

医疗器械可沥滤物安全性研究 (I) : 常见可沥滤物

叶成红¹, 王永清^{1*}, 杨宇希¹, 孟颖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. 济南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。结合现有产品的审评, 简述了常见医疗器械可沥滤物种类及相关示例, 并对其常见毒性进行了解析, 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

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)08-0875-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.08.006

Safety Study on Leachable Substances in Medical Devices(I): Common Leachable Substances

Ye Chenghong¹, Wang Yongqing^{1*}, Yang Yuxi¹, Meng Ying¹, Luo Hongyu², Shen Yong² (1. Center For Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing 100081, China; 2. Jinan Quality Inspection Center for Medical Devices, Jinan 250101, China)

Abstract: Safety of leachable substances in 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. Based on the review of existing products, common types and related examples of leachable substances were briefly described. The common toxicity was analyzed in order to provide references for relevant institutions and researchers.

Keywords: medical device; leachable substances; safety study

可沥滤物是在医疗器械产品与人体不断接触并发挥作用的过程中, 或与使用中的其他介质(如药液、血液等)相互作用时, 从医疗器械中释放的化学物质, 一般包括灭菌残留剂、加工工艺残留、降解产物、溶剂、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]。在医疗器械发挥诊疗作用的同时, 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

其安全性研究既是企业在设计开发产品阶段需要重点关注内容, 也是相关产品技术审评关注重点。

可沥滤物的产生既与医疗器械所用材料、终产品的加工方式有关, 也与产品和人体的接触方式及接触时间有关。以高分子医疗器械为例, 其在医疗器械发挥作用的过程中, 原材料所用的各种包括增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等在内的添加剂, 以及生产加工过程中引入的工艺残留均可能直接或通

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: 王永清, 主要从事无源医疗器械产品技术审评工作; E-mail: wangyq@cmde.org.cn

过相关介质进入人体,形成可沥滤物的安全性风险。当然,并非所有的添加剂及工艺残留均会带来风险,如果相关产品或组件不与人体直接或间接接触,则其风险相对可控。

常见的可沥滤物主要包括以下几类。

1 原材料中引入的物质

1.1 单体

单体通过自身或与其他单体共同聚合获得高分子聚合物,是高分子聚合物最小结构单元。由于聚合反应的特点使得单体很难完全参与聚合反应而出现残留。同时,在聚合物及高分子医疗器械后期加工、处理(如灭菌等)等过程中,会使得部分聚合物发生裂解,进而释放出一定量的单体于最终产品中。如2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(Bisphenol A, BPA),又称双酚A,它是合成聚碳酸酯和聚砜等高分子聚合物常用单体,有文献报道,BPA具有一定的胚胎毒性和致畸性,可明显增加动物卵巢癌、前列腺癌、白血病等癌症的发生^[2-3];BPA还与小白鼠患哮喘相关,初步人体试验发现,孕妇在妊娠早期受BPA影响可能会导致婴儿患哮喘^[4-5]。而聚碳酸酯和聚砜在医疗器械中应用广泛,以血液透析器为例,其外壳常采用聚碳酸酯或聚丙烯制备,中空纤维膜采用聚砜或聚醚砜制成,在进行血液透析治疗过程中,聚砜膜或外壳与血液或透析液产生直接接触,而使得其合成过程中残留的单体进入血液而产生相关风险;且有证据表明,采用聚砜膜透析器进行透析治疗的患者血清中会存在一定的BPA残留^[7]。因此,对由聚碳酸酯和聚砜制备的透析器产品,生产企业应充分评估最终产品中BPA的残留及其风险。对其他采用聚碳酸酯或聚砜加工成产品也应根据产品实际情况,评价其是否会带来风险。再比如,聚氨酯因其良好的物理性能及其生物相容性已被越来越广泛地应用于医学领域,特别是高分子医疗器械产品,并有逐步取代传统聚氯乙烯的趋势。聚氨酯的化学结构特征是大分子链中含有重复的氨基甲酸酯链段,其中大分子链由柔性链段(软段)和刚性链段(硬段)嵌段而成,软段通常由二异氰酸酯和低聚物多元醇构成,而硬段由二异氰酸酯和小分子扩链剂组成,硬段之间的强的作用促进硬段聚集成微区产生微相分离,而使聚氨酯弹性体具有了优异的物理性能^[8]。医疗器械所用聚氨

酯常采用二苯基甲烷二异氰酸酯(Diphenylmethane diisocyanate, MDI)或4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯(Hexamethylene diisocyanate, HMDI)等作为其异氰酸酯类单体。但有研究表明MDI具有致突变性,在亚慢性毒性、慢性毒性、致癌性试验中,MDI均有毒性反应^[9-11]。因此,对于聚氨酯类医疗器械,特别是对于与人体直接接触的医疗器械产品,生产企业需要对材料中异氰酸酯单体残留及其安全性影响进行充分评估,比如经外周中心静脉导管、血液透析用中心静脉导管等产品。

1.2 各类添加剂

医疗器械所用原材料类型多样,不同材料制备过程也各不相同。以高分子材料为例,一般由高分子聚合物和一定比例的添加剂混合而成。同时,为了满足材料的加工及最终医疗器械使用要求,常需要添加一定添加剂以改善料性能。比如添加增塑剂改善其塑化性能;添加抗氧化剂提高其抗氧化性能;有时为了标记需要,还需添加一定量的着色剂或显影剂以满足临床需要;甚至有时为了提高产品在极端低温情况下的耐寒性能,还需添加一定特殊成分。

1.2.1 增塑剂

增塑剂是聚氯乙烯制品中最重要的添加剂,软质聚氯乙烯的性能很大程度上取决于增塑剂的品种和用量。软质聚氯乙烯的耐油性、耐溶剂性、迁移性、电绝缘性等也与增塑剂有密切的关系。常见的增塑剂包括邻苯二甲酸酯类,如邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(Diethylhexyl phthalate, DEHP);柠檬酸脂类,如乙酰柠檬酸三正丁酯(Acetyl tributyl citrate, ATBC)等。有足够多证据表明,部分增塑剂会对人体生殖系统特别是未成年男性睾丸等发育产生影响^[12-13],因此,需对某些与人体直接或间接接触的含该类物质的产品进行安全性评价。

目前,已经批准可用于聚氯乙烯输注器具医疗器械中的增塑剂包括邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)、偏苯三酸三辛酯(Triocetyl trimellitate, TOTM)、对苯二甲酸二辛酯(Di(2-ethylhexyl)terephthalate, DEHT)等。

1.2.2 抗氧化剂

高分子材料在氧气和热的共同作用下,聚合物中容易发生氧化反应,产生大量的自由基和过氧

化物,进而发生降解等反应,使得材料老化、性能变差。为减缓或抑制材料的氧化速度,增强其稳定性,常需要在原材料制备过程中加入一定量抗氧化剂。常见的抗氧化剂如抗氧化剂1076、抗氧化剂2246等。

1.2.3 着色剂/避光剂

某些医疗器械产品为了使用需要,常选择带有一定颜色的色母粒加工成带有一定颜色标记的组件或产品。比如体外循环管路、血液透析器等产品,为了区分动脉端和静脉端,常用红色和蓝色进行标记区分。某些避光输液器产品为了避免药物在使用过程中发生光降解反应,常需要在常规输液器材料基础上加入避光剂。在临床使用过程中,随着血液或药液与管路或其他含着色剂的组件的不断接触,使得某些着色剂成分迁移入液体,进而进入人体血液循环。目前,所用着色剂多数属于人工合成,部分毒性较大,为控制其临床使用风险,需严格控制其使用量。

1.2.4 其他添加剂

除前述各类添加剂成分外,很多高分子材料制备过程中还需添加各类稳定剂(如光稳定剂、热稳定剂)、润滑剂、各种填料,部分原材料因为加工需要,还要使用一定的发泡剂、阻燃剂等成分。这类原材料制备过程中所用添加剂,在器械与人体接触过程中,部分会随着药液或血液等的接触进入人体而产生风险。

1.3 溶剂

溶剂是常见高分子聚合物制备过程中使用的液体,常用于溶解有些反应物,或者调解反应速度等。常见溶剂包括芳香烃(苯、甲苯、二甲苯)、脂肪烃(己烷、辛烷)、脂环烃(环己烷、环己酮)、醚类(乙醚、环氧丙烷)含氮化合物及含硫化合物等等,多数对人体有一定毒性,需严格控制其使用量及残留量。

原材料制备过程中也可能存在一定程度的溶剂残留,并在最后使用过程中通过不同方式引入人体。比如血液灌流器产品一般由吸附剂、外壳、端盖等结构组成,用于吸附血液或血浆中有毒物质,其中吸附剂中常采用聚苯乙烯类大孔树脂或活性炭。以聚苯乙烯大孔树脂为例,其制造过程一般包括由苯乙烯、二乙烯苯通过聚合反应获得共聚物,共聚物再通过甲基化、交联反应等过程获得最终大

孔树脂。在此合成过程中,常用到氯代烃等作为溶剂。由于部分氯代烃存在一定毒性^[14],虽然后续会有各种清洗操作,其最终仍可能会有一部分残留于最终产品中。使用时,随着患者血液的接触而进入人体,因此,该类物质需严格控制其残留以确保其符合安全性要求。

1.4 其他物质

除前述单体、添加剂外,医疗器械原材料中引入的可沥滤物还有一大类需要特别关注的就是易氧化物。因为某些材料的热稳定等性能不佳,添加的添加剂或使用的含某些金属元素的催化剂超标,或者由于后期使用稳定性能欠佳、存储条件影响等诸多因素易导致材料中某些金属、含有双键或共轭双键或某些易氧化官能团的单体或添加剂的游离,进而与氧发生反应导致氧化物指标的增高。此时,应分析导致其指标增高的因素(如单体、添加剂、金属等),并就相关因素增高带来的安全风险进行分析。某些产品的酸碱度超标情况类似,此处不再赘述。

另外,某些金属离子的释放及蓄积也应值得关注。比如为降低钴基合金的冷加工硬化倾向,改善合金的强度、延展性及耐蚀性,常在合金中添加一定量的镍元素,进而可广泛应用于各种金属外科植入物中。但由于植入件的腐蚀,许多金属离子(如镍离子)会释放到临近的组织中或短期或长期的对患者造成损害^[15-16]。

2 工艺残留

医疗器械种类繁多,加工方式也各不相同,甚至相同的医疗器械产品所用工艺也大不相同。在医疗器械从原材料到最终成品的制造过程中,根据其加工工艺的不同可能引入的工艺残留也各不相同,一般来说,相关工艺残留包括加工工艺残留如溶剂、灭菌残留如环氧乙烷等几大类。

2.1 加工工艺残留

医疗器械从原材料到最终成品过程中要经过一系列的制造过程,可能的过程包括原材料前处理、注塑、挤出、粘合、氧化、清洗、干燥等环节。比如,某些产品加工过程中需采用各种酸的混合物进行氧化处理,处理后的产品中可能带有酸性物质残留。

2.1.1 溶剂

除前述原材料加工过程中可能引入的溶剂外,

最终产品制备过程中也可能引入部分溶剂残留,以中空纤维血液透析器为例,中空纤维膜是血液透析器重要组成部分,也是血液透析治疗过程中的核心部件。目前,常用的膜包括聚砜(Polysulfone, PS)、聚醚砜膜(Polyethersulfone, PES)、聚丙烯腈(Polyacrylonitrile, PAN)、聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA)等,其中70%是由PS、PES组成^[17]。

以聚砜或聚醚砜中空纤维膜为例,其制造过程一般采用与膜材料溶解参数相近的溶剂如二甲基乙酰胺(Dimethyl acetamide DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(N-Methyl pyrrolidone, NMP)等,以及与其他亲水物质等成分混合后,在一定温度湿度条件下制备而成。虽然在后续的生产过程中会通过相关手段除去成膜过程中所用溶剂,但因其物理特性很难完全除去,且有证据表明^[18],DMAC显示出一定生殖系统损害,对鼠胚胎发育有毒性作用,对家兔有致畸作用。

2.1.2 粘合剂

多数医疗器械产品的不同组件所用材料不同,为确保其能正常使用,不同组件之间常需要进行粘合处理,以确保实际使用过程中的牢固。以血液净化装置的体外循环血路产品为例,部分管路之间采用环己酮粘接,产品在实际使用过程中,血液会与管路接触,管路连接处所用粘结剂会随着血液的不断循环而进入人体内。有证据表明,环己酮对人体会产生一定毒性^[19-20],为确保使用者的安全,需严格控制其残留。

2.2 其他工艺残留

在加工制造过程中引入的可沥滤物除前述粘合剂、溶剂外,还可能包括润滑剂、清洗剂、氧化剂等。除此之外,医疗器械因灭菌导致的灭菌工艺残留也会引入最终产品。

医疗器械为了使用需要,常需要保持最终产品无菌状态,常根据产品本身特点,采用不同的灭菌方式灭菌。比如最长采用的环氧乙烷灭菌,因其价格低廉、使用方便、设备简单、工艺相对成熟程度等优点,使其在临床大范围使用。但另一方面,由于环氧乙烷可与物品中的氯离子反应,生成二氯乙醇,且环氧乙烷和二氯乙醇均具有很大的毒性,所以在灭菌过程中控制二者的残留量非常重要,以确保其在产品中的残留量对人体处于安全水平。

目前,新发布的GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第7部分:环氧乙烷灭菌残留量》,给出了不同接触途径及接触时间医疗器械产品的环氧乙烷及二氯乙醇残留量的限量计算方式及残留量检测方法,企业可根据其要求进行计算,并采取有效措施控制其最终残留。

3 其他可沥滤物

值得注意的是,可沥滤物的来源可能不仅是器械原材料及工艺信息中提供的添加剂、单体、加工助剂本身,某些情况下,器械及其原材料在生产、制造、贮存及使用等过程中产生的上述化学物质的水解、降解或反应产物等,应同时纳入可沥滤物风险评估的考虑。比如DEHP是很多聚氯乙烯制品常用增塑剂,DEHP通过器械的使用进入人体后,一部分以原型直接被吸收,另一部分受胰腺酶和肠道内一些酶的作用,迅速由双酯转化为单酯,主要代谢产物是邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯[mono-(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP]^[21],该过程主要在胃肠道进行,但在肝脏、肾脏、胰腺、肺脏、血液、睾丸中都可将其水解为MEHP。且有证据表明MEHP毒性大于DEHP^[22]。这类在实际使用过程中存在形式发生改变的物质也应值得关注。

4 总结

高分子医疗器械种类繁多,所用材料也是多种多样,其与人体接触方式也各不相同。在医疗器械与药液、人体血液等组织或组织液接触过程中,器械会从中释放出制造器械过程中所引入的各类物质,且部分物质毒性较高,需通过筛选材料、改进工艺等方式严格控制其残留,以确保最终医疗器械的安全有效。

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]. 2015.
- [2] 邓茂先, 吴德生, 詹立. 环境雌激素双酚A的生殖毒理研究[J]. 环境与健康杂志, 2001, 18(3): 134-136, 150.
- [3] 李勇, 裴新荣, 龙鼎新, 等. 双酚A对植入后大鼠、小鼠胚胎致畸性的体外实验研究[J]. 卫生研究, 2003, 32(2): 89-92.
- [4] Guilbert JJ. The World Health Report 2002-reducing Risks, Promoting Healthy Life[J]. Educ Health, 2003,

- 16: 230.
- [5] Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, et al. Metabolic Syndrome in Adolescence Can It Be Predicted from Natal and Parental Profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) Study[J]. *Circulation*, 2012, 125: 902-910.
- [6] Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D et al. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood[J]. *J Am Soc Nephrol*. 2016, 27 (5) : 1566-1574.
- [7] Murakami K, Ohashi A, Hori H, et al. Accumulation of Bisphenol A in Hemodialysis Patients[J]. *Blood Purif*, 2007, 25 (3) : 290-294.
- [8] 赵超. 热塑性聚氨酯弹性体在医疗器械上的应用[J]. *精细与专用化学品*, 2013, 5 (24) : 54-55.
- [9] 季宇彬, 于蕾, 纪红蕊等. 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.
- [10] 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.
- [11] 刘保峰, 封琳敏, 张明. 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, 111.
- [12] 杨晓冬. PVC医疗器械中增塑剂DEHP的安全性评价[J]. *中国医疗器械杂志*, 2012, 36 (2) : 118-120.
- [13] 林铤, 靳洪涛, 王爱平. 医疗器械中增塑剂的应用和安全性研究进展[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11 (2) : 100-103.
- [14] 李云波, 祝红, 乔赐彬. 氯代烃的免疫毒性[J]. *化工劳动保护 (工业卫生与职业病分册)*, 1988, (2) : 33-36.
- [15] David M. Saylor, LinggaA, et al. A Biokinetic Model for Nickel Released from Cardiovascular Devices[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016, 80: 1-8.
- [16] FDA. FDA Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Select Updates for Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems[EB/OL]. (2005-08) [2019-05-07]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm458490.pdf>.
- [17] Sakai K. History of Hemodialysis Treatments—from Device Engineering Points of View[J]. *Membrane*, 2012, 3 (suppl 1) : 36-39.
- [18] 列炘, 陈晓旭, 徐艳琼, 等. 二甲基乙酰胺的职业危害研究[J]. *职业与健康*, 2005, 15 (16) : 1004-1257.
- [19] 高为, 张华. 酮类化合物急性毒性的测定与评价[J]. *苏州科技学院学报 (工程技术版)*, 2005, 18 (3) : 61-63.
- [20] Thompson-Torgerson C.S; Champion H.C et al. Cyclohexanone Contamination from Extracorporeal Circuits Impairs Cardiovascular Function[J]. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 296 (6) : 1926-1932.
- [21] Wittassek M, Angerer J. Phthalates: Metabolism and Exposure[J]. *International Journal of Andrology*, 2008, 31 (2) : 131-138.
- [22] FDA. The FDA Summary of the Safety Assessment of DEHP Released from PVC Medical Devices[EB/OL]. (2001) [2019-05-07]. <https://www.fda.gov/media/114001/download>.

(收稿日期 2019年5月7日 编辑 范玉明)