



ФГБУ «ВНИИИМТ» РОСЗДРАВНАДЗОРА

## **Подготовка к проведению токсикологических исследований медицинских изделий**

Новикова Маргарита Александровна,  
Начальник отдела токсикологических испытаний и  
исследований материалов и медицинских изделий, к. х. н.

# ПРАВОВАЯ ОСНОВА ПРОВЕДЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЦЕЛЯХ РЕГИСТРАЦИИ



Поскольку на территории Российской Федерации разрешается обращение медицинских изделий, зарегистрированных в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, уполномоченным им федеральным органом исполнительной власти (Статья 38 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. 323-ФЗ ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ), то в целях государственной регистрации медицинских изделий в порядке, установленном этим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, проводятся оценка соответствия в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний и экспертиза качества, эффективности и безопасности медицинских изделий (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 января 2014 г. № 2н ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ СООТВЕТСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В ФОРМЕ ТЕХНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В ЦЕЛЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ)

## ЦЕЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Токсикологические исследования медицинского изделия проводятся для оценки биологического действия медицинского изделия на организм человека.**

**Токсикологические исследования включают в себя проверку следующих показателей:**

- **санитарно-химические (включая физико-химические)**
- **биологических в условиях *in vitro* и *in vivo***

# ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ



- \* заявление о проведении токсикологических исследований;
- \* образцы медицинского изделия или принадлежности, к медицинскому изделию, контактирующие с организмом человека, или материалы, из которых произведены медицинское изделие и принадлежности к медицинскому изделию и имеющие контакт с организмом человека;
- \* сведения о нормативной документации на медицинское изделие (перечень стандартов, требованиям которых соответствует медицинское изделие (при их применении производителем));
- \* техническую и эксплуатационную документацию производителя на медицинское изделие;
- \* номер регистрационного удостоверения на фармацевтическую субстанцию или на лекарственный препарат, включенные в государственный реестр лекарственных средств (в случае применения в составе медицинского изделия лекарственного средства), документ, удостоверяющий качество лекарственного средства.
- \* документы, характеризующие состав материалов, из которых произведено медицинское изделие и принадлежности к нему (сертификат качества, паспорт качества, паспорт безопасности и др.);
- \* 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.

## МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ, В ОТНОШЕНИИ КОТОРЫХ ПРОВОДЯТСЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Согласно приказу 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» токсикологические исследования медицинского изделия проводятся в отношении изделия, контактирующего с организмом человека при использовании его в соответствии с назначением, предусмотренным документацией производителя:

- \* медицинское изделие и (или) принадлежности к медицинскому изделию, контактирующие с поверхностью тела человека;
- \* медицинское изделие, временно вводимое в организм человека извне;
- \* медицинское изделие, имплантируемое в организм человека;
- \* медицинское изделие, имеющее опосредованный контакт с организмом человека.

## **ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСУЩЕСТВЛЯЮТСЯ:**

- \* идентификация медицинского изделия (материала);**
- \* классификация медицинского изделия по виду контакта с организмом человека;**
- \* Классификация медицинского изделия по длительности контакта с организмом человека;**
- \* анализ представленной документации на медицинское изделие, оценка достаточности информации для составления программы токсикологических исследований;**
- \* составление программы токсикологических исследований и согласование ее с Заявителем;**
- \* проведение исследований медицинского изделия;**
- \* оформление и выдача (вручение или направление заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении) заявителю заключения по результатам токсикологических исследований медицинского изделия.**

**Медицинские изделия по виду контакта с организмом человека подразделяют на несколько групп.**

**Изделия, контактирующие непосредственно или опосредованно:**

- \* с внутренней средой организма
- \* с кровью и лимфой
- \* с раневой поверхностью
- \* со слизистыми оболочками
- \* с кожей

**Медицинские изделия в зависимости от длительности контакта с организмом человека подразделяют на:**

- \* изделия, постоянно (пожизненно, т.е. более 30 суток) или длительно (более суток) контактирующие с организмом
- \* изделия, кратковременно контактирующие с организмом человека (до суток).



# Блок-схема процедуры токсикологического исследования

ГОСТ 31214-2016, стандарты серии ГОСТ ISO 10993, ГОСТ Р 52770-2016, техническая и эксплуатационная документация МИ и др.

Составление программы

Отбор образцов

Санитарно-химические исследования:

- Интегральные показатели
- Спектрофотометрия
- ВЭЖХ
- ГЖХ
- ААС

Токсикологические исследования:

1. Эксперименты на животных с применением методов:
  - физиологических
  - гематологических
  - биохимических
  - патоморфологических
  - иммунологических
2. *in vitro* исследования

Микробиологические исследования:

- Определение стерильности МИ
- Определение контаминации

Протоколы токсикологических исследований медицинского изделия

Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия



## ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, НА СООТВЕТСТВИЕ КОТОРЫМ ПРОВОДЯТСЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 января 2014 г. № 2н ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ СООТВЕТСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В ФОРМЕ ТЕХНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В ЦЕЛЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ.
2. ГОСТ 31214-2016 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность.
3. ГОСТ Р 52770–2016 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.
4. Стандарты серии ГОСТ ISO 10993.

## СОДЕРЖАНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ



Техническая, эксплуатационная документация,  
справка об изделии (пояснительная записка) и т.д.



- назначение медицинского изделия с указанием сферы применения (в том числе и принадлежностей);
- вид контакта медицинского изделия с организмом человека, длительность контакта и кратность применения (если изделие сложное, вид контакта должен быть указан для каждой детали, узла и для принадлежностей);
- материалы, из которых изготовлено медицинское изделие и принадлежности (для сложных изделий указывают материалы для деталей, узлов и других составляющих), с указанием марок (отдельно следует указать части изделия и материалы, имеющие контакт с организмом человека);
- информация о стерильности/нестерильности, способе стерилизации медицинского изделия и принадлежностей к нему в соответствии с технической документацией, а также информация о способе стерилизации медицинских изделий, поставляемых в нестерильном виде, но применяемых стерильными.

- \* Программа токсикологических исследований составляется испытательной организацией совместно с заявителем и утверждается руководителем испытательной организации, проводящей токсикологические исследования (Приказ Минздрава №2н)
- \* Программу испытаний медицинских изделий (материалов) составляют специалисты, проводящие Исследования; программа определяется видом и длительностью контакта изделия с организмом человека, химической природой материалов, технологией изготовления, способом стерилизации изделия. Программа является неотъемлемой частью Заключения и оформляется в виде приложения (ГОСТ 31214-2016)

# ПРОГРАММА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Программа токсикологических исследований

Санитарно-химические исследования

Токсикологические исследования  
(в зависимости от назначения МИ,  
вида и длительности контакта с  
организмом человека)

Физико-химические исследования  
(в зависимости от материалов МИ и способа  
стерилизации)

Интегральные показатели

Токсикологические исследования:  
Испытания на пирогенность, а также  
эксперименты на животных с применением  
методов:

- физиологических
- гематологических
- биохимических
- патоморфологических
- иммунологических
- исследования *in vitro*

Микробиологические исследования:

- Определение стерильности МИ
- Определение контаминации

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:  
1 ЭТАП – САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**



- \* Санитарно-химические исследования позволяют отбраковывать непригодную к применению в клинической практике продукцию.**
- \* Результаты испытаний этого этапа могут быть основанием для прекращения дальнейших исследований изделия или позволят осуществить коррекцию в подборе материалов и технологического процесса получения МИ, отвечающего требованиям безопасности.**

## 2 ЭТАП – ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**2-ОЙ ЭТАП ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ  
МЕД. ИЗДЕЛИЙ - СОБСТВЕННО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ - ВКЛЮЧАЮТ:**

**ИСПЫТАНИЯ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ  
И АПИРОГЕННОСТЬ  
ИССЛЕДУЕМОГО МИ**

**ЭКСПЕРИМЕНТ НА ЛАБОРАТОРНЫХ  
ЖИВОТНЫХ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЕ  
ДАННЫХ ОБ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ  
ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ НА  
ВОЗДЕЙСТВИЕ ЧУЖЕРОДНОГО АГЕНТА**

**ТЕСТЫ IN VITRO  
НА КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК**

**В ходе токсикологических исследований определяют:**

- \* соответствие медицинского изделия требованиям применимых национальных (международных) стандартов, нормативной документации, технической и эксплуатационной документации производителя;
- \* соответствие документации требованиям применимых национальных (международных) стандартов и нормативной документации на медицинское изделие;
- \* полноту и объективность установленных технической и эксплуатационной документацией производителя характеристик, подлежащих контролю при токсикологических исследованиях медицинского изделия;
- \* безопасность применения медицинского изделия.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



По результатам токсикологических исследований медицинского изделия оформляется заключение, форма которого приведена в приложении № 3 к Приказу Минздрава России от 09.01.2014 № 2н.

К заключению прилагаются:

- программа токсикологических исследований медицинского изделия, согласованная с Заявителем.
- протокол токсикологических исследований медицинского изделия;

Данные документы входят в состав Заключения как Приложения и являются его неотъемлемой частью.

## ЗАМЕЧАНИЯ К ЗАКЛЮЧЕНИЯМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



- Наименование МИ, заявленное к регистрации, не соответствует наименованию, указанному в токсикологическом заключении.
- Не указано назначение МИ, вид и длительность контакта с организмом человека.
- Исследованы не все принадлежности, варианты исполнения, варианты стерилизации МИ и/или принадлежностей.
- Не указан способ стерилизации.
- Материалы МИ, приведенные в заключении, не совпадают с материалами, приведенными в ТД производителя.
- Данные исследований для МИ, стерилизованных ОЭ, приведены не в соответствии с действующей нормативной документацией.
- Неверно указано допустимое значение показателя.
- Не проведены исследования изделий, выпускаемых нестерильными, но подлежащих стерилизации перед применением, прошедших процедуру стерилизации (ГОСТ 31214-2016).
- Приведены ссылки на недействующие НД.
- Объединение в группу образцов, имеющих различный состав материалов и назначение.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

**[WWW.VNIIIMT.ORG](http://WWW.VNIIIMT.ORG)**