

Н. М. Перова

ИСПЫТАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ – ВАЖНЫЙ И ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые слова: медицинские изделия, безопасность, испытания.

В ряде законодательных актов Российской Федерации (Конституция Российской Федерации; ФЗ № 5487-1 от 22.07.1993 г. «О техническом регулировании»; № 184-ФЗ; от 27.12.2002 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»; Административный регламент, утверждённый Приказом МЗСР от 30.10.2006. № 735, определяющий процедуру регистрации МИ, Приказ МЗ № 1353н от 21.12.2012г «Об утверждении Порядка организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий»; Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий» большое внимание уделяется вопросам защиты жизни и здоровья граждан, при организации обращения продукции, в том числе и медицинских изделий. В свете этого положения оценка биологического действия материалов и МИ является основополагающим фактором при решении вопроса о возможном их применении в медицинской практике.

Keywords: medical devices, safety, testing.

A number of legislative acts or regulatory documents in the area of health protection of the Russian Federation as the Constitution of the Russian Federation Federal Law № 5487-1 dated 22.07.1993 "Technical Regulation"; № 184- FL of 27.12.2002 "Federal Law On Fundamentals of Protection of Public Health in the Russian Federation", of Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation Order No 735, dated 30 October 2006 of Administrative regulation of the Federal service for supervision in the sphere of health and social development of performance of the state duty of registration of medical products, medical devices", the act of Russian Ministry for Healthcare Order # 1353n dated 21.12.2012, "On approving the organization and conduct of expert appraisals on the quality, efficacy and safety of medical goods" pay a great attention to health protection in the registration of medical products, medical devices. According to this position the Biological evaluation of medical products, medical devices is a fundamental factor in the decision their possibility using in medicine.

Первые публикации о применении в медицине искусственных материалов и изделий из них относятся к 40-м годам прошлого столетия. И уже тогда итоги применения пластмасс и резин в медицине составляли существенный архив данных об их вредном воздействии на организм человека. Появились даже такие термины, как поливинилпирролидоновые, поливинилхлоридные болезни и соответствующая рубрика в справочно-библиографической литературе «Нежелательные реакции на полимеры».

Вполне обоснованно можно утверждать, что нет или чрезвычайно мало полимеров, которые не были бы скомпрометированы в плане стабильности и инертности.

Характер взаимодействия двух систем «полимер-живой организм» непредсказуем и весьма разнообразен: от прямого цитотоксического действия при непосредственном контакте с тканями и клетками до избирательной «тропности» к высокодифференцированным клеточным системам организма. Большую опасность для здоровья могут представлять иммунологические реакции на сам полимер, на комплекс макромолекул с белками, аутоиммунные процессы, запускаемые денатурацией белков на поверхности имплантата и капсулированием.

Биологическая активность полимеров обусловлена способностью реагировать с клеточными мембранами, белками плазмы, воздействовать на ткани электрическими зарядами, ионными связями. Разнообразные физико-химические особенности материалов и стереоструктуры поверхностей могут

быть причиной нарушения гемодинамики со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Таким образом, необходимость проведения токсикологических исследований медицинских изделий обусловлена целым рядом факторов: токсическими свойствами синтетических и природных материалов, металлов и сплавов, которые определяются химической природой, степенью чистоты, стандартностью, свойствами сырья, технологией изготовления материалов и изделий из них, способами и режимами дезинфекции, стерилизации, условиями хранения. Токсическими свойствами могут обладать также и сами макромолекулы синтетических полимеров. Потенциальная опасность материалов и изделий, помимо природных токсических свойств химических соединений, применяемых в процессе их изготовления, определяется также их способностью мигрировать в окружающую среду, т.е. деградировать при тех или иных условиях контакта с окружающей средой, т.е. с организмом человека.

Итак, биологическая активность полимерных материалов, металлов, сплавов и других материалов и высокая индивидуальная чувствительность человека к воздействиям чужеродных химических агентов служат основанием для их токсикологической оценки.

Для большой группы медицинских изделий (имплантаты, устройства для инъекций, вливаний, переливаний, гемосорбенты, диализаторы, оксигенаторы, шовные и перевязочные материалы и т.п.) особое значение приобретает обеспечение их

стерильности и апиrogenности, т.е. биологической безопасности.

Негативный опыт применения в практической медицине полимеров и резин был накоплен и в нашей стране и в целях более строгого контроля за использованием полимерных медицинских изделий в 1967 году Приказом МЗ СССР № 733 от 23 сентября на ВНИИ медицинских полимеров была возложена задача по проведению работ по токсикологической оценке полимеров, включая и выдачу заключений на возможность их применения для клинической практики. Институту также было поручено подготавливать перечень полимерных материалов, разрешённых для применения в практической медицине с указанием возможных областей применения.

Таким образом, было создано новое направление в профилактической токсикологии – токсикология материалов и изделий медицинского назначения, направленная на обеспечение безопасности их применения.

Развитие нормативной базы в этой области в России получило своё начало значительно раньше, чем оформилось как направление в рамках международной организации по стандартизации ИСО. Практически с нуля нами были разработаны методики и методы оценки МИ. В основу был положен принцип разделения МИ на группы по степени и времени контакта и максимального приближения эксперимента к условиям реального использования изделия. Принцип классификации МИ по характеру и времени контакта с организмом (таблица). Когда у нас появилась возможность общаться с иностранными специалистами, занимающимися исследованием МИ, то мы с удовлетворением отметили, что принципиальные позиции в подходах к оценке безопасности МИ у нас и за рубежом практически схожи.

В 1982 г. в институте были разработаны и утверждены МЗ СССР «Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения». В 1987 г. «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», которые, надо отметить, и сегодня служат практическими пособиями для специалистов, работающих в этой сфере.

В рамках же международной стандартизации только в 1992 году был опубликован первый стандарт серии 10993-Часть 1 «Руководство по выбору тестов».

Далее в институте были разработаны:

-ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность».

- ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний».

Документ содержит [1, 2] исчерпывающую информацию по вопросам проведения санитарно-

химических и токсикологических испытаний практически всего спектра медицинских изделий: выбор модельной среды, условия приготовления вытяжек, методы и методики санитарно-химических и токсикологических испытаний и критерии их оценки. Сравнительные санитарно-химические испытания при отработке оптимальных модельных сред при исследовании МИ различного назначения показали, что дистиллированная вода является наиболее агрессивным и к тому же доступным экстрагентом для полимеров, чем слюна, слёзная жидкость и другие имитаторы биологических жидкостей. Для медицинских изделий из металлов, сплавов оптимальной модельной средой может служить физиологический раствор.

Токсикологические исследования включают в себя комплекс санитарно-химических и токсикологических испытаний, а также испытаний на стерильность и пирогенность:

Первый этап - санитарно-химические испытания, где с помощью интегральных и специфических методов анализа вытяжки из исследуемого образца оценивается химическая стабильность материала, свойства мигрирующих из него в модельную среду ингредиентов, что дает представление о природе мигрирующих из изделий химических соединений и их потенциальной опасности;

Второй этап собственно токсикологические исследования – эксперимент на лабораторных животных, максимально приближенный к реальным условиям клинического применения изучаемого материала, с целью получения данных об ответной реакции организма животных на воздействие чужеродного агента; тесты «ин витро» на культурах клеток; сюда же входят испытания, устанавливающие стерильность и апиrogenность материала [3-5].

Важные направления исследований – изучение отдалённых последствий контакта полимерного материала с организмом: эмбриотропное, тератогенное, мутагенное, канцерогенное.

Практически значимым направлением проводимых в нашей стране исследований полимеров является их гигиеническая стандартизация - выбор из ряда композиций оптимального с точки зрения безопасности, с чётким обозначением рецептурного состава полимера. Цель стандартизации – строго регламентировать не только состав полимерного материала, но и сферу его применения. Так, были созданы специальные медицинские марки целого ряда полимеров: ПП, ПЭ, ПВХ и др.

В институте совместно с Онкоцентром им. Блохина проводились длительные исследования канцерогенных свойств никеля и его сплавов. В результате был разработан сплав, где жёстко регламентируется соотношение никеля и титана. Было экспериментально определено допустимое значение миграции никеля из никельсодержащих металлов.

Работами сотрудников института было также показано, что имеется закономерность между биологической активностью полимера не только с его молекулярной массой, но и конфигурацией макромолекулы, наличием активных групп. Причём эта зависимость не является общей для полимеров любого строения.

В настоящее время практически нет области клинической медицины, где бы ни использовались специально разработанные под конкретные задачи медицинские изделия. Так, перечень перевязочных материалов существенно пополнился изделиями с заранее заданными целенаправленными функциональными свойствами (гемостатики, бактерициды, онкопротекторы и т.д.). Эндопротезы (сосудов, суставов) совершенствуются за счёт модификации поверхностей с целью придания им высоких биомеханических свойств, лучшей совместимости с тканями организма. Небезуспешно развивается направление по созданию МИ на основе biomaterialов. Понятно, что применение медицинских изделий высокой функциональности требует более углублённого исследования их состава и механизмов взаимодействия с организмом пациента, поэтому токсикологические исследования являются важным и неотъемлемым компонентом в системе обеспечения безопасности их применения.

При этом для получения реального представления о взаимодействии системы «организм – медицинское изделие» токсикологические исследования должны проводиться в условиях, максимально приближенных к практическому применению изделий в клинической практике.

Особенно актуально соблюдение этого принципа при изучении МИ длительного или постоянного пребывания в организме.

В результате комплексных многолетних исследований во ВНИИИМТ разработана методология токсикологических исследований, классификация изделий, методы испытаний и критерии оценки различных категорий изделий, система контроля материалов и изделий медицинского назначения. Испытания проводятся по методическим программам, включающим широкий набор санитарно - химических, токсикологических показателей, показателей стерильности и пирогенности для различных по назначению групп медицинских изделий. Эти программы, разработанные с целью унификации методов и критериев оценки санитарно-химических и биологических показателей вошли в соответствующие нормативно-технические документы и находятся на уровне международных требований.

Специалисты института оказывают практическую помощь разработчикам и изготовителям МИ начиная с подбора материалов, упаковки, способов и режимов стерилизации, разработки методик контроля входного сырья и готовой продукции. Токсикологические исследования, проводимые во ВНИИИМТ, свидетельствуют о том, что далеко не всегда, предлагаемые нашей и зарубежной промышленностью медицинские изделия, отвечают этим требованиям. В ряде случаев миграция из материалов, используемых для изготовления

изделий, мономеров, например, метилметакрилата, акриловой и метакриловой кислот из полиакрилатов, стирола из полистирола, фенола и формальдегида из фенолформальдегидных смол, составляющих полимерных композиций, например, фталатов из изделий на основе поливинилхлорида, тиурама, каптакса, агидола из резин; никеля, титана, меди из сплавов на их основе, стерилизующих агентов (окиси этилена, формальдегида) превышает безопасные уровни. Для соединения отдельных узлов медицинских изделий используются клеи на основе циклогексана и тетрагидрофурана. Остаточные количества указанных растворителей могут быть в количествах, превышающих допустимые. В этих случаях нами даются рекомендации по корректировке технологии изготовления изделий, например, автоматизированного дозированного нанесения клеящих компонентов.

Важной составляющей токсикологических исследований является знание отечественных и зарубежных материалов, а также технологий их переработки. Это особенно актуально при исследованиях зарубежных изделий, информация о которых или неполная или отсутствует.

В этих случаях многолетний опыт, накопленный во ВНИИИМТ по оценке большого ассортимента материалов, знание технологий изготовления из них изделий, позволяет с большой степенью вероятности гарантировать безопасность их применения или, что случается реже, не рекомендовать к использованию в клинической практике. На значительном массиве данных разработан и успешно реализуется принцип трёхуровневого контроля качества изделия. Первый этап - всестороннее исследование, в том числе и сбор литературных данных, всех составляющих ингредиентов полимерной композиции на этапе разработки. Второй этап- изучение образцов МИ в процессе создания опытных и макетных изделий, где имеется возможность корректировки состава композиции, и её стандартизации. Третий этап- оценка серийно выпускаемой продукции.

Весь комплекс мероприятий, реализуемых в процессе токсикологических исследований медицинских изделий, направлен на выявление токсичных изделий как отечественного, так и зарубежного производства, не пригодных для реализации на Российском рынке.

Однако, токсикология полимеров как профилактическое направление медицины призвана решать не только вопросы доклинического исследования уже созданных МИ, а ориентироваться на развитие и совершенствование как санитарно-химических, так и токсикологических методов оценки безопасности вновь разрабатываемых материалов для применения в медицине.

В институте планомерно ведётся освоение аналитических физико-химических методик идентификации и определения концентраций различных химических соединений, мигрирующих из медицинских изделий, что позволит определять

низкие концентрации потенциально опасных химических веществ на всех этапах разработки и промышленного выпуска медицинских изделий.

Поскольку ГОСТ ы позволяют обеспечить только системный подход к исследованию биологического действия МИ и не содержат безусловно закреплённых единообразных методов исследований за группами однородных МИ в соответствии с принятой классификацией их по виду контакта с организмом человека необходима разработка методик исследования конкретных МИ с целью получения адекватных и сопоставимых результатов. Особенно это касается массово и постоянно применяемых МИ. В этом смысле показателен пример с перчатками.

Отсутствие единой, утверждённой методики оценки латексных перчаток приводит к тому, что различные испытательные структуры используют при испытании этих изделий пестрый спектр тестов, получая при этом несопоставимые результаты на одно и то же изделие.

В институте проводится накопление и систематизации результатов испытаний этих изделий с целью разработки отечественного нормативного документа, что позволит адекватно и сопоставимо оценивать МИ из латекса различными

исследователями. Уже сегодня имеются перчатки, изготовленные по скорректированным технологиям, и отвечающие требованиям НД.

Литература

1. ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний».
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30.10.2006 № 735 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по регистрации изделий медицинского назначения» (зарегистрировано в Минюсте РФ 30.11.2006 №8542)
3. Документы, требуемые для проведения технических испытаний медицинских изделий. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1165829953.91588-11931>.
4. М.А. Ибрагимов, Вестник Казанского технологического университета, 9, 119 – 126 (2012).
5. А. Г. Лиакумович, А. П. Рахматуллина, М. А. Ибрагимов, Н. В. Галкина, Д. Г. Милославский, Вестник Казанского технологического университета, 20, 148 – 154 (2012).

© Н. М. Перова – к.м.н., нач. отдела токсикологических исследований материалов и медицинских изделий, руководитель ИЛ ФГБУ ВНИИИМТ РосЗДРАВНАДЗОР (г. Москва), vniiimt34@mail.ru.