ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 12

Приготовление проб и стандартные образцы

Издание официальное

БЗ 12—99/688

ГОССТАНДАРТ РОССИИ
Москва

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники (ВНИИИМТ)

ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий»

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Госстандарта России от 29 декабря 1999 г. № 862-ст

3 Настоящий стандарт, за исключением введения, представляет собой аутентичный текст международного стандарта ИСО 10993.12—96 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы»

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2000

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Госстандарта России

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Определения 1
4 Экспериментальный контроль 2
5 Выбор исследуемого материала 2
6 Приготовление исследуемой пробы и раствора стандартного образца 3
7 Приготовление вытяжек из исследуемых материалов 3
8 Отчет об исследовании 5
Приложение А Руководство по выбору экспериментального контроля 6
Приложение Б Руководство по приготовлению исследуемых материалов 8
Приложение В Руководство по экстракции исследуемых материалов 9
Приложение Г Библиография 10

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий (далее — изделий).

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление конкретных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие специальную подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты этой серии являются руководящими документами для прогнозирования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых образцов.

В стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993, имеющие групповой заголовок «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» входят следующие части:

- часть 1 — оценка и исследования;
- часть 3 — исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;
- часть 4 — исследование изделий, взаимодействующих с кровью;
- часть 5 — исследование на цитотоксичность: методы in vitro;
- часть 6 — исследование местного действия после имплантации;
- часть 7 — остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;
- часть 9 — основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции;
- часть 10 — исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;
- часть 11 — исследование общетоксического действия;
- часть 12 — приготовление проб и стандартные образцы;
- часть 13 — идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий;
- часть 16 — моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания.

Объектом стандартизации настоящего стандарта являются требования и методы приготовления исследуемых проб и растворов стандартных образцов для проведения исследований с целью оценки биологического действия медицинских изделий.

Методы приготовления проб должны учитывать назначение, природу материала и методы оценки биологического действия, включая используемые модельные среды, продолжительность контакта с организмом и другие параметры.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 12

Приготовление проб и стандартные образцы

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 12.
Sample preparation and reference materials

Дата введения 2002—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методы приготовления проб и растворов стандартных образцов, используемых для оценки биологического действия материалов и медицинских изделий (далее — изделий), и включает:

- выбор материала для изучения;
- выбор представительной части изделия;
- приготовление исследуемой пробы;
- выбор стандартных образцов для доказательства применимости тест-системы и/или для относительного сравнения биологической активности изучаемой пробы;
- приготовление вытяжек.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие нормативные документы:

ИСО 9000-1—94* Общее руководство качеством и стандарты по обеспечению качества. Часть 1. Руководящие указания по выбору и применению

ИСО 9000-2—93* Общее руководство качеством и стандарты по обеспечению качества. Часть 2. Общие руководящие указания по применению ИСО 9001, ИСО 9002 и ИСО 9003

ИСО 9000-3—91* Общее руководство качеством и стандарты по обеспечению качества. Часть 3. Руководящие указания по применению ИСО 9001 при разработке, поставке и обслуживанию программного обеспечения

ИСО 9000-4—93* Общее руководство качеством и стандарты по обеспечению качества. Часть 4. Руководство по управлению программой надежности

Руководство ИСО/МЭК 25—90* Общие требования к компетентности лабораторий, осуществляющих калибровку и тестирование

Руководство ИСО/МЭК 30—92* Термины и определения, используемые в связи со стандартными образцами

3 Определения

В настоящем стандарте использованы термины и определения по ИСО/МЭК 30 и приведенные ниже.

3.1 **фоновый раствор:** Раствор, применяемый для приготовления вытяжки, обработанный так же, как и раствор с исследуемым материалом, но не содержащий его и используемый для сравнения с вытяжкой.

* Международные стандарты — во ВНИКИ Госстандарта России.

Издание официальное

3.2 **вытяжка:** Раствор, полученный в результате экстракции исследуемого материала.

3.3 **отрицательный контроль**: Материал или вещество, которое, будучи подвергнуто исследованию по описанной методике, показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего отрицательного, нереактивного или фонового ответа в тест-системе.

3.4 **положительный контроль:** Материал или вещество, которое, будучи подвергнуто исследованию по описанной методике, показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего положительного или реактивного ответа в тест-системе.

3.5 **стандартный образец:** Материал или вещество, которое имеет одну или более достаточно гомогенных нормированных характеристик и предназначено для калибровки аппаратуры, оценки метода измерения или определения количественных характеристик материала.

Примечание — Стандартный образец показывает пригодность методики для получения воспроизводимого, предсказуемого результата. Реакция может быть положительной или отрицательной.

3.6 **сертифицированный стандартный образец:** Имеющий сертификат стандартный образец, характеристики которого нормированы с помощью методики, дающей возможность точного определения количественных характеристик с колебаниями на установленном доверительном уровне.

3.7 **исследуемый материал:** Материал, изделие, часть изделия либо его компонент, пробу которого отбирают для биологического или химического исследования.

3.8 **исследуемая проба:** Вытяжка или часть исследуемого материала, которые подвергают биологическому или химическому исследованию.

4 Экспериментальный контроль

4.1 Экспериментальный контроль используют для подтверждения методики тестирования. В зависимости от того, какой метод исследования биологического действия используют, в качестве подходящего может быть выбран отрицательный или положительный контроль либо фоновый раствор. Один и тот же контроль может быть использован в различных методах исследования. Руководство по выбору экспериментального контроля приведено в приложении А.

Примечание — Требованиям к выбору экспериментального контроля могут удовлетворять изделия, рекомендованные к применению в медицинской практике.

4.2 Стандартные образцы, используемые в качестве экспериментального контроля, должны удовлетворять установленным требованиям к качеству, гарантируемому процедурами производителя и испытательной лаборатории в соответствии с Руководством ИСО/МЭК 25, ИСО 9000-1, ИСО 9000-2, ИСО 9000-3 и ИСО 9000-4. Стандартные образцы должны содержать сведения об источнике поступления, производителе, типе, степени чистоты, а также номер партии.

4.2.1 Вид вещества стандартного образца или сертифицированного стандартного образца должен соответствовать виду вещества исследуемого образца, например полимер, керамика, металл, коллоид и т. д.

4.2.2 Стандартные образцы представляют специализированные лаборатории. Эти лаборатории определяют объем химических, физических и биологических характеристик. Имеющиеся в продаже образцы изделий, применяемых в медицинской практике, могут быть использованы в качестве стандартных образцов согласно примечанию к 4.1.

4.2.3 Сертифицированный стандартный образец выбирают с учетом его высокой степени чистоты, специфических характеристик, соответствия предполагаемому применению и доступности. Специфические химические, физические и биологические характеристики определяют при межлабораторных исследованиях в трех или более лабораториях. Эти лаборатории должны быть доступны для поставщика.

5 Выбор исследуемого материала

5.1 Исследованию подвергают изделие в готовом к применению виде или его представительную часть (5.2). Если это практически невозможно, исследуют представительный образец материала, прошедший такую же обработку, как и конечный продукт.

5.2 Если невозможно провести исследование целого изделия, а оно содержит несколько

материалов, все материалы, контактирующие с тканями организма, должны быть представлены в соответствующих пропорциях, за исключением 5.3.1 — 5.3.4.

5.2.1 Образцы изделий с поверхностным покрытием должны содержать материал покрытия и основной материал.

5.2.2 Образец должен содержать представительную часть соединения и/или склейки, если использовали адгезив, радиочастотное соединение либо склейку растворителем.

5.2.3 Композитные материалы исследуют как конечные продукты.

5.2.4 Материалы, отверждаемые in-situ (цементы, адгезивы и мономеры), исследуют через определенный отрезок времени, необходимый для отверждения, в соответствии с применением в клинической практике.

5.3 В некоторых случаях при выборе образца необязательно руководствоваться принципом пропорционального соотношения компонентов.

5.3.1 Некоторые виды исследований (например имплантация) могут потребовать оценки каждого отдельного материала.

5.3.2 Образец может быть выбран с учетом максимального воздействия тест-системы на какой-либо материал или изделие, о котором известно, что он потенциально обладает биологической активностью.

5.3.3 Для некоторых тестов геометрическая форма образца может оказаться важнее типа материала, поэтому при выборе представительной части изделия следует отдавать предпочтение геометрической форме образца по сравнению с пропорциональным содержанием различных материалов.

5.3.4 Если в состав изделия входят различные материалы, при выборе образца необходимо учесть потенциальные возможности синергизма и других взаимодействий.

5.4 При использовании вытяжки исследуемый материал выбирают в соответствии с 5.1 —5.3.

6 Приготовление исследуемой пробы и раствора стандартного образца

6.1 Исследуемые пробы и стандартные образцы необходимо обрабатывать в условиях, исключающих контаминацию. Вещества, образовавшиеся в процессе производства, очистки, стерилизации и т. п., следует считать неотъемлемой частью изделия, его части или компонента. Руководство по приготовлению исследуемой пробы и растворов стандартных образцов приведено в приложении Б.

6.1.1 Работу с исследуемыми пробами стерильных изделий и стандартных образцов следует проводить с учетом требований асептики, если это соответствует методике исследования.

6.1.2 Если на исследование поступают нестерильные изделия, которые должны быть простерилизованны перед применением в медицинской практике, то такие образцы перед исследованием стерилизуют методом, рекомендованным производителем. Работу с ними проводят с учетом требований асептики, если это соответствует методике исследования.

6.2 Если стерилизованная проба готовится перед исследованием, должно быть учтено влияние стерилизации и любого процесса перестерилизации на исследуемую пробу и стандартные образцы, включая эффект от возможной многократной стерилизации конечного продукта.

6.3 Если исследуемые пробы и стандартные образцы требуется разрезать на части, следует учитывать поверхности, не подвергавшиеся ранее обработке, например просветы или поверхности среза. При разрезании медицинских изделий на представительные образцы следует использовать технические приемы, исключающие контаминацию.

7 Приготовление вытяжек из исследуемых материалов

7.1 Основные положения

Если исследование требует применения вытяжек, модельная среда и условия процесса экстракции должны соответствовать свойствам и назначению конечного продукта. Руководство по экстракции образцов приведено в приложении В. Для отдельных биологических исследований, описанных в других стандартах серии ГОСТ Р ИСО 10993, существуют особые требования к приготовлению вытяжек из образцов. В этом случае требования соответствующих стандартов ГОСТ Р ИСО 10993 будут иметь приоритет по сравнению с требованиями данной части.

7.2 Контейнеры для экстракции

Экстракцию проводят в чистых, химически инертных, герметичных, безопасных емкостях, имеющих минимальное свободное пространство. Экстракцию следует проводить в условиях, исключающих контаминацию.

7.3 Условия экстракции

На процесс экстракции оказывают влияние температура, соотношение площади поверхности и объема, экстрагирующая среда и фазовое равновесие[1)] материала. Необходимо учитывать влияние высокой температуры и других условий на кинетику экстракции и идентичность модельных сред при проведении ускоренной либо интенсивной экстракции. Ниже описаны стандартные условия, основанные на существующей практике, использование которых предусматривает оценку потенциального риска, обусловленного изделием или материалом. Могут быть использованы и другие условия, которые или имитируют экстракцию, имеющую место при клиническом использовании, либо учитывают возможность оценки потенциального риска; в этом случае они должны быть описаны и обоснованы.

7.3.1 Стандартные условия экстракции следующие:

а) (37 ± 1) °С в течение (24 ± 2) ч;

б) (37 ± 1) °С в течение (72 ± 2) ч;

в) (50 ± 2) °С в течение (72 ± 2) ч;

г) (70 ± 2) °С в течение (24 ± 2) ч;

д) (121 ± 2) °С в течение (1 ± 0,2) ч.

Предпочтение следует оказывать условиям экстракции, имитирующим условия клинического применения.

7.3.2 Отношения стандартных площадей поверхности, например выпуклой поверхности, исключая элементы, не поддающиеся измерению, к миллилитру объема модельной среды приведены в таблице 1.

Можно использовать и другие соотношения (масса/объем и площадь поверхности/объем) по сравнению с приведенными в таблице 1, например при оценке порошков, вспененных материалов, пористых поверхностей и т. п., которые имитируют условия клинического использования и приводят к адекватной оценке потенциального риска.

7.3.3 Эластомеры, материалы с покрытием или обработанной поверхностью, композиты, ламинаты и т. п. необходимо исследовать в неповрежденном виде. Другие материалы следует разрезать на небольшие части, чтобы обеспечить полное погружение в экстрагирующую жидкость.

Таблица 1

Толщина, мм	Соотношение при экстракции[1)] ± 10 %	Наименование материала
≤ 0,5	6 $см^2$/мл	Металл, синтетический полимер, керамика, композитная пленка, листы и стенки трубок
> 0,5	3 $см^2$/мл	Металл, синтетический полимер, керамика, композитные стенки трубок, плиты, литые изделия
≤ 1,0	3 $см^2$/мл	Природный эластомер
> 1,0	1,25 $см^2$/мл	Природный эластомер

[1)] Фазовое равновесие в твердом материале при данной температуре определяет относительное содержание аморфной и кристаллической фаз. Для аморфной фазы температура фазового перехода (стеклования) T_c определяет подвижность полимерной цепи и скорость диффузии в данной фазе. Обычно скорость диффузии при температуре выше T_c значительно выше скорости диффузии при более низкой температуре. В кристаллической фазе скорость диффузии наиболее низка. Условия экстракции выбирают с учетом минимального изменения фазового равновесия материала, определяемого физиологической средой. Изменение фазового равновесия может повлечь за собой изменение количества и структуры экстрагируемых веществ. В изменении фазового равновесия можно удостовериться, используя метод сканирующей дифференциальной калориметрии.

Окончание таблицы 1

Толщина, мм	Соотношение при экстракции[1] ± 10 %	Наименование материала
Неравномерная	От 0,1 г/мл до 0,2 г/мл; 6 $см^2$/мл	Шарики

[1] Отношение площади поверхности или массы исследуемого образца к объему модельной среды.

Примечание — В настоящее время нет стандартизованных методов исследования абсорбентов и гидроколлоидов, поэтому предлагается следующий порядок: определяют «абсорбционную емкость» материала, например количество модельной среды, абсорбированно материалом. Исследуемая проба должна содержать 2 г материала, объем вытяжки должен быть на 20 мл больше «абсорбционной емкости» пробы массой 2 г.

7.3.4 К экстрагирующим средам относят:

- полярную жидкость — воду, физиологический раствор, культуральную жидкость без сыворотки;
- неполярную жидкость — свежее рафинированное растительное масло (например хлопковое или кунжутное масло);
- дополнительные экстрагирующие жидкости: этанол/вода (5 % по объему); этанол/физиологический раствор (5% по объему); полиэтиленгликоль 400 (разбавленный до физиологического осмотического давления); диметилсульфоксид; культуральную жидкость с сывороткой;
- другие жидкости, соответствующие свойствам и применению изделия, при наличии сведений об их действии.

7.3.5 Экстракцию можно проводить в статических условиях либо при перемешивании. При необходимости перемешивания методика должна быть четко описана и занесена в отчет.

7.3.6 Вытяжки следует, по возможности, использовать сразу после приготовления во избежание сорбции материалом сосуда, который используют для экстракции, либо других изменений их состава. Если вытяжку хранят более 24 ч, ее стабильность в условиях хранения должна быть проверена.

7.3.7 Не допускается подвергать вытяжку обычно применяемым методам обработки для отделения взвешенных частиц, таким как фильтрация или центрифугирование и т. п. При необходимости целесообразность такого процесса должна быть обоснована.

8 Отчет об исследовании

Отчет об исследовании должен включать в себя следующие данные:

- источник материала, устройства, части устройства или компонента;
- номер партии или серии, если таковой существует,
- описание процесса производства, очистки, стерилизации;
- метод экстракции, включающий документацию по условиям экстракции.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Руководство по выбору экспериментального контроля

А.1 Сертифицированные стандартные образцы

В настоящее время нет в наличии сертифицированных стандартных образцов, пригодных для проведения исследований по биологической оценке.

А.2 Использование различных видов контроля

Существуют материалы, которые широко используют в биологических исследованиях в качестве положительного и отрицательного контроля. Материалы, перечисленные в А.2.1 — А.2.4, соответствуют критериям экспериментального контроля для выбранного метода исследования. За правильный выбор контроля несет ответственность исследователь.

Примечание — В настоящем приложении для пользователей настоящего стандарта приведены торговые марки и источники приобретения продуктов. Допускается использовать и другие продукты и источники, которые могут давать такие же результаты.

А.2.1 Имплантационные тесты

А.2.1.1 Для отрицательного контроля используют: полиэтилен высокой плотности[1], полиэтилен низкой плотности[2], полидиметилсилоксан (без кремнезема) [2, 3], нержавеющую сталь.

А.2.1.2 Для положительного контроля применяют поливинилхлорид, содержащий оловоорганические добавки [4, 5], пластифицированный поливинилхлорид[6].

А.2.2 Цитотоксические тесты

А.2.2.1 Для отрицательного контроля применяют полиэтилен высокой плотности (А.2.1.1).

А.2.2.2 Для положительного контроля используют поливинилхлорид, содержащий оловоорганические добавки [4, 5].

А.2.3 Дополнительные ссылки

Дополнительные ссылки [12], [13] и [14], относящиеся к использованию материалов в качестве экспериментального контроля для биологических исследований приведены в приложении Г.

---

[1] Полиэтилен высокой плотности (пластик RS для отрицательного контроля) можно получить у US Pharmacopoeia, Rockville, 20852 MD, USA.

Имплантационный полиэтилен для отрицательного контроля можно приобрести у Society of Japanese Pharmacopoeia, Nagai-Kinenk 8F, Shibuya 2-12-15, Shibuya-Ku, Tokyo 150, Japan.

[2] Можно приобрести через Biomaterials Program, Devices and Technology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, 312 Federal Building, 7550 Wisconsin Ave., Bethesda, 20892 MD, USA.

[3] Schmidt J.A., Von Recum, A.F.,: On the issue of primary reference grade poly (dimethylsiloxane): J. Appl. Biomater., 4, 1993.

[4] RS для положительного контроля можно получить от US Pharmacopoeia, Rockville, 20852 MD, USA.

[5] Стандартный образец поливинилхлорида с оловоорганическими добавками для положительного контроля можно приобрести у Portex Limited, Portex House, 1 High St., Hythe, Kent LT 21 6 JL, UK (Product N0. 499-300-000-000).

[6] Пластифицированная поливинилхлоридная трубка BS 5736/2PRS может быть получена от BSI, Linford Wood, Milton Keynes, Bukinghamshire, MK 14 6LE, UK.

А.2.4 Другие материалы

Другие материалы, которые прошли межлабораторные исследования в качестве стандартных образцов, приведены в А.2.4.1 и А.2.4.2.

А.2.4.1 Для отрицательного контроля применяют полиэтилен низкой плотности[1], полидиметилсилоксан (без кремнезема)[2], поливинилхлорид, полиэфируретан, полипропилен[3], латекс для медицинских исследований, окись алюминия (керамические прутки), нержавеющую сталь и титановый сплав.

А.2.4.2 Для положительного контроля используют сегментированную полиуретановую пленку, содержащую диэтил- или дибутилдитиокарбамат цинка[4], латексы определенного состава, растворы солей цинка[5]. Вещества, которые были использованы в качестве положительного контроля для проб, представляют собой растворы фенола и воды.

[1] Трубки PE 140 можно приобрести у Rehau AG, D-95111 Rehau, Germany. Полиэтиленовую пленку можно получить у Hoechst AG, D-65926 Frankfurt 80, Germany.

[2] Трубки SIK 8363 можно приобрести у Rehau AG, D-95111 Rehau, Germany.

[3] Трубки PP 146 можно приобрести у Rehau AG, D-95111 Rehau, Germany. Полипропиленовую пленку можно получить у Hoechst AG, D-65926 Frankfurt 80, Germany.

[4] Wako Pure Chemicals CO. Ltd.

[5] Australian Standard AS 2696: 1989. Медицинское оборудование — уретральные катетеры однократного применения (стерильные) для общемедицинского использования.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)

Руководство по приготовлению исследуемых материалов

Б.1 Исследуемый материал

Материал, используемый в биологических исследованиях, должен быть представительным с точки зрения его состава, обработки и характеристик поверхности конечного продукта (раздел 5 настоящего стандарта).

Б.1.1 При исследовании пластиков или резин в состав должны быть включены смола, полимер и любые добавки. Следует оценить и любые другие компоненты, которые могут входить в состав в виде замены. Описание композиции должно включать сведения о характеристике материала, такие как термостабильность, целостность или раздробленность, максимально возможное дробление.

Б.1.2 Материалы, которые могут подвергаться повторной стерилизации в одних и тех же либо различных условиях, должны быть исследованы после многократной стерилизации. Например, материал, который стерилизуют облучением, а потом повторно стерилизуют обработкой этиленоксидом, необходимо исследовать после облучения и после облучения плюс стерилизации этиленоксидом. При обосновании «экстремального случая» по экспозиции исследование проводят после экспозиции именно в таких условиях.

Б.1.3 В идеальном случае все биологические исследования материала проводят в условиях воздействия клеточной/биологической среды на исходную поверхность материала (в противоположность всей массе). В качестве метода, альтернативного разрезанию поверхности образца, может служить изготовление миниатюрного изделия с использованием того же процесса (экструзии, отжига, отверждения, очистки и т. п.), тех же температур, времени, атмосферы, включая стерилизацию, которые реализуют в процессе производства изделия.

Б.1.4 Металлы, используемые при биологическом исследовании, должны быть из того же исходного материала, который применяется при изготовлении изделия, и проходить ту же механическую обработку, измельчение, полировку, очистку, пассивацию, включая обработку поверхности и стерилизацию, которые имеют место при производстве конечного продукта.

Б.1.5 Керамические материалы, применяемые в биологических исследованиях, должны быть изготовлены из того же исходного порошка и подвергаться тем же процессам обработки (отливки, формовки и т. п.), включая конечную обработку поверхности и стерилизацию, которые используют при производстве изделия.

Б.1.6 Материалы для биопротезов следует изучать после выдерживания их в течение максимального и минимального времени, предусмотренных изготовителем для фиксации, создавая тем самым различные условия для проникания фиксатора.

Б.2 Частицы

Возможность образования частиц в условиях экстракции должна быть учтена при планировании исследований.

Б.3 Количество пробы

Количество материала и площадь его поверхности должны соответствовать биологическим и физическим требованиям тест-системы. Следует использовать стандартное количество пробы, рекомендованное для каждого отдельного эксперимента.

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

Руководство по экстракции исследуемых материалов

Вытяжки из медицинских изделий готовят с целью получения пробы, необходимой для определения биологической активности любых веществ, вымывающихся из изделия в биологической системе, а также оценки потенциального риска при использовании изделия человеком. При приготовлении вытяжек из изделий среда и условия экстракции должны соответствовать свойствам и применению конечного продукта, а также прогнозируемым характеристикам метода исследования (например чувствительности и т. п.). Таким образом, условия экстракции должны, в идеальном случае, отражать не только условия реального применения, но и прогнозируемые особенности тестов.

В.1 Настоящий стандарт предполагает, что количество экстрагируемых веществ зависит от продолжительности экстракции, температуры, соотношения площади поверхности материала и объема модельной среды, а также свойств растворителя.

В.2 Продолжительность экстракции должна быть достаточной для максимального извлечения вещества. На практике для каждого химического анализа рекомендуется определенное время и температура экстракции. В качестве альтернативы можно провести повторную экстракцию с последующим концентрированием, чтобы получить достаточное для анализа количество экстрагируемого вещества.

В.3 Температура экстракции должна способствовать максимальному извлечению экстрагируемых веществ, а также имитировать воздействие любых максимально высоких температур, которым может подвергаться изделие в процессе его клинического применения. Такая имитация не должна вызывать заметной деградации материала. Температура экстракции зависит от физико-химических характеристик материала изделия. Например, при экстракции полимеров температура должна быть ниже температуры стеклования. Если температура стеклования ниже используемой температуры экстракции, последняя должна быть ниже температуры плавления. Рекомендованные условия приведены в 7.3.1 настоящего стандарта.

Для иллюстрации этого раздела приведены следующие примеры:

- материалы, которые имеют точку плавления или размягчения ниже 121 °С, должны подвергаться экстракции при температуре ниже точки плавления (например полиэтилен очень низкой плотности);
- материалы, подверженные гидролизу, следует экстрагировать при температуре, обеспечивающей минимальный гидролиз (например полиамиды экстрагируют при 50 °С);
- материалы и изделия, которые стерилизуют паром и содержат жидкость в процессе хранения, должны экстрагироваться при 121 °С (например предварительно заполненные диализаторы);
- материалы, которые используются только при температуре тела, следует экстрагировать при температуре, которая обеспечивает максимальное извлечение вещества без деградации материала (например коллаген можно экстрагировать при 37 °С, тогда как керамические имплантаты при 121 °С).

В.4 Соотношение площади поверхности изделия объема модельной среды или растворителя должно быть достаточным для:

- достижения максимального количества экстрагируемых веществ в приемлемом для биологических исследований дозируемом объеме (дозируемый объем внутри физиологических пределов);
- оценки потенциального риска при использовании изделия человеком;
- полного погружения материала в растворитель.

При отсутствии параметров экстракции для конкретного изделия рекомендуется использовать стандартные площадь поверхности и объем растворителя (7.3.2). Некоторые методы исследования требуют концентрирования вытяжек для повышения чувствительности теста.

Примечание — Концентрирование вытяжек может привести к потере летучих веществ, таких как окись этилена.

В.5 Выбранные для экстракции растворители должны соответствовать следующим требованиям:

- быть пригодными для использования в определенных биологических тест-системах;
- имитировать условия экстракции, которые реализуются в процессе клинического применения изделия;
- обеспечивать максимальное извлечение экстрагируемых веществ.

При отсутствии данных о растворителях для определенных изделий рекомендуется использовать стандартные полярные и неполярные растворители (7.3.4).

Примечание — Стандартизация параметров, приведенная в В.4 и В.5, позволяет использовать данные, полученные в ходе биологических исследований медицинских изделий, для других целей, например для оценки риска либо для развития стандартизованных баз данных.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г
(справочное)

Библиография

[1] ASTM F 67—89, Standard specification for unalloyed titanium for surgical implants.

[2] ASTM F 75—87, Standard specification for cast-cobalt-chromium-molybdenum alloy for surgical implats

[3] ASTM F 90—87, Standard specification for wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel-alloy for surgical implant applications

[4] ASTM F 136—84, Standard specification for wrought titanium 6A1-4V ELL alloy for surgical implant applications

[5] ASTM F 138—86, Standard specification for stainless steel bar and wire for surgical implants (special quality)

[6] ASTM F 562—84, Standard specification for wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum alloy for surgical implant applications

[7] ASTM F 563—88, Standard specification for wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum-tungsten-iron alloy for surgical implant applications

[8] ASTM F 648—84, Standard specification for ultra-high-molecular-weight polyethylene powder and fabricated form for surgical implants

[9] French standard NF S ()&)!: 1988, Medico-surgical equipment, biocompatibility of materials and medical devices, methods for extraction

[10] Braybrook, J.H. and Mackay, G.A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing. Polymer International, 27, 1992, pp. 157—164

[11] Coury, A.J. Preparation of speciments for blood compatibility testing
Cardiovascular Pathol., 3 (3), 1993, pp. 1018—1108

[12] Lemm, W. The reference materials of the European Comunity. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1992

[13] Tsuchiya, T. et al. Rabbit eye irritation caused by wearing contact lenses and their cytotoxicities: In vivo/in vitro correlation study using standard reference materials. J. Biomed. Mater. Res., 27, 1993, pp.885—893

[14] Tsuchiya, T. et al. Comparative studies of the toxicity of standard reference materials in various cytotoxicity tests and in vivo implantation tests. J. Appl. Biomater, 4, 1993, pp. 153—156

[15] Uphill, P.F. and Christopher, D.H. Developping a positive control for cytotoxicity testing of medical device materials. Medical Device Technol. Nov.//Dec., 1990, pp. 24—27

[16] ГОСТ Р 51148—98 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность

УДК 615.46 : 002.006.354 ОКС 01.140.20 Р20 ОКСТУ 9403

Ключевые слова: медицинское оборудование, медицинские изделия, исследования, биологические исследования, биологическая оценка, исследуемые пробы, подготовка проб, стандартные образцы

Редактор *Р.С. Федорова*
Технический редактор *О.Н. Власова*
Корректор *Н.Л. Шнайдер*
Компьютерная верстка *Е.Н. Мартемьяновой*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 11.10.2000. Подписано в печать 20.11.2000. Усл. печ. л. 1,86.
Уч.-изд. л. 1,30. Тираж 183 экз. С 6234. Зак. 1035.

ИПК Издательство стандартов, 107076, Москва, Колодезный пер., 14.
Набрано в Издательстве на ПЭВМ
Филиал ИПК Издательство стандартов — тип. "Московский печатник", 103062, Москва, Лялин пер., 6.
Плр № 080102

gost.e-ecolog.ru