МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-6— 2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 6

Исследования местного действия после имплантации

(ISO 10993-6:2007, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 29 ноября 2011 г. № 40)

За принятие стандарта проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1309-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-6—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-6:2007 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации).

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 10993-6—2009.

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам приведены в дополнительном приложении ДА

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в ежемесячно издаваемом указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

В Российской Федерации 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 . . . 2
4 Основные положения об имплантационных методах исследования . . . 2
4.1 Общие сведения . . . 2
4.2 Подготовка объектов исследования для имплантации . . . 2
5 Методы исследования, основные аспекты . . . 3
5.1 Природа тканей в области имплантации образцов . . . 3
5.2 Вид экспериментального животного . . . 3
5.3 Продолжительность эксперимента . . . 4
5.4 Условия хирургического вмешательства и эксперимента . . . 5
5.5 Оценка результатов . . . 5
6 Отчет об исследовании . . . 7
Приложение А (справочное) Общие положения о влиянии сроков имплантации и тканевой реакции на процессы деградации и резорбции материалов . . . 8
Приложение В (обязательное) Методы имплантации в подкожную ткань . . . 9
Приложение С (обязательное) Метод имплантации в мышечную ткань . . . 11
Приложение D (обязательное) Метод имплантации в костную ткань . . . 12
Приложение Е (справочное) Примеры оценки местного биологического действия материалов после имплантации . . . 14
Библиография . . . 16
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам . . . 18

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ISO 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

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

Стандарты серии ISO 10993 являются руководящими документами для прогнозирования и исследования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых изделий.

В серию ISO 10993 входят следующие части под общим названием «Оценка биологического действия медицинских изделий»:

Часть 1 — Оценка и исследования;

Часть 2 — Требования к обращению с животными;

Часть 3 — Исследования 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 деградации;

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 деградации полимерных медицинских изделий;

Часть 14 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики;

Часть 15 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов;

Часть 16 — Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания;

Часть 17 — Установление пороговых значений для вымываемых веществ;

Часть 18 — Исследование химических свойств материалов;

Часть 19 — Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов;

Часть 20 — Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий.

В настоящем стандарте представлены методы исследования местного действия после имплантации, используемые для оценки материалов и медицинских изделий, в том числе стоматологического назначения, по виду и длительности контакта, соответствующих ISO 10993-1.

Использование методик имплантации *in vivo* для исследования биологической реакции тканей на изучаемый материал позволяет оценивать такие материалы, которые невозможно оценить, используя другие методы исследования.

При выборе методов исследования изучаемого материала исследователь должен учитывать его предполагаемое применение, а также рекомендации, содержащиеся в ISO 10993-1.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 6

Исследования местного действия после имплантации

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 6. Tests for local effects after implantation

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методы исследования местного действия после имплантации материалов, предназначенных для использования в медицинских изделиях.

Настоящий стандарт применим к следующим материалам:

- твердые монолитные и биостабильные;
- деградируемые и (или) резорбируемые (рассасывающиеся);
- пористые материалы, жидкости, пасты и порошкообразные.

Исследуемые образцы имплантируют в участки тела и ткани животного, которые пригодны для оценки биологической безопасности материала. Предлагаемые имплантационные методы не предназначены для оценки механических или функциональных свойств материалов. Настоящий стандарт применим к медицинским изделиям, используемым местно по клиническим показаниям, для оценки реакции окружающих тканей при возможном нарушении целостности изделия.

Местное действие оценивают, сравнивая реакцию ткани, вызванную исследуемым материалом, с аналогичной реакцией для контрольных образцов из материалов, используемых в медицинских изделиях, биологическая безопасность и возможность клинического применения которых ранее установлена.

Задачами рассматриваемых методов исследования являются характеристика и динамика реакции тканей после имплантации медицинских изделий/биоматериалов, включая конечный результат процессов интеграции материала в окружающую ткань или его биодеградацию/резорбцию. В частности, для деградируемого/резорбируемого материала должно быть описано влияние процессов деградации на реакцию окружающих тканей.

Настоящий стандарт не касается исследований системной токсичности, канцерогенности, тератогенности или мутагенности. Тем не менее, проведение имплантации образцов в течение длительного периода времени для оценки их местного биологического действия может помочь выявить некоторые из вышеперечисленных отрицательных проявлений общего биологического действия.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования)

ISO 10993-2 Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными)

ISO 10993-11 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия)

Издание официальное

ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы)

ISO 10993-16 Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 10993-1, ISO 10993-2, ISO 10993-12, ISO 10993-16, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 деградация: Разрушение материала

[ISO 10993-9, подраздел 3.1]

3.2 продукты деградации: Продукты деградации материала, которые образовываются в результате разрыва химических связей или разрушения материала

[ISO 10993-16, подраздел 3.1]

3.3 биоматериал: Материал, контактирующий с биологическими средами живого организма при проведении исследований, лечении, восстановлении или замещении функций тканей или органов.

4 Основные положения об имплантационных методах исследования

4.1 Общие сведения

Важно детально планировать условия проведения исследований, чтобы полученные данные были сопоставимы для всех проведенных экспериментов и для каждого животного (см. ISO 10993-2, ISO 10993-11 и ISO 10993-16).

Все исследования на животных должны проводиться в помещениях, разрешенных для этих целей компетентными национальными учреждениями и соответствующих требованиям обращения с лабораторными животными. Эти исследования должны соответствовать международным стандартам проведения лабораторных исследований или другим известным системам контроля качества, соответствующим требованиям ISO 10993-2.

Условия этого подраздела прилагаются к методам исследований, изложенным в приложениях B, C и D.

4.2 Подготовка объектов исследования для имплантации

Исследуемые и контрольные образцы готовят к исследованию в соответствии с ISO 10993-12. Место имплантации и форму образца обосновывают и вносят в отчет. Виды образцов для имплантации в разные ткани описаны в приложениях B, C и D. Физико-химические характеристики имплантируемых образцов (такие как форма, плотность, твердость, свойства поверхности), влияющие на характер тканевого ответа, должны быть документированы и учтены при анализе полученных результатов.

Каждый имплантируемый образец должен быть изготовлен, очищен и подвергнут стерилизационной обработке в соответствии с технологией, используемой для конечного изделия, что отмечают в документации. После окончательной подготовки и стерилизации с имплантатами работают с особой осторожностью в асептических условиях для того, чтобы не допустить повреждение или контаминацию до или во время имплантации.

Материалы, используемые как матриксы (каркасы) для медицинской продукции в тканевой инженерии, не следует исследовать вместе с популяциями клеток, так как иммунная реакция клеток животного на клеточную составляющую такой продукции и реакция самих клеток при введении их животному могут мешать исследованию местной реакции ткани.

Компоненты композитных материалов (например, пломбировочных материалов и стоматологических цементов) можно смешивать и оставлять отверждаться до имплантации. Однако материалы, которые используются в изделиях после их полимеризации *in situ*, должны также использоваться при введении в место имплантации. Для исследования конкретного вида возможно использование особой процедуры подготовки образцов. Процедура подготовки образцов должна быть обоснована и документирована.

Немонолитные образцы, включая порошки, для исследования их местного действия после имплантации могут находиться в трубках, открытых с двух концов (см. ISO 10993-12, перечень материалов для исследования их в трубках). Исследуемый образец готовят в соответствии с инструкциями изготовителя

и наполняют им трубку до верхнего края с особой осторожностью, чтобы исследуемый материал не попал на внешнюю поверхность трубки. Если контакт исследуемого материала с внешней поверхностью трубки произошел, то данный образец не имплантируют. Не допускается попадание воздуха в трубку. На поверхности исследуемого материала на концах трубки, а также на концах самой трубки не должно быть шероховатостей.

Примечание 1 — Общепринято использовать трубки из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП) или политетрафторэтилена (ПТФЭ). Трубки из ПЭ могут деформироваться при автоклавировании. Трубки из ПТФЭ плохо поддаются разрезанию с помощью микротома, поэтому их заменяют трубками из ПЭ или ПП тех же размеров в случаях, когда трубки оставляют в блоках ткани для приготовления гистологических срезов.

Местную реакцию тканей, вызванную исследуемым материалом, оценивают в сравнении с реакцией для сходных контрольных образцов из материалов, используемых в медицинских изделиях, биологическая безопасность и возможность клинического применения которых установлена.

Примечание 2 — Для дальнейших действий см. ISO 10993-12.

Физико-химические свойства, такие как размеры, форма и, особенно, состояние поверхности контрольного и исследуемого образцов должны быть, по возможности, одинаковыми. Разница в свойствах контрольного и исследуемого образцов, должна быть обоснована и документирована. Если исследуемый материал заключен в трубку, то контрольный образец должен быть изготовлен из того же материала, что и трубка, диаметром, равным внешнему диаметру трубки. Выбор контрольного образца в виде трубки или стержня должен быть обоснован и документирован.

5 Методы исследования, основные аспекты

5.1 Природа тканей в области имплантации образцов

Исследуемый образец имплантируется в ткань, наиболее отвечающую области клинического применения материала. Должны быть обоснованы и документированы число образцов, вид ткани в зоне имплантации и место имплантации. Перечень методов исследований для различных мест имплантации приведен в приложениях B, C и D. Если выбраны другие места имплантации, то необходимо придерживаться основных научных положений для методов, изложенных в приложениях B, C и D, а также обосновать данный выбор.

Примечание 1 — Используемые методы для некоторых специфических стоматологических изделий см. в ISO 7405.

Для биодеградируемых/биорезорбируемых материалов место имплантации и окончания эксперимента отмечают удобным для идентификации способом. Рекомендуется использовать устойчивый и нетравматичный способ маркировки кожи или(и) маркировочный шаблон на месте имплантации образца. В некоторых случаях может быть использован отрицательный контрольный образец как маркер места имплантации. В исключительных случаях возможно проведение хирургической операции без имплантации образца, чтобы оценить влияние самой процедуры на реакцию тканей, что должно быть обосновано.

Примечание 2 — В качестве маркеров для обозначения мест имплантации биорезорбируемых образцов могут быть использованы нерассасывающиеся шовные нити или красители кожи.

5.2 Вид экспериментального животного

Все аспекты ухода за животными и их содержанием должны соответствовать положениям ISO 10993-2. Как правило, предпочтительнее мелкие лабораторные животные, такие как мыши, крысы, хомяки и кролики.

Применение крупных животных возможно при исследовании некоторых биоматериалов, но это требует научного обоснования.

При выборе вида лабораторных животных в соответствии с положениями ISO 10993-2, учитывают размеры имплантируемых образцов, число имплантатов на одно животное, предполагаемую длительность эксперимента с учетом продолжительности жизни животного, а также потенциально возможные различия биологической реакции твердых и мягких тканей на имплантацию материала.

Кратковременные исследования обычно проводят на мелких грызунах или кроликах. Для длительных экспериментов используют мелких грызунов, кроликов, собак, овец, коз, свиней и других подходящих животных с относительно большой продолжительностью жизни.

Перед началом исследований деградирующих материалов на животных необходимо рассмотреть имеющуюся информацию по деградации материалов в условиях *in vitro*. Для деградирующих материалов перед началом исследования на крупных животных должно быть предусмотрено проведение предварительных экспериментов на грызунах для предварительной оценки скорости деградации образца.

Образцы исследуемого и контрольного материалов имплантируют в одинаковых условиях животным одного вида, одного возраста, пола и породы в соответствующие анатомические участки. Число и размеры образцов, имплантируемых каждому животному, зависят от размера животного и анатомического положения имплантата. При возможности, образцы исследуемого и контрольного материалов должны быть имплантированы одному животному.

5.3 Продолжительность эксперимента

При выборе длительности имплантации образца следует исходить либо из времени его функционирования в клинической практике, либо эксперимент должен продолжаться до или после достижения устойчивой фазы биологической реакции.

Для биостабильных материалов время кратковременной имплантации в норме составляет от 1 до 4 недель, продолжительность длительных экспериментов превышает 12 недель. Местная биологическая реакция тканей на имплантируемый материал зависит как от свойств материала, так и от травмы, вызванной хирургическим вмешательством. Конфигурация ткани вокруг имплантата изменяется за время, прошедшее после имплантации. В течение первых двух недель после имплантации реакция тканей обусловлена самой процедурой хирургического вмешательства, которую трудно отделить от реакции на имплантируемый материал. В мышечной и соединительной тканях, в зависимости от вида животных и сложности хирургической операции, устойчивая фаза относительно популяции клеток наблюдается через 9—12 недель после имплантации. Имплантация в костную ткань может потребовать более длительных периодов наблюдения.

Длительность исследования имплантируемых деградируемых/резорбируемых образцов зависит от времени/скорости их деградации. В приложении А приведена основная информация для такого вида материалов. Перед началом исследований деградируемых материалов на животных и выбором продолжительности эксперимента необходимо оценить время деградации образца. Это может быть проведено в условиях *in vitro* в реальном масштабе времени, при ускоренных испытаниях или, в некоторых случаях, рассчитано с помощью математического моделирования.

Местную реакцию тканей оценивают для нескольких стадий (фаз) процесса деструкции имплантатов:

- фаза отсутствия или минимальной деградации образца, как правило, от 1 до 12 недель после его имплантации;
- фаза обнаружения достоверной деградации образца;
- фаза достижения устойчивой биологической реакции, связанной либо с восстановлением нормальной структуры тканей, или с полной деградацией образца.

При отсутствии полной деградации/рассасывания образцов или восстановлении нормальной структуры и функции тканей необходимо получение дополнительных данных, позволяющих характеризовать местную реакцию тканей после имплантации.

Примечание — При проведении экспериментов в условиях *in vivo* необходимы продолжительные исследования, иногда, более 1 года. Может потребоваться дополнительное число животных для увеличения сроков имплантации в случаях, когда процесс деградации образца не завершился в ожидаемый исследователями период времени.

Несмотря на то, что настоящий стандарт не включает в себя вопросы системной токсичности, рассматриваемые в ISO 10993-11, рекомендуется учитывать информацию, получаемую при проведении исследований настоящего стандарта, относящуюся к системной токсичности.

По окончании каждой стадии эксперимента животных умерщвляют, руководствуясь положениями ISO 10993-2. В некоторых специальных случаях можно использовать общую анестезию для извлечения образцов, что должно быть обосновано и документировано.

Продолжительность исследования при длительной имплантации в зависимости от вида животного приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Выбор продолжительности имплантации при длительных исследованиях

Вид животных	Время имплантации, недели				
	12	26	52	78	(104)*
Крысы	X	X	X	—	—
Морские свинки	X	X	X	—	—
Кролики	X	X	X	X	—
Собаки	X	X	X	X	X
Овцы	X	X	X	X	X
Козы	X	X	X	X	X
Свиньи	X	X	X	X	X

* В зависимости от предполагаемого применения исследуемого материала необязательно использовать все предлагаемые периоды исследования (см. ISO 10993-12). Так, продолжительность исследования 104 недели может быть интересна только в отдельных случаях.

5.4 Условия хирургического вмешательства и эксперимента

Имплантацию образцов следует выполнять под общей анестезией. Если используется анестезия другого вида, то данный выбор должен быть обоснован и удовлетворять требованиям ISO 10993-2. Специфические объяснения и описание техники операции для подкожной, внутримышечной или внутрикостной имплантации приведены в приложениях B, C и D соответственно.

Число имплантатов на одно животное и число животных на период исследования приведены в приложениях B, C и D. Следует имплантировать достаточное число образцов для того, чтобы оценка полученных результатов по конечному числу имплантатов была достоверна.

Хирургическая техника может оказать значительное влияние на результаты имплантационного исследования. Хирургическую процедуру следует проводить в стерильных условиях способом, уменьшающим вероятность травмы на участке имплантации. Волосяной покров в области операции удаляют стрижкой, бритьем или другим механическим способом. Этот участок обрабатывают соответствующим антисептическим раствором. Необходимо быть уверенным, что имплантат или раневая поверхность не контактирует с шерстью. После хирургической процедуры рану закрывают, используя зажимы или швы, проявляя осторожность для поддержания условий стерильности.

За каждым животным наблюдают в течение всего периода исследования и регистрируют данные о любых патологических признаках, включая местные и системные реакции, отклонения в поведении животных, их потенциальное влияние на результаты исследований.

Необходимы измерения массы животных в выбранные интервалы времени как индикатора состояния здоровья животного.

Использование анальгетиков в постоперационном периоде должно соответствовать требованиям ISO 10993-2.

По окончании эксперимента эвтаназию животных осуществляют с помощью высокой дозы анестетика или другим гуманным способом, соответствующим требованиям ISO 10993-2.

5.5 Оценка результатов

5.5.1 Общие сведения

Оценивают биологическую реакцию путем классификации и документирования макроскопической и гистологической реакций в исследуемые интервалы времени имплантации. Проводят сравнение тканевых реакций в ответ на имплантацию исследуемого образца с биологическим ответом на контрольный образец или «ложную» имплантацию.

Примечание — Примеры систем оценок приведены в приложении D и в библиографии.

Сравнение реакций, вызванных исследуемым и контрольным образцами, проводят на участках, одинаковых по отношению к каждому имплантату, чтобы влияние относительного смещения между имплантатом и тканью было минимальным.

Для образцов цилиндрической формы выбирают их среднюю часть. Для имплантатов цилиндрической формы с прорезями — центральные части между прорезями, а также между плоскими поверхностями имплантата.

При окончании каждого исследования число образцов, необходимых для дальнейших исследований, должно соответствовать требованиям приложений B, C и D. Образцы для анализа должны быть получены, по крайней мере, от трех животных.

5.5.2 Макроскопическое исследование

Исследуют возможные изменения нормальной структуры ткани каждого участка имплантации с помощью оптической линзы. Оценивают также состояние региональных лимфатических узлов Tilney [32]. Регистрируют вид и степень проявления обнаруженных реакций ткани, такие как гематомы, отеки, образование рубцов и (или) другие выраженные отклонения. Отмечают наличие, форму и локализацию имплантата, включая возможные остатки деградируемого материала. Для документирования необходимо фотографировать места имплантации.

В дополнение к осмотру участков имплантации следует обратить внимание на состояние здоровья животного или его реакцию на имплантат, для полного анализа проводят вскрытие трупа.

5.5.3 Извлечение имплантата и подготовка образцов тканей

После гуманной эвтаназии животного вырезают имплантат вместе с достаточным количеством окружающей его ткани для оценки местной тканевой реакции. Если имплантируемый образец невозможно обнаружить (деградируемый/резорбируемый материал), то образец нормальной ткани вырезают вокруг отмеченного места имплантации на расстоянии нескольких миллиметров. При исследовании биостабильных имплантатов необходимо осуществить забор лимфатических узлов, служащих индикаторами патологических процессов. При исследовании биодеградируемых имплантатов также необходим забор лимфатических узлов для возможного обнаружения в них продуктов деструкции материалов.

Примечание — Необходимо заметить, что у некоторых видов животных не всегда удается обнаружить лимфатические узлы.

При обнаружении отклонений в здоровье животного, выраженных патологических процессов или в случае, если протоколом эксперимента предусмотрена оценка системной токсичности, возможен забор других внутренних органов.

Для проведения гистологических исследований вырезанные участки ткани обрабатывают по принятой стандартной схеме: фиксация, размельчение, приготовление блоков, изготовление срезов и их окраска. В отчет записывают расположение имплантата, число срезов и их форму.

При использовании традиционных методик выделенный образец ткани с имплантатом вскрывают до или после обработки консервантом и регистрируют в отчете состояние поверхности имплантата и окружающих его тканей. Необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы не повредить ткани, прилежащие к поверхности имплантата.

При исследовании поверхности раздела имплантата и ткани предпочтительно применять твердый пластик для формирования блоков образца ткани с имплантатом *in situ*. Для приготовления гистологических срезов используют соответствующие методики.

Необходимо продемонстрировать, что методика подготовки блоков с использованием пластика не вызывает значительных изменений структуры ткани, прилегающей к поверхности имплантата.

Примечание — Для «мягких» имплантатов в мягких тканях подготовку образцов для гистологического анализа следует проводить без удаления имплантата.

5.5.4 Микроскопические исследования

Система баллов, применяемая для оценки гистологических исследований, должна учитывать степень местной реакции ткани по области ее распространения либо количественно (например, в микрометрах), либо полуколичественно (см. приложение E). Регистрируют ориентацию имплантата в срезе, число срезов и геометрию среза.

Оценивают и регистрируют следующие параметры биологической реакции:

- степень фиброза/толщину фиброзной капсулы (в микрометрах) и воспаления;
- дегенерацию, определяемую изменениями в морфологии ткани;
- число и распределение клеток, характеризующих воспалительный процесс в срезах ткани, таких как полиморфоядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, макрофаги и многоядерные клетки, в зависимости от расстояния от границы раздела имплантат/ткань;
- наличие, степень и тип некроза ткани;
- другие параметры, характеризующие изменения ткани, например, наличие процесса васкуляризации, образование жирового инфильтрата, гранулем и костной ткани;
- параметры материала, такие как наличие фрагментов и (или) осколков, форма и локализация остатков деградируемого материала;
- качество и количество вросшей ткани для пористых и биодеградируемых материалов.

Обнаруженные доказательства отрицательной гистологической реакции должны быть подтверждены микрофотографиями.

При имплантации в костную ткань граница раздела между тканью и материалом представляет особый интерес. Оценивают как площадь контакта костной ткани с имплантатом и количество костной ткани, расположенной вблизи имплантата, так и присутствие других некальцифицированных тканей. Регистрируют наличие процессов резорбции или формирование костной ткани.

5.5.5 Оценка местной реакции тканей

Примеры количественных систем оценки приведены в [17], [18], [25], [26].

Примеры полуколичественных систем оценки приведены в приложении Е.

Дополнительно примеры других систем для оценки местной реакции тканей приведены в библиографии.

6 Отчет об исследовании

Отчет об исследовании должен быть достаточно детализирован, чтобы была возможность для проведения независимой оценки результатов. Отчет должен включать в себя содержание 5.1—5.5. Кроме того, в отчет должна быть включена следующая информация:

a) имплантируемые образцы

- описывают свойства исследуемого и контрольного образцов, такие как наименования и физические свойства, состояние поверхности, форма, размер и масса, форма имплантата. Обосновывают выбор вида контрольного образца и геометрическую форму имплантируемого материала;

b) животные и проведение имплантации

- обосновывают и вносят в отчет вид, породу, пол, возраст, массу и место получения (рождения) животных. Также должны быть отмечены условия их содержания, рацион и состояние здоровья. Регистрируют все результаты наблюдений во время исследования;

- указывают и обосновывают используемые методы имплантации, включая вид хирургического вмешательства, способ анестезии и наименование постоперационных обезболивающих средств, локализацию имплантатов, их число на одно животное на каждый период наблюдения;

c) извлечение и подготовка к гистологическому анализу

- отчет должен включать в себя описание методики извлечения имплантатов. Записывают число извлеченных имплантатов из одного животного за определенный период наблюдения;

- в отчет вносятся результаты имплантации, включая макроскопическую характеристику имплантата, ткани и органов. Описывают методики, используемые для фиксации и подготовки гистологических срезов;

- описываются методы и результаты гистологического анализа зоны имплантации и любого органа с изменениями, вплоть до состояния некроза;

- для деградируемых материалов в отчете необходимо представить данные о степени деградации, включая описание состояния материала (например, наличие фрагментов, геля, кристаллов, фиброзной ткани);

d) макроскопические и микроскопические исследования

- при макроскопическом исследовании проводят как обследование каждого имплантата, так и макроскопическое исследование внешнего вида тканей, окружающих имплантаты. В отчет включают выводы, сделанные при каждом гистологическом исследовании;

e) окончательная оценка

Отчет должен содержать сравнительную оценку местных реакций тканей с подробным описанием биологического ответа на имплантацию исследуемого и контрольного образцов.

Примечание — Если конечной целью имплантируемого материала является полное восстановление ткани, то следует оценивать не степень деградации имплантата, а степень нативности ткани в зоне имплантации.

Приложение А
(справочное)

Общие положения о влиянии сроков имплантации и тканевой реакции на процессы деградации и резорбции материалов

Ожидается, что тканевый ответ на имплантацию деградируемых материалов будет отличаться от ответа на биостабильные твердые материалы. Необходимо подчеркнуть, что стабильное состояние деградируемых материалов может быть достигнуто только после полной деградации и адсорбции имплантата. До достижения этой стадии происходит постоянное взаимодействие деградирующего материала с окружающей тканью. Как правило, во время фазы деградации может наблюдаться хронический воспалительный ответ, но локальная гистология должна вернуться к норме после деградации имплантата. Таким образом, остаточный минимальный тканевый ответ, обычно приравниваемый к «биосовместимости», может потребовать периода имплантации, равного по длительности деградационному периоду материала. Так как деградация является непрерывным процессом и существует возможность «взрывного» выброса продуктов деградации, также необходимо оценивать тканевый ответ на промежуточных стадиях деградации для определения местных неблагоприятных ответов на остаточный имплантат и продукты его деградации.

Деградация *in vivo* в реальном времени может потребовать достаточно длительного периода времени, прежде чем будет достигнута полная деградация образца или стабильное состояние тканевого ответа. Таким образом, может быть рассмотрена имплантация в условиях *in vitro* предварительно деструктированного материала (например, потеря массы до 50 % или потеря 50 % механической силы) для более быстрого достижения более поздних стадий деградации после имплантации. Тем не менее, такие ускоренные исследования не могут заменять другие исследования имплантатов, необходимые для полной характеристики деградационного профиля материала *in vivo* в реальном времени.

Положения настоящего приложения также применимы к оценке местных эффектов деградируемых материалов, используемых, например, в качестве носителя для медленного выделения лекарственных веществ, деградируемых имплантируемых матриксов для медицинских изделий в области тканевой инженерии или как резорбируемое внешнее покрытие для биостабильных имплантатов.

Приложение В
(обязательное)

Методы имплантации в подкожную ткань

В.1 Область применения

Данный метод исследования используют для оценки биологической реакции подкожной ткани на имплантируемый материал.

Метод используют для сравнения биологического действия одного и того же материала с разной текстурой и качеством поверхности, а также для оценки действия различных видов обработки или способов модифицирования материала.

В.2 Основные положения

Метод позволяет сравнить биологическую реакцию на имплантаты, изготовленные из исследуемого материала, с биологической реакцией на имплантаты из контрольных материалов, применяемых в медицинской практике, биосовместимость которых доказана.

В.3 Исследуемые образцы

Условия приготовления исследуемых и контрольных образцов изложены в 4.2. Размеры имплантата зависят от размеров экспериментального животного.

Как правило, применяют образцы следующих размеров:

a) образцы материала в форме пленок или пластин диаметром от 10 до 12 мм и толщиной от 0,3 до 1 мм.

Примечание — Для проведения оценки полимерного материала в форме пластины особенно подходит подкожный участок, расположенный ниже мышцы *panniculus carnosus*. Во внутримышечном участке такой материал может образовывать складки, что влияет на оценку действия материала *per se*;

b) монолитные образцы в форме цилиндра с закругленными краями диаметром 1,5 мм и длиной 5 мм.

c) не монолитные твердые образцы (включая порошки) готовят в трубках диаметром 1,5 мм и длиной 5 мм (см. 4.2).

В.4 Экспериментальные животные и участки имплантации

Имплантаты вводят в подкожную ткань спины взрослых мышей, крыс, морских свинок или кроликов. Выбирают животных одного вида в соответствии с положениями ISO 10993-2.

Для каждого периода имплантации используют не менее трех животных и число имплантационных участков, достаточное для введения 10 исследуемых и 10 контрольных образцов. При заборе нескольких образцов ткани из одного места имплантации расстояние между гистологическими срезами должно быть не менее 1 см.

Если в качестве контрольного образца используется хорошо известный биостабильный материал, то можно оценивать тканевую реакцию только для одного времени имплантации. Это решение должно быть обосновано и документировано.

В.5 Процедура имплантации

Следует выбрать один из двух методов имплантации, описанных в В.5.1 и В.5.2.

В.5.1 Имплантация в область средней линии спины

Разрезают кожу и тупым рассечением делают один или более карманов. Основание кармана располагают на расстоянии более 10 мм от линии разреза. В каждый подкожный карман помещают по одному имплантату так, чтобы имплантаты не соприкасались друг с другом. Как альтернативу можно использовать обе стороны спины животного.

Примечание — Допускается помещать имплантат в нужный участок с помощью трокара.

В.5.2 Имплантация в шею

У мышей делают надрез длиной 1 см над крестцом и тупым рассечением подготавливают подкожный туннель, направленный к шее. Затем имплантат проталкивают через туннель и размещают его в шее [23], [24].

У крыс имплантируют по одному образцу контрольного и исследуемого материалов отдельно в обе стороны шеи так, чтобы имплантаты не соприкасались друг с другом. Как альтернативу можно использовать обе стороны шеи и (или) задние ноги.

На определенном расстоянии от имплантата туннель закрывают с помощью трех стежков подходящего шовного материала для предотвращения сдвига имплантата.

В.6 Продолжительность имплантации

Продолжительность имплантации, обеспечивающую стабильную фазу биологической реакции ткани, выбирают в соответствии с 5.3.

В.7 Оценка биологической реакции

Биологическую реакцию оценивают в соответствии с разделом 5.

В.8 Форма отчета об исследовании

Результаты исследования и заключительный отчет представляют в соответствии с требованиями раздела 6, включая обоснования выбранных специфических методов исследования.

Приложение С
(обязательное)

Метод имплантации в мышечную ткань

С.1 Область применения

Данный метод используют для оценки реакции мышечной ткани экспериментальных животных на имплантируемый материал.

С.2 Основные положения

Имплантат вводят в мышечную ткань экспериментального животного. Метод позволяет сравнивать биологическую реакцию на имплантаты из исследуемых материалов с биологической реакцией на имплантаты из контрольных материалов, применяемых в медицинской практике, биосовместимость которых доказана.

С.3 Исследуемые образцы

Общие требования к подготовке исследуемых и контрольных образцов приведены в 4.2. Размеры имплантата выбирают, исходя из размеров мышц выбранной группы.

Для паравертебральных мышц кролика обычно используют образцы шириной от 1 до 3 мм и длиной 10 мм. В некоторых случаях могут быть имплантированы образцы диаметром до 10 мм и толщиной до 3 мм.

Образцы обычно имеют закругленные края и концы.

С.4 Экспериментальные животные и зоны имплантации

Под анестезией имплантаты помещают в мышечную ткань животных. Размер мышечной ткани должен быть достаточным для размещения имплантируемых образцов. Для каждого исследования используют имплантат только одного вида.

Примечание — В качестве мест имплантации предпочтительны паравертебральные мышцы кроликов. Для образцов небольших размеров можно использовать ягодичные мышцы крыс или мышцы бедра кроликов.

Для каждого периода имплантации используют не менее трех животных и число имплантационных участков, достаточное для введения 10 исследуемых и 10 контрольных образцов.

Если предполагается, что контрольный образец может вызвать реакцию значительно больше, чем ожидаемый минимальный ответ, следует имплантировать в место, противоположное нахождению исследуемого образца, дополнительный контрольный образец, о котором известно, что он вызывает минимальную реакцию ткани.

Если контрольным образцом является хорошо известный биостабильный материал, то можно оценивать тканевую реакцию только для одного времени имплантации. Это решение должно быть обосновано и документировано.

С.5 Процедура имплантации

Имплантацию проводят с помощью иглы для подкожных впрыскиваний или трокара. Для имплантатов большого диаметра можно использовать другие методы имплантации.

Исследуемые образцы имплантируют в мышцы тела так, чтобы направление оси имплантата было параллельно мышечным волокнам.

В паравертебральную мышцу кролика имплантируют по четыре образца исследуемого материала с одной стороны спины на расстоянии 25—50 мм от средней линии параллельно позвоночному столбу и приблизительно на расстоянии 25 мм друг от друга. Каждому животному имплантируют также четыре контрольных образца в контралатеральную мышцу.

С.6 Продолжительность имплантации

Продолжительность имплантации, обеспечивающую устойчивую фазу биологической реакции ткани, выбирают в соответствии с 5.3.

С.7 Оценка биологической реакции

Биологическую реакцию оценивают в соответствии с требованиями раздела 5.

С.8 Форма отчета об исследовании

Результаты исследования и заключительный отчет представляют в соответствии с требованиями раздела 6.

Приложение D
(обязательное)

Метод имплантации в костную ткань

D.1 Область применения

Данный метод исследования используют для оценки биологической реакции костной ткани на имплантируемый материал. Выбор места имплантации в решетчатую («губчатую») или плотную часть кости зависит от функционального использования материала в медицинской практике.

Метод используют для сравнения биологического действия одного и того же материала с разной текстурой и качеством поверхности, а также для оценки действия различных видов обработки или способов модифицирования материала.

D.2 Основные положения

Имплантат вводят в костную ткань экспериментального животного. Метод позволяет сравнивать биологическую реакцию на имплантаты из исследуемых материалов с биологической реакцией на имплантаты из контрольных материалов, применяемых в медицинской практике, биосовместимость которых доказана.

D.3 Исследуемые образцы

Общие требования к приготовлению исследуемых и контрольных образцов приведены в 4.2.

D.3.1 Форма имплантируемых образцов

Применяют образцы в форме винта, чтобы обеспечить устойчивую неподвижность имплантата в кости. Если изготовление образца в форме винта невозможно, то допустимо использовать имплантат цилиндрической формы. В зависимости от природы материала и цели исследования допускается использовать образцы другой формы (например, болты, стержни, пасты).

D.3.2 Размеры исследуемых образцов

Размер имплантата определяется выбором экспериментального животного и размерами конкретной кости:

- кролики — цилиндрические имплантаты диаметром 2 мм и длиной 6 мм;
- собаки, овцы и козы — цилиндрические имплантаты диаметром 4 мм и длиной 12 мм.
- кролики, собаки, овцы, козы, свиньи — ортопедические винтовые имплантаты для костной ткани от 2 до 4,5 мм.

D.4 Экспериментальные животные и участки имплантации

D.4.1 Экспериментальные животные

Имплантацию проводят в кости мелких грызунов, кроликов, собак, овец, коз, свиней. При выборе вида экспериментального животного руководствуются положениями ISO 10993-2. Видовые различия играют важную роль в физиологии костной ткани, что необходимо учитывать перед началом стадии имплантации. Свойства костной ткани могут варьироваться в широких пределах животных одного вида, выращенных не для экспериментальных целей, поэтому следует учитывать плотность костной ткани при выборе подходящего экспериментального животного и интерпретации результатов исследования.

D.4.2 Участки имплантации

Для имплантации исследуемых и контрольных образцов используют эквивалентные анатомические участки. Исследуемые имплантаты располагают контралатерально по отношению к контрольным образцам. Участки имплантации выбирают с учетом минимизации риска смещения имплантата. По крайней мере, необходимо исследовать по 10 исследуемых и 10 контрольных образцов для каждого имплантационного периода. Если контрольным образцом является биостабильный образец, то можно оценивать тканевую реакцию только для одного времени имплантации. Это решение должно быть обосновано и документировано.

Примечание — Для имплантации подходят бедра и область большой берцовой кости. Другие места имплантации тоже возможны.

Выбирают следующее число участков имплантации.

- не более шести участков (три для исследуемых образцов и три для контрольных) — для кролика;
- не более 12 участков (шесть для исследуемых образцов и шесть для контрольных) — для собаки, овцы, козы или свиньи.

Не допускается использовать более 12 участков для имплантации на одном животном.

Размеры, массу и возраст животных, а также участок имплантации выбирают с учетом того, чтобы размещение имплантата не было причиной увеличения опасности патологического перелома в исследуемом участке. При использовании молодых животных не допускается использовать участки, относящиеся к эпифизу, или другую незрелую кость.

D.5 Процедура имплантации

При подготовке места имплантации в костной ткани используют дрель с низкой скоростью сверления, прерывая сверление для обильного увлажнения физиологическим раствором и отсасывания. Чрезмерное нагревание может привести к частичному некрозу костной ткани.

Важно, чтобы диаметры имплантата и имплантационного ложа в кости достаточно хорошо подходили друг к другу во избежание формирования фиброза ткани.

Обнажают боковую поверхность каждой бедренной или большой берцовой кости и сверлят соответствующее число отверстий для имплантатов. У кроликов делают три отверстия, у более крупных животных — шесть отверстий. Перед введением имплантата отверстие рассверливают до получения нужного диаметра или развинчивают. Цилиндры вставляют, нажимая на них пальцем для введения в подготовленное отверстие. Имплантаты в форме винта вкручивают на место с помощью инструмента, контролируя крутящий момент. Крутящий момент регистрируют.

D.6 Продолжительность имплантации

Продолжительность имплантации, обеспечивающую устойчивую фазу биологической реакции ткани, выбирают в соответствии с 5.3.

D.7 Оценка биологической реакции

Биологическую реакцию оценивают в соответствии с требованиями раздела 5.

D.8 Форма отчета об исследовании

Результаты исследования и заключительный отчет представляют в соответствии с требованиями раздела 6.

Приложение Е
(справочное)

Примеры оценки местного биологического действия материалов после имплантации

Примеры количественных систем оценки местного биологического действия материалов после имплантации приведены в библиографии [16], [17], [25] и [26].

Для каждой исследуемой гистологической характеристики, такой как образование капсулы, наличие процесса воспаления, полиморфоядерных клеток, гигантских клеток, плазматических клеток и/или деградации материала, используемая полуколичественная оценочная система должна быть описана в итоговом отчете.

Некоторые примеры таких полуколичественных систем оценки описаны ниже и в библиографии [25], [26], [31], [40] и [41]. Система оценки, представленная в таблицах Е.1 и Е.2, может быть преобразована в систему оценки местного биологического действия имплантатов, таблица Е.3.

Примеры соответствующих систем, используемых для оценки биологического действия деградируемых материалов, приведены в [19].

Таблица Е.1 — Примеры гистологической системы оценки — Тип клетки/ответная реакция

Тип клетки/ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	Редко, 1—5[a]	5—10[a]	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Лимфоциты	0	Редко, 1—5[a]	5—10[a]	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Плазменные клетки	0	Редко, 1—5[a]	5—10[a]	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Макрофаги	0	Редко, 1—5[a]	5—10[a]	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Гигантские клетки	0	Редко, 1—2	3—5	Обильный инфильтрат	Пласты
Некроз	0	Минимальный	Легкий	Средний	Тяжелый
[a] Число клеток на одно поле при увеличении 400×.					

Таблица Е.2 — Примеры гистологической системы оценки — Ответная реакция

Ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Неоваскуляризация	0	Минимальная капиллярная пролиферация, 1—3 очага неоваскуляризации	Группы из 4—7 капилляров с фибробластными структурами	Широкая полоса капилляров с фибробластными структурами	Обширная полоса капилляров с фибробластными структурами
Фиброз	0	Узкая полоса соединительной ткани (рубец)	Умеренно толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Интенсивная полоса соединительной ткани (рубец)
Жировой инфильтрат	0	Минимальное количество жира, связанного с фиброзом	Несколько слоев жира и фиброза	Протяженное и обширное накопление жировых клеток вокруг места имплантата	Обширный жир, полностью окружающий имплантат

Таблица Е.3 — Пример полуколичественной системы оценки

Исследуемый образец	Срок имплантации					
	Исследуемый образец			Контрольный образец		
Номер животного:						
Воспаление						
Полиморфноядерные						
Лимфоциты						
Плазматические клетки						
Макрофаги						
Гигантские клетки						
Некроз						
Промежуточный итог (×2)						
Тканевая реакция						
Неоваскуляризация						
Фиброз						
Жировой инфильтрат						
Промежуточный итог						
Всего						
Всего групп						
Средний показатель [a]	Исследуемый образец – Контрольный образец =					
Травматический некроз						
Инородные вещества						
Число изученных участков						
[a] Используется для определения степени раздражителя, приведенной ниже, в качестве заключения. Отрицательная разница записывается как ноль.						

Заключение: по условиям данного эксперимента исследуемый образец был признан.
- не раздражающим (0,0 до 2,9),
- легким раздражителем (3,0 до 8,9),
- умеренным раздражителем (9,0 до 15,0),
- тяжелым раздражителем (> 15),

относительно ткани по сравнению с отрицательным контрольным образцом.

Библиография

[1] ISO 5832-1 Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel

[2] ISO 5832-2 Implants for surgery — Metallic materials — Part 2: Unalloyed titanium

[3] ISO 5832-3 Implants for surgery — Metallic materials — Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy

[4] ISO 5832-4 Implants for surgery — Metallic materials — Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy

[5] ISO 5832-5 Implants for surgery — Metallic materials — Part 5: Wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel alloy

[6] ISO 5832-6 Implants for surgery — Metallic materials — Part 6: Wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum alloy

[7] ISO 5832-7 Implants for surgery — Metallic materials — Part 7: Forgeable and cold-formed cobalt-chromium-nickel-molybdenum-iron alloy

[8] ISO 5832-8 Implants for surgery — Metallic materials — Part 8: Wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum-tungsten-iron alloy

[9] ISO 5834-2 Implants for surgery — Ultra-high-molecular-weight polyethylene — Part 2: Moulded forms

[10] ISO 6474 Implants for surgery — Ceramic materials based on high purity alumina

[11] ISO 7405 Dentistry — Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry — Test methods for dental materials

[12] ISO 10993-9 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products

[13] ASTM F748 Standard Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices

[14] ASTM F763 Standard Practice for Short-Term Screening of Implant Materials

[15] ASTM F981 Standard Practice for Assessment of Compatibility of Biomaterials for Surgical Implants with Respect to Effect of Materials on Muscle and Bone

[16] ASTM F1983 Standard Practice for Assessment of Compatibiltiy of Absorbable/Resorbable Biomaterials for Implant Applications

[17] MHLW Notification, Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices: IYAKUSHIN No.0213001 (2003.02.13)

[18] Memorandum, Guidance for Specific Biological Tests relevant to the Principles issued by the MHLW Notification No.0213001 (2003.02.13): IRYOKIKI-SHINSA No.36 (2003.3.19)

[19] COHEN, J., Assay of Foreign-Body Reaction, Journal of Bone and Joint Surgery, 41A, 1959, pp. 152—166

[20] DE JONG, W.H., BERGSMA, J.E., ROBINSON, J.E. and BOS, R.R.M., Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants, Biomaterials, 26, 2005, pp. 1781—1791

[21] WISE, D.L., TRANTOLO, D.J., ALTOBELLI, D.E., YASZEMSKI, M.J., GRESSER, J.D., SCHWARTZ, E.R. and DEKKER, M., Evaluating the Biological Effects of Medical Devices, Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, 1, New York, 1995, pp. 422—424

[22] FERGUSON, A.B. Jr., LAING, P.G. and HODGE, E.S., The Ionization of Metal Implants in Living Tissues, Journal of Bone and Joint Surgery, 42A, 1960, pp. 77—90

[23] GERET, V., RAHN, B.A., MATHYS, R., STRAUMANN, F. and PERREN, S.M., In vivo Testing of Tissue Tolerance of Implant Materials: Improved Quantitative Evaluation through Reduction of Relative Motion at the Implant Tissue Interface, from Current Concepts of Internal Fixation of Fracture, H.K. Uhthoff (ed.), Springer Verlag, 1980

[24] GERET, V., RAHN, B.A., MATHYS, R., STRAUMANN, F. and PERREN, S.M., Chapter 35: A Method for Testing Tissue Tolerance for Improved Quantitative Evaluation Through Reduction of Relative Motion at the Implant-Tissue Interface. Evaluation of Biomaterials, G.D. Winter, J.L. Leray, K. de Groot (eds), John Wiley & Sons Ltd., 1980

[25] IKARASHI, Y., TOYODA, K., OHSAWA, N., UCHIMA, T., TSUCHIYA, T., KANIWA, M., SATO, M., TAKAHASHI, M. and NAKAMURA, A., Comparative Studies by Cell Culture and in vivo Implantation Test on the Toxicity of Natural Rubber Latex Materials, J Biomed Mater Res, 26, 1992, pp. 339—356

[26] IKARASHI, Y., TSUCHIYA, T., TOYODA, K., KOBAYASHI, E., DOI, H., YONEYAMA, T. and HAMANAKA, H., Tissue Reactions and Sensitivity to Iron Chromium Alloys, Mater Trans, 43, 2002, pp. 3065—3071

[27] KAMINSKI, E.J., OGLESBY, R.J., WOOD, N.K. and SANDRIK, J., The Behavior of Biological Materials at Different Sites of Implantation, J Biomed Mater Res, 2, 1968, pp. 81—88

[28] LAING, P.G., FERGUSON, A.B. Jr. and HODGE, E.S., Tissue Reaction in Rabbit Muscle Exposed to Metallic Implants, J. Biomed Mater Res, 1, 1967, pp. 135—149

[29] LANGELAND, K., GUTTUSO, J., LANGELAND, L.L. and TOBON, G., Methods in the study of biological response to endodontic materials. Tissue response to N2 (root canal sealer), Oral Surg, 27, 1969, p. 522

[30] PREUL, M.C., BICHARD, W.D., MUENCH, T. and SPETZLER, R.F., Toward optimal tissue sealants for neurosurgery: use of a novel hydrogel in a canine durotomy repair model, Neurosurgery, 2003

[31] RAHN, B.A., GERET, V., CAPAUL, C., LARDI, M. and SOLOTHURNMANN, B., Morphometric Evaluation of Tissue Reaction to Implants Using Low Cost Digitizing Techniques, Clinical Applications of Biomaterials, A.J.C. Lee, T. Albrektsson and P.-I. Branemark (eds), John Wiley & Sons Ltd., 1982

[32] TILNEY, N.L., Patterns of lymphatic drainage in the adult laboratory rat, J. Anat. 109(3), 1971, pp. 369—383

[33] TORNECK, C.D., Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Tube Implants, Oral Surg, 21, 1966, p. 379
[34] TORNECK, C.D., Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Implants, Oral Surg, 24, 1967, p. 674
[35] TURNER, E., LAWRENCE, W.H. and AUTIAN, J., Subacute Toxicity Testing of Biomaterials Using Histological Evaluation of Rabbit Muscle Tissue, Journal of Biomedical Materials Research, 7, 1973, pp. 39—58
[36] UPMAN, P.J., Toxicity Testing (of medical devices), Handbook of Biomaterials Evaluation, A. Von Recum (ed.), 2nd ed., Taylor & Francis, 1998, pp. 285—286
[37] UPMAN, P.J. and MUENCH, T., Comprehensive Histopathology Scoring System for Biomaterial Implants, Am. College of Toxicology meeting, Palm Springs, CA, Nov 7-10, 2004; Abstract published International Journal Toxicol., 23, 2004, p. 384
[38] US FDA-CDRH Guidance document for testing biodegradable polymer implant devices; available under: gost.e-ecolog.ru ode/odegr914.html
[39] U.S. Pharmacopeia XXII:1990, Biological reactivity tests, in-vivo
[40] WALLIN, R.F. and UPMAN, P.J., Evaluating Biological Effects, Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, D.L. Wise et. al (eds), Part A, Vol 1, Ch 12, 1995, p. 422
[41] ZOFFERATO, S., SAVARINO, L., STEA, S. and TARABUSI, C., Result of Histological Grading on 100 cases of Hip Prosthesis Failure, Biomaterials, 9, 1988, pp. 314—318

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Обозначение и наименование международного стандарта другого года издания	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:1997 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	ISO 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-2:1992 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными		—	*
ISO 10993-11:2006 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия	—	IDT	ГОСТ ISO 10993-11—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия
ISO 10993-12:2007 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы	—	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы
ISO 10993-16:1997 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания	—	IDT	ГОСТ ISO 10993-16—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:

- IDT — идентичные стандарты.

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, лабораторные животные, испытания на животных, имплантация, биостабильные материалы, деградируемые материалы, резорбируемые материалы, деградация, продукты деградации, биоматериал, эвтаназия

Редактор *Д.М. Кульчицкий*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 18.06.2013. Подписано в печать 25.06.2013. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,30. Тираж 55 экз. Зак. 658.

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