

Studii privind evaluarea biocompatibilitatii materialelor

M. Radu, D. Savu, A. Acasandrei



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971, ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ Studiu de caz



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

- ✓ **Biocompatibilitatea**
- ✓ Reglementare: ISO-14971, ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ Studiu de caz

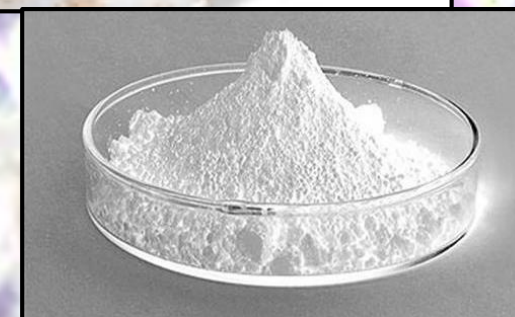


Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Calitatea unui material intr-un mediu fiziologic, **de a NU produce efecte toxice** asupra sistemului biologic si de a nu fi la randul sau **alterat** de catre acesta atunci cand este folosit **conform intentiilor declarate**.



- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971; ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluării biocompatibilității
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ Studiu de caz



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Reglementare; standarde



- **EN – ISO 10993**

Adoptat ca standard roman sub forma unui pachet de standarde SR EN ISO 10993:

Evaluarea biologică a dispozitivelor medicale
(18 sectiuni)

- **EN – ISO 14971**

Adoptat ca standard roman SR EN ISO 14971:

Dispozitive medicale. Aplicarea **managementului de risc** la dispozitive medicale



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971; ISO-10993
- ✓ **Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii**
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ Studiu de caz



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Riscul-necesitatea evaluarii biocompatibilitatii (ISO-14971)

Analiza riscului aparitiei unor efecte negative la utilizarea materialului/dispozitivului medical

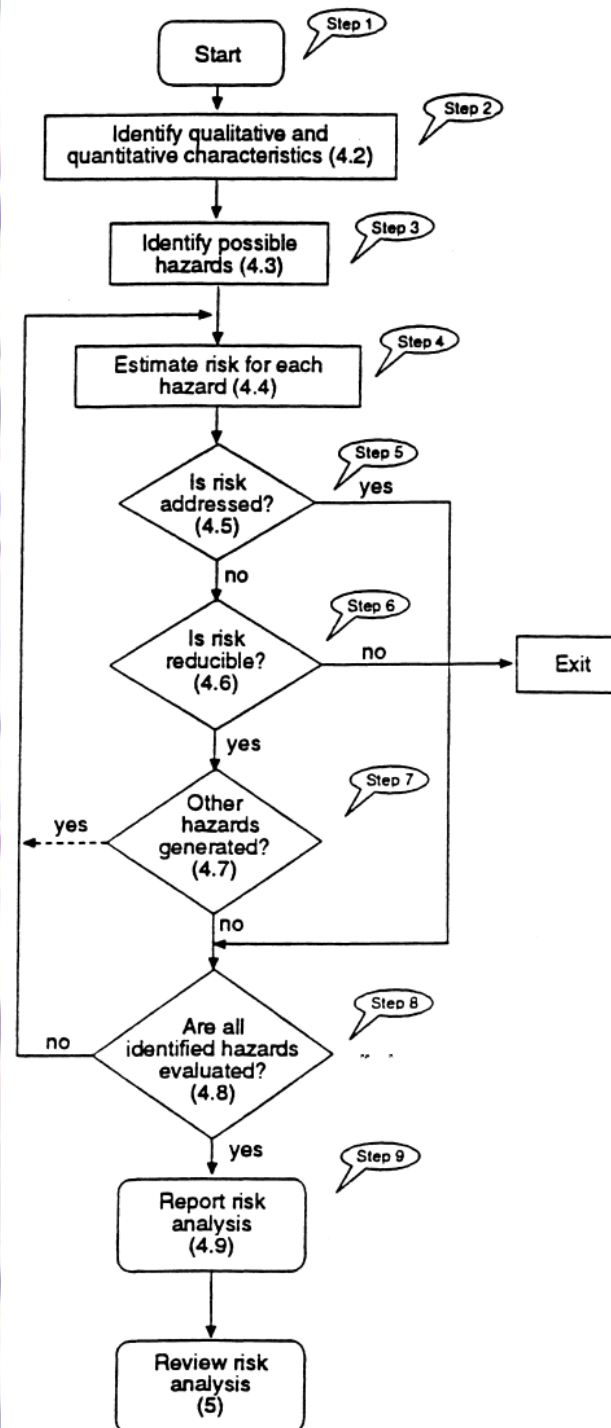
- **Probabilitatea de aparitie** a unor vatamari
- **Consecintele** acestor vatamari asupra sanatatii



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus



- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971; ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii
- ✓ **Categorii de teste**
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ Studiu de caz



Instrumente Structurale
2014-2020

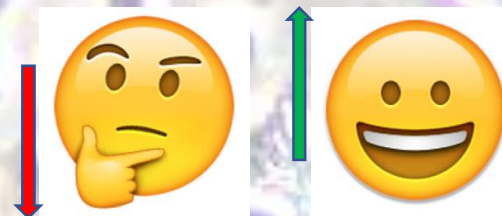


GammaPlus

Categorii de teste



Standardul 10993 **reglementeaza:** *Evaluarea biocompatibilitatii* materialelor si dispozitivelor medicale *inainte de studiile clinice* – ca parte a procesului de caracterizare globala a sigurantei unui dispozitiv



Scopul: *Protectia pacientului prin minimizarea riscului in conditiile maximizarii beneficiilor catre pacient*



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste

- Serie de teste; identificare posibilelor reactii adverse (**locale, sistemice, tumorigene, reproductive sau de dezvoltare**) ale materialului/dispozitivului medical in contact cu corpul uman
- Se bazeaza pe **Directiva 93/42/CEE a Consiliului privind dispozitivele medicale**
- **Conditioneaza otinerea marcajul european CE**



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste

- este principala **sursa de ghidare** asupra cerintelor esentiale pentru siguranta biologica;
- **nu este conceput ca un set „rigid”** de metode de testare;
- acolo unde aplicatia justifica acest lucru, **expertii pot alege sa stabileasca teste si criterii specifice**



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus



A. Evaluare și testare

Standard de punere a problemei și clarificare a abordării procedurilor de evaluare (SR EN ISO 10993-1)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus



B. Reglementarea testelor propriu-zise

Teste pentru **genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere** (SR EN ISO 10993-3)

Selectarea testelor pentru **interacțiunile cu sângele**
(SR EN ISO 10993-4)

Teste pentru **citotoxicitate *in vitro*** (SR EN ISO 10993-5)

Teste pentru efecte locale după **implantare** (SR EN ISO 10993-6)

Teste de **iritare** și de **sensibilizare cutanată** (SR EN ISO 10993-10)

Incercari de **toxicitate sistemică** (SR EN ISO 10993-11)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste

C. Standard general de reafirmare a necesitatii respectarii conditiilor de protectie a animalelor (SR EN ISO 10993-2
Cerinte pentru protectia animalelor)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste



D. Standarde care se refera la prepararea probelor si a materialelor de referinta:

Selectarea și calificarea **materialelor de referință** utilizate pentru teste biologice (SR EN ISO 10993-8)

Pregătirea **probelor** și **materiale de referință** (SR EN ISO 10993-12)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste

E. Standarde care se refera la identificarea si cuantificarea produsilor de degradare ai dispozitivelor medicale.



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorii de teste



Clasificarea dispozitivelor bazata pe natura si durata de contact cu corpul

Dupa **natura contactului** cu corpul :

- dispozitive cu contact de suprafata
- dispozitive de comunicare externa
- dispozitive implantabile

Dupa **durata de contact** cu corpul :

- expunere limitata (<24h)
- expunere prelungita ($24h < t < 30$ zile)
- contact permanent (> 30 zile)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Plan de testare a biocompatibilitatii

Teste in vitro

Experimete
pe animale

Teste clinice



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Avantaje / limitari



Test

Avantaje

Limitari

● Teste *in vitro*

- ✓ Rezultat rapid (zile)
- ✓ screening cu randament mare
- ✓ standarde cu protocoale corespunzatoare

- ▶ Relevanta pentru in vivo

● Teste *in vivo*

- ✓ Oferă interacții multisistem
- ✓ Rezultate mai cuprinzătoare

- ▶ Relevanta clinica discutabila
- ▶ Rezultate in saptamani sau luni
- ▶ Costuri ridicate si randament scazut
- ▶ Preocupari legate de utilizarea animalelor
- ▶ Rezultatele pot fi greu de interpretat



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Categorie de dispozitive		Efect biologic											
		Test de evaluare initial								Test de evaluare suplimentar			
Categorie	Durata contactului	Citotoxicitate	Sensibilitate	Iritare si reactivitate intracutanata	Toxicitate sistemica (acuta)	Toxicitate sub-cronica (sub-acuta)	Genotoxicitate	Implantare	Hemocompatibilitate	Toxicitate cronica	Carcinogenicitate	Reproductivitate / Dezvoltare	Biodegradare
Dispozitive de suprafata	Piele	Limitat (<24h)	•	•	•								
		Prolungit (1-30 days)	•	•	•								
		Permanent (> 30 days)	•	•	•								
	Mucoase	Limitat	•	•	•								
		Prolungit	•	•	•	■	■		■				
		Permanent	•	•	•	■	•	•	■		■		
	Suprafete deschise sau compromise	Limitat	•	•	•	■							
		Prolungit	•	•	•	■	■		■				
		Permanent	•	•	•	■	•	•	■		■		
Dispozitive de comunicare externa	Calea sanguina, indirect	Limitat	•	•	•	•			•				
		Prolungit	•	•	•	•	■		•				
		Permanent	•	•	■	•	•	•	■	•	•		
	Tesut/Os	Limitat	•	•	•	■							
		Prolungit	•	•	■	■	■	•	•				
		Permanent	•	•	■	■	■	•	•		■	•	
	Circuitul sanguin	Limitat	•	•	•	•		■		•			
		Prolungit	•	•	•	•	■	•	■	•			
		Permanent	•	•	•	•	•	•	■	•	•		



Instrumente Structurale
2014-2020



Categorie de dispozitive		Efect biologic													
		Test de evaluare initial								Test de evaluare suplimentar					
ISO 10993-1 Test Matrix	COD: ● = test de evaluare dupa standardul ISO ■ = teste diferite care pot fi aplicte	Contactul cu corpul	Durata contactului	Citotoxicitate	Sensibilitate	Iritare si reactivitate intracutanata	Toxicitate sistemica (acuta)	Toxicitate sub-cronica (sub-acuta)	Genotoxicitate	Implantare	Hemocompatibilitate	Toxicitate cronica	Carcinogenitate	Reproductivitate / Dezvoltare	Biodegradare
				Dispozitive de implant	Tesut/Os	Limitat	●	●	●	■					
Prelungit	●	●	■			■	■	●	●						
Permanent	●	●	■			■	■	●	●		●	●			
Sange	Limitat	●	●		●	●			●	●	●				
	Prelungit	●	●		●	●	■	●	●	●	●				
	Permanent	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		



Instrumente Structurale 2014-2020



- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971; ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ **Cele mai utilizate teste**
- ✓ Studiu de caz



Instrumente Structurale
2014-2020

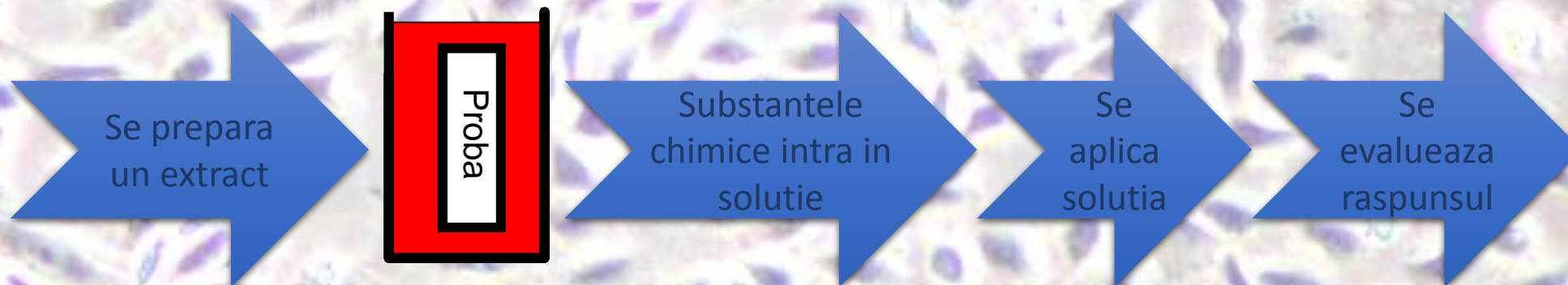


GammaPlus

Teste pentru citotoxicitate *in vitro*



Model biologic: linia celulara L-929 (**fibroblaste de soareci**)



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

Teste *in vivo*, obligatorii pentru toate materialele/dispozitivele medicale



- Efectul de **iritare** - raspuns inflamator localizat, fara implicarea mecanismelor imunologice -
 - Teste efectuate pe **iepurii albinosi**
 - 3 teste recomandate: de iritare intracutanata, de iritare primara a pielii si test de iritare oculara
- Efectul de **sensibilizare** este mediat prin interactia repetata sau de lunga durata a substantelor eliberate de materialele sau dispozitivele medicale cu sistemul imunitar al organismului – raspuns imun celular
 - Testul de maximizare pe **porcusori de Guinea**
 - Sensibilitatea dermica se manifesta prin inrosirea sau umflarea tesutului



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

- ✓ Biocompatibilitatea
- ✓ Reglementare: ISO-14971; ISO-10993
- ✓ Riscul - necesitatea evaluarii biocompatibilitatii
- ✓ Categoriile de teste
- ✓ Cele mai utilizate teste
- ✓ **Studiu de caz**



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus

FISA DE ANALIZA A COMENZII

Nr./ Data fisa:

Cerere de oferta/ comanda/ contract (Nr./Data):

Pozitia in registrul PS-BIOEVAL-02-01:

Client (Nume si adresa):	
Denumire obiect de incercat	
Lot obiect de incercat	
Specificatii tehnice ale obiectului de incercat	Matricea materialului (metale si aliaje, ceramica, sticla, materiale polimerice, compozite, materiale de acoperire, adezivi si cimenturi)
	Sterilitate
	Conditii de pastrare
	Stabilitate la cond. de pastrare (termen scurt, etc)
	Data de expirare
	Suprafata calculata
	Acoperiri suplimentare (folie protectie, etc)
	Aditivi continuti
	Tesutul cu care intra in contact
	Partea din produs care intra in contact cu corpul
Durata de contact	

Documente atasate (tehnice si normative)
Incerari solicitate	<input type="checkbox"/> Testul extractiei <input type="checkbox"/> Testul de difuzie prin agar
Capabilitate tehnica (aparatura, materiale si personal):
Responsabil de incercare:	Nume:
Termen de executie:	Data:
Concluzii privind posibilitatea realizarii contractului:	<input type="checkbox"/> ACCEPTAT <input type="checkbox"/> ACCEPTAT CU OBSERVATII* <input type="checkbox"/> RESPINS*

Responsabil de incercare (semnatura):

Aprobat:	Sef Laborator BIOEVAL	Semnatura	Data



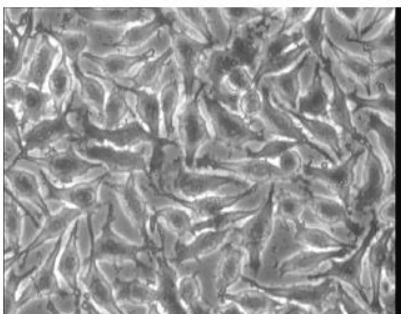
Instrumente Structurale 2014-2020



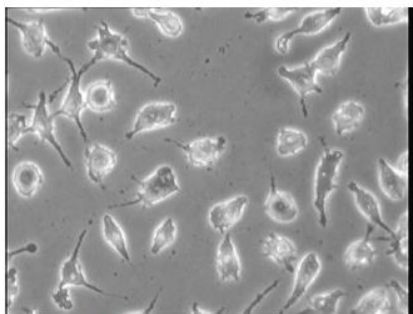
RAPORT DE INCERCARE
Citotoxicitate: Testul extractiei
Nr. 20/ Data: 30.09.2011**Rezultatele incercarii**

Test	Parametrii testati	Control negativ:	Control pozitiv:	Proba
Testul extractiei	Confluenta	100 %	51,27 %	88,4 %
	Indexul raspunsului	0	3	1
Concluzii	Citotoxicitate	Non-citotoxic	Puternic citotoxic	Slab citotoxic

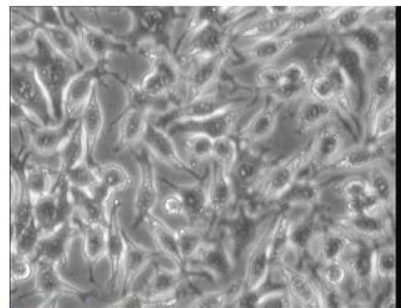
In acord cu ISO 10993-5:2009, pct. 8.5 Determination of cytotoxicity ('The achievement of a numerical grade greater than 2, based on tables 1 and 2, is considered a cytotoxic effect'), obiectul de incercat poate fi considerat non-citotoxic.



Control negativ



Control pozitiv



Proba nediluata

Responsabil incercare,**RAPORT DE INCERCARE**
Citotoxicitate: Testul extractiei
Nr. 20/ Data: 30.09.2011

Scala de toxicitate :	Confluenta
0	90-100 % confluenta
1	80-90 % confluenta
2	60-80 % confluenta
3	30-60 % confluenta
4	0-30 % confluenta

Raspuns:

Scala citotoxicitatii

0
1
2
3
4

Interpretare

non-citotoxic
slab citotoxic
moderat citotoxic
puternic citotoxic
sever citotoxic

Atentie!

Responsabilitatea esantionarii revine clientului.

Rezultatele cuprinse in acest raport se refera strict la obiectele supuse incercarilor.

Responsabil incercare,Instrumente Structurale
2014-2020

GammaPlus

Mulțumesc!



Instrumente Structurale
2014-2020



GammaPlus