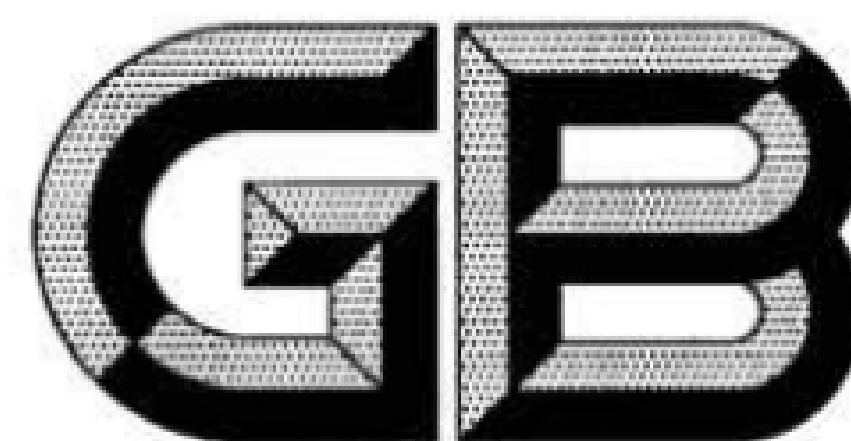




中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.19—2022/ISO/TS 10993-19:2020

代替 GB/T 16886.19—2011

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 10993-19:2020, IDT)

2022-12-30 发布

2024-01-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言 I

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 基本原则 2

5 表征程序 2

 5.1 总则 2

 5.2 定性信息 3

 5.3 材料等同性 3

 5.4 定量评估 3

6 表征参数和方法 3

7 数据报告 4

附录 A（资料性） 材料等同性判定原则 5

参考文献..... 9

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是 GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第19部分。GB/T(Z) 16886 已经发布了以下部分：

- 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9部分：潜在降解产物的定性和定量框架；
- 第10部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性和定量；
- 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：降解产物与可沥滤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：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 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和方法；
- 第22部分：纳米材料指南。

本文件代替 GB/T 16886.19—2011《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 GB/T 16886.19—2011 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 增加了化学表征和物理化学、形态学和表面特性(PMT)在判定等同性方面的基本原则(见第4章,2011年版的第5章)；
- b) 增加了“方法学缩略语”的内容(见表 A.1,2011年版的表1)；
- c) 增加了“表征参数和方法举例”的内容,将2011年版的表2分为两个表：一个列出典型方法,另一个列出其他方法(即较少使用的方法)(见表 A.2 和表 A.3,2011年版的表2)。

本文件等同采用 ISO/TS 10993-19:2020《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》，文件类型由 ISO 的技术规范调整为我国的国家标准。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、山东大学。

本文件主要起草人：万敏、卢文博、吕宇鹏、王常斌、刘冰。

GB/T 16886.19—2022/ISO/TS 10993-19:2020

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2011 年首次发布为 GB/T 16886.19—2011；
- 本次为第一次修订。

引言

ISO 14971 强调了在生物学风险分析中考虑材料性质的重要性。

GB/T 16886.1 作为规划生物学评价的框架,随着科学知识的发展,人类将对组织反应的基本机制有所了解,并通过优先选择化学成分测试和体外模型来最大程度地减少实验动物的数量和暴露量。在这些方法产生与从体内模型获得的信息同等相应的信息的情况下,GB/T 16886.1 规定,在选择用于制造器械的材料时,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)是否适合特定目的,将是首先考虑的。最终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:

——按照 GB/T(Z)16886 评估医疗器械总体生物学评价;

——筛选潜在的新材料和/或新工艺,以使其适合用于预期临床应用的医疗器械。

制造用材料的成分特性主要受这些材料供应商的控制,但是其他特性主要受到为满足最终医疗器械的要求以及医疗器械制造商所用的生产过程的影响。

GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成。

- 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第 2 部分:动物福利要求。目的在于最大限度利用科学合理的非动物试验,确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第 4 部分:与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第 5 部分:体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第 6 部分:植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。
- 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上 EO 及 2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO 及 ECH 残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第 9 部分:潜在降解产物的定性与定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的生物降解以及生物降解研究的设计与实施提供基本原则。
- 第 10 部分:刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。
- 第 11 部分:全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第 12 部分:样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第 13 部分:聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第 14 部分:陶瓷降解产物定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。

- 第 15 部分:金属与合金降解产物定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第 16 部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是为提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供方法。
- 第 18 部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量(必要时)以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是为识别与评价最终医疗器械材料的物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。
- 第 20 部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第 22 部分:纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第 23 部分:刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

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

本文件规定了能够用于识别与评价最终医疗器械材料的物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。这种评估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。

本文件适用于最终医疗器械材料。

本文件不适用于对降解产物的定性或定量测定,也不适用于对降解材料的理化性能进行评价,其相关内容见 ISO 10993-9、ISO 10993-13、ISO 10993-14、ISO 10993-15,材料化学表征见 ISO 10993-18。

GB/T(Z) 16886(所有部分)不适用于与人体无直接或间接接触的医疗器械和材料。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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)

注: GB/T 16886.1—2022 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(ISO 10993-1: 2018, IDT)

ISO 10993-18 医疗器械生物学评价 第 18 部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征(Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process)

注: GB/T 16886.18—2022 医疗器械生物学评价 第 18 部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征(ISO 10993-18:2020, IDT)

3 术语和定义

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

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库,地址如下:

——IEC 电子百科: <http://www.electropedia.org/>;

——ISO 在线浏览平台: <http://www.iso.org/obp>。

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 基本原则

类似于材料的化学表征(见 ISO 10993-18),在评估器械生物安全性和临床有效性时,还要考虑对制造医疗器械的材料进行 PMT 表征。这两种类型的表征在判定以下等同性方面也很重要:

- a) 拟用材料与已被临床认可的材料;
- b) 原型器械与最终器械;
- c) 工序或生产工艺改变后的材料或器械;
- d) 实时和/或加速老化器械和非老化器械。

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仍然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:

- 使用多孔材料的某些 PMT 特性作为矫形外科植入物的表面,可以促进组织在植入物表面生长,从而使植入物与周围组织更好地融合为一体;
- 使用具有特定 PMT 特性的支架和网状物作为植入损伤软组织或硬组织的植入物,可促进某些细胞有益浸润,从而有助于组织愈合过程(见参考文献[49]);
- 导管所用材料表面的 PMT 特性,会对导管内、外表面细菌和蛋白质的黏附性产生较大影响,进而有感染和堵塞的风险;
- 材料表面微观形貌的改变,如表面有细微沟槽或其他形式的表面形态,已被证明会影响特定类型的细胞在材料表面的黏附和迁移方向(见参考文献[42]和[45]);
- 对于某些医疗器械,例如矫形外科植入物和人工血管,机械性能能够影响生物学反应,例如组织重塑;
- 工艺变更后的 PMT 表征主要是表面特性/形态。

注:医疗器械及其组件的外形和几何形态,如长宽比、厚度和与血流相关的形态被认为影响生物学反应。具体器械的信息可能在相应产品标准中找到。

本文件提供了可用于医疗器械材料的 PMT 表征参数和方法的示例,这些示例能够有效地应用于医疗器械中所用材料的 PMT 表征。

医疗器械制造商宜选择相应的 PMT 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持续时间,并能够用于器械生物学安全性风险评估。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、复合材料或生物源材料。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。

5 表征程序

5.1 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已有的适用的试验方法。可能需要采用文献中的方法并在使用之前进行确认。如不能确定适当的方法,宜开发适宜的新方法。

对所用的分析方法宜按第 6 章和第 7 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满足预期分析用途的要求。在验证 PMT 方法或仪器的有效性时,可使用替代材料/表面

和/或分析系统对系统的适用性来验证 PMT 方法,以确保所获得数据的可靠性。

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。这一程序宜考虑最终器械中的每一种材料。

注:可能从原材料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,以帮助选择最合适的分析方法来评价材料。

5.2 定性信息

该类信息描述材料/器械及其预期用途。建议对最终器械的 PMT 表征以文件的形式加以定性描述,包括器械所用的每一种材料的物理化学表征(见 GB/T 16886.1—2022 第 4 章)。给出的定性数据水平宜从侵入程度和临床接触时间以及材料特性方面反映医疗器械的类别。定性描述宜包括生产批、供应商和每种材料的材料规格方面的详细资料。

医疗器械制造商宜获取与最终产品相关的材料定性表征信息,此类信息能够从原材料供应商、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。重要的是,在这一早期阶段搜集尽可能多的资料,以便能够全面了解材料性能导致的危险(潜在风险)与潜在受益,并初步评估其与预期用途的适用性。在产品开发过程中,随着信息量的不断增加,这一评估还将进一步完善。重要的是,宜认为 PMT 表征在生产过程中会发生变化。因此,PMT 表征宜在最终产品或以其他方式代表的最终产品上进行。

5.3 材料等同性

作为材料适宜性评估的一部分,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。

注:关于纳米材料的讨论见 ISO/TR 10993-22。有关材料等同性的更多信息另见 GB/T 16886.18—2022 附录 C。

如果仅提供材料定性表征数据不足以完成材料适用性评估,宜建立材料定量表征数据并形成文件,以对适用性和风险进行评估。

5.4 定量评估

宜获取充分的定量表征信息,以便针对材料预期用途对最终器械中全部材料的适用性进行评估。这些信息也是医疗器械全面生物学评价中的一部分。这类定量表征信息能够用于与临床已确定预期应用安全有效的材料和/或最终医疗器械进行比较,还能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。这种全面评价不在本文件的范围内,可结合 GB/T(Z)16886(所有部分)的其他部分中给出的信息并应用 ISO 14971。

6 表征参数和方法

第 5 章中说明了用于适宜性/风险性评估的定性和定量 PMT 表征数据的形成。表 1 列出了通常用于材料、部件或器械表征评估的性能。根据材料的组成,评价表 2 中所描述的附加性能是很有用的。表 A.2 和表 A.3 中引用了用于描述表征特性的方法举例和参考文献。

所使用的表征参数宜根据材料或最终医疗器械进行选择。由于医疗器械的多样性,因此并不是每一种材料确定的所有表征参数都适用于所有/某些器械。如 GB/T 16886.1—2022 中 6.2 所述,宜根据器械预期应用时的临床接触侵入程度和持续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适用性评估人员(风险评估人员)磋商时,宜确定哪些参数是与材料或医疗器械评估相关的,宜由制造商风险评估人员考虑所有相关参数的表征数据。

注 1：对于天然高分子，最基本的是首先要识别生物源(种属)以及品种/品系。ISO 22442(所有部分)包含了医疗器械制造中非人体组织及其衍生物的安全利用，EN 455-3 包含了天然乳胶中蛋白残留物相关风险的评估。

医疗器械利用的天然高分子包括但不限于蛋白质、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、加工骨和天然橡胶。这些材料可经过不同程度地加工、提纯和改性。

注 2：在一些药典的有关章节中涉及许多此类材料，而且 ASTM F04 医疗及外科材料和器械委员会也发布了相关标准(见参考文献)。

表 1 聚合物、金属、合金、陶瓷和天然高分子材料的 PMT 表征评估的典型性能

评估的性能	评价举例
形状和形式	相关材料、部件或器械的尺寸和形状
形态学	相(结晶相、无定形相、多相)、微观/宏观结构、表面硬度/柔软度
表面特性	粗糙度/平滑度，包括凹痕、沟槽、不规则表面(凸起、凹沟)
表面化学特性	表面化学、均匀性/横向非均匀性以及 与块体化学成分的比较
表面能	亲水性/疏水性、温度、表面电势

表 2 根据材料成分而考虑评估 PMT 表征的其他性能

评估的性能	评价举例
孔隙率	平均孔径、孔径范围/分布、总孔体积、连通性
溶胀	吸水性或溶剂吸附作用、尺寸和形状的变化、各向同性或各向异性的溶胀、表面裂纹、质量增加
耐磨损性	表面处理的稳定性、表面摩擦力
颗粒	化学鉴别/性质、尺寸、尺寸分布、三维形状
生物相互作用	蛋白质吸附和排斥、细胞黏附与排斥

7 数据报告

试验报告宜明确陈述所进行表征的目的，必要时宜包括下列内容：

- a) 材料或最终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。这些数据需要能够追溯未预料的不良事件，并追溯到看似很小的材料、制造或 PMT 变化。这些数据可用以支持未来相应标准的开发。

附录 A
(资料性)
材料等同性判定原则

5.3 中的表征数据可用于风险评估,以判定被评价材料与某种相同临床接触形式的现有已被临床认可的材料或最终医疗器械的等同性。进行这种判定的关键性原则是被评价材料或最终医疗器械与已被临床认可的材料或最终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 4 章和第 5 章评估程序的指南。

- 被评价材料或最终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。
- 被评价材料或最终医疗器械已在侵入程度相对更高的接触情况下被确立。
- 被评价材料或最终医疗器械与某种临床可接受的材料或最终医疗器械的性能非常接近。

表 A.1 列出了表 A.2 和表 A.3 中使用的缩略语。表 A.2 和表 A.3 提供了除等同性评价外,还可用于新材料或器械的表征技术的示例。这些表格只是举例,不宜被认为是包括所有情况。本附录中描述的一些表征方法(例如颗粒化学识别)可能与 ISO 10993-18 中描述的化学表征有关(另见 GB/T 16886.18—2022 附录 C 中有关材料等同性的更多信息)。

表 A.1 方法学缩略语

缩略语	分析方法
BET	BET 比表面积测试法(孔隙率和表面积测量方法)
CLSM	共聚焦激光扫描显微镜
DMTA	动态机械热分析
DSC	差示扫描量热法
EPMA	电子探针微量分析
ESC	平衡溶剂含量(孔隙率测量)
ESCA	化学分析电子光谱学
EWC	平衡水含量(孔隙率测量)
EDX-SEM	X 射线电子能谱-扫描电子显微镜
IR	红外(光谱法)
OM	光学显微镜,包括偏振光和相差显微镜
QCM	石英晶体微天平(或其他微天平技术)
SEM	扫描电子显微镜
SPM	扫描探针显微镜(包括表面粗糙度和相差)
SPR	表面等离子体共振
TEM	透射电子显微镜
TMA	热机械分析
TOF-SIMS	飞行时间-二次离子质谱法
XPS	X 射线光电子能谱

表 A.2 PMT 表征的典型性能评估、方法举例和参考文献

评估的性能	评价举例	方法举例(不是全面的或独有的)	定性测定	定量测定	标准或参考文献
形状和形式	相关材料的尺寸和形状	OM	×	×	ASTM F 754 ^[36]
		SEM	×	×	
形态学	相(结晶相、无定形相、多相)、表面硬度/柔软度	OM	×	×	Hasegawa and Hashimoto ^[54] Kajiyama et al. ^[57] Kajiyama et al. ^[58] Kumaki et al. ^[62]
		SEM	×	×	
		XRD	×	×	
		TEM	×	×	
		SPM	×	×	
		DSC	×	×	
		DMTA	×	×	
		超声	×	×	
表面特性	粗糙度/光滑度, 包括凹痕/沟槽/不规则表面(凸起、凹沟)	SEM	×	—	ISO 3274 ISO 4287 ISO 4288 ISO 5436-1 ISO 5436-2 ISO 12179 ISO 13565-1 ISO 13565-2 ISO 13565-3 ISO 16610-21 ISO 18754 ISO 18757 EN 623-4 ^[42]
		轮廓测定法	×	×	
		SPM	×	×	
		摩擦学	×	—	
表面化学特性	表面化学、均匀性/横向非均匀性以及 与块体化学成分的比较	IR	×	—	Alaerts et al. ^[47] Ikada ^[56] Senshu et al. ^[65] Senshu et al. ^[74] Senshu et al. ^[75]
		EDX-SEM	×	—	
		XPS/ESCA	×	×	
		拉曼	×	—	
		TOF-SIMS	×	—	
		EPMA	×	×	
表面能	亲水性/疏水性、温度、表面电势	接触角	×	×	EN 828 ^[44] Jenney and Anderson ^[56] Kishida et al. ^[59] MacDonald et al. ^[64] Niikura et al. ^[68] Quirk et al. ^[70] Senshu et al. ^[71] Senshu et al. ^[73] Tamada et al. ^[75] Wagner et al. ^[76] Weber et al. ^[78]

表 A.3 其他 PMT 表征参数、方法举例和参考文献

分析参数举例	方法举例	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	平均孔径、孔径范围/分布、总孔体积、连通性	OM	×	×	ASTM F 1854 ^[37] ISO 18754 ^[28] ISO 18757 ^[29]
		SEM	×	×	
		SPM	×	×	
		气体吸附(BET)	—	×	
		压汞测定法	—	×	
		氮比重瓶测定法	×	—	
溶胀	吸水性或溶剂吸附作用、尺寸和形状的变化、各向同性或各向异性的溶胀,表面裂纹、质量增加	OM	×	×	ISO 17190-5 ^[26] Moskala and Jones ^[65]
		SEM	×	×	
		成像分析	×	×	
		EWC	×	×	
		ESC	×	×	
		TMA	×	×	
		微量天平	×	×	
耐磨损性	表面处理的稳定性、表面摩擦力	IR	×	—	ASTM D 968 ^[30] ASTM D 1044 ^[31] ASTM D 1894 ^[32] ASTM D 4060 ^[33] ASTM F 732 ^[34] ASTM F 735 ^[35] ASTM F 1978 ^[39] ASTM G 174 ^[41]
		体积损失、应变计	×	×	
		摩擦系数	×	×	
		SPM	×	×	
颗粒	化学鉴别/性质、尺寸、尺寸分布、三维形状*	OM	×	×	ASTM F 1877 ^[38] ISO 13319 ISO 13320 ISO 17853 EN 725-5 ^[45] Brown, et al. ^[46] Donaldson, et al. ^[50] Dreher, et al. ^[51] Everitt and Bermudez ^[53] Kreuter, et al. ^[46] Kreyling, et al. ^[61] Lam, et al. ^[63] Nemmar, et al. ^[66] Nemmar, et al. ^[67] Oberdorster, et al. ^[69] Stone, et al. ^[74] Warheit, et al. ^[77] Wilson, et al. ^[79]
		EDX-SEM	×	×	
		成像分析	×	×	
		激光衍射	×	×	
		过滤器(筛网)	×	—	
		动态光散射	×	×	

表 A.3 其他 PMT 表征参数、方法举例和参考文献（续）

分析参数举例	方法举例	方法举例 (不仅限于此)	定性测定	定量测定	标准或参考文献
生物相互作用	蛋白质吸附和排斥、 细胞黏附与排斥	OM	×	×	Collier et al. ^[47] Dewez et al. ^[48]
		QCM	×	×	Dexter et al. ^[49] Ebara and Okahata ^[52]
		SPR	×	×	Ikada ^[55] Jenney and Anderson ^[56]
		CLSM	×	×	Kishida et al. ^[59] MacDonald et al. ^[64]
		生物化学分析	×	×	Niikura et al. ^[68] Quirk et al. ^[70]
		放射免疫分析法	×	×	Tamada et al. ^[75] Wagner et al. ^[76]
		XPS	×	×	Weber et al. ^[78]
* 关于纳米材料的表征见 ISO/TR 10993-22。					

参 考 文 献

一般相关文献

- [1] ISO 5832-1 Implants for surgery—Metallic materials—Part 1; Wrought stainless steel
 - [2] ISO 10993-9 Biological evaluation of medical devices—Part 9; Framework for identification and quantification of potential degradation products
 - [3] ISO 10993-13 Biological evaluation of medical devices—Part 13; Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
 - [4] ISO 10993-14 Biological evaluation of medical devices—Part 14; Identification and quantification of degradation products from ceramics
 - [5] ISO 10993-15 Biological evaluation of medical devices—Part 15; Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
 - [6] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
 - [7] ISO 16610-21 Geometrical product specifications (GPS)—Filtration—Part 21; Linear profile filters; Gaussian filters
 - [8] ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1; Application of risk management
 - [9] ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2; Controls on sourcing, collection and handling
 - [10] ISO 22442-3 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3; Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
 - [11] ASTM F 665 Standard Classification for Vinyl Chloride Plastics Used in Biomedical Application
 - [12] EN 455-3 Medical gloves for single use—Part 3; Requirements and testing for biological evaluation
- References cited in the document

本文件引用的文献

- [13] ISO 3274 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method—Nominal characteristics of contact (stylus) instruments
- [14] ISO 4287 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method—Terms, definitions and surface texture parameters
- [15] ISO 4288 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method—Rules and procedures for the assessment of surface texture
- [16] ISO 5436-1 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method; Measurement standards—Part 1; Material measures
- [17] ISO 5436-2 Geometrical product specifications (GPS)—Surface texture; Profile method; Measurement standards—Part 2; Software measurement standards
- [18] ISO/TR 10993-22 Biological evaluation of medical devices—Part 22; Guidance on nanomaterials

- [19] ISO 12179 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method—Calibration of contact (stylus) instruments
- [20] ISO 13319 Determination of particle size distributions—Electrical sensing zone method
- [21] ISO 13320 Particle size analysis—Laser diffraction methods
- [22] ISO 13565-1 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method; Surfaces having stratified functional properties—Part 1; Filtering and general measurement conditions
- [23] ISO 13565-2 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method; Surfaces having stratified functional properties—Part 2; Height characterization using the linear material ratio curve
- [24] ISO 13565-3 Geometrical Product Specifications (GPS)—Surface texture; Profile method; Surfaces having stratified functional properties—Part 3; Height characterization using the material probability curve
- [25] ISO 16610-21 Geometrical product specifications (GPS)—Filtration—Part 21; Linear profile filters; Gaussian filters
- [26] ISO 17190-5 Urine-absorbing aids for incontinence—Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials—Part 5; Gravimetric determination of free swell capacity in saline solution
- [27] ISO 17853 Wear of implant materials—Polymer and metal wear particles—Isolation and characterization
- [28] ISO 18754 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of density and apparent porosity
- [29] ISO 18757 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics)—Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method
- [30] ASTM D 968 Standard Test Methods for Abrasion Resistance of Organic Coatings by Falling Abrasive
- [31] ASTM D 1044 Standard Test Method for Resistance of Transparent Plastics to Surface Abrasion
- [32] ASTM D 1894 Standard Test Method for Static and Kinetic Coefficients of Friction of Plastic Film and Sheet
- [33] ASTM D 4060 Standard Test Method for Abrasion Resistance of Organic Coatings by the Taber Abraser
- [34] ASTM F 732 Standard Test Method for Wear Testing of Polymeric Materials for Use in Total Joint Prostheses
- [35] ASTM F 735 Standard Test Method for Abrasion Resistance of Transparent Plastics and Coatings Using the Oscillating Sand Method
- [36] ASTM F 754 Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes
- [37] ASTM F 1854 Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants
- [38] ASTM F 1877 Standard Practice for Characterization of Particles

- [39] ASTM F 1978 Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Metallic Thermal Spray Coatings by Using the Taber™ Abraser
- [40] ASTM F 2081 Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents
- [41] ASTM G 174 Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Materials by Abrasive Loop Contact
- [42] EN 623-4 Advanced technical ceramics—Monolithic ceramics—General and textural properties — Part 4;Determination of surface roughness
- [43] EN 725-5 Advanced technical ceramics—Methods of test for ceramic powders—Part 5;Determination of the particle size distribution
- [44] EN 828 Adhesives—Wettability—Determination by measurement of contact angle and critical surface tension of solid surface
- [45] Alaerts J.A. et al. , Surface characterization of poly(methyl methacrylate) microgrooved for contact guidance of mammalian cells, *Biomaterials*, 22, 2001, pp. 1635-1642
- [46] 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
- [47] Collier T.O. et al. , Protein adsorption on chemically modified surfaces, *Biomedical Science Instrumentation*, 33, 1997, pp. 178-183
- [48] 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. 1441-1415
- [49] 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
- [50] 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
- [51] Dreher K.L., Toxicological Highlight—Health and environmental impact of nanotechnology; Toxicological assessment of manufactured nanoparticles, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 3-5
- [52] Ebara Y., 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
- [53] Everitt J., 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
- [54] Hasegawa H., Hashimoto T., Morphology of block polymers near a free surface, *Macromolecules*, 18, 1985, p. 589
- [55] Ikada Y., Surface modification of polymers for medical applications, *Biomaterials*, 15, 1994, pp. 725-736
- [56] Jenney C.R., Anderson J.M., Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent

human macrophage behaviour, *Journal of Biomedical Material Research*, 49, 2000, pp. 435-447

[57] Kajiyama T. et al. , Surface morphology and frictional property of polyethylene single crystals studied by scanning force microscopy, *Macromolecules*, 28, 1995, p. 4768

[58] Kajiyama T. et al. , Surface molecular motion of the monodisperse polystyrene films, *Macromolecules*, 30, 1997, p. 280

[59] Kishida A. et al. , Interactions of poly(ethylene glycol)-grafted cellulose membranes with proteins and platelets, *Biomaterials*, 13, 1992, pp. 113-118

[60] 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

[61] Kreyling W. et al. , Dosimetry and toxicology of ultrafine particles, *Journal of Aerosol Medicine*, 2004, pp. 144-152

[62] 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

[63] 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

[64] 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

[65] Moskala, E.J. and Jones, M. Evaluating environmental stress cracking of medical plastics, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, May 1998

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

[67] 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

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

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

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

[71] Senshu 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

[72] Senshu 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

[73] Senshu 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

[74] 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

[75] Tamada Y., Kulik E.A., Ikada Y., Simple method for platelet counting, *Biomaterials*, 16, 1995, pp. 259-261

[76] Wagner V.E., Koberstein J.T., 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

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

[78] 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

[79] 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
