

中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.19—2011/ISO/TS 10993-19:2006

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

Biological evaluation of medical devices—
Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical
characterization of materials

(ISO/TS 10993-19:2006, IDT)

2011-12-30 发布

2012-05-01 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

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用

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 8 部分：生物学试验参照材料的选择与定量指南；
- 第 9 部分：潜在降解产物的定性与定量框架；
- 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：聚合物降解产物的定性与定量；
- 第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第 15 部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第 16 部分：降解产物与可溶出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与方法。

本部分为 GB/T 16886 的第 19 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用 ISO/TS 10993-19:2006《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》。

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：评价与试验(ISO 10993-1:2009, 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)

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。

本部分主要起草人：潘华先、万敏、由少华、刘斌、刘成虎。

引 言

YY/T 0316 指出毒理学风险分析宜考虑材料的特性。

GB/T 16886.1 提供了用于生物学安全性评价的结构式评定程序框架,该标准第 3 章描述到,选择用于制造器械的材料时首先要考虑宜适合于预期目的,即宜注意材料的表征和性能,包括化学、毒理学、物理学、电学、形态学和机械学性能。在进行任何生物学评价之前,这类信息是必要的。

成品医疗器械所用材料的物理化学、形态学和表面特性的表征对于器械及其材料的生物学评价是很重要的,这类信息可用于:

- a) 医疗器械总体生物学评价的评定(GB/T 16886);
- b) 适用于预期临床应用的医疗器械新材料和(或)加工过程的筛选。

制造用材料的成分特性一般受材料供应商的控制,但是其他特性主要受到为满足成品医疗器械的要求以及医疗器械制造商所用生产过程的影响。

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

1 范围

GB/T 16886 的本部分给出了适用于成品医疗器械材料物理化学、形态学和表面特性(PMT)判定与评价的各种参数和试验方法。这种评定仅限于与生物学评价和医疗器械的预期用途(临床应用和使用时间)相关的性能,即使这类性能与临床有效性重合。GB/T 16886 的本部分不描述降解产物的表征或定量测定,这部分内容已在 GB/T 16886 的第 9 部分、第 13 部分、第 14 部分和第 15 部分中规定,材料化学表征见 GB/T 16886.18。

GB/T 16886 标准不适用于与人体无直接或间接接触的医疗器械和材料(见 ISO 10993-1)。

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 10993-18 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)

3 术语和定义

ISO 10993-1 和 ISO 10993-18 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

物理化学 physico-chemical

(材料的)物理化学性能。

3.2

形态学 morphological

(材料的)形态、轮廓和微观组织结构。

3.3

表面特性 topographical

(材料的)表面特征。

4 符号与缩略语

本部分使用下列缩略语:

——NP:纳米颗粒

——PMT:物理化学、形态学和表面特性

第7章使用表1所列缩略语:

表1 方法学缩略语

缩 略 语	分 析 方 法
AES	俄歇电子能谱法,包括扫描隧道
AFM/SPM	原子力显微镜法/扫描探针显微镜法,包括表面粗糙度和相差显微镜法
BET	Brunauer-Emmett-Teller 孔隙度测定
CLSM	激光共聚焦扫描显微镜法
DMTA	动态机械热分析
DSC	差示扫描量热法
ESC	平衡溶剂含量
EWC	平衡水含量
EDX-SEM	X 射线电子能谱法-扫描电子显微镜法
FTIR	傅立叶变换红外(光谱),包括显微镜法、成像和扩散反射率法
FTIR-ATR	傅立叶变换红外(光谱)-衰减全反射(多重内反射)
IR	红外(光谱)
OM	光学显微镜法,包括偏振光和相差显微镜法
QCM	石英晶体微天平(或其他微天平技术)
SEM/TEM	扫描电子显微镜法/透射电子显微镜法
SPR	表面等离子体共振
TOF/SIMS	飞行时间-二次离子质谱法
TMA	热机械分析法
XPS/ESCA	X 射线光电能谱/化学分析用电子能谱

5 基本原则

在评定器械生物安全性和临床有效性时,如同材料的化学表征(见 ISO 10993-18),对制造医疗器械材料 PMT 表征方面的考虑是一个必要的步骤,两种表征在判定下列等同性方面也很重要:

- a) 拟用材料与临床已确立材料,或
- b) 原型器械与最终器械。

器械所用材料 PMT 表征与其生物相容性和临床有效性之间的关联性目前仍是一个发展中的领域,但通过下面一些例证可对这些关联性有进一步的了解:

- 1) 通过利用矫形外科植入物表面多孔材料的某些表面特性,可使组织由植入物表面处向内生长,这样可使植入物与周围组织较好地融合为一体。
- 2) 具有特定 PMT 特性的支架和网眼材料用作植入损伤软组织或硬组织的植入物,可促进一些细胞有益的浸润,有助于组织的修复过程(Dexter et al.^[50])。
- 3) 导管所用材料表面 PMT 表征对于内、外表面细菌和蛋白的粘附性有较大影响,由此又会影响感染和闭塞的风险。

- 4) 材料表面微结构的改变,如表面有细微纹沟或其他型式的图纹,会影响一些细胞在材料表面的粘附和迁移的方向(Alaerts et al.^[46];Dewez et al.^[49])。
- 5) 有些医疗器械,如矫形外科植入物和血管植入物,机械性能可能影响生物学反应,比如组织重塑。

注:医疗器械及其组件的外形和几何形态,如与血流相关的纵横比、厚度、形态被认为影响生物学反应。具体器械的信息可在相应产品标准中看到。

本部分提供了可用于医疗器械材料的 PMT 表征参数和方法示例。

医疗器械制造商宜选择相应的参数和方法并说明选择的理由。制造商宜用文件表明对医疗器械及其组成材料的表征水平与器械的临床应用相适应。

表征的程度宜反映临床接触的性质和时间,并可用于器械生物学安全性风险评定。PMT 表征还宜反映所使用的材料及其物理形态,如固体、液体、凝胶、聚合物、金属、陶瓷、复合物或生物源材料。这种表征通常需要材料专家、分析测试专家和风险评估专家的密切合作。

6 表征程序

6.1 总则

选择的分析方法宜能给出评价需要的信息。在开发新方法之前,宜考虑从现有标准、专著、科学论文或其他相关科学文献中检索适用的试验方法。可能需要采用文献中的方法并在使用之前进行确认,如无法确定适当的方法,宜开发适宜的新方法。

对所用的分析方法宜按第 7 章和第 8 章进行确认、论证并报告。分析方法的确认程序是要确定方法的性能表征符合预期分析用途的要求,在确认分析方法适宜性时,还涉及下列论证过的分析特性:准确度、精密度、专属性、检测限、定量限、线性、范围、耐用性、稳健性和系统适应性。

表征程序的每一步骤中,宜对获取数据的充分性作出判定,这些数据可作为风险分析的依据。这一程序宜考虑到成品器械中的每一种材料。

注:可能从供应商处得到适宜的分析方法,在缺乏材料性能原始数据的情况下,推荐进行文献方法研究,这样对选择相关材料最适宜的分析方法会有所帮助。

6.2 定性信息

该类信息描述材料/器械及其预期用途。建议对成品器械的 PMT 表征以文件的形式加以描述,包括器械所用的每一种材料的表征(见 ISO 10993-1)。给出的定性数据水平宜反映根据医疗器械侵入程度和临床接触时间所确定的类别、以及材料特性方面的信息。

在适宜情况下,定性描述宜包括生产批、供应商和每种材料技术规范方面的详细资料。

医疗器械制造商宜获取与最终产品相关的材料定性和定量表征信息,此类信息可从原材料供应商、文献或附加的试验中得到。材料的 PMT 特性宜符合适用的材料标准,或由制造商规定要求。在这一阶段宜搜集充足的资料以识别由于材料性能导致的全部危害(潜在风险)与可能的受益。在产品开发过程中,随着信息量的不断增加,这一评定还将进一步完善。

6.3 材料等同性

作为材料适宜性评价的一部分,宜对这些数据进行比较,以便确定材料与某种具有相同临床接触/使用、并采用相同制造和灭菌过程的器械所用材料是否具有等同性,例如与用于完整皮肤的产品上的已确定安全应用的材料等同。附录 A 给出了判定材料等同性的更详细的指南,附录 B 给出了应用纳米颗粒(任一尺寸 ≤ 100 nm)的特殊材料方面的信息。

6.4 定量信息

当只靠材料定性表征数据不能为完成材料适用性评价提供充分的数据时,宜确立定量的材料表征数据、形成文件并进行适用性和风险性评定。

6.5 定量评定

宜获取充分的定量表征信息,以能够针对材料预期用途对成品器械中全部材料的适用性进行评定。这些信息也是医疗器械全面生物学评价中的一部分。这类定量表征信息可用于与临床已确定预期应用安全性和有效性的材料和/或成品医疗器械进行比较,还可用于与那些已发现在此类应用中不具有所需表征的材料/产品进行比较。这种全面评价不在 ISO 10993 本部分的范围内,可结合 ISO 10993 标准其他部分中给出的信息并应用 ISO 14971。

7 表征参数和方法

第 6 章中说明了用于适宜性/风险性评定的定性和定量 PMT 表征数据的形成,表 2 则简要列出了材料表征参数和可用于测定定性和(或)定量数据的方法举例。表中对应于参数(如表面特性)给出了相关标准和(或)参考文献。并非所有参数或相关的方法都适用于每一种材料,宜选择适合于具体材料或成品医疗器械的表征参数。由于医疗器械的多样性,一般认为所鉴别出的材料参数并非与所有/某些器械应用都具有相关性。正如 6.2 中所述,要根据器械预期应用时的临床接触侵入程度和时间来考虑确定表征的程度。

分析人员和材料专家在与制造商的材料利用适用性评定人员(风险评定人员)磋商时宜确定哪些参数是与材料或医疗器械评价相关的,宜由制造商风险评定人员考虑相关全部参数的表征数据。

注:对于天然大分子,最基本的是首先要鉴别生物体源(种属)以及品种/品系。YY/T 0771/ISO 22442 系列标准规定了医疗器械制造中非人体组织及其衍生物的安全利用,YY/T 0616/EN 455-3 规定了天然乳胶中蛋白残留物相关风险的评定。

医疗器械利用的天然大分子包括(不限于此):蛋白质、糖蛋白、多糖和陶瓷,举例包括:明胶、胶原、弹性蛋白、纤维蛋白、白蛋白、藻酸盐、纤维素、肝素、壳聚糖、加工骨、珊瑚和天然橡胶。这些材料可能不同程度地经过加工、提纯和改性,药典有关章节中涉及到许多此类材料,而且 ASTM F 04 系列标准中也给出了这些材料的表征。

表 2 聚合物、金属、合金、陶瓷和天然高分子材料表征参数和方法举例

分析参数举例	方法举例(不限于此)	定性测定	定量测定	标准或参考文献
孔隙率 一般特性	OM	×	—	ASTM F 1854-01 ^[39] ISO 18754 ^[22] ISO 18757 ^[23]
	气体吸附(BET)	—	×	
	孔隙率压汞测定法	—	×	
	氮比重瓶测定法	×	—	
贯通性	SEM	—	×	
	AFM	×	—	
支架	SEM	—	×	
	AFM	×	—	

表 2 (续)

分析参数举例	方法举例(不限于此)	定性测定	定量测定	标准或参考文献
形态学				
结晶度	X 射线衍射 OM DSC SEM/TEM AFM	× × × × ×	× — × — —	ASTM F665 ^[35] ASTM F754 ^[38] ASTM F2081 ^[42] ASTM F2183 ^[44] Hasegawa 和 Hashimoto ^[55] Kajiyama et al. ^[58] Kajiyama et al. ^[59]
无定形性	DMTA AFM	× ×	× —	
多相性	OM AFM TEM	× × ×	× — —	
硬/软表面	OM AFM/SPM TEM 超声	× × × ×	× × — —	
表面能/电荷				
疏水性	润湿性(接触角)	×	×	EN 828 ^[27] Collier et al. ^[48] Dewez et al. ^[49] Dexter et al. ^[59] Ebara 和 Okahata ^[53] Ikada ^[56] Jenney 和 Anderson ^[57] Kishida et al. ^[60] MacDonald et al. ^[65] Niikura et al. ^[69] Quirk et al. ^[71] Senshu et al. ^[72] Senshu et al. ^[74] Tamada et al. ^[76] Wagner et al. ^[77] Weber et al. ^[79]
亲水性	润湿性(接触角)	×	×	
蛋白吸附作用	QCM 或 SPR CLSM 生物化学分析 RIA	× × × ×	× × × ×	
蛋白排斥性	QCM 或 SPR CLSM 生物化学分析 放射性免疫测定	× × × ×	× × × ×	
细胞黏附性				
——一般人体细胞	OM	×	×	
——人体血细胞	QCM	×	×	
——人体特定细胞	CLSM	×	×	
——常见细菌				
——特殊类别细菌				
细胞排斥性				
——一般人体细胞	OM	×	×	
——人体血细胞	QCM	×	×	
——人体特定细胞	CLSM	×	×	
——常见细菌				
——特殊类别细菌				

表 2 (续)

分析参数举例	方法举例(不限于此)	定性测定	定量测定	标准或参考文献
耐磨损性 处理表面的稳定性 表面摩擦力	IR 体积损失、应变计 摩擦系数 AFM/SPM	× × × ×	— × × ×	ASTM D968 ^[31] ASTM D1044 ^[32] ASTM D1894 ^[33] ASTM D4060 ^[34] ASTM F732 ^[36] ASTM F735 ^[37] ASTM F1978 ^[41]
表面特性 表面化学谱图	XPS/ESCA TOF-SIMS FTIR/ATR FTIR-显微镜法 FTIR-成像法 EDX-SEM Raman EPMA	× × × × × × × ×	× — — — — — — ×	ISO 3274 ^[1] ISO 4287 ^[2] ISO 4288 ^[3] ISO 5436-1 ^[4] ISO 5436-2 ^[5] ISO 11562 ^[11] ISO 12179 ^[12] ISO 13565-1 ^[15] ISO 13565-2 ^[16]
粗糙度 ——光滑性 ——凹痕 ——沟槽 ——不规则表面(凸起、凹沟)	SEM AFM/SPM 摩擦学 表面光度测定	× × × ×	— × — —	ISO 13565-3 ^[17] ISO 18754 ^[22] ISO 18757 ^[23] EN 623-4 ^[25] Alaerts et al. ^[46] Ikada ^[56] Kajiyama et al. ^[58] Kumaki et al. ^[63] Senshu et al. ^[72] Senshu et al. ^[73] Senshu et al. ^[74]
颗粒 粒径 粒径分布 3D 形状	OM 激光衍射 成像分析 过滤器(筛网) SEM	× × × × ×	× × × — —	ASTM F1877 ^[40] ISO 13319 ^[13] ISO 13320-1 ^[14] ISO/TS 13762 ^[18] ISO 17853 ^[21] EN 725-5 ^[26]
形状和外形	SEM AFM/SPM OM	× × ×	× × ×	
溶胀 吸水性 溶剂吸附作用 形变 表面裂纹 重量增加	EWC ESC 成像分析 OM SEM TMA 微量天平	× × × × × × ×	× × × × × × ×	ISO 17190-5 ^[20] Moskala 和 Jones ^[66]

8 数据报告

试验报告宜明确陈述所进行的表征目的,必要时宜包括下列内容:

- a) 材料或成品医疗器械的描述和详细信息;
- b) 表征方法;
- c) 形成的定性数据;
- d) 形成的定量数据。

没有标准时可收集已形成的定性和定量 PMT 数据并形成文件作为参考,这些数据可用以支持未来相应标准的开发。

附 录 A
(资料性附录)
材料等同性判定原则

6.3 中的表征数据用于风险评定,可判定被评价材料与某种相同临床接触形式的现有临床已确立材料或成品医疗器械的等同性。进行这种判定的关键性原则是被评价材料或成品医疗器械与临床已确立的材料或成品医疗器械在生物学安全性和临床应用方面具有等同性。下面列出了符合这种等同性的例子,可作为进行第5章和第6章评定程序的指南。

- a) 被评价材料或成品医疗器械在预期应用、接触时间和侵入程度方面符合某项现行标准。
- b) 被评价材料或成品医疗器械已在更高的侵入程度比较接触中被确立。
- c) 被评价材料或成品医疗器械与某种临床可接受的材料或成品医疗器械的性能非常接近。

附录 B

(资料性附录)

纳米颗粒——判定材料等同性和生物学评价时的特殊考虑

材料是由纳米颗粒(直径 ≤ 100 nm)组成的情况下不宜推断该材料与大粒子(如在 μm 级或更大尺寸)组成材料具有等同的物理化学或生物学接触/作用。当前商业用途的纳米颗粒是用过渡金属、硅、碳(单壁纳米碳管;富勒烯)和金属氧化物(氧化锌和二氧化钛)制成的,纳米颗粒评价宜根据具体情况,考虑接触途径和接触时间、以及与体液、细胞和组织的相互作用。已知纳米颗粒有聚集倾向。

虽然人造纳米颗粒毒理学研究资料非常少,但已有的研究显示纳米颗粒具有独特的物理化学性能,并在高剂量时有肺毒性,可能与较大的比表面积有关(Donaldson et al.^[51]; Dreher^[52] Everitt 和 Bermudez^[54]; Lam et al.^[64]; Warheit et al.^[78])。已经发现,当碳黑纳米颗粒表面有过渡金属离子时,由该纳米颗粒引起的肺炎与滴注或其他途径输入的总粒子表面积成正比增加(Brown et al.^[47]; Wilson et al.^[80])。在吸入二氧化钛纳米颗粒的肺毒性敏感性研究中已观察到大动物有差异性,啮齿动物中也有发现,其中大鼠最为敏感,小白鼠次之,仓鼠较迟钝(Everitt 和 Bermudez^[54])。纳米颗粒可能具有从其沉积部位重新分布的能力,如在下列吸入接触中报告纳米颗粒经由鼻神经移行至脑,并由肺进入血液(Kreuter et al.^[61]; Kreyling et al.^[62]; Nemmar et al.^[67]; Oberdorster et al.^[70];)。聚苯乙烯纳米颗粒肺滴注对仓鼠的血液凝固性方面有某种作用,并且在纳米颗粒表面氨化时(使反应性加大)血凝块形成作用增强(Nemmar et al.^[68])。另外,低毒性和低溶解性材料的纳米颗粒可能会在其表面产生自由基,影响钙信号,导致炎症反应(Stone et al.^[75])。对于纳米颗粒的接触,以总表面积和/或粒子数每千克体重来描述纳米颗粒剂量或许比用毫克纳米颗粒每千克体重来描述更好一些。

参 考 文 献

- [1] ISO 3274:1996, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method—Nominal characteristics of contact (stylus) instruments*
- [2] ISO 4287:1997, *Geometrical product specification (GPS)—Surface texture: Profile method—Terms, definitions and surface texture parameters*
- [3] ISO 4288:1996, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method—Rules and procedures for the assessment of surface texture*
- [4] ISO 5436-1:2000, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method; Measurement standards—Part 1; Material measures*
- [5] ISO 5436-2:2001, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method; Measurement standards—Part 2; Software measurement standards*
- [6] ISO 5832-1:1997, *Implants for surgery—Metallic materials—Part 1; Wrought stainless steel*
- [7] 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, IDT)
- [8] 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, IDT)
- [9] 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, IDT)
- [10] 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, IDT)
- [11] ISO 11562:1996, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method—Metrological characteristics of phase correct filters*
- [12] ISO 12179:2000, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method—Calibration of contact (stylus) instruments*
- [13] ISO 13319:2000, *Determination of particle size distributions—Electrical sensing zone method*
- [14] ISO 13320-1:1999, *Particle size analysis—Laser diffraction methods—Part 1; General principles*
- [15] ISO 13565-1:1996, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method; Surface having stratified functional properties—Part 1; Filtering and general measurement conditions*
- [16] ISO 13565-2:1996, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties—Part 2; Height characterization using the linear material ratio curve*
- [17] ISO 13565-3:1998, *Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture: Profile method; surfaces having stratified functional properties—Part 3; Height characterization using the material probability curve*
- [18] ISO/TS 13762:2001, *Particle size analysis—Small angle X-ray scattering method*
- [19] YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007, IDT)
- [20] ISO 17190-5:2001, *Urine-absorbing aids for incontinence—Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials—Part 5; Gravimetric determination of free swell capacity in saline solution*
- [21] ISO 17853:2003, *Wear of implant materials—Polymer and metal wear particles—Isolation, characterization and quantification*
- [22] ISO 18754:2003, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of particle size distributions—Electrical sensing zone method*

tion of density and apparent porosity

[23] ISO 18757:2003, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method*

[24] YY/T 0616—2007 一次性使用医用手套生物学评价要求与试验

[25] EN 623-4: 2004, *Advanced technical ceramics—Monolithic ceramics—General and textural properties—Part 4: Determination of surface roughness*

[26] EN 725-5, *Advanced technical ceramics—Methods of test for ceramic powders—Part 5: Determination of the particle size distribution*

[27] EN 828:1997, *Adhesives—Wettability—Determination by measurement of contact angle and critical surface tension of solid surface*

[28] YY/T 0771.1—2009 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用(ISO 22442-1:2007, IDT)

[29] YY/T 0771.2—2009 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制(ISO 22442-2:2007, IDT)

[30] YY/T 0771.3—2009 动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认(ISO 22442-3:2007, IDT)

[31] ASTM D968-05, *Standard Test Method for Abrasion Resistance of Organic Coatings by Falling Abrasive*

[32] ASTM D1044-05, *Standard Test Method for Resistance of Transparent Plastics to Surface Abrasion*

[33] ASTM D1894-01, *Standard Test Method for Static and Kinetic Coefficients of Friction of Plastic Film and Sheet*

[34] ASTM D4060-01, *Standard Test Method for Abrasion Resistance of Organic Coatings by the Taber Abraser*

[35] ASTM F665-98, *Standard Classification for Vinyl Chloride Plastics Used in Biomedical Application*

[36] ASTM F732-00, *Standard Test Method for Wear Testing of Polymeric Materials for Use in Total Joint Prostheses*

[37] ASTM D735-94, *Standard Test Method for Abrasion Resistance of Transparent Plastics and Coatings Using the Oscillating Sand Method*

[38] ASTM F754-00, *Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes*

[39] ASTM F1854-01, *Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants*

[40] ASTM F1877-05, *Standard Practice for Characterization of Particles*

[41] ASTM F1978-00, *Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Metallic Thermal Spray Coatings by Using the Taber™ Abraser*

[42] ASTM F2081-01, *Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents*

[43] ASTM F2150-02el, *Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue—Engineered Medical Products*

[44] ASTM F2183-02, *Standard Test Method for Small Punch Testing of Ultra—High Molecular Weight Polyethylene Used in Surgical Implants*

- [45] ASTM G174-04, *Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Materials by Abrasive Loop Contact*
- [46] ALAERTS, J. A. *et al.* Surface characterization of poly(methyl methacrylate) microgrooved for contact guidance of mammalian cells, *Biomaterials*, 22, 2001, pp. 1635-1642
- [47] BROWN, D. M. *et al.* Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components, *Occupational and Environmental Medicine*, 57, 2000, pp. 685-691
- [48] COLLIER, T. O. *et al.* Protein adsorption on chemically modified surfaces, *Biomedical Science Instrumentation*, 33, 1997, pp. 178-183
- [49] DEWEZ, J. L. *et al.* Adhesion of mammalian cells to polymer surfaces; from physical chemistry of surfaces to selective adhesion on defined patterns, *Biomaterials*, 19, 1998, pp. 1441-1445
- [50] DEXTER, S. J. *et al.* A comparison of the adhesion of mammalian cells and Staphylococcus epidermidis on fibronectin-modified polymer surfaces, *Journal of Biomedical Material Research*, 56, 2001, pp. 222-227
- [51] DONALDSON, K. *et al.* Editorial: A new frontier in particle toxicology relevant to both the workplace and general environment and to consumer safety, *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 2004, pp. 727-728
- [52] DREHER, K. L. Toxicological Highlight—Health and environmental impact of nanotechnology; Toxicological assessment of manufactured nanoparticles, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 3-5
- [53] EBARA, Y. and OKAHATA, Y. In Situ Surface-detection Technique by using a Quartz—Crystal Microbalance. Interaction Behaviours of Proteins onto a Phospholipid Monolayer at the Air—Water Interface, *Langmuir*, 9, 1993, p. 574
- [54] EVERITT, J. and BERMUDEZ, E. *Comparison of interspecies lung responses to ultrafine (nano) titanium dioxide particles*, Society of Toxicology 2004 itinerary planner, Baltimore, MD, Abstr. No. 1854, 2004
- [55] HASEGAWA, H. and HASHIMOTO, T. Morphology of block polymers near a free surface, *Macromolecules*, 18, 1985, p. 589
- [56] IKADA, Y. Surface modification of polymers for medical applications, *Biomaterials*, 15, 1994, pp. 725-736
- [57] JENNEY, C. R. and ANDERSON, J. M. Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behaviour, *Journal of Biomedical Material Research*, 49, 2000, pp. 435-447
- [58] KAJIYAMA, T. *et al.* Surface morphology and frictional property of polyethylene single crystals studied by scanning force microscopy, *Macromolecules*, 28, 1995, p. 4768
- [59] KAJIYAMA, T. *et al.* Surface molecular motion of the monodisperse polystyrene films, *Macromolecules*, 30, 1997, p. 280
- [60] KISHIDA, A. *et al.* Interactions of poly(ethylene glycol)-grafted cellulose membranes with proteins and platelets, *Biomaterials*, 13, 1992, pp. 113-118
- [61] KREUTER, J. *et al.* Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier, *Journal of Drug Targeting*, 10, 2002, pp. 317-325
- [62] KREYLING, W. *et al.* Dosimetry and toxicology of ultrafine particles, *Journal of Aerosol Medicine*, 2004, pp. 144-152
- [63] KUMAKI, J. *et al.* Visualization of Single—Chain Conformations of a Synthetic Polymer with Atomic Force Microscopy, *Journal of the American Chemical Society*, 118, 1996, p. 3321
- [64] LAM, C. -W. *et al.* Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after

intratracheal instillation, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 126-134

[65] MACDONALD, D. E. *et al.* Thermal and chemical modification of titanium-aluminium-vanadium implant materials; effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment, *Biomaterials*, 25, 2004, pp. 3135-3146

[66] MOSKALA, E. J. and JONES, M. Evaluating environmental stress cracking of medical plastics, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, May 1998

[67] NEMMAR, A. *et al.* Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans, *Circulation*, 105, 2002, pp. 411-414

[68] NEMMAR, A. *et al.* Ultrafine particles after experimental thrombosis in an in vivo hamster model, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 2000, pp. 998-1004

[69] NIIKURA, K. *et al.* Quantitative Detection of Protein Binding onto DNA Strands by using a Quartz—Crystal Microbalance, *Chemistry Letters*, 1996, p. 863

[70] OBERDORSTER, G. *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhalation Toxicology*, 16, 2004, pp. 437-445

[71] QUIRK, R. A. *et al.* Cell-type-specific adhesion onto polymer surfaces from mixed cell populations, *Biotechnology and Bioengineering*, 81, 2003, pp. 625-628

[72] SENSU, K. *et al.* Surface Characterization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate/Styrene Block Copolymers by Transmission Electron Microscopic Observation and contact Angle Measurement, *Langmuir*, 11, 1995, pp. 2293-2300

[73] SENSU, K. *et al.* Novel Functional Polymers: Poly (dimethylsiloxane)—Polyamide Multiblock Copolymer 8. Surface Studies of Aramid—Silicone Resin by means of XPS, static SIMS, and TEM, *Macromolecules*, 30, 1997, pp. 4421-4428

[74] SENSU, K. *et al.* Time—Resolved Surface Rearrangement of Poly (2-Hydroxyethyl Methacrylate-block-Isoprene) Diblock Copolymer in Response to Environmental Changes, *Langmuir*, 15, 1999, pp. 1754-1762

[75] STONE, V. *et al.* Ultrafine particle-mediated activation of macrophages; intracellular calcium signalling and oxidative stress, *Inhalation Toxicology*, 12 Supplement 3, 2001, pp. 345-351

[76] TAMADA, Y., KULIK, E. A. and IKADA, Y. Simple method for platelet counting, *Biomaterials*, 16, 1995, pp. 259-261

[77] WAGNER, V. E., KOBERSTEIN, J. T. and BRIERS, J. D. Protein and bacterial fouling characteristics of peptide and antibody decorated surfaces of PEG-poly(acrylic acid) co-polymers, *Biomaterials*, 25, 2004, pp. 2247-2263

[78] WARHEIT, D. *et al.* Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 117-125

[79] WEBER, N. *et al.* Small changes in the polymer structure influence the absorption behaviour of fibrinogen on polymer surfaces; validation of a new rapid screening technique, *Journal of Biomedical Material Research*, 68, 2004, pp. 496-503

[80] WILSON, M. R. *et al.* Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 184, 2002, pp. 172-179

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
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

GB/T 16886.19—2011/ISO/TS 10993-19:2006

*

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.gb168.cn

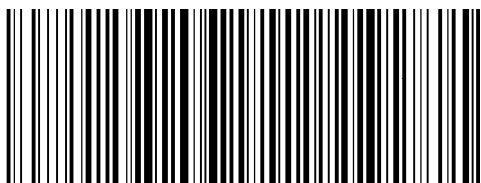
服务热线:010-68522006

2012 年 3 月第一版

*

书号:155066·1-44520

版权专有 侵权必究



GB/T 16886.19-2011

中国标准出版社授权北京万方数据股份有限公司在中国境内(不含港澳台地区)推广使用