

Протокол заседания комиссии № 7

г. Москва

«15» июня 2023 г.

Место проведения заседания: ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора; ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора; Росздравнадзор (очно-дистанционный формат).

Состав комиссии НЭС:

Председатель – Иванов И.В. (Генеральный директор ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Заместитель председателя – Казьмин И.А. (Врио генерального директора ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора).

Ответственный секретарь – Лучина М.С. (Специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Эксперты:

Чернейкина Э.П. (Врио заместителя начальника ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Суханова М.М. (Врио начальника управления организации государственного контроля и регистрации медицинских изделий Росздравнадзора);

Момыналиев К.Т. (Помощник генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Кузина И.Н. (Эксперт ЦМЭИ ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Лисицына М.Н. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Коровкина Т.В. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Приглашенные:

Воробьева И.А. (Заместитель генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Гераськин Е.В. (Ведущий инженер-испытатель лаборатории химико-токсикологических исследований медицинских изделий ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Дудкин Д.И. (Заведующий лабораторией испытаний медицинских материалов, инструментов ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Миропольцева В.В. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Овчинников Н.М. (Ведущий инженер-испытатель ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);  
Прокопьев М.В. (Заместитель руководителя по экспертизе медицинских изделий ЦМЭИ ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);  
Сластникова М.В. (Заместитель заведующего лабораторией химико-токсикологических исследований медицинских изделий ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

#### ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Выработка единого экспертного мнения по оценке испытаний и исследований медицинских изделий на основе гиалуроновой кислоты и её солей. Докладчик: Сластникова М.В., Овчинников Н.М., Прокопьев М.В.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. Утвердить следующие параметры и методы оценки медицинских изделий на основе гиалуроновой кислоты, принятые для регистрации по Национальным правилам:

##### **I. Перечень специфических параметров, указываемых в документации производителя**

При формировании технической и эксплуатационной документации производителя для государственной регистрации медицинского изделия необходимо руководствоваться Требованиями к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия, утвержденными приказом Минздрава России от 19.01.2017 №11н, в том числе рекомендуется учесть необходимость указания следующих специфических параметров.

Параметры, указываемые в технической документации производителя (в случае наличия у медицинского изделия вариантов исполнения параметры указываются для каждого из вариантов исполнения):

- состав медицинского изделия (основное действующее вещество, вспомогательные вещества) с указанием процентного соотношения компонентов (или абсолютных значений);
- происхождение гиалуроновой кислоты (ГК) (бактериального, с указанием типа бактерий, с использованием которых проводилась ферментационная обработка, или животного происхождения);
- степень ретикуляции ГК (в случае химической модификации (сшивки));
- молекулярная масса ГК;

- вязкость водного раствора;
- осмоляльность / осмолярность;
- водородный показатель pH;
- бактериальные эндотоксины (LAL тест);
- остаточное содержание сшивающего агента (например, BDDE);
- период биодegradации / биорезорбции (информация производителя на основе клинических данных);
- метод стерилизации;
- описание функциональных свойств, входящих в основной состав изделия компонентов (согласно составу);
- максимально возможный объем введения за одну процедуру;
- области введения, глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур);
- ожидаемая продолжительность клинического эффекта;
- характеристики и материалы шприца (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*);
- характеристики и материалы иглы инъекционной, канюли инъекционной (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*);
- характеристики и материалы флаконов (указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*).

Параметры, указываемые в эксплуатационной документации производителя (в случае наличия у медицинского изделия вариантов исполнения параметры указываются для каждого из вариантов исполнения):

- состав МИ (основное действующее вещество, вспомогательные вещества);
- происхождение ГК (бактериального или животного происхождения);
- степень ретикуляции ГК (в случае химической модификации (сшивки));
- молекулярная масса ГК;
- вязкость водного раствора;

- осмоляльность / осмолярность;
- водородный показатель pH;
- период биодegradации / биорезорбции (информация производителя на основе клинических данных);
- метод стерилизации;
- описание функциональных свойств, входящих в основной состав изделия компонентов (согласно составу);
- максимально возможный объем введения за одну процедуру;
- области введения, глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур);
- ожидаемая продолжительность клинического эффекта;
- характеристики и материалы шприца (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*);
- характеристики и материалы иглы инъекционной, канюли инъекционной (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*);
- характеристики и материалы флаконов (указание характеристик в полном объеме с их подтверждением в рамках соответствующих испытаний (исследований)\*).

\* исследуемые показатели и испытания для их подтверждения указаны в таблице раздела II настоящего документа.

**II. Контролируемые параметры и методы оценки медицинских изделий  
на основе гиалуроновой кислоты, принятые для регистрации по Национальным правилам.**

**Технические испытания**

№	Контролируемый параметр при проведении технических испытаний	Метод контроля, ссылка на ГОСТ	Испытания**
1	Определение молекулярной массы	<p>п. 5.2.1 ГОСТ Р 58484-2019 (по характеристической вязкости)</p> <p>п.5.2.2 ГОСТ Р 58484-2019 (по закону капиллярного течения Пуазейля)</p>	Испытания на территории РФ
3	Водородный показатель pH	п. 5.2.3 ГОСТ Р 58484-2019 (С помощью размерной эксклюзивной хроматографии с детектированием рассеяния угловых лазерных лучей)	Испытания на территории РФ
4	Вязкость водного раствора	<p>pH-метрия с использованием оборудования (pH-метр) п. 5.3.2 ГОСТ Р 58484-2019</p> <p>вискозиметрия с использованием оборудования; ротационных вискозиметров, реометров «конус - пластина» п. 5.3.1 ГОСТ Р 58484-2019</p>	Испытания на территории РФ
5	Состав и последовательность структуры гиалуроновой кислоты	<p>ядерной магнитно-резонансной (ЯМР) спектроскопии с высоким разрешением 1H и 13C использованием оборудования (ЯМР) п. 5.1.2 ГОСТ Р 58484-2019</p>	Испытания производителя

6	Состав	Инфракрасная спектроскопия с использованием преобразования Фурье п. 5.1.1 ГОСТ Р 58484-2019  Возможно использование других валидированных методов, не учтенных в ГОСТ Р 58484-2019: метод турбидиметрического титрования, метод капиллярного электрофореза и высокоэффективной жидкостной хроматографии с другим видом детектора.	Испытания на территории РФ
7			
7.1	Оценка содержания белков	оптические, колориметрические и азотометрические методы (только для ГК животного происхождения). п. 5.3.4 ГОСТ Р 58484-2019	Испытания на территории РФ
7.2	Оценка содержания нуклеиновых кислот	Спектрофотометрия для оценки спектров поглощения при длине волны 260 нм п. 5.3.4 ГОСТ Р 58484-2019	Испытания на территории РФ
7.3	Определение сульфатированных гликозаминогликанов	Спектрометрия п. 5.3.4 ГОСТ Р 58484-2019	Испытания на территории РФ
7.4	Определение металлов	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
8	Осмоляльность/осмолярность Суммарная концентрация всех растворенных частиц определена таким показателем, как осмоляльность	осмометрия с использованием оборудования (осмометр) п. 5.3.4 ГОСТ Р 58484-2019	Испытания на территории РФ
9	Стабильность свойств	оценка документации производителя например, отчёт стабильности	Испытания производителя

10	Характеристики шприцев в составе * <i>Распространяется в случае, если шприцы не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ Р 59747.8-2021	Испытания на территории РФ
11.1	Игла инъекционная * <i>Распространяется в случае, если иглы не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ ISO 7864-2011	Испытания на территории РФ
11.2	Игла инъекционная, канюля инъекционная * <i>Распространяется в случае, если иглы и канюли не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ Р ИСО 9626-2020	Испытания на территории РФ
11.3	Канюля инъекционная * <i>Распространяется в случае, если канюли не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ 19126-2007	Испытания на территории РФ
11.4	Игла инъекционная * <i>Распространяется в случае, если иглы не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ Р ИСО 6009-2020	Испытания на территории РФ
12	Изделие в целом	ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020	Испытания на территории РФ

\*\* в случае отсутствия аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации для подтверждения заявленных параметров медицинского изделия, допускается представление отчетов производителя. Подтверждение валидности таких доказательств осуществляется в рамках экспертизы качества, эффективности и безопасности.

**Токсикологические исследования**

№	Контролируемый параметр при проведении токсикологических исследований	Метод контроля	Испытания
1	Физические и/или химические сведения	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение интегральных показателей (Изменение рН, Ультрафиолетовое поглощение, Восстановительные примеси экстракта вытяжки)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение токсичных летучих органических соединений: ацетона, метанола, пропанола, изопропанола, акрилонитрила, винилхлорида, этиленоксида (в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение тяжелых металлов: железо, свинец, ртуть, висмут, мышьяк, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь и молибден согласно п. 5.3.4 ГОСТ Р 58484-2019 (дополнительно металлы в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение водорастворимых органических токсичных веществ (Содержание формальдегида, ацетальдегида, фенола в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение полимерных составляющих, влияющих на МИ (в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ



2	<p><b>Микробиологические показатели</b></p> <p>Определение стерильности медицинского изделия</p>	ОФС.1.2.4.0003.15	Испытания на территории РФ
3	<p><b>Токсикологические исследования in vivo</b></p> <p>Имплантационные эффекты (Имплантация в подкожную ткань)</p> <p>Раздражение или внутрикожная реакция (Исследование на раздражающее действие при накожных аппликациях)</p> <p>Сенсибилизирующее действие</p> <p>Пирогенность, опосредованная материалом</p> <p>Определение эндотоксинов</p>	<p>ГОСТ ISO 10993-6-2021</p> <p>ГОСТ ISO 10993-10-2011</p> <p>ГОСТ ISO 10993-10-2011</p> <p>ОФС.1.2.4.0005.15</p>	<p>Испытания на территории РФ</p> <p>Испытания на территории РФ</p> <p>Испытания на территории РФ</p> <p>Испытания на территории РФ</p> <p>Испытания на территории РФ</p> <p>Испытания на территории РФ/Информация производителя</p>
	<p>Гемолитическое действие, %</p>	ГОСТ ISO 10993-4-2020	Испытания на территории РФ
	<p>Общая токсичность (Информация, полученная из обширных оценок имплантации, включающих острую токсичность, подострую токсичность, субхроническую токсичность и/или хроническую токсичность, может быть применима если было включено и оценено</p>	ГОСТ ISO 10993-11-2021	Испытания на территории РФ

	достаточное число животных и временных точек. Проведение отдельных исследований для острой, подострой, субхронической и хронической токсичности не всегда является обязательным.)		
4	Исследования на цитотоксичность: методы <i>in vitro</i>	ГОСТ ISO 10993-5-2011	Испытания на территории РФ
5	Генотоксичность (Если МИ может содержать вещества, о которых известно, что они канцерогенны, мутагенны и/или токсичны по отношению к репродуктивной функции, то это следует учесть при оценке риска) методы <i>in vitro</i>	ГОСТ ISO 10993-3-2018	Испытания на территории РФ
6	Канцерогенность (Если МИ может содержать вещества, о которых известно, что они канцерогенны, мутагенны и/или токсичны по отношению к репродуктивной функции, то это следует учесть при оценке риска) методы <i>in vivo</i> (по необходимости)	ГОСТ ISO 10993-3-2018	Испытания на территории РФ

*Комментарий:*

- 1. Проведение оценки результатов токсикологических исследований с учетом ГОСТ ISO 10993-1-2021 (первая сторона) – LAL-тест*
- 2. Подтверждение периода биодegradации возможно на основании доклинических и клинических данных - оценка будет проводиться на клинических испытаниях.*

### Клинические испытания

В соответствии с ч. 1 Федерального закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинские изделия могут признаваться взаимозаменяемыми, если они сравнимы по функциональному назначению, качественным и техническим характеристикам и способны заменить друг друга.

Рекомендуемый минимальный перечень контролируемых параметров (качественных и технических характеристик) представлен в таблице.

#### Возможно три варианта подтверждения:

- в форме оценки и анализа клинических данных

- клинические испытания с участием человека (в случае не подтверждения указанных в таблице контролируемых параметров)

- сочетанная форма: часть указанных в таблице контролируемых параметров может быть подтверждена в форме оценки и анализа клинических данных, часть параметров подтверждается на клинических испытаниях с участием человека (дизайн исследования формируется исходя из параметров, нуждающихся в подтверждении для доказательства клинической эффективности и безопасности при применении МИ)

	Контролируемый параметр при проведении клинических испытаний	Форма проведения	Метод оценки
1	Назначение	Анализ и оценка данных по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией (с учетом назначения). В случае выявления различий по назначению заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании проведенного медицинской организацией анализа литературных источников.	Анализ и оценка данных
2	Описание функциональных свойств компонентов, входящих в состав медицинского изделия	Анализ и оценка данных по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией (с учетом функциональных свойств компонентов). В случае выявления различий по функциональным свойствам компонентов заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного	Анализ и оценка данных

	<p>изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании проведенного медицинского организацией анализа литературных источников.</p>	Анализ и оценка данных
3	<p>Состав медицинского изделия с гиалуроновой кислотой</p>	<p>Анализ и оценка данных по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией (с учетом основного состава и вспомогательных компонентов). В случае выявления различий по составу, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании проведенного медицинского организацией анализа литературных источников.</p>
4	<p>Концентрация компонентов основного состава и вспомогательных веществ</p>	<p>Анализ и оценка данных</p>
5	<p>Степень ретикуляции гиалуроновой кислоты</p>	<p>Анализ и оценка данных</p>

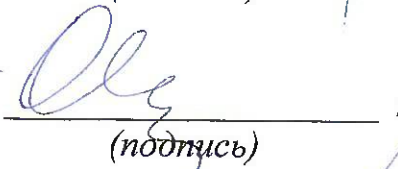
		<p>применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников</p>	
6	Молекулярная масса	<p>Подтверждение клинической эффективности на основе анализа и оценки данных о молекулярной массе, по взаимозаменяемым МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по молекулярной массе, изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	Анализ и оценка данных
7	Вязкость водного раствора	<p>Подтверждение клинической эффективности на основе анализа и оценки данных о вязкости водного раствора, по взаимозаменяемым МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по вязкости водного раствора, изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников</p>	Анализ и оценка данных
8	Максимально возможный объем введения	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о максимально возможном объеме введения изделия, по взаимозаменяемым МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по максимально возможному объему введения, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников</p>	Анализ и оценка данных

9	<p>Период биодеградации / биорезорбции. Продолжительность клинического эффекта</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о периоде биодеградации / биорезорбции и продолжительности клинического эффекта, по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по периоду биодеградации / биорезорбции, продолжительности клинического эффекта, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинского организацией, анализа литературных источников</p>	<p>Анализ и оценка данных</p>
10	<p>Место введения с детализацией области введения, глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур)</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных с детализацией области и глубины введения, по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по области и глубины введения, отличающимся анатомическим и гистологическим структурам – мест введения изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинского организацией, анализа литературных источников</p>	<p>Анализ и оценка данных</p>
11	<p>Осмоляльность/осмолярность</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных об осмоляльности (осмолярности) по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по осмолярности (осмоляльности), заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинского организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных</p>

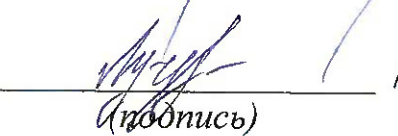
Председатель

  
\_\_\_\_\_  
(подпись) / Иванова И.В. /  
(фамилия, инициалы)

Заместитель председателя

  
\_\_\_\_\_  
(подпись) / Казьмин И.А. /  
(фамилия, инициалы)

Секретарь

  
\_\_\_\_\_  
(подпись) / Лучина М.С. /  
(фамилия, инициалы)