

С.Я. Ланина, В.Ю. Суслова, Н.Е. Беняев

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Аннотация

Обоснована необходимость санитарно-химических и биологических исследований для обеспечения безопасности применения материалов и изделий медицинского назначения на всех этапах их разработки и промышленного выпуска. Показана возможность использования результатов исследования для установления причины токсического действия и корректировки технологий их изготовления с использованием современных методов физико-химического анализа.

Широкое использование в клинической медицине, фармацевтике и медицинской технике современных синтетических и природных материалов, металлов, сплавов, стекла, керамики и пр. ставит перед профилактической токсикологией весьма важные научно-практические задачи – оценить биологическое действие материалов и изделий медицинского назначения и обеспечить безопасность их применения [1], [2].

В настоящее время накоплена обширная информация о вредном воздействии различных материалов и изделий на живой организм. Эти материалы могут оказывать не только местнораздражающее, сенсibilизирующее и общетоксическое действие, но и вызывать отдаленные последствия, такие как гонадотропный, эмбриотоксический, мутагенный и канцерогенный эффекты, что может быть обусловлено целым рядом факторов: токсичными свойствами синтетических и природных материалов, металлов и сплавов; примесями в сырье; технологией изготовления материалов и изделий из них; используемыми технологическими добавками, красителями, катализаторами; способами и режимами очистки, дезинфекции, стерилизации; процессом хранения и т. д. Токсическими свойствами могут обладать и сами макромолекулы синтетических и природных материалов [3], [4].

В связи с этим одной из главных составляющих оценки биологического действия медицинских изделий и материалов является оценка химической и биологической безопасности их применения. Такая оценка дается по результатам двух обязательных этапов исследований и испытаний: санитарно-химического и токсикологического.

Санитарно-химические исследования включают в себя идентификацию, определение концентрации потенциально опасных химических соединений и сопоставление их с безопасными уровнями. В процессе токсикологических исследований изучается воздействие материалов и медицинских изделий на организм.

В результате комплексных исследований в Национальном научном центре токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (ННЦ) разработана и научно обоснована система

санитарно-химического и токсикологического контроля материалов и изделий медицинского назначения, начиная с этапа подбора материалов и заканчивая контролем готовой продукции на предприятиях. Выделены три необходимых уровня контроля безопасности медицинских изделий (МИ) и материалов, соответствующие трем этапам их создания [1]-[3].

Первый этап – подбор материалов для изделий медицинского назначения, который осуществляется на базе данных справочной и научной литературы, нормативно-технической документации, различных перечней рекомендуемых полимерных материалов, сплавов и пр., технологических добавок и т. д. На этом этапе при необходимости осуществляется всестороннее токсикологическое исследование материалов с изучением свойств отдельных ингредиентов, технологических и функциональных добавок и т. д. Совместная работа инженеров, химиков и токсикологов способствует отбору оптимальных, с точки зрения экономики и профилактической медицины, материалов и позволяет осуществлять корректировку поиска с учетом требований безопасности уже на этапе разработки МИ.

Второй этап – токсикологические испытания готовых изделий в процессе создания опытных и макетных образцов, которые проводятся по унифицированным программам для изделий сходного назначения. Этот этап испытаний предусматривает (и даже делает весьма желательным) проведение токсикологических исследований лабораторных и полупромышленных образцов изделий, что обеспечивает выбор наиболее оптимального из них и позволяет учитывать разнообразные факторы технологических процессов переработки материала в изделие (способы переработки, температурные режимы, режимы дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации и т. д.). В результате токсикологические испытания макетных образцов могут проводиться по сокращенным программам, что позволяет ускорить внедрение медицинских изделий в практику.

Третий этап – контрольные испытания серийно выпускаемой продукции. Внедрение еще одного дополняющего и завершающего этапа токсиколо-

гического контроля на пути МИ в клинику вызвано тем, что биологическое действие изделия определяется как свойствами сырья, так и технологией его изготовления. В настоящее время отсутствует специальное сырье для изготовления МИ, что предопределяет возможные различия в биологическом действии изделий, созданных на основе одного и того же материала, которые невозможно полностью предусмотреть на стадии испытаний макетных образцов. На первом и втором этапах также не представляется возможным учесть все особенности работы производственной линии, особенно в начально-пусковой период. Контрольные испытания серийно выпускаемой продукции могут осуществляться как токсикологическими лабораториями, аккредитованными Росстандартом на право проведения испытаний, так и заводскими лабораториями по специально разработанным и утвержденным методикам.

Результаты санитарно-химических исследований часто используются для корректировки технологии изготовления материалов и изделий из них. Это можно продемонстрировать на примере новых препаратов для онкологии – магнетитовых микросфер для очистки клеток костного мозга и клеток крови на сепараторе типа МСК-1. При испытании изделий обнаружено их выраженное токсическое действие на организм экспериментальных животных. С помощью хроматографических методов анализа (высокоэффективной жидкостной и газожидкостной хроматографии) было установлено, что причина токсического действия обусловлена миграцией из изделий избыточных количеств токсичных мономеров стирола и эпихлоргидрина, используемых в их синтезе (рис. 1, 2) [5]. Обнаруженные концентрации стирола ($0,39 \pm 0,02$) мг/л и эпихлоргидрина ($5,71 \pm 0,05$) мг/л в десятки раз превышают соответствующие допустимые значения (табл. 1) [6].

Таблица 1

Результаты исследования полимерных медицинских изделий

Объект исследования	Анализируемое соединение	Концентрация анализируемого соединения в вытяжках, мг/л	Допустимое значение, мг/л
Магнетитовые микросферы	Эпихлоргидрин	$5,71 \pm 0,05$; $<0,005^*$	0,100
	Стирол	$0,39 \pm 0,02$; $<0,01^*$	0,010
Интраокулярные линзы	ММА	$4,0 \pm 0,1$ $0,160 \pm 0,002^*$	0,250
Интраокулярные линзы	ОКМ-2	$0,73 \pm 0,05$ $0,061 \pm 0,005^*$	0,250
	Изопропанол	$56,4 \pm 0,5$ $0,029 \pm 0,004^*$	0,100

* Концентрация идентифицированных веществ в вытяжках из изделий после корректировки технологии их изготовления.

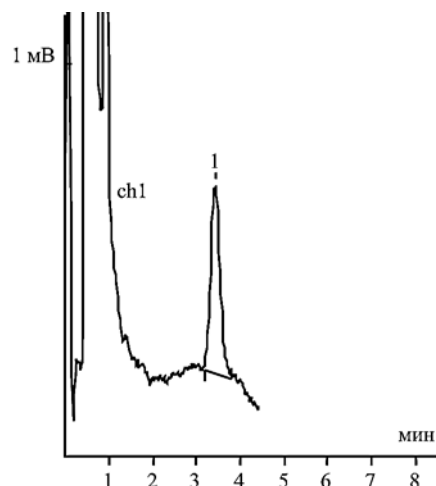


Рис. 1. Хроматограмма вытяжки из магнетитовых микросфер для очистки клеток крови и клеток костного мозга на сепараторе типа МСК-1; колонка 1,2 м x 3 мм с 5 % «Карбовакс 20М» на Карбопаке В; температура, °С: термостат колонки – 130, испаритель и детектор – 250; газ-носитель – гелий, 45 мл/мин; объем вводимой пробы – 5 мл (АРП); пик 1 – эпихлоргидрин (время удерживания 3,6 мин)

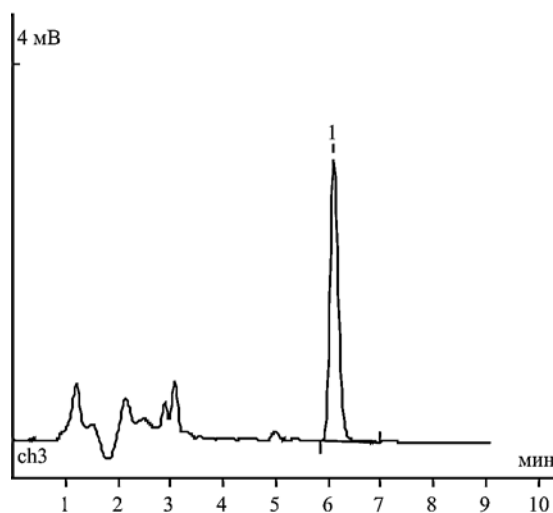


Рис. 2. Хроматограмма вытяжки из магнетитовых микросфер для очистки клеток крови и клеток костного мозга на сепараторе типа МСК-1; колонка «Hypersil ODS» длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм; подвижная фаза – 57,5%-ный водный ацетонитрил, 1 мл/мин; УФ-детектор при 246 нм; объем вводимой пробы – 100 мкл; пик 1 – стирол (время удерживания 6,23 мин)

Полученные данные использовались для разработки рекомендаций в помощь разработчикам изделий, направленных на устранение причин, вызывающих токсичность магнетитовых микросфер (дополимеризация полимерных композиций с последующей отмывкой, в случае необходимости, остаточных количеств мономеров). Повторные испытания изделий, изготовленных с учетом изложен-

ных рекомендаций, свидетельствуют об отсутствии в вытяжках из магнетитовых микросфер стирола и эпихлоргидрина в пределах чувствительности определения (табл. 1).

Санитарно-химические испытания могут исключить необходимость проведения токсикологических исследований, если они предшествуют последним и если в результате анализа обнаружены высокие концентрации потенциально опасных соединений. Так, при оценке безопасности интраокулярных линз (ИОЛ) на основе полиметилметакрилата (ПММА) было установлено, что уровень миграции из них свободного мономера – метилметакрилата (ММА) – достигает $(4,0 \pm 0,1)$ мг/л, что значительно выше допустимого (табл. 1). Полученные ре-

зультаты, а также анализ технологии изготовления линз позволили установить причину миграции из них завышенных уровней мономера и рекомендовать разработчикам пути устранения: изменение конструкции накопителя раствора полимера, приводящей к его перегреву, сопровождающемуся деформацией с отщеплением мономера, или отмывку готовых изделий проточной дистиллированной водой. Вторым вариантом с экономических позиций оказался оптимальным. При повторных испытаниях уровень миграции мономера $(0,160 \pm 0,002)$ мг/л снизился до безопасного (табл. 1). Только после этого были проведены токсикологические исследования, которые подтвердили биосовместимость интраокулярных линз.

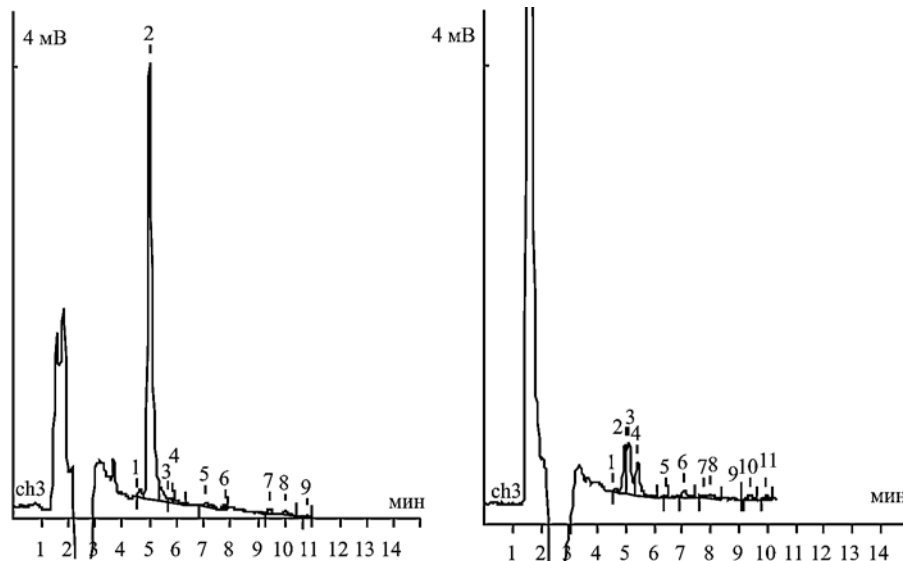


Рис. 3. Хроматограммы вытяжек из ИОЛ до (слева) и после (справа) корректировки технологии; колонка «Зорбакс ОДС» длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм; подвижная фаза – 65%-ный водный ацетонитрил, 1 мл/мин; УФ-детектор при 220 нм; объем вводимой пробы – 100 мкл; пик 2 – ОКМ-2 (время удерживания 5 мин)

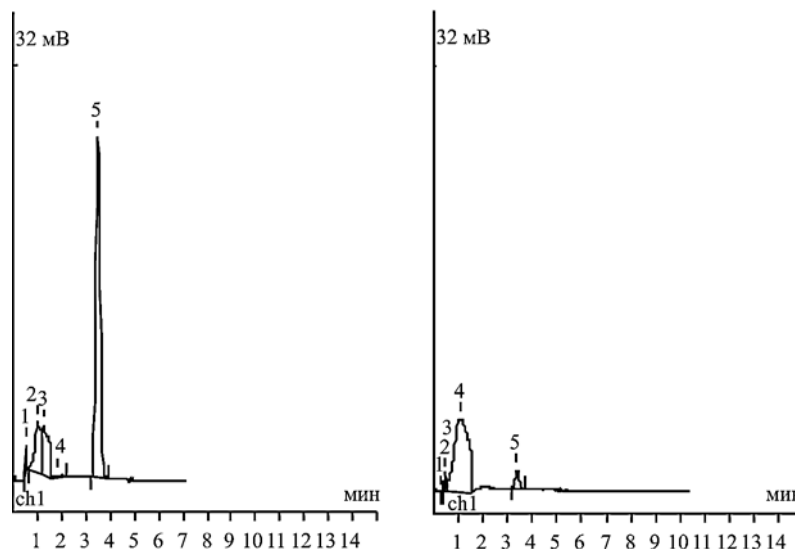


Рис. 4. Хроматограммы вытяжек из ИОЛ до (слева) и после (справа) корректировки технологии; колонка с 0,8 % THEED на Карбопаке С; температура, °С: термостат колонки – 70, испаритель и детектор – 150; газ-носитель – гелий, 40 мл/мин; объем вводимой пробы – 1 мкл; пик 5 – изопропанол (время удерживания 3,5 мин)

Концентрация идентифицированных веществ в вытяжках из СВМПЭ порошков

Образец Вещество	Время удержи- вания, мин	H ₂ O	GUR 4113	GUR 4120	Полинит	Допустимое значение, мг/л	H ₂ O	GUR 4113	GUR 4120	Полинит
		Концентрация в вытяжке, мкг/л					Содержание СВМПЭ в порошке, %·10 ⁴			
Формальдегид	11,122	0,90±0,03	0,70±0,03	1,04±0,05	2,20±0,08	0,100	4,5	3,5	5,0	11,0
Ацетальдегид	12,172 12,289	1,50±0,07	1,71±0,08	31,1±1,5	1,6±0,1	0,200	7,5	8,5	155,5	8,0
Гексан	5,275	2,30±0,11	–	–	–	0,100	11,5	–	–	–
Н-бутилбензол	15,261	–	–	–	0,40±0,02	0,100	–	–	–	2,0
Стирол	15,789	–	–	–	0,30±0,01	0,010	–	–	–	1,5
Толуол	9,529	–	5,90±0,23	4,0±0,2	–	0,500	–	29,5	20,0	–

Аналогичная закономерность была обнаружена при исследовании интраокулярных линз на основе олигокарбонатметакрилата (ОКМ-2), в технологии изготовления которых использовался в качестве растворителя изопропиловый спирт. И в этом случае с использованием высокоэффективной жидкостной и газожидкостной хроматографии была доказана миграция из ИОЛ мономера и растворителя (рис. 3, 4).

Как показали результаты исследований, уровни миграции остаточного мономера – ОКМ-2 ($0,73 \pm 0,05$) мг/л и растворителя ($56,4 \pm 0,5$) мг/л существенно превышают допустимые. В результате усовершенствования технологии изготовления ИОЛ содержание ОКМ-2 и изопропанола снизилось до безопасных уровней: ($0,061 \pm 0,005$) мг/л для ОКМ-2 и ($0,029 \pm 0,004$) мг/л для изопропанола (табл. 1).

Результаты санитарно-химических исследований использовались также для отбора оптимального материала или изделия из группы аналогичных по назначению.

Пример. Для изготовления одной из деталей эндопротеза тазобедренного сустава – полимерной чаши – в шарнирах систем полимер-металл и полимер-керамика предполагается использовать сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), в полимерную матрицу которого вводится гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CH}_2\text{O}$ (ГАП). Проведены сравнительные исследования трех марок СВМПЭ порошков, предполагаемых для изготовления полимерной чаши:

- 1) СВМПЭ производства фирмы «TICONA», Германия, торговая марка СВМПЭ GUR 4113, молекулярная масса 4 млн. г/моль;
- 2) СВМПЭ производства фирмы «TICONA», Германия, торговая марка СВМПЭ GUR 4120, молекулярная масса более 10 млн. г/моль;
- 3) СВМПЭ производства «Казаньоргсинтез», Россия, торговая марка СВМПЭ «Полинит» марки Б, молекулярная масса более 10 млн. г/моль.

Для идентификации и определения концентрации ведущих с позиции токсичности химических соединений, мигрирующих из полимерных материалов в контактирующую среду и в определенных

концентрациях представляющих опасность для организма, использовали высокочувствительный и селективный хромато-масс-спектрометрический метод анализа [7]–[9]. Среди продуктов миграции из 36 анализируемых веществ (алканы, кетоны, спирты, эфиры, ароматические соединения, нитрилы, силаны и др.) идентифицировано только 6: формальдегид, ацетальдегид, гексан, н-бутилбензол, стирол, толуол (табл. 2).

Установлено, что в простейшую модель биосред (дистиллированную воду) из всех трех СВМПЭ-порошков мигрируют альдегиды (формальдегид и ацетальдегид), причем концентрация их в водных вытяжках пропорциональна содержанию в полимерных порошках. Большему содержанию альдегидов в порошках соответствует и более высокая концентрация их в вытяжках (табл. 2). Потенциальную опасность представляют те количества формальдегида и ацетальдегида (и других продуктов миграции), которые в действующих дозах переходят из полимерных композиций в ткани и среды организма.

Концентрация формальдегида в водной вытяжке из порошков в зависимости от марки СВМПЭ находится на уровне от ($0,70 \pm 0,03$) до ($2,20 \pm 0,08$) мкг/л, что соответственно в 142 и 45 раз меньше допустимого значения [6].

Наибольшие уровни миграции ацетальдегида обнаружены в водной вытяжке из порошка марки GUR4120 [$(31,1 \pm 1,5)$ мкг/л], что в 18 раз больше по сравнению с порошками GUR4113 и «Полинит» марки Б [$(1,71 \pm 0,08)$ и ($1,6 \pm 0,1$) мкг/л соответственно]. По этому показателю он уступает двум другим. Учитывая полученные результаты, порошки GUR4113 и «Полинит» марки Б были рекомендованы для изготовления чаши эндопротезов тазобедренного сустава как наиболее оптимальные.

Следует отметить, что уровни миграции остальных идентифицированных веществ – гексана, толуола, стирола, н-бутилбензола – примерно на 2-3 порядка меньше допустимых (табл. 2). В обнаруженных концентрациях перечисленные вещества не представляют опасности для организма, что подтверждено результатами токсикологических исследований.

Выводы

1. Обоснована необходимость проведения санитарно-химических и токсикологических исследований материалов и МИ для обеспечения безопасности их применения.

2. Показана возможность использования результатов санитарно-химических и токсикологических исследований для корректировки технологии изготовления новых материалов и МИ, что приводит к сокращению сроков и средств, расходуемых на их разработку.

Список литературы:

1. Лаппо В.Г., Ланина С.Я., Тимохина В.И. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения // Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. 1985. Т. XXX. № 4. С. 461-465.
2. Ланина С.Я. и др. Санитарно-химические исследования как обязательный этап в оценке безопасности полимерных материалов и изделий для медицины / I Международная научно-практическая конференция «Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике». – СПб.: Химия, июнь 2005. С. 216-221.
3. ГОСТ Р 52770-2007 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.
4. Ланина С.Я. и др. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. – М.: Московская Правда, 1982. С. 61-86.
5. Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий.
6. ГН 2.3.3.972-00 Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. Гигиенические нормативы.
7. Хмельницкий Р.А., Бродский Е.С. Хромато-масс-спектрометрия. – М.: Химия, 1984. С. 74-96.
8. Заикин В.Г., Микая А.И. Химические методы в масс-спектрометрии органических соединений. – М.: Химия, 1987. С. 68-116.
9. Карасек Ф., Климент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. С. 82-130.

Светлана Яковлевна Ланина,

канд. хим. наук,

ведущий научный сотрудник,

Вероника Юрьевна Суслова,

мл. научный сотрудник,

Негмат Ефремович Беньев,

д-р техн. наук, профессор,

генеральный директор,

Национальный научный центр

*токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,*

г. Москва,

e-mail: suslena@mail.ru

**ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ,
РУКОВОДИТЕЛЕЙ СЛУЖБ ИНФОРМАЦИИ И БИБЛИОТЕК!**

**ПРЕДЛАГАЕМ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
«МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА»**

НА 2012 ГОД.

Индекс по каталогу «Роспечать» – 72940.

В редакции можно оформить и оплатить льготную подписку с любого месяца.

**Стоимость подписки (включая доставку и НДС 10 %): 550 руб. – за один номер,
1650 руб. – на первое полугодие 2012 года (3 номера), 3300 руб. – на 2012 год (6 номеров).**

Наши тел.: (495) 695-10-70, 695-10-71.