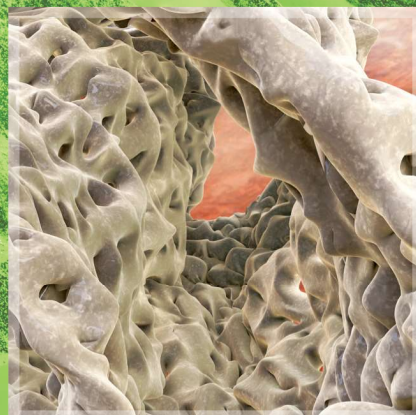
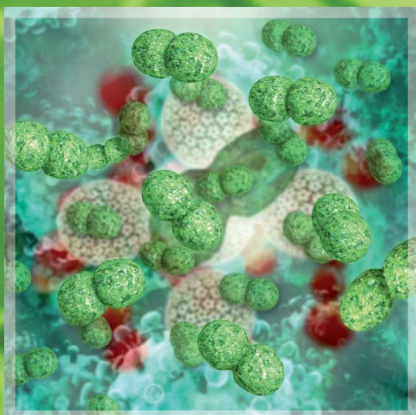


Korzystna oferta implantu klasy Premium

***Badania biologiczne in-vivo i in-vitro
implantów ICX***



Badania biologiczne in-vivo i in-vitro implantów ICX

Zgodnie z ustawą o wyrobach medycznych (Medizinproduktegesetz, MPG), produkty medyczne muszą zostać poddane licznym badaniom przed ich wprowadzeniem na rynek w celu ochrony pacjentów. Jednym z koniecznych badań jest udowodnienie biokompatybilności, niezależnie od tego, czy wyrób medyczny jest przeznaczony do krótkotrwałego, długotrwałego czy stałego kontaktu z ciałem. Oprócz kompatybilności strukturalnej, czyli dopasowania się struktury implantu do mechanicznego zachowania tkanki biorcy, nadrzędne znaczenie ma kompatybilność powierzchni (chemiczna, fizyczna, biologiczna i morfologiczna). W celu zapewnienia wysokiego poziomu jakości przeprowadzamy regularne kontrole jakości wszystkich naszych produktów.

Zakres kontroli obejmuje m. in.:

1. Fachową ocenę z biologicznego punktu widzenia zgodnie z normą DIN EN ISO 10993.
2. Rutynowe określanie obciążenia biologicznego i walidacja ustalonej ilości zarazków zgodnie z normą DIN EN ISO 11737-1 w zakresie mikrobiologicznego potwierdzenia czystości biologicznej.
3. Testy laboratoryjne przeprowadzane w celu stwierdzenia obecności endotoksyn zgodnie z Farmakopeą Europejską (Ph. Eur.) i według wytycznych USP i FDA (Food and Drug Administration).
4. Ustalenie wytrzymałości na złamanie i zmęczenie zgodnie z normą DIN EN ISO 14801 i korozyjności według normy DIN EN ISO 13927.
5. Jakościowa i ilościowa analiza chemicznych ubytków w powierzchni za pomocą spektroskopii fotoelektronów promieniami rentgenowskimi (XPS) i EDX (Energy Dispersive X-Ray Fluorescence) w celu zapewnienia odpowiedniej czystości powierzchni.
6. Pomiar mikroszczelin.
7. Rutynowe sprawdzanie tolerancji produkcyjnej.
8. Regularne kontrole dostawców.
9. Stała wymiana doświadczeń w kręgach specjalistów i uniwersyteckich instytucji dla uzyskania bezpośrednich informacji zwrotnych z zakresu użytkowania

Wszystkie wyżej wymienione punkty są uwzględniane przez medentis podczas regularnych kontroli. Kontrola jakości naszych produktów jest przeprowadzana w laboratoriach, które są wyposażone w najnowocześniejsze urządzenia miernicze i badawcze posiadające certyfikaty ISO 9001 i akredytacje do badań. Poprzez kontrole jakości, ulepszenia i optymalizacje jesteśmy w stanie realizować jeszcze lepiej nasz wspólny cel, którym jest Państwa zadowolenie i dobro pacjentów.

W dalszej części zostaną przybliżone punkty od 1 do 3. Informacje odnośnie do punktów od 3 do 9 znajdą Państwo w naszych kolejnych broszurach.

1. Biokompatybilność

Fachowa ocena z biologicznego punktu widzenia jest warunkiem do uzyskania pewności, że wyroby medyczne mogą być stosowane bezpiecznie i bez niepożądanych skutków ubocznych. Norma DIN EN ISO 10993 (zharmonizowana norma europejska 2009) zapewnia warunki ramowe, w obrębie których powinno zostać zaplanowane postępowanie oceniające z biologicznego punktu widzenia, aby zminimalizować liczbę i obciążenie zwierząt doświadczalnych. Norma opisuje ogólne zasady, które obowiązują przy ocenie wyrobów medycznych z biologicznego punktu widzenia. Wytyczne zawierają podział wyrobów medycznych na czas kontaktu (Tab. 1) i miejsce aplikacji, jak również dobór dostosowanych postępowania kontrolnych.

Badania biologiczne in-vivo i in-vitro implantów ICX

Tab. 1. Badania, np. wyrobów medycznych wszczepianych na stałe (czas kontaktu > 30 dni), przeprowadzane w celu dokonania zasadniczej oceny biokompatybilności, która musi zostać wzięta pod uwagę zgodnie z normą DIN EN ISO 10993

Podział		Efekt biologiczny							
Kontakt z ciałem	Okres kontaktu (> 30 dni)	Cytotoksyczność	Uczulenie	Podrażnienie lub uszkodzenie skóry reaktywność	Toksyczność ogólnoustrojowa (ostra)	Toksyczność podprzewlekła (podostra)	Genotoksyczność	Wszczepienie	Hemokompatybilność
Tkanka/ Kości		X	X	X	X	X	X	X	
Krew		X	X	X	X	X	X	X	X

Na podstawie norm ISO 10993-3, 4,5,6,10 i 11 Sichuan Testing Center for Biomaterials and Medical Devices przeprowadziło badanie tytanu IV stopnia i reprezentatywnego implantu ICX-templant (zob. Tab. 2). Wyniki badania nie wykazały żadnych odstępstw i pozostały bez zmian. Dodatkowo w akredytowanych niemieckich laboratoriach badawczych przeprowadzone zostały testy zgodnie z normami ISO 10993-3, 5 i 18 w, aby potwierdzić wyniki Sichuan Testing Center (zob. Rys. 2 i Rys. 3). Oryginalne dane znajdują się w aktach.

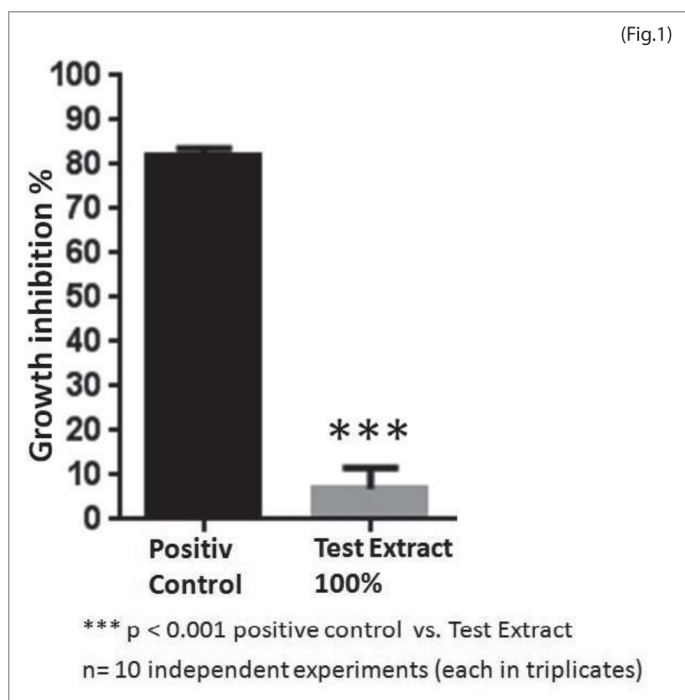
Cytotoksyczność zgodnie z normą ISO 10993-5

W celu uniknięcia i ograniczenia badań in-vivo, najpierw następuje sprawdzenie możliwych toksycznych efektów w badaniach hodowli komórkowych. Tzw. badania cytotoksyczne są przeprowadzane zgodnie z przepisami norm ISO 10993-5 przez akredytowane laboratoria. W ich trakcie konfrontuje się komórki ssaków zdefiniowanych typów z wyrobem medycznym, po czym sprawdza się ilość i vitalność lub zdolności wzrostu badanych komórek. Wynik testu jest pozytywny tylko wtedy, gdy stwierdzona zostanie wysoka zdolność do przeżycia komórek testowych na poziomie min. 70% lub gdy zahamowanie wzrostu wyniesie poniżej 30% (Rys. 1). Badanie cytotoksyczności dostarcza danych ilościowych, które pozwalają na bezpośrednie porównanie wyrobu medycznego z innymi produktami (Rys. 1).

Badania biologiczne in-vivo i in-vitro implantów ICX

Figure 1 Test zahamowania wzrostu (n=10) do określenia cytotoksyczności Implantów ICX. Trzy identyczne ekstrakcje tego samego materiału (Implanty ICX) zostaną przeprowadzone w standaryzowanych warunkach przy temperaturze 37°C (±1°C). Ekstrakty produkują się przez inkubację implantów ICX w pożywce do hodowli komórek. Czas trwania ekstrakcji wynosi co najmniej 24 godziny. W trakcie opisywanego testu sprawdza się tak otrzymane oryginalne ekstrakty na subkonfluentnej warstwie komórek pod kątem ich potencjału do hamowania wzrostu (cytotoksyczne). Prolifercja hodowli komórkowej jest określana ilościowo.

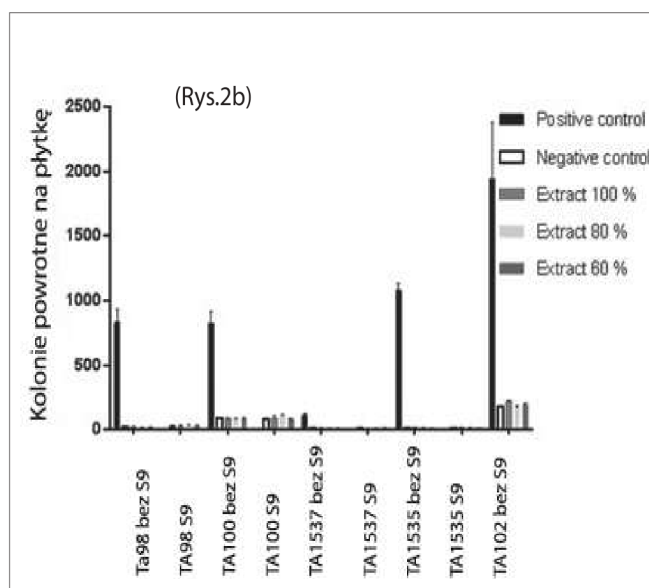
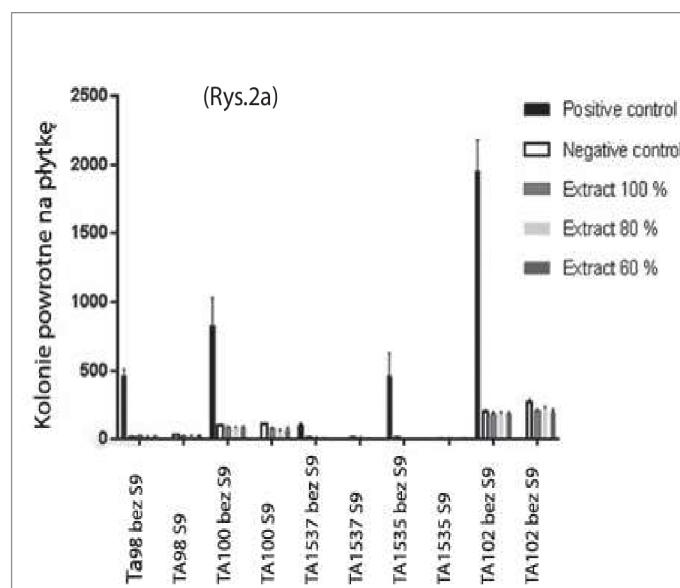
Na podstawie przeprowadzonych kontroli zostaje obliczona ilość komórek i określony potencjał do hamowania wzrostu. W celu zbadania poziomu istotności przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji (Graph Pad Prism 6.0) (wyciąg ze badania dotyczącego hamowania wzrostu przeprowadzonego w 2014 roku przez BSL Bioserv, Planegg, Niemcy, kierownik badania dr dypl. biol. Benjamin Hoy. Oryginalne dane znajdują się w aktach medentis).



Badanie na genotoksyczność, działania rakotwórcze i toksyczność reprodukcyjności za pomocą testu AMESA zgodnie z normą ISO 10993-3

Test Ames jest testem na rewersję mutacji z zastosowaniem bakterii do udowodnienia mutagenych właściwości sprawdzanej substancji. Test jest przeprowadzany podobnie jak test cytotoksyczności in-vitro w akredytowanym laboratorium zgodnie z normą EN ISO 10993-3 (Rys. 1).

Za pomocą ekstraktów wykonuje się test na rewersję mutacji (test Ames) w celu ustalenia genotoksyczności (wad genetycznych). Ekstrakty są produkowane poprzez inkubację implantów ICX w roztworach rozpuszczalnych (Rys. 2a) i nierozpuszczalnych (Rys. 2b). Jako organizmy testowe stosuje się szczepy bakteryjne (T98, TA100, TA1537 i TA 1535 i TA



Badania biologiczne in-vivo i in-vitro implantów ICX

102), które za sprawą specjalnej mutacji nie rosną na podłożu z minimalną pożywką. Aby zasymulować metabolizm organizmu ssaka, do niektórych próbek dodaje się mikrosomy wątroby (np. TA 98 59). Zasada testu polega na tym, że w obecności szkodliwie działających na genom substancji występują odwrotne mutacje. Dzięki nim możliwy jest rozwój bakterii nawet na podłożu z minimalną pożywką. Kolonie bakteryjne mogą zostać policzone i dzięki temu zostają wyciągnięte wnioski dotyczące ewentualnych szkodliwych działań na genom próbek. $n = 1$ (w tryplikatach) średnia + SD ANOVA, przeanalizowana w Graph Pad Prism Vers. 6 (wyciąg ze badania dotyczącego toksyczności genowej przeprowadzonej w 2014 roku przez BSL Bioserv, Planegg, Niemcy, kierownik badania dypl. biol. Anja Holz, oryginalne dane znajdują się w aktach w siedzibie medentis).

2. Test obciążenia biologicznego

W trakcie testu obciążenia biologicznego obserwowano populację zdolnych do życia mikroorganizmów na produkcie i/lub w jego opakowaniu. Regularne ustalanie obciążenia biologicznego na produkcie (zdiagnozowania skażenia przygotowanych do sterylizacji produktów) wskazuje na „higienę podczas produkcji” i jest niezbędne do zaświadczenia o wolnym od zarazków procesie wytwarzania. Wartość graniczna wynosi maksymalnie 5 CFU (jednostka tworząca kolonię)/Obiekt (DIN EN ISO 11737:1).

3. Test UPS pirogeny i test LAL na endotoksyny bakteryjne

Endotoksyny bakterii Gram-ujemnych należą do najsilniejszych znanych pirogenów. Substancje te są w stanie wywoływać u ludzi gorączkę. One są odporne na wysokie temperatury, a konwencjonalne metody czyszczenia nie zabijają ich. Test pirogeniczny in-vitro, zgodnie z wytycznymi UPS 151, ma całkowicie zastąpić badania na brak pirogenów w inicjujących wyrobach medycznych testowanych na zwierzętach. Zamiast wykrywać gorączkę w organizmie ssaka, sprawdza się reakcje gorączkowe w próbce: podczas testu pirogenicznego in-vitro wykrywa się sygnały gorączkowe (endogeniczne molekuly gorączkowe) in-vitro w ludzkiej krwi. W trakcie testu LAL stosuje się Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) z oczyszczonego amebocytu skrzypłocza (*Limulus polyphemus*). Test opiera się na fakcie wywoływania przez bakteryjne endotoksyny łatwo zauważalnego zmętnienia i żelowania w LAL. Test LAL przedstawia metodę potwierdzenia jakościowego, a test pirogeniczny metodę na potwierdzenie ilościowe endotoksyn (pirogen). Wartość graniczna endotoksyn dla sterylnych produktów medycznych wynosi według norm UPS jedynie 20EU/Device (Ph. Eur. 6, 2.6.14).

Badania biologiczne in-vivo i in-vitro implantów ICX

Tab. 2.: W celu sprawdzenia biokompatybilności implantu ICX-templant tytan IV stopnia przeprowadzone zostały wymienione w Tab. 1 testy biokompatybilności, które wykonano na systemach ICX-templant w oparciu o normę DIN EN ISO 10993 i OECD lub inne wytyczne:

Ryzyko biologiczne	Norma/Wytyczna	Test	Wynik	Uwagi
Cytotoksyczność	EN ISO 10993-5, DIN EN ISO 1174, USP 30 <87>, AS 2696 App. C. BS 5736 Part 10	Test na zahamowanie wzrostu ¹	Brak zahamowania wzrostu	
Genotoksyczność	DIN EN ISO 10993-3, OECD 471	Test mutacji wstecznej (Test Ames) _{1,2,3}	Non genotoxic	Bakterie
	DIN EN ISO 10993-3, OECD 476	Mutacja genu TK (Mouse Lymphoma Assay) ³	Brak genotoksyczności	Komórki ssaków
	DIN EN ISO 10993-3, OECD 473	Test aberracji chromosomowej ¹	Brak genotoksyczności	Komórki ssaków
Toksyczność	DIN EN ISO 10993-11 OECD 473	Ostra toksyczność ³	Brak wskazań na ostrą toksyczność	Badanie 28-dniowe
	DIN EN ISO 10993-11 OECD 473	Toksyczność podchro-niczna ³	Brak wskazań na podchro-niczną lub chro-niczną toksyczność	Badanie 90-dniowe
Test na uczulenie skóry	DIN EN ISO 10993-10 OECD 406	Śródskórny ³	Brak podrażnienia lub uczulenia	
	DIN EN ISO 10993-10 OECD 406	Nadwrażliwość ³	Brak podrażnienia lub uczulenia	
Wszczepienie	nach DIN EN ISO 10993-6	Wszczepienie podskórne ³	Brak miejscowych zmian po wszczepieniu	Badanie 12-dniowe
	nach DIN EN ISO 10993-6	Wszczepienie kostne ³	Brak miejscowych zmian po wszczepieniu	Badanie 26-dniowe
Hemokompatybilność	DIN EN ISO 10993-4	Hemoliza ³	Brak zmian hemolitycznych	
Test pirogeniczny/ Endo-toksyczny	Ph. Eur. 6, 2.6.14 Ph. Eur. 6, 2.6.8	LAL, Pirogen (MAT) ⁴	Bez zmian	
Określenie populacji mikroorganizmów zdolnych do przeżycia na produkcie	DIN EN ISO 11737:1	Obciążenie biologiczne ⁴	Bez zmian	
Extractables & Leachables	DIN EN ISO 10993-18	Test ekstrakcji (Extractables) i migracji (Leachables) substancji ⁵	Bez zmian	

1) Test został wykonany w 2014 roku przez BSL Bioserv, Planegg, Niemcy, kierownik badania dr dypl. biol. Benjamin Hoy, 2) Test został wykonany przez BSL Bioserv, Planegg, Niemcy, kierownik badania dr dypl. biol. Anja Huber, 3) Test został wykonany w 2014 roku przez Sichuan Testing Center for Biomaterials and Medical Devices, Sichuan, Chiny, kierownik badania biol. Lie Liang, 4) Test został wykonany w 2014 roku przez Laboratorium Zwisler, Konstanz, Niemcy, kierownik badania dr dypl. biol. Christian Drainig, 5) Test został wykonany w 2014 roku przez BSL Bioserv, Planegg, Niemcy, kierownik badania dypl. inż. (Wyższej Szkoły Zawodowej) Ingrid Bierl

Korzystna oferta implantu klasy Premium



Nowości od ICX®

IDS®
2015
10.-14.03.2015

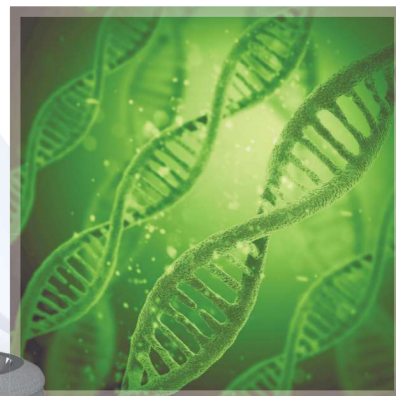
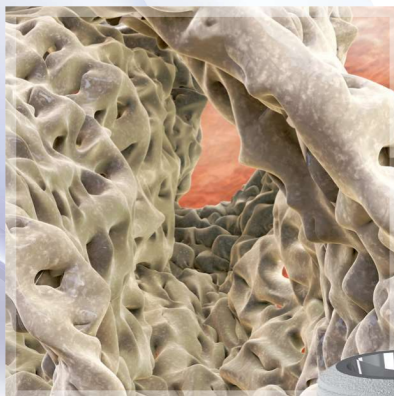
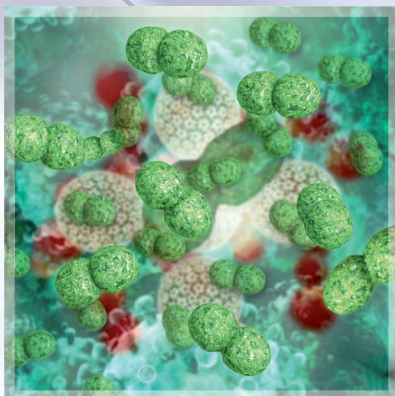
ICX-WORLD in
SALI 3.2
Stanowiska:
od C-020 do E-039



3Z Sp. z o.o. ul. Stara 7, 41-940 Piekary Śląskie.
Tel.: 32 767 70 70 · Zamówienia: 32 767 55 66
e-mail: info@3z.pl · Wsparcie techniczne: +48 697 301 765

Korzystna oferta implantu klasy Premium

Badania biologiczne in-vivo i in-vitro
implantów ICX



3Z Sp. z o.o. ul. Stara 7, 41-940 Piekary Śląskie.

Tel.: 32 767 70 70 · Zamówienia: 32 767 55 66

e-mail: info@3z.pl · Wsparcie techniczne: +48 697 301 765