

医疗器械物理学特性引发的生物学危害评价探讨

叶成红, 邹艳果, 李洁, 杨宇希, 王永清* (国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

摘要 目的: 阐述医疗器械物理学特性引发的生物学危害、对该危害的评价方法, 并尝试建立系统性评价框架。方法: 分析梳理国内外监管机构发布的监管文件、指南、指导性文件, 以及相关领域的标准、文献等。结果与结论: 当前对于医疗器械化学及生物性能引起的生物学危害的评价研究较多, 对于医疗器械物理性能引发的生物学危害的评价研究较少, 且医疗器械生物学评价系列标准对此要求讨论不多也不系统。本文概述了医疗器械物理学特性引发的生物学危害及其评价方式, 希望能供相关机构及研发人员参考使用, 并能在一定程度上推动相关标准的完善及评价体系的科学化。

关键词: 医疗器械; 物理学特性; 生物学危害; 评价

中图分类号: R955 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)11-1266-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.11.006

Evaluation of Biological Hazards Caused by Physical Characteristics of Medical Devices

Ye Chenghong, Zou Yanguo, Li Jie, Yang Yuxi, Wang Yongqing* (Center for Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100081, China)

Abstract Objective: To describe the biological hazards caused by physical characteristics of medical devices and the evaluation methods for these hazards, and to establish a systematic evaluation framework. **Methods:** Regulatory documents, guidelines and guidance documents issued by domestic and foreign regulatory agencies, as well as standards and literature in related fields were analyzed and sorted out. **Results and Conclusion:** At present, there are more studies on the evaluation of biological hazards caused by chemical and biological properties of medical devices, and fewer studies on the evaluation of biological hazards caused by physical properties of medical devices. Moreover, the series of biological evaluation standards for medical devices have not been discussed extensively or systematically. This paper summarizes the biological hazards caused by the physical characteristics of medical devices and its evaluation methods, which would provide references for relevant institutions and researchers, and also promote the improvement of relevant standards and the scientific evaluation system to a certain extent.

Keywords: medical devices; physical characteristics; biological hazards; evaluation

医疗器械生物相容性一般指医疗器械/材料与宿主(使用者)之间的相容性,包括组织相容性和血液相容性。医疗器械生物相容性是医疗器械安全性的重要内容,也是产品有效性的重要保障。国际标准化组织ISO/TC194工作组根据医疗器械的多样性特点制定了ISO 10993医疗器械生物相容性评价的基本要求,我国也对此系列标准进行了等同转化,发布了GB/T 16886系列标准,供相关企业评审及机构审查时参照使用。根据该系列标准要求,企业应根据产品的使用时间、接触方式及产品本身特点对其可能引起的生物学危害进行识别、评价、控制,并纳入医疗器械风险管理的范畴,以确保其不会产生生物学危害。

根据GB/T 16886系列标准及相关研究,引起医疗器械生物学危害主要来自于产品的三个因素:物理特性、化学特性及生物学特性。当前评价化学和生物学特性引起的生物学危害的研究较多,且有较为成熟和系统的评价方法,国际和国家标准中也给出了原则性要求和一般的评价策略(例如GB/T 16886.13/14/15/18给出了化学表征的思路要求,GB/T 16886.16/17给出了化学特性引发的毒理学评价的方法);部分标准中还给出了可供参考的案例(例如GB/T 16886.7给出了环氧乙烷和二氯乙醇的表征和评价案例)。但对于物理学特性引起的生物学危害研究较少,且主要集中在某些特性,而对医疗器械整体物理学特性引起的生物学风险的研究较少,国际或国内的相关标准亦涉及较少,研究方法也不系统。本文试图通过分析梳理相关监管文件、研究文献、指南、指导性文件等,给出基本的研究框架和评价方法,以期为相关产品研制机构及监管机构参考使用。

1 生物学危害来源

一般来说,可能引起医疗器械产品产生相关生物学危害主要包括三个因素^[1],一是产品的物理特性,二是产品的化学特性,三是产品的生物特性。其他例如使用过程中因外界因素,包括气流冲击、血液剪切力、插管置管时对血管的损伤等与使用方式、使用条件甚至操作者不当操作引起的危害不在本文讨论范围。

化学特性引发的生物学危害主要来自于产品的组成或材料本身在使用过程中对患者带来的生物学风险,这种风险既与材料本身有关,也部分来源

于产品的某些物质在短期或长期使用过程中带来的风险^[2-3],包括如聚合物的单体、添加剂、预期及非预期杂质等材料本身特性,以及在预期使用条件或储存条件下,来自于添加剂及聚合物本身带来的降解产物等。

物理学特性引发的生物学危害主要来自于产品与组织、血液等接触过程中,在短期或长期的摩擦、挤压等不断作用下带来的局部或全身性反应,如摩擦产生的组织损伤^[4-6]、落屑产生的局部肉芽肿^[7-9]等,这部分的物理学特性主要包括产品的表面特性如粗糙度/光滑度,形态特性如晶相、宏观结构、表面硬度/柔软度等,其他还包括孔隙率以及平均孔径、孔径范围及孔径分布等孔径特性,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等。

生物特性引发的生物学危害主要包括表面蛋白、药物、同种异体等物质在产品使用环境下与组织、细胞及细胞内分子等引起的相互作用^[10-12]。

2 生物学危害的评价

根据GB/T 16886系列标准要求,注册人应根据预期申报产品的使用时间、接触方式及产品本身特点对其可能引起的生物学危害进行识别、评价、控制,并纳入风险管理的范畴,以确保其不会产生生物相容性的危害。

GB/T 16886系列标准给出了不同产品的评价要求,并针对不同接触方式的产品给出了建议的评价终点。比如对于与循环血液接触超过30天的产品,需要考虑某些慢性毒性方面危害,企业可以采用理化表征及毒理学文献数据等进行分析,评价其是否会引起该关注终点的风险,如无充分数据则可以考虑根据产品接触方式及接触时间,参考GB/T 16886.1对应的生物学危害终点选择相应的生物学试验进行评价。采用前者方式评价其关注终点的风险时,需要对引起相关生物学危害的风险进行一一识别、分析、评价。例如根据新版GB/T 16886.1要求,研究者需要首先收集器械/材料的物理和化学表征信息,并在材料表征基础上进行评价。

国际监管机构也发布了相关指导性文件。例如美国FDA发布的“行业和美国FDA工作人员对国际标准ISO 10993.1的使用指南”(Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and

Testing within a Risk Management Process)^[13]文件中强调了对于潜在风险的评价不仅包括化学毒性,还包括可能造成不良组织反应的物理学特性,如表面性能、周围组织受力(如机械力、热力、电磁力)、几何构造、颗粒物、亲水性或疏水性等,并给出了与前述标准一致的评价要求。

对于化学性能引发的生物学危害,GB/T 16886.18给出了一般的研究框架及研究路径,涉及到可降解产品,GB/T 16886.13/14/15三个标准分别规定了可降解的聚合物、陶瓷、金属与合金的定性和定量研究的基本要求和一般思路,GB/T 16886.16/17又分别给出了降解产物和化学物质毒代动力学的研究设计和毒理学评价的一般要求,研究者可根据前述标准对化学特性引发的生物学危害进行系统评估。

对于生物特性引发的生物学危害,研究者亦应基于风险管理理念进行必要的危害识别、剂量反应评定和接触评定,同时进行风险的表征,并在表征基础上实施风险管理。例如对于可能产生的免疫原性风险,研究者可参考GB/T 16886.20《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则和方法》进行评价,此处不再赘述。

而对于物理特性引发的生物学危害,GB/T 16886系列标准很少有系统的讨论和阐述,相关研究论文亦着重于某一特性带来的危害的研究,例如粗糙度带来的危害、颗粒的危害等,而缺乏对特定器械整体物理学特性引发生物学危害的讨论,亦没有可供参考的指南或标准文件给予指导。

3 物理学引起的生物学危害评估

首先,任何特定医疗器械产品的物理学特性种类繁多,显然无法穷举,研究者在进行生物学评价时,不需要对每种物理学特性进行逐一评价,而是需要根据风险管理的理念,识别产品全生命周期内每一种可能产生生物学危害的物理学特性。例如某些骨科或心血管产品在临床使用过程中,不同的粗糙度可能会对其蛋白质吸附、组织间摩擦产生损伤等危害,但该风险与产品的厚度等尺寸相关性较低或者无关,在进行该产品的物理学特性引起的生物学危害评估时,应重点对粗糙度进行表征和评价。但对于其他产品,不同厚度可能会对血管、组织产生挤压、支撑等作用并可能产生生物学危害时,就需要对该尺度下的物理学特性进行识别、分

析、评价。

总的来说,研究者需要梳理风险分析结果,识别出需要进行分析 and 评价的物理学特性,并根据GB/T 16886.19及相关特征性表征方法对预期需要进行分析的物理学特性进行必要的表征;例如采用非标准化方法进行分析时,还需要进行必要的分析方法验证。

其次,需要对识别出来的物理学特性产生的生物学危害进行评估。不同于对化学特性产生的危害可通过定性定量研究及相应毒理学评价工具等方法进行相对客观的判定评估,由于物理学特性本身的特殊性,很难通过系统的、量化的方法对其产生的危害进行评估。以粗糙度为例,对于粗糙度的表征可以通过相关设备及方法进行表征,但不同粗糙度产生的生物学危害却很难进行量化研究。例如不同产品在不同预期使用场景下的粗糙度产生的生物学危害是不同的,甚至某些情况下,相同的粗糙度在不同的部位产生的生物学效应可能是相反的,有些可能产生危害,有些可能产生更多受益^[14-16]。因此,科学、可靠的评估方法是获得可信结果的前提,研究者需要结合产品特性、既往产品研发及临床应用史等信息进行综合分析评价。

3.1 等同性评价

通过评价材料或器械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,可为获得相关产品生物学安全性和临床应用安全性提供有利证据^[17],并可减免不必要的试验,节省大量的人力、经费和时间成本。并且新的标准对等同性判断步骤的描述进行了修改,使得生物学评价中等同性判定程序更加严谨。

常见的等同性评价路径,包括(1)在预期应用、接触时间和侵入程度方面符合某项现行标准;(2)被评价材料或最终医疗器械已在更高的侵入程度(接触途径及接触时间)比较接触中被确立。例如相同植入部位永久植入的产品的安全性,可以支持小于30天的植入性产品的安全性研究。需要说明的是,对于等同性的研究,需要结合拟分析的物理学本身特性进行研究,必要时需要进行定性和定量分析。

3.2 文献分析

通过文献检索获得有价值的研究数据是进行生物学评价的重要手段之一,也是提高评价质量的

重要前提, 还是对某些物理学特性引发生物学危害进行评估的方法之一, 但研究者需要分析与文献报告中研究的物理学特性、预期器械接触途径和频率的适用性, 包括器械所用材料、物理学特性的表征方法等因素均应详细比对后进行综合判断^[13]。

需要说明的是, 由于不同机构发表的资料和文献的科学性、文献质量差异性等, 研究者通过不同文献进行结果的比较和互相印证, 是获得更高质量评价结果的重要方式, 也是提高医疗器械生物学评价结果可靠性的重要方面。

3.3 动物试验

一般而言, 动物试验常用于产品开发环节中为产品设计定型提供相应的证据支持, 也可用于产品能否用于人体研究提供支持信息, 为临床试验设计提供参考, 以及降低临床试验受试者及使用者的风险。但并不是所有产品在进行设计定型过程中均需要进行动物试验研究, 也不是为了评估其物理学风险甚至整体生物学风险都要进行动物试验研究, 研究者需要根据国家药品监督管理局发布的《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分: 决策原则》并结合产品本身特点进行评估, 经评估认为需要进行动物试验研究时, 可考虑在动物试验过程中增加生物学危害特别是物理学特性引发的生物学危害的评估项目或试验设计。

通过动物试验研究为产品生物学风险提供支持, 可通过产品本身动物试验, 同时观察并评价其基于风险评估基础上识别出来的物理学特性所带来的潜在风险, 例如某些植入试验研究过程中可考虑摩擦等特性带来的风险。但此时对其风险观察, 需要充分评估引发预期生物学危害的物理学特征, 以及该风险发生的部位、持续时间等, 并建立与动物试验相关性。

3.4 临床评价

类似于动物试验研究, 并非所有的产品均需要进行临床评价, 研究者可根据国家药品监督管理局发布的《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》并根据产品本身特点进行判定。

某些情况下, 对于生物学风险的担忧可通过临床试验提供证据。临床数据虽然可以提供最接近医疗器械真实应用安全性、有效性的数据, 但由于其样本量、观测方式、其他因素干扰等条件所限, 对于生物学风险的识别可能并不是很敏感, 因此临

床数据一般不能直接用于生物相容性评价, 但可作为产品生物相容性评价的有益补充, 例如对于某些生物学试验结果的临床可接受性评估具有重要参考意义。

4 讨论

对于直接或间接接触人体的医疗器械来说, 良好的生物相容性是其临床安全有效应用的先决条件, 是对其进行整体受益-风险评估的基础。经过几十年的发展, 医疗器械生物学评价的理念愈发科学、规范, 新版GB/T 16886.1: 2022的发布, 无论在理念上, 还是内容及要求上更是将生物学评价上升到了一个更高的层次, 提出了更高的要求, 医疗器械生物学评价也已经从最初单纯的试验转变为综合、全面的系统性评价工作, 从上市前的安全性评价转变为全生命周期的风险管理。

与此同时, 当前医疗器械生物学评价主要侧重于对化学物质引发的生物学评价, 包括化学表征、不同材料的降解代谢、降解动力学研究、可沥滤物毒理学评价等; 而对于物理学特性引发的生物学危害评估的内容还较为分散, 没有建立系统性的评价框架。例如现有的GB/T 16886系列标准中更多的对于材料本身物理学特性的表征, 对于其引发的生物学危害还没有独立的标准或章节对其进行阐述, 更没有建立有效的评价体系。FDA在2023年9月对原有的“行业和美国FDA工作人员对国际标准ISO 10993.1的使用指南”进行了修订, 并公开征求意见, 征求意见稿版本中增加了对物理特性引发的生物学风险的关注, 以及对基于等同性评价、文献分析、非临床及临床数据等手段的综合运用, 以期更为全面地评估产品潜在风险。

需要说明的是, 前述四种评价方式互相补充, 可以为医疗器械生物相容性评价提供更为完整的证据, 当前述方法仍然不能有效评估识别出来的潜在风险时, 则需要考虑通过具体的生物学试验进行评价。

5 总结

医疗器械生物相容性是医疗器械产品安全有效性的基础, 通过建立并制定科学、系统的评价路径能有助于消除和减少相关生物学风险。但当前监管机构发布的涉及医疗器械化学特性引起的生物学风险的指南、标准较多, 缺少对其物理特性引发的生物学风险的指导。本文概述了医疗器械物理学特

性引发的生物学危害及其评价方式,并尝试建立系统化的评价路径,以供相关机构及研发人员参考使用,希望也能在一定程度上推动相关标准的完善及评价体系的科学化。

参考文献:

- [1] 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[S]. 2022.
- [2] 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[S]. 2022.
- [3] Ponnusamy Manogaran Gopinath, Venkatachalam Deepa Parvathi, Nagarajan Yoghalakshmi, et al. Plastic Particles in Medicine: A Systematic Review of Exposure and Effects to Human Health[J]. *Chemosphere*, 2022, 303 (3) : 135227.
- [4] Xiaogang Zhang, Yali Zhang, Zhongmin Jin. A Review of the Bio-tribology of Medical Devices[J]. *Friction*, 2022, 10: 4-30.
- [5] Rasmus M F, Wagner A, Raman Maiti, et al. Bio-tribology of Vascular Devices: A Review of Tissue/Device Friction Research[J]. *Biotribology*, 2021, 25: 1-10.
- [6] Joseph J Knapik. Obstacle Course Events: Hazards and Prevention Measures[J]. *The Journal of Special Operations Medicine*, 2022, 22 (2) : 129-138.
- [7] Antonio J Pag ú n, Lalita Ramakrishnan. The Formation and Function of Granulomas[J]. *Annual Review of Immunology*, 2018, 36: 639-665.
- [8] James M Anderson, Analiz Rodriguez, David T Chang. Foreign Body Reaction to Biomaterials[J]. *Semin Immunol*, 2008, 20 (2) : 86-100.
- [9] Damiano G Barone, Alejandro Carnicer-Lombarte, Panagiotis Tourlomousis, et al. Prevention of the Foreign Body Response to Implantable Medical Devices by Inflammasome Inhibition[J]. *PNAS*, 2023, 119 (12) : 1-10.
- [10] Chunmei Li, Chengchen Guo, Vincent Fitzpatrick, et al. Design of Biodegradable, Implantable Devices towards Clinical Translation[J]. *Nature*, 2020 (5) : 61-81.
- [11] Erminia Mariani, Gina Lisignoli, Rosa Maria Borz ì , et al. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20 (3) : 636.
- [12] Sandra Franz, Stefan Rammelt, Dieter Scharnweber, et al. Immune Responses to Implant-A Review of the Implications for the Design of Immunomodulatory Biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (28) : 6692-6709.
- [13] FDA. Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices-Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process"[EB/OL]. (2020-09) [2023-09-10]. <https://www.fda.gov/media/85865/download>.
- [14] Ahmad Fikri Bin Anwar Fadzil, A Pramanik, A K Basak, et al. Role of Surface Quality on Biocompatibility of Implants-A review[J]. *Annals of 3D Printed Medicine*, 2022 (8) : 100082.
- [15] Chehung Wei, Wei-Ju Pan, Min-Sheng Hung. The Effects of Substrate Roughness and Associated Surface Properties on the Biocompatibility of Diamond-like Carbon Films[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2013, 224 (15) : 8-17.
- [16] Soha A Hassan, Marwa Beleidy, Yasmine Alaa El-din. Biocompatibility and Surface Roughness of Different Sustainable Dental Composite Blocks: Comprehensive *in vitro* Study[J]. *ACS Omega*, 2022, 7 (38) : 34258-34267.
- [17] GB/T 16886.19-2022 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[S]. 2022.

(收稿日期 2023年8月1日 编辑 王雅雯)