

**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. 5-GM / 30.03.2018

Departamentul IRASM și laboratorul BIOEVAL din IFIN-HH oferă servicii CDI pentru dezvoltarea de dispozitive medicale implantabile. Oferta se adresează producătorilor care dezvoltă produse noi/îmbunătățite în scopul furnizării rezultatelor necesare pentru obținerea marcatului CE pentru dispozitive medicale sterile (clasa III).

Pentru a veni în sprijinul producătorilor din România care doresc să dezvolte produse noi sau îmbunătățite de tipul *dispozitive medicale de unica folosință*, departamentul IRASM din IFIN-HH derulează proiectul **GammaPlus** (2016-2021) finanțat 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”.

În cadrul proiectului GammaPlus, producătorii de dispozitive medicale din România pot solicita asistența financiară nerambursabilă (**Ajutor de Stat** și/sau de **Minimis**). Detalii privind condițiile de accesare a asistenței financiare în cadrul proiectului **GammaPlus**, inclusiv “Criteriile de selecție a propunerilor pentru încheierea 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 găsesc la <http://gammaplus.nipne.ro>.

Oferta de **evaluare a genotoxicității** include teste efectuate conform ISO 10993-3:2014, cap. 5 - *Tests for Genotoxicity* și ISO/TR 10993-33:2015(E)- *Biological evaluation of medical devices* — Part 33: *Guidance on tests to evaluate genotoxicity*.

Conform cap. 5 - *Tests for Genotoxicity*, pct. 5.2.2 *Test battery* din ISO 10993-3:2014, **bateria minimă, inițială**, de teste, trebuie să acopere o paletă cât mai largă de tipuri de leziuni genetice, pentru a detecta cât mai multe potențiale pericole genotoxice. Dacă rezultatele acestor teste inițiale nu indică potențial mutagen, se poate renunța la testele *in vivo*.

Astfel, pentru dispozitivele medicale, referențialele de mai sus recomandă:

- testul **mutatiei inverse la bacterii** (OECD 471) adaptat tehnic la dispozitive medicale (pentru a permite testarea unor “extracte” ale obiectului)

și unul dintre următoarele teste in vitro - pe celule de mamifer, în cultură:

- evaluarea citogenetică a leziunilor sau aberațiilor cromozomale (OECD 473) - adaptat pentru dispozitive medicale,

sau:

- testul pe celule de limfom murin *tk* (OECD 476) – modificat pentru dispozitive medicale, inclusiv detectarea coloniilor mici (cu crestere lenta) si a celor mari,

sau:

- testul de determinare a micronucleilor in celule de mamifer (OECD 487).

In cadrul proiectului GammaPlus pot fi realizate activitati de:

- Evaluarea genotoxicitatii prin testul mutatiei inverse la bacterii (testul Ames) – Anexa 1 la aceasta oferta
- Evaluarea genotoxicitatii prin testul micronucleilor (testul in vitro de determinare a micronucleilor in celule de mamifer) - Anexa 2 la aceasta oferta

Studiile de genotoxicitate 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, agreate de beneficiar. Duratele minime de realizare a testelor sunt precizate in anexele 1 si 2 la aceasta oferta.

Pretul total se stabileste in functie de programul de studii 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 3321234

Cont: RO35BPOS70903296299ROL08, BANC POST AG. MAGURELE

Va rugam sa ne trimiteti comanda ferma specificand datele fiscale ale intreprinderii dvs.
pentru facturare.

Cu stima,

Sef departament IRASM

Valentin Moise



Anexa nr. 1 la Oferta 5-GM - Oferta integrata GammaPlus de servicii de testare a biocompatibilitatii pentru dispozitive medicale implantabile de tipul implant dentar.

Evaluarea genotoxicitatii prin testul mutatiei inverse la bacterii (testul Ames)

Principiul testului

Testul **mutatiei inverse la bacterii**, cunoscut drept testul *Ames* (descrie in anii '70 de Bruce N. Ames) sau testul Mutagenicitatii la bacterii, actualmente disponibil comercial sub forma de kit-uri, se bazeaza pe posibilitatea statistica a unor tulpini standardizate de *Salmonella* si/sau *E. coli*, ce detin o gena defectiva (imposibilitatea de a metaboliza aminoacidul histidina, respectiv triptofanul), de a reveni, in urma actiunii mutagene a extractului cu care sunt puse in contact, la tipul salbatic (pot metaboliza aminoacidul). Cu cat efectul mutagen al extractului este mai puternic, cu atat mai multe clone bacteriene vor reverta la tipul salbatic. Reactia pozitiva (de metabolizare) se evidentiaza colorimetric. Rezultatele (numarul de clone reversate la contactul cu produsul de testat, fata de controlul negativ- mutatii spontane) se interpreteaza statistic.

Testul este inca cel mai folosit instrument de screening al potentialului mutagen al unor substante farmaceutice, dar se efectueaza si ca test de siguranta in cazul substantelor noi cu efect pesticid, biocid etc., a efluentilor, a reziduurilor din apa.

Oportunitatea testului:

- Necesari pentru obtinerea marcajului CE la un dispozitiv medical- ca parte a testelor de biocompatibilitate a materialelor si produselor, conform ISO 10993:3/2014
- Util in definirea/optimizarea formulei/compozitiei/procesului de fabricatie pentru un dispozitiv medical sau a unei substante active care intra in compozitia acestuia.

Referentiale:

Testul se efectueaza conform:

- ISO 10993-3:2014 (Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity)
- OECD 471/1997 (OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS - Bacterial Reverse Mutation Test).

Produse / matrici ce pot fi analizate:

- Dispozitive medicale finite tip *implant dentar*
- Piese / componente / ingrediente / materii prime (solubile sau nu) pentru dispozitivele medicale tip *implant dentar*.

Conditiiile ofertei:

Testele pentru obtinerea marcajului CE: se vor genera **3 rezultate / tip de proba**, reprezentand probe testate individual.

Testele de screening sau optimizare compozitie/proces: min. 1 proba testata (= 1 rezultat)
– in functie de planul agreat.

Testul se efectueaza pe minim 4 concentratii de produs (“extract”), in mediu lichid, in placi cu godeuri (de microtitrare), pe minim 5 tulpini de microorganismе.

Forma rezultatului:

Raportul va contine datele de identificare ale produsului si rezultatele mentionate in OECD 471/1997. Acesta va mentiona daca a fost vorba de un proces de optimizare sau de testare pentru obtinerea marcajului CE (pentru a corela semnificatia rezultatului cu numarul de replicate testate).

Rezultatele se refera la:

- Semne de toxicitate
- Semne de precipitare
- Media si deviatia standard a numarului de godeuri pozitive/placa
- Corelatia doza – raspuns (acolo unde este posibil)
- Analiza statistica
- Rezultatele concomitente: negative - in absenta probei (solventul, mediul) si cele pozitive (controalele) – cu intervale, medii si deviatii standard

Necesar probe:

- Pentru produse finite (3 rezultate): cate 10 buc. din fiecare tip de proba.
- Pentru screening/optimizare componente/ingrediente: 1 proba (care va genera 1 rezultat) se constituie din minim 3x unitatea pe care se doreste raportarea - ex. 1 gram.

In cazul in care se doreste comparatia a doua produse din aceeasi familie (ex. Implant functionalizat si nefunctionalizat), cele doua produse vor fi considerate tipuri de probe diferite.

Timp de executie - in conditiile unei comenzi ferme sau contract: 5-6 saptamani de la primirea probelor, in functie de numarul acestora.

Responsabil activitate

Dr. Mihaela Ene

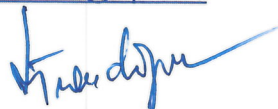
mene@nipne.ro



Sef Laborator Microbiologie IRASM

Biol. Laura Trandafir

laura.trandafir@nipne.ro



Anexa nr. 2 la Oferta 5-GM - Oferta integrata GammaPlus de servicii de testare a biocompatibilitatii pentru dispozitive medicale implantabile de tipul implant dentar.

**Evaluarea genotoxicitatii prin testul micronucleilor
(testul in vitro de determinare a micronucleilor in celule de mamifer)**

Principiul testului

Conform protocolului lui Fenech M., testul utilizeaza citocholasina B pentru blocarea citokinezei: testul micronucleilor cu blocarea citokinezei (CBMN assay - Cytokinesis Block MicroNucleus assay). Celulele expuse substantei de testare sunt crescute o perioada suficienta de timp pentru a permite dezvoltarea eventualelor leziuni cromozomiale sau a altor efecte asupra ciclului celular/diviziunii celulare care conduc la formarea micronucleilor. Celulele sunt apoi impiedicate sa incheie diviziunea prin adaugare de Cytochalazina B. Celulele in diviziune se acumuleaza astfel sub forma de celule mari, binucleate, in care se pot cuantifica micronucleii (ca indicatori ai genotoxicitatii).

Oportunitatea testului:

- Necesari pentru obtinerea marcajului CE la un dispozitiv medical- ca parte a testelor de biocompatibilitate a materialelor si produselor, conform ISO 10993:3/2014
- Util in definirea/optimizarea formulei/compozitiei/procesului de fabricatie pentru un dispozitiv medical sau a unei substante active care intra in compozitia acestuia.

Referentiale:

Testul se efectueaza conform:
- ISO 10993-3:2014 (Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity)
- OECD 487/2014(OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS – In vitro Mammalian cell Micronucleus Test).

Produse / matrici ce pot fi analizate:

- Dispozitive medicale finite tip *implant dentar*
- Piese / componente / ingrediente / materii prime (solubile sau nu) pentru dispozitivele medicale tip *implant dentar*.

Conditiiile ofertei:

Testele pentru obtinerea marcajului CE: se vor genera **3 rezultate / tip de proba**, reprezentand probe testate individual.

Testele de screening sau optimizare compozitie/proces: min. 1 proba testata (= 1 rezultat) – in functie de planul agreat.

Testul se efectueaza pe minim 3 concentratii de produs (“extract”), in mediu lichid, pe o linie celulara sau culturi primare de limfocite.

Forma rezultatului:

Raportul va contine datele de identificare ale produsului si rezultatele mentionate in OECD 487/2014. Acesta va mentiona daca a fost vorba de un proces de optimizare sau de testare pentru obtinerea marcajului CE (pentru a corela semnificatia rezultatului cu numarul de replicate testate).

Rezultatele se refera la:

- Masurarea citotoxicitatii utilizand frecventa micronucleilor
- Semne de precipitare
- Distributia celulelor mono, bi si multi-nucleate – nu e obligatoriu
- Corelatia doza – raspuns (acolo unde este posibila)
- Analiza statistica
- Rezultatele concomitente: negative - in absenta probei (solventul, mediul) si cele pozitive (controalele) – cu intervale, medii si deviatii standard

Necesar probe:

- Pentru produse finite (3 rezultate): cate 10 buc. din fiecare tip de proba.
- Pentru screening/optimizare componente/ingrediente: 1 proba (care va genera 1 rezultat) se constituie din minim 3x unitatea pe care se doreste raportarea - ex. 1 gram.

In cazul in care se doreste comparatia a doua produse din aceeasi familie (ex. Implant functionalizat si nefunctionalizat), cele doua produse vor fi considerate tipuri de probe diferite.

Timp de executie - in conditiile unei comenzi ferme sau contract: 1-2 saptamani de la primirea probelor, in functie de numarul acestora.

Responsabil activitate

Dr. Diana Savu

dsavu@nipne.ro



Sef Laborator BIOEVAL DFVM

Dr. Maria Adriana Acasandrei

macasan@nipne.ro

