

嘉南藥理大學 108 年度 研究計畫成果報告

計畫名稱：

重點(整合型)研究計畫

與業界廠商合作之研究計畫

執行期間：109年4月1日至12月31日

總計畫主持人：吳明娟 教授

本(子)計畫主持人：鄭淨月 副教授

中華民國 110 年 2 月 18 日

嘉南藥理大學

108 年度教師研究補助計畫

建立生物醫療器材檢測及安全性評估平台

計畫主持人：鄭淨月

日期：110 年 02 月 18



目 錄

目錄	I
第一章 緒論	1
1. 動機	1
2. 目的	1
第二章 文線回顧	2
1. 醫療設備國際標準	2
1.1. 醫療器材品質管理系統標準 (ISO 13485)	2
1.2. 醫療器材生物學評估 (ISO 10993)	2
1.3. 醫療保健應用中的呼吸氣道的生物相容性評估 (ISO 18562)	3
2. 可浸出物	3
3. 儀器介紹	4
3.1. 感應式耦合電漿質譜儀	4
3.2. 氣相層析質譜儀	4
3.3. 熱脫附電噴灑游離質譜儀	5
第三章 實驗方法	
1. 收集樣品的方法	7
2. 重金屬有害物質及不純物檢測	7



3. 有機雜質及不純物檢測	8
4. 塑化劑溶出與殘留分析	9
第四章 結果與討論	10
1. 樣品製備	10
1.1. Sample A 製備	11
1.2. Sample B 製備	11
2. 重金屬有害物質及不純物檢測	12
3. 有機雜質及不純物檢測	14
4. 塑化劑溶出與殘留分析	15
第五章 結論及未來展望	18
第六章 參考文獻	19



第一章 緒論

1. 動機

台灣高分子聚合材料用於製造醫材，輸液導管及呼吸及麻醉(套)管線之產業年產值超過 20 億台幣，佔我國整體醫療設備出口產值 4% 以上。對於醫療氣體通道設備，過去監管機關少有針對製造材料、成型後或使用中材料之本身物理及化學性質提供風險評估，然而 ISO 10993-1:2018 已明確提出針對此類型產品應進行材料物性及化性風險評估研究。目前國際先進醫療器材審查單位皆已發佈相關公告採用標準指引供作參考，唯目前我國相關檢驗單位尚無針對此類產品建立材料物性及化性風險評估研究方法。

2. 目的

為了能了解此類醫療器材表面之化學性質，本計畫擬以呼吸管為標的進行呼吸管內部表面之殘留物分析。使用感應式耦合電漿質譜儀分析重金屬殘留，以氣相層析質譜儀及液相層析質譜儀分析有機物殘留，並建立一套標準方法適用於 ISO 18562-4，並可應用於評估醫療器材之安全性，以確保產品之安全性與功效性能符合國際市場要求水平。同時，可培育學生了解法規之要求，增加其思考、研究及就業能力。



第二章 文獻回顧

1. 醫療設備國際標準

醫療設備與器材的使用與人體健康及安全息息相關，因此為確保醫療產品可安全提供給予使用者，國際上各衛生主管機關則提出相關規範。

1.1. 醫療器材品質管理系統標準 (ISO 13485)

國際標準組織 (International organization for standardization) 於 2016 年公告新版 ISO 13485，其內容為針對醫療器材的專業要求所制訂的品質管理系統，要求包含可用性評估、醫療軟體確效、風險管理及安全規範等，而強調安全且有效是 ISO 13485 的核心概念。對於醫療器材的安全規範可分為 ISO 10993 系列的生物相容性及滅菌過程的選擇 (ISO 11135、ISO 11137-1、ISO 17665-1)。

1.2. 醫療器材生物學評估 (ISO 10993)

ISO 10993 系列的標準即為醫療器材生物學評估，該標準已被美國及歐盟採用為國家標準，是目前針對醫療器材最完整的生物性評估標準，其系列文件有二十個部份，第一部分為評估通則及具體試驗項目，具體測試將取決於醫療器材、零件或材料的類型及其使用目的，同時取決於與人體間接觸的性質和持續時間。

於 2018 年國際標準組織公告修正 ISO 10993-1 內容，與舊版相

比調整了六大部分，為增加術語定義及名詞解釋、奈米材料與可吸收材料評估的資訊、呼吸氣體通道的醫療器材及零件評估內容、非接觸性醫療器材及短暫接觸性醫療器材評估的資訊、修訂風險管理過程指南、生物風險評估。其中，呼吸氣體通道的醫療器材及零件內容可參考 ISO 18562 系列內容。

1.3. 醫療保健應用中的呼吸氣道的生物相容性評估 (ISO 18562)

ISO 18562 描述了對於醫療氣體通道設備進行生物相容性評估的一般原則，包含懸浮粒子的排放檢測、揮發性有機化合物排放檢測與可浸出物 (leachables) 的測試。

第一部份屬於風險管理過程中評估醫療器材經由呼吸器體通道可能被患者攝入的物質，並對其接觸性質與持續時間進行分類；第二部份為量化直徑為 0.2 μm 至 10 μm 的懸浮粒子；第三部分為量化氣體通道中被患者吸入的潛在揮發性有機化合物；第四部份 (ISO 18562-4:2017) 測試旨在檢測並量化這些通過醫療器材的冷凝水或由醫療器材或零件浸出的潛在汙染物質，其可能經由液體流動而輸送至患者。

2. 可浸出物

在呼吸產品使用過程，為保持病患呼吸道濕潤，使其藉著吸入加溫加濕的高流量呼吸氣體而受益，然水氣附著在管線上會成為一種良



好的介質將產品中的物質溶出而進到人體。在 ISO10993-1 中，產品的基本生物相容性若可證實其安全性，但仍需對產品本身可能之浸出物進行基本評估，如有發現未知物，則需進行鑑定，縱使在生物相容性中可能對於生物體無害。

ISO 18562-4：2017 規定了通過液態水冷凝到醫療設備，其零件或附件的氣體通道中而浸出的物質的測試，而這些浸出的物質將會通過呼吸道或呼吸道護理達至患者，使患者攝入這些物質。

浸出物主要分成兩大類，分別為有機化合物及重金屬，前者方法上可採用氣相層析儀或液相層析儀，並依產品實際狀況選擇後端偵測器；後者部分則可採用感應耦合電漿原子發射光譜儀或感應耦合電漿質譜儀，兩者最終需換算成每日允許的暴露量。

3. 儀器介紹

3.1. 感應式耦合電漿質譜儀 (Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)

利用氬氣形成電漿狀態產生高能量使樣品同時進行乾燥、原子化及離子化，再以氬氣作為碰撞系統去除基質干擾，最後則以四極柱進行質量分析。感應式耦合電漿質譜儀的偵測極限介於 ng- μ g/L 間，常用於重金屬元素的檢測，可進行半定量分析與定量分析。

3.2. 氣相層析質譜儀 (Gas chromatography mass spectrometry, GC-MS)

氣相層析質譜儀是由兩個部分組合而成，包含氣相層析儀及質譜儀部分。對於氣相層析儀而言，常使用不同塗層的毛細管柱作為分離有機物質的重點，包含毛細管柱的條件及溫度。當分析物質依據本身的化學性質差異得到不同的分離狀態，而呈現不同的滯留時間（retention time, R_t ）及離開管柱的時間。質譜儀部分則接收離開管柱的分析物質，產生離子化、加速、偏向而產生出離子化的分子，這些離子化的分子將斷裂成碎片並通過質荷比來進行測定。

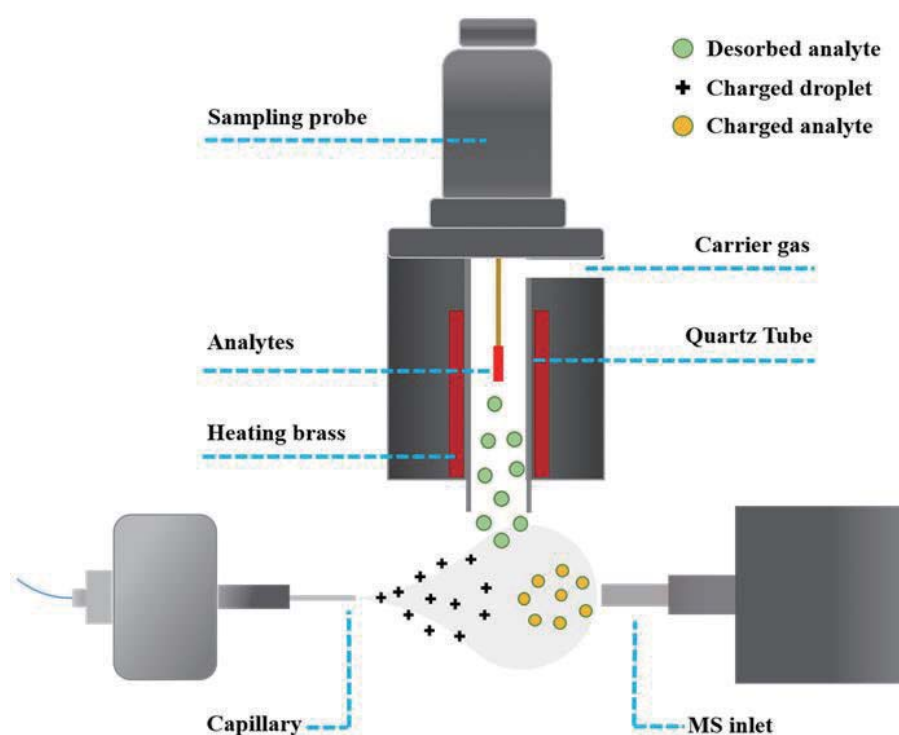
3.3. 熱脫附電噴灑游離質譜儀（Thermal desorption electrospray ionization mass spectrometry, TD-ESI-MS）

大氣質譜技術（Ambient Mass Spectrometry）屬於一種結合方便取樣及快速質譜分析的技術，為脫附存在於樣品表面的分析物，再將分析物游離後以質譜儀檢測。由於大氣質譜分析法可免於使用層析分離步驟，且樣品僅需簡單前處理或不用處理可直接進行分析，因此此技術明顯具有縮短分析週期的優勢。[取自科技報導6月號438期]

目前已有許多大氣質譜儀被報導出來，如雷射激發、熱脫附、液滴衝擊及電漿衝擊等方法，其中熱脫附電噴灑游離質譜儀適合檢測具揮發性及半揮發性的化學物質，如塑化劑。採樣方式乃使用金屬取樣探針來吸附樣品溶液或刮取固體樣品表面上的微量待測物質，再將探針置入高溫爐的熱脫附裝置中，將探針表面的分析物氣化，這些氣相



分析物再以氮氣流帶動並融入以電噴灑游離源所產生的噴霧中，與噴霧內的帶電荷溶劑物種，進行分子—離子反應，產生分析物離子，再被導入質譜儀的真空腔內進行質譜偵測（圖一）。[取自科技報導6月號 438 期]



圖一、熱脫附電噴灑游離質譜法機制圖。

[取自智慧科技，2019年NO.57-5]



第三章 實驗方法

根據 ISO 18562-4：2017 規範指出，冷凝水中可浸出物質的測試方式為收集樣品、檢測重金屬離子及有機物質。

1. 收集樣品的方法有三種，如下說明：

(a) 收集透過臨床相關條件下產生的冷凝水。

(b) 收集同於臨床使用的溫度於呼吸管表面的循環水。

(c) 根據 ISO 10993-12:2012 第十條的方法，於臨床使用的溫度下，對呼吸管內部氣體進行萃取。

2. 重金屬有害物質及不純物檢測

為了檢測呼吸管內冷凝水中含有的重金屬離子含量，因此採用偵測極限較低的感應式耦合電漿質譜儀，進行半定量測試。其中，半定量測試元素種類依據美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 232 選定，共有 24 種不純物，分別為鋰 (Lithos, Li)、鈮 (Vanadium, V)、鉻 (Chromium, Cr)、鈷 (Cobalt, Co)、鎳 (Nickel, Ni)、銅 (Copper, Cu)、砷 (Arsenic, As)、硒 (Selenium, Se)、鉬 (Molybdenum, Mo)、鈦 (Ruthenium, Ru)、銠 (Rhodium, Rh)、銀 (Silver, Au)、鎘 (Cadmium, Cd)、錫 (Tin, Sn)、銻 (Antimony, Sb)、鋇 (Barium, Ba)、銱 (Osmium, Os)、銱 (Iridium, Ir)、鉑 (Platinum, Pt)、金 (Gold, Au)、汞 (Mercury, Hg)、鉍 (Thallium, Tl)。



3. 有機雜質及不純物檢測

為了檢視呼吸管內冷凝水中是否會溶出有機雜質，因此採用氣相層析質譜儀進行全質量掃描。本次採用的氣相層析質譜儀檢測條件如表一及表二所示。

表一、氣相層析質譜儀採用條件。

管柱條件	
管柱	DB-FFAP
種類	7" CAGE
內徑	0.25 mm
柱長	30 m
溫度限制	40 to 250
鍍膜厚度	0.50 um
分析條件	
注射口溫度	200 °C
He 流速	1 mL/min
MSD 溫度	280 °C
分流比例	20:1
掃描範圍	30-500 質子量

表二、氣相層析質譜儀程序升溫條件。

40 °C	10 min	110 °C	20 min	240 °C
	→		→	
4 min		1 min		5 min



4. 塑化劑溶出與殘留分析

為了避免塑化劑被攝入於患者體內，因此透過熱脫附電噴灑游離質譜儀進行快速瞄掃分析樣品中是否含有塑化劑成分。本實驗採用我國衛生福利部食品藥物管理署公布常見的九種鄰苯二甲酸酯類塑化劑中的七種進行檢測，分別為鄰苯二甲酸二乙酯 (Diethyl Phthalate, DEP)、鄰苯二甲酸二甲酯 (Dimethyl phthalate, DMP)、鄰苯二甲酸二丁酯 (Dibutyl phthalate, DBP)、鄰苯二甲酸丁基苯酯 (Benzyl butyl phthalate, BBP)、鄰苯二甲酸 2-乙基己基酯 (Di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP)、鄰苯二甲酸二異壬酯 (Diisononyl phthalate, DINP) 及鄰苯二甲酸二異葵酯 (Diisodecyl phthalate, DIDP)。



第四章 結果與討論

1. 樣品製備

根據 ISO 18562-4:2017 規範，為了保護使用醫療設備之患者，使其免於受到已於氣體通道中冷凝的有害物質及不純物質液體。氣體通道的冷凝水本身是蒸餾水，然而在使用過程中可能會浸出或吸收醫療設備中其他物質，這些物質可能始自製造過程或在使用過程中由設備產生。因此認為需對醫療設備中氣體通路進行評估，從而作為整體設備評估和開發的一部分。

雖然大多數醫療機構首要目標為防止冷凝水到達患者體內，但仍有機會發生。依循規範針對醫療設備中氣體通道形成的冷凝水進行測試，冷凝水中可能發現前在的有害物質及不純物質，這些物質包含鹽類與金屬化合物。基本原則還是以 24 小時內患者接收到的有害物質及不純物質劑量有多少。若醫療器材可於 24 小時內多次使用，則應考慮最大累積時間，而當醫療器材需要連續更換，則因累積效應使 24 小時所暴露量將會更高。因此本計畫首先以收集 32°C 下持續 24 小時於呼吸管表面的循環水，及同樣以 32°C 下將呼吸管剪碎泡入蒸餾水 24 小時方式進行兩種樣品製備，前者為 Sample A，後者為 Sample B，並用於後續的有害物質及不純物質檢測。

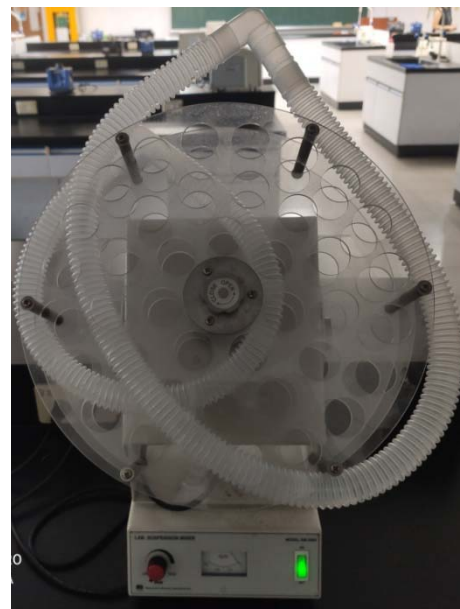


1.1. Sample A 製備

本計畫採用兩種樣品製備方式進行後續分析，首先 Sample A 乃將頭端與尾端相連（圖三、(a)），並於呼吸管內側放置蒸餾水。為了使呼吸管內蒸餾水可充分於內層表面流動，將其轉移至旋轉式混合器（圖三、(b)），持續混合 24 小時以模擬病患使用呼吸管最大時程。混合後，則可直接收集液體並直接以分析儀器進行檢測。



(a)

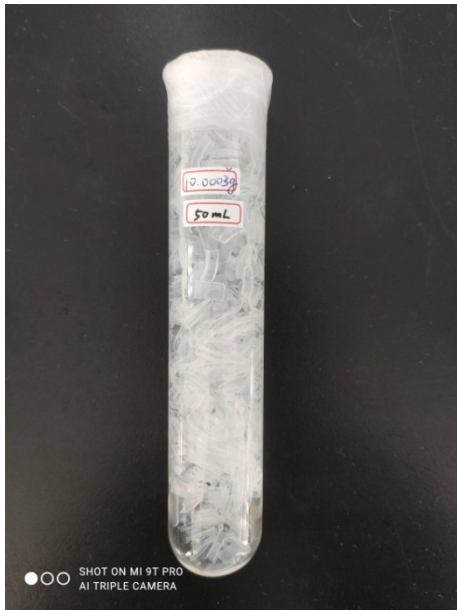


(b)

圖三、Sample A 樣品製備過程。

1.2. Sample B 製備

第二種樣品製備方式屬於將呼吸管以不鏽鋼剪刀將其剪碎並泡入蒸餾水中（圖四、(a)），再將其置於水平式混合器（圖四、(b)），使蒸餾水可充份的接觸到碎片。同樣採用病患使用呼吸管最大時程，待持續搖晃 24 小時後則採用凍乾方式濃縮液體，以利後續分析。



(a)



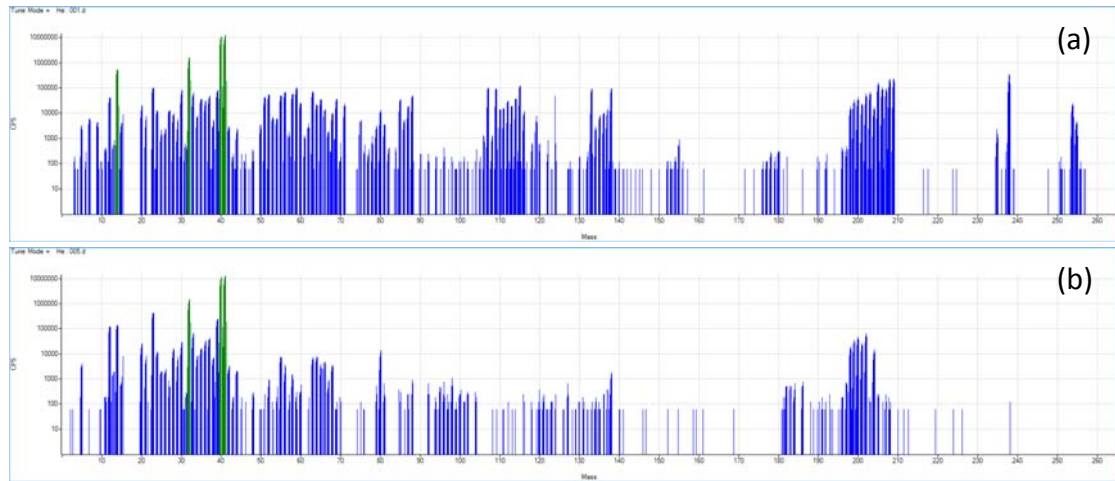
(b)

圖四、Sample B 樣品製備過程。

2. 重金屬有害物質及不純物檢測

關於重金屬檢測方式，2018 年起美國藥典則以<232>及<233>為主進行重金屬的含量分析，其中建議的兩種分析儀器為感應耦合電漿原子發射光譜儀及感應耦合電漿質譜儀，本實驗因分析項目中重金屬元素濃度低至 ng/mL，因而選用後者儀器進行冷凝水的檢測。

利用感應耦合電漿質譜儀進行冷凝水的全元素半定量分析，其分析結果如圖五所示，並計算出 24 種不純物存在於冷凝水之含量（顯示於表三）。依據表三中所列之每日允許的暴露量（permissible daily exposure, PDE）為美國藥典<232>針對呼吸攝入部份的參考暴露量。由結果顯示出，冷凝水中的重金屬不純物質皆低於每日允許的暴露量，其中九項元素則顯示低於儀器偵測極限。



圖五、感應式耦合電漿質譜儀半定量圖譜。(a)為 10 ng/mL 混合標準品。(b)為 Sample A。

表三、呼吸管冷凝水中 24 種不純物之分析結果 (Sample A)。

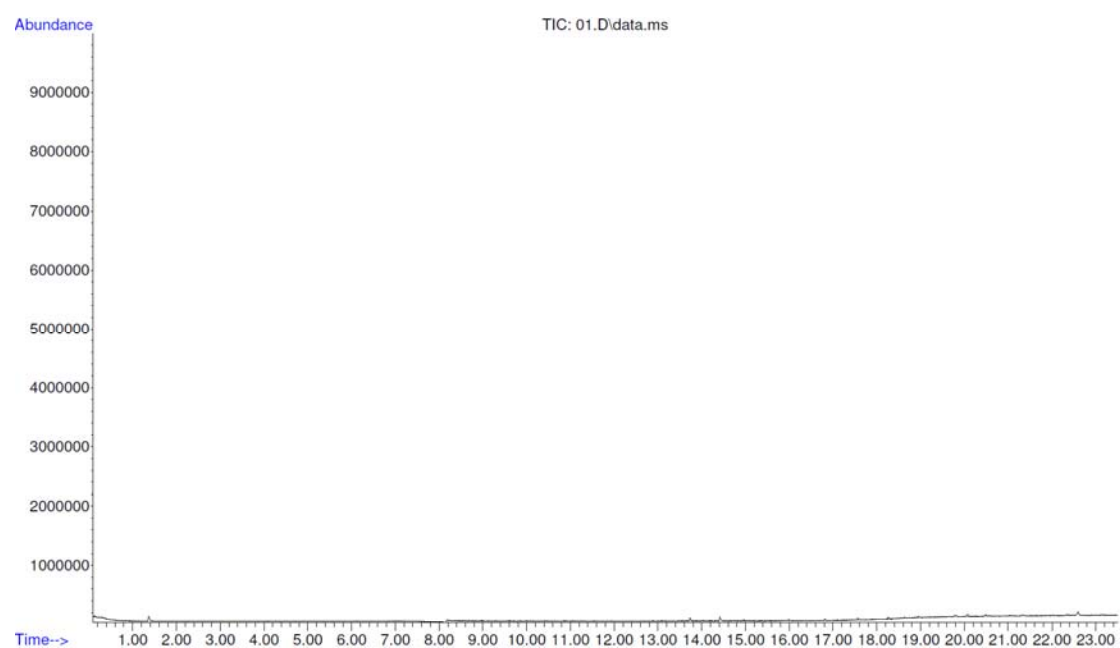
Element	*PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Results (ng/day)	Element	*PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Results (ng/day)
^7Li	25.0	-	^{107}Ag	7.0	0.25
^{51}V	1.0	0.75	^{222}Cd	2.0	-
^{52}Cr	3.0	0.75	^{118}Sn	60.0	0.50
^{59}Co	3.0	-	^{121}Sb	20.0	0.25
^{60}Ni	5.0	3.00	^{137}Ba	300.0	8.50
^{63}Cu	30.0	34.25	^{189}Os	1.0	-
^{75}As	2.0	-	^{193}Ir	1.0	0.50
^{78}Se	130.0	-	^{195}Pt	1.0	-
^{95}Mo	10.0	2.75	^{197}Au	1.0	0.75
^{101}Ru	1.0	0.50	^{202}Hg	1.0	11.75
^{103}Rh	1.0	-	^{205}Tl	8.0	0.25
^{105}Pd	1.0	-	^{208}Pb	5.0	0.25

*為根據美國藥典 *Chemical Tests / <232> Elemental Impurities—Limits*

3. 有機雜質及不純物檢測

在病患使用具有呼吸管的醫療設備前，呼吸管的製造過程、清洗過程或消毒過程皆有可能使有機雜質殘留或附著於呼吸管內。因此，為了確保呼吸管使用過程中不會有有機化合物的危害，本實驗將採用氣相層析質譜儀及液相層析電噴灑游離質譜儀進行全質量掃描。

首先，圖六為氣相層析質譜圖結果，結果並無明顯特徵峰可以被觀察到，展現出呼吸管內的蒸餾水未溶出或萃取出有機化合物。



圖六、呼吸管冷凝水氣相層析質譜儀全質量掃描圖譜 (Sample A)。



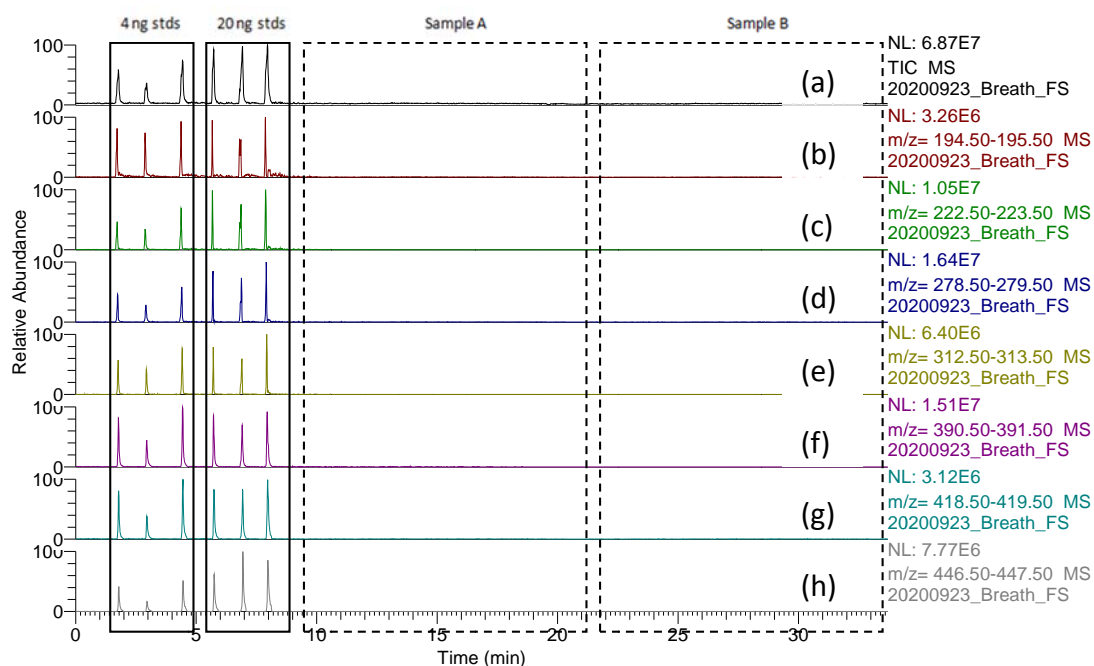
4. 塑化劑溶出與殘留分析

塑化劑具有可改變材料成形時的物理性質，可使材料更柔軟，易於彎曲、摺疊及加工，由於自身用途廣泛，除運用在塑膠工業中，也常使用於其他產品，包含醫藥產品材料等。雖塑化劑不得添加在食品中，但因其多元的用途使得已存在環境中，生活中可能透過飲水、食物鏈及空氣接觸或呼吸進入人體。

利用大氣質譜儀進行七種鄰苯二甲酸酯類塑化劑快速分析，得到結果如圖七所示。檢測結果顯示，Sample A 及 Sample B 皆呈現低於儀器偵測極限，並無七種塑化劑被呼吸管內蒸餾水或經由剪碎後泡入蒸餾水溶出。經由後端質譜結果（圖八）發現，Sample A 產生的離子碎片為 m/z 329.00、239.10、187.05、121.05（圖八(b)），Sample B 產生的離子碎片為 m/z 432.30、372.15、297.20、239.05、164.95、105.05（圖八(c)）。由本次實驗結果得到，目前採用此方式尚未能測得相關訊號。

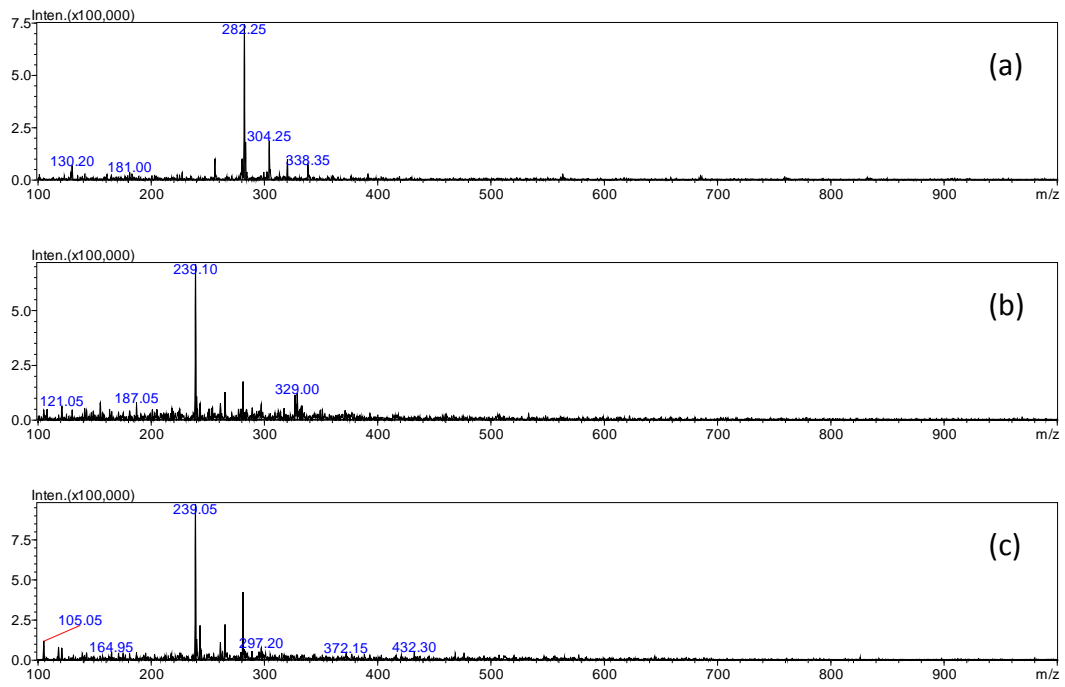


RT: 0.00 - 33.70 SM: 7G



圖七、呼吸管冷凝水熱脫附電噴灑游離質譜儀圖譜。實線框為塑化劑標準品、虛線框為呼吸管樣品。(a)為總離子層析圖譜。(b)為鄰苯二甲酸二乙酯離子層析圖譜。(c)為鄰苯二甲酸二甲酯離子層析圖譜。(d)為鄰苯二甲酸二丁酯離子層析圖譜。(e)為鄰苯二甲酸丁基苯酯離子層析圖譜。(f)為鄰苯二甲酸 2-乙基己基酯離子層析圖譜。(g)為鄰苯二甲酸二異壬酯離子層析圖譜。(h)為鄰苯二甲酸二異葵酯離子層析圖譜。





圖八、液相層析電噴灑游離質譜儀圖譜。(a)為甲醇溶液。(b)為 Sample A。(c)為 Sample B。



第五章 結論及未來展望

本計畫根據 ISO 18562-4:2017 進行呼吸管內冷凝水的定性分析，以確認可能被患者攝入的有害物質及不純物種類。規畫的實驗包含重金屬物質的分析及有機化合物的檢測，更針對易存在於塑膠製品中的塑化劑進行溶出分析。由本次的實驗結果得知，以目前收集樣品方式及檢測儀器，皆低於每日的容許暴露量或未能測得目標物質（低於儀器偵測極限）。

未來除了可依這些項目進行量化的檢測，也同樣能執行定性分析的程序，以確保產品之安全性與功效性能符合國際市場要求水平。對於學生而言，可清楚了解法規之要求，提升其閱讀英文標準規範及文獻的能力，並於實驗過程增加其實作經驗、處理問題及就業能力。



第六章 參考文獻

1. ISO 10993-1 《Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process》 2018
2. ISO 18562-4:2017 《Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications-Part 4: Tests for leachables in condensate》. International Organization for Standardization.
3. 鄭思齊、謝建台 (2018 年)。快速檢測毒藥物的大氣質譜系統。科技報導, 6 月號 (438 期)。
4. 蘇鴻、林佳穎、謝建台 (2019 年)。智慧科技, 57 (5)。
5. USP, Chemical Tests <232> Elemental Impurities—Limits
6. USP, Chemical Tests / <233> Elemental Impurities—Procedures
7. 張庭皓、謝建台 (民 104 年)。熱脫附電噴灑游離質譜法結合多變量分析快速辨識食用油品。國立中山大學化學系碩士論文。
8. 鄭清祐、鄭淨月 (民 105 年)。以液相層析質譜法分析耐輻射奇異球菌在 Mn^{2+} 環境生長時產生的代謝生物標記。嘉南藥理大學生物科技系碩士論文。

