

УДК 615.46.03:616.314-08:006.352

## ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ ГРУПИ СТАНДАРТІВ ISO 10993 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мочалов Ю.О.

Ужгородський національний університет

Стоматологічне матеріалознавство є одним із найбільш динамічним за розвитком напрямком стоматології. Щороку, на стоматологічний ринок в Україні та світі виводиться певна кількість інноваційних продуктів, частина з котрих має реальні шанси стати широко вживаними в щоденній клінічній практиці. На сьогодні спеціалізованими нормативними документами для стоматологічної продукції є міжнародні стандарти ISO 10993 «Вироби медичні. Оцінка біологічної дії медичних виробів», ISO 7405 «Оцінка біологічної сумісності медичних виробів, які використовуються в стоматології» та ISO 1942 «Стоматологія. Термінологія», котрі визначають процедуру оцінки біологічного впливу стоматологічних пломбувальних матеріалів, порядок, критерії оцінки і мінімально достатню кількість тестів і випробувань.

**Ключові слова:** стоматологія, пломбувальні матеріали, біологічна дія, стандартизація, безпека.

**Вступ.** Сьогодні, стоматологічне матеріалознавство є одним із найбільш динамічним за розвитком напрямком стоматології. Щороку, на стоматологічний ринок в Україні та світі виводиться певна кількість інноваційних продуктів, частина з котрих має шанси стати широко вживаними в щоденній клінічній практиці. І стоматологічні пломбувальні (реставраційні) матеріали не є винятком. В Україні державне регулювання безпеки медичних засобів, до котрих відносяться стоматологічні зубні цементи і пломбувальні (реставраційні) матеріали, забезпечується Конституцією України, законами та підзаконними актами, серед яких основним є Закон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності». Наведений закон передбачає можливість запозичення та імплементацію у виробництві та оцінці відповідності медичних виробів норм міжнародного права, зокрема Директив Ради Європи, та групи міжнародних стандартів ISO [1, с. 3; 2, с. 3-22; 3, с. 63; 4; 5, с. 102].

### Оцінка відповідності стоматологічних матеріалів за вимогами ISO

Група міжнародних стандартів ISO є збірником уніфікованих і затверджених на міжнародному рівні нормативних документів, які носять рекомендаційний характер регулюють широкий спектр видів господарської діяльності, починаючи від управління бізнес-процесами, завершуючи процедурою виробництва різної продукції, її сертифікації щодо відповідності зокрема.

Стосовно стоматологічних пломбувальних (реставраційних) матеріалів, то сертифікації їх відповідності проводиться відповідно до вимог групи стандартів ISO 10993 «Оцінка біологічного впливу медичних виробів». Зазначена група стандартів включає в себе наступні 19 документів:

1. Частина 1 – «Оцінка і дослідження» [6].
2. Частина 2 – «Вимоги до поводження з тваринами» [7].
3. Частина 3 – «Дослідження генотоксичності, канцерогенності і токсичного впливу на репродуктивну функцію» [8].
4. Частина 4 – «Дослідження виробів, які взаємодіють із кров'ю» [9].
5. Частина 5 – «Дослідження на цитотоксичність: методи in vitro» [10].

6. Частина 6 – «Дослідження місцевої дії після імплантації» [11].

7. Частина 7 – «Залишковий вміст етиленоксиду після стерилізації» [12].

8. Частина 9 – «Основні принципи ідентифікації та кількісного визначення потенційних продуктів деградації» [13].

9. Частина 10 – «Дослідження подразнювальної та сенсibilізувальної дії» [14].

10. Частина 11 – «Дослідження загальнотоксичної дії» [15].

11. Частина 12 – «Приготування проб і стандартні зразки» [16].

12. Частина 13 – «Ідентифікація та кількісне визначення продуктів деградації полімерних медичних виробів» [17].

13. Частина 14 – «Ідентифікація та кількісне визначення продуктів деградації виробів з кераміки» [18].

14. Частина 15 – «Ідентифікація та кількісне визначення продуктів деградації виробів з металів і сплавів» [19].

15. Частина 16 – «Моделювання і дослідження токсикокінетики продуктів деградації і вимивання» [20].

16. Частина 17 – «Встановлення граничних значень для речовин, які вимиваються» [21].

17. Частина 18 – «Дослідження хімічних властивостей матеріалів» [22].

18. Частина 19 – «Дослідження фізико-хімічних, морфологічних і топографічних властивостей матеріалів» [23].

19. Частина 20 – «Принципи та методи дослідження імунотоксичної дії медичних виробів» [24].

20. Частина 8 – вилучено.

Зазначений документ містить точні вказівки щодо класифікації і градації медичних виробів, що в подальшому впливає на вимоги до їх характеристик і біологічного впливу при застосуванні їх у людини. Для випробування стоматологічних матеріалів було розроблено окремий стандарт ISO 7405:2008, котрий містить регламент роботи із матеріалами згідно вимог ISO 10993 [25].

**Медичний виріб** – це будь-який прилад, апарат, пристосування, матеріал або інший виріб, включаючи програмне забезпечення, що застосовується ізолювано або в комплекті, і призна-

чене виробником для: діагностики, профілактики, спостереження, лікування або полегшення захворювання; діагностики, спостереження, лікування, полегшення або компенсації пошкодження органів або фізичної вади; дослідження, заміни або зміни анатомії або фізіологічного процесу; контрацепції; і який не є фармакологічним, імунологічним або метаболічним засобом, але може бути доповнений такими засобами (визначення наведено у відповідності до ISO 10993-1, ISO 10993-12, ISO 1942, ISO 7405:2008). Стандарт ISO 10993-1 містить класифікацію медичних виробів, згідно якої стоматологічні пломбувальні (реставраційні) матеріали належать до виробів, які контактують із організмом людини і до виробів, приєднаних до організму людини ззовні. За часом контакту із організмом людини такі матеріали належать до виробів постійного контакту (тобто виробів, які контактують із тканинами людини довше 30 діб) [16, с. 11; 25, с. 7].

Відповідно до сказаного вище, оцінка біосумісності стоматологічних пломбувальних матеріалів передбачає виконання наступних груп тестів:

1. Оцінка цитотоксичності (ISO 7405, ч. 6.2 і 6.3).
2. Оцінка цитотоксичності (ISO 10993-5).
3. Оцінка цитотоксичності (ISO 7405, додаток В).
4. Оцінка гіперчутливості сповільненого типу (ISO 10993-10).
5. Оцінка подразнення і внутрішньошкірної реактивності (ISO 10993-10).
6. Оцінка системної токсичності (ISO 10993-11).
7. Оцінка субхронічної (підгострої) системної токсичності (ISO 10993-11).
8. Оцінка генотоксичності (ISO 10993-3).
9. Оцінка імплантації (ISO 10993-6).
10. Оцінка випробування пульпарного і дентинного застосування (ISO 7405, ч. 6.5) [25, с. 18].

Наведений алгоритм і перелік тестів застосовуються при оцінці біологічного впливу стоматологічних пломбувальних матеріалів, які встановлюються на тривалий період (від 24 год до 30 діб) та постійного використання (більше 30 діб). Для стоматологічних матеріалів короточасного використання (до 24 год включно) рекомендовано наступний перелік тестів:

1. Оцінка цитотоксичності (ISO 7405, ч. 6.2 і 6.3).
2. Оцінка цитотоксичності (ISO 10993-5).
3. Оцінка цитотоксичності (ISO 7405, додаток В).
4. Оцінка гіперчутливості сповільненого типу (ISO 10993-10).
5. Оцінка подразнення і внутрішньошкірної реактивності (ISO 10993-10).
6. Оцінка випробування пульпарного і дентинного застосування (ISO 7405, ч. 6.5) [25, с. 18].

Виконання ряду перелічених тестів передбачає використання лабораторних тварин для з'ясування біологічного впливу досліджуваних стоматологічних матеріалів, і зазначені втручання можуть бути болісними й також нести додаткові ризики для життя і здоров'я лабораторної тварини. Норми стандарту ISO 10993-2 «Вимоги до поводження з тваринами» передбачають подвійну регуляцію експерименту як самим стандартом, так і національним законодавством країни, в якій такий експеримент виконується [7, с. 5]. На сьогодні, робота із лабораторними тваринами в Україні регулюється нормами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження»,

Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14 грудня 2009 р. № 944, Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах, затвердженого Наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 1 березня 2012 р., документом «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», схваленим Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., м. Київ), Положенням про обов'язкову біоетичну експертизу дисертаційних робіт, які виконуються в галузях медицини, біології та ветеринарної медицини МОН України [26; 27; 28; 29, с. 151; 30, с. 245; 31; 32, с. 96]. В основу багатьох національних нормативно-правових документів взято текст статей Європейської конвенції про захист хребетних тварин від 1986 р., котра була підписана Україною, але поки що не пройшла процедуру ратифікації в парламенті [33].

З огляду на наближення законодавства України до норм ЄС (і щодо процедури оцінки біологічного впливу стоматологічних виробів зокрема), доцільно звернути увагу на нормативні документи Європейського союзу. Основним документом, який регулює таку процедуру, є Директива Ради Європи 93/42/ЕЕС від 14 червня 1993 р. Зазначена Директива регулює процедуру використання і оцінку біологічної безпеки медичного обладнання, медичних виробів та їх компонентів, також регуляторний вплив документу полягає в сприянні гармонізації національного законодавства країн-членів ЄС, а також у сприянні гармонізації національних і міжнародних стандартів якості. Впорядковано принципи класифікації безпечності медичної апаратури і медичних виробів. Також Директива додатково впорядковує компетенції національних і загальноєвропейських органів контролю якості і безпеки медичної апаратури і медичних виробів, розмежує рівні відповідальності виробника, контроль доклінічних і клінічних випробувань медичної апаратури і медичних виробів; впорядковує форму етикетки і позначок контролю, сертифікації вказаної продукції. Частина статей документа містить відсилкові норми на інші Директиви Ради Європи і міжнародні документи, й на міжнародні стандарти ISO зокрема. Більш того, зміст вказаних Директив частково збігається зі змістом зазначених міжнародних стандартів [34].

**Висновки.** Сучасна технологія оцінки біосумісності стоматологічних пломбувальних (реставраційних) матеріалів для коронкової частини зуба на поступово вдосконалюється в Україні в напрямку приведення до відповідності із європейськими та міжнародними нормами законодавства. На сьогодні спеціалізованими нормативними документами є міжнародні стандарти ISO 10993 «Вироби медичні. Оцінка біологічної дії медичних виробів», ISO 7405 «Оцінка біологічної сумісності медичних виробів, які використовуються в стоматології» та ISO 1942 «Стоматологія. Термінологія», котрі визначають процедуру оцінки біологічного впливу стоматологічних пломбувальних матеріалів, порядок, критерії оцінки і мінімально достатню кількість тестів і випробувань.

**Список літератури:**

1. Национальный стандарт Российской Федерации «Стоматология. Оценка биосовместимости медицинских изделий, применяемых в стоматологии». – М.: Стандартиформ, 2011. – 34 с.
2. Шабалина А. Э. Разработка и совершенствование методов стандартизации стоматологических средств и материалов, содержащих эвгенол: дисс. ... канд. хим. наук / А. Э. Шабалина. – Москва: РУДН, 2008. – 156 с.
3. Боровский Е. В. Стандарты в стоматологии – дело разумное / Е. В. Боровский, К. С. Суворов // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 63-65.
4. Закон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності» [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/124-19/print1509982923532764>.
5. Костенко С. Б. Аналіз спектрофотометричної оцінки фотополімерних пломбувальних матеріалів / С. Б. Костенко // Современная стоматология. – 2015. – № 5. – С. 102-104.
6. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://docs.cntd.ru/document/1200100813>.
7. ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://docs.cntd.ru/document/1200074475>.
8. ISO 10993-3:2003. Biological evaluation of medical devices. Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: [www.gostinfo.ru/catalog/Details/?id=5532293](http://www.gostinfo.ru/catalog/Details/?id=5532293).
9. ISO 10993-4. Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interactions with blood [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.ev.se/preview/iso-10993-4-2017-en.pdf>.
10. ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices. Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/36406.html>.
11. ISO 10993-6:2007. Biological evaluation of medical devices. Part 6: Tests for local effects after implantation [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/61089.html>.
12. ISO 10993-7. Biological evaluation of medical devices. Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/34213.html>.
13. ISO 10993-9. Biological evaluation of medical devices. Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://www.iso.org/standard/44049.html>.
14. ГОСТ ISO 10993-10-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://www.lamsystems-lto.ru/files/pdf/gost/10993-10-2011.pdf>.
15. ГОСТ ISO 10993-11-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://internet-law.ru/gosts/gost/52934/>.
16. ГОСТ ISO 10993-12-2015. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://internet-law.ru/gosts/gost/59780/>.
17. ISO 10993-13. Biological evaluation of medical devices. Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/44050.html>.
18. ISO 10993-14. Biological evaluation of medical devices. Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.sis.se/api/document/preview/899360/>.
19. ISO 10993-15. Biological evaluation of medical devices. Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/22694.html>.
20. ISO 10993-16. Biological evaluation of medical devices. Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.iso.org/standard/64582.html>.
21. ISO 10993-17. Biological evaluation of medical devices. Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://docs.cntd.ru/document/1200101612>.
22. ISO 10993-18. Biological evaluation of medical devices. Part 18: Chemical characterization of materials [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://docs.cntd.ru/document/1200078401>.
23. ГОСТ ISO/TS 10993-19-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://internet-law.ru/gosts/gost/52945/>.
24. ГОСТ ISO/TS 10993-20-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://internet-law.ru/gosts/gost/52933/>.
25. American national standard / American dental association standard № 41. Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry. Modified adoption of ISO 7405:2008 Dentistry – Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry. – Chicago: ADA, 2008. – 42 p.
26. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – Ст. 230.
27. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 1 березня 2012 р. № 249 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>.
28. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.

29. Світличний О. П., Берегеля І. М. Адміністративний захист тварин, які використовуються в наукових експериментах, навчальному процесі та виробництві біологічних препаратів від жорстокого поводження. Підприємництво, господарство і право. 2017. № 2 (252). С. 150-154.
30. Апихтіна О. Л. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами / О. Л. Апихтіна // Сьогодні і біоетика: [ред. колегія: Ю. І. Кундієв (відп. ред.) та ін.]. – К.: ВД «Авіцена», 2011. – С. 244-250.
31. Про внесення доповнень до переліків і форм документів, що використовуються при атестації наукових і науково-педагогічних працівників. Наказ Вищої атестаційної комісії від 31.03.2005 р. № 130 (z0422-05): Закони України: інформаційно-правовий портал [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: [http://uazakon.com/documents/date\\_6t/pg\\_gewxsf.htm](http://uazakon.com/documents/date_6t/pg_gewxsf.htm).
32. Добреля Н. В. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин / Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, І. В. Данова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2. – С. 95-100.
33. Європейська конвенція про захист хребетних тварин від 1986 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/994_137).
34. Medical Devices Directive 93/42/ЕЕС [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <https://www.emergobyul.com/sites/default/files/file/europe-consolidated-mdd-93-42-ees.pdf>.

**Мочалов Ю.А.**

Ужгородский национальный университет

## ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ ГРУППЫ СТАНДАРТОВ ISO 10993 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### Аннотация

Стоматологическое материаловедение является одним из самых динамично развивающихся направлений стоматологии. Ежегодно на стоматологический рынок Украины и мира выходит определенное количество инновационных продуктов, часть из которых имеет шансы стать широко применяемыми в ежедневной клинической практике. Сегодня специализированными нормативными документами для стоматологической продукции являются международные стандарты ISO 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», ISO 7405 «Оценка биологической совместимости медицинских изделий, используемых в стоматологии» и ISO 1942 «Стоматология. Терминология», которые определяют процедуру оценки биологического воздействия стоматологических пломбирочных материалов, порядок, критерии оценки и минимально достаточное количество тестов и испытаний. **Ключевые слова:** стоматология, пломбирочные материалы, биологическое действие, стандартизация, безопасность.

**Mochalov Yu.O.**

Uzhgorod National University

## STUDY OF SAFETY OF THE DENTAL FILING (RESTORATIVE) MATERIALS ACCORDING TO THE ISO 10993 STANDARDS (REVIEW)

### Summary

Science about the dental materials is a one of the most dynamic developing areas of dentistry. Every year a number of innovative products are introduced to the dental market in Ukraine and in the world, some of them have a chance to become widely used in daily clinical practice. Today, the specialized normative documents for dental products certification are international standards ISO 10993 «Medical devices. Assessment of biological effects of medical products», ISO 7405 «Assessment of the biosecurity of medical products used in dentistry» and ISO 1942 «Dentistry. Terminology», which determine the procedure for assessing the biological effects of dental filing (restorative) materials, the procedure, the criteria for evaluation and the minimum numbers of tests and list of tests.

**Keywords:** stomatology, filing materials, biological action, standard, safety.