

Szigorodó előírások és átfogóbb vizsgálatok az orvosi ellátás biztonságának növelésére

2020. május 25. óta az Európai Unió minden tagországában kötelező betartani az EU 2017/745 számú, orvosi eszközökre vonatkozó új előírását (MRD, Medical Device Regulation). Ennek alapvető célja, hogy növelje a betegek ellátásának biztonságát és csökkentse az orvosi kezelések kockázatát. A kis és közepes méretű vállalatok önmagukban aligha lesznek képesek az MRD valamennyi követelményének eleget tenni, azért valószínűleg partneri viszonyba kell majd lépniük valamelyik gyógyászati eszközöket gyártó nagyvállalattal.

Az eddigieknél szigorúbban kell majd vizsgálni az orvostechikában alkalmazott műanyagok vegyszer- és feszültségrepedezését is, mindenekelőtt a kórházi fertőtlenítőszeres és a kemoterápiás gyógyszerek agresszív oldószereinek műanyagokra kifejtett hatását. A műanyagok feszültségkorróziója ugyanis a klinikai és az otthoni használatra szánt orvosi eszközök váratlan meghibásodását okozhatja, és ezzel komolyan veszélyezteti azok megbízhatóságát és a beteg biztonságát.

Tárgyszavak: orvostechika; gyógyászat; orvosi eszközök; orvosi ellátás; biztonság; megbízhatóság; feszültségkorrózió; új EU előírás; MRD.

2020. május 20. óta az EU-ban kötelező betartani az MRD előírásait

2017 májusában lépett hatályba az EU 2017/745 számú, orvosi eszközökre vonatkozó új előírása (MRD, Medical Device Regulation), amelyet a három éves türelmi idő után, 2020. május 25-től kezdve az EU valamennyi tagországában kötelező betartani ahhoz, hogy egy orvosi eszköz megkaphassa a „CE-konform” jelölést, amely nélkül az ilyen termékek az EU-ban nem forgalmazhatók. Az új rendelet egyrészt magas szinten szavatolja az orvosi eszközök minőségét és biztonságát, egyúttal azok súrlódásmentes forgalmazását is. Az új rendelet alapvető célja, hogy növelje a betegek ellátásának biztonságát és csökkentse az orvosi kezelések kockázatát.

Az új előírás szerint a jövőben minden orvosi eszközt be kell sorolni a következőkben felsorolt négy osztály valamelyikébe.

- **I. osztály. Jellemzői:** Nincs metodikus kockázatuk; nem, vagy csak csekély mértékben hatolnak be a testbe. A bőrrel nem érintkeznek, vagy nem hatnak arra. Alkalmazásuk ideiglenes, ≤ 60 min. **Példák:** kerek szék, kötözőanyag.
- **II/a. osztály. Jellemzői:** Alkalmazásuk kockázata csekély, testbe behatolásuk mérsékelt. Rövid ideig tartózkodhatnak a szemben, a belső szervekben, a felnyitott sebekben. Rövid ideig (≤ 30 napig) folyamatosan vagy ismételtlen ugyanott alkalmazhatják. **Példák:** fogsor, kontaktlencse.

- **II/b osztály. Jellemzői:** Metodikus és szisztematikus kockázatuk nagyobb. Hosszabb ideig (≥ 30 napig) alkalmazhatók testbe nem behatoló fogamzásgátlásra. **Példák:** vérszák, röntgenkészülék.
- **III. osztály. Jellemzői:** Alkalmazásuk nagyobb kockázattal jár. Különösen nagy a metodikus kockázata a hosszú idejű állati eredetű gyógyszeradagolásnak; a közvetlen érintkezésnek a szívvel, a véráramkörrel és a központi idegrendszerrel; továbbá a testbe hatoló fogamzásgátlásnak. **Példák:** mesterséges ízületek; szívbillentyűk, felszívódó varratanyag.

Hogy egy termék egyáltalán orvosi terméknek tekinthető-e, azt az MRD VIII. függeléke alapján kell eldönteni. A színes kontaktlencsét pl. a korábbi megítéléstől eltérően ma orvosi eszköznek tekintik. Az osztályba soroláskor újabb rizikófaktorokat is figyelembe kell venni, pl. a kontakt időtartamát, és azt, hogy az eszköz behatol-e az emberi szervezetbe. Emiatt számos gyártmánycsoportot kell majd a korábbinál magasabb osztályba sorolni.

Az eddigeknél gondosabban kell a felhasznált anyagokat kiválasztani. Az MRD szabályozza az ún. CMR (karcinogén, mutagén és reprotoxikus) komponenseket, endokrin diszruptorokat, nanoanyagokat és ftalátokat tartalmazó anyagok alkalmazását. Az MRD azt is előírja, hogy az orvosi eszközöket gyártó üzemnek meg kell neveznie egy olyan erre szakosodott személyt, aki felügyeli az előírások betartását. További követelmény, hogy az új termékeket forgalmazásba kerülésük után folyamatos klinikai megfigyelés alá kell vetni. A fejlesztés teljes folyamatát és a hosszabb ideig végzett ellenőrző vizsgálatok eredményeit dokumentálni kell.

A közepes és kis vállalatok aligha lesznek képesek eleget tenni az MRD valamennyi követelménynek, beleértve a gyártáshoz szükséges információk beszerzését. Erre specializált szakembert is aligha tudnak erre alkalmazni. CE-konform terméket csak akkor lesznek képesek majd gyártani, ha erre szakosodott partnerekkel társulnak, akik segítséget nyújthatnak az egyes komponensek azonosításában, és közösen olyan stratégiát dolgozhatnak ki, amellyel a tervezés kezdetétől az anyagkiválasztásig eleget tudnak tenni a követelményeknek.

Ilyen partner lehet a Trelleborg cég, amely a világ 50 országában van jelen. A cég Healthcare & Medical üzletága (Stein am Rhein, Svájc) eddig is számos orvosi eszközt vagy gyógyszereket gyártó céget támogatott fejlesztési munkájukban. A Trelleborg cég szerint az MRD követelményei szoros kapcsolatban vannak az *ISO 13485* és az *ISO 10993* szabvány előírásaival.

Az *ISO 13485* szabvány azzal támogatja az MRD követelményeit, hogy az orvosi eszközök gyártóinál kötelezővé teszi egy menedzserrendszer felállítását. Ennek fő feladata, hogy az orvosi eszközök alkalmazásának kockázatát csökkentse, és a fejlesztés minden egyes lépésében a betegek biztonságát tartsa szem előtt.

Az *ISO 10993* szabvány az orvosi eszközök biokompatibilitását szabályozza. Ezt a szabványt 2018-ban átdolgozták, hogy harmonizáljon a 2017-ben közzétett MRD-vel. Az új szabvány szerint arra kell törekedni, hogy ne végezzenek állatkísérleteket, vagy ha ez elkerülhetetlen, jelentősen csökkentsék ezeket. Ehelyett sokkal több és pontosabb kémiai-fizikai vizsgálat és adat alapján kell az anyagok tulajdonságait jellemezni.

A Trelleborg cég úgy döntött, hogy valamennyi fejlesztési projektjét átdolgozza az *ISO 13485* szabvány elvei szerint, azaz a fejlesztés minden lépésben a kockázat csökkentése lesz a legfontosabb szempont. Emellett az orvosi eszköz gyártásának minden egyes lépését az *ISO*

13485 szabvány szerint fogják certifikálni. Ezzel a cég lehetővé teszi azt, hogy partnerei menedzserrendszerének a fejlesztés kezdetétől a későbbi sorozatgyártásig és forgalmazásig érvényes gyártási technológiát adjon át.

A beteg biztonságának egyik legfontosabb része a szakszerű anyag kiválasztás. Az MDR szigorította a korábbi követelményeket, és illetékességét kiterjesztette az anyagok összetételére is. Az anyagokban előforduló komponenseket kémiai tulajdonságaik alapján azonosítani kell. A szakembereknek megfelelő vizsgálati stratégiával meg kell győződniük a kiválasztandó anyag alkalmasságáról.

Hasonlóképpen meg kell vizsgálni az anyag komponenseinek *ISO 10993* szabvány szerinti biokompatibilitását, és a korábbiakhoz képest a certifikáláshoz jóval több elemzést kell végezniük. Az többféle anyagból és receptúra alapján gyártott elasztomerek ilyen elemzése különösen sok munkát igényel, de a Trelleborg erre be van rendezkedve. Több évi tapasztalatok birtokában partnereinek tanácsokat is adhat hasonló elemzések elvégzésére, pl. hogy energiadiszipatív röntgenspekroszkópiát (EDX), pásztázó elektronmikroszkópot, tömegspektrométerrel kiegészített gázkromatográfot vagy valamilyen más standard analitikai eljárást alkalmazzanak.

Ha sikerült a megfelelő anyagot kiválasztani, a Trelleborg a majdani termék funkcionális követelményeinek megfelelő terv kialakításában is támogatja a partnert, sőt a kivitelezéshez gyakorlati oktatást is fel tud ajánlani. A lehető legrosszabb körülményeket feltételező nézőpontból kiindulva el lehet jutni a kockázatot minimalizáló megoldáshoz. A tervezéskor azt is figyelembe kell venni, hogy a terméket nagyipari üzemben, költségkímélően kell majd gyártani. A tervet végül matematikai eljárással, pl. véges elemes módszerrel és toleranciabeccséléssel verifikálják, majd az eljárást teljes egészében dokumentálják.

Az MDR különösen hasznos lehet ott, ahol tartósan magas minőségű és nagy értékű terméket gyártanak. A minőségmenedzser rendszer a betegek kockázatának minimalizására koncentrálhat. A validálást (érvényesítés) és a verifikálást (megerősítés) az *ISO 13485* szabvány előírásai szerint kell elvégezni. A gyártást ahol lehet, célszerű automatizálni, hogy a véletlen hibákat elkerüljék.

A kritikus komponensek koncentrációját akár minden egyes darabban ellenőrizhetik, nehogy egy hibás darab használat közben bajt okozzon. Ha ez nem megoldható, ki lehet választani egy könnyebben kimutatható komponenst, amelynek ellenőrzése az egész folyamat stabilitását igazolhatja. Ha indokolt, a teljes gyártást tisztaüzemben lehet végezni, ahol a termék sem porszerű anyaggal, sem mikrobiológiai anyaggal nem szennyeződhet. A Trelleborg *DIN EN ISO 14644-1* szabvány szerint 7. és 8. osztályba sorolt tisztateremmel (az *US FED 209D* szabvány szerint ezek 10000 vagy 100000 jelölésű tisztatermek) rendelkezik.

Egy ilyen közös munkának, amely a tervezéstől az anyag kiválasztáson, legyártáson, kipróbáláson keresztül a dokumentumok elkészítéséig terjed, tökéletesen átláthatónak és céltudatosnak kell lennie, és eközben a fontos paraméterek meghatározásakor a partnereknek azonos véleményt kell kialakítaniuk. Ha ezt sikerül megvalósítani, néha rövid idő alatt és áttekinthető költséggel különleges egyedi megoldások is szülehetnek.

Egy termék létrehozásának folyamatában arra is ügyelni kell, hogy a folyamat egyes lépéseit optimális sorrendben dolgozzák ki. A végeredményt erősen késlelteti, ha pl. egy későbbi szakaszban derül ki, hogy a kiválasztott anyag mégsem vált be. A hiba kijavítása idő- és pénzigényes, de lehet, hogy az egész munkát előlről kell kezdeni.

Szigorúbban kell vizsgálni az orvostechnikában alkalmazott műanyagok vegyszer- és feszültségrepedezését is

Az orvostechnikában alkalmazott műanyagoknak – pl. a páciensek otthoni orvosi kezelésére szánt eszközök házában vagy azok csomagolásának – teljes élettartamuk alatt ellen kell állniuk a környezeti hatásoknak. A kórházi gyakorlatban használt eszközöket pedig rutinszerűen fertőtlenítik, hogy elkerüljék azok elszennyeződését és a mikroorganizmusok elszaporodását a felületükön. Ezek a folyékony fertőtlenítőszerrel ugyanúgy megindíthatják a műanyagok lebomlását, mint az daganatos betegségek kemoterápiás gyógyszereinek agresszív oldószerei. Az Evonik Industries AG (Essen, Németország) ezért olyan vegyszerálló műanyagok kifejlesztésén dolgozik, amelyek ellenállnak az orvosi/kórházi környezetben előforduló speciális vegyszereknek.

Ilyenek a cég átlátszó és ütésálló poli(metil-metakrilát) (PMMA) alapú kopolimerjei, amelyeket *Cyrolite* márkánévvvel forgalmazzák, és amelyeket kifejezetten gyógyászati és diagnosztikai eszközök gyártására ajánlanak. Jelenleg 8 változatukat forgalmazzák, amelyek ömledékviszkozitása, lipid- és vegyszerállósága, mechanikai és optikai jellemzői eltérőek, de mindegyik tökéletesen átlátszó, biszfenolmentes, és kielégíti az *USP VI.* osztályának és az *ISO 10993* szabvány követelményeit. Ellenállnak a fertőtlenítőszernek és a lipideknek, és olyan eszközök komponensei is készülhetnek belőlük, amelyeket gammasugárral, elektronsugárral vagy etilén-oxiddal fertőtlenítenek.

Kórházakban sokféle oka lehet a fertőzésnek, az ellene való védekezés az egészségügynek nagy költségeket okoz, és számos orvosilag elkerülhető haláleset kórházi fertőzésre vezethető vissza. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) korábbi adatai szerint a hosszabb ideig kórházban fekvő betegek legalább 6%-a legalább egyszer fertőződött meg itt. A fertőzést nem csak a betegek vagy a személyzet érintkezése adhatja tovább, hanem a különböző tárgyak fertőzött felületei is. 2011-2012 között az intézmény 947 akut beteget ápoló kórházban összesen 231 459 fertőzött pácienszt vizsgált meg. A fertőzések 43%-a a légutakat, 19%-a a húgyutakat érintette, ugyancsak 19% a műtőben következett be; 8% a vérkeringésben, 8%-a a gyomorban vagy a bélrendszerben alakult ki.

A fertőtlenítőszerrel és a daganatos kemoterápia gyógyszereivel szemben rezisztenssé vált mikroorganizmustörzsek elleni új fertőtlenítőszerrel különösen agresszívok. Egy orvosi eszköz emiatti meghibásodása nagy kockázatot jelenthet a beteg számára. A csak mikroszkóp alatt láthatóvá váló repedésekbe vagy redőkbe a fertőtlenítőszer nem tud behatolni, itt a mikroorganizmusok felszaporodhatnak, és megváltoztathatják a műanyag komponens eredeti tulajdonságait. Egy merevvé vált infúziós vezeték ellenőrizhetetlen szivárgása pl. jóvátehetetlen bajokat okozhat. Ezt csak megbízható anyaggal és az eszköz karbantartásával lehet elkerülni.

A vegyszerállóság vizsgálata

A fertőtlenítőszerrel hatóanyaguk koncentrációjától és a fertőző vírusok vagy baktériumok fajtájától függ. A megfelelő műanyag kiválasztásakor figyelembe kell venni a fertőtlenítőszer koncentrációját és a fertőtlenítés gyakoriságát, amelyekben persavak, alkoholok, aldehidek, bázisok, észterek, szénhidrogének, ketonok, lipidek vagy oxidálószerrel egyaránt előfordulhatnak.

A néha nagyon komplikált műanyag komponensek nagyon különböző mechanikai és termikus igénybevételeknek lehetnek kitéve. Terhelés hatására a törési feszültség alatt is képződhetnek a polimerben mikrorepedések, amelyek növekedését bizonyos vegyületek gyorsítják. Ezt a jelenséget feszültséghorrózióknak is nevezik. Erősen elágazó láncokat tartalmazó polimerekben a repedések növekedése lassabb, és hasonló a hatása a nagyobb molekulatömegnek és a szélesebb molekulatömeg-eloszlásnak is. A külső és belső feszültségek csökkenthetők a formázást követő hőkezeléssel vagy bizonyos oldószerek alkalmazásával.

A *Cyrolite* márkájú műanyagok mechanikai, termikus, optikai és reológiai tulajdonságait az ezekre vonatkozó szabványok szerint vizsgálják. A feszültséghorrózió vizsgálatát az 6 részből álló *ISO 22088* szabvány írja elő. Emellett néha az *ISO 175* és az *ASTM D543* szabvány szerint végeznek ilyen vizsgálatokat. A szabványok esetenként hajlító, esetenként húzó igénybevételt írnak elő. Ezek közül az anyag előállítója kiválaszthatja a számára legjobbnak tartott módszert, amellyel kimutathatja az oldószer hatását. A vizsgálat időtartamát és a hőmérsékletét ugyancsak variálhatja. Emiatt a különböző helyen és különböző elvek szerinti vizsgálatok eredményei nagyon szubjektívek és nem hasonlíthatók össze.

A *Cyrolite* termékek – a továbbiakban a *Cyrolite Med 2* – vegyszerállóságát is többféle módszerrel vizsgálták. A próbatestek egységesen húzóvizsgálatokhoz előírt ASTM 1 típusú próbapálcák voltak. Ezeket 40 h hosszat 40 óráig 23 °C-os és 50% relatív páratartalmú közegeben kondicionálták. A próbatesteket a vegyszerekkel érintkezés előtt erre a célra készített eszközökben 0,5, 1,0 vagy 1,5%-kal előnyújtották.

Az így előkészített próbatesteket a fertőtlenítőszerrel *ASTM D543-14* szabvány szerinti Wet-Patch (nedves tapasz) eljárással érintkeztették, amely szerint a vízszintesen lefektetett próbatestekre vizsgálandó folyadékkal átitatott pamuttextilt (sebkötöző pólyát) terítenek és szobahőmérsékleten ott 24 óra hosszat így tárolják.

1. táblázat

Az 1,5%-kal előnyújtott *Cyrolite Med 2* próbatestek maradó mechanikai tulajdonságai a fertőtlenítőszerrel végzett kezelés után

Maradó tulajdonság	Húzómodulus, %	Szakítószilárdság, %	Nyúlás a folyáshatárig, %	Szakadási nyúlás, %
Referenciaérték*	108	103,8	102	100
Formaldehid	80	101,3	111	120
Percetsav	81	100,3	112	92
Hidrogén-peroxid	91	100,3	111	110
Ecetsav	106	100,8	111	105
Fehérlítőszer	104	100,7	109	108
Glutáraldehid	93	101,0	120	114
Orto-ftálaldehid	104	99,9	110	112
Dietilén-glikolbutil	101	99,5	118	98
Fenol	80	100,5	120	125

*Alapérték: az előnyújtás nem kapott és fertőtlenítővel nem kezelt próbatestek értékei (100%).
Referenciaérték: az előnyújtott, de fertőtlenítővel nem kezelt próbatestek alapértékhez viszonyított értékei.

A próbatetek mechanikai tulajdonságait szakítógépen *ASTM D685* szabvány szerint 5,08 cm/min sebességű húzóvizsgálattal mérték. Három előkísérletet végeztek, az első sorozatban (egy-egy sorozatban 5 próbatestet vizsgáltak) nem alkalmaztak sem előnyújtást, sem vegyszeres érintkezést. Az itt kapott értékeket tekintették 100%-nak. A másodikban a próbatestet előnyújtották, de nem használtak vegyszert. A harmadikban a fertőtlenítőszerekben gyakran alkalmazott izopropanol (IPA) 75%-os vizes oldatával 24 óra hosszat kezelt 0,5, 1,0 és 1,5%-kal előnyújtott próbatetek megmaradó mechanikai tulajdonságait mérték. Valamennyi előnyújtott próbatest szakadási nyúlása, folyáshatárnál mért nyúlása és szakadási nyúlása 99% volt, ugyanilyen értékű volt az 1,0%-kal, és a 0,5%-kal előnyújtott próbatetek szakítószilárdsága és a 0,5%-kal előnyújtott próbatetek rugalmassági modulusa. A 0,5% vagy 1,5%-kal előnyújtott próbatetek megőrizték a húzószilárdság 98%-át, és ugyanennyit tartottak meg az 1,0% vagy 1,5%-kal előnyújtott próbatetek is.

A 9-féle fertőtlenítőszerrel kezelt próbatesteket 1,5%-os előnyújtással vizsgálták. A referenciaérték itt az 1,5%-kal előnyújtott, de fertőtlenítőszerrel nem kezelt próbatetek értékei voltak. A kezelés utáni próbatetek szakítógépen mért maradó mechanikai tulajdonságait az *1. táblázat* tartalmazza. Egyetlen próbatesten sem lehetett mikrorepedést felfedezni, és valamennyi próbatest szakadási nyúlása meghaladta a 92%-ot, azaz a próbatetek megőrizték hideg formázhatóságukat.

2. táblázat

Az 1%-kal előnyújtott *Cyrolite MED 2* próbatetek maradó mechanikai tulajdonságai a kemoterápiás gyógyszereket hordozó folyadékokkal végzett 24 órás érintkezés után

Hordozófolyadék	Húzószilárdság	Húzómodulus
Cisplatin	95	92
Carboplatin	94	98
Mitomycin	95	93
Gemcitabin (Genzar)	96	98
5-fluorouracil	95	110
Epirubicin (Ellence)	93	100
Propofol	95	98
Cyclophosphamid	95	93
Methotrexat	94	115
Ifosfamid	95	101
Doxorubicin	94	110
Paclitaxel (Taxol)	95	106

A *2. táblázatban* az 1%-kal előnyújtott és kemoterápiás gyógyszerek oldószerével kezelt próbatetek maradék szakítószilárdsága és húzómodulusa látható. A maradék húzó-modulus vizsgálatában szinte valamennyi oldószer meghaladta vagy erősen megközelítette a 95%-ot, a maradék szakítószilárdság mérésekor pedig 13 vizsgált szer közül 7 érte el a 95%-ot, 2 pedig a 96%-ot, ami arra utal, hogy ezek hatására nem kell számítani a polimer rideg törésére.

Összeállította: Pál Károlyné

Schmiedel, A.: Schritte zur MDR-Konformität = Kunststoffe, 2020. 4. sz. p. 41–43.

Pooja Bajaj; Wright, K.D.: Immer den Druckblick bewahren = Kunststoffe, 2019. 5. sz. p. 40–44.