

# 纳米医疗器械产品及监管进展

邵安良, 陈亮\*, 李静莉\* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 为了解纳米医疗器械的产品、国内外监管和标准化工作进展提供参考。方法: 通过查阅国内外资料, 从纳米医疗器械的产品、国内外监管现状、国内外标准化工作等方面进行全面的分析和总结。同时结合作者课题组在纳米医疗器械安全性评价领域所做的研究工作, 总结相关的标准转化工作。结果与结论: 目前纳米医疗器械产品种类和标准均不多, 许多新兴产品仍在不断发展中, 相关的监管及标准化工作需提前谋划布局, 需要各方加强合作。

**关键词:** 纳米医疗器械; 产品; 监管; 标准化

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1386-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.007

## Nanomaterial Medical Device Products and Regulatory Progress

Shao Anliang, Chen Liang\*, Li Jingli\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** To provide reference for understanding the products, supervision and standardization of nanomaterial medical devices at home and abroad. **Methods:** By consulting the domestic and foreign data, the products, supervision status and standardization work of nanomaterial medical devices at home and abroad were analyzed and summarized comprehensively. At the same time, combined with the research work of the author's research group in the field of safety evaluation of nanomaterial medical devices, the related standard conversion work was summarized. **Results and Conclusion:** At present, there are not many kinds of nanomaterial medical devices products and relevant standards. And many new products are still developing. The related supervision and standardization work should be planned in advance and layout. Cooperation among all parties should be strengthened.

**Keywords:** nanomaterial medical devices; product; supervision; standardization

随着纳米科技在医学领域的快速发展, 纳米材料医用产品大量涌现。其中, 纳米医疗器械主要有: 含纳米羟基磷灰石的骨诱导材料、纳米陶瓷粉创伤敷料、纳米涂层产品、纳米抗菌系列产品等。由于纳米材料拥有小尺寸效应, 比表面积大及活性

强的特点, 常规的材料表征和生物相容性评价方法可能不适用于纳米技术产品的安全风险控制。因此, 需要建立并完善适用于纳米医疗器械检测与评价的标准体系, 为法规及指导原则的制订提供技术支持。

基金项目: 国家重点研发项目 应用纳米材料医疗器械的风险评价关键技术及其标准化研究 (编号 2022YFC2409704)

作者简介: 邵安良 Tel: (010) 53852558; E-mail: shaoanliang@nifdc.org.cn

通信作者: 陈亮 Tel: (010) 53852556; E-mail: chenliang@nifdc.org.cn

李静莉 Tel: (010) 53852615; E-mail: lijli@nifdc.org.cn

## 1 国内外纳米医疗器械产品发展及趋势

目前, 在国外上市的纳米医疗器械产品主要包括具有抗菌作用的含纳米银产品(主要包括抗菌创伤敷料、涂层导管); 具有缓释或抗凝作用的纳米涂层血管支架; 具有显著成骨效应的纳米骨填充材料(如纳米羟基磷灰石); 牙科修复用纳米胶粘剂等。另外, 部分进口的纳米骨填充材料产品也在国内上市。

2006年, 纳米医疗器械产品在我国上市达到高峰, 其中含纳米银的抗菌系列产品约占56%, 其他有医用纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合骨充填材料等。2016年, 含纳米银医疗器械被批准注册6个产品(涉及3个企业, 产品种类为创伤贴、烧伤贴及抗菌敷料等)。2018年, 医用纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合骨充填材料被批准注册。2020年2月, 因疫情防控需要, 安信纳米生物科技(珠海)有限公司研发的含纳米银材料的医用护理口罩以备案形式投入市场使用(粤珠应急械备20200001号)。

目前, 采用纳米材料/纳米技术研发的医疗器械已经有部分报道。如采用柔性电子材料制成的心脏电网<sup>[1]</sup>; 基于柔性电子技术的可穿戴和植入式医疗器械<sup>[2]</sup>; 基于纳米技术的微创脑机接口<sup>[3]</sup>; 研发的二维磺化聚醚醚酮(Sulfonated Polyether Ether Ketone, SPEEK)基纳米涂层, 兼具对细菌的光热疗法/光动力疗法高效杀灭和优异的骨修复效果<sup>[4]</sup>; 纳米技术在体外诊断试剂领域应用前景广阔<sup>[5]</sup>; 可用于治疗糖尿病伤口愈合的纳米纤维气凝胶<sup>[6]</sup>; 将丝素蛋白纳米颗粒引入到细菌纳米纤维素小径管内壁纤维网络, 进一步固定后得到BNC-SFNP复合管, 可作为小径人工血管<sup>[7]</sup>; 一种表面设计有氮化钛纳米涂层的左心耳封堵器, 可高效促进内皮细胞的迁移<sup>[8]</sup>。

基于纳米材料或纳米技术的特殊效应, 采用纳米材料/纳米技术研发的医疗器械将不断涌现, 在不同领域的应用前景十分广阔。

## 2 国内外纳米医疗器械监管现状

### 2.1 国外纳米医疗器械监管现状

2011年9月, 美国FDA发布“Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Rregulated Product Involves the Application of Nanotechnology”<sup>[9]</sup>, 指出纳米材料一般至少有1

个外部尺寸, 或内部或表面结构, 在纳米范围内(1~100 nm); 但是如果其能够表现出纳米相关的理化性质或生物效应, 其最大尺寸可达1 μm。

2015年1月, 欧盟新兴和新识别健康风险科学委员会(Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, SCENIHR)发布“Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices”<sup>[10]</sup>, 这是专门针对医疗器械中应用的纳米材料的指导原则。该指南提供了在医疗器械中应用的纳米材料的物理化学特性分析, 与纳米材料使用相关危害的确定和风险评估。进行风险评估时需要考虑器械类型、组织接触类型和接触持续时间。该指南强调了考虑纳米材料可能不同于常规材料的特性、相互作用形式与效应。建议基于纳米材料的潜在释放和特性, 采用分阶段方法对医疗器械中使用的纳米材料进行风险评估。

2018年4月, 美国FDA组织发布“Genotoxicity Assessment of Nanomaterials: Recommendations on Best Practices, Assays and Methods”<sup>[11]</sup>。基于大多数纳米材料不与DNA直接相互作用, 该文件提出了一个改良版的纳米材料遗传毒性评估试验组合。一般只有当纳米材料在特定器官暴露或隔离的情况下, 才考虑增加体内遗传毒性评估实验。建议表征培养基中的纳米材料、验证靶细胞的摄取以及改良部分分析方法, 以避免对摄取或终点分析的干扰。

2021年2月, 澳大利亚基于纳米材料医疗器械在医学领域应用中的特殊性, 在参考欧盟的监管模式基础上, 向社会公开征求对于纳米材料医疗器械的监管法规框架的意见。

### 2.2 国内纳米医疗器械监管现状

2006年, 鉴于纳米材料的特性, 国家药品监督管理局(以下称国家药监局)决定从发文之日起将纳米生物材料类医疗器械(如纳米金属银材料制成的医疗器械)调整为Ⅲ类医疗器械管理(国食药监械[2006]146号, 目前已废止)。2012年, 为充分认识和把握该类产品的安全性问题, 国家药监局发布通知要求企业补充纳米材料的表征、质量控制、生物相容性、细胞毒性和基因毒性的评价等方面的研究和验证资料。

2021年2月, 由国家纳米科学中心牵头, 中国食品药品检定研究院和国家药监局医疗器械技术审

评中心共同申请的“国家药品监督管理局纳米医疗器械和纳米医用材料研究与评价重点实验室”得到批复(国药监科外函〔2021〕17号)。

2021年8月,国家药监局正式发布了“应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价指导原则第一部分:体系框架”。该指导原则主要考虑了纳米材料的表征、生物相容性、毒理学、毒代动力学等方面的内容。2022年8月,国家药监局医疗器械技术审评中心牵头组织起草了《应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价指导原则第二部分:理化表征》,向社会公开征求意见,并于2022年12月召开定稿会。同时,国家药监局医疗器械技术审评中心牵头组织起草了《应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价指导原则 第三部分:生物相容性/毒理学评价》,于2022年11月开始向社会公开征求意见。

### 3 国内外相关标准化工作现状

纳米技术标准的主要研究机构有国际标准化组织(ISO/TC194, ISO/TC229),美国材料与试验协会(ASTM E56),中国的全国纳米技术标准化技术委员会(SAC/TC279),全国医疗器械生物学评价技委会纳米医疗器械生物学评价分技委(SAC/TC248/SC1)。美国国家癌症研究所纳米技术表征实验室(Nanotechnology Characterization Laboratory, NCL)也建立了一系列操作方法。截至2022年12月,各个机构的纳米相关标准研发进展情况汇总如下。

#### 3.1 国际标准化组织

##### 3.1.1 ISO/TC194

国际医疗器械生物学评价技委会(ISO/TC194),已经发布标准35项,正在研制标准10项;涉及内容主要为医疗器械的生物学评价方法及指南<sup>[12]</sup>。其中WG17为纳米材料工作组,目前该工作组仅发布1项纳米相关技术报告:ISO/TR 10993-22:2017: Biological Evaluation of Medical Devices—Part 22: Guidance on Nanomaterials(医疗器械生物学评价 第22部分:纳米材料指南)。

该报告全面考虑了应用于医疗器械领域的纳米材料以及纳米技术可能带来的风险,并对如何评价这些风险给出指导性建议。其主要内容包括纳米材料的表征,原位机械作用形成的磨屑和纳米材料

的释放,纳米材料的毒代动力学评价,作为医疗器械组成部分的纳米材料的生物学评价,风险评价,评价结果的表示等。其中,纳米材料表征的对象主要是组成医疗器械的纳米材料与从器械中释放出来的纳米材料,包括物理学描述,化学组成以及内在特性(如何与周围的环境相互反应);纳米材料的释放要考虑降解产物,磨损(考虑纳米材料是否包含在器械中,还是纳米涂层等);在生物学评价方面,要考虑蛋白的动态吸附及毒代动力学(影响因素主要包括纳米材料的给入途径、尺寸大小、表面修饰属性、动物种类等)等。ISO/TR 10993-22:2017旨在提供一个总体框架,并强调在评估由纳米物体组成、包含和/或生成纳米物体的医疗器械的安全性时需要考虑的重要方面。作为一份技术报告(Technical Report, TR),该文件代表了当前与纳米材料相关的技术知识,但没有列出或提供详细的测试方法。我国SAC/TC248已经于2021年底完成了该标准的转化工作。

##### 3.1.2 ISO/TC229

国际标准化组织纳米技术委员会(ISO/TC229)已经颁布的纳米技术相关标准有101项,正在研制的标准有32项<sup>[13]</sup>。ISO/TC 229发布的标准涵盖内容目前主要包括单壁碳纳米管、多壁碳纳米管、纳米磷酸钙、纳米氧化钛、金属纳米颗粒等表征方法、术语和定义以及风险评估要点等。其中,有助于纳米材料医疗器械的安全性和有效性评价的相关标准有ISO/29701-2010: Nanotechnologies—Endotoxin Test on Nanomaterial Samples for *in vitro* Systems—Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Test,该项国际标准已于2015年被非等同转化为我国医疗器械领域的行业标准《医疗器械生物学评价纳米材料细菌内毒素试验》(YY/T 1295-2015)。同时,该标准也于2022年被等同转化为我国的国家标准《纳米技术纳米材料的内毒素体外测试鲎试剂法》(GB/T 41309-2022)。其他的相关标准如ISO/TR 22455:2021 Nanotechnologies — High Throughput Screening Method for Nanoparticles Toxicity Using 3D Model Cells; ISO 19007:2019 Nanotechnologies — *In vitro* MTS Assay for Measuring the Cytotoxic Effect of Nanoparticles等。

ISO/TC229正在研制的标准涵盖内容主要包括

纳米颗粒的类过氧化物酶活性, 肺负荷测量, 纳米颗粒的职业暴露, 纳米技术相关术语和定义, 尺寸与形貌的表征, 抗菌性能评价, 含纳米材料的口罩中纳米材料的释放检测方法等。

### 3.2 美国材料与试验协会 (American Society for Testing and Materials, ASTM)

ASTM第E56工作组颁布的纳米技术标准共有32项<sup>[14]</sup>。主要包括纳米颗粒的理化表征方法, 如颗粒释放检测、电泳率、银元素含量检测等。另外也有生物性能评价方法, 如细胞毒性试验、溶血试验等。

### 3.3 NCL

NCL发布的纳米材料性能评价标准操作有81项<sup>[15]</sup> (包括内毒素污染检测方法4项, 微生物污染检测方法5项, 葡聚糖污染检测方法1项, 理化表征方法20项, 体外性能检测方法51项)。除了少数表征的操作规程, 如尺寸、形貌、含量、化学组成等之外, 主要是生物学评价方法, 包括细菌内毒素检测、微生物污染、支原体污染、血液学试验 (溶血试验、血小板聚集、补体激活等)、免疫毒理学、活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 检测、白细胞增殖、凋亡等检测方法。其中, 在纳米颗粒的生物学评价方面的内容相对较多, 其中的一些操作方法被ASTM收录 (如细胞毒性试验方法, 溶血试验方法等)。

### 3.4 全国纳米技术标准化技术委员会 (SAC/TC279)

全国纳米技术标准化技术委员会 (SAC/TC279) 共发布122项纳米技术标准, 正在制订72项纳米技术标准<sup>[16]</sup>。主要为各种纳米材料 (如纳米二氧化钛、纳米碳酸钙、碳纳米管等) 理化性能的检测方法。近几年, 开始制订纳米医药相关的国家标准或指导文件, 如GB/T 41915-2022《纳米技术MTS法测定纳米颗粒的细胞毒性》; GB/T 41309-2022《纳米技术纳米材料的内毒素体外测试试剂法》; GB/Z 39262-2020《纳米技术纳米材料毒理学筛选方法指南》; GB/T 39261-2020《纳米技术纳米材料毒理学评价前理化性质表征指南》; GB/T 38261-2019《纳米技术生物样品中银含量测量电感耦合等离子体质谱法》; GB/T 36083-2018《纳米技术纳米银材料生物学效应相关的理化性质表征

指南》等。

### 3.5 全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会 纳米医疗器械标准化分技术委员会 (SAC/TC248/SC1)

全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会 纳米医疗器械生物学评价分技术委员会 (SAC/TC248/SC1), 秘书处挂靠单位为中国食品药品检定研究院 (以下称中检院)。目前发布4项行业标准: YY/T 0993-2015《医疗器械生物学评价纳米材料: 体外细胞毒性试验 (MTT试验和LDH试验)》; YY/T 1295-2015《医疗器械生物学评价纳米材料: 细菌内毒素试验》; YY/T 1532-2017《医疗器械生物学评价纳米材料: 溶血试验》; YY/T 1863-2022《纳米医疗器械生物学评价含纳米银敷料中纳米银颗粒和银离子的释放与表征方法》。2022年, 完成行业标准《纳米医疗器械生物学评价遗传毒性试验体外哺乳动物细胞微核试验 (N2022105-T-zjy)》的报批工作。另外, 申请的国家标准项目“医疗器械生物学评价 纳米颗粒脱落和释放测量 颗粒跟踪分析法”已经通过答辩, 即将获批公布。

中检院在近几年正在积极开展纳米材料医疗器械的研究及标准化工作。2018年6月, 中检院举办“纳米技术产品质量检测及临床前评价技术”学术论坛, 最后形成《纳米材料遗传毒性试验方法选择的技术共识》与《含银敷料中银的表征和体外释放实验技术共识》<sup>[17-18]</sup>。中检院在“十三五”期间参与承担国家重点研发计划课题“纳米生物医学应用准入的性能评价标准与规范 (NO.2016YFA0200903)”, 该课题为纳米生物医学应用准入性能的全面评价提供规范化方案。2022年11月, 秘书处承担的国家重点研发计划课题“应用纳米材料医疗器械的风险评价关键技术及其标准化研究 (NO.2022YFC2409704)”获得批复, 希望通过纳米医疗器械的风险评价关键技术的研究, 推动相关成果的标准转化。

## 4 展望

纳米材料因其特有的性能, 可能为医疗器械性能带来大幅度改善, 或者实现传统技术无法达到的新功能。但是, 其安全性问题一直是行业和监管部门关注的重点。为了促进纳米医疗器械的高质量

发展, 有效地进行风险控制, 需要不断完善纳米医疗器械生物学评价标准体系。通过建立适合纳米医疗器械的检测评价关键技术方法及标准, 帮助科学评估医疗器械应用的纳米材料的风险, 为科学监管提供技术支持。同时, 积极参考先进国家的标准化架构, 推动相关国际标准化工作的合作, 进一步推动纳米医疗器械产业的健康发展。

#### 参考文献:

- [1] Park J, Choi S, Janardhan AH, et al. Electromechanical Cardioplasty Using a Wrapped Elasto-conductive Epicardial Mesh[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (344): 1-12.
- [2] K Chen, J Ren, C Chen, et al. Safety and Effectiveness Evaluation of Flexible Electronic Materials for Next Generation Wearable and Implantable Medical Devices[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 1-14.
- [3] S Guan, J Wang, X Gu, et al. Elastocapillary Self-Assembled Neurotassels for Stable Neural Activity Recordings[J]. *Sci. Adv*, 2019, 5 (3): 1-11.
- [4] Wang S, Duan C, Yang W, et al. Two-dimensional Nano-Coating Enables Orthopedic Implant for Bimodal Therapeutic Applications[J]. *Nanoscale*, 2020, 12 (22): 11936-11946.
- [5] K Chen, H Han, R Tuguntaev, et al. Applications and Regulatory of Nanotechnology-based Innovative in Vitro Diagnostics[J]. *VIEW*, 2021, 2: 1-10.
- [6] Zhang K, Jiao X, Zhou L, et al. Nanofibrous Composite Aerogel With Multi-bioactive and Fluid Gating Characteristics for Promoting Diabetic Wound Healing[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 1-12.
- [7] Bao L, Hong FF, Li G, et al. Improved Performance of Bacterial Nanocellulose Conduits by the Introduction of Silk Fibroin Nanoparticles and Heparin for Small-caliber Vascular Graft Applications[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22 (2): 353-364.
- [8] Shen Y, Zhang W, Xie Y, et al. Surface Modification to Enhance Cell Migration on Biomaterials and Its Combination with 3D Structural Design of Occluders to Improve Interventional Treatment of Heart Diseases[J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 1-16.
- [9] FDA. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology[J]. *Biotechnology Law Report*, 2011, 30 (5): 571-572.
- [10] Scientific Committee on Emerging and Newly Identifiel Health Risks. Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices[S]. 2015.
- [11] Rosalie Elespuru, Stefan Pfuhler, Marilyn J Aardema, et al. Genotoxicity Assessment of Nanomaterials: Recommendations on Best Practices, Assays, and Methods[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164 (2): 391-416.
- [12] ISO/TC 194 Biological and Clinical Evaluation of Medical Devices. Published ISO Standards and ISO Standards Under Development[EB/OL]. (2022-12-25) [2022-12-25]. <https://www.iso.org/committee/54508.html>.
- [13] ISO/TC 229 Nanotechnologies. Published ISO Standards and ISO Standards Under Development[EB/OL]. (2022-12-25) [2022-12-25]. <https://www.iso.org/committee/381983.html>.
- [14] ASTM E56 Nanotechnology. Published Standards and Standards Under Development[EB/OL]. (2022-12-25) [2022-12-25]. <https://www.astm.org/>.
- [15] Nanotechnology Characterization Laboratory. Protocols and Capabilities from the Nanotechnology Characterization Lab. [EB/OL]. (2022-12-25) [2022-12-25]. <https://ncl.cancer.gov/>.
- [16] 全国标准信息公共服务平台. TC目录查询-TC279-相关国标计划和相关国家标准[EB/OL]. (2022-12-25) [2022-12-25]. <http://std.samr.gov.cn>.
- [17] 文海若, 徐丽明, 陈亮, 等. 纳米材料遗传毒性试验方法选择的技术共识[J]. *中国药事*, 2018, 32 (8): 1011-1019.
- [18] 陈亮, 徐丽明, 邵安良, 等. 含银敷料中银的表征和体外释放试验技术共识[J]. *中国药事*, 2018, 32 (8): 1005-1010.

(收稿日期 2023年1月19日 编辑 肖妍)