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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO/TS 37137-1— 2024

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАССАСЫВАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 1

Общие требования

(ISO/TS 37137-1:2021, Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2024

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

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

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 28 июня 2024 г. № 174-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
Армения	AM	ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узбекское агентство по техническому регулированию

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 3 сентября 2024 г. № 1163-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/TS 37137-1—2024 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 марта 2025 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TS 37137-1:2021 «Оценка биологического действия рассасывающихся медицинских изделий. Часть 1. Общие требования» («Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования международного документа для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5 (подраздел 3.6).

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© ISO, 2021
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2024



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 Общие положения 2
5 Исследуемые образцы 4
6 Влияние стерилизации 4
7 Медицинские изделия, содержащие лекарственные средства 4
8 Оценка рассасывающихся медицинских изделий в рамках серии стандартов ISO 10993 5
Приложение А (справочное) Термины, относящиеся к абсорбции, деградации и связанные с ними термины 11
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 12
Библиография 14

Введение

ISO (Международная организация стандартизации) является федерацией национальных органов по стандартизации (органов-членов ISO). Работу по подготовке международных стандартов проводят через технические комитеты ISO. Каждая организация-член, заинтересованная в области деятельности, для которой создан технический комитет, имеет право быть представленной в данном комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в работе ISO. ISO тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (IEC) по вопросам стандартизации электротехнической продукции.

Процедуры, примененные при разработке настоящего стандарта, а также процедуры, предназначенные для его дальнейшей поддержки, приведены в директиве ISO/IEC, часть 1. В частности, нужно отметить необходимость различных критериев утверждения для различных типов документов ISO. Настоящий стандарт составлен в соответствии с редакционными правилами директив ISO/IEC, часть 2 (gost.e-ecolog.ru).

Необходимо обратить внимание на возможность того, что некоторые элементы настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO снимает с себя ответственность за обозначение каких-либо таковых патентных прав. Детали каких-либо патентных прав, обозначенных при разработке документа, будут содержаться во введении и/или в перечне полученных патентных деклараций ISO (см. gost.e-ecolog.ru).

Любая торговая марка продукции, приведенная в настоящем стандарте, является информацией, указанной для удобства пользователей, и не является рекламой.

Для разъяснения добровольного характера стандартов, значений конкретных терминов ISO и выражений, связанных с оценкой соответствия, а также информации о приверженности ISO принципам ВТО по техническим барьерам в торговле (ТВТ), см. следующий URL: gost.e-ecolog.ru .

Настоящий стандарт разработан Техническим комитетом ISO/TC 194 «Биологическая и клиническая оценка медицинских изделий».

Все части серии ISO 37137 размещены на сайте ISO.

Все отзывы и вопросы по настоящему стандарту должны быть направлены в национальные органы по стандартизации. Полный перечень данных органов приведен по адресу gost.e-ecolog.ru members.html.

Рассасывающиеся имплантаты предназначены для деградации с высвобождением продуктов деградации в организме пациента, что кардинально отличает их от других медицинских изделий, не предназначенных для абсорбции организмом.

Настоящий стандарт предназначен для описания потенциальных подходов к проведению исследований рассасывающихся имплантатов для оценки безопасности таких рассасывающихся медицинских изделий.

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 РАССАСЫВАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 1

Общие требования

Medical devices. Biological evaluation of absorbable medical devices. Part 1. General requirements

Дата введения — 2025—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к оценке биологического действия рассасывающихся медицинских изделий (МИ) в процессе оценки биологического риска на основе ISO 10993-1.

Настоящий стандарт приводит разъяснения терминов «абсорбировать», «деградировать» и других связанных терминов (см. приложение А).

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

ISO и IEC поддерживают терминологическую базу данных, используемую в целях стандартизации по следующим адресам:

- Электропедия IEC: доступна по адресу gost.e-ecolog.ru ;
- платформа онлайн-просмотра ISO: доступна по адресу gost.e-ecolog.ru .

Примечание — Для дальнейшей дискуссии по используемой терминологии и для перечня потенциальных терминов для включения в ссылки на научную литературу см. приложение А.

3.1 **резорбция/рассасывание** (absorb/absorption): Процесс исчезновения неэндогенного (чужеродного) материала (резорбция) или вещества, или его продуктов деградации при прохождении через клетки/ткани или поглощении клетками/тканями биологической системы с течением времени.

[ISO 10993-6:2016, 3.1]

3.2 **продукт деградации** (degradation product): Промежуточное или окончательное вещество, полученное в результате физического, метаболического и/или химического распада материала или вещества.

3.3 **разрушать** (degrade): Разрушить материал или вещество физически, метаболически или химически.

Издание официальное

3.4 **выщелачиваемое** (leachable): Вещество, которое может выделяться из МИ или материала при клиническом применении или имитации клинического применения.

Примечание — В рассасывающихся МИ выщелачиваемыми веществами могут быть вещества, образующиеся в результате деградации (т. е. продукты деградации), выделяющиеся из готового изделия, или материала (вещества).

[ISO 10993-12:2020, модификация 3.9 — добавлено примечание к определению]

3.5 **конечный продукт** (final product): МИ или его компонент, которые подверглись всем производственным процессам, применяемым для «выпускаемого на рынок» МИ, включая упаковку и, если применимо, стерилизацию.

Примечание — В настоящем стандарте конечное МИ или стерилизованное готовое МИ имеет то же значение, что и конечный продукт.

[ISO 10993-1:2018, модификация 3.8 — добавлено примечание к определению]

4 Общие положения

Оценка биологического действия является оценкой МИ, компонента или материала МИ с целью, может ли материал МИ, либо конструкция МИ, либо их совокупность привести к неприемлемому неблагоприятному системному и/или местному воздействию на окружающие клетки и/или ткани. Оценку биологического действия рассасывающегося материала следует проводить в соответствии с ISO 10993-1 и другими соответствующими частями ISO 10993. Любые модификации методов, обозначенных в серии стандартов ISO 10993, должны быть обоснованы и документированы в процессе оценки биологического риска.

Продукты деградации могут высвобождаться как в экстрагирующую жидкость или в ткань, либо в то и другое вместе, либо оставаться в деградируемом имплантате. Высвобождаемые продукты деградации, которые образуются во время производства, переработки или хранения МИ, и во время применения МИ, должны быть охарактеризованы [например, идентификация химического состава, количество, токсичность и наличие твердых частиц (см. 8.19), если применимо].

Идентификация продуктов деградации может быть получена на основе химического и физического анализа имплантата или с помощью теоретического обоснования. Данные научной литературы по имплантатам из рассасывающихся материалов с установленной историей безопасного клинического применения (в предназначенном месте имплантации) могут помочь в идентификации ожидаемых продуктов деградации и потенциальной токсичности при наличии соответствующего научного обоснования применимости обнаруженных данных.

Различия в технологии переработки могут повлиять на биосовместимость конечного продукта. Только наличия идентичного состава недостаточно, так как многие другие факторы (например, последовательное распределение звеньев в сополимерах, кристалличность, степень чистоты, зернистость и кристаллическая структура для металлов, степень окисления производных целлюлозы, молекулярная масса, режим стерилизации) могут повлиять на характеристики рассасывающегося материала и его биосовместимость. Оценка биологического риска готового изделия с использованием информации, полученной после химического анализа рассасывающегося материала и продуктов его деградации в сочетании с данными по токсичности веществ из научной литературы, может подтвердить некоторые из биологических конечных точек, описанных в ISO 10993-1, если их клиническая значимость научно обоснована.

Кроме того, стандартные условия экстракции и исследования биосовместимости не предназначены для оценки биологических ответов на рассасывающиеся изделия во время деградации. Исследование деградации изделия на различных стадиях может понадобиться для доказательства безопасности, так как состав рассасывающихся изделий постоянно меняется в физиологической среде и может вызывать разные неблагоприятные биологические ответы на разных стадиях деградации.

Большинство полимерных, керамических или металлических рассасывающихся материалов первоначально деградируют *in vivo* с высвобождением продуктов с достаточно низкой молекулярной массой. Стандартные методы экстракции, в первую очередь, были предназначены для не деградируемых материалов. Наличие продуктов деградации в среде экстракции может повлиять на результаты некоторых исследований биосовместимости.

Часто интерпретация таких результатов не может быть сведена к простому критерию соответствует/не соответствует. Например, в некоторых случаях, если скорость деградации рассасывающегося материала достаточно высока, повышенные концентрации одного или более предполагаемых продуктов деградации могут изменить pH и/или осмоляльность в биологической тест-системе *in vitro*. Так как в условиях *in vivo* присутствует взаимное влияние газообмена в легких и кислотно-основного равновесия в крови, результаты *in vitro* могут не совпадать с результатами *in vivo*. Если при стандартных исследованиях *in vitro* получен отрицательный результат, то следует проанализировать применимость тест-системы и состав продуктов деградации для принятия решения о целесообразности повторного исследования в контексте общей оценки биологического риска.

Корректировки экстракта (например, разбавление, pH, осмоляльность) могут использоваться как часть общей стратегии оценки биологического риска для определения причины отрицательного результата, которая может повлиять на общую интерпретацию результатов. Исследование нескольких разведений экстракта может быть применено для определения точки, при которой экстракт показывает положительный результат *in vitro*, что может позволить рассмотреть отрицательный результат в контексте других коммерчески доступных рассасывающихся изделий (например, аналогичные материалы, назначение, данные по биосовместимости, например, цитотоксичность). Как описано выше, исследование экстрактов после варьирования значений pH и/или осмоляльности может быть полезным, однако любая корректировка должна быть обоснована в оценке биологического риска, так как изменения в pH и осмоляльности могут привести к неблагоприятным клинически значимым местным и/или системным эффектам. Обоснование корректировки экстракта должно включать научные данные (например, клинически соответствующее исследование на животных, характеристика химических свойств, ссылки на научную литературу) для подтверждения применимости скорректированного экстракта для общей оценки биологического риска.

Обоснование должно включать потенциальное влияние корректировки экстракта на химический состав экстракта, чтобы подтвердить, что экстракт с измененными параметрами является репрезентативным для МИ/материала. Любые корректировки экстракта должны быть подробно описаны, включая начальные значения pH или осмоляльности, изменяемые параметры (например, химический состав, концентрация химического вещества, добавленный объем) и окончательные измерения pH или осмоляльности. Согласно ISO 10993-12, необходимо включить соответствующие контрольные группы для оценки потенциального воздействия любых корректировок экстракта на результаты *in vitro*.

Если во время подготовки пробы образуются твердые частицы, то их нельзя ни фильтровать, ни центрифугировать, ни давать им осесть перед введением образца в тест-систему *in vitro*. Если твердые частицы мешают первоначальному исследованию, то можно рассмотреть возможность повторного испытания с удалением твердых частиц, если это оправдано оценкой биологического риска. Для исследования *in vivo* частицы не следует фильтровать, центрифугировать или давать им осесть перед введением пробы, за исключением случаев внутрисосудистого введение таких экстрактов лабораторным животным.

В конечном итоге, оценка биологического риска должна учитывать все соответствующие данные, например, из предшествующего опыта исследований и научной литературы; представлять последовательное научное обоснование, объясняющее, как эти данные взаимосвязаны, и демонстрировать безопасность рассасывающегося изделия с разумным объемом научных доказательств (см. ISO 10993-1:2018, раздел 7).

Продуктами деградации некоторых рассасывающихся материалов могут быть химические вещества, включая активные фармацевтические ингредиенты (APIs) в составе изделий — лекарственное средство, которые ранее были идентифицированы, охарактеризованы и биологически оценены. Для таких материалов можно провести оценку биологического действия в соответствии с ISO 10993-17. Для оценки местного действия могут потребоваться дополнительные данные.

Так как рассасывающиеся материалы предназначены для деградации, то при разрушении МИ могут временно присутствовать твердые частицы. Размер, морфология, скорость образования и мобильность частиц могут повлиять на биологическую реакцию и должны учитываться при оценке биологического риска.

Для точной оценки биологической безопасности необходимо знать скорость рассасывания в течение срока функционирования МИ. Различные скорости рассасывания должны быть идентифицированы, а условия, которые могут повлиять на скорость, должны быть зафиксированы (например, изменение значений pH и температуры, вид ткани в месте имплантации, изменение фазового состава материала). Возможное влияние деградации МИ при его клиническом применении и влияние деграда-

ции на возможные нежелательные эффекты (как системные, так и местные) должно обсуждаться при оценке биологического риска.

Примечания

1 Руководства по идентификации и оценке продуктов химической деградации и выщелачиваемых веществ приведены в ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, ISO 10993-15, ISO 10993-17 и ISO 10993-18. Руководство по биологической оценке МИ, содержащих наноматериалы, приведено в ISO 10993-22.

2 Корректировка pH может изменить осмоляльность в зависимости от состава экстракта и от добавленного корректирующего химического вещества. Если обосновано, что разбавление снизит осмоляльность без изменений значений pH, то коррекция pH может быть проведена до корректировки осмоляльности.

5 Исследуемые образцы

Оценку конечного продукта следует проводить на стерильных готовых МИ или образцах, которые являются репрезентативными для готового МИ.

Если для исследований используется образец, а не готовое МИ, то необходимо предоставить обоснование, включающее:

- описание всех отличий между исследуемым образцом и готовым изделием;
- данные, демонстрирующие, что все отличия между исследуемым образцом и готовым изделием не влияют на их химический состав или кинетику деградации.

6 Влияние стерилизации

Способы и условия стерилизации должны быть тщательно рассмотрены и обоснованы до проведения биологических исследований.

При радиационной стерилизации МИ высокой дозой облучения необходимо соблюдать осторожность. В этом случае могут образовываться в значительном количестве различные продукты химической деградации или нетоксичные химические вещества могут разлагаться с образованием токсичных продуктов. При других способах стерилизации токсичность может возрастать с увеличением времени/длительности воздействия [например, проникновение остаточного количества этиленоксида (ЕО)].

7 Медицинские изделия, содержащие лекарственные средства

При исследовании биосовместимости входящая в состав МИ API может повлиять на ответную реакцию организма.

Таким образом, следует рассмотреть необходимость проведения исследований только МИ и МИ с API.

Кроме того, следует оценить имеющуюся информацию не только о лекарственных средствах (ЛС), а также о любом возможном взаимодействии между ЛС и рассасывающимися материалами или продуктами их деструкции в процессе производства относительно влияния на биосовместимость и деградацию МИ.

ЛС могут отрицательно повлиять на результаты исследования биосовместимости при рекомендуемых условиях экстракции по ISO 10993-12. Использование диапазона разведений образца или исследование фрагмента МИ следует рассматривать как часть общего процесса управления рисками, если ожидается, что ЛС будет токсичным для конкретной изучаемой конечной точки. Использование различных разведений может не позволить адекватно оценить биосовместимость МИ, если способ действия ЛС напрямую влияет на конкретный показатель при исследовании биосовместимости (например, при проведении исследование на цитотоксичность МИ, содержащего цитотоксическое ЛС). В этих случаях рекомендуется дополнительное исследование готового МИ, изготовленного без ЛС.

Примечания

1 Для имплантатов в сердечно-сосудистой хирургии, содержащих лекарственные субстанции, дополнительные рекомендации приведены в ISO 12417-1.

2 Могут потребоваться дополнительные методы для изучения химического и биологического взаимодействия с ЛС, миграции ЛС *in vivo*, токсикологического профиля, продуктов деградации и контролируемого высвобождения ЛС (терапевтической дозы) для определения токсикологического профиля и фармакологической безопасности и специфической активности.

8 Оценка рассасывающихся медицинских изделий в рамках серии стандартов ISO 10993

8.1 Общие положения

Раздел 8 содержит руководство по оценке биологического действия рассасывающихся МИ и рассчитан на применение с соответствующей частью ISO 10993.

8.2 ISO 10993-1, оценка и исследования в процессе менеджмента риска

Информация по деградации (т. е. скорость, длительность, химические изменения, механизмы, продукты деградации) рассасывающегося изделия, компонентов или материалов должна быть представлена в документации оценки биологического риска, включая параметры, способные повлиять на процесс деградации. Также должны быть понятны ожидаемые изменения механических свойств (при исследовании деградации *in vitro* или *in vivo*). Общая схема определения характеристик процесса деградации представлена в ISO 10993-9, а руководство для гидролизуемых полимеров содержится в ISO 13781. Руководство для характеристики деградации рассасывающихся металлов *in vitro* содержится в ASTM F 3268.

Оценка биологического риска рассасывающихся МИ должна включать все соответствующие конечные точки, определенные в приложении А ISO 10993-1:2018, с учетом применимости 8.2—8.22 настоящего стандарта. Кроме того, деградация и токсикокинетика, как правило, являются необходимыми конечными точками. Необходимо учесть и рассмотреть токсичность для любых рассасывающихся МИ, прямо контактирующих с репродуктивной системой или потенциально способных к системному распространению в организме детей или лиц репродуктивного возраста.

Оценка биологического риска должна проводиться в соответствии с разделом 7 ISO 10993-1:2018 лицами с необходимыми знаниями и опытом.

В соответствии с серией стандартов ISO 10993 долговременный контакт включает хронические или постоянные имплантаты, которые физически присутствуют более 30 сут. Если ожидается, что рассасывающийся материал и/или продукты его деградации останутся в организме более чем 30 сут, то такие МИ должны исследоваться как долговременные имплантаты.

8.3 ISO 10993-2, требования к обращению с животными

Так как модели *in vitro* могут быть чувствительны к изменениям pH и осмоляльности, релевантность исследований *in vivo* часто делает необходимым использование для рассасывающихся МИ моделей на животных.

Дополнительно оценка воздействия механической нагрузки и биологической среды на деградацию и связанный с деградацией биологический ответ в клинически значимой модели на животных может быть использована для оценки функциональности и безопасности МИ (например, хроническая токсичность и оценка местного действия после имплантации). Такие исследования должны руководствоваться основными принципами обращения с животными.

8.4 ISO 10993-3, исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

Если продукты деградации рассасывающегося материала хорошо известны, то основные литературные источники могут быть использованы для оценки генотоксичности, канцерогенности и токсического действия продуктов деградации на репродуктивную функцию. Если продукты деградации неизвестны, то могут быть проведены или химический анализ с оценкой данных научной литературы или исследования генотоксичности экстрактов.

Так как рассасывающиеся материалы способны либо к деградации, либо растворяться во время экстракции, либо к тому и другому, необходимо контролировать количество исследуемого экстракта, добавляемое в культуру клеток, чтобы не превысить порог токсического действия для каждой пробы. Если экстракт вызывает значительную токсичность, то допустимо разбавление до соответствующего порога токсического действия. Можно применять более низкие концентрации, если они входят в диапазон концентраций для определения оптимального предела токсичности, определенного в руководстве OECD для микроядерного исследования клеток млекопитающих *in vitro* (OECD 487), для анализа хромосомных аберраций *in vitro* (OECD 473) и для исследований генной мутации клеток млекопитающих

in vitro с использованием гена тимидинкиназы (OECD 490). Пределами цитотоксичности в настоящем руководстве OECD являются (55 ± 5) % для хромосомной аберрации и микроядерных проб *in vitro* и до 10 % относительного общего роста (RTG) для теста на клетках лимфомы мышей.

Следует избегать манипуляций с экстрактом для изменения pH или осмоляльности, если это не предусмотрено разделом 4. При оценке нового рассасывающегося материала необходимо выбрать метод определения генотоксичности *in vivo* из таких существующих тестов как микроядерный анализ эритроцитов млекопитающего (OECD 474), анализ хромосомных аберраций костного мозга млекопитающего (OECD 475) или щелочной метод ДНК-комет на клетках млекопитающих *in vivo* (нацеленного на органы или ткани, кроме костного мозга) (OECD 489). Выбор метода исследования должен быть обоснован. Если количество веществ в исследуемом экстракте ниже порога токсического действия, то в исследовании *in vivo* нет необходимости.

Дополнительное руководство по исследованию генотоксичности приведено в ISO 10993-3 и ISO/TR 10993-33.

8.5 ISO 10993-4, исследования изделий, взаимодействующих с кровью

На результаты гемолиза *in vitro* могут повлиять факторы, связанные с pH и осмоляльностью, которые могут не быть клинически значимыми. Если при стандартных условиях исследования гемолиза *in vitro* получен неблагоприятный результат, то можно рассмотреть необходимость проведения дополнительных измерений pH и осмоляльности экстракта для оценки влияния каждого из этих двух параметров на полученный результат. Также дополнительно необходимо провести измерения pH/осмоляльности нескольких растворов экстракта, но степень разбавления экстракта не должна приводить к гемолизу. Исследование экстрактов после корректировки pH и/или осмоляльности может быть рассмотрено в повторном исследовании, тем не менее, любая корректировка pH или осмоляльности должна быть обоснована в оценке биологического риска и должна быть предоставлена подробная информация по корректировке экстракта (см. раздел 4).

Дополнительные исследования имплантации в модельных экспериментах часто критически значимы для оценки влияния деградации на различные аспекты гемосовместимости (например, тромбогенность).

8.6 ISO 10993-5, исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*

При неблагоприятном результате стандартного исследования цитотоксичности при оценке риска можно рассмотреть следующие потенциальные методы исследования для понимания первичных результатов:

- разбавление: экстракты рассасывающихся материалов могут быть разбавлены (необходимо использовать диапазон разбавления с включением 100 % чистого экстракта), с учетом, что они включают соответствующие продукты деградации.

При использовании растворов экстракта часто полезно сравнить показатели IC_{50} с показателями IC_{50} для контрольных материалов;

- последовательная экстракция: проводят отдельные последовательные экстракции, представляющие различные стадии общей деградации материала. Исследуемые экстракты, приготовленные с учетом различных стадий деградации, могут быть оценены независимо. Учитывая разнообразие материалов и клинических применений, пользователь сам определяет, какие временные рамки являются подходящими;

- предварительная деградация: используют предварительно деградированный материал с определенной температурой, длительностью деградации или временем проведения экстракции для получения исследуемого образца с контролируемой деградацией, отражающей соответствующую конкретную стадию деградации. Для рассасывающихся материалов экстракция при температуре свыше 37 °C может привести к нерепрезентативным изменениям в процессе деградации и ее следует, по возможности, избегать. Необходимо относиться с осторожностью к полимерам, экстрагируемым при температурах, близких к стеклованию или расплавлению. Дополнительно, при повышенных температурах у абсорбируемых металлов может различаться химизм коррозии или ее проявления (например, точечная коррозия, образование трещин), или и то, и другое;

- следует избегать манипуляций с экстрактом для изменения pH или осмоляльности, если это не предусмотрено разделом 4;

- любые данные о неблагоприятной цитотоксичности могут быть дополнительно изучены с помощью гистологической оценки местной реакции в имплантационных исследованиях (см. ISO 10993-6). Выбор имплантационных методов исследования должен быть объяснен и обоснован при оценке биологического риска.

8.7 ISO 10993-6, исследования местного действия после имплантации

ISO 10993-6 включает информацию для оценки рассасывающихся МИ. Имплантационные исследования на экспериментальных моделях критически важны для оценки местных биологических ответов и абсорбции рассасывающихся материалов МИ.

Необходимо рассматривать как характеристики ткани, так и условия клинического применения МИ. При оценке местных эффектов после имплантации необходимо проанализировать состояние органов (например, дренирующих лимфатических узлов), подвергаемых воздействию продуктов деградации. Обоснование отобранных органов должно быть предоставлено в оценке биологического риска.

Рассасывающийся материал, используемый в качестве контроля, должен быть коммерчески доступным с общепринятыми характеристиками клинической приемлемости и биосовместимости. Состав и скорость рассасывания контрольного материала должны быть максимально сходны с исследуемым МИ. Необходимо учитывать ISO 10993-6:2016, 5.3.3.

Когда предоставляется научное обоснование для прекращения исследования до полного рассасывания, должны быть доказательства того, что была достигнута стабильная реакция биологических тканей. Наличие данных *in vitro* о времени полной деградации МИ может быть обоснованием завершения имплантационных исследований без достижения полного рассасывания, если может быть установлена корреляция между полученными результатами *in vitro* — *in vivo* (IVIVC). Если скорость рассасывания МИ зависит от длительности его клинического применения, то различные скорости рассасывания должны быть рассмотрены при оценке местных реакций или обоснованы [например, МИ из полилактида (PLLA), деградируя со стабильной скоростью рассасывания, может через несколько лет после имплантации начать рассасываться с гораздо большей скоростью].

8.8 ISO 10993-7, остаточное содержание этиленоксида после стерилизации

Деградация рассасывающегося материала может повлиять на кинетику выделения ЕО. При оценке воздействия остаточного количества ЕО/этиленхлоргидрина (ECH) на МИ, ежедневная концентрация газа рассчитывается использованием экспериментально полученного профиля высвобождения, а не делением на общее количество дней, в случае если другие расчеты не обоснованы.

8.9 ISO 10993-9, основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

При исследовании рассасывающихся МИ специалист должен учитывать ISO 10993-9, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

При исследовании деградации может оказаться целесообразным регулировать pH в клинически значимом диапазоне, особенно если pH может влиять на скорость деградации или состав продуктов деградации. Специалист по оценке риска должен учитывать потенциальное влияние pH на эту конечную точку и при необходимости предоставлять как не скорректированные, так и скорректированные данные исследования.

8.10 ISO 10993-10, исследования кожной сенсибилизации

В настоящее время нет дополнительных требований при исследовании сенсибилизирующего действия, кроме требований ISO 10993-10.

Примечание — Если валидированные альтернативные методы *in vitro* станут доступными для данной конечной точки и приемлемыми для рассасывающих МИ, то они будут предпочтительнее.

8.11 ISO 10993-11, исследования общетоксического действия

Для имплантируемых рассасывающихся материалов рекомендуется оценка общей токсичности путем имплантации в клинически значимый участок на модели животных (если общая токсичность соответствует категории МИ согласно ISO 10993-1:2018, приложение А). При моделировании предполагаемого клинического применения изделия в исследованиях на животных следует оценивать местные тканевые и системные реакции, деградацию изделия, метаболизм и системное распределение про-

дуктов деградации в организме. Соотношение массы материала и массы тела должно соотноситься с предполагаемым клиническим действием.

Следовательно, рекомендуется, чтобы масса или площадь поверхности МИ, в соответствии с массой животного (масса МИ в граммах на килограмм массы тела или площадь поверхности МИ в $см^2$ на килограмм массы тела) отражала предназначенное максимальное или преувеличенное клиническое действие, выраженное через массу тела. Для обеспечения преувеличенного клинического действия на животных возможно применение нескольких имплантатов.

Для установления влияния механической нагрузки и окружающих тканей на деградацию и обусловленный деградацией биологический ответ необходимо проведение четко спланированного исследования эффективности или функциональности, что должно быть включено в оценку биологического риска. Длительность исследования должна соответствовать времени деградации и абсорбции конкретного МИ.

Необходимо предоставить обоснование выбранных органов для анализа общетоксического действия рассасывающихся имплантатов.

В соответствии с ISO 10993-11:2017, приложение G, для обеспечения безопасности пациента необходимо рассмотреть риск пирогенной реакции, вызванной эндотоксином грамотрицательных бактерий или другими источниками пирогенов (таких, как пирогены, опосредованные материалом) при использовании рассасывающихся имплантатов.

8.12 ISO 10993-12, приготовление проб и контрольные образцы

При использовании рассасывающихся материалов общий риск получения недостоверных результатов при проведении исследований возрастает, поскольку характеристики экстрагента и условия экстракции не соответствуют физиологическим условиям клинического применения.

a) Так как выбор экстрагента, наличие белков и состав электролитов (если применимо) могут повлиять (т. е. увеличить, уменьшить, устранить) на скорость деградации рассасывающегося МИ при экстракции, исследователь должен понимать относительное влияние выбранного растворителя как на скорость деградации, так и на результат исследования.

b) Так как экстрагент (включая изменения pH) может повлиять на способ/механизм деградации рассасываемого образца, исследователь должен оценить, могут ли полученные продукты деградации по своему составу теоретически отражать происходящее при физиологически соответствующих условиях.

c) При использовании рассасывающихся материалов следует учитывать потенциальную возможность несущественной деградации, вызванной растворителем.

Параметры экстракции (длительность экстракции и/или температура) могут ускорить деградацию рассасывающегося материала, а также привести к увеличению продуктов деградации, что может повлиять на результат исследования.

Фактически, экстракция длительностью 24 ч или 72 ч может сконцентрировать продукты деградации, которые *in vivo* могут быть депонированы как в определенных тканях и органах, так и распределены по всему организму в течение того же периода времени. Для рассасывающихся материалов температура экстракции должна быть выбрана с учетом конкретных температурных ограничений материала. Если корректируются стандартные условия, то они должны быть обоснованы и отражены документально, как описано в разделе 4.

Примечание — Хотя *in vivo* повышенные концентрации продуктов деградации маловероятны, в неудачно выбранном методе *in vitro* такие повышенные концентрации могут указывать на потенциальную токсичность продукта деградации.

Для полимерных рассасывающихся материалов экстракция выше температур живых организмов (*in vivo)*, приближающихся или превышающих температуру стеклования этих материалов, может привести к изменениям в свойствах полимеров (например, деградации), не отражающим клинические условия, чего следует избегать. В случае рассасывающихся металлов повышенные температуры экстракции могут привнести новые и потенциально нерепрезентативные механизмы коррозии. Таким образом, для отдельных рассасывающихся полимеров и металлов стандартные температуры экстракции, приведенные в ISO 10993-12, (кроме 37 °C) могут быть не применимы.

При оценке рассасывающихся МИ может быть рассмотрена экстракция частично (предварительно) деградированных материалов и связанных с ними продуктов деградации.

8.13 ISO 10993-13, идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных МИ

При исследовании рассасывающихся МИ специалист должен учитывать ISO 10993-13, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

8.14 ISO 10993-14, идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики

При исследовании рассасывающихся МИ специалист должен учитывать ISO 10993-14, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

8.15 ISO 10993-15, идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов

При исследовании рассасывающихся МИ специалист должен учитывать ISO 10993-15, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

8.16 ISO 10993-16, концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ

Рассасывающиеся материалы целенаправленно предназначены для деградации в организме пациента и подвергают пациента действию продуктов химической деградации. Рассмотрение токсикокинетики данных продуктов деградации является необходимым и должно включаться в оценку биологического риска. Данные или ссылки на первоисточники, подкрепляющие результаты исследования токсикокинетики и/или ADME, должны быть приведены в оценке биологического риска.

8.17 ISO 10993-17, установление пороговых значений для вымываемых веществ

При исследовании рассасывающихся МИ специалист должен учитывать ISO 10993-17, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

Можно ожидать, что рассасывающийся материал, его экстракты и/или продукты его деградации будут рассасывающиеся и потенциально выделены организмом в течение определяемого промежутка времени. Так как профиль деградации, скорее всего, будет нелинейным, применение математического усреднения для оценки ежедневного воздействия может не представлять худший сценарий воздействия (например, выделение болюса). Норма до продолжительности воздействия 30 сут и 25 000 сут (68 лет) является неприменимой. Таким образом, определение максимально разрешенного предела должно быть получено использованием оценок максимального суточного воздействия и должно принимать во внимание максимальное количество МИ на пациента, на процедуру и кумулятивный эффект (если применимо).

8.18 ISO 10993-18, исследование химических свойств материалов

Область применения ISO 10993-18 не относится к идентификации или количественному определению продуктов деградации. Тем не менее, общие концепции, перечисленные в стандарте, могут пригодиться для оценки биологического риска.

ISO 10993-18 не распространяется на продукты деградации, но включает условия исследования, которые могут ускорить, либо изменить их состав или количество, или и то, и другое. Поэтому необходимо проанализировать применимость стандарта или его способность обеспечить результаты, достоверно различные для непреднамеренных (неожидаемых) и преднамеренных (ожидаемых) продуктов деградации, или его применимость и способность для оценки рассасывающихся материалов, МИ или компонентов МИ. Например, химические экстракции рассасывающихся материалов/МИ обычно выходят за рамки исчерпывающих условий и приводят к полному растворению, а также к дополнительным трудностям. Такие факторы, как промежуточный химический состав в процессе абсорбции, кристалличность, последовательное распределение звеньев в сополимерах и степень окисления, необходимо учитывать для правильной характеристики рассасывающихся материалов МИ.

8.19 ISO/TS 10993-19, исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов

При исследовании рассасывающихся МИ и продуктов их деградации, включая образование промежуточных взвешенных частиц, специалист должен учитывать ISO/TS 10993-19, и полученные резуль-

таты исследования должны быть включены в биологическую оценку риска. Поскольку рассасывающиеся материалы предназначены для деградации, существует потенциальная вероятность при выходе МИ из строя образования твердых частиц. Необходимо понимание возможного клинического действия такой деградации (например, для внутрисосудистых имплантатов нужно учитывать эмболизацию, ведущую к коронарному или церебральному инфаркту). Химический состав, а также размер частиц могут повлиять на биологические ответы и должны быть рассмотрены при оценке биологического риска. Обоснования должны быть представлены персоналом, обладающим необходимыми знаниями и опытом.

Примечание — Отдельные образующиеся твердые частицы могут иметь очень длительное время деградации, например, крупные кристаллы гидроксиапатита, которые могут быть частью каких-либо деградируемых заменителей костной ткани, могут деградировать очень медленно.

8.20 ISO/TS 10993—20, принципы и методы исследования иммунотоксичности МИ

В случае потенциальной необходимости исследования иммунотоксичности, исследователю рекомендуется ознакомиться с ISO 10993-1:2018, 6.3.2.15. Если допустимо, то исследователь должен применить ISO/TS 10993-20 при проведении исследования иммунотоксичности рассасывающихся МИ и результаты должны быть включены в оценку биологического риска.

8.21 ISO/TR 10993—22, руководство по наноматериалам

Так как рассасывающиеся материалы предназначены для деградации, твердые частицы временно могут образовываться при разрушении МИ. Можно применять ISO/TR 10993—22 для исследования нанообъектов, образующихся в результате деградации. Критерий для определения приемлемости материала для предназначенной цели должен быть изложен в оценке биологического риска.

8.22 ISO 10993—23, исследования раздражающего действия

8.22.1 Общие положения

Исследователь должен учитывать рекомендации ISO 10993-23 при исследовании биологического действия рассасывающихся МИ, результаты исследования должны быть включены в оценку биологического риска.

8.22.2 Исследования раздражающего действия

Рассасывающиеся материалы часто могут вызывать изменения pH экстракта, и его значение должно быть измерено до исследований на животных, согласно ISO 10993-10:2010, 6.2.

Если имеются данные, подтверждающие, что крайние значения pH экстракта не существенны при клиническом применении МИ, то можно рассмотреть возможность корректировки pH экстракта, чтобы лучше отразить фактические физиологические условия *in vivo* в пределах предполагаемых условий его клинического применения для исследования экстракта на потенциальное присутствие других раздражающих химических веществ. В такой ситуации крайне важно предоставить обоснование (т. е. клинически релевантное исследование имплантации), чтобы показать, что такая коррозия кожи или ее раздражение не произойдут при клиническом применении. Также важно задокументировать корректировку экстракта и обосновать ее при оценке биологического риска (см. раздел 4).

Для имплантируемых материалов рекомендуется исследование внутрикожной реакции. Предпочтительными являются валидированные альтернативные методы *in vitro*, позволяющие рассмотреть данную конечную точку и квалифицированные для использования с рассасывающимися МИ, если таковые возможны.

Приложение А
(справочное)

Термины, относящиеся к абсорбции, деградации и связанные с ними термины[1)]

Синтетические имплантаты, изготовленные из гидролизуемых альфа-окси полиэфиров, описывались как «рассасывающиеся», начиная с коммерциализации шовного материала на полигликолидной основе в США в 1970-е. В то время шовные материалы из сополимера полигликолидлактида DEXON™[2)] и VICRYL™[3)] были классифицированы как «абсорбируемый шовный материал» Фармакопеей США (USP) и Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US-FDA), что является актуальным и сегодня. По контрасту с «не абсорбируемым шовным материалом», шовные материалы на основе полигликолидлактида и коллагена подвергаются гидролитическому и/или ферментативному гидролизу с образованием продуктов деградации с последующей их абсорбцией организмом. После данного обозначения другие термины, такие как «деградируемый» и «резорбируемый», стали взаимозаменяемыми для обозначения рассасывающихся имплантатов, часто применяемыми с приставкой «био» для всех данных терминов.

Основываясь на историческом использовании и регуляторном прецеденте, настоящий стандарт предпочтительно применяет термин абсорбировать/абсорбируемый/абсорбция для описания процесса деградации имплантируемых МИ из синтетического гидролизуемого полимера. Эти термины также применимы к природным полимерам (например, коллагену) и деградируемым металлам, так как любой продукт деградации, белковый или ионный будет заведомо абсорбирован организмом «хозяина». Приставку «био» необходимо избегать, так как это является тавтологией в контексте применений имплантатов. Следует избегать употребления терминов «резорбция» и ее производных, так как они являются общепринятыми медицинскими терминами, обычно используемыми для описания естественных процессов резорбции в новообразующихся тканях, таких как остеокластическое ремоделирование кости. Термин «деградация» и его различные производные необходимо избегать, когда речь идет либо об имплантируемом МИ или о материалах для его изготовления. Это происходит, потому что деградация — разложение в широком смысле этого слова применяется повсеместно, включая компостирование и другие естественные процессы, не связанные с применением МИ (включая ультрафиолетовую радиацию), которые могут заставить материалы преднамеренно или случайно разложиться на химические вещества или твердые частицы. Тем не менее, термин «деградировать» и его производные считаются приемлемыми при ссылках конкретно на процессы разложения (например, разрыв цепи, коррозию) внутри абсорбируемых материалов или имплантируемого МИ (например, «Абсорбируемый имплантат деградирует путем гидролиза» или «Во время экструзии абсорбируемый полигликолид подвержен термической деградации»).

Поскольку различные альтернативные термины термину «рассасывающийся» исторически использовались взаимозаменяемо как внутри хирургических дисциплин, так и между ними (но периодически с предполагаемой дифференцировкой), пользователь настоящего стандарта должен иметь в виду, что эффективный поиск в опубликованной литературе должен включать все потенциальные термины, используемые для описания рассасывающегося имплантата или материала, такие как:

- абсорбируемый и его производные;
- биоабсорбируемый и его производные;
- деградируемый и его производные;
- биодеградируемый и его производные;
- резорбируемый и его производные;
- биорезорбируемый и его производные.

[1)] Адаптировано и модифицировано с разрешения ASTM F2902-16 [4]. Права принадлежат ASTM International. Самое последнее издание доступно на gost.e-ecolog.ru

[2)] DEXON является примером коммерчески доступного подходящего продукта. Данная информация приводится для удобства пользователей данного документа и не является рекламой данного продукта со стороны ISO.

[3)] VICRYL является примером коммерчески доступного подходящего продукта. Данная информация приводится для удобства пользователей данного документа и не является рекламой данного продукта со стороны ISO.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-1	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска»
ISO 10993-2	—	*, 1)
ISO 10993-3	IDT	ГОСТ ISO 10993-3—2018 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию»
ISO 10993-4	IDT	ГОСТ ISO 10993-4—2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью»
ISO 10993-5	IDT	ГОСТ ISO 10993-5—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность методами *in vitro*»
ISO 10993-6	IDT	ГОСТ ISO 10993-6—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации»
ISO 10993-7	IDT	ГОСТ ISO 10993-7—2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации»
ISO 10993-9	IDT	ГОСТ ISO 10993-9—2022 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»
ISO 10993-10	IDT	ГОСТ ISO 10993-10—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования сенсибилизирующего действия»
ISO 10993-11	IDT	ГОСТ ISO 10993-11—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия»
ISO 10993-12	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2023 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Отбор и подготовка образцов для проведения исследований»
ISO 10993-13	IDT	ГОСТ ISO 10993-13—2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий»

[1)] В Российской Федерации действует ГОСТ Р ИСО 10993-2—2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными».

Окончание таблицы ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-14	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	IDT	ГОСТ ISO 10993-15—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов»
ISO 10993-16	IDT	ГОСТ ISO 10993-16—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ»
ISO 10993-17	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ»
ISO 10993-18	IDT	ГОСТ ISO 10993-18—2022 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов в рамках процесса менеджмента риска»
ISO/TS 10993-19	IDT	ГОСТ ISO/TS 10993-19—2024 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов»
ISO/TS 10993-20	IDT	ГОСТ ISO/TS 10993-20—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий»
ISO/TR 10993-22	IDT	ГОСТ ISO/TR 10993-22—2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам»
ISO 10993-23	IDT	ГОСТ ISO 10993-23—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 23. Исследования раздражающего действия»
ISO/TR 10993-33	IDT	ГОСТ ISO/TR 10993-33—2018 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 33. Руководство по испытаниям на генотоксичность. Дополнение к ISO 10993-3»

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий)

[2] ISO 12417-1, Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products — Part 1: General requirements (Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы. Сосудистые устройства, включающие лекарственные компоненты. Часть 1. Общие требования)

[3] ISO 13781, Implants for surgery — Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) — In vitro degradation testing (Имплантаты хирургические. Гомополимеры, сополимеры и смеси на основе полилактида. Испытание на разложение методом *in vitro*)

[4] ASTM F2902-16, Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants

[5] ASTM F3268, Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals

[6] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 4, Test No. 473: In Vitro Chromosomal Aberration test

[7] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test

[8] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test

[9] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test

[10] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay

[11] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation TesTS Using the Thymidine Kinase Gene

[12] Fischer J. et al., Improved cytotoxicity testing of magnesium materials, Materials Science and Engineering B 176 (2011) 1773—1777

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.020 IDT

Ключевые слова: рассасывание, абсорбировать, абсорбция, продукт деградации, разлагать

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *С.И. Фирсова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 04.09.2024. Подписано в печать 16.09.2024. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

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

gost.e-ecolog.ru