

И.Д. КАРГИН¹, ведущий специалист отдела токсикологических испытаний и исследований материалов и медицинских изделий испытательного центра ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, ikargin@vniimt.org

М.А. НОВИКОВА¹, начальник отдела токсикологических испытаний и исследований материалов и медицинских изделий испытательного центра ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, mnovikova@vniimt.org;

О.А. ТАРАСЕНКО¹, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, tarasenko_oa@vniimt.org

Особенности проведения токсикологических исследований медицинских изделий с целью государственной регистрации в рамках национального законодательства Российской Федерации

Ключевые слова: медицинское изделие, испытательная лаборатория, Заявитель, токсикологические исследования, безопасность медицинского изделия, качество медицинского изделия, подтверждение соответствия

Kargin I.D., Novikova M.A., Tarasenko O.A.

Features of toxicology tests of medical devices within the national legislation of the Russian Federation

The article discusses the procedure and the rules of toxicology testing of medical devices for the purpose of their state marketing authorization in the framework of the national legislation of the Russian Federation.

Keywords: medical devices, testing laboratory, Applicant, toxicology tests, safety of medical device, quality of medical device, conformity assessment

Токсикологические исследования наряду с техническими испытаниями являются неотъемлемой частью обращения медицинских изделий в соответствии с ч. 3 ст. 38 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1], а также одной из основных форм оценки соответствия медицинских изделий требованиям нормативной документации.

Токсикологические исследования проводят в целях оценки биологической безопасности медицинского изделия (МИ) [2]. В свою очередь, оценка безопасности МИ определяется как отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании МИ по назначению в условиях, предусмотренных производителем (изготовителем) [3], и включает в себя проведение непосредственно токсикологических

В статье рассматриваются порядок и правила проведения токсикологических исследований медицинских изделий в целях их государственной регистрации в рамках национального законодательства Российской Федерации.

исследований (с целью выявления токсического действия изделий и материалов на биологические объекты), санитарно-химических исследований (с целью определения опасных химических веществ, мигрирующих в модельную среду из медицинского изделия или материала) и микробиологических исследований (исследования медицинского изделия на наличие жизнеспособных микроорганизмов) [4].

Порядок проведения оценки соответствия МИ в целях государственной регистрации в Российской Федерации (далее Порядок) в форме токсикологических исследований, сроки их проведения, перечень представляемых Заявителем

¹ ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора

для проведения исследований документов, перечень проводимых мероприятий, а также примеры оформления и способы выдачи результатов исследований регламентированы приказом Минздрава России от 09.01.2014 № 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (далее – Приказ № 2н) [5].

Для инициации проведения токсикологических исследований Заявителю необходимо обратиться в испытательную лабораторию (ИЛ), аккредитованную национальным органом по аккредитации в национальной системе аккредитации и соответствующую критериям аккредитации [6], а также отвечающую требованиям межгосударственного стандарта ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 [7]. Подтверждением признания Федеральной службой по аккредитации (Росаккредитация) технической компетентности испытательной лаборатории в заявленной области аккредитации являются внесение испытательной лаборатории в реестр Росаккредитации, а также выдача аттестата аккредитации.

В случае отсутствия или временной неспособности выполнения тех или иных исследований в области аккредитации ИЛ, необходимых для проведения оценки соответствия регистрируемого МИ в форме токсикологических исследований, ИЛ вправе заключить договор субподряда на проведение данных исследований с компетентной ИЛ с согласия Заявителя, его письменного уведомления, или Заявитель сам может обратиться в ИЛ для обеспечения проведения токсикологических исследований МИ в полном объеме. [7]

Согласно Приказу № 2н при проведении токсикологических исследований осуществляются:

- а) идентификация медицинского изделия (материала);
- б) классификация медицинского изделия;
- в) определение длительности контакта медицинского изделия с организмом человека;

- г) анализ представленной документации на медицинское изделие;
- д) составление программы токсикологических исследований;
- е) проведение исследований медицинского изделия;
- ж) оформление и выдача (вручение или направление заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении) заявителю заключения по результатам токсикологических исследований медицинского изделия.

Для проведения токсикологических исследований Заявителю необходимо предоставить в ИЛ документы согласно перечню из п. 27 Приказа № 2н:

- а) заявление о проведении токсикологических исследований;
- б) образцы (образец) медицинского изделия или принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека, или материалы, из которых произведены (изготовлены) медицинское изделие и (или) принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека;
- в) сведения о нормативной документации на медицинское изделие;
- г) техническую и эксплуатационную документацию производителя с перечнем национальных (международных) стандартов, требованиям которых соответствует медицинское изделие (при их применении производителем);
- д) сведения о нормативной документации на материалы, из которых произведены (изготовлены) медицинские изделия и (или) принадлежности к медицинскому изделию, указанные в пункте 25 настоящего Порядка;
- е) номер фармакопейной статьи, а при ее отсутствии номер нормативной документации или нормативного документа на фармацевтическую субстанцию или на лекарственный препарат, включенную (ый) в государственный реестр лекарственных средств (в случае применения в составе медицинского изделия лекарственного средства);
- ж) документы, характеризующие состав материалов, из которых произведены

(изготовлены) медицинское изделие и (или) принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека;

з) копии результатов токсикологических испытаний (испытаний на биосовместимость) медицинских изделий, проведенные за пределами Российской Федерации (при наличии).

В случае если оригиналы документов составлены на иностранном языке, они представляются с заверенным переводом на русский язык.

Анализ представленной документации на МИ осуществляется специалистами ИЛ с целью идентификации МИ, классификации его в соответствии с приказом Минздрава России от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий», определения вида и длительности контакта регистрируемого МИ с организмом человека.

В случае, если в результате оценки и анализа представленной документации на МИ выявлены недостатки (требования к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия приведены в приказе Минздрава России от 19.01.2017 № 11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия»), не позволяющие проводить дальнейшие мероприятия по проведению токсикологических исследований, испытательной лабораторией может быть оформлено заключение, которое должно включать в себя замечания по недостаткам представленной документации, а также рекомендации Заявителю по их устранению. Заявителю необходимо устранить выявленные недостатки, представить акт устранения замечаний и пакет исправленной и недостающей документации на МИ, после чего процедура оценки соответствия МИ в форме токсикологических исследований может быть продолжена.

В случае принятия решения о возможности проведения токсикологических исследований ИЛ заключает договор

с Заявителем, в котором оговаривается срок проведения испытаний МИ. Кроме того, если для МИ зарубежного производства Заявителю требуется получение разрешения на ввоз МИ на территорию РФ [10], это также необходимо указать в договоре.

Составление программы токсикологических исследований (далее Программа) представляет собой важный этап проведения исследований. Программа составляется испытательной организацией совместно с Заявителем и утверждается руководителем испытательной лаборатории, проводящей токсикологические исследования [5]. Программу оценки биологического действия изделия разрабатывают, осуществляют и документально оформляют специалисты, способные принимать решения на основе информации о преимуществах и недостатках различных материалов и методов исследований [11].

Программу составляют с учетом назначения изделия, вида контакта с организмом человека, его продолжительности, свойств материалов, из которых оно изготовлено, современных методов исследования, а также информации из литературных источников о применяемых материалах, их рецептурном составе, способах простерилизационной очистки, дезинфекции и стерилизации. Программа исследований МИ должна учитывать требования стандартов и нормативных документов изготовителя [3]. При согласовании программы важно уделить особое внимание выбору нормативных документов, в результате применения которых ИЛ обеспечит подтверждение требований безопасности и характеристик качества МИ, а также убедиться в актуальности действующих стандартов.

Следует отметить, что определение вида контакта с организмом человека и его продолжительности является крайне важной задачей в проведении токсикологических исследований. Согласно ГОСТ ISO 10993-1 [11], МИ можно классифицировать по продолжительности контакта и по виду контакта с организмом человека. Классификация МИ по продолжительности

контакта включает в себя три категории изделий:

- а) изделия кратковременного контакта – однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых в общей сложности составляет менее 24-х часов;
- б) изделия длительного контакта – однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых превышает 24 часа, но составляет не более 30 суток;
- в) изделия постоянного контакта – однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых превышает 30 суток.

Не менее важно классифицировать МИ по виду контакта с организмом человека. Данная классификация включает в себя следующие категории:

- а) изделия, не контактирующие с организмом человека – изделия, у которых отсутствует как прямой, так и опосредованный контакт с организмом;
- б) изделия, контактирующие с поверхностью тела человека – МИ, имеющие контакт с неповрежденной кожей, неповрежденными слизистыми оболочками, а также с поврежденными или подверженными опасности повреждения поверхностями тела;
- в) изделия, присоединяемые извне – МИ, контактирующие с системой кровообращения в одной точке и служащие для входа в кровеносную систему, контактирующие с мягкими тканями, костью и системой «канал-дентин» и контактирующие с системой кровообращения;
- г) имплантируемые изделия – МИ, в основном контактирующие с костью, с мягкими тканями и межтканевой жидкостью, и изделия, контактирующие с кровью.

Проведение токсикологических исследований в соответствии с составленной Программой позволит дать оценку безопасности медицинского изделия. Безопасность МИ – отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании МИ по назначению в условиях, предусмотренных производителем (изготовителем).

В соответствии с ГОСТ Р 52770-2016 [3] оценка безопасности МИ включает в себя проведение санитарно-химических исследований, показателей биологических исследований и микробиологических исследований (исследования на стерильность и на бактериальные эндотоксины), как было упомянуто выше.

Проведение санитарно-химических исследований нацелено на определение санитарно-химических показателей (интегральных и индивидуальных), проявляющихся за счет возможной миграции тех или иных соединений из материалов МИ в модельную среду, а также сравнение результатов с допустимыми значениями. Наименование и допустимые значения некоторых санитарно-химических показателей для МИ с учетом природы материалов приведены в приложении В ГОСТ Р 52770-2016 [3]. Основные положения по выбору образцов и способам приготовления вытяжек (экстрактов) из МИ приведены в ГОСТ ISO 10993-12-2015 [12] и ГОСТ Р 52770-2016 [3].

При проведении исследований и интерпретации результатов оценки биологического действия также необходимо учитывать химический состав материалов, включая условия, а также вид, степень, частоту и продолжительность контакта изделия или его частей с организмом человека. При проведении токсикологических исследований специалисты должны руководствоваться серией стандартов ГОСТ ISO 10993, осуществлять выбор образцов и способы приготовления вытяжек из МИ в соответствии с ГОСТ ISO 10993-12-2015 и ГОСТ Р 52770-2016, аналогично санитарно-химическим исследованиям. Следует отметить, что исследованиям на пирогенность – способность химического агента или другого вещества вызывать лихорадочную ответную реакцию организма – подвергаются только МИ, контактирующие с системой кровообращения в одной точке и служащие для входа в кровеносную систему, контактирующие с циркулирующей кровью, контактирующие с кровью, ее продуктами, кровозаменяющими растворами.

По результатам оценки соответствия МИ в форме токсикологических исследований в ИЛ оформляется заключение по токсикологическим исследованиям, обязательными частями которого являются программа и протокол токсикологических исследований.

Важно отметить, что все образцы, переданные Заявителем на токсикологические исследования, обязательно должны быть промаркированы и иметь одну и ту же партию. Распространенной ошибкой Заявителя является предоставление образцов из разных партий, исследование которых не позволит дать правильную и адекватную оценку качеству и безопасности МИ. Также для нестерильных, но стерилизуемых МИ Заявитель в соответствии с ГОСТ 31214-2016 [4] обязан представлять образцы как нестерильные, так и простерилизованные всеми методами, указанными в технической документации на изделие, в достаточном количестве для проведения исследований.

Результаты токсикологических исследований могут быть распространены на все типоразмеры регистрируемого МИ в случае, если их материалы не отличаются, а отличаются только размеры. В таком случае на исследования представляют, как правило, образцы максимального размера или имеющие наибольший контакт с организмом человека или несколько

различных образцов из линейки, в состав которых входят все материалы, используемые при изготовлении данного МИ.

В соответствии с п. 34 и п. 35 Приказа № 2н результаты токсикологических исследований считаются положительными при применении системного подхода с учетом характеристик всех материалов, из которых произведено (изготовлено) медицинское изделие и (или) принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с организмом человека, и подтверждают безопасность применения медицинского изделия. Результаты токсикологических исследований считаются отрицательными в случае, если представленные образцы (образец) медицинского изделия или принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека, или материалы, из которых произведены (изготовлены) медицинское изделие и (или) принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека, не соответствуют требованиям нормативной документации, технической и эксплуатационной документации производителя, а также в случае, если представленная техническая и эксплуатационная документация производителя не подтверждает безопасность применения медицинского изделия.

ИСТОЧНИКИ

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий».
3. ГОСТ Р 52770-2016 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.
4. ГОСТ 31214-2016 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические исследования, испытания на стерильность и пирогенность.
5. Приказ Минздрава России от 09.01.2014 № 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий».
6. Федеральный закон от 28.12.2013 № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».
7. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.
8. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий».
9. Приказ Минздрава России от 19.01.2017 № 11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия».
10. Приказ Минздрава России от 15.06.2012 № 7н «Об утверждении Порядка ввоза на территорию Российской Федерации медицинских изделий в целях государственной регистрации».
11. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.
12. ГОСТ ISO 10993-12-2015 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы.