ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 8871-4— 2010

ЭЛАСТОМЕРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Часть 4

Биологические требования и методы исследований

ISO 8871-4:2006
Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 4: Biological requirements and test methods
(IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2011

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

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

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 ноября 2010 г. № 447-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 8871-4:2006 «Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения. Часть 4. Биологические требования и методы исследований» (ISO 8871-4:2006 «Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use — Part 4: Biological requirements and test methods»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2011

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Биологические требования 2
Приложение А (рекомендуемое) Исследование экстрагируемых бактериальных эндотоксинов 3
Приложение В (рекомендуемое) Исследование цитотоксичности 4
Приложение С (рекомендуемое) Исследование токсичности при внутрикожном введении 5
Приложение D (рекомендуемое) Исследование системной токсичности 6
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации 7
Библиография 7

Введение

ИСО (Международная Организация Стандартизации) является всемирной федерацией органов национальных стандартов (организации — члены ИСО). Работа по подготовке международных стандартов обычно проводится посредством Технических комитетов ИСО. Каждая организация-член, заинтересованная в предмете, для которого создавался Технический комитет, имеет право быть представленной в этом комитете. Международные организации, как государственные, так и негосударственные, также принимают участие в работе во взаимодействии с ИСО. ИСО тесно сотрудничает с Международной Электротехнической Комиссией (МЭК) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Международные стандарты разрабатывают в соответствии с правилами, приведенными в Директивах ИСО/МЭК, часть 2.

Данное первое издание и части 1, 2, 3 и 5 отменяют и заменяют ИСО 8871:1990 и ИСО 8871:1990/Amd.1:1995, которые были пересмотрены в техническом отношении.

ИСО 8871 состоит из следующих частей под общим наименованием «Элементы эластомерные для устройств, используемых для парентерального введения препаратов, и фармацевтического назначения»:

- Часть 1: Вещества, экстрагируемые при автоклавировании;
- Часть 2: Определение и характеристика;
- Часть 3: Определение количества высвобождаемых частиц;
- Часть 4: Биологические требования и методы исследования;
- Часть 5: Функциональные требования и исследования.

Фармацевтическая индустрия все более настоятельно требует точной информации от изготовителя резины о биологическом действии резиновых пробок, как и о эластомерных пробках в целом, которые входят в состав первичной упаковки и имеют непосредственный контакт с медицинской продукцией. Результатом этого требования явилась подготовка приложений А — D настоящего стандарта.

Исследования, представленные в данной части ИСО 8871, могут быть использованы в качестве руководства в случае возникновения вопроса о биологической безопасности первичных упаковочных материалов для фармацевтической продукции. Выбор конкретных исследований, описанных в приложениях А—D, в случаях специального применения упаковочного материала, происходит по соглашению между потребителем и изготовителем.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЭЛАСТОМЕРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Часть 4

Биологические требования и методы исследований

Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use.
Part 4. Biological requirements and test methods

Дата введения —2011—11—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает биологические требования к эластомерным составляющим изделиям парентерального и фармацевтического применения. Он также определяет методы исследования, т.е. предлагает процедуры экстракции для эластомерных составляющих и приводит ссылки на инструкции к соответствующим биологическим исследованиям в Фармакопее и стандартах.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие нормативные документы. При датированной ссылке применимо только указанное издание. При ссылке без даты применимо последнее издание указанного документа, включая все поправки.

ИСО 10993-5 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*

USP, The United States Pharmacopeia, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **бактериальные эндотоксины:** Липополисахариды грамотрицательных бактерий.

3.2 **бионагрузка:** Совокупность жизнеспособных микроорганизмов на или в продукции и/или упаковке [ИСО 11737-1, 3.1].

3.3 **цитотоксичность:** Биологический ответ клеточных культур млекопитающих в условиях *in vitro* с использованием соответствующих биологических параметров на вытяжки эластомерных составляющих.

3.4 **токсичность при внутрикожном введении:** Местный ответ после внутрикожной инъекции кроликам вытяжек из эластомерных составляющих.

3.5 **системная токсичность:** Системный ответ после инъекции мышам вытяжек из эластомерных составляющих.

Издание официальное

4 Биологические требования

4.1 Общая часть

Эластомерные составляющие не должны выделять никаких веществ, способных оказывать негативное влияние на терапевтическую эффективность и безопасность фармацевтического раствора, включая такие вещества, которые могут проявить токсические или пирогенные реакции.

При выборе методов исследования и интерпретации результатов при биологической оценке необходимо учитывать химический состав материалов, включая условия воздействия, а также характер, степень, частоту и длительность воздействия на материал.

Цитотоксичность, системная токсичность и токсичность при внутрикожном введении являются стандартными исследованиями свойств материала. Исследования на эндотоксины и бионагрузку являются методами контроля.

4.2 Экстрагируемые бактериальные эндотоксины

Допустимый уровень, обозначаемый как единицы эндотоксина на квадратный сантиметр (ЕЭ/см^2) эластомерной составляющей или как единицы эндотоксина на миллилитр (ЕЭ/мл) экстрагируемых эндотоксинов, устанавливается по соглашению между поставщиком и потребителем.

Метод исследования должен быть обоснован.

Примечание — В приложении А приведен пример возможного для применения метода исследования для определения экстрагируемых бактериальных эндотоксинов.

4.3 Бионагрузка

Допустимый уровень, обозначаемый как число колониеобразующих единиц на квадратный сантиметр (КОЕ/см^2) или КОЕ на эластомерную составляющую, устанавливается по соглашению между поставщиком и потребителем.

Метод бионагрузки должен быть обоснован.

Примечание — Возможно использовать ИСО 11737-1 в качестве руководства по установлению и обоснованию метода.

4.4 Токсичность

4.4.1 Общая часть

Материалы должны исследоваться на цитотоксичность в условиях *in vitro* в соответствии с 4.4.2. Материалы, отвечающие требованиям данного исследования, не требуется подвергать дальнейшему тестированию. Материалы, не отвечающие требованиям данного исследования, должны быть исследованы *in vivo* на предмет внутрикожной и системной токсичности в соответствии с 4.4.3 и 4.4.4.

4.4.2 Цитотоксичность

Данное исследование проводят согласно приложению В. Для оценки следуют требованиям, обозначенным в USP (Фармакопея США), глава 87 «Исследования биологической реактивности в условиях *in vitro*».

4.4.3 Внутрикожная токсичность

Данное исследование проводят согласно приложению С. Для оценки следуют требованиям, обозначенным в USP, глава 88 «Исследования биологической реактивности в условиях *in vivo*, внутрикожное исследование».

4.4.4 Системная токсичность

Данное исследование проводят согласно приложению D. Для оценки следуют требованиям, обозначенным в USP, глава 88.

Приложение А
(рекомендуемое)

Исследование экстрагируемых бактериальных эндотоксинов

А.1 Общая часть

Настоящее приложение определяет рутинный метод для снятия бактериальных эндотоксинов с поверхности эластомерных составляющих. Экстрагируемые бактериальные эндотоксины определяют в соответствии с методами, обозначенными в USP, глава 85 «Исследование бактериальных эндотоксинов» или Ph.Eur. [2], глава 2.6.14 «Бактериальные эндотоксины».

А.2 Принцип

Экстракцию проводят путем встряхивания эластомерных составляющих в воде, свободной от эндотоксинов. Определение экстрагируемых бактериальных эндотоксинов проводят в соответствии с методами, обозначенными в USP или Ph.Eur. [2], используя лизат амебоцитов *limulus*, полученный из мечехвоста *Limulus polyphemus* и приготовленный и охарактеризованный для использования в качестве LAL-реагента (ЛАЛ-тест).

А.3 Реагенты и материалы

А.3.1 Апирогенная стеклопосуда/жаростойкие инструменты (например, щипцы).

А.3.2 Вода, свободная от эндотоксинов.

А.3.3 Эндотоксиновые реагенты, как обозначено в USP или Ph.Eur.

А.4 Подготовка апирогенной стеклопосуды и жаростойких инструментов

А.4.1 Очищают стеклопосуду в лабораторной посудомоечной машине. Следует убедиться, что остатки мыла полностью удалены.

А.4.2 Обертывают стеклопосуду в алюминиевую фольгу следующим образом.

- полностью оборачивают пробирки;
- оборачивают только горловую часть емкостей для проб,
- полностью оборачивают щипцы.

А.4.3 Депирогенизируют обернутые части при подходящих условиях, например, по меньшей мере 30 мин при температуре 250 °С.

А.4.4 Не следует удалять алюминиевую фольгу после депирогенизации.

А.5 Экстрагирование эластомерных составляющих

Соблюдая условия асептики, переносят несколько эластомерных составляющих, соответствующих поверхности (100 ± 10) $см^2$, в апирогенную емкость для проб. Осторожно добавляют 100 мл воды, свободной от эндотоксинов, накрывают защитной пленкой и встряхивают (орбитальное взбалтывание) в течение 5 мин при комнатной температуре.

Если невозможно достичь площади поверхности (100 ± 10) $см^2$, добавляют (1 ± 0,1) мл воды на каждый дополнительный квадратный сантиметр.

В случае эластомерных составляющих с труднодоступными углублениями, например, 13-миллиметровые пробки для пробирок с лиофилизатом, шаровые клапаны, предохранительные наконечники на иглы и т.д., возможно, потребуется разрезать образцы перед экстракцией для адекватного извлечения. Если образцы разрезаны, вычисляют суммарную истинную площадь поверхности составляющих.

А.6 Форма представления результатов

Представляют результаты в единицах ЕЭ/$см^2$ для образов эластомерной составляющей или в единицах ЕЭ/мл для экстрагируемых эндотоксинов.

Приложение В
(рекомендуемое)

Исследование цитотоксичности

В.1 Принцип

Данное исследование предназначено для определения изменения биологической активности клеточных культур млекопитающих после контакта с вытяжками эластомерных составляющих.

Для деталей проведения собственно биологического исследования — см. USP, глава 87, или ИСО 10993-5.

В.2 Приготовление вытяжки

Следуют указаниям по приготовлению вытяжек USP, глава 87, или ИСО 10993-5, используя сывороточную среду клеточной культуры млекопитающих. Экстрагируют при соотношении проба/среда 2 $см^2$ на 20 мл за 24 ч при температуре (37 ± 1) °С.

В.3 Процедура

Следуют указаниям USP, глава 87, или ИСО 10993-5.

В.4 Форма представления результатов

В.4.1 Представляют результаты следующим образом:

- цитотоксично,
- нецитотоксично.

В.4.2 Пробу признают не цитотоксичной, если она отвечает следующим требованиям:

- ≤50 % клеток являются круглыми и лишены интрацитоплазмических гранул;
- отсутствуют обширный лизис клеток и пустые пространства между клетками.

Приложение С
(рекомендуемое)

Исследование токсичности при внутрикожном введении

С.1 Принцип

Следующее исследование предназначено для определения местных ответов и кожных раздражений в результате внутрикожных инъекций кроликам вытяжек эластомерных составляющих.

Для деталей проведения собственно биологического исследования — см. USP, глава 88.

С.2 Приготовление вытяжки

Следуют указаниям по приготовлению вытяжек в USP, глава 88, используя раствор NaCl 9 г/л.

С.3 Процедура

Следуют указаниям, обозначенным в USP, глава 88.

С.4 Форма представления результатов

С.4.1 Представляют результаты следующим образом:

- токсично;
- нетоксично.

С.4.2 Для оценки см. USP, глава 88.

Приложение D
(рекомендуемое)

Исследование системной токсичности

D.1 Принцип

Данное исследование предназначено для определения системных ответов на внутривенные инъекции мышам вытяжек эластомерных составляющих.

Для деталей проведения собственно биологического исследования — см. USP, глава 88.

D.2 Приготовление вытяжки

Следуют указаниям по приготовлению вытяжек USP, глава 88.

D.3 Процедура

Следуют указаниям USP, глава 88.

D.4 Форма представления результатов

D.4.1 Представляют результаты следующим образом.

- токсично;
- нетоксично.

D.4.2 Для оценки см. USP, глава 88.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10993-5:1999	IDT	ГОСТ Р ИСО 10993-5–2009 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:
- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ИСО 11737-1:2006 Стерилизация медицинских изделий. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продуктах

[2] Ph.Eur., European Pharmacopeia, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, France

УДК 678.074:006.354 ОКС 11.040.20 Р19 ОКП 93 9000

Ключевые слова: эластомерные составляющие, парентеральные системы, фармацевтика

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 16.05.2011. Подписано в печать 14.07.2011. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал. Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 0,75. Тираж 82 экз. Зак. 629.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru