分：动物保护要求
GB/T 16886.3-2008 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
GB/T 16886.4-2003 医疗器械生物学评价——第4 部分：和血液相互作用试验选择（DIS）
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
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
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
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
GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价——第10 部分：刺激和迟发型超敏试验（DIS）
GB/T 16886.11-1997 医疗器械生物学评价——第11 部分：全身毒性试验
GB/T 16886.12-2000 医疗器械生物平价第12 部分：样品制备与参照样品
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
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
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
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
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

ISO10993.18 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征
ISO10993.19 医疗器械生物学评价 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征
ISO10993.20 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

YY/T 0268-2008 牙科学口腔医疗器械生物学评价第1 单元：评价与试验
YY/T 0127.1-1993 口腔材料生物试验方法：溶血试验
YY/T 0127.2-1993 口腔材料生物试验方法：静脉注射急性全身毒性试验
YY/T 0127.3-1998 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 根管内应用试验
YY/T 0127.4-1998 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 骨埋植试验
YY/T 0127.5-1999 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 吸入毒性试验
YY/T 0127.6-1999 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 显性致死试验
YY/T 0127.7-2001 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 牙髓牙本质应用试验
YY/T 0127.8-2001 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 皮下植入试验
YY/T 0127.9-2001 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 细胞毒性试验：琼脂覆盖法及分子滤过法
YY/T 0127.10-2001 口腔材料生物评价 第2 单元：口腔材料生物试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames 试验）
YY/T 0127.11-2001 牙科学 用于口腔的医疗器械 生物相容性临床前评价 2 单元：口腔材料生物试验方法 盖髓试验

生物学评价实验和选择 (GB/T 16886)

生物材料和医疗器材分类		接触时间	基本评价的生物学试验									补充评价的生物学试验				
接触部位			细胞毒性试验	致敏试验	刺激试验	急性毒性试验	溶血试验	热原试验	遗传毒性试验	植入试验	血液相容性试验	亚急性毒性试验	慢性毒性试验	致癌试验	生殖和发育毒性试验	体内降解试验
表面	皮肤	A	×	×	×											
		B	×	×	×											
		C	×	×	×											
	粘膜	A	×	×	×											
		B	×	×	×	×										
		C	×	×	×	×	×		×			×				
	损伤表面	A	×	×	×											
		B	×	×	×	×										
		C	×	×	×	×	×		×			×				
体外接入	间接与血路	A	×	×	×	×	×	×								
		B	×	×	×	×	×	×								
		C	×	×		×	×	×	×		×	×	×	×		

A: 短期接触(<24h) B:长期接触(1~29d) C:持久接触(>29d)

生物学评价实验和选择 (GB/T 16886)

生物材料和医疗器材分类		接触时间	基本评价的生物学试验									补充评价的生物学试验				
接触部位			细胞毒性试验	致敏试验	刺激试验	急性毒性试验	溶血试验	热原试验	遗传毒性试验	植入试验	血液相容性试验	亚急性毒性试验	慢性毒性试验	致癌试验	生殖和发育毒性试验	体内降解试验
体外接入	组织/骨/牙	A	×	×	×											
		B	×	×					×	×						
		C	×	×			×		×	×				×		
	循环血液	A	×	×	×	×	×	×			×					
		B	×	×	×	×	×	×	×		×					
		C	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×		
体内植入	骨/组织	A	×	×	×											
		B	×	×					×	×						
		C	×	×			×		×	×			×	×		
	血液	A	×	×	×	×	×	×		×	×					
		B	×	×	×	×	×	×	×	×	×					
		C	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		

A: 短期接触(<24h) B: 长期接触(1~29d) C: 持久接触(>29d)

常用的安全性评价的生物学方法-1

急性全身毒性

利用材料或材料浸提液，通过单一或多种途径由动物模型做试验，评价其有害作用。

刺激试验

用材料或材料浸提液在动物模型或人体身上合适的部位或植入组织（例如皮肤和黏膜）做试验，评价其潜在刺激原和过敏原。

细胞毒性

由细胞培养技术，测定细胞溶解（细胞死亡），抑制细胞生长和其他毒性，用来评价材料或材料浸提液对细胞的毒性。

常用的安全性评价的生物学方法-2

过敏 试验

用材料或材料浸提液在动物或人体身上做试验，评价潜在的过敏性。一般采用生理盐水浸渍液。

植入 试验

将材料由外科手术植入到合适的动物的植入部位或组织观察7-90天，最后用光学显微镜和电子显微镜评价材料对活体组织的局部毒性作用。

溶血 试验

用材料或材料浸提液做体外试验，测定红细胞溶解和血红蛋白游离的程度。

常用的安全性评价的生物学方法-3

热源 试验

用材料或材料浸提液做试验，评价由材料引起的热原。

致突 试验

用哺乳动物或非哺乳动物细胞培养技术，测定由材料或材料浸提液引起的基因突变，染色体结构和数量变化或遗传毒性。

血液 相容性

应用动物模型使材料与血液接触，评价材料对溶血、酶、血栓形成、血浆蛋白和血液有形成份的作用。

常用的安全性评价的生物学方法-4

亚慢性 毒性

由多种途径，并在**比实验动物寿命的10%少一天**的时间内（例如大鼠最多到90天），测定材料或材料浸提液的有害作用。

慢性 毒性

由多种途径，并在**不少于实验动物寿命的10%**的时间内（例如大鼠要超过90天），测定材料或材料浸提液的有害作用。

致癌基 因生物 评价

由单一途径或多种途径，**在实验动物整个生存期间**（例如大鼠为2年，小鼠为18个月或狗为7年），测定材料或材料浸提液对基因突变的作用。

常用的安全性评价的生物学方法-5

药代动力学试验

测定材料或材料浸提液的吸收代谢过程、分布、生物转化、产物降解和有毒的可浸提成分。

生殖和发育毒性

评价材料或/和材料浸提液对生育、生殖功能、胎儿和早期发育的潜在有害作用。常见的有常规染色体畸变试验，形态致畸试验和显性致死试验。在试验中要用消毒过的产品或经过消毒的产品中有代表性的样品。

医疗器械生物学评价中的问题

- 安全性评价的研究内容远比按ISO10993系统标准进行生物学评价要丰富和复杂得多。GB/T16886 给出了生物学评价试验及生物学评价流程，但是对于某些新的高风险医疗器械可能还需要补充其它的试验项目。
- 体外评价试验与体内评价试验之间的关联性和体内评价试验外推到人体应用的可信度需要确立评价体系。
- 通过细胞学、组织学和整体动物学来评价医疗器械对生物体的影响，而没有深入到分子水平。

生物学评价实验存在的问题

- ✓ 标准规定的**植入的观察时间**与器械的使用寿命相比较一般较短，因此不能代替临床前器械的动物试验。较长时间的临床前动物试验能发现生物相容性方面的许多问题。
- ✓ **病毒灭活、免疫反应和降解性能**的评价虽然在标准中无具体的要求，但它们对于保障器械安全、有效是至关重要的，应引起高度重视。
- ✓ **血液相容性**评价还缺乏较系统的试验方法，特别是材料对血栓形成和凝血作用机理的研究。
- ✓ **含药器械**的安全性评价，最好在完成药品、器械及其相互作用的试验基础上进行生物学评价，以确定含药器械的安全、有效性。

医疗器械安全性评价的展望

- 生物学评价方法（血液相容性、免疫毒性、亚慢性毒性）不断完善；
- 降解产物进行定性和定量分析；
- 生物学评价原则不断发展；
- 检测手段不断更新，机理研究日渐深入；
- 体外评价体系迅速发展，可望部分替代体内实验；
- 从分子水平评价医用生物材料的安全性与有效性将成为未来生物材料领域的研究重点和前沿课题。

张其清简介

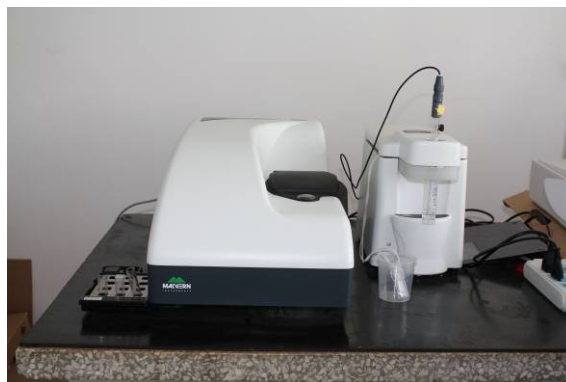
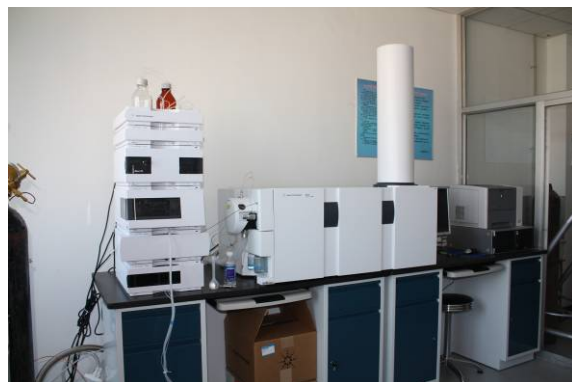
- 中国医学科学院生物医学工程研究所生物材料研究室主任；福州大学生物和医药技术研究院院长，教授，博导；博士学位，加拿大多伦多大学药学院芬兰亚托大学访问教授；从事生物技术相关领域研究30多年，在生物材料、生物纳米技术、控缓释药物制剂和安全性评价等领域开展了系统的研究并形成了明显的研究特色和学科方向。
- 96年获国家杰出青年基金资助，承担过国家攻关（支撑）计划、“863”、“973”、国家自然科学基金、国家重点新产品计划项目等110多项课题的研发，获科技奖10多项。发表论文357篇，论文已被**Chem. Rev.(IF=40.197)**等引用2813多次；申请发明专利84项（授权34项），鉴定或结题30多项，转化成果3项，产品在全国20几个省市推广。
- 国务院特贴专家、全国优秀科技工作者、全国中医药科技之星、中国医学科学院杰出贡献奖、福建省双创人才等20多个奖励。
- **国际TC-194 成员（参与国际生物材料和医疗器械国际标准的制定）**
- 国家食品药品监督管理局医疗器械产品 审评专家
- 全国纳米生物材料专业委员会 主任委员
- 中国生物材料学会、中国生物医学工程学会组织工程学科组 理事
- **全国标准化技术委员会 委员（参与国家生物材料和医疗器械国家标准的制定）**
- 科技部、发改委、教育部、卫生部、国家自然科学基金委、国家科技奖等 评审专家

中国医学科学院生物医学工程研究所



- 中国医学科学院生物医学工程研究所坐落在天津市南开区白堤路236号；
- 研究所建立于1958年, 是唯一的国家级生物医学工程社会公益类研究机构；
- 设有生物医学工程专业一级学科博士、硕士点和博士后流动站；
- 天津市生物医学材料重点实验室和天津市激光医学技术工程中心依托单位；
- 主要从事生物医学工程新方法、新技术、新材料的研究与开发, 分为生物医学材料和医学工程电子学两大领域。

分析测试中心



SPF级动物实验室



福州大学生物和医药技术研究院



- **创建时间：**2006年 6月 19日，建院过程得到省、市和学校领导的大力支持。
- **建设目标：**提高我省生物和医药及相关领域的研发水平，适应我国及海西经济和社会发展的潮流，引领我省生物技术和医药行业的发展。
- **平台定位：**利用“山区特色，沿海特点”建成多学科交叉的国际一流的研究和产品开发平台。

谢谢！

敬请批评指正！

张其清

电子邮件：zhangqiq@126.com

办公电话：022-87890868

手机：13306017055

通讯地址：天津市南开区白堤路236号

邮政编码：300192