МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-18— 2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 18

Исследование химических свойств материалов

(ISO 10993-18:2005, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2014

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 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
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1313-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-18—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов).

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

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 10993-18—2009

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

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

© Стандартинформ, 2014

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 Обозначения и сокращения 2
5 Основные принципы 3
6 Процедура определения свойств материалов 4
6.1 Общие положения 4
6.2 Этап 1 — Качественные данные 4
6.3 Этап 2 — Эквивалентность материала 5
6.4 Этап 3 — Количественные данные 5
6.5 Этап 4 — Количественная оценка риска 5
6.6 Этап 5 — Предполагаемое клиническое воздействие химических веществ, содержащихся в материале 5
7 Химические параметры и методы их определения 5
7.1 Общие положения 5
7.2 Полимеры 5
7.3 Металлы и сплавы 6
7.4 Керамические изделия 7
7.5 Природные макромолекулы 7
8 Отчет о полученных данных 8
Приложение А (обязательное) Блок-схема, суммирующая последовательное определение химических свойств, используемых при оценке токсикологического риска 9
Приложение В (справочное) Источники информации для определения химических свойств 10
Приложение С (справочное) Принципы оценки токсикологической эквивалентности 12
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам 13
Библиография 13

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 наименованием «Изделия медицинские. 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.

ISO 10993-1 содержит основные принципы для составления программы оценки биологической безопасности. Раздел 3 ISO 10993-1:2003 отмечает, что при выборе материалов для использования при производстве изделия главным критерием должна быть пригодность к использованию. Это относится к характеристикам и свойствам материала, которые включают химические, токсикологические, физические, электрические, морфологические и механические свойства. Эта информация необходима перед любой биологической оценкой. Подраздел 7.2 ISO 10993-1:2003 отмечает, что продолжающаяся приемлемость биологической оценки является аспектом системы контроля качества.

Также ISO 14971 отмечает, что анализ токсикологического риска должен принимать во внимание химический состав материалов.

Требования, обозначенные в настоящем стандарте, предназначены для получения следующей информации, которая поможет спрогнозировать биологическую реакцию на материал:

- химический состав материалов, используемых в производственном процессе, включая добавки при обработке и осадки, например, остаточные химикаты, чистящие, дезинфицирующие и тестирующие вещества, кислоты и щелочи;

- характеристика материалов, используемых при производстве медицинских изделий, а также в конечном варианте изделий;
- идентификация материалов медицинского изделия;
- способность материалов медицинского изделия к выделению веществ или продуктов распада в процессе производства;
- изменения в конструкционных материалах из-за изменений в производственном процессе или недостаточного контроля производственного процесса.

Характеристики состава производственных материалов находятся, в основном, под контролем поставщиков этих материалов. Тем не менее, другие характеристики, как правило, зависят от требований, которым должно соответствовать готовое медицинское изделие, а также от технологических процессов, используемых изготовителем медицинского изделия.

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 18

Исследование химических свойств материалов

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 18. Chemical characterization of materials

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт описывает процедуру идентификации материала и идентификации и определения его химических составляющих. Полученные данные о химических свойствах материала могут быть использованы для ряда важных применений, например:

- как часть оценки общей биологической безопасности медицинского изделия (ISO 10993-1 и 14971);
- измерения уровня экстракции вещества из медицинского изделия для оценки соответствия допустимому пределу, выбранному для данного вещества с точки зрения оценки риска здоровью (ISO 10993-17);
- оценки соответствия предлагаемого материала клинически проверенному материалу;
- оценки соответствия конечного продукта прототипу и проверки применимости полученных данных для обоснования оценки конечного продукта;
- отбора потенциально новых материалов для медицинских изделий, используемых в конкретном клиническом применении.

Настоящий стандарт не рассматривает идентификацию или количественную оценку продуктов деградации, которые рассмотрены в ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15.

Настоящая серия стандартов ISO 10993 применяется, если материал или изделие прямо или косвенно входит в контакт с телом пациента (см. 4.2.1 в ISO 10993-1:2003).

Настоящий стандарт предназначен для поставщиков материалов и изготовителей медицинских изделий при оценке биологической безопасности.

2 Нормативные ссылки

Перечисленные ниже материалы используются в настоящем стандарте. При датированной ссылке применяют только указанное издание. При ссылке без даты применяют последнее издание указанного документа, включая все поправки.

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 10993-17 Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ)

ISO 14971:2000 Medical devices. Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

Издание официальное

3 Термины и определения

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

3.1 **поставщик:** Лицо или компания, производящая и/или поставляющая основные сырьевые материалы для производства медицинского изделия.

3.2 **изготовитель:** Физическое или юридическое лицо, ответственное за дизайн, производство, упаковку и маркировку изделия до поступления на рынок под его именем, вне зависимости, выполнялись ли таковые действия этим лицом или его посредниками.

3.3 **компонент:** Предмет, произведенный из основного первоначального материала, не являющийся медицинским изделием, а лишь его частью.

3.4 **преобразователь:** Человек или компания, которые преобразуют основной первоначальный материал или создают из него полузавершенный продукт (например, отрезки стержней, трубки, пленочные рукава).

3.5 **исследование химических свойств:** Идентификация материала, определение и количественный анализ веществ, содержащихся в материале или законченных медицинских изделиях.

3.6 **исчерпывающее экстрагирование:** Экстрагирование до того момента, при котором количество остатка в последующем экстрагировании составляет менее чем 10 % остатка, обнаруженного при первом экстрагировании.

Примечание — Экстрагирование является сложным процессом, на который влияют время, температура, соотношение площади поверхности и объема, агент экстрагирования и фазовый состав материала. Фазовый состав материала определяет относительные значения аморфной и кристаллической фаз. В аморфной фазе температура стеклования T_c определяет мобильность полимерной цепи и скорость диффузии в данной фазе. Обычно скорость диффузии при температуре выше T_c тем больше, чем ниже значение T_c. Скорость диффузии имеет наименьшее значение в кристаллической фазе.

Условия экстрагирования не должны нарушать фазового равновесия материала. Изменение фазы может повлиять на количество и вид экстрагируемого вещества. При использовании исчерпывающего экстрагирования необходимо тщательно учесть влияние более высоких температур или других условий на кинетику экстрагирования и состав экстрагируемых веществ. Например, существуют определенные проблемы при использовании повышенных температур:

a) повышение температуры может вызвать дополнительное структурирование полимера и, таким образом, снизить количество свободного мономера, мигрирующего из полимера;

b) повышение температуры может вызвать формирование продуктов распада, которые обычно отсутствуют в законченном изделии при нормальном использовании;

c) повышение температуры может вызвать исчезновение вымываемого материала, обычно присутствующего в законченном изделии.

3.7 **моделирование экстрагирования:** Экстрагирование для оценки потенциального риска для пациента или пользователя при обычном применении изделия, использующее соответствующий агент, который имитирует применение изделия.

Примечание — См. примечание к 3.6.

4 Обозначения и сокращения

В разделе 7 применены следующие сокращения.

Таблица 1 — Методологические сокращения

Сокращение	Аналитический метод
ДМТА	Динамический механотермический анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ЭДРА-СЭМ	Энергодисперсионный рентгеновский анализ — Сканирующая электронная микроскопия
ФИКС	Фурье ИК-спектроскопия
ГХ	Газовая хроматография

Окончание таблицы 1

Сокращение	Аналитический метод
МС	Масс-спектроскопия[a]
ГПХ	Гель-проникающая хроматография
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ИСП	Индуктивно связанная плазма
ИК	Инфракрасная (спектроскопия)
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс (спектроскопия)
УФ	Ультрафиолетовая (спектроскопия)
РФС	Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия
РФ	Рентгеновская флуоресценция
ДПГЭ	Двумерный полиакриламидный гелевый электрофорез

[a] Масс-спектроскопия часто применяется вместе с хроматографическими методами, такими как ГХ-МС, ЖХ-МС и МС-МС.

5 Основные принципы

Первым этапом при оценке биологической безопасности медицинского изделия является рассмотрение химического состава материалов, из которых изготовлено данное изделие. Это также важно при оценке соответствия:

a) предлагаемого материала и клинически обоснованного материала,

b) прототипа изделия и готового изделия.

Обзор процедуры определения химических свойств, приведенный в настоящем стандарте, и ее связи с оценкой риска приведен в приложении А.

Для описания химического состава материала необходимо получить качественные данные. Количественные данные также необходимы, если они имеют отношение к вопросу биологической безопасности. Для некоторых материалов информация о составе может содержаться в спецификации материала. Такие материалы как полимеры могут иметь более сложную композицию, и детали состава должны быть получены от поставщика материала. При отсутствии таких деталей необходимо получить данные по составу с использованием соответствующего аналитического метода.

Определение составных частей материала, предназначенного для использования в производстве медицинского изделия, позволяет исследовать природную токсичность каждой составляющей. Полученные данные предназначены для использования изготовителем медицинского изделия при общей оценке биологической безопасности медицинского изделия. В связи с этим необходимо ввести систему контроля для предотвращения изменения поставщиком состава материала, поставляемого под определенным коммерческим торговым наименованием или договором поставки без предварительного уведомления изготовителя медицинского изделия. Изготовитель должен оценить последствия любых объявленных изменений для биологической безопасности изделия.

Любая из составляющих материала или добавок, используемых в процессе производства медицинского изделия, является потенциально биологически доступной. Тем не менее, необходимо иметь информацию, указывающую степень доступности каждой из составляющих в условиях реального использования готового продукта для оценки их риска. Эту информацию можно получить, основываясь на анализах, полученных при экстрагировании материала. Необходимо использовать соответствующие условия экстрагирования (моделируемое экстрагирование) для обеспечения того, чтобы любая составляющая, которая будет выделяться в процессе использования завершенного изделия, была выделена в среду экстрагирования. Полученный экстракт можно проанализировать качественно и/или количественно для получения данных, которые затем могут быть использованы при оценке биологической безопасности медицинского изделия.

Процедура определения химических свойств должна отражать характер и длительность клинического воздействия и определяться экспертом по оценке токсикологического риска на основе данных, необходимых для оценки биологической безопасности изделия. Она также должна отражать физическое состояние используемых материалов, будь то жидкости, гели, полимеры, металлы, керамика, композиты или материалы биологического происхождения.

Успешное завершение процедуры определения химических свойств, описанной в настоящем стандарте, требует тесного сотрудничества материаловедов, аналитиков и экспертов по оценке токсикологического риска. В таком партнерстве материаловед и аналитик предоставляют необходимые количественные и качественные данные, которые эксперт по оценке риска может использовать для определения безопасности изделия.

6 Процедура определения свойств материалов

6.1 Общие положения

Получение данных о химических свойствах является ступенчатым процессом, связанным с оценкой риска. Блок-схема этого процесса, состоящая из пяти этапов, приведена в приложении А. Требования к определению химических свойств и руководство по каждому этапу приведены в 6.2—6.6. Аналитические методы должны быть выбраны с целью получения требуемой информации для токсикологической оценки. Если подходящие методы не найдены, то необходимо разработать соответствующие новые методы. Перед разработкой нового метода необходимо изучить существующие стандарты, монографии, научные статьи или другие научные документы, имеющие отношение к вопросу, на предмет существующих подходящих методов исследования. При использовании методик из научной литературы может потребоваться их адаптация и подтверждение перед использованием.

Используемые аналитические методы должны быть подтверждены, доказаны и отражены документально (см. раздел 8). Подтверждение аналитического метода — это процесс, в котором устанавливают соответствие характеристик, полученных данным методом, требованиям соответствующего аналитического применения. Аналитические методы должны быть подтверждены соответствующими обоснованными характеристиками, такими как: точность, ошибка измерения, специфичность, предел детектирования, предел количественной оценки, линейность, диапазон, прочность, надежность и системная пригодность.

На каждом этапе процедуры определения химических свойств необходимо оценивать приемлемость полученных данных для анализа риска. Эта процедура, в дополнение к обязательному описанию химического состава завершенного изделия, должна рассматривать каждый материал, используемый в медицинском изделии.

Примечание 1 — Этапы 2 и 4 подразделов 6.3 и 6.5 соответственно являются частью процесса оценки риска и находятся вне области применения настоящего стандарта ISO 10993. Они приводятся в информативных целях для обозначения важности влияния химических свойств на оценку риска.

Примечание 2 — Поставщик может быть полезным источником подходящих аналитических методов. При отсутствии каких-либо первоначальных данных по составу, в помощь при выборе наиболее подходящих методов анализа первоначального материала рекомендуется изучение литературы для установления возможного состава данного материала и имеющихся примесей.

Если материал или устройство входит в прямой или косвенный контакт с телом, применяется стандарт ISO 10993 (см. 4.2.1 ISO 10993-1:2003).

6.2 Этап 1 — Качественные данные

Описывают материал/устройство и его предназначение. Описание качеств, зафиксированное документально, требуется для определения состава завершенного изделия, включая примеси и остатки обработки для каждого материала, используемого в изделии (см. 3.3 и раздел 4 ISO 10993-1:2003 и приложение В). Уровень предоставленных/требуемых качественных данных должен отражать категорию медицинского изделия с точки зрения степени инвазивности и длительности клинического воздействия, а также характера материалов и должен быть обоснован.

Качественное описание должно, по возможности, включать в себя детальную информацию о партии или серии и спецификации каждого материала. Выбор стандартизированного материала, например, ISO 5832-1, должен соответствовать его назначению.

Предпочтительно, чтобы изготовители медицинских изделий получали качественные и количественные данные о составе от поставщика первоначального материала. Количественные данные по лю-

бым дополнительным добавкам при обработке, например, веществам, из которых изготовлены формы, также должны быть получены от соответствующих участников производственной цепочки, включая поставщиков и изготовителей компонентов. Состав материалов должен либо отвечать соответствующим стандартам, либо быть указан производителем. На данном этапе необходимо получить достаточную информацию для определения всех факторов токсичности химических компонентов материала и направить ее для оценки риска (см. 4.3 ISO 14971:2000).

6.3 Этап 2 — Эквивалентность материала

Необходимо получить количественную информацию, достаточную для сравнения и определения соответствия данного материала материалу, используемому в изделии с идентичным клиническим применением, и полученному с использованием тех же производственных и стерилизационных процессов. Например, если установлено безопасное применение материалов в изделии, используемом на неповрежденной коже.

Примечание — См. примеры токсикологического соответствия в приложении С.

6.4 Этап 3 — Количественные данные

В случае если качественный анализ не дал достаточных данных для завершения анализа токсикологического риска, необходимо провести количественный анализ химического состава, зафиксировать документально (см. В.6) и отправить на оценку риска. Количественный химический анализ, в частности, должен установить общее число идентифицированных веществ, присутствующих в материале.

6.5 Этап 4 — Количественная оценка риска

Необходимо получить количественные данные, в сочетании с существующей токсикологической информацией (см. ISO 10993-17 и 4.1 в ISO 14971:2000) достаточные для проведения оценки риска.

6.6 Этап 5 — Предполагаемое клиническое воздействие химических веществ, содержащихся в материале

Если количество любого содержащегося вещества вызывает опасения в токсичности при конкретном клиническом применении, необходимо измерить степень воздействия этого вещества и оценить общую дозу. Условия экстрагирования должны быть отражены документально и обоснованы.

Примечание 1 — Степень необходимого экстрагирования меняется в зависимости от характера контакта с телом и длительности воздействия. По мере увеличения длительности контакта необходимо провести анализ кинетики экстрагирования.

Экстракт должен быть проанализирован с использованием чувствительных и избирательных методов, а уровни веществ, представляющих интерес, определены количественно.

Примечание 2 — Вымываемые вещества могут быть определены, в некоторых случаях, путем математических моделей равно, как и испытаний.

7 Химические параметры и методы их определения

7.1 Общие положения

В разделе 6 и приложении А настоящего стандарта изложен процесс последовательного определения качественных и количественных данных, касающихся химических свойств материалов для использования их при оценке токсикологического риска. В 7.2—7.5 приведены примеры качественных и количественных параметров и примеры методов, которые могут быть применены для определения химических свойств каждого из материалов, используемых в медицинских изделиях.

Учитывая разнообразие медицинских изделий, признано, что не все параметры, принятые для какого-либо материала, необходимо использовать для всех или некоторых изделий. Как отмечено в 6.2, уровень исследования химических свойств определяется инвазивностью и длительностью клинического воздействия при предполагаемом использовании.

На этапах 1 и 3 раздела 6 (6.2 и 6.4 соответственно) материаловед и аналитик, а также эксперт по оценке токсикологического риска должны определить, какие параметры имеют отношение к оценке материала или медицинского изделия. Причины для включения или исключения параметра должны быть отражены документально. Данные о химических свойствах необходимы по всем подходящим параметрам.

7.2 Полимеры

Параметры и методы исследований для анализа полимеров приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Параметры и методы исследований для анализа полимеров

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов (список неполный и неограниченный)	Качественные параметры	Количественные параметры
Химическая структура	МС, ЯМР, ФИКС	X	X
Химическая конфигурация цепи: анализ свободных радикалов	Титрование	—	X
	Спектроскопия (ЯМР)	X	X
Наличие двойных связей	Спектроскопия (ИК/УФ)	X	X
	Иодометрия	—	X
Характеристика сополимера	Спектроскопия (ИК/ЯМР)	X	X
Физическая конфигурация цепи: тактильность	Спектроскопия (^{13}С ЯМР)	X	X
	ДСК	X	—
Наличие поперечных сшивок	Золь-гелевый экстракт	X	—
	ДМТА	—	X
Разветвление	Спектроскопия (ЯМР)	X	X
Добавки, остатки обработки, остаточные субстанции или примеси, такие как: - дезактиваторы металлов, стабилизаторы света/тепла, пластификаторы, смазки, усилители вязкости, модификаторы воздействия антистатические, антимикробные вещества, сшивающие агенты, формовочные вещества; - антиоксиданты, раздувающие вещества, - ингибиторы горения и отбеливатели; - наполнители	ВЭЖХ, ГХ	X	X
	ГХ	—	X
	ВЭЖХ	X	X
	ВЭЖХ	X	X
	Рентгеновская дифракция	X	—
	Зольный остаток	X	—
	Растворение, РФ	X	X
Состав поверхности	ФИКС	X	X
	РФС	X	X
Остаточный мономер	ГХ, ВЭЖХ	X	X
Остаточный катализатор, инициаторы	ИСП	X	X
	ВЭЖХ	X	X
Молекулярная масса и/или распределение по молекулярной массе	ГПХ	—	X
	Анализ концевой группы	—	X
	Осмометрия	—	X
	Рассеивание света	—	X
	Вискозиметрия раствора	—	X
	Осадкообразование	—	X

7.3 Металлы и сплавы

Параметры и методы исследований для анализа металлов и сплавов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Параметры и методы исследований для анализа металлов и сплавов

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов[a] (список неполный и неограниченный)	Качественные параметры	Количественные параметры
Химический состав[b]	Рентгеновская флуоресценция Вакуумная эмиссионная спектроскопия Анализ сжиганием (C, S) Атомная адсорбционная спектроскопия	X	X

Окончание таблицы 3

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов[a] (список неполный и неограниченный)	Качественные параметры	Количественные параметры
Химический состав[b]	Газовая горелка (N, O, H) ИСП Титрование Гравиметрия Электролитный анализ Колориметрия	X	X
Кристаллографические фазы	Рентгеновская дифракция, дифракция электронов с выделенной площади	X	—
Распределение элементов между фазами	ЭДРА/СЭМ, РФС	X	—
	Электронно-микроскопическое зондирование	X	X
Состав фазы или поверхности	ЭДРА/СЭМ, РФС	X	X
Микро/макроструктура	Металлография	X	X

[a] Выбор метода исследования должен проводиться по совету специалистов в данной области, так как оптимальный метод может зависеть от особых комбинаций элементов в составе сплава.

[b] Химический состав металлов и сплавов часто отражен документально. Если данные анализа известны, то повторять его не обязательно.

7.4 Керамические изделия

Параметры и методы исследования керамических изделий приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Параметры и методы исследования керамических изделий

Примеры анализируемых параметров[a]	Примеры методов (список неполный и неограниченный)	Качественные параметры	Количественные параметры
Химический состав, остаточные субстанции	Рентгеновская флуоресценция, ИСП	X	X
Анионы	Ионная хроматография	X	X
Валентность	Колориметрический анализ	X	—
Фазы	Рентгеновская дифракция	X	—
Микроструктура	Микроскопия	—	X
Экстрагируемые вещества	ИСП	X	X

[a] Типичные виды добавок, которые должны быть учтены при любом анализе, включают спекающие добавки, формовочные вещества, связующие вещества, пигменты и покрытия, не ограничиваясь таковыми.

7.5 Природные макромолекулы

В случае природных макромолекул на первом этапе необходимо четко определить организм-источник (вид) и его породу/штамм.

Примечание 1 — Серия EN 12442 рассматривает безопасное использование животных тканей и их производных в производстве медицинских изделий. EN 455-3 рассматривает оценку риска, сопряженного с остаточным содержанием протеинов в натуральном латексе.

Натуральные макромолекулы, используемые в медицинских изделиях, включают, в числе других соединений, протеины, гликопротеины, полисахариды и керамику. Среди примеров других соединений можно привести желатин, коллаген, эластин, фибрин, альбумин, альгинат, целлюлозу, гепарин, хитозан, переработанную кость, коралл и натуральную резину. Эти материалы могли быть в различной степени обработаны, очищены и модифицированы.

Примечание 2 — Для многих из этих материалов существуют монографии по фармакологии (Ph.Eur./USP/JP) и несколько стандартов ASTM F04, которые также рассматривают химические свойства этих материалов (см. библиографию).

Параметры и методы исследования, применяемые для анализа природных макромолекул, приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Параметры и методы исследования, применяемые для анализа природных макромолекул

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов (список неполный и неограниченный)	Качественные параметры	Количественные параметры
Идентификация материала	Колориметрия	X	—
	ДПГЭ	X	X
	ГПХ	X	—
Химическая структура	Анализ аминокислот и их последовательности	X	X
	ФИКС	X	—
	^{13}C ^{1}H и ^{13}C ЯМР	X	—
Химическая конфигурация цепи: анализ свободных радикалов	Титрование	—	X
	Спектроскопия	X	X
Физическая конфигурация цепи: тактильность	Спектроскопия (^{13}C ЯМР)	X	X
	ДСК	X	—
Наличие поперечных сшивок	Золь-гель экстракт	X	—
	Анализ бисульфидных связей	X	X
Разветвление	ДМТА	—	X
	Спектроскопия	X	X
Молекулярная масса и/или распределение по молекулярным массам	ГПХ	—	X
	Анализ концевых групп	—	X
	Осмометрия	—	X
	Статическое рассеивание света	—	X
	Вискозиметрия раствора	—	X
	Осадкообразование	—	X
Примеси	ВЭЖХ	X	X
	ГХ	X	X
	ДПГЭ	X	X
	Диализ	X	X

8 Отчет о полученных данных

Отчет о полученных данных должен быть сделан в формате, позволяющем их ввод в базы данных материалов. Любые количественные данные должны быть представлены в таком виде, который позволял бы провести оценку риска для человека.

Отчеты по измерениям должны точно формулировать цель проведения оценки химических свойств материалов и, при необходимости, должны содержать:

a) детальное описание материалов;
b) аналитические методы и условия экстрагирования;
c) полученные качественные данные;
d) полученные количественные данные;
e) предполагаемое клиническое воздействие веществ.

Приложение А
(обязательное)

Блок-схема, суммирующая последовательное определение химических свойств, используемых при оценке токсикологического риска

А.1 Общие положения

Данная процедура применима только к материалам/изделиям, находящимся в прямом или косвенном контакте с телом (см. 4.2.1 в ISO 10993-1:2003).

А.2 Процедура

Данная процедура состоит из следующих этапов, приведенных в блок-схеме на рисунке А.1:

a) Этап 1: качественные данные;
b) Этап 2: соответствие материала;
c) Этап 3: количественные данные;
d) Этап 4: количественная оценка риска;
e) Этап 5: предполагаемое клиническое воздействие веществ.

Примечание — Этапы 2 и 4 являются частью процесса оценки риска, но находятся вне области применения настоящего стандарта. Они приведены здесь в информативных целях для указания важности определения химических свойств материала при оценке риска.

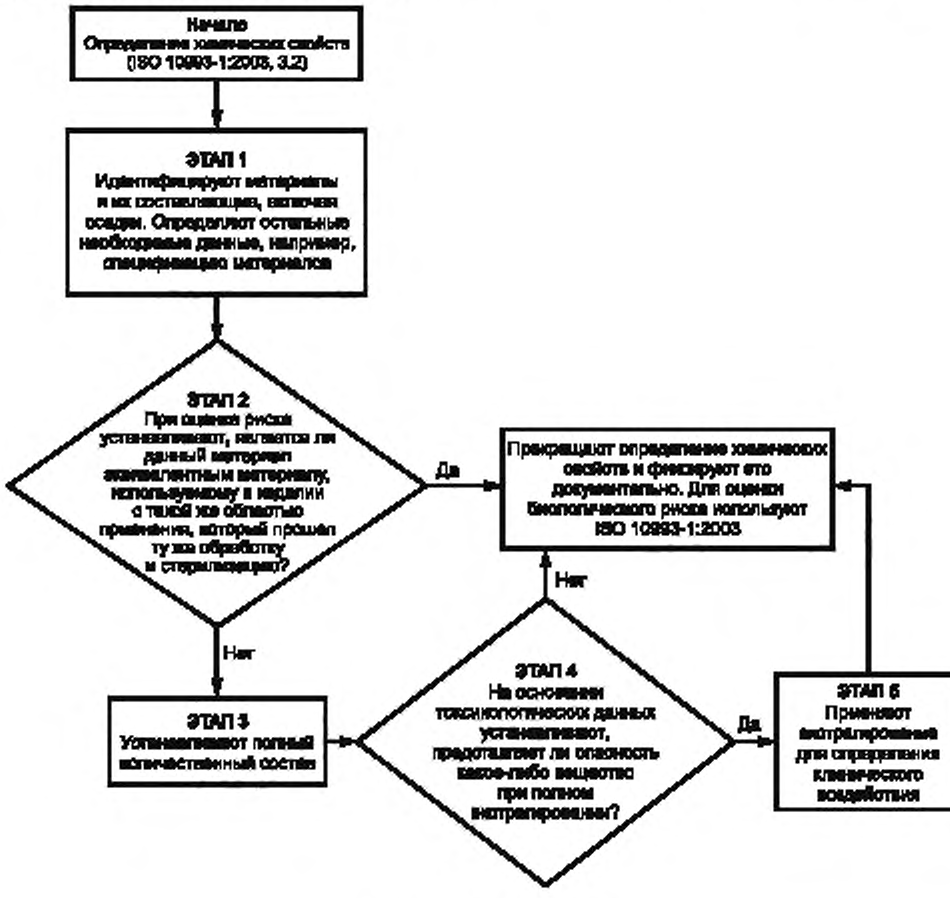

Рисунок А.1 — Блок-схема

Приложение В
(справочное)

Источники информации для определения химических свойств

В.1 Общие положения

Как описано в разделе 5, степень необходимого описания химических свойств зависит от характера и длительности контакта медицинского изделия с телом пациента и его риска при клиническом использовании. Соответственно, вид и степень детализации необходимой информации при определении химических свойств зависят от этих условий. Может потребоваться использование нескольких источников информации, как описано в пунктах В.2—В.8.

В.2 Общеупотребительное название материала

Общеупотребительное название должно сопровождаться ссылками на определенное химическое наименование.

Примечание — Общеупотребительные названия могут быть неверно поняты. Например, полиэтилен иногда понимается как гомополимер этилена, хотя он также определяется как полиолефин, состоящий из этиленовых звеньев в некотором молярном соотношении.

В.3 Другие классификации и химические описания материалов

В.3.1 Общие положения

Существует несколько систем классификации, которые более точно обозначают материалы.

В.3.2 Система классификации UPAC и структурные формулы полимерных веществ

Комиссия по номенклатуре и обозначениям Международного Союза Теоретической и Прикладной Химии (IUPAC) опубликовала правила для обозначения полимеров. Обозначения и описание полимеров согласно правилам должны содержать точные сведения о полимерных веществах согласно определению. Тем не менее, для коммерческих полимеров не всегда приводится информация по примесям, которые они содержат.

Примечание — Правила приведены в библиографии (см. [12]).

В.3.3 Регистрационный номер CAS, USAN и другие регистрационные наименования/номера

Химическая Реферативная Служба (CAS) и Зарегистрированные наименования в США (USAN) присваивают определенный номер и наименование соответственно новым разработанным полимерным веществам, например, материалам для контактных линз. Когда у используемого материала есть собственный номер CAS и/или наименование USAN, его легко отличить от схожих, но не идентичных материалов. Четкая информация по химическим составляющим/ингредиентам может быть получена из USAN.

В.4 Общая информация о химическом составе материалов

Для четкого обозначения химического состава используемого материала обычно применяется несколько параметров. Эти параметры отличаются в зависимости от категории материалов (см. В.2). Для синтетических полимеров примерами таких параметров служат молекулярная масса и распределение по молекулярным массам, температура стеклования, точка плавления, плотность, растворимость и набухание.

Примечание — Руководство OECD 118:1996 [15] может быть использовано при анализе синтетических полимеров.

В.5 Информация от поставщика материала

Следующая информация необходима для четкого обозначения используемого материала, при этом информация по составу особенно важна при количественной оценке риска:

a) наименование изготовителя материала (поставщика);

b) торговое наименование общеупотребительного материала;

Примеры — Силастик, дакрон, теторон, пеллетан, нейлон, тефлон и т. д.

c) точное наименование (IUPAC/CAS/USAN);

d) код и номер продукта;

Пример — Пеллетан 2393-80АЕ, метилвинилполисилоксан 0215 и т. д.

e) спецификации изготовителя материала, включающие, например, чистоту, качество, предел прочности, твердость по Роквеллу, модуль изгиба, электропроводность и другие свойства в дополнение к общим параметрам, описанным в В.6.3;

f) детали состава и рецептуры материала (см. 6.2 и 6.4).

В.6 Химические анализы

В дополнение к разделу 5 некоторые виды химических анализов описаны далее в В.6.1—В.6.3.

B.6.1 Общий химический анализ, связанный с оценкой воздействия

Общие химические анализы были включены в некоторые международные стандарты и национальные руководства или стандарты, направленные на обеспечение безопасности. Эти методы обычно подходят для оценки химической опасности медицинских изделий, но их возможности для прогнозирования ограничены. Ниже приведены некоторые примеры:

Пример 1 — Руководство OECD 120:1996 [13].

Данный протокол исследований [13] описывает процедуру для определения поведения раствора/экстракта полимеров в воде при температуре 20 °С при pH 2 и pH 9 и при температуре 37 °С при pH 7. Для определения общего числа полимеров в водной среде рекомендуется анализ общего содержания органического углерода (СОУ). Также описываются другие, более точные, методы.

Пример 2 — JP XIV [14], USP 26 [16] или Ph. Eur. Ed. 4 [17].

Данные методы [14], [16], [17] включают способы тестирования зольных остатков, тяжелых металлов, экстрагируемых веществ, веществ, снижающих содержание перманганата калия и осадков испарения.

B.6.2 Количественный анализ

Дополнительный анализ требуется, если состав и/или композиция/рецептура материала являются неполными или недоступными. Для анализа состава и композиции/рецептуры используют ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), инфракрасную спектроскопию многократного нарушенного полного внутреннего отражения (ИК МНПВО) и пиролитическую газовую хроматографию/масс-спектроскопию (в таблице 1: масс-спектроскопия). Экстрагируемые химические соединения, входящие в состав композиции/рецептуры, можно исследовать с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектроскопией (МС) (в таблице 1: МС — масс-спектроскопия). Анализ с применением индуктивно связанной плазмы (ИСП) используют для исследования состава металлических материалов после растворения в aqua regia.

B.6.3 Количественный анализ токсичных веществ при оценке воздействия

Если ожидается, что пациент будет подвергаться влиянию какого-либо конкретного токсичного вещества, необходимо провести тщательный количественный анализ для каждого из таких веществ. Для оценки риска при наихудшем случае воздействия необходимо использовать исчерпывающее экстрагирование. Моделируемое экстрагирование необходимо использовать при оценке предполагаемого клинического уровня воздействия. Точность, степень чувствительности и количественный предел аналитического метода должны быть достаточными для оценки необходимого уровня риска.

B.7 Национальные и международные стандарты для материалов и/или изделий

Большинство из них указывает в стандарте качество материала, связанное с целью использования. Если материал, используемый в изделии, соответствует такому стандарту и если категория и длительность контакта с пациентом для данного изделия сравнимы с указанными в стандарте, то указание наименования и обозначения стандарта может быть достаточным для характеристики материала. Применимость данных стандартов для определения химических свойств зависит от следующих факторов. Чем выше уровень этих факторов в стандарте, тем выше будет достигнут уровень соответствия этому стандарту.

a) Упоминает ли стандарт конкретное изделие и его контакт с пациентом и длительность?

b) С какой степенью конкретности стандарт определяет материал (например, конкретный материал, категорию материала)?

c) Устанавливает ли стандарт какие-либо пределы уровней определенных веществ? Эти пределы исчерпывающие или универсальные, конкретные (с указанием величин), общие или суммарные?

d) Существует ли опыт безопасного клинического использования стандартизируемого изделия или материала?

B.8 Досье на материал

Базовый файл предоставляется нормативной организации, что позволяет третьим лицам подавать на рассмотрение с целью утверждения или разрешения конкретного медицинского изделия информацию, рассматриваемую как производственную тайну или коммерческий секрет, от имени другой компании. Базовый файл также служит источником информации, предоставляемым нормативной организации. Базовый файл может содержать детальную информацию о конкретной рецептуре материала, используемого в медицинском изделии, или его обработке. Базовый файл полезен для оценки соответствия материала или пригодности материала для конкретной категории использования.

Приложение С
(справочное)

Принципы оценки токсикологической эквивалентности

В 6.3 (этап 2) данные о химических свойствах используются при оценке риска и для определения соответствия, с точки зрения токсикологии, предлагаемого материала, используемого для того же клинического применения, существующему клинически испытанному материалу. При принятии этого решения нужно руководствоваться принципом, что токсикологическая или биологическая безопасность предлагаемого материала не хуже таковых, наблюдаемых для клинически испытанного материала. Нижеследующий список содержит примеры токсикологического соответствия и предлагается как вспомогательное руководство при процедуре оценки риска, как описано в разделах 5 и 6:

a) Состав и профиль экстрагируемых веществ предлагаемого материала эквивалентен клинически испытанному материалу.

b) Предлагаемый материал соответствует существующему стандарту с учетом его предназначения, длительности контакта и инвазивности.

c) Предлагаемый материал уже используется в условиях более инвазивного воздействия, чем предлагаемое применение.

d) Ни одно из вымываемых веществ предлагаемого материала не превышает допустимых пределов, установленных в ISO 10993-17.

e) Предлагаемый материал содержит более токсикологически безопасный химический компонент или осадок, чем тот, который он заменяет в клинически испытанном материале (учитывая одинаковое воздействие).

f) Предлагаемый материал содержит химический компонент или осадок, имеющий ту же токсикологическую безопасность, как и материал, который он заменяет в клинически испытанном материале (учитывая одинаковое воздействие).

g) Единственной разницей между клинически испытанным материалом и предлагаемым материалом является полное отсутствие или меньший уровень добавок/загрязняющих веществ/осадка в последнем по сравнению с первым, при условии, что виды и количества вымываемых составляющих не меняются.

h) Единственной разницей между клинически испытанным материалом и предлагаемым материалом является использование обработки, приводящей к снижению общего уровня экстрагируемых веществ в последнем по сравнению с первым, при условии, что относительные количества веществ не меняются.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
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 10993-17:2002 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ 7	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ
ISO 14971:2000 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям	IDT	ГОСТ ISO 14971—2011 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1. General principles and definitions
(Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения)

[2] ISO 5832-1:1997 Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel
(Материалы имплантационные для хирургии. Металлические материалы. Часть 1. Деформируемая нержавеющая сталь)

[3] 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)

[4] ISO 10993-9:1999 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции)

[5] ISO 10993-13:1998 Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий)

[6] ISO 10993-14:2001 Biological evaluation of medical devices — Part 14. Identification and quantification of degradation products from ceramics
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции изделий из керамики)

[7] ISO 10993-15:2000 Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции изделий из металла и сплавов)

[8] EN 455-3:1999 Medical gloves for single use — Part 3: Requirements and testing for biological evaluation
[9] EN 12442-1:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 1: Analysis and management of risk
[10] EN 12442-2:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
[11] EN 12442-3:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents
[12] International Union of Pure and Applied Chemistry — Macromolecular division — Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W. V. Metanomski, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, 1991
[13] OECD Guidelines 120:1996, Solution/extraction behaviour of polymers in water
[14] JP XIV General tests/plastic containers, 2001
[15] OECD Guidelines 118:1996, Determination of the number-averaged molecular weight and molecular weight distribution of polymers using gel permeation chromatography
[16] USP 26, 2003, <661> Containers
[17] Ph. Eur. Ed. 4, 2002, Section 2.2.28 and Chapters 3.1 and 3.2

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 Р20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, идентификация материала, химические составляющие, биологическая безопасность

Редактор Н.В. Таланова
Технический редактор *Е.В. Беспрозванная*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *О.Д. Черепковой*

Сдано в набор 09.06.2014. Подписано в печать 24.07.2014. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,90. Тираж 56 экз. Зак. 2749.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru