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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-12— 2015

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 12

Приготовление проб и контрольные образцы

(ISO 10993-12:2012, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и основной 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 Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного аутентичного перевода межгосударственного стандарта, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 27 марта 2015 г. № 76-П)

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
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 апреля 2015 г. № 295-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-12—2015 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2016 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials (Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы).

Перевод с английского языка (en).

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

Степень соответствия — идентичная (IDT)

6 ВЗАМЕН ГОСТ ISO 10993-12—2011

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 техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2015

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 . . . 1
4 Основные требования . . . 3
5 Контрольные образцы . . . 3
5.1 Общие положения . . . 3
5.2 Сертификация контрольных образцов для исследования биологической безопасности . . . 4
6 Использование контрольных образцов в качестве экспериментального контроля . . . 4
7 Выбор образца для исследования . . . 4
8 Приготовление исследуемой пробы и контрольного образца . . . 5
9 Выбор репрезентативных частей изделия . . . 5
10 Приготовление экстрактов из исследуемых материалов . . . 5
10.1 Основные положения . . . 5
10.2 Контейнеры для экстракции . . . 5
10.3 Условия и методы экстракции . . . 6
10.4 Условия экстракции для определения опасности и оценки риска в режиме преувеличенного использования (в дополнение к приложению D) . . . 8
11 Отчет об исследовании . . . 9
Приложение А (справочное) Экспериментальный контроль . . . 10
Приложение В (справочное) Основные принципы и методы приготовления проб и отбора образцов . 12
Приложение С (справочное) Принципы экстракции исследуемых образцов . . . 13
Приложение D (справочное) Исчерпывающая экстракция полимерных материалов для биологической оценки . . . 15
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам . . . 17
Библиография . . . 19

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 ИСО 10993 входят следующие части под общим названием «Оценка биологического действия медицинских изделий»:

часть 1 — Оценка и испытания в рамках процесса менеджмента риска;

часть 2 — Требования к охране здоровья животных;

часть 3 — Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность;

часть 4 — Выбор испытаний, относящихся к взаимодействию с кровью;

часть 5 — Испытания на цитотоксичность: методы *in vitro*;

часть 6 — Испытания для определения локальных эффектов после имплантации;

часть 7 — Остатки при стерилизации этиленоксидом;

часть 9 — Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения;

часть 10 — Пробы на раздражения и аллергическую реакцию кожи;

часть 11 — Испытания на системную токсичность;

часть 12 — Приготовление проб и контрольные образцы;

часть 13 — Идентификация и количественная оценка продуктов разложения в полимерных медицинских устройствах;

часть 14 — Идентификация и количественная оценка продуктов разложения керамики;

часть 15 — Идентификация и количественная оценка продуктов разложения металлов и сплавов;

часть 16 — Концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ;

часть 17 — Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ;

часть 18 — Определение химических характеристик материалов;

часть 19 — Физико-химическая, морфологическая и топографическая характеристика материалов (технические требования);

часть 20 — Принципы и методы исследования иммунотоксикологических испытаний медицинских изделий (технические требования).

Настоящий стандарт содержит требования и методы приготовления исследуемых проб и выбор стандартных образцов для проведения исследований с целью оценки биологического действия медицинских изделий.

Методы приготовления проб должны учитывать назначение, природу материала и методы оценки биологического действия, включая используемые материалы, экстракционные растворы и условия.

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 12

Приготовление проб и контрольные образцы

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

Дата введения — 2016—06—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методы приготовления проб и выбора контрольных образцов, используемых для оценки биологического действия материалов и медицинских изделий (далее — изделий) в биологических системах в соответствии со стандартами серии ISO 10993, и включает в себя:

- выбор материала для исследования;
- выбор репрезентативной части изделия;
- приготовление исследуемой пробы;
- экспериментальный контроль;
- выбор контрольных образцов и требования к ним.

Настоящий стандарт не распространяется на материалы или изделия, содержащие живые клетки, но может относиться к материалу или компонентам изделия комбинированных продуктов, содержащих живые клетки.

2 Нормативные ссылки

Для применения настоящего стандарта необходимы следующие ссылочные документы. Для датированных ссылок применяется только указанное издание ссылочного документа, для недатированных ссылок применяют последнее издание ссылочного документа (включая все его изменения).

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ISO 10993 (все части) Biological evaluation of medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий)

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

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **ускоренная экстракция:** Любая экстракция, которая обеспечивает измерение выщелачиваемых или экстрагируемых веществ из изделия или материала, при условиях, сокращающих время выщелачивания веществ в экстрагирующую жидкость, но не приводят к химическим изменениям экстрагируемых веществ.

Примечание — Примерами условий ускоренной экстракции являются повышенная температура, возбуждение, смена экстрагирующей жидкости и т. д.

Издание официальное

3.2 **контрольный раствор:** Раствор, применяемый для приготовления экстракта, хранящийся в идентичной емкости и подвергающийся тем же условиям, что и раствор с исследуемым материалом во время экстракции, но не содержащий его.

Примечание — Контрольный раствор предназначен для оценки возможных погрешностей, вызванных емкостью, используемой при экстракции, экстрагирующей жидкостью и процессом экстракции.

3.3 **сертифицированный контрольный образец;** CRM: Образец материала, сопровождаемый сертификатом, с установленными по результатам испытаний значениями одной или более величин, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала) и дающих возможность точного определения количественных характеристик с отклонениями на установленном доверительном уровне.

[Руководство ISO 30:1992, определение 2.2]

3.4 **преувеличенная экстракция:** Любая экстракция, предназначенная для получения большего количества выделяемого химического компонента по сравнению с количеством, вырабатываемым при моделируемых условиях использования.

Примечание — Необходимо убедиться в том, что преувеличенная экстракция не приводит к химическим изменениям экстрагируемого материала или вещества.

3.5 **исчерпывающая экстракция:** Экстракция до момента, когда количество вымываемого материала в последующей экстракции составляет менее чем 10 % количества, обнаруженного путем гравиметрического анализа в первоначальной экстракции.

Примечание — Так как исчерпывающий характер обнаружения осадков продемонстрировать невозможно, применяется определение исчерпывающей экстракции, приведенное выше, также см. приложение С.

3.6 **экспериментальный контрольный образец:** Образец вещества с хорошо изученными реакциями, которое используется в конкретной тест-системе для помощи при оценке реакций тест-системы на предмет воспроизводимости и соответствия.

3.7 **экстракт:** Раствор, полученный в результате экстракции исследуемого материала или контрольного материала.

3.8 **экстрагируемые вещества:** Вещества, которые могут выделяться из медицинского изделия или материала при использовании экстракционного раствора и/или условий экстракции, которые, как минимум, так же агрессивны, как условия клинического применения.

Примечание — Контрольный образец называют гомогенным, если биологический ответ на конкретное испытание находится в рамках обозначенных пределов неопределенности испытания, вне зависимости от партии или серии исходного материала для тестируемого образца.

3.9 **выщелачиваемые вещества:** Вещества, которые могут выделяться из медицинского изделия или материала при клиническом применении.

3.10 **отрицательный контроль:** Любой достаточно охарактеризованный материал или вещество, которые, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывают пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего отрицательного, нереактивного или минимального ответа в тест-системе.

Примечание — На практике в качестве отрицательного контроля используют контрольные образцы, возможно применение фоновых и экстрагируемых растворов.

3.11 **положительный контроль:** Любой достаточно охарактеризованный материал или вещество, которые, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывают пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего положительного или реактивного ответа в тест-системе.

3.12 **контрольный образец;** CO: Материал или вещество, которые имеют одну или более достаточно гомогенных нормированных характеристик и предназначены для калибровки аппаратуры, оценки метода измерения или определения количественных характеристик материала.

[Руководство ISO 30, определение 2.1]

Примечание — В настоящем стандарте контрольным образцом является любой достаточно определенный материал или вещество, которые, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывают пригодность методики для получения воспроизводимого, предсказуемого результата. Результат может быть положительным или отрицательным.

3.13 **моделируемая экстракция:** Экстракция, проводящаяся методом, моделирующим использование изделия, и демонстрирующая соответствие требованиям настоящего стандарта оценкой уровней выщелачиваемых из изделий веществ, которые воздействуют на пациента или пользователя при соответствующем использовании изделия.

Примечание — Аналитическая лаборатория обязана продемонстрировать, что моделируемая экстракция проводится при условиях наибольшей требовательности к предполагаемому использованию. Моделирование использования изделия проводят с учетом того, что изделию присваивают наиболее строгую возможную категорию по длительности воздействия, а также принимают во внимание задействованные ткани и температуру воздействия.

3.14 **стабильность количественных характеристик:** Способность материала поддерживать конкретный установленный биологический отклик в рамках обозначенных пределов при хранении при обозначенных условиях в течение определенного периода времени.

Примечание — См. Руководство ISO 30, определение 2.7.

3.15 **исследуемый материал:** Материал, изделие, часть изделия либо его компонент (или его типичный образец, произведенный и обработанный эквивалентными методами), пробу или экстракт которого отбирают для биологического или химического исследования или оценки.

4 Основные требования

4.1 В ISO 14971, при определении опасности и оценке риска медицинских изделий, опасность, возникающая в результате изменений в процессе производства или недостаточного контроля производственного процесса, должна быть учтена при планировании и подготовке образцов для испытаний и приготовлении экстрактов из этих изделий. Особое внимание следует уделять остаточным веществам этих производственных процессов, например остаточным веществам, очистителям и дезинфектантам.

4.2 Так как ISO 10993 описывает множество различных систем биологических исследований, необходимо свериться с индивидуальными стандартами для определения пригодности данных рекомендаций для конкретных тест-систем.

4.3 Экспериментальный контрольный образец используют для подтверждения методики тестирования и/или для сравнения результатов разных материалов. В зависимости от того, какой метод исследования биологического действия используют, в качестве подходящего может быть выбран отрицательный или положительный контроль либо контрольный раствор.

Примечание — Один и тот же контрольный образец может быть использован в различных методах исследования и может допускать перекрестные ссылки на другие установленные материалы и методы исследования. Дополнительное руководство по выбору экспериментального контроля приведено в приложении А. Использование положительного контроля для испытаний *in vivo* может зависеть от норм благополучия животных.

5 Контрольные образцы

5.1 Общие положения

Контрольные образцы предоставляют специализированные лаборатории. Эти лаборатории определяют химические, физические и биологические характеристики. Имеющиеся в продаже образцы изделий, применяемых в медицинской практике, могут быть использованы в качестве контрольных образцов.

Примечание 1 — См. Руководство ISO 35.

Контрольный образец выбирают с учетом его высокой степени чистоты, специфических характеристик, соответствия предполагаемому применению и общей доступности. Специфические химические, физические и биологические характеристики определяют при межлабораторных исследованиях в трех или более лабораториях и предоставляются исследователю поставщиком.

Примечание 2 — Для пользователей будет нелишним получение заверения от поставщиков контрольных образцов в том, что эти материалы будут доступны пользователю в течение по меньшей мере пяти лет. Вторым, менее желательным, вариантом является публикация источников контрольных образцов или сертифицированных контрольных образцов «открытой формулы» материала, т. е. публикация исходных материалов и деталей обработки, необходимых для обеспечения однородных партий контрольных образцов.

5.2 Сертификация контрольных образцов для исследования биологической безопасности

5.2.1 Оценка качества контрольного образца является процедурой, которая устанавливает численное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания, обеспечивая воспроизводимость ответа как в лабораторных, так и в межлабораторных условиях. Диапазон биологических ответов, связанных с материалом, устанавливают путем лабораторных исследований.

Примечание — См. Руководство ISO 34.

5.2.2 Материалы сертифицируются поставщиками контрольных образцов. Поставщик определяет предельные химические и физические характеристики. Отдельные лаборатории, использующие контрольные образцы, определяют биологическую характеристику, необходимую для утверждения стандартного образца для определенного испытания или процедуры. Материалы, имеющиеся в продаже, могут использоваться как контрольные образцы, если они сертифицированы и пригодны для испытаний.

5.2.3 Сертификация контрольного образца является процедурой, которая устанавливает качественное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания. Этот процесс служит для утверждения испытания материала на конкретный ответ и приводит к выдаче сертификата. Биологический ответ материала устанавливают путем межлабораторных исследований.

6 Использование контрольных образцов в качестве экспериментального контроля

6.1 Контрольные образцы или сертифицированные контрольные образцы используют в биологических испытаниях как контрольные материалы, демонстрирующие пригодность процедуры для получения воспроизводимого результата, положительного и/или отрицательного. Любой материал, используемый таким образом, характеризуется при каждой процедуре биологического испытания, для которой хотят использовать материал. Материал, охарактеризованный и затем сертифицированный для одного контрольного метода исследования или ответа, например гиперчувствительности замедленного типа, не должен быть использован как стандартный образец для другого, например цитотоксичности, без дополнительного утверждения.

Примечание — Использование контрольного образца облегчает сличение результатов в разных лабораториях и помогает при оценке воспроизводимости результатов испытания в отдельных лабораториях. Для сравнения биологического ответа желательно использовать контрольные образцы с диапазоном ответных реакций, например минимальный, средний или резкий.

6.2 Контрольные образцы, используемые в качестве экспериментального контроля, должны удовлетворять установленным требованиям к качеству, гарантируемому процедурами изготовителя и испытательной лаборатории. Они должны сопровождаться сведениями об источнике, изготовителе, степени чистоты и типе. Стандартные образцы обрабатывают согласно положениям раздела 8.

6.3 Контрольные образцы, используемые в качестве экспериментального контроля, должны находиться в том же классе материалов, что и исследуемый образец, т. е. полимер, керамика, металл, коллоид и т. д. Тем не менее чистые химические вещества могут быть использованы для экспериментального контроля процедур испытаний, основанного на механизме действия, например пробы на генотоксичность и на иммунную гиперчувствительность замедленного типа.

7 Выбор образца для исследования

7.1 Исследованию подвергают изделие в готовом к применению виде, или материалы, обработанные так же, как и готовое изделие (см. ИСО 10993-1), или соответствующие экстракты любого из вышеперечисленного. Выбор исследуемой пробы должен быть обоснован.

Примечание — В случае материалов, отверждаемых *in situ*, могут быть необходимы различные исследуемые образцы, отражающие отвержденный материал и его неотвержденное состояние.

7.2 В случае необходимости испытания экстракта применяют такую же процедуру выбора пробы для исследования.

8 Приготовление исследуемой пробы и контрольного образца

8.1 Исследуемые пробы и контрольные образцы необходимо обрабатывать в условиях, исключающих контаминацию. Вещества, образовавшиеся в процессе производства, очистки, стерилизации и т. п., следует считать неотъемлемой частью изделия, его части или компонента.

Примечание — Дополнительное руководство по приготовлению растворов контрольных образцов приведено в приложении В.

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

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

c) Если исследуемые пробы чистят перед стерилизацией, при выборе и работе с исследуемой пробой должно быть учтено влияние процесса очистки и очистителя.

8.2 Исследуемые образцы изделий, которые не должны быть стерильны при применении, следует использовать в том виде, в каком они поступили, обращаясь с ними с учетом требований асептики во время приготовления исследуемой пробы. Если для исследования необходимы стерильные исследуемые пробы, например для исследования цитотоксичности, должно быть учтено влияние стерилизации или повторной стерилизации на испытуемую пробу и контрольный образец.

8.3 Если исследуемые пробы и контрольные образцы требуется разрезать на части, как описано в 10.3.3, следует учитывать влияние поверхностей, не подвергавшихся ранее обработке, например просветов или поверхностей среза. При разрезании медицинских изделий на типичные образцы следует использовать технические приемы, исключающие контаминацию.

9 Выбор репрезентативных частей изделия

9.1 Если невозможно провести исследование целого изделия, каждая отдельная часть готового к применению изделия должна быть представлена в исследуемой пробе в соответствующих пропорциях.

a) Образцы изделий с поверхностным покрытием должны содержать материал покрытия и основной материал, даже если субстрат не контактирует с тканями.

b) Образец должен содержать типичную часть соединения и/или склейки, если при производстве части изделия, входящей в контакт с пациентом, использовали адгезив, радиочастотное соединение или склейку растворителем.

9.2 Композитные материалы исследуют как конечные изделия.

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

9.4 Образец может быть выбран с учетом максимального воздействия тест-системы на компоненты изделия с известной потенциальной биологической активностью.

10 Приготовление экстрактов из исследуемых материалов

10.1 Основные положения

Если исследование требует применения экстрактов, модельная среда и условия процесса экстракции должны соответствовать свойствам и назначению готового к применению изделия, а также цели исследования, например определение опасности, вычисление риска или оценка риска. При выборе условий экстракции необходимо учитывать физико-химические свойства материалов изделия, вымываемых веществ или остаточных веществ.

Примечание — Дополнительное руководство по экстракции образцов приведено в приложении С.

10.2 Контейнеры для экстракции

10.2.1 Экстракцию проводят в чистых, химически инертных, герметичных емкостях, имеющих минимальное свободное пространство.

10.2.2 Для обеспечения того, чтобы емкости для экстракции не загрязнили модельную среду, такие емкости должны быть:

a) боросиликатными стеклянными пробирками с крышками/пробками на инертной прокладке (например, политетрафторэтилен);

b) другими инертными емкостями для экстракции согласно требованиям для конкретных материалов и/или процедур экстракции.

10.3 Условия и методы экстракции

10.3.1 Условия экстракции основаны на существующей практике и обоснованы предоставлением стандартного подхода, который во многом является приемлемым преувеличением использования изделия. Экстракцию следует проводить при одном из режимов, приведенных ниже (см. С.5 приложения С):

a) (37 ± 1) °С в течение (72 ± 2) ч;
b) (50 ± 2) °С в течение (72 ± 2) ч;
c) (70 ± 2) °С в течение (24 ± 2) ч;
d) (121 ± 2) °С в течение (1 ± 0,1) ч.

Примечание — Экстракция при (37 ± 1) °С в течение (24 ± 2) ч в культуральной среде может быть приемлемой для исследования цитотоксичности.

Для неимплантируемых медицинских изделий, находящихся в непродолжительном контакте с неповрежденной кожей или слизистой, приемлемы сроки экстракции менее чем 24 ч, но не менее чем 4 ч (см. ISO 10993-5). Температура экстракции выше, чем (37 ± 1) °С, может негативно повлиять на химический состав и/или стабильность сыворотки и других составных частей культуральной жидкости.

Условия экстракции, описанные выше, используемые для предоставления масштабов потенциального риска, для оценки риска изделия или материала, основаны на предшествующем опыте. Могут быть использованы и другие условия экстракции, имеющие место при клиническом использовании либо предоставляющие адекватную оценку потенциальной опасности, но в этом случае они должны быть описаны и обоснованы.

Экстракция является сложным процессом, на который оказывают влияние время, температура, соотношение площади поверхности и объема, экстрагирующая среда и фазовое равновесие[1)] материала. Необходимо учитывать влияние высокой температуры и других условий на кинетику экстракции и идентичность модельных сред при проведении ускоренной или преувеличенной экстракции.

Например, при использовании повышенных температур существуют две возможности:

1) энергия высокой температуры может вызвать увеличенное образование поперечных связей и/или полимеризацию полимера и, таким образом, снизить количество свободного мономера, доступного для миграции из полимера;

2) высокая температура может вызвать формирование продуктов деградации, которые обычно не присутствуют в готовом изделии в условиях клинического применения.

10.3.2 Для материалов, растворяющихся или всасывающихся в условиях клинического применения, необходимо следовать условиям экстракции, описанным в 10.3.1. По возможности, экстракцию проводят при использовании соответствующей экстрагирующей жидкости и в условиях времени/температуры для имитации воздействия. Может быть необходимо полное растворение.

10.3.3 Для определения необходимого объема экстрагирующей жидкости можно использовать стандартную площадь поверхности. Такая площадь включает общую площадь обеих сторон образца и исключает неопределенные неровности поверхности. Если конфигурация образца не позволяет определить площадь поверхности, необходимо использовать соотношение масса/объем экстрагирующей жидкости (см. таблицу 1).

[1)] Фазовое равновесие твердого материала во время экстракции определяет относительное содержание аморфной и кристаллической фаз. Для аморфной фазы температура фазового перехода (стеклования) T_L определяет подвижность полимерной цепи и скорость диффузии в данной фазе. Обычно скорость диффузии при температуре выше T_L значительно выше скорости диффузии при более низкой температуре. В кристаллической фазе скорость диффузии наиболее низкая. Условия экстракции не должны изменять фазового равновесия материала. Изменение фазового равновесия может повлечь за собой изменение количества и структуры экстрагируемых веществ. В изменении фазового равновесия можно удостовериться, используя метод сканирующей дифференциальной калориметрии.

Таблица 1 — Стандартные площади поверхности и объемы экстрагирующей жидкости

Толщина, мм	Соотношение при экстракции (площадь поверхности или масса/объем) ± 10 %	Пример материалов
< 0,5	6 $см^2$/мл	Пленка, листы и стенки трубок
От 0,5 до 1,0	3 $см^2$/мл	Стенки трубок, пластины, небольшие литые изделия
> 1,0	3 $см^2$/мл	Крупные литые изделия
< 0,5	6 $см^2$/мл	Пленка, листы и стенки трубок
От 0,5 до 1,0	3 $см^2$/мл	Стенки трубок, пластины, небольшие литые изделия
> 1,0	3 $см^2$/мл	Крупные литые изделия
> 1,0	1,25 $см^2$/мл	Эластомерные покрытия
Цельные изделия неправильной формы	0,2 г образца/мл	Порошок, гранулы, пена, литые изделия/ не абсорбенты
Пористые изделия неправильной формы (материалы низкой плотности)	0,1 г/мл	Мембраны, ткань
Примечание — В настоящее время нет стандартизованных методов исследования абсорбентов и гидроколлоидов, поэтому предлагается следующий порядок: определяют объем экстрагирующей жидкости, абсорбируемой на каждый 0,1 г или 1,0 $см^2$ материала. Затем, при проведении экстракции материала, добавляют этот дополнительный объем на каждый 0,1 г или 1,0 $см^2$ модельной среды.		

10.3.4 Эластомеры, материалы с покрытием, композиты, ламинаты и т. п. необходимо исследовать по возможности в неповрежденном виде из-за потенциальных различий характеристик экстракции неповрежденных и поврежденных поверхностей.

Примечание — В результате производственных процессов свойства поверхности многих эластомеров могут отличаться от свойств материала в объеме.

10.3.5 Экстракцию проводят с использованием полярных и неполярных экстрагирующих жидкостей.

К экстрагирующим средам относят:

a) полярную экстрагирующую жидкость — воду, физиологический раствор, культуральную жидкость без сыворотки;

b) неполярную экстрагирующую жидкость — свежее рафинированное растительное масло (например, хлопковое или кунжутное) качества, определенного в разных фармакопеях;

c) дополнительные экстрагирующие жидкости: этанол/вода; этанол/физиологический раствор; полиэтиленгликоль 400 (разбавленный до физиологического осмотического давления); диметилсульфоксид; культуральная жидкость с сывороткой.

Примечание 1 — Можно использовать другие экстрагирующие жидкости, соответствующие свойствам и применению изделия или методам определения опасности, при наличии сведений об их действии на материал и биологическую систему (см. приложение D).

Примечание 2 — При испытании на цитотоксичность для экстракции предпочтительно использование культуральной среды с сывороткой из-за способности поддерживать клеточный рост, а также экстрагировать как полярные, так и неполярные вещества.

10.3.6 Экстракции производятся взбалтыванием или циркуляцией. Если применима экстракция при статических условиях, метод должен быть обоснован, обозначен и внесен в отчет.

10.3.7 Жидкие экстракты следует, по возможности, использовать сразу после приготовления во избежание сорбции сосуда, который используют для экстракции либо других изменений состава. Если экстракт хранят более 24 ч, его стабильность и гомогенность в условиях хранения должны быть проверены.

10.3.8 Не следует корректировать уровень pH экстракта без должного обоснования.

10.3.9 Экстракт не следует обрабатывать фильтрацией, центрифугированием или другими методами для устранения взвешенных частиц, полученных в рабочем порядке. При необходимости целесообразность такого процесса должна быть обоснована документально.

10.3.10 Для определения опасности необходимо рассмотреть использование условий преувеличенной экстракции. Экстрагирующую жидкость и условия экстракции нужно выбирать на основании физико-химических свойств материала и/или прогнозируемых химических веществ с низким молекулярным весом, которые могут быть экстрагированы.

10.3.11 Для материалов или изделий, которые не должны растворяться или подвергаться резорбции при обычном использовании, при экстракции полимерного материала или изделия необходимо применять растворители, не вызывающие разрушения полимерного состава. При использовании неустойчивого растворителя допустимо не более чем легкое смягчение полимерного материала (т. е. растворение не менее чем на 10 %). Необходимо удалить растворитель (перед использованием в биопробе) во избежание неблагоприятного влияния осадков на биологическую пробу (например, денатурация белков или раздражение кожи). Информация по материалам или изделиям, которые должны растворяться или подвергаться резорбции при обычном использовании, приведена в 10.3.12.

10.3.12 Для растворов и растворимых материалов могут не подходить методы экстракции, стандартные для нерастворимых материалов. Нужно учитывать следующее руководство в дополнение к информации, содержащейся в таблице 1.

a) При финальной подготовке к испытанию необходимо учитывать такие факторы, как совместимость тест-системы, путь введения и степень растворения или деградации. По возможности следует использовать соответствующие среду и условия для имитации преувеличенного воздействия. Предварительное испытание поможет определить подходящие условия.

b) Если материал полностью растворяется в среде или растворителе, совместимых с материалом и тест-системой, полученный раствор может быть оценен в чистом виде при учете того, что свойства раствора также совместимы с тест-системой, например pH осмолярность, концентрации растворенных веществ.

c) Если материал является водным раствором и используется в этой форме, он должен быть испытан напрямую и не экстрагирован с учетом того, что свойства раствора совместимы с тест-системой (см. также a) и b) 10.3.12).

d) Руководство OECD для испытаний химикатов или сходные химические стандарты испытаний могут быть использованы как руководство к определению максимальных концентраций испытуемых веществ, используемых для определенных методов испытания.

10.3.13 В тех случаях, когда жидкости циркулируют через изделие при обычном использовании, например в экстракорпоральных изделиях, возможна экстракция путем рециркуляции. При возможности нужно преувеличить одно или более условий, например температуру, время, объем, скорость течения. Обоснование выбора экстракции должно быть отражено документально.

10.4 Условия экстракции для определения опасности и оценки риска в режиме преувеличенного использования (в дополнение к приложению D)

10.4.1 При моделировании и приготовлении образцов для исследования и приготовлении экстрактов из этих изделий необходимо учитывать опасность, возникающую вследствие изменений в производственном процессе или недостаточного контроля производственного процесса, в соответствии с ISO 14971. Особое внимание следует уделять примесям, возникающим при этих производственных процессах, например остаточным элементам, очистителям и дезинфектантам.

10.4.2 Если потенциальная токсичность продукции, исследуемой с помощью преувеличенной экстракции, находится в пределах требований, отсутствует необходимость дальнейшего исследования изделия посредством экстракции, имитирующей обычное использование.

10.4.3 Для продукции, полимеризующейся *in situ*, исследуемые образцы должны быть подвергнуты испытаниям в предполагаемых клинических условиях применения для получения информации о потенциальной токсичности реагирующих компонентов полимера в процессе отвердевания. Если применимо, для исследуемых экстрактов, приготовленных в разное время, должны учитывать кинетику полимеризации после смешивания компонентов, включая экстракт, приготовленный в ожидаемое время отвердевания. Исследование материала после отвердевания должно быть обоснованным.

При использовании экстрактов в методах исследования для оценки материалов, отвердевающих *in situ*, начало экстракции должно происходить с того момента отвердевания, когда материал помещен *in situ*.

При методах исследования, использующих эти материалы напрямую, например прямой контакт или цитотоксичность на слое агара, имплантация, некоторые исследования на генотоксичность, а также гемолиз в прямом контакте, материал должны применять как при клиническом использовании, с отверждением *in situ* в тест-системе.

Примечание — Для предоставления к исследованию материала определенного размера или массы может быть необходима модификация клинической системы доставки.

11 Отчет об исследовании

Отчет об исследовании должен включать в себя следующие данные, но не ограничиваться ими:

a) тип и состав материала, если он известен, источник материала, изделия, части или компонента изделия.

Примечание — Это требование полностью или частично может быть выполнено посредством письменного описания, рисунков, фотографий или других методов;

b) номер партии или серии при наличии;

c) описание процесса производства, очистки, стерилизации, если применимо;

d) метод экстракции, если была применена, включающий документацию по условиям экстракции, средства перемешивания, любые отклонения от режима экстракции, описанной в настоящем стандарте, такие как фильтрация экстракта или экстракционной жидкости.

Приложение А
(справочное)

Экспериментальный контроль

А.1 Материалы, перечисленные далее, могут соответствовать критериям экспериментального контроля для некоторых исследований. За правильный выбор контроля несет ответственность исследователь (см. таблицу А.1).

Информация по контрольным образцам и контролям предоставляется только для исследований по ISO 10993, не требующих специфичных контрольных образцов или контролей.

Таблица А.1 — Примеры доступных контрольных образцов и контролей

Исследование	Положительный контроль	Отрицательный контроль[a)]	Стандартный образец[a)]
Имплантация	PVC-org. Sn	PE	
	SPU-ZDEC	Силикон	
	Натуральный латекс	Окись алюминия	
		Нержавеющая сталь	
Цитотоксичность	PVC-org. Sn	PE	
	SPU-ZDEC		
	SPU-ZBEC		
	Натуральный латекс		
	Полиуретан		
Гемосовместимость			PVC 7506 PUR 2541
[a)] Сокращения в данной таблице относятся к конкретным материалам, доступным из источников, обозначенных в А.2 и А.3.			

А.2 Для отрицательного контроля или контрольных образцов используют: полиэтилен высокой плотности[1), 2), 3), 4)], полиэтилен низкой плотности[5)], полидиметилсилоксан (без кремнезема)[6), 7)], поливинилхлорид[8)], полиуретан[9)], полипропилен[10)], керамические стержни из окиси алюминия, нержавеющую сталь и коммерчески чистый титановый сплав.

[1)] High-density polyethylene (Negative Control Plastic RS) can be obtained from the US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, USA.

[2)] HDPE film, RM-C: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

[3)] HDPE sheet, RM-D: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

[4)] HDPE rod, RM-E: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

[5)] PE 140 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PE film is available from Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Germany.

[6)] Biomaterials Program, Devices and Technology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH Building,7550 Wisconsin Ave., Bethesda, MD 20892, USA.

[7)] SIK 8363 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany.

[8)] PVC 7506 and PVC 7536 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PVC-DEHP and PVC-TEHTM film is available from Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Germany.

[9)] PUR 2541 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PU film is available from Frontline Filmblasning, 60003 Norrköping, Sweden.

[10)] PP 146 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PP film is available from Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Germany.

А.3 Для положительного контрольного образца используют, например, поливинилхлорид, содержащий оловоорганические добавки[11], сегментированный полиуретановый стержень[12] или полиуретановые пленки[13], [14], содержащие диэтил[12], [13] или дибутилдитиокарбамат[14], латексы определенного состава, растворы солей цинка и медь. Вещества, которые были использованы в качестве положительного контрольного образца для исследуемых экстрактов, представляют собой растворы в феноле и воде.

Примечание — В сносках с 1) по 14) приводят примеры коммерчески доступных приемлемых продуктов. Данная информация приводится для удобства пользователей настоящего стандарта и не является поддержкой этих продуктов со стороны ISO.

[11] Positive Control Material, code 499-300-000-000: Portex Limited (same as positive control RS which can be obtained from the US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, USA).

[12] Polyurethane rod — ZDEC: RM-F, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

[13] Polyurethane film — ZDEC: RM-A, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

[14] Polyurethane film — ZDBC (SPU-ZDBC): RM-B, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan.

Приложение В
(справочное)

Основные принципы и методы приготовления проб и отбора образцов

Материал, используемый в биологических исследованиях, должен быть репрезентативным с точки зрения его состава, обработки и характеристик поверхности изделия, готового к применению (см. 7.1).

Документация состава пластиковых и резиновых материалов должна включать в себя определение смол, полимеров и любых добавок. Описание композиции должно включать в себя сведения о характеристике материала, например его термообработке, химической чистоте или измельченности, максимально возможное измельчение в случае повторного дробления.

Материалы, которые могут подвергаться повторной стерилизации теми же или альтернативными методами, должны быть исследованы после многократной стерилизации. Например, материал, который стерилизуют облучением, а потом повторно стерилизуют обработкой этиленоксидом, необходимо исследовать:

a) после облучения и

b) после облучения и стерилизации этиленоксидом.

Если возможно определить с надлежащим обоснованием наиболее неблагоприятный вариант воздействия, исследование может быть проведено после воздействия в таком режиме.

В идеальном случае все биологические исследования материала, вырезанного из изделия, самого компонента изделия в качестве исследуемого материала или экстракта, приготовленного из материала или компонента, проводят в условиях воздействия клеточной/биологической среды тест-системы на поверхность материала. В качестве метода, альтернативного резке поверхности образца, может служить изготовление миниатюрного изделия с использованием того же процесса (экструзии, погружения и т. д.), тех же температур, времени, атмосферы, разделительных средств, отжига, отверждения, очистки, стерилизации и других процессов, используемых при производстве изделия, включая стерилизацию, которые реализуют в процессе производства изделия. Это способствует оценке любых эффектов, связанных с площадью поверхности, характеристиками поверхности, концентрацией вымываемых веществ и поверхностью и формой материала.

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

Керамические материалы, применяемые в биологических исследованиях, должны быть изготовлены из того же исходного порошка с использованием тех же процессов отливки, заливки, формовки, спекания, обработки поверхности и стерилизации, которые имеют место при производстве готового изделия.

Медицинские изделия, использующие животные ткани или их производные и обработанные фиксатором, следует изучать после их выдерживания в течение максимального и минимального допустимого времени фиксации, предусмотренного изготовителем, создавая тем самым различные условия для проникания фиксатора.

Вместо экстрагирования металлических материалов и последующего применения экстракта в тест-системах необходимо рассмотреть исследование растворов различных концентраций соответствующей соли конкретного(ых) металла(ов), находящегося(хся) в изделии, для определения опасности иона(ов) конкретного(ых) металла(ов) и его(их) наивысшего(их) уровня(ей), не вызывающего(их) ответной реакции.

Примечание — Этот принцип также применим к органическим материалам при установленных химических веществах в изделии.

При планировании испытаний материалов необходимо учитывать условия экстракции для имплантируемых материалов, которые могут вызвать образование частиц *in vivo* при клиническом применении. Если условия экстракции вызывают образование частиц, при планировании исследований материалов должен быть учтен эффект процедур экстракции.

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

Пользователи настоящего стандарта должны обратить внимание на обзор «надлежащего применения» и «неправильного применения» сертифицированных стандартных образцов в предисловии к Руководству ISO 33. Этот обзор отмечает области потенциального недостаточного и избыточного употребления контрольных образцов и сертифицированных стандартных образцов. Пользователи настоящего стандарта должны также принять во внимание, что допустимо использование калибровочных материалов для оценки биологического ответа исследуемых материалов в пределах одной лаборатории.

Приложение С
(справочное)

Принципы экстракции исследуемых образцов

С.1 При приготовлении экстрактов из изделий модельная среда (экстрагирующая жидкость) и условия экстракции должны соответствовать свойствам и применению готового изделия, а также прогнозируемым характеристикам метода исследования (например, чувствительности и т. п. в отношении цели исследования, обоснования, чувствительности и т. д.). Таким образом, условия экстракции и применение экстракта в тест-системах должны, в идеальном случае, отражать не только условия реального применения изделий, но также цель и прогнозируемые особенности исследований.

В условиях обычного использования при циркуляции жидкостей через изделие, например в экстракорпоральных изделиях, для приемлемых методов экстракции необходимо обратиться к дополнительным стандартам, если такие существуют.

Для определения опасности и оценки риска опасностей проводят биологические исследования в условиях преувеличенного и/или обычного использования. Методы экстракции различаются в зависимости от цели исследования:

a) преувеличенную экстракцию применяют для определения опасности;

b) экстракцию, имитирующую использование, применяют для выработки фактора безопасности при оценке риска для здоровья человека;

c) исчерпывающую экстракцию применяют для оценки безопасности имплантируемого изделия и прогноза верхних допустимых уровней химических веществ, выделяемых в организм пациента.

С.2 Настоящий стандарт предполагает, что количество экстрагируемых веществ зависит от продолжительности экстракции, температуры, соотношения площади поверхности материала и объема модельной среды, а также свойств растворителя.

С.3 Продолжительность экстракции должна быть достаточной для максимального извлечения вещества. На практике для каждого химического анализа рекомендованы стандартные условия времени и температуры экстракции вместо других необоснованных или нестандартных условий.

С.4 В качестве альтернативы можно провести повторную экстракцию с последующим концентрированием, для того чтобы получить достаточное для анализа количество экстрагируемого вещества. Такая практика применима в целях идентификации опасности (см. приложение D).

С.5 Температура экстракции может быть различной в зависимости от исследуемого материала. Экстракция не должна вызывать заметной деградации материала, за исключением тех случаев, когда материал должен растворяться или подвергаться резорбции при использовании (см. 10.3.2). Температура экстракции зависит от физико-химических характеристик материала изделия. Например, при экстракции полимеров температура должна быть ниже температуры стеклования. Если температура стеклования ниже температуры использования, температура экстракции должна быть ниже температуры плавления. Рекомендованные условия приведены в 10.3.1.

Следующие примеры служат иллюстрацией для лучшего понимания изложенного в 10.3.1:

a) материалы, которые имеют точку плавления или размягчения ниже (121 ± 2) °С, должны подвергать экстракции при стандартной температуре ниже точки плавления (например, полиэтилен низкой плотности);

b) материалы, подвергаемые гидролизу, следует экстрагировать при температуре, обеспечивающей минимальный гидролиз [например, полиамиды экстрагируют при температуре (50 ± 2) °С];

c) материалы, которые стерилизуют паром и содержат жидкость в процессе хранения, следует экстрагировать при температуре (121 ± 2) °С (например, предварительно заполненные диализаторы);

d) материалы следует экстрагировать при температуре, которая обеспечивает максимальное извлечение вещества без деградации материала [например, ткани можно экстрагировать при температуре (37 ± 1) °С, тогда как керамические имплантаты — при температуре (121 ± 2) °С].

Внимание! Применение методов исследования по настоящему стандарту к материалам изделий, содержащим протеины, должно проводиться с большой осторожностью, чтобы процедура экстракции не изменила биологических свойств экстрагируемых материалов.

С.6 Соотношение площади поверхности изделия и объема модельной среды или растворителя должно быть достаточным:

a) для достижения максимального количества экстрагируемых веществ в приемлемом для химического анализа или для биологических исследований дозируемом объеме (т. е. дозируемый объем внутри физиологических пределов);

b) демонстрации потенциальной опасности применения для человека;

c) полного погружения материала в растворитель.

При отсутствии параметров экстракции для конкретного изделия рекомендуется использовать стандартные поверхности и объем растворителя (см. 10.3.3). Некоторые методы исследования требуют концентрирования вытяжек для повышения чувствительности теста.

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

С.7 Выбранные для экстракции растворители должны соответствовать следующим требованиям:

a) быть пригодными для использования в определенных биологических тест-системах;

b) имитировать условия экстракции, которые реализуют в процессе клинического применения изделия,

c) обеспечивать максимальное извлечение экстрагируемых веществ.

При отсутствии данных о растворителях для определенных изделий рекомендуется использовать стандартные полярные и неполярные растворители (см. 10.3.5).

Примечание — Стандартизация параметров, приведенных в С.5 и С.6, позволяет использовать данные, полученные в ходе биологических исследований медицинских изделий, для других целей, например для оценки риска и для развития стандартизованных баз данных.

С.8 Для материалов, растворяющихся или резорбирующихся в организме, необходимо соблюдать:

a) условия, приведенные в таблице 1;

b) условия «температура/время» в 10.3.1;

c) положения 10.3.9 относительно фильтрации или центрифугирования.

С.9 Приготовление образца изделий, собираемых *in situ*

Для особых обстоятельств при приготовлении экстрактов из изделий, полимеризуемых *in situ*, невозможно создать стандартизованное требование. Для получения приемлемого экстракта необходимо учитывать отдельные компоненты, время до полимеризации, предназначенное использование и экстрагирующие жидкости. Необходимо подчеркнуть, что при планировании правильной методологии для разработки пригодного исследуемого образца необходимо использовать кинетику полимеризации. При выборе приемлемого растворителя для экстракции образца нужно учитывать незаполимеризованные компоненты.

Приложение D
(справочное)

Исчерпывающая экстракция полимерных материалов для биологической оценки

D.1 Общая часть

Полимерные материалы часто содержат небольшое количество химических веществ низкой молекулярной массы (LMWC), таких как катализаторы, ускорители процесса или другие добавки [19], остаточные мономеры, олигомеры и т. д. Значительной токсикологической проблемой при биологической оценке полимерных материалов является токсичность любых выщелачиваемых веществ, которые могут мигрировать из полимера в человеческий организм во время использования изделия. Эта концепция выведена из соглашения полимерной группы OECD по вопросам угрозы здоровью и исключения полимеров из испытаний (см. [17]).

Отчет выделил следующие четыре параметра, которые важны для оценки угрозы здоровью, вызванной применением полимеров:

a) среднечисловой молекулярный вес полимера;
b) содержание химических составляющих с низким молекулярным весом;
c) наличие реакционных функциональных групп (см. [18]);
d) наличие биодоступных металлов.

Примечание — LMWC определяют как химические вещества низкого молекулярного веса с молекулярным весом, не превышающим 1000 Da.

При биологической оценке полимерных изделий для приготовления исследуемых образцов необходимы определенные методы экстракции (кроме исследований по имплантации, гемосовместимости прямого контакта и цитотоксичности прямого контакта). Приложение С указывает на то, что преувеличенная экстракция применима при определении риска. Исчерпывающая экстракция с применением органических растворителей является другим методом, который может быть полезным при определении риска полимерных изделий, особенно предназначенных для долгосрочного использования.

Данный метод обоснован следующими факторами.

- для определения риска рекомендуется, чтобы при наибольшей возможности общее количество экстрагируемого вещества было получено из полимерного изделия и применено соответственно к каждой тест-системе;
- несколько научных работ показали, что биологические жидкости, такие как сыворотка, имеют активность, сравнимую с органическими растворителями, например этанол и метанол при экстракции химических веществ (фталат, 4,4'-метилендианилин, бисфенол-А) из полимерных материалов [20], [23], [25], [26];
- экстракция органическими растворителями обычно применяется в области полимерного анализа для идентификации и численного определения LMWC полимеров.

D.2 Выбор подходящих растворителей для экстракции LMWC из полимерных изделий

Существует широкое разнообразие полимеров и их добавок. Таким образом, нет единого универсального растворителя, применимого для исчерпывающей экстракции всех полимеров. Стандартные методы отделения LMWC от высокополимерных фракций, регулярно применяющиеся в области полимерного анализа, помогают при выборе подходящих растворителей для исчерпывающей экстракции.

Типичным методом является предварительное выполнение ступенчатой экстракции для выбора подходящего органического растворителя, чтобы затем экстрагировать поперечно-сшитые полимеры. Выбранный растворитель должен растворять максимальное количество неполярных LMWC, но не сам полимер. Необходимо убедиться в том, что растворитель не вызывает химического изменения материала, создавая, таким образом, артефакты. Для подробной информации по ступенчатой экстракции с применением различных растворителей приведены ссылки [27] и [33]. Рекомендации по применимым в описанном выше случае растворителям изложены в ссылках [27], [28] и [33]. Как правило, ими являются метанол, этанол, ацетон, метилэтилкетон, хлороформ (2-пропанол/гексан), диэтиловый эфир и гексан (от полярного до неполярного). LMWC с точки зрения токсикологии являются жирорастворимые соединения с коэффициентом разделения или логарифмом коэффициента по октанол/вода в 2,0 или более, так как эти химические соединения могут не так быстро выделяться по сравнению с полярными химическими соединениями. Скорость миграции этих LMWC с большой вероятностью контролируется процессами диффузии в полимере, если во внешней фазе не было разделения. Ситуация эквивалентна миграции в бесконечный объем и соответствует условиям исчерпывающей экстракции (см. [21] и [22]). Следующий набор полярных и неполярных растворителей может быть применен для предварительных опытов по растворению большинства LMWC с токсикологическим риском: метанол, ацетон, 2-пропанол/гексан (50 : 50) и гексан. Для высокосшитых полимеров желательно использовать растворители, которые вызывают набухание полимеров, так как они способствуют своевременному завершению опыта.

Летучесть растворителя является дополнительным фактором при выборе растворителя для экстракции. Растворители с высокой точкой кипения не являются применимыми, так как можно ожидать разложения LMWC при испарении растворителя из экстракта для получения осадка испарения, процесса, который применим к биологическим тест-системам.

D.3 Другие аспекты выбора условий экстракции

D.3.1 Для определения остаточного содержания LMWC в полимерных материалах необходимо провести исчерпывающую экстракцию, как описано в D.3.3. Это предоставит максимальное количество экстрагируемого вещества на пробный образец (худший вариант), которое затем следует использовать для дальнейшей химической характеристики и токсикологических исследований.

D.3.2 Экстракцию проводят при 37 °С или при повышенных температурах для ускорения опыта. Тем не менее следует помнить, что повышенные температуры могут вызвать химические реакции (или разложение), что приводит к образованию дополнительных соединений в экстракте. Также при выборе повышенных температур следует помнить о том, что во время экстракции не должно происходить дополнительных полимеризации или поперечного сшивания полимеров.

D.3.3 При исчерпывающей экстракции длительность экстракции не может быть предписана заранее, но возможно применить следующий метод. Проводится серия последовательных экстракций путем обработки пробного образца раствором на определенный период времени, заменяя раствор на свежий и повторно подвергая образец обработке на определенный период времени, повторяя процесс. Когда содержание осадка при *n*-й последовательной экстракции составит одну десятую (0,1) содержания при первой экстракции, экстракция признается завершенной. Возможно, что этого не произойдет из-за предельно медленной миграции материала с более высоким молекулярным весом. Индивидуальные содержания осадка складывают для получения суммарного значения и путем пропорции пробный образец/раствор сравнивают с уровнями образца и, наконец, с изделием в целом. Общее содержание остатка из изделия регистрируется как «процент экстрагируемого вещества».

D.4 Применение остатка, полученного в результате исчерпывающей экстракции при биологической оценке

Полученный таким образом остаток растворяют в подходящем растворе и могут в дальнейшем использовать как пробный образец при биологической оценке в следующих целях:

a) будучи пробным образцом в биологических исследованиях, остаток часто является смесью химических веществ. Применяя остаток в различных биологических методах исследования, можно оценить потенциальный риск в каждой биологической конечной точке. Применение остатка в тест-системах описано в соответствующих разделах ISO 10993 и его приложениях, например ISO 10993-3 и ISO 10993-10;

b) для химической характеристики данные химического анализа остатка предоставляют полезную информацию для характеристики материала и/или его химических компонентов (см. ISO 10993-18). Такая информация иногда может привести к заключению, что в дальнейших испытаниях нет необходимости, основываясь на токсикологической эквивалентности материалу, испытанному клинически.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:2003 Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 1. Оценка и испытание	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-2:2006 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 2. Требования к охране здоровья животных	—	*
ISO 10993-3:2003 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность	IDT	ГОСТ ISO 10993-3—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию
ISO 10993-4:2002 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 4. Выбор испытаний, относящихся к взаимодействию с кровью	IDT	ГОСТ ISO 10993-4—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью
ISO 10993-5:1999 Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 5. Испытания на цитотоксичность *in vitro*	IDT	ГОСТ ISO 10993-5—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*
ISO 10993-6:2007 Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 6. Испытания для определения локальных эффектов после имплантации	IDT	ГОСТ ISO 10993-6—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации
ISO 10993-7:1995 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 7. Остатки при стерилизации этиленоксидом	IDT	ГОСТ ISO 10993-7—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации
ISO 10993-9:1999 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 9. Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения	IDT	ГОСТ ISO 10993-9—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации
ISO 10993-10:2002 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 10. Пробы на раздражение и аллергическую реакцию замедленного типа	IDT	ГОСТ ISO 10993-10—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия
ISO 10993-11:2006 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 11. Испытания на системную токсичность	IDT	ГОСТ ISO 10993-11—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия
ИСО 10993-12:2007 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 12. Подготовка проб и эталонных материалов	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы

Окончание таблицы ДА.1

Обозначение и наименование ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-13:1998 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения в полимерных медицинских устройствах	IDT	ГОСТ ISO 10993-13—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий
ISO 10993-14:2001 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения керамики	IDT	ГОСТ ISO 10993-14—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики
ISO 10993-15:2000 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения металлов и сплавов	IDT	ГОСТ ISO 10993-15—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов
ISO 10993-16:1997 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ	IDT	ГОСТ ISO 10993-16—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания
ISO 10993-17:2002 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ
ISO 10993-18:2005 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 18. Определение химических характеристик материалов	IDT	ГОСТ ISO 10993-18—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов
ISO/TS 10993-19:2006 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 19. Физико-химическая, морфологическая и топографическая характеристика материалов	IDT	ГОСТ ISO/TS 10993-19—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов
ISO/TS 10993-20:2006 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы иммунотоксикологических испытаний медицинских изделий	IDT	ГОСТ ISO/TS 10993-20—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий
ISO 14971:2007 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям	IDT	ГОСТ ISO 14971—2011 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

* Соответствующий национальный 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 настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 1. Оценка и испытания в рамках процесса менеджмента риска)

[2] ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность)

[3] ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity (Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 5. Испытания на цитотоксичность *in vitro*)

[4] ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 10. Пробы на раздражение и аллергическую реакцию кожи)

[5] ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 18. Определение химических характеристик материалов)

[6] ISO Guide 30 Terms and definitions used in connection with reference materials (Термины и определения, используемые в области контрольных образцов)

[7] ISO Guide 31 Reference materials — Contents of certificates and labels (Контрольные образцы. Содержание сертификатов и этикеток)

[8] ISO Guide 33 Uses of certified reference materials (Использование стандартных образцов)

[9] ISO Guide 34 General requirements for the competence of reference material producers (Общие требования к компетентности изготовителей стандартных образцов)

[10] ISO Guide 35 Reference materials — General and statistical principles for Certification (Стандартные образцы. Общие и статистические принципы аттестации)

[11] NF S 90-701, Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices, Methods for Extraction, 1988

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

[13] UPHILL, P.F. and CHRISTOPHER, D.H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, Medical Device Technology, Nov/Dec pp. 24—27

[14] United States Pharmacopeia/National Formulary, <88> Biological Reactivity Tests, *in vivo*

[15] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices, Iyakushin No. 0213001, 2003.02.13

[16] Memorandum (Jimu-renraku),Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki-Shinsa No. 36, 2003.03.19

[17] OECD Environment Directorate, Chemical group and management committee, Third Meeting of OECD Experts on Polymers (Tokyo, 14—16 April 1993), Chairman's Report

[18] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)

[19] Ash, M. and I. Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer, Gover, USA, 1995 (ISBN 0-566-07594-6)

[20] Matsuoka, A., Haishima, Y., Hasegawa, C., Matsuda, Y., Tsuchiya, T. Organic solvent extraction of model biomaterials for use in the *in vitro* chromosome aberration test. J. Biomed. Mater. Res., Part A, 86, 2008, pp. 13—22

[21] Reid, R.C., Sidman, K.R., Schwope, A.D., Till, D.E. Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 19(4), 1980, pp. 580—587

[22] Reid, R.C., Schwope, A.D., Sidman, K.R. Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids, MIT Industrial Liaison Program Report 1-14-84, Directory of Current Research: 3.04.077

[23] Tsuji, K., Mizumachi, S., Iida, K., Oba, T. Kobunshi Ronbunshu, 34(4), 1977, pp. 287—290

[24] Oba, T., Tsuji, K., Nakamura, A., Shintani, H., Mizumachi, S., Kikuchi, H., Kaniwa, M.A., Kojima, S., Kanohta, K., Kawasaki, Y., Furuya, T., Matsumoto, K., Tobe, M. Artificial Organs, 8(4), 1984, pp. 429—435

[25] Shintani, H., Nakamura, A. J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, pp. 1275—1286

[26] Haishima, Y., Hayashi, Y., Yagami, T., Nakamura, A. J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 58, 2001, pp. 209—215

[27] The Japan Society for Analytical Chemistry, Research Committee of Polymer Analysis, Polymer Analysis Handbook, pp. 549—558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-10110-5 C3043)

[28] Fuchs O. Solvents and Non-solvents for Polymers in Polymer Handbook (third edition), edited by Brandrup, J. and Immergut, E.H., VII/379-VII/407, Wiley Interscience, 1989

[29] Vondracek, P. and Dolezel. B. Biostability of Medical Elastomers: A Review, Biomater., 5, 1984, p. 209

[30] Adams, W.P., Robinson, J.B., Rohrich, R.J. Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, Plast. Reconstr. Surg., 101, 1998, p. 64

[31] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337—370, 2008

[32] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices

[33] Vogel, A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry: Experimental Techniques (fifth edition), Chapter 2, Revised by Furniss, B.A. et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 Р20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, биологическая безопасность, контрольный образец, экстракт, экстракция

Редактор *Л.С. Зимилова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 12.05.2015. Подписано в печать 19.06.2015. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,05. Тираж 37 экз. Зак. 2205.

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

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

gost.e-ecolog.ru