

**Institutul Național de Cercetare Dezvoltare
pentru Fizică și Inginerie Nucleară
Horia Hulubei**

Strada Reactorului nr.30, București-Măgurele, Ilfov, CP MG-6, cod poștal 077125

www.ifin.ro



CENTRUL DE IRADIERI TEHNOLOGICE

tel. 021-4042320 fax 021-4575331 e-mail: irasm@ifin.nipne.ro

Nr. 4-GM / 28.12.2017

**Oferta integrata GammaPlus
de servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III**

Departamentul IRASM din IFIN-HH ofera servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III. Oferta se adreseaza producatorilor care dezvoltă produse noi/imbunatatite in scopul furnizarii rezultatelor necesare pentru obtinerea marcajului CE pentru dispozitive medicale sterile (clasa III).

Pentru a veni in sprijinul producatorilor din Romania care doresc sa dezvolte produse noi sau imbunatatite de tipul *dispozitive medicale de unica folosinta*, departamentul IRASM din IFIN-HH deruleaza proiectul **GammaPlus** (2016-2021) finantat prin **Programul Operațional Competitivitate 2014-2020**, Axa Prioritară 1 – Cercetare, Dezvoltare Tehnologică și Inovare (CDI) în Sprijinul Competitivității Economice și Dezvoltării Afacerilor, Acțiunea 1.2.3 “Parteneriate pentru Transfer de Cunoștințe”.

In cadrul proiectului GammaPlus, producatorii de dispozitive medicale din Romania pot solicita asistenta financiara nerambursabila (**Ajutor de Stat** si/sau de **Minimis**). Detalii privind conditiile de accesare a asistentei financiare in cadrul proiectului **GammaPlus**, inclusiv “Criteriile de selectie a propunerilor pentru incheierea de contracte subsidiare” (accesul întreprinderilor la facilități, instalații, echipamente, activități de transfer de abilități/ competențe CD și de sprijinire a inovării, CD în colaborare efectivă) se gasesc la <http://gammaplus.nipne.ro>.

Oferta integrata de servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III include:

Denumire serviciu	Descriere si cerinte	Rezultat
1. Studii pentru stabilirea dozei de sterilizare prin iradiere	Stabilirea dozei de sterilizare prin iradiere se face conform SR EN ISO 11137-2. In functie de caracteristicile produsului si de nivelul productiei (analiza tehnico-economica) se selecteaza: Metoda 1, Metoda 2 sau metoda VDmax. O descriere generala a studiilor de stabilirea dozei de sterilizare prin iradiere este inclusa in anexa 1 la aceasta oferta.	<i>Raport de cercetare industriala</i> – selectarea metodei de validare, caracterizare microbiologica. <i>Rapoarte de dezvoltare experimentală:</i> determinarea numarului total de germeni aerobi prin metoda preluării prin spalare iradierea probelor la doza de verificare, testarea sterilitatii pentru verificarea SAL, analiza rezultatelor si elaborarea raportului
2. Studii de analiza flux de fabricatie a produsului	Analiza fluxului de fabricatie se face prin controlul mediului de productie (monitorizarea calitatii aerului si a suprafetelor). O descriere generala a studiilor de analiza flux de fabricatie este inclusa in anexa 2 la aceasta oferta.	<i>Raport de cercetare industriala</i> - analiza fluxului de fabricatie produsului. <i>Rapoarte de cercetare experimentală:</i> controlul aerului, controlul suprafetelor din zonele de productie.

3. Studii de biocompatibilitate pentru dispozitive medicale implantabile	Citotoxicitatea se determina in acord cu ISO 10993-5 (difuzie in agar sau prin testul elutiei). Efectele locale dupa implantare sunt evaluate in vivo conform ISO 10993-6 (efectelor locale dupa implantarea osoasa, pe specii de animale mici). Testarea iritabilitatii/sensibilizarii (ISO 10993-10) include: testul primar de iritare a pielii (iepuri) si testul de maximizare pe porcusori de guinea (GPMT). O descriere generala a studiilor de testare a biocompatibilitatii este inclusa in anexa 3 la aceasta oferta.	<i>Raport de cercetare industriala</i> – identificarea si stabilirea relevantei testele de biocompatibilitate. <i>Rapoarte de dezvoltare experimentală</i> : citotoxicitate, efecte locale dupa implantare, iritabilitate/sensibilizare.
--	--	--

Studiile din Oferta integrata GammaPlus de servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III pot face obiectul unor contracte subsidiare de servicii CDI comandate de intreprindere (transfer de abilități/ competențe CD și de sprijinire a inovării) sau pot fi incluse in contracte de cercetare-dezvoltare in colaborare efectiva cu intreprinderea.

Termenul de realizare a lucrarilor se stabileste in functie de complexitatea studiilor, agreeat de beneficiar, si poate fi de la 1 luna (analiza fluxului de fabricatie produsului) si pana la 2 ani, intreg spectru de studii propuse.

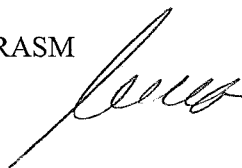
Pretul total se stabileste in functie de programul de complexitatea studiilor iar termenul de plata este de 5 zile de la data facturarii pentru zona BUCURESTI-ILFOV si de 7 zile de la data facturarii pentru alte zone.

Datele de identificare ale IFIN-HH sunt:

INSTITUTUL NATIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU FIZICA SI
INGINERIE NUCLEARA "Horia Hulubei"
Strada Reactorului nr. 30, Magurele, Ilfov, 077125, CP MG-6
Departamentul IRASM, Telefon: 021 404 23 20 Fax: 021 4575331
Nr. Registrul Comertului: J23 / 1945 / 24.09.2002
Cod fiscal: R 332124
Cont: RO35BPOS70903296299ROL08, BANC POST AG. MAGURELE

Va rugam sa ne propunerea de colaborare specificand datele fiscale ale intreprinderii dvs.

Cu stima,
Sef departament IRASM
Valentin Moise



Studii pentru stabilirea dozei de sterilizare prin iradiere

Stabilirea dozei de sterilizare prin iradiere se face conform SR EN ISO 11137-2. Conform acestui standard se pot aplica mai multe metode de lucru functie de necesitatile producatorului.

1. **Metoda 1** este metoda de stabilire a dozei de sterilizare prin folosirea informatiilor de incarcatura microbiana. Aceasta metoda de stabilire a dozei de sterilizare depinde de verificarea experimentală ca rezistența la radiații a incarcaturii microbiene a produsului este mai mica sau egala decat rezistența unei populatii microbiene avand o distributie standard a rezistentei la radiații. Metoda 1 se poate aplica atat pe loturi unice cat si pe loturi multiple de productie.

2.

Activitati oferate in cadrul Metodei 1:

- 1.1 Evaluarea produsului si stabilirea protocolului de validare a sterilizarii
- 1.2 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de incarcatura microbiana
- 1.3 Iradierea probelor pentru validarea testului de sterilitate
- 1.4 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de sterilitate
- 1.5 Testarea eficientei preluarii prin spalare a incarcaturii microbiene
- 1.6 Determinarea numarului total de germeni aerobi prin metoda preluarii prin spalare
- 1.7 Determinarea dozei de verificare
- 1.8 Iradierea probelor la doza de verificare
- 1.9 Testarea sterilitatii pentru verificarea SAL
- 1.10 Analiza rezultatelor si elaborarea raportului

2. **Metoda 2** este metoda de stabilire a dozei de sterilizare prin folosirea informatiilor de fractie pozitiva din iradierea la doze incrementale pentru determinarea unui factor de extrapolare. Aceasta metoda de stabilire a dozei de sterilizare tine cont de rezistența la radiații a

microorganismelor care apar in produs. Metoda foloseste rezultatele testelor de sterilitate efectuate pe produse expuse la doze incrementale pentru estimarea dozei la care cel mult unul din 100 de produse poate fi nesteril. Microorganismele supravietuitoare expunerii la o astfel de doza au o valoare D_{10} mai omogena decat cea a incarcaturii microbiene initiale. Din experimentele de doza incrementala se estimeaza valoarea D_{10} si se foloseste pentru extrapolarea la SAL. Metoda 2 se poate aplica numai pe loturi multiple de productie.

Activitati oferite in cadrul Metodei 2:

- 2.1 Evaluarea produsului si stabilirea protocolului de validare a sterilizarii
- 2.2 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de incarcatura microbiana
- 2.3 Iradierea probelor pentru validarea testului de sterilitate
- 2.4 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de sterilitate
- 2.5 Testarea eficientei preluarii prin spalare a incarcaturii microbiene
- 2.6 Determinarea numarului total de germeni aerobi prin metoda preluarii prin spalare
- 2.7 Iradierea probelor pentru stabilirea dozei de verificare
- 2.8 Testarea sterilitatii pentru stabilirea dozei de verificare
- 2.9 Determinarea dozei de verificare
- 2.10 Iradierea probelor la doza de verificare
- 2.11 Testarea sterilitatii pentru verificarea SAL
- 2.12 Analiza rezultatelor si elaborarea raportului

3. **Metoda VDmax** este metoda de substantiere a dozelor de 25 kGy sau 15 kGy ca doze de sterilizare. Aceasta metoda de substantiere a unei doze de sterilizare prestabilite este similara cu stabilirea dozei din Metoda 1. Aceasta metoda verifica faptul ca incarcatura microbiana a produsului este mai putin rezistenta la radiatii decat o rezistenta maxima a unei populatii microbiene care duce la un SAL de 10^{-6} pentru doza de iradiere selectata (25 kGy sau 15 kGy). Metoda VDmax se poate aplica atat pe loturi unice cat si pe loturi multiple de productie.

Activitati oferite in cadrul Metodei VDmax:

- 3.1 Evaluarea produsului si stabilirea protocolului de validare a sterilizarii
- 3.2 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de incarcatura microbiana
- 3.3 Iradierea probelor pentru validarea testului de sterilitate

- 3.4 Testarea proprietatilor bacteriostatice / fungistatice ale produsului pentru validarea testului de sterilitate
- 3.5 Testarea eficientei preluarii prin spalare a incarcaturii microbiene
- 3.6 Determinarea numarului total de germeni aerobi prin metoda preluarii prin spalare
- 3.7 Determinarea dozei de verificare
- 3.8 Iradierea probelor la doza de verificare
- 3.9 Testarea sterilitatii pentru verificarea SAL
- 3.10 Analiza rezultatelor si elaborarea raportului

4. **Auditul dozei de sterilizare** trebuie efectuat periodic pentru a confirma continuitatea efectivitatii dozei de sterilizare. In conjunctie cu auditurile dozei de sterilizare trebuie efectuate controale ale mediului si productie, precum si detrmnari de incarcatura microbiana.

Activitati ofertate in cadrul Auditului dozei de sterilizare:

- 4.1 Determinarea numarului total de germeni aerobi prin metoda preluarii prin spalare
- 4.2 Iradierea probelor la doza de verificare
- 4.3 Testarea sterilitatii pentru verificarea SAL
- 4.4 Analiza rezultatelor si elaborarea raportului

Responsabil studii de validare

Dr. Mihalis Cutrubinis

mcutrubinis@nipne.ro



Sef Laborator Microbiologie IRASM

Biol. Laura Trandafir

laura.trandafir@nipne.ro



Anexa nr. 2 la Oferta 4-GM/28.12.2016 - Oferta integrata GammaPlus de servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III

Analiza fluxului de fabricatie pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III

Pentru analiza fluxului de productie, se recomanda controlul factorilor care ar putea afecta negativ calitatea mediului de productie. Controlul mediului de productie presupune monitorizarea calitatii aerului si a suprafetelor.

1. Controlul aerului se face prin:

1.1 Expunerea unor placi de sedimentare un timp definit, numararea coloniilor si raportarea numarului pe unitatea de timp;

1.2 Prelevarea activa cu un dispozitiv special de prelevare a aerului, a unui anumit volum de aer si raportarea pe unitatea de volum.

Standardele stabilesc limite maxim admise de contaminare, in functie de gradul de curatenie a spatiului monitorizat (clasa A, B, C sau D).

2. Controlul suprafetelor din zonele de productie se face prin 2 metode complementare:

2.1 Metoda placutelor de contact. Rezultatul se exprima ca numar de colonii per placuta (55 mm diametru);

2.2 Metoda swab-ului care se aplica pentru suprafete neregulate sau pentru spatii greu accesibile (ex. tubulaturi). Rezultatul se raporteaza ca numar de colonii per 25cm².

Si pentru controlul suprafetelor sunt stabilite limite maxime de contaminare in functie de clasa de curatenie a spatiului monitorizat.

Atat in cazul aerului cat si in cazul suprafetelor este importanta stabilirea punctelor de monitorizare. Astfel, se va urmari ca prelevarea sa se faca in zonele cu risc maxim de contaminare (ex. trafic intens, suprafete de lucru).

Programul de studiu se stabileste in functie de clasa dispozitivului medical, de utilizarea intentionata a acestuia si de alte cerinte ale producatorului. Testele sunt efectuate dupa metode standardizate international (EN ISO) si, dupa caz, acreditate conform standardului SR EN ISO 17025. Termenul de realizare a lucrarilor se stabileste in functie de complexitatea programului de studiu.

Sef Laborator Microbiologie IRASM

Biol. Laura Trandafir

laura.trandafir@nipne.ro



Anexa nr. 3 la Oferta 4-GM/28.12.2016 - Oferta integrata GammaPlus de servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale din clasa III

Oferta de studii de biocompatibilitate pentru dispozitive medicale din clasa III

Dispozitivele medicale care vin in contact cu corpul uman se impun a fi testate pentru posibile interactii si potentiale efecte secundare nedorite. Din punct de vedere al tipului si al timpului de contact, dispozitivele medicale din clasa III sunt cele mai critice, cu un potențial de risc ridicat, comercializarea lor necesitand o autorizare prealabila explicita privind conformitatea.

In scopul evaluarii sigurantei biologice pentru obtinerea autorizatiei de punere pe piata a dispozitivelor medicale incadrate in clasa III, producatorii trebuie sa identifice testele de biocompatibilitate corespunzatoare pentru care respectivele dispozitive se impun a fi evaluate.

In cadrul proiectului GammaPlus, laboratorul BIOEVAL ofera o serie de teste necesare evaluarii dispozitivelor din clasa III, in acord cu ISO 10993.

1. ISO 10993-5: Testarea citotoxicitatii

Citotoxicitatea, un test standardizat si rapid, reprezinta o metoda foarte sensibila si putin costisitoare pentru a determina daca materialele contin cantitati semnificative de extracte daunatoare si care ar fi efectul lor asupra componentelor celulare. Determinarea citotoxicitatii prin testele *in vitro* se realizeaza prin observarea viabilitatii si morfologiei celulare dupa expunerea culturilor de celule fibroblaste L929, prin contact cu materialul sau extractul din material. Metodele *in vitro* ofertate se bazeaza pe evaluarea culturilor celulare prin **difuzie in agar** sau prin **testul elutiei**.

2. ISO 10993-6: Teste in vivo pentru efecte locale dupa implantare

Acest test urmareste determinarea efectelor locale dupa implantarea biomaterialelor destinate a fi flosite in fabricarea dispozitivelor medicale. Metoda *in vivo* ofertata se aplica pentru determinarea **efectelor locale dupa implantarea osoasa** a unor biomateriale folosite in fabricarea de dispozitive medicale, in locuri si pe specii de **animale mici** (rozatoare si iepuri) corespunzatoare pentru evaluarea sigurantei biologice a biomaterialelor respective. Metoda poate fi folosita si pentru a compara diferite texturari ale suprafetei implantului sau diverse tratamente sau modificari aduse materialului.

3. ISO 10993-10: Testarea iritabilitatii/sensibilizarii

Se testeaza reactiile adverse produse *in vivo* prin expunerea animalului la un material sau prin obtinerea unui extract din material/dispozitiv si aplicarea topica a acestuia pe animale. Metodele *in vivo* aplicate urmaresc determinarea potentialului unor substante sau extracte de a provoca **efecte de iritare/ sensibilizare** sau reactii alergice pe o perioada extinsa de timp. Sensibilizarea este caracterizată de faptul că reactiile sunt intarziate, nelocalizate si independente de doza.

Metodele *in vivo* ofertate sunt:

- **testul primar de iritare a pielii** (test mai putin agresiv; se efectueaza pe iepuri)
- **testul de maximizare pe porcusori de guinea (GPMT)** (metoda cea mai sensibila pentru a evalua capacitatea de sensibilizare a materialului)

Termenul de realizare a lucrarilor se stabileste in functie de complexitatea programului de studii agreeat de beneficiar.

Coordonator BIOEVAL

Dr. Adriana Acasandrei

macasan@nipne.ro

