

医疗器械可沥滤物安全性研究 (II) : 残留量检测

叶成红¹, 邓洁^{1*}, 肖丽¹, 杨宇希¹, 骆红宇², 沈永² (1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081; 2. 山东医疗器械质量监督检验中心, 济南 250101)

摘要: 医疗器械可沥滤物的安全性是医疗器械安全性的重要保证, 也是近年来医疗器械审评过程中关注的重点。本文结合现有产品的审评, 简述了高分子医疗器械可沥滤物安全性研究中残留量检测常见问题, 并对其产生原因进行了解析, 供相关机构及研发人员参考使用。

关键词: 医疗器械; 可沥滤物; 安全性研究; 残留量检测

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)10-1116-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.006

Safety Study of Leachable Substances of Medical Devices (II): Residue Detection

Ye Chenghong¹, Deng Jie^{1*}, Xiao Li¹, Yang Yuxi¹, Luo Hongyu², Shen Yong² (1. Center For Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing 100081, China; 2. Shandong Quality Inspection Center for Medical Devices, Jinan 250101, China)

Abstract: The safety of leachable substances of medical devices is an important guarantee for the safety of medical devices, and has also been the focus in the review process of medical devices in recent years. Combined with the review of existing products, the common problems of residual detection in safety study of leachable substances were briefly described, and the causes were analyzed, which could be used as a reference for relevant institutions and R & D personnels.

Keywords: medical devices; leachable substances; safety study; residue detection

可沥滤物是医疗器械与人体接触或与使用中的其他介质(如药液等)作用时,从医疗器械中释放的化学物质,一般包括灭菌残留剂、工艺残留物、降解产物、溶剂以及材料中的单体及添加剂(包括稳定剂、抗氧化剂、增塑剂、着色剂等)等^[1-2],在医疗器械产品与人体不断接触并发挥作用的过程中,可沥滤物也在或短期或长期地对人体产生安全性方面的危害。因此,对其安全性研究也是近年来审评的重点。

可沥滤物安全性评价的首要任务是建立拟研究物质的允许限量;其次,应在临床模拟最坏使用环境下测定其释放量,并根据释放量是否超过在该

产品该预期用途下的允许限量,形成完整的可沥滤物安全性研究报告。其中,可沥滤物的释放量测定方法的设计和方法学验证是评价可沥滤物安全性研究报告质量和可靠性的重要依据。

可沥滤物溶出水平的测定一般包括浸提体系的选择和检测方法的验证并检验,本文简述了可沥滤物溶出水平的基本检测过程,并对常见问题及可能形成的原因进行探讨,供相关人员参考使用。

1 浸提体系的选择

浸提是最大程度获得可沥滤物实际进入人体或与人体发生作用量信息的重要方式,为了评价患者所接受的剂量,浸提条件需模拟产品的正常使

作者简介: 叶成红, 主要从事无源非植入医疗器械产品技术审评工作; E-mail: yechh@cmde.org.cn

通信作者: 邓洁, 主要从事无源医疗器械产品技术审评工作; E-mail: dengjie@cmde.org.cn

用,有些情况下简单的浸泡即可完成浸提,但在其他情况下可能需要更为复杂的模拟,包括持续的流动等。

浸提条件一般要求应尽可能模拟临床最恶劣的使用条件,以确定该条件下最大释放量是否符合安全性要求。一个确定的浸提体系一般包括浸提方式的选择、确定合适的样品、浸提溶剂、浸提体积及时间、浸提温度等方面。

1.1 浸提方式

可沥滤物为临床使用过程中从医疗器械或材料中释放出的化学物质。然而,由于实际临床条件的挑战,在进行医疗器械可沥滤物研究时,对大部分器械来说,很难获得临床实际使用时的研究数据,特别是长期植入类器械。因此,务必对浸提方式进行论述,证明浸提条件是最大程度模拟或严于器械临床使用条件。常用的浸提方式包括模拟浸提、加严浸提、加速浸提和极限浸提(具体可参考 GB/T 16886.12 部分定义),一般来说模拟浸提最接近于实际,极限浸提(此处及此后提到的极限浸提均指的是所用溶剂符合下面论述前提的溶剂)获得结果可能大于或等于患者实际可能接受到的剂量或模拟浸提获得的结果。比如党玺芸^[3]比较不同浸提方式对体外循环管路中增塑剂的浸提结果后发现,采用极限浸提获得增塑剂浓度一般比模拟临床浸提高出 15% 以上;颜林等^[4]比较了采用不同方法测定输液器和注射器中环氧乙烷残留,结果表明采用水极限浸提所测得的残留量是模拟产品使用的 5~20 倍,如果剔除了对环氧乙烷残留量基本没有贡献的注射针和输液针的质量,则比例为 4~13 倍。但有些特殊情况下,因实际使用条件很难在实验室进行模拟,则优先推荐使用极限浸提法,比如产品属于持久接触(接触时间>30 天)等。

需要说明的是,某些器械采用模拟浸提法可能会导致相对较大的浸提体积,这种情况下,则可能需要极大地提高对残留物测定的灵敏度来满足安全性评价的要求。极限浸提法排除了时间对剂量测定的影响,不能保证所测得的大部分残留量在与器械接触的第一天或第一个月完全释放给患者,但如果通过极限浸提法测定出产品上存在的全部残留量符合安全性评价的要求,则一般不需要再进行模拟法研究。

除采用浸提的方式外,有时还可以采用其他

方式获得拟研究物质。比如分析某些医疗器械产品上易溶于水的挥发性有机物时,可以采用水溶液顶空进样分析,这种分析方法一般更加适用于挥发性可沥滤物,并同样能够达到预期的研究目的。

1.2 浸提样品

科学的采样是获得代表性样品的关键,但因产品的加工过程可能会对产品的可沥滤物残留量产生影响,所以优先采用最终成品进行检验。

但某些情况下,因产品大型和/或复杂的器械使得无法在终产品上进行浸提时,实验室应建立完整的采样操作规程,并特别注意样品的代表性。一般可选取有代表性的部分进行浸提,然后推导出整个器械的结果,代表性的部分可采用如下方法:如果含有几种不同的材料,选取的样品中每一组分占样品的比例宜与该组分占被测器械的比例一致,或选择经评价证明是器械上残留含量最高的一个组分进行试验,有时还可以通过相同原材料在相同工艺条件下加工成的最终品检测等方式进行,所选方法应经过确认并保留相关理由、记录,甚至相关支持性资料。

某些产品需要在使用前现场制备,比如某些需要通过光固化、化学固化的口腔修复类产品等,该类产品的样品应严格按照产品使用说明书中规定的时间、浓度、剂量等要求制备后获得试验样本。

需要说明的是,对于痕量分析等特殊情况需要考虑基质效应的影响,基质效应指的是在对分析物的浓度或质量测定过程中,来自样品中其他化合物的一种或几种综合的影响。为了验证可沥滤物含量测定时不会因其他成分的存在而对拟研究物质造成干扰,可对“空白”样品进行评价。比如在对环氧乙烷残留进行分析时,“空白”样本可选择与环氧乙烷灭菌样品相同的浸提过程对未灭菌的样品进行浸提和存放^[5]。在气相色谱分析中,如果出现从“空白”中提取的物质与残留物保持时间相抵触或相重叠,则应改变色谱条件,将干扰峰从分析峰中分离出来,或采用基体匹配校准法、加入分析保护剂、多步净化等手段解决^[6]。

1.3 浸提介质

很多器械在实际使用中接触的体系千差万别,很难用其实际的单一体系进行模拟。比如输液管路在临床使用中一般会接触葡萄糖、生理盐水、脂肪乳等体系,且输注的药物种类上千种,不同的

液体体系、不同的药物种类对管路中可沥滤物的溶出能力均有所不同,只采用某种临床单一液体体系很难模拟其实际溶出物。

实际操作中,建议企业根据临床接触介质的性质、拟研究的可沥滤物的理化特征等信息,选择某一种特定溶剂并给出相关的确定依据。临床接触介质的性质需要考虑的因素包括是否接触血液,是否与肌肉、骨科等组织接触,如接触其他介质,还要考虑介质的酸性、碱性、极性、非极性等,拟研究的可沥滤物特征需考虑因素包括极性、非极性、溶解特性等,除此之外,材料本身的性能也应被考虑(极性、溶解特性等)。比如在进行增塑剂[邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯,DEHP]溶出试验研究中,可根据适当比例的乙醇-水对DEHP的浸提能力强于血液的特点^[7-8],选择乙醇-水溶液作为浸提溶剂,并进行相关的论证或试验研究。但对于某些临床使用中仅接触单一液体体系的产品,仍可采用该临床接触液体进行试验,但仍要注意其他参数是否能确保其最大可能的溶出量,如接触体积、浸提时间等。

除此之外还应注意,在进行溶剂选择时,应避免所用溶剂与要研究的物质发生反应使得检测不出或低于其实际的量。比如,异氰酸酯是合成一系列性能优良的聚氨酯材料的单体,但部分异氰酸酯毒性较高,如甲苯二异氰酸酯(TDI)是二异氰酸酯类化合物中毒性最大的一种,主要作用靶器官为肺脏、肝脏和睾丸,是一种多靶器官毒性的污染物^[9-11],因此,如某些聚氨酯类医疗器械(如中心静脉导管、血液透析器等)中使用了此种异氰酸酯单体,审评时一般要求企业对此进行严格控制并提供其安全性研究报告。在进行单体残留检测时,由于异氰酸酯类单体易与水发生水解反应生成胺类物质^[12],因此,当对含聚氨酯材料产品进行异氰酸酯单体残留研究时,如有企业选择含水溶剂,如某些药物的生理盐水溶液、乙醇-水混合溶剂等,这种情况下获得的结果一般是不被认可的。

1.4 浸提体积及浸提时间

浸提体积的选择首先应保证浸提液能够完全浸没浸提样品,其次浸提液中可沥滤物浓度能够满足检测灵敏度要求,同时,还应避免因其浓度过大影响被浸提物质的进一步析出。

浸提时间应按照器械与患者的接触方式和接触时间来确定,并尽可能模拟产品临床实际。适用时,宜特别考虑临床最大可能接触时间。

除上述条件外,还应考虑动态模拟与静态模拟、浸提温度、浸提液的循环速度等因素,但任何参数的选择均应保证其能模拟临床最恶劣情况,并给出相应条件的选择依据。

2 检测方法的验证及确认

在进行定量检测之前,某些情况下还应对可沥滤物进行定性研究,以确定可能溶出的物质组成,比如某些未知物等。对于有机物,需要确定主链、支链、构型,甚至旋光性、交联度等;对于无机离子需要确定具体成分,包括元素存在的形态。例如某些眼内填充物,伴生的同系物有十多种,因此,需要通过分类筛选等程序确定具体成分,例如可通过沸点差异采用气质联用或液质联用的方式确定,某些微量元素可以采用电感耦合等离子质谱等方式确定。

对于某些已经建立起相关标准检测方法的研究物质,优先选用标准方法。对于无标准检测方法的物质,企业需开发新的检测方法并进行方法学验证及确认工作。

开发新的可沥滤物检测方法应根据拟研究物质的理化性质(包括极性、稳定性、溶解特性、环境敏感性等)、浸提选用溶剂等因素,合理选择检测仪器及检测方法,除此之外,还应考虑方法的检验精度,以确保检测精度满足安全性评价的要求。适当时,还应对方方法进行优化。

对于无机物(元素)检验一般可采用电感耦合等离子体原子发射光谱法、原子吸收分光光度法、离子色谱法等,对于有机物的检验可采用高效液相色谱/质谱法、离子色谱/质谱法、气相色谱/质谱法等。如对未知有机可沥滤物的筛查,比如人工晶体产品等,可以进行光照萃取和质谱检验等。

定量分析应进行方法学验证,验证的目的是证明采用的方法满足于检测的基本要求,药典(如美国药典、中国药典)和人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)指南中均给出了特定定量分析要验证的内容,一般包括方法的准确度、精密度、专属性、线性、灵敏度(检出限和定量限)等。

2.1 准确度

准确度是指用该方法测定的结果与真实值接

近的程度,通常用回收率评价。验证时一般要求对不同浓度样品进行平行测定,计算平均回收率,除平均回收率外,还应考察多个测试样本数据的离散程度,常用相对标准偏差(RSD)表示。一般来说,不同分析水平的可接受的回收率及RSD范围也不同,具体可参照《中华人民共和国药典》2015年版第四部附录9101“药品质量标准分析方法验证指导原则”论述确定。

申报资料中常出现的问题包括回收率过低或某一浓度下回收率过低,或RSD值过大,导致数据可靠性降低等,偶尔也有出现回收率验证时部分样品浓度超过其线性范围的情况。

2.2 精密度

在规定的试验条件下,多次测定结果的接近程度,通常用多次测量结果的变异性、标准偏差(SD)或相对标准偏差(RSD)表示。

2.3 线性

线性指浓度与设备响应(如吸光度、积分面积等)之间的关系,可通过线性回归方程的形式表示。验证时可选取5个或5个以上浓度的标准品,平行进样,选取设备响应-浓度做标准曲线,并计算回归方程的相关系数(R)。容易出现的情况有企业实际检测含量超过其线性范围,导致结果准确性难以保证。

需要说明的是,建立方法过程中并不是线性范围越宽越好,实际上过宽的线性范围会让操作不方便,且增加了测量误差的可能。

2.4 检出限

检出限指该方法对该物质能区别于噪声的最低检测浓度,一般用信噪比为3:1或2:1时的浓度作为其方法检出限。易出现的问题是实际结果低于该方法检测限,企业直接判定为该物质未检出符合安全性要求。由于可沥滤物水平的研究结果将用于医疗器械的安全性评价,因而其检出限水平应能满足毒理学风险评估的要求。即当某些方法条件下的检出限浓度可能仍旧高于毒理学评估推导出的人体允许限量值时,应更换检出限更低的检测方法。

2.5 定量限

定量限指的是在接受的准确度和精密度下,能够定量测定样品中待测成分的最低量,反映了该方法能够定量测定的最低量的能力,一般用信噪比10:1时相应浓度作为该方法的定量限。

此外,在进行方法验证之前,宜考虑分析方法的系统适应性,如采用色谱法时,通常考虑的因素包括分离度、灵敏度、拖尾因子、重复性等。同时,样品的前处理、检测色谱柱的选择等也应注意,比如普通气相色谱仪的不锈钢管路对一些含氮的碱性化合物具有较强的吸附作用,致使其检出的灵敏度降低,通常可采用弱极性色谱柱或经碱处理过的色谱柱分析则效果更好。上述所有数据均应提供其典型图谱、结果、结论等。

建立合适的分析方法并对方法进行验证后,新的实验室采用该方法进行检验前还应进行方法比对性测试,比对性测试需要考虑的因素包括样品数量、浓度级别、重复次数等。方法确认是证明经过验证的方法适用于本次检验的过程及被测样品,同时,还应证明方法使用人员有能力成功地操作药典分析方法或者法定分析方法^[13-14]。具体确认需要进行哪些内容没有明确的规定,仅根据方法本身的特点和检验人员对方法操作的熟练程度由检验实验室自己确定。但美国药典(USP)在其附录〈1226〉“药典分析方法确认(Verification of Compendial Methods)”中对需要确认哪些内容给出了指导意见,此处不再赘述。

3 结语

高分子医疗器械种类繁多,所用材料多种多样,各种可沥滤物情况复杂,获得真实、准确的可沥滤物残留量数据是其安全性研究的前提。因此,应根据不同可沥滤物的特点,有针对性地建立适宜、科学、可靠的残留量检测分析方法,从而确保最终医疗器械产品的安全有效。

参考文献:

- [1] 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[S]. 2005.
- [2] 杨晓冬. 高分子耗材可沥滤物的安全性评价[J]. 中国医疗器械杂志, 2016, 40(6): 434-437.
- [3] 党玺芸. 基于体外循环管路新型增塑剂的研究[D]. 广东: 华南理工大学, 2017: 45-46.
- [4] 颜林, 黄敏菊. 两种浸提方法对环氧乙烷残留量测试结果的影响[J]. 医疗设备信息, 2005, (6): 70-74.
- [5] ISO 10993.7-2008 Biological Evaluation of Medical Devices- Part 7: Ethylene Oxide Sterilization Residuals[S]. 2008.

- [6] 王京辉, 许玮仪, 孙磊, 等. 中药中有害残留物痕量检测分析方法验证原则探讨[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1704-1709.
- [7] 冯晓明, 奚廷斐. 血袋中DEHP实时释放量的检测[J]. 中国医疗器械信息, 2005, 11(2): 31-32.
- [8] 刘成虎, 吴平, 骆红宇, 等. 一次性使用输血器生物学风险评定方法探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(3): 47-51, 80.
- [9] 刘保峰, 封琳敏, 张明, 等. 甲苯二异氰酸酯毒性及其对职业接触人群健康影响研究进展[J]. 中国职业医学, 2016, 43(1): 101-104.
- [10] 季宇彬, 于蕾, 纪红蕊. 甲苯二异氰酸酯对免疫系统的毒性及作用机制[J]. 哈尔滨工业大学学报, 2005, 37(3): 362-367.
- [11] Robyn L PrueittLorenz, R Rhomberg, 管娜, 等. 甲苯二异氰酸酯(TDI)致癌性的综合评估[J]. 生态毒理学报, 2016, 11(4): 26-60.
- [12] Seel K, Walber U, Herbold B, et al. Chemical Behaviour of Seven Aromatic Disocyanates (Toluenediisocyanates and Diphenylmethane Disocyanates) Under in Vitro Conditions in Relationship to Their Results in the Salmonella/Microsome Test[J]. Mutation Research, 1999, 438(2): 109-123.
- [13] 许明哲, 黄宝斌, 杨青云, 等. 分析方法确认内容介绍[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(1): 183-189.
- [14] 许明哲, 黄宝斌, 杨青云, 等. 分析方法验证、转移和确认概念解析[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(1): 169-175.

(收稿日期 2019年5月7日 编辑 王雅雯)