|  |  |
| --- | --- |
| ICS | 11.140 |
| CCS | |  | | --- | | D:\000000部门项目\09标准化插件开发\程序源代码\StandardEditor_ShanDongKeXieYuan\团标首页面字母T.pngD:\000000部门项目\09标准化插件开发\程序源代码\StandardEditor_ShanDongKeXieYuan\团标首页面字母T后面的反斜杠.png CHBAS |   C 48 |

河北省标准化协会团体标准

T/CHBAS XXXX—2022

纳米颗粒型医用防护口罩

Nano - particle medical protective mask

2022 - XX - XX发布

2022 - XX - XX实施

河北省标准化协会  发布

1. 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。

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这些专利的责任。

本文件由河北省药品医疗器械检验研究院提出。

本文件起草单位：河北省药品医疗器械检验研究院、河北科技大学。

本文件主要起草人：陈明、姜文、哈婧、李挥、冯毅、张发勇、孙卓、周家欣。

1. 引言

通常，日常使用的无纺布口罩的一大问题是粘附外层的细菌和病毒会残留，以新冠病毒为例，新冠病毒可以在无纺布口罩外层存活超7天，任何戴口罩时的不当操作或放置不当，都会通过手的触碰导致病菌的二次污染。而纳米颗粒型防护口罩能保证对病菌、微细颗粒物的高效过滤,使其具备杀菌性能,增强防护能力。

因此，在符合防护型口罩相关强制性标准全部技术指标要求的基础上，结合纳米颗粒型口罩的新特点新功能制定新型口罩标准具有重要现实意义和引领作用，可为石墨烯口罩的高质量供给提供检验依据。

不同的医疗环境可能需要使用不同等级，不同材质的口罩。临床使用时，需在临床专家指导下选择合适的口罩，以满足复杂多变的医疗环境下的使用。

纳米颗粒型医用防护口罩

* 1. 范围

本文件规定了纳米颗粒型医用防护口罩（以下简称口罩）的技术要、试验方法、标志与使用说明及包装运输和储存。

本文件适用于医疗工作环境下,高效过滤空气中的病菌、微细颗粒物,阻隔飞沫,血液、体液、分泌物等的自吸过滤式医用防护口罩。

* 1. 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。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 2428-1998 成年人头面部尺寸

GB/T 4745-1997 纺织织物 表面抗湿性测定 沾水试验

GB/T 5549-1990 表面活性剂 用拉起液膜法测定表面张力

GB/T 14233.1-2008 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

GB/T 14233.2-2005 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

GB 15979-2002 一次性使用卫生用品卫生标准

GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验

GB/T 18664-2002 呼吸防护用品的选择、使用与维护

YY/T 0691-2008 传染性病原体防护装备 医用面罩抗合成血穿透性试验方法(固定体积、水平喷射)

YY/T 0700-2008 血液和体液防护装备 防护服材料抗血液和体液穿透性能测试 合成血试验方法

* 1. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

过滤效率 filtering efficiency

在规定条件下，口罩对空气中的颗粒物滤除的百分数。

密合性 fit

口罩周边与具体使用者面部的密合程度。

适合因数 fit factor

在人佩戴口罩模拟作业活动过程中，定量测量口罩外部检验剂浓度与漏人内部的浓度的比值。

* 1. 技术要求
     1. 口罩基本要求

口罩应覆盖佩戴者的口鼻部，应有良好的面部密合性，表面不得有破洞、污渍，不应有呼气阀。

* + 1. 鼻夹

口罩上应配有鼻夹。

夹应具有可调节性。

* + 1. 口罩带

口罩带应调节方便。

应有足够强度固定口罩位置。每根口罩带与口罩体连接点的断裂强力应不小于10 N。

* + 1. 过滤效率

在气体流量为85 L/min情况下，口罩对非油性颗粒过滤效率应符合表1的要求。

表1 过滤效率等级

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 过滤效率% |
| 1级 | ≥95 |
| 2级 | ≥99 |
| 3级 | ≥99.97 |

* + 1. 气流阻力

在气体流量为85 L/min情况下，口罩的吸气阻力不得超过343.2 Pa(35 mm H2O)。

* + 1. 合成血液渗透压

将2 mL合成血液以10.7 kPa(80 mmHg)压力喷向口罩，口罩内侧不应出现渗透。

* + 1. 表面抗湿性

口罩外表面沾水等级应不低于GB/T 4745-1997中3级的规定。

* + 1. 微生物指标

口罩应符合GB 15979-2002中微生物指标的要求，见表2。

包装标志上有灭菌或无菌字样的口罩应无菌。

表2 口罩微生物指标

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 细菌菌落总数CFU/g | 大肠菌群 | 绿脓杆菌 | 金黄色  葡萄球菌 | 溶血性链球菌 | 真菌菌落总数CFU/g |
| ≤200 | 不应检出 | 不应检出 | 不应检出 | 不应检出 | ≤100 |

* + 1. 环氧乙烷残留量

经环氧乙烷灭菌的口罩，其环氧乙烷残留量应不超过10 μg/g。

* + 1. 阻燃性能

所用材料不应具有易燃性。续燃时间应不超过5 s。

* + 1. 皮肤刺激性

口罩材料原发性刺激记分应不超过1。

* + 1. 密合性

口罩设计应提供良好的密合性，口罩总适合因数应不低于100。

* + 1. 特定指标
       1. 抗病毒剂安全性能

抗病毒剂的安全性应符合表3要求。

表3 抗病毒剂安全性能要求

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 指标 |
| 多次完整皮肤刺激实验 | 无刺激性 |
| 皮肤变态反应实验 | 未见皮肤变态反应 |
| 急性经口毒性试验 | 实际无毒 |

* + - 1. 口罩安全性卫生要求

具有抗病毒性能的口罩的安全性能应符合表4要求。

表4 口罩安全性卫生要求

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 指标 |
| 皮肤刺激试验 | 原发性刺激指数不应大于0.4 |
| 细胞毒性试验 | 不大于2级 |
| 急性吸入毒性试验 | 实际无毒 |

* 1. 试验方法
     1. 口罩基本要求

取3个口罩，在300 1x～700 lx的照度下目力检查，应符合4.1要求。

* + 1. 鼻夹

按照说明书规定的使用方法调节，应符合4.2要求。

* + 1. 口罩带

样品数量：取4个口罩，打开包装，其中2个进行温度预处理，2个不进行预处理。

温度预处理条件：

预处理条件为：

1. 70 ℃士3 ℃环境试验箱中放置24 h；
2. -30℃±3℃环境试验箱中放置24 h。

经温度预处理后应在室温条件下恢复至少4h。

通过目力检查和拉力试验装置测量，结果均应符合4.3要求。

* + 1. 过滤效率与气流阻力试验

样品数量：应该使用6个口罩样品进行试验。3个经过温度预处理，3个不经过预处理。

* + - 1. 温度预处理条件

预处理条件为：

1. 70℃±3℃环境试验箱中放置24 h；
2. -30℃±3℃环境试验箱中放置24 h。

经温度预处理后应在室温条件下恢复至少4h。

* + - 1. 气体流量应该稳定至85 L/min±2 L/min。

规定试验条件用的氯化钠(NaCI)气溶胶颗粒大小分布应为粒数中值直径(CMD)在0.075 μm±

0.020 μm，几何标准差不超过1.86(相当于空气动力学质量中值直径(MMAD)0.24 μm±0.06 μm)。

浓度不超过200 mg/m3。

过滤效率测定结果均应符合4.4的要求。

吸气阻力测定结果均应符合4.5的要求。

* + 1. 合成血液穿透

样品数量：应该使用5个口罩样品进行试验。

预处理条件：口罩样品在21℃±5℃，相对湿度85%±5%环境试验箱中预处理至少4h。口罩样品从环境箱中取出1min内作测试。

按照YY/T 0691-2008的试验方法进行试验，其结果应符合4.6的规定。

* + 1. 表面抗湿性试验

取3个口罩，参照GB/T 4745—1997规定的方法进行测试，其结果均应符合4.7的要求。

* + 1. 微生物指标

按照GB 15979-2002中附录B规定的方法进行试验，结果应符合4.8.1的要求。

标志为灭菌或无菌的口罩按照GB/T 14233.2-2005规定的方法进行试验，结果应符合4.8.2的要求。

* + 1. 环氧乙烷残留量
       1. 气相色谱仪条件

气相色谱仪应满足下列条件：

1. 氢焰检定器：灵敏度不小于2×10-11g/s[苯，二硫化碳（CS2）]；
2. 色谱柱：所用色谱柱应能使试样中杂质和环氧乙烷完全分开，并有一定的耐水性。色谱柱可选用表5推荐的条件。

表5 色谱柱推荐条件

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 柱长 | 内径 | 扭体 | 柱温 |
| 1 m | 2 mm～3 mm | GDX-407 177 µm～147 µm (80目～100目) | 约 130 ℃ |
| Porapak q­s 177 µm～147 µm (80目～100目) | 约 120 ℃ |

1. 仪器各部件温度

气化室：200℃；

检测室：250℃。

1. 气流量

N2：15 mL/min～30 mL/min;

H2：30 mL/min;

空气：300 mL/min。

* + - 1. 测试步骤

按照 GB/T 14233.1-2008中 9.4、GB 15980-1995中附录G规定的极限浸提法，以水为溶剂进行平行试验，按照 GB/T 14233.1-2008 中9.5.2、GB 15980-1995中附录G规定的相对含量法进行测定，结果以算宋平均值计算，如一份合格，另一份不合格，不得平均计算，应重新测定。

结果应符合4.9的要求。

* + 1. 阻燃性能

样品数量：应检测4个口罩样品。2个经过温度预处理，2个不经过预处理。

温度预处理条件：

预处理条件为：

1. 70℃±3℃空气中24h；
2. -30℃±3℃空气中24h。

在温度预处理后应在室温恢复至少4h。

* + - 1. 步骤

将口罩戴在金属头模上，燃烧器的顶端和口罩的最低部分(当直接对着燃烧器放置时)的距离应设置在20mm±2mm。

将火焰高度调节在40mm±4mm。在燃烧器顶端上方20mm±2mm处用金属隔离的热电偶探针测量火焰的温度，应为800℃±50℃。

将头模以60mm/s±5mm/s运动线速度通过火焰，并记录口罩通过一次火焰后的燃烧状态。结果应符合4.10要求。

* + 1. 皮肤刺激性

按照GB/T 16886.10-2005中规定的原发皮肤刺激方法进行试验，其结果应符合本标准4.11的规定。

* + 1. 密合性

选10名受试者，按照使用说明书佩带好口罩，作6个规定动作，按照GB 19083附录B中规定方法测试，应至少有8名受试者总适合因数符合要求。

* + 1. 特定指标

分别按附录A、B中的规定执行。

* 1. 标志与使用说明
     1. 标志
        1. 口罩最小包装的标志

口罩最小包装上至少应有以下清楚易认的标志，如果包装是透明的，应可以透过包装看到标志：

1. 产品名称、型号；
2. 生产企业或供货商的名称；
3. 执行标准号；
4. 产品注册号；
5. 滤料级别或相应说明；
6. “使用前请参见使用说明”的文字或符号；
7. 贮存条件及有效期；
8. 一次性使用产品应标明“一次性使用”或相当字样；
9. 如为灭菌产品应注明灭菌有效期及灭菌方式。
   * + 1. 包装箱标志

包装箱上至少应有以下内容或标志：

1. 生产企业或供货商名称和地址；
2. 产品名称、型号；
3. 执行标准号；
4. 产品注册号；
5. 规格数量；
6. 生产日期或批号；
7. 防晒，怕湿等字样和标志，标志应符合GB/T 191的规定；
8. 贮存条件及有效期。
   * 1. 使用说明

使用说明至少应使用中文，并应至少给出下列内容：

1. 用途和使用限制；
2. 产品颜仓代码的意义(如适用)；
3. 使用前需进行的检查；
4. 佩戴适合性；
5. 使用方法；
6. 贮存条件；
7. 所使用的符号和(或)图示的含义；
8. 应给出可能会出现的问题及注意事项；
9. 有关口罩使用时间的建议；
10. 执行标准号；
11. 产品注册号。
    1. 包装和贮存
       1. 包装

口罩的包装应该能够防止机械损坏和使用前的污染。

口罩按数量装箱。

* + 1. 贮存

按使用说明的规定进行。

2. （规范性）  
   抗病毒剂安全性能试验
   1. 多次完整皮肤刺激性试验
      1. 目的

检测消毒剂对实验动物皮肤的刺激/腐蚀作用和强度。

* + 1. 实验动物

每次试验至少需3只皮肤完好的健康家兔或豚鼠。

* + 1. 操作程序

1. 在试验前24h，用脱毛剂将家兔或豚鼠背部脊柱两侧的毛去掉，不得损伤皮肤。去毛范围，左、右各约3cm×3cm；
2. 次日将受试物[浓度一般为皮肤消毒应用液的5倍或原液0.5mL（g）]涂在一侧皮肤上，另一侧涂溶剂作为对照，在涂抹后4h，用水或无刺激的适宜溶剂清洗，除去残留物。每天涂抹一次，连续涂抹14d。在每次涂抹后24h观察结果，按表A.1评分。为了便于受试物的涂抹和结果观察，必要时应剪毛。对照区的处理方法同试验区。
   * 1. 评价规定

按下列公式计算每天每只动物平均积分（刺激指数)，并以表A.2判定皮肤刺激强度。

每天每只动物平均积分=∑(每只动物14d的红斑和水肿总积分)/受试动物数×14。

表A.1 皮肤刺激反应的评分标准

|  |  |
| --- | --- |
| 皮肤刺激反应 | 评分 |
| 红斑形成： |  |
| 无 | 0 |
| 勉强可见 | 1 |
| 明显 | 2 |
| 严重 | 3 |
| 紫红色红斑，并有焦痂 | 4 |
| 水肿形成： |  |
| 无 | 0 |
| 勉强可见 | 1 |
| 皮肤隆起，轮廓清楚 | 2 |
| 水肿隆起约1mm | 3 |
| 水肿隆起超过1mm | 4 |

表A.2 皮肤刺激强度分级

|  |  |
| --- | --- |
| 皮肤刺激指数 | 刺激强度级别 |
| 0～＜0.5 | 无刺激性 |
| 0.5～＜2.0 | 轻刺激性 |
| 2.0～＜6.0 | 中等刺激性 |
| 6.0～8.0 | 强刺激性 |

* 1. 皮肤变态反应实验
     1. 目的

检测消毒剂重复接触后，实验动物产生皮肤变态反应的可能性及其强度。

* + 1. 实验动物

选用皮肤完好的健康白色豚鼠，雌雄各半，体重200g～300g。

* + 1. 试验分组

将豚鼠随机分为试验组、阴性对照组和阳性对照组，每组动物至少16只。

* + 1. 操作程序

1. 对试验组豚鼠，给予受试物诱导和激发处理。阳性对照组给予阳性致敏物(如：2，4-二硝基氯苯)诱导和激发处理。阴性对照组仅给以受试物激发处理；
2. 诱导处理浓度允许引起皮肤轻度刺激反应。激发浓度低于诱导浓度，不得引起原发性刺激反应。如果原液不引起皮肤刺激反应，诱导和激发均使用原液；
3. 于试验前24h将豚鼠背部左侧3cm×3cm范围内去毛。取诱导浓度的消毒剂溶液(或原液)0.5ml(g)，直接涂在2cm×2cm左侧去毛皮肤上或滴于同样大小的2～4层纱布上，再将其敷贴在左侧去毛区。用一层无刺激塑料膜或油纸复盖，再以无刺激胶布固定，持续6h。第7d和第14d以同样方法重复一次；
4. 在末次诱导后14d，将激发浓度的消毒剂溶液0.5ml(g)直接涂在2cm×2cm右侧脱毛皮肤上或滴于同样大小的2～4层纱布上，敷贴于豚鼠背部右侧3cm×3cm去毛区。然后，用一层塑料膜或油纸和无刺激胶布固定，6h后将敷贴的受试物洗去。24h和48h后观察皮肤反应，按表A.3对皮肤反应评分；
5. 实验室开展皮肤变态反应试验初期，或使用新的动物种属或品系时，需同时设阳性对照组，阳性对照物可使用2，4-二硝基氯代苯。为保证试验方法的可靠性，在进行该类试验时，每隔半年应使用阳性对照物检查一次。若检测报告中需用非本次阳性对照组的实验数据时，应注明其实验日期。阳性对照组的操作程序同试验组，以阳性致敏物替代受试物；
6. 阴性对照组，仅对动物给予受试物的激发接触，每次试验必须设置。
   * 1. 评价规定

化学物质引起的过敏性接触性皮炎，属迟发型变态反应。对于动物，仅见皮肤红斑和水肿。

根据表A.3标准，将出现皮肤反应(评分≥1)的动物数除以该组实验动物数，求得致敏率(%)，按表A.4评定致敏强度。

表A.3 皮肤反应评分标准

|  |  |
| --- | --- |
| 皮肤反应 | 评分 |
| 红斑形成： |  |
| 无红斑 | 0 |
| 轻微红斑 | 1 |
| 中度红斑 | 2 |
| 严重红斑 | 3 |
| 水肿性红斑 | 4 |
| 水肿形成： |  |
| 无水肿 | 0 |
| 轻度水肿 | 1 |
| 中度水肿 | 2 |
| 严重水肿 | 3 |

表A.4 致敏强度分级标准

|  |  |
| --- | --- |
| 致敏率（%） | 致敏强度 |
| 0～8 | 极轻度 |
| 9～28 | 轻度 |
| 29～64 | 中度 |
| 65～80 | 强度 |
| 81～100 | 极强度 |
| 1. 致敏率为0%时，可判为未见皮肤变态反应。 | |

* 1. 急性经口毒性试验
     1. 目的

检测消毒剂对实验动物的急性毒性作用和强度。

为亚急（慢）性毒性等试验提供剂量选择的依据。

* + 1. 实验动物

小鼠或大鼠任选一种，雌雄各半。小鼠体重18g～22g，大鼠体重180g～220g,根据不同的计算LD50方法，选用适当的动物数量。

* + 1. 试验分组

如应用概率单位-对数图解法计算LD50，随机分为5～6个剂量组。通常最高剂量组的动物死亡率应≥90%，最低剂量组动物死亡率应≤10%。可先以较大的组距较少量动物进行预试，找出其粗略致死剂量范围，然后再设计正式试验的剂量分组。

* + 1. 操作程序

1. 动物的准备：试验前，一般禁食过夜，不限制饮水；
2. 受试物的配制:常以水或食用植物油为溶剂配制成溶液，或采用0.5%羧甲基纤维素配制成混悬液。灌胃给予受试物的最大容量，小鼠不超过0.2mL/10g体重，大鼠不超过1.OmL/100g体重；
3. 染毒方法:用灌胃方式将受试物一次给予动物。若受试物毒性很低，一次灌胃容量太大，可在24h内分成2～3次给予，其总剂量作为一日剂量计算；
4. 染毒后观察动物的中毒表现和死亡数及死亡时间，并对死亡动物和观察期满处死动物进行尸体解剖，肉眼观察，发现有异常的组织或脏器，尚需进一步作组织病理学检查。观察时间14d。
   * 1. LD50的计算方法

根据给受试物后14d内的各剂量组动物死亡率计算LD50(半数致死剂量)。

* + - 1. 概率单位-对数图解法

1. 根据各剂量组动物死亡率，从表A.5查各组的概率单位。

例如：对死亡率为45%的概率单位，可查表A-5。先在表的左侧纵标目上找到40，而后在表的上行横标目处找到5，两者交叉点处的4.87，即为45%的概率单位。

表A.5 百分率概率单位换算表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| % | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 0 |  | 2.67 | 2.95 | 3.12 | 3.25 | 3.36 | 3.45 | 3.52 | 3.59 | 3.66 |
| 10 | 3.72 | 3.77 | 3.82 | 3.87 | 3.92 | 3.96 | 4.01 | 4.05 | 4.08 | 4.12 |
| 20 | 4.16 | 4.19 | 4.23 | 4.26 | 4.29 | 4.33 | 4.36 | 4.39 | 4.42 | 4.45 |
| 30 | 4.48 | 4.50 | 4.53 | 4.56 | 4.59 | 4.61 | 4.64 | 4.67 | 4.69 | 4.72 |
| 40 | 4.75 | 4.77 | 4.80 | 4.82 | 4.85 | 4.87 | 4.90 | 4.92 | 4.95 | 4.97 |
| 50 | 5.00 | 5.03 | 5.05 | 5.08 | 5.10 | 5.13 | 5.15 | 5.18 | 5.20 | 5.23 |
| 60 | 5.25 | 5.28 | 5.31 | 5.33 | 5.36 | 5.39 | 5.41 | 5.44 | 5.47 | 5.50 |
| 70 | 5.52 | 5.55 | 5.58 | 5.61 | 5.64 | 5.67 | 5.71 | 5.74 | 5.77 | 5.81 |
| 80 | 5.84 | 5.88 | 5.92 | 5.95 | 5.99 | 6.04 | 6.08 | 6.13 | 6.18 | 6.23 |
| 90 | 6.28 | 6.34 | 6.41 | 6.48 | 6.55 | 6.64 | 6.75 | 6.88 | 7.05 | 7.33 |
| 1. 横标目数字为死亡率的个位数，纵标目数字为死亡率的十位数。 | | | | | | | | | | |

1. 用方格纸绘散点图，横轴表示剂量的对数值(X)，纵轴为概率单位值(Y)，将各组数值点在图上；
2. 按各点的分布趋势，用直尺绘出一条最适合于各点的直线，使线上方的点到线的总距离与线下方的点到线的总距离相近，此线应尽量靠近概率单位为5的点及附近的点；
3. 查出求概率单位5处的剂量对数，其反对数即为LD50。按下列公式计算LD50的95%可信限。

s=(X2-X1)/(Y2—Y1)；

Sm=S/(N'/2)-1/2

LD50对数值的95%可信限=logLD50±1.96Sm；

(上式结果，经反对数变换后，可得LD50的95%可信限)

[Sm为LD50的标准误;S为标准差;X1 X2分别为机率单位等于4(Y1)和6(Y2)时相应的剂量对数值;N’为Y1(=4)及Y2(=6)相应的死亡率间所用的动物数]。

* + - 1. 一次最大限度试验

如20只动物(雌雄各半)一次灌胃剂量5000mg/kg体重，在14d内又无死亡，可判定LD大于5000mg/kg体重。

其他方法:如霍恩(Horn)法、寇氏(Karber)法等。

* + 1. 评价规定

消毒剂的毒性评价:

1. LD50大于5000mg/kg体重者属实际无毒；LD50为501mg/kg～5000mg/kg体重者属低毒；LD50为51mg/kg～500mg/kg体重者属中等毒；LD50为1mg/kg～50mg/kg体重者属高毒；LD50小于1mg/kg体重者属剧毒。
2. 为评价消毒剂在实际应用时对人体的安全性，当产品原形LD50≤5000mg/kg体重时，需增做消毒剂最高应用液浓度5倍溶液的急性经口毒性试验，并计算其LD50。
3. （规范性）  
   口罩安全性卫生要求试验方法
   1. 人体皮肤剌激试验
      1. 简介

迄今为止主要依赖用试验动物(见附录C)来推测人体皮肤刺激，以鉴别造成的危害。然而，由动物外推至人存在许多问题。对人体接触程度高的化学物(例如化妆品和洗涤剂)进行风险性评价时通常采用人体皮肤斑贴试验。

人体研究能达到以下几种目的：

1. 通过在人体而非实验动物检验化学物可直接鉴别出对人体的危害；
2. 为人体接触程度高的化学物提供风险性评价；
3. 便于用先前已获取的实验动物研究数据推测人体应用。

GB/T 16886的本部分允许直接从人体获取皮肤刺激数据,以鉴别产生的危害。本部分的目的是确定在急性接触某种材料后是否存在明显的皮肤刺激危害。

临床试验应按ISO 14155-1和ISO 14155-2规定进行。

* + 1. 初步考虑

应获取关于材料毒性方面和材料化学组分(与毒性相关的)的充分信息,包括经由皮肤吸收数据,以能预示人体研究不存在明显健康风险。

在下列情况下不应将材料试验于人体：

1. 在体外或体内预测时，材料已显示出有刺激性；
2. 在体外或体内预测时，材料已显示出有腐蚀性；
3. 根据结构-活性关系和(或)物理化学特性(如强酸或强碱余量)，可预测出材料对人体皮肤的潜在腐蚀性；
4. 材料具有引起皮肤或呼吸道致敏反应的风险；
5. 在试验条件下材料可产生急性毒性危害；和(或)
6. 材料可产生遗传毒性、生殖毒性或致癌性危害。
   * 1. 原理

将供试材料单次剂量贴敷于志愿者皮肤上封闭。试验材料短期接触皮肤以使刺激反应保持在最低限度,但在某些情况下，较长的接触期可能也适用。

本试验通过测定志愿者中出现皮肤刺激反应的比例来进行评价，这些反应与阳性对照材料引起的反应具有相关性。

* + 1. 试验方法描述
       1. 志愿者选择

本试验设计用于健康的志愿者。选择的志愿者应至少18岁，无孕并不在哺乳期。此外不应选择已知对试验材料过敏或有皮炎症状的人员作为志愿者。选择志愿者的过程应由皮肤病专家或其他有资格的人员进行监督。

* + - 1. 剂量制备

液体试验材料通常使用时不稀释。检验固体材料时，可用少量水(通常0.2mL)或在必要时用其他适宜的介质湿润试验材料，以保证试验材料与皮肤良好的接触性。应考虑固体材料的结构并应证实所用试验材料制备方法的合理性。使用湿润过的样品时应注意保证每一受试者接受试验材料的剂量相同。试验中每一受试者湿润用水量应相同并记录用水量。

使用介质时，应考虑到介质对试验材料引起的皮肤刺激反应的影响。当使用除水之外的介质作为固体材料的湿润剂时，应考虑给每一受试者设置空白液体(介质对照)贴敷。

* + - 1. 步骤
         1. 志愿者人数

本试验应至少由30名志愿者组成，其中，男性或女性所占比例不能少于三分之一。

* + - * 1. 试验材料应用

将试验材料贴敷于人体皮肤的适宜位置，如上臂外侧，然后用带有纱布块的封闭性包扎带固定。志愿者的应用部位应相同并应记录。敷贴片直径一般应至少为1.8 cm，最好是2.5 cm。采用适宜的无刺激性敷料及胶带固定敷贴片，使其在试验期间能与皮肤接触。

敷贴片应能向皮肤单位面积内施加足够的试验材料剂量，一般认为约50 mg/cm2～100 mg/cm2为宜。在应用液体试验材料时，通常向纱布片上漓加0.2 mL～0.4 mL，直至其湿润。试验固体材料时则将0.2 g试验材料湿润后加到纱布块上，或者将纱布块湿润使试验材料覆盖整个试验部位。

* + - * 1. 接触时间

为了避免不可接受的强烈反应，应采用谨慎的方法进行试验。连续贴敷过程会产生阳性反应，但并非严重的刺激反应。可逐渐增加敷贴片接触时间，从15min和30min开始，直至1h，2h，3h和4h。如有足够的迹象表明接触1h不会引起强烈反应，则可省略15min和(或)30min的接触时间段。在短期接触未产生皮肤刺激反应(至少评价至试验后48h)的情况下，可在另外一个新的皮肤部位进行长期贴敷，包括24h在内的封闭性贴敷，以保证能充分评价迟发型刺激反应。

长期接触试验时要将试验材料贴敷在未试验过的皮肤部位。

接触期结束后应除去残余的试验材料，可采用水或其他不改变表皮当前反应或整体状况的适宜溶剂。

* + - * 1. 短期接触

除了按A.1.4.3.3的描述逐渐增加应用时间外，如怀疑材料可能会导致严重的刺激反应，应减少接触时间，可在小规模志愿者组试验。根据得出的数据确定试验进程，随后再敷贴时应在48h、72h读数后进行。

* + - * 1. 临床观察和皮肤反应等级

检查敷贴部位是否有刺激反应迹象。除去敷贴片后立即对反应分级,并分别在1h～2h，24h，48h和72h时对反应分级。必要时要测定反应的可逆性,观察期可超过72h。此外,应准确描述试验前后皮肤的状况(如色素沉着和水合程度)。按照表B.1对皮肤刺激反应分级并记录。

表B.1 人体皮肤刺激试验分级

|  |  |
| --- | --- |
| 反应描述 | 等级 |
| 无反应 | 0 |
| 微弱阳性反应(轻微红斑和(或)接触区域大面积干燥) | 1 |
| 中度阳性反应(明显的红斑或干燥,可能超出接触区) | 2 |
| 重度阳性反应(重度及扩散性红斑伴水肿和(或)焦痂形成) | 3 |

有些志愿者在接触时间少于4h时即产生1级或1级以上的反应，则可推知如接触试验材料4h时将会出现更强的反应。志愿者一旦出现了1级或更严重的反应，就没有必要再进行试验，但可能还需继续进行观察，以对志愿者进行适当的护理。除了观察刺激反应外，还应对其他反应进行记录并充分描述。例如，在除去敷贴片后，应培训志愿者就敷贴接触发表意见(如感觉方面)，并还应培训评价者注意即时反应(如荨麻疹)。这些观察并不一定表明有刺激反应，但如果注意到了这些现象就应写人到试验报告中。如果这些现象很明显，在试验中就应对此加以考虑，以保证志愿者得到适当的护理。

获得的判定数据是志愿者接触试验材料4 h时发生或预期发生皮肤刺激反应的数量。个体发生反应(如果有)所需的时间不作为评价结果的一部分，仅用于使志愿者能得到适当的护理。

* + - * 1. 阳性对照物质选择说明

由于人体对刺激物的反应各异,所以试验应包括阳性对照，以测定试验组检测试验物质刺激反应的适用性。最好使用20%的十二烷基硫酸钠(SDS)作为阳性对照，其刺激作用已有定论。其他对照物经确认后也可使用。

可用常规阳性对照作为试验参照。皮肤刺激反应并非一种绝对现象，所有的材料都能引起皮肤刺激，只是取决于剂量多少和接触性质及程度大小的问题。因此，人体皮肤刺激试验一般要进行比较，并应与已知的化学刺激性联系起来进行评价。

* + 1. 数据和报告
       1. 数据

应采用表格形式对包括阳性和阴性对照材料结果在内的数据进行总结，显示出除去敷贴片后24h，48h和72h时每个志愿者的刺激反应得分和观察到的任何其他反应。

* + - 1. 数据评价(解释)

本试验的目的是测定材料在急性接触时是否具有明显的皮肤刺激潜在危害。因此，如果材料在受试者中引起皮肤刺激反应的频率等于或高于阳性对照，则认为该材料为明显的皮肤刺激物。另一方面，如材料在受试者中引起皮肤刺激的频率确实明显小于阳性对照，则不认为是明显的皮肤刺激物。值得注意的是，不应将志愿者护理过程中产生的临时数据与终点数据相混淆，终点数据即指受试者显示刺激反应的比率。同时还要结合试验材料的一般性刺激潜力，注意不要混淆个别志愿者在皮肤刺激敏感性方面的差异。

* + - 1. 试验报告

试验报告应包括下列信息：

1. 伦理方面的考虑和志愿者自愿的确认；
2. 试验材料：
   1. 物理性质和相关的理化特性；
   2. 鉴别数据。
3. 介质：
   1. 鉴别并论证湿润固定试验材料时选用的介质；
4. 志愿者：
   1. 应用试验材料的志愿者的人数；
   2. 志愿者的年龄、性别分布情况。
5. 结果：
   1. 在0h，1h，2h，24h，48h和72h时的反应率和在其他时间的反应得分；
   2. 每一观察时间段内每一志愿者的刺激反应数据列表(在除去敷贴片后24h,48h和72h时刺激反应率的总结)；
   3. 对观察到的所有刺激反应的描述；
   4. 对观察到的其他非刺激反应的描述；
   5. 结果的统计学处理(与阳性对照的对比，如用Fisher's试验)；
   6. 如果在人体试验之前进行过体外或体内动物试验，应对其进行描述并加以参考，包括详细步骤、试验和对照材料检验结果。
6. 结果讨论。
   1. 细胞毒性试验
      1. 样品浸提液制备
         1. 浸提容器

浸提应在洁净、化学惰性、封闭、死腔容积为最小的容器中进行。

为确保浸提容器不干扰试验材料浸提液，浸提容器应为：

1. 硼硅酸盐玻璃试管，其密封盖内衬为惰性材料(如聚四氟乙烯)；
2. 特定材料和/或浸提程序所需的其他惰性浸提容器。
   * + 1. 浸提条件和方法

浸提条件建立在通常可行并经论证为一个标准化方法的基础之上，在多数情况下为产品使用的适当加严的条件。应在下列之一的条件下进行浸提：

1. (37±1)℃ (72±2)h；
2. (50±2)℃ (72±2)h；
3. (70±2)℃ (24±2)h；
4. (121±2)℃ (1±0.1)h。

上述浸提条件已被用于对器械或材料中潜在危害的风险评估的测定。可以采用模拟临床使用产生的可沥滤物或对危害潜能提供等效测量的其他条件，但应加以说明和论证。

浸提是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积与体积比,浸提介质以及材料的相平衡的影响。如采用加速或加严浸提，宜慎重考虑高温或其他条件对浸提动力学及浸提介质一致性的影响。

例如,当提高温度时存在两种可能：

温度升高的能量可导致聚合物的交联和/或聚合作用增强,由此可减少聚合物迁移出的游离单

体总量；

温度升高可产生降解产物,而这些降解产物并非为成品器械在使用条件下的典型检出物。

对于在使用条件下溶解或吸收的材料，按照B.2.1.2中的浸提条件。若可能，用适宜的浸提介质和浸提时间/温度条件进行浸提以模拟加严接触。完全溶解可能是适宜的。

可用标准表面积确定所需的浸提介质的体积。标准表面积包括样品两面面积的总和，不包括不确定和不规则面积。当由于样品外形不能确定其表面积时，应使用质量/浸提液体积。见表B.2。

可以使用其他表面积/体积浸提比例，如对于多孔材料的评价，只要能模拟临床使用条件或测定潜在危害即可。

除非有其他不适用性(B.2.1.5)，浸提之前应将材料切成小块，以使材料浸没在浸提介质中。例如，聚合物宜切成约10 mm×50mm或5mm×25mm的小块。

对于弹性体、涂层材料、复合材料、多层材料等，由于完整表面与切割表面存在潜在的浸提性能差异，因此应尽量完整地进行浸提。

1. 由于制造过程原因，许多弹性体表面特性可能与一般块状材料的表面特性有所不同。
   * + 1. 浸提时应使用极性和非极性两种溶剂。

浸提介质示例:

1. 极性浸提介质：水、生理盐水、无血清培养基；
2. 非极性浸提介质：符合各国药典质量规定的新鲜精制植物油(如棉籽油或芝麻油)；
3. 其他浸提介质：乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇400(稀释至生理渗透压)、二甲基亚矾和含血清培养基。
4. 也可使用其他适合于器械的性质和应用或适合于危害识别方法的浸提介质,前提是它们对材料或生物学系统。
5. 细胞毒性试验中优先使用含血清培养基作为浸提介质，因为含血清培养基能支持细胞生长并具有极性和非极性介质特性。

表B.2 标准表面积和浸提液体积

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 厚度  mm | 浸提比例  （表面积或质量/体积）±10% | 材料形态举例 |
| <0.5 | 6 cm2/ mL | 膜﹑薄片﹑管壁 |
| 0.5～1.0 | 3 cm2/ mL | 管壁、厚片、小型模制件 |
| >1.0 | 3 cm2/ mL | 大型模制件 |
| >1.0 | 1.25 cm2/ mL | 弹性密封件 |
| 不规则形状固体器械 | 0.2 g/ mL | 粉剂、球体﹑泡沫材料﹑无吸收性模制件 |
| 不规则形状多孔器械(低密度材料) | 0.l g/ml | 薄膜﹑织物 |
| 1. 现在尚无测试吸收剂和水胶体的标准化方法,推荐以下方案:   测定材料浸提介质吸收量(每0.1 g或1.0 cm2材料所吸收的量);  在进行浸提时,对浸提混合物按每0.1 g或1.0 cm2额外加入该浸提介质吸收量。 | | |

浸提应在搅动或循环的条件下进行。当认为静态条件适宜时，应对试验方法加以论证、规定并出具报告。

如可能，液体浸提液应在制备后立即使用，以防止吸附在浸提容器上或成分发生其他变化。浸提液如存放超过24 h，则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

不应调整浸提液的pH，除非给出理由。

浸提液通常不应采用过滤、离心或其他方法来去除悬浮的粒子，如有必要进行时，应给出说明并形成文件。

识别聚合物器械危害时，应考虑采用极限浸提条件。浸提介质和条件的选择应基于材料的物理化学性质和/或预期可能会浸提出的低分子量化学物质。

对于在使用条件下预期不溶解或吸收的材料或器械，用于聚合材料或器械浸提的任何溶剂不应导致聚合物发生溶解。聚合材料在挥发性溶剂中只应发生轻微变软(如小于10%的溶解度)。应除去溶剂(在生物测定前)，其去除程度应使其不对生物学分析有不良影响(如导致蛋白变性或皮肤刺激)。对于在使用条件下预计会溶解或吸收的材料或器械，见B.2.1.13。

对于溶液和可溶性材料，用于不溶性材料的标准浸提方法可能不合适。除了表1中包含的信息外，还宜考虑下列指南信息：

1. 在最终的试验液制备中宜考虑试验系统相容性、给入途径以及溶解或降解的程度等因素。如可能，使用适宜的介质和浸提条件来模拟加严接触情况。预试验可有助于确定适宜的条件；
2. 如果材料完全溶于与该材料和试验系统相容的某一介质或稀释液中，则可直接评价该溶液，前

提是溶解后的溶液的特性(如pH、渗透压、溶质浓度)也与该试验系统相容。

1. 如果材料是一种水溶液并在这种形态下使用，则不需要浸提而直接对其试验，前提是该溶液的特性与该试验系统相容[另见a)和b)]，则在试验系统中直接使用该液体。
2. OECD化学品试验指南或相似的化学品试验标准可用作确定具体试验方法中试验物质的最大浓度的指南。

当液体按正常使用条件通过器械进行循环(如体外循环器械)时，可采用重复循环浸提。若可能，加严一个或多个试验条件(如温度、时间、体积、流速)。应在报告中对所选择的浸提方法进行说明。

* + 1. 加严试验条件下危害识别和风险评估的浸提条件

在设计和制备试验用样品和制备器械浸提液时，应按照ISO 14971来考虑由于制造过程的改变或制造过程控制不足引起的危害。应特别注意那些制造过程中的残留物，如微量元素，清洁剂和消毒剂。

在使用加严和/或极限浸提的产品试验中如显示的毒性反应符合要求，则不需要再采用模拟使用浸提对器械进行检验。

对于在原位聚合的产品，试验样品应代表预期的临床使用条件，为聚合物固化过程中各反应组分的潜在毒性提供信息。如适用，应基于各组分混合后聚合的动力学在不同时间制备试验浸提液，包括在预期的固化时间制备的浸提液。应对固化后材料的试验进行论证。

试验方法中使用浸提液来评价在原位固化的材料时，浸提过程应从材料被置于原位固化点开始。对于直接使用材料的试验方法，例如直接接触或琼脂覆盖法细胞毒性试验、植入，某些遗传毒性试验和直接接触溶血试验，在试验系统中材料应以临床使用状态、以在原位固化的方式应用。

1. 可对固化材料的临床递送系统进行适宜的修改，使其所递送材料的规格或重量与试验相适应。
   * 1. 纪录

样品和样品制备记录应包括，但不仅限于：

1. 材料的类型，和材料组成(若已知)，材料来源、器械、器械的组成部分或组件；
2. 可通过书面描述、绘图，照片或其他全部或部分方法满足这一要求。
3. 批号，如适用；
4. 加工、清洁或灭菌处置的说明(如适用)；
5. 浸提技术，如可能还应记录浸提介质，浸提比例，浸提条件、搅动方法，以及任何偏离GB/T 16886本部分规定的条件，如浸提液或浸提介质的过滤。
   * 1. 细胞毒性的测定

可采用定性或定量方法测定细胞毒性反应。细胞毒性的定量评价更好一些，定性方法适合筛选用途。

定性评价:用显微镜检查细胞，必要时采用细胞化学染色，评价诸如一般形态、空泡形成、脱落、细胞溶解和胞膜完整性等方面的改变。在试验报告中应描述性地或以数字记录正常形态的变化，表B.3给出了用于对试验样品分级的方法。

试验报告中应包括评价方法和评价结果。分级大于2级时被认为有细胞毒性作用。

表B.3 浸提液细胞毒性形态学定性分级

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 级别 | 反应程度 | 全部培养细胞观察 |
| 0 | 无 | 胞浆内有离散颗粒，无细胞溶解，无细胞增殖下降情况 |
| 1 | 轻微 | 不超过20%的细胞呈圆缩﹑疏松贴壁、无胞浆内颗粒或显示形态学方面的改变;偶见细胞溶解﹔仅观察到轻微的细胞生长抑制现象 |
| 3 | 中度 | 不超过70%的细胞层包含圆缩细胞或溶解细胞；细胞层未完全破坏,但可观察到超过50%的细胞生长抑制现象 |
| 4 | 重度 | 粉细胞层几乎完全或完全破坏 |

定量评价:测定细胞死亡、细胞生长抑制、细胞增殖或集落形成。可以用客观的方法对细胞数量、蛋白总量，酶的释放﹑活体染料的释放﹑活体染料的还原或其他可测定的参数进行定量测试。试验报告中应记录使用的客观方法和反应。

细胞活性下降大于30%被认为有细胞毒性反应。其他判定标准,对于替代细胞系或多层式组织结构，应对包括不同的分界点或可接受的试验与对照结果的比例进行论证。对判定标准应进行论证并形成文件。有些检测细胞毒性的特殊方法，可能需要零点或基线细胞培养对照。

应慎重选择评价方法，试验样品如果释放对试验系统或对检测有干扰的物质时，试验结果可能无效。

释放甲醛的材料只有在评价甲醛对细胞活性的影响后材料的试验结果才可靠。

各平行培养器皿的检测结果如有显著差异，则判定试验不当或无效。这种情况下应重复试验或采用替代方法。

阴性、阳性及任何其他对照品(参照、介质、空白、试剂等)在试验系统中如无预期的反应，则应重复整个试验。

* + 1. 试验报告

试验报告应至少包括下列各项内容：

1. 试验机构名称和地址；
2. 试验操作者姓名；
3. 试验开始和结束日期；
4. 样品的描述；
5. 细胞系选择和细胞来源说明；
6. 介质、血清和抗生素(如添加)的批号和公司名称；
7. 试验方法和原理；
8. 浸提步骤(适宜时)和可沥滤物的性质与浓度,如可能；
9. 阴性、阳性和其他对照品；
10. 细胞反应和其他观察情况；
11. 结果评定所需的任何其他相关数据。
    * 1. 结果评定

应由有能力根据试验数据做出判定的人员进行结果的总体评定。细胞毒性数据应结合其他生物相容性数据和产品的预期用途进行评定。

细胞毒性试验结果的解释应考虑ISO 10993-1中给出的器械分类。如出现细胞毒性反应，可采取进一步的评价，例如：

1. 附加试验(培养基含血清或不含血清,改变培养基中血清的水平)；
2. 适宜时，浸提液分析(如灭菌或其他生产过程残留物)；
3. 稀释液的浓度反应分析；
4. 可沥滤成分的化学表征；
5. 其他试验步骤。

任何细胞毒性反应可能都是重要的。但是，这主要预示潜在的体内毒性，仅根据细胞毒性数据不一定能确定该器械不适合给定的临床应用。

* 1. 急性吸入毒性试验

样品浸提液制备见附录B.2.1。

* + 1. 目的

检测消毒剂对实验动物的急性吸入毒性作用和强度。

* + 1. 实验动物

小鼠或大鼠任选一种，雌雄各半。小鼠体重为18g～22g，大鼠体重为180g～200g。

* + 1. 操作程序

染毒可采用静式染毒法或动式染毒法。

* + - 1. 静式染毒法

静式染毒是将实验动物放在一定体积的密闭容器（染毒柜）内，加入一定量的消毒剂，并使其挥发，造成实验需要消毒剂浓度的空气，一次吸入性染毒2h。

1. 染毒柜的容积以每只染毒小鼠每小时不少于3L空气计，每只大鼠不少于30L计。
2. 染毒浓度的计算：染毒浓度一般应采用实际测定浓度。在染毒期间一般可测4～5次，求其平均浓度。在无适当测试方法时。可用下式（B.1）计算染毒浓度

a×d

C= —×106…………………………………………………（B.1）

V

式中：

C—染毒浓度(mg/m3)

a—加入消毒剂量(mL)

d—消毒剂比重

V—染毒柜容积(L)

* + - 1. 动式染毒法

动式染毒是采用机械通风装置，连续不断地将含有一定浓度消毒剂的空气均匀不断地送入染毒柜，并排出等量的染毒气体，维持相对稳定的染毒浓度。一次吸入性染毒2h。

1. 消毒剂气化（雾化）和输入的常用方法
   1. 气体消毒剂，经流量计与空气混合成一定浓度后，直接输入染毒柜。
   2. 易挥发液体消毒剂，通过空气鼓泡或适当加热促使挥发后输入染毒柜。
   3. 若消毒剂现场使用采取喷雾法时,可采用喷雾器或超声雾化器使其雾化后输入染毒柜。
2. 染毒浓度计算染毒浓度一般应采用动物呼吸带实际测定浓度，每半小时一次，取其平均值。若无适当的测试方法，也可采用以下公式（B.2）计算染毒浓度：

a×d

C= —— ×106 ……………………………………………（B.2）

V1+ V2

式中:

C—染毒浓度（mg/m3)

a—气化或雾化消毒剂量(ml)

d—消毒剂比重

V1—输入染毒柜风量(L)

V2——染毒柜容积(L)

* + - 1. 观察和记录染毒过程和观察期内的动物症状和死亡情况。

关于染毒浓度的设计、动物分组、观察期限、观察指标和LC50(半数致死浓度）的计算等可参照急性经口毒性试验(附录A)。

在预试验的基础上，如20只动物（雌雄各半）一次2h吸入染毒浓度10000mg/m3，在14d内无死亡，可判定LC50大于10000mg/m3。

* + - 1. 评价规定

消毒剂的毒性评：:

1. LC50 2h大于10000 mg/m3者属实际无毒；
2. LC50 2h为1001 mg/m3～10000mg/m3者属低毒；
3. LC50 2h为101 mg/m3～1000mg/m3者属中等毒；
4. LC50 2h为10 mg/m3～100mg/m3者属高毒；
5. LC50 2h小于10mg/m3者属剧毒。

参 考 文 献

[1] GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

[2] GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验

[3] GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料

[4] GB 19083-2010 医用防护口罩技术要求

[5] 《消毒技术规范》（2002年版）

[6] 殷晓晴,任凌芸,姜雅雯,于雅静,顾书政,徐阳.国内外防护用口罩进展分析[J].纺织科技进展,2021(10):4-8.

[7] 锡环.纳米口罩的研制途径[J].江苏丝绸,2004(06):30.

[8] 郭碧莹,王秋.口罩中的化学与技术[J].化学教(中英文),2020,41(20):7-10.

