ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 11979-5— 2026

Имплантаты офтальмологические

ИНТРАОКУЛЯРНЫЕ ЛИНЗЫ

Часть 5

Биологическая совместимость

(ISO 11979-5:2020, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2026

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

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

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

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 марта 2026 г. № 245-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 11979-5:2020 «Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 5. Биологическая совместимость» (ISO 11979-5:2020 «Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Part 5: Biocompatibility», IDT).

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

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «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 (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2020
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2026

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

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Общие требования к оценке биосовместимости интраокулярных линз 2
5 Физико-химические испытания 3
5.1 Общие положения 3
5.2 Физическая/химическая характеристика 4
5.3 Метод исчерпывающей экстракции 4
5.4 Испытания на продукты выщелачивания 5
5.5 Гидролитическая стойкость 5
5.6 Фотостабильность 5
5.7 Исследование воздействия Nd-YAG лазера 6
5.8 Содержание нерастворимых неорганических веществ 6
6 Оценка биологического действия 7
6.1 Общие положения 7
6.2 Цитотоксичность 7
6.3 Сенсибилизирующее действие 7
6.4 Генотоксичность 7
6.5 Местное действие после имплантации 8
6.6 Имплантация внутрь глаза 8
Приложение А (обязательное) Испытание методом исчерпывающей экстракции 9
Приложение В (обязательное) Испытания на продукты выщелачивания 12
Приложение С (обязательное) Испытание на гидролитическую стойкость 14
Приложение D (обязательное) Испытание на фотостабильность 16
Приложение Е (обязательное) Исследование воздействия Nd-YAG лазера 18
Приложение F (обязательное) Дополнительные испытания на местное действие после имплантации 20
Приложение G (обязательное) Испытание имплантацией внутрь глаза 21
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным и межгосударственным стандартам 24
Библиография 26

Введение

Международная организация по стандартизации (ИСО) является Всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитеты — члены ИСО). Разработку международных стандартов, как правило, осуществляют технические комитеты ИСО. Каждый комитет — член ИСО заинтересован в деятельности, для которой создан технический комитет и которая имеет право быть представленной в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в работе ИСО. По вопросам стандартизации в области электротехники ИСО взаимодействует в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (МЭК).

Процедуры, примененные при разработке настоящего стандарта, а также процедуры, предназначенные для его дальнейшей поддержки, описаны в Директивах ИСО/МЭК, часть 1. В частности, следует отметить необходимость различных критериев утверждения для различных типов документов ИСО. Настоящий стандарт составлен в соответствии с редакционными правилами Директив ИСО/МЭК, часть 2 (см. gost.e-ecolog.ru).

Необходимо обратить внимание на возможность того, что некоторые элементы настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ИСО не несет ответственности за выявленные какие-либо или подобные патентные права. Подробная информация о любых патентных правах, выявленных при разработке настоящего стандарта, будет приведена во введении и/или в списке полученных патентных деклараций ИСО (см. gost.e-ecolog.ru).

Любая торговая марка, используемая в настоящем стандарте, является информацией, приведенной для удобства пользователей и не является рекламой.

Для объяснения значения определенных терминов и выражений ИСО, связанных с оценкой соответствия, а также информации о приверженности ИСО принципам ВТО в технических барьерах в торговле (ТВТ), приведен ресурс URL: gost.e-ecolog.ru .

Настоящий стандарт подготовлен подкомитетом ПК 7 «Офтальмологическая оптика и инструменты» Технического комитета ИСО/ТК 172 «Оптика и фотоника» при совместном сотрудничестве с Европейским комитетом по стандартизации (ЕКС), Техническим комитетом ЕКС/ТК 170 «Офтальмологическая оптика» в соответствии с Договором о техническом сотрудничестве между ИСО и ЕКС (Венское соглашение).

Третье издание международного стандарта отменяет и заменяет второе издание ИСО 11979-5:2006.

Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием международного стандарта:

- исправлены и добавлены ссылки по всему тексту стандарта;
- добавлены более конкретные рекомендации по риск-ориентированному подходу;
- добавлено требование использовать современные аналитические методы;
- обновлен список оборудования, где это применимо;
- в таблицах 1 и 2, ссылка на ISO/TR 22979, приведено разъяснение по исследуемым образцам, когда ИОЛ является модификацией исходной ИОЛ, и требование к плану биологической оценки, добавленное в раздел 4;
- новое представление и формулировка физико-химических методов исследования и их целей в таблице 3;
- в 5.2 добавлены требования к описанию физико-химических методов исследования и загрязняющим веществам;
- в 6.1 пересмотрен порядок испытаний для соответствия ИСО 10993 и добавлены подразделы для каждого испытания;
- в 6.1 уточнены соотношения материала и экстрагента в биологических испытаниях;
- в приложении A более подробно описаны принцип и процедура исчерпывающей экстракции;
- при гидролитической устойчивости продукты являются собственным контролем на предмет спектрального пропускания и диоптрической силы (приложение C);
- в приложении D удалено допустимое количество репрезентативных исследуемых образцов для испытания на фотостабильность, добавлено требование об измерении светосилы объектива и качества изображения;
- изменен статус приложения F со справочного на обязательное;
- в приложении F увеличена продолжительность подкожной или внутримышечной имплантации с 4 недель до 3 месяцев;
- в приложении G сокращена продолжительность имплантации внутрь глаза на кроликах с 6 до 3 месяцев.

Перечень всех стандартов серии ИСО 11979 приведен на официальном сайте ИСО.

Замечания и предложения к настоящему стандарту следует направлять в национальные органы по стандартизации пользователей. Перечень национальных органов по стандартизации приведен по адресу gost.e-ecolog.ru.

Настоящий стандарт следует общим принципам, изложенным в ИСО 10993-1. ИСО 10993-1 описывает принципы оценки биологического действия медицинских изделий, определения категорий, основанных на характере и продолжительности контакта с организмом и выбор подходящих видов исследований. В других частях серии стандартов ИСО 10993 установлены методы биологических исследований, определения остаточного содержания этиленоксида после стерилизации, а также методы исследования деградации и принципы приготовления проб.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Имплантаты офтальмологические

ИНТРАОКУЛЯРНЫЕ ЛИНЗЫ

Часть 5

Биологическая совместимость

Ophthalmic implants.
Intraocular lenses.
Part 5. Biocompatibility

Дата введения — 2026—12—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает специальные требования для оценки биологической совместимости (биосовместимости) материалов для интраокулярных линз (ИОЛ), включая способы обработки в процессе изготовления. Данные требования включают оценку физико-химических свойств, связанных с биосовместимостью. Настоящий стандарт содержит рекомендации по проведению испытания имплантацией внутрь глаза.

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 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска)

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

ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию)

ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Испытания на цитотоксичность in vitro)

ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации)

ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования на кожную сенсибилизацию)

Издание официальное

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

ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Оценка токсикологического риска компонентов медицинских изделий)

ISO 11979-1, Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Part 1: Vocabulary (Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 1. Словарь)

ISO 11979-2, Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Part 2: Optical properties and test methods (Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 2. Оптические свойства и методы испытаний)

ISO 11979-3, Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Part 3: Mechanical properties and test methods (Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 3. Механические свойства и методы испытания)

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

ISO 18369-4, Ophthalmic optics — Contact lenses — Part 4: Physicochemical properties of contact lens materials (Оптика офтальмологическая. Контактные линзы. Часть 4. Физико-химические свойства материалов контактных линз)

ISO/TS 21726, Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents (Оценка биологического действия медицинских изделий. Применение уровня предельно допустимого токсикологического воздействия для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий)

ISO/TR 22979, Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Guidance on assessment of the need for clinical investigation of intraocular lens design modifications (Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Руководство по оценке необходимости клинических исследований модификаций интраокулярных линз)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 11979-1.

ИСО и МЭК ведут терминологические базы данных для использования в стандартизации по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО: доступна на gost.e-ecolog.ru
- Электропедия МЭК: доступна на gost.e-ecolog.ru

4 Общие требования к оценке биосовместимости интраокулярных линз

Оценка биосовместимости исследуемого образца должна начинаться с предварительной оценки риска в соответствии с ИСО 14971. Виды испытаний для исследуемого образца и виды допустимых испытаний для репрезентативного образца приведены в таблицах 1, 2 и ИСО 11979-1. Как минимум, независимо от результата первоначальной оценки риска, исследования, описанные в разделе 5, должны быть проведены для характеристики физико-химических свойств интраокулярной линзы. Затем проводят оценку материала на предмет биологической безопасности согласно плану по оценке биологического действия в соответствии с принципами и требованиями ИСО 10993-1 и ИСО 10993-2, с учетом результатов физико-химических испытаний.

Дополнительно оценка риска должна включать оценку возможных изменений в материале, таких как кальцификация. Такая оценка риска должна учитывать историю клинического применения материала и результаты исследований долгосрочной стабильности материала в экспериментальных моделях на животных.

Исследование биосовместимости проводят в соответствии с ИСО 10993-1, ИСО 10993-2, ИСО 10993-3, ИСО 10993-5, ИСО 10993-6, ИСО 10993-10, ИСО 10993-12, ИСО 10993-17 и ISO/TS 21726, а также в соответствии с настоящим стандартом.

Существующая информация по материалу и вся информация, полученная в процессе испытаний, должна быть включена в общую оценку соотношения риска и пользы в соответствии с ИСО 14971. ИСО 10993-1 содержит руководство по проведению такой оценки.

Если ИОЛ является модификацией исходной ИОЛ, следует руководствоваться ISO/TR 22979.

Таблица 1 — Виды физико-химических испытаний для исследуемых образцов

Вид испытания	Исследуемый образец	
	Готовая стерильная ИОЛ	Репрезентативный образец[a]
Метод исчерпывающей экстракции	X	X
Испытание на продукты выщелачивания	X	X
Гидролитическая стойкость	X	X
Фотостабильность при ультрафиолетовом видимом (UV/Vis) облучении	X	
Стабильность при воздействии Nd-YAG лазера	X	
Содержание нерастворимых неорганических веществ	X	
[a] Образец, изготовленный и обработанный, включая запланированную стерилизацию, с использованием процедуры, эквивалентной применяемой для ИОЛ, имеющей такую же толщину в центре, как и готовое изделие (как правило, ИОЛ с оптической силой, равной 20,0 дптр).		

Таблица 2 — Виды биологических испытаний для исследуемых образцов

Вид испытания	Исследуемый образец	
	Готовая стерильная ИОЛ	Репрезентативный образец[a]
Цитотоксичность	X	X
Сенсибилизация	X	X
Генотоксичность	X	X
Местное действие после имплантации	X	X
Имплантация внутрь глаза	X[b]	
[a] Образец, изготовленный и обработанный, включая запланированную стерилизацию, с использованием процедуры, эквивалентной применяемой для ИОЛ, имеющей такую же толщину в центре, как и готовое изделие (как правило, ИОЛ с оптической силой, равной 20,0 дптр). [b] Из-за разницы в объемах между глазом человека и животного может потребоваться масштабирование ИОЛ в соответствии с анатомическими особенностями животного.		

5 Физико-химические испытания

5.1 Общие положения

Физико-химические испытания, перечисленные в таблице 3, должны быть проведены для определения физико-химических свойств ИОЛ и для облегчения анализа любого риска, связанного с химическими соединениями, которые могут образоваться в результате обработки, применения или старения (имитированного старения) исследуемого образца. Результаты испытаний, приведенные в таблице 3, должны быть использованы как исходные данные при оценке риска в соответствии с ИСО 14971.

Результаты физико-химических испытаний должны быть оценены на системное токсическое действие в соответствии с ИСО 10993-17 и ISO/TS 21726.

Таблица 3 — Физико-химические испытания и их цели

Виды испытаний	Цели
a) Метод исчерпывающей экстракции	Идентификация и количественное определение экстрагируемых веществ из ИОЛ, возможных остаточных веществ от синтеза и добавок или примесей при производстве и упаковке для использования при оценке риска
b) Испытание на продукты выщелачивания	Идентификация и количественное определение веществ, высвобождающихся из ИОЛ в моделируемых физиологических условиях для использования при определении риска при клиническом применении
c) Гидролитическая стойкость	Идентификация и количественное определение возможных продуктов деградации, вызванных гидролизом, для определения стабильности ИОЛ в водной среде и оценка риска потенциально вредного воздействия продуктов гидролитической деградации
d) Фотостабильность при UV/Vis облучении	Определение влияния UV/Vis излучения на оптические, механические и химические свойства ИОЛ и оценка риска потенциально вредного воздействия продуктов деградации в результате облучения
e) Стабильность при воздействии Nd-YAG лазера	Определение влияния воздействия Nd-YAG лазера на химические свойства ИОЛ, а также оценка риска потенциально вредного воздействия продуктов деградации, вызванных воздействием Nd-YAG лазера
f) Содержание нерастворимых неорганических веществ	Количественное определение нерастворимых неорганических веществ, которые могут образовываться при производственном процессе и упаковке, а также оценка риска, связанного с нерастворимыми неорганическими веществами

5.2 Физическая/химическая характеристика

Изготовитель должен предоставить описание каждого компонента в составе ИОЛ и его характеристику для упрощения интерпретации результатов физических и химических испытаний, включив в него следующие сведения (при наличии):

a) наименование — указать химическое название и регистрационный номер Химической реферативной службы (Chemical Abstracts Service, CAS);

b) структурную формулу — указать химическую структуру и молекулярную формулу;

c) если компонент получен из биологического материала, то вместе с источником его происхождения должен быть указан животный организм, от которого он получен.

Для готовых полимеров производитель должен предоставить следующую информацию (при наличии):

d) структурную формулу — указать химическую структуру и молекулярную формулу.

5.3 Метод исчерпывающей экстракции

Исследуемый материал должен быть протестирован на предмет экстрагируемых веществ при условиях исчерпывающей экстракции в соответствии с методом, приведенным в приложении А. Допускается применение альтернативных методов при условии, что они прошли валидацию и соответствуют современному уровню технологии.

Необходимо соблюдать следующее:

a) причины выбора каждого растворителя должны быть обоснованы и отражены документально;

b) исследуемый материал должен быть взвешен до и после экстракции с вычислением любого изменения массы;

c) среда экстракции должна быть количественно и качественно проанализирована в конце экстракции на предмет возможных экстрагируемых компонентов материала, таких как производственные контаминанты, остаточные мономеры, добавки и другие экстрагируемые компоненты.

Результаты должны быть проанализированы для оценки риска потенциально вредоносных эффектов экстрагируемых компонентов.

5.4 Испытания на продукты выщелачивания

Исследуемый материал должен быть испытан на наличие продуктов выщелачивания при имитации физиологических условий в соответствии с методом, приведенным в приложении B. Допускается использование альтернативных аналитических методов при условии, что они соответствуют современному уровню технологии в широком применении.

Необходимо соблюдать следующее:

a) причины выбора каждого растворителя должны быть обоснованы и отражены документально;

b) среда экстракции должна быть количественно и качественно проанализирована в конце экстракции на предмет возможных продуктов выщелачивания материала, таких как производственные контаминанты, остаточные мономеры, добавки и другие продукты выщелачивания.

Результаты должны быть проанализированы для оценки риска потенциально вредоносных эффектов продуктов выщелачивания.

5.5 Гидролитическая стойкость

Испытание на гидролитическую стабильность следует проводить в соответствии с методом, указанным в приложении C.

Необходимо соблюдать следующее:

a) исследование должно быть спланировано для оценки стабильности материала в водной среде при температуре (35 ± 2) °C на период не менее пяти лет или при повышенной температуре для имитации времени воздействия не менее пяти лет.

Примечание — Пять лет считаются достаточно длительным отрезком времени для обнаружения изменений, когда продукт не является гидролитически устойчивым и рассматривается как применимый, так как возможно только ограниченное ускорение исследования;

b) время имитированного воздействия определяется умножением фактического времени исследования на следующий коэффициент ускорения F:

$$F = 2{,}0^{(T_a - T_o)/10},$$

где T_a — повышенная температура;

T_o — 35 °C (температура внутри глаза);

c) среда воздействия должна быть качественно и количественно проанализирована на предмет любых химических веществ в конце периода воздействия;

d) исследуемый материал должен быть исследован световой микроскопией при 10× увеличении или выше и сканирующей электронной микроскопией (SEM) при 500× увеличении или выше до и после исследования. Исследуемый материал должен быть сопоставлен с необработанным материалом, и поверхность не должна существенно отличаться (например, пузырей, дендритов, разломов и трещин);

e) спектры коэффициента пропускания исследуемого материала в UV/Vis областях спектра должны быть отражены документально до и после испытания. Путем сравнения спектров необходимо убедиться, что в спектральном пропускании отсутствуют существенные изменения;

f) оптическая сила линзы должна быть определена до и после испытания, если используют готовые ИОЛ. При использовании репрезентативного материала необходимо определить рефракционный индекс. Среднее абсолютное изменение оптической силы не должно превышать 0,25 дптр для линзы 20 дптр или соответствующее изменение рефракционного индекса при имитированном времени воздействия не менее пяти лет.

Результаты должны быть проанализированы для оценки риска потенциально вредных эффектов нестабильности материала в водной среде.

5.6 Фотостабильность

Исследование фотостабильности проводят в соответствии с методом, установленным в приложении D.

Необходимо соблюдать следующее:

a) во внешнем виде облученного исследуемого материала не должно быть таких изменений, как объемные или поверхностные дефекты, по сравнению с необлученным исследуемым материалом;

b) не должно быть обнаружено никаких значительных изменений между UV/Vis спектрами, диоптрической силой и качеством изображения исследуемого материала, подвергаемого УФ-излучению и контрольного образца материала без облучения;

c) среда экстракции должна быть количественно и качественно проанализирована в конце экстракции на предмет возможных экстрагируемых компонентов материала в сравнении со средой экстракции из необлученных контрольных образцов;

d) кроме того, при тестировании переднекамерной ИОЛ, необходимо проверить, что не произошло никаких значительных изменений механических свойств облученного исследуемого материала по сравнению с необлученным исследуемым материалом.

Результаты должны быть проанализированы для оценки риска потенциально вредных эффектов нестабильности материала в результате воздействия UV/Vis облучения.

Примечание 1 — Петли имплантированных переднекамерных ИОЛ подвергаются воздействию излучения, чем обосновывается требование механического тестирования после облучения.

Примечание 2 — Следующие параметры считаются значимыми при воздействии УФ-излучения на ИОЛ *in situ*:

a) интенсивность УФ-А излучения *in vivo* в диапазоне от 300 до 400 нм при ИОЛ в условиях диффузного света I_1: 0,3 мВт/см^2.

Общепринятое на международном уровне значение полной интенсивности солнечного света составляет в среднем 1 кВт/м^2 = 100 мВт/см^2 в солнечных областях вблизи Тропика Рака. Доля ближних ультрафиолетовых длин волн в диапазоне от 300 до 400 нм составляет примерно 6,5 % от общей интенсивности, т. е., приблизительно 6,5 мВт/см^2. ИОЛ подвергаются воздействию солнечного света, который проникает за роговицу и водянистую влагу. В пределах спектра солнечного света, часть ближнего УФ-излучения, которая не поглощается роговицей и внутриглазной жидкостью, и которая потенциально может повредить ИОЛ путем фотохимического распада, составляет примерно 40 % — 50 % от общего УФ-А излучения. Предполагая, что роговица и внутриглазная жидкость абсорбируют 50 % УФ-А, ИОЛ подвергается облучению в 3,25 мВт/см^2 в диапазоне от 300 до 400 нм при полной интенсивности солнечного света. Интенсивность диффузного отраженного света оценивается как одна десятая вышеприведенного значения. Таким образом, облучение ИОЛ *in vivo* составляет примерно 0,3 мВт/см^2;

b) ежедневное время воздействия солнечного света t — 3 ч;

c) время воздействия *in vivo* T_1 — 20 лет;

d) фактор интенсивности n — 1 (т. е., максимальная интенсивность с учетом солнечных регионов).

Период исследования *in vitro* T_2, день, вычисляют по формуле (см. [1])

$$T_2 = 365 \cdot T_1 \left[\left(\frac{I_2}{I_1} \right)^n \cdot \left(\frac{24}{t} \right) \right]^{-1},$$

где I_2 — интенсивность *in vitro* источника излучения в диапазоне от 300 до 400 нм

Пример — Если I_2 = 10 мВт/см^2, то T_2 = 27,4 дня.

5.7 Исследование воздействия Nd-YAG лазера

Эффект воздействия Nd-YAG лазера должен оцениваться в соответствии с приложением E.

Экстракт должен быть качественно и количественно проанализирован на предмет любых химических веществ после воздействия лазера.

Примечание — Воздействие Nd-YAG лазером может привести к более высокой концентрации высвобождаемых химических веществ при лазерной обработке, что может вызвать местные неблагоприятные эффекты.

Результаты анализируют для оценки риска потенциально вредных последствий, связанных с нестабильностью материала при воздействии Nd-YAG лазера.

Дополнительно экстракт исследуют на цитотоксичность в соответствии с ИСО 10993-5 или выбирают метод прямого контакта для обнаружения цитотоксичных веществ после воздействия лазера.

5.8 Содержание нерастворимых неорганических веществ

В конце производственного процесса должно быть исследовано наличие остаточных нерастворимых неорганических веществ на линзе (например, материалов для изготовления, технологических добавок и т. д.). Состав ИОЛ должен быть оценен по всем обнаруженным нерастворимым неорганическим веществам с определением уровней остаточных продуктов производственного процесса. Применяемые методы испытания должны быть идентифицированы, валидированы и обоснованы. Необхо-

димо рассмотреть методы с пределом чувствительности в 10 мкг/г при условии полного растворения материала ИОЛ.

Результаты должны быть проанализированы для оценки риска потенциально возможных опасных эффектов из-за наличия остаточных нерастворимых неорганических веществ на поверхности и в объеме линзы.

6 Оценка биологического действия

6.1 Общие положения

Оценку биологической безопасности проводят в соответствии с принципами и требованиями ИСО 10993-1, с учетом результатов физико-химических испытаний.

Как минимум, должны быть рассмотрены следующие биологические конечные точки:

- цитотоксичность (влияние на рост и повреждения клеток);
- потенциал к сенсибилизации;
- генотоксичность;
- местное действие после имплантации;
- имплантация внутрь глаза.

Следует применять соответствующие части серии стандартов ИСО 10993. Дополнения к данным частям описаны в 6.2—6.6. Подготовку образцов следует проводиться в соответствии с ИСО 10993-12 с использованием отношения площади поверхности к объему экстрагента для определения коэффициента извлечения и с учетом дополнительных требований.

После сбора всех биологически значимых данных, необходимо провести интерпретацию данных биологической оценки и общую оценку биологического риска в соответствии с ИСО 10993-1.

6.2 Цитотоксичность

Испытание на цитотоксичность экстракта или методом прямого контакта следует проводить в соответствии с ИСО 10993-5.

6.3 Сенсибилизирующее действие

Испытания на сенсибилизирующее действие следует проводить в соответствии с ИСО 10993-10 со следующими дополнениями:

- допускается применять метод максимизации. При наличии достаточных оснований допускается применять метод местной пробы на лимфатическом узле мыши (LLNA);
- исследуемый образец должен быть экстрагирован двумя разными экстрагентами, один из которых — физиологический раствор, а другой является липофильным или диполярным раствором. Липофильный или диполярный раствор не должен растворять или разрушать исследуемый образец. Раствор также не должен быть известным раздражителем, адъювантом или сенсибилизатором.

6.4 Генотоксичность

Испытания на генотоксичность следует проводить в соответствии с ИСО 10993-3 со следующим дополнением:

- необходимо провести две отдельные экстракции материала, одну с физиологическим раствором, другую с липофильным или диполярным раствором. Липофильный или диполярный раствор не должен растворять материал или вызывать его деградацию.

Экстракцию проводят при взбалтывании при температуре (37 ± 2) °С в течение (72 ± 2) ч. Если требуется дополнительное разбавление для применения экстракта в испытании на генотоксичность, то фактор разбавления должен быть в пределах избранной пропорции экстракции.

Примечание — В соответствии с ИСО 10993-3 исследование генотоксичности следует проводить с применением набора испытаний, так как один вид испытаний на генотоксичность не способен описать все риски генотоксичности.

6.5 Местное действие после имплантации

Испытание на местное действие после имплантации следует проводить в соответствии с ИСО 10993-6 и дополнять в соответствии с требованиями приложения F.

6.6 Имплантация внутрь глаза

Испытание имплантацией внутрь глаза следует проводить, если производитель не имеет документированных доказательств безопасности материала во внутриглазной среде. Испытание следует проводить в соответствии с общими принципами, приведенными в ИСО 10993-6, дополненными, как описано в приложении G настоящего стандарта. Когда данное испытание считается ненужным, оценка риска должна обеспечить разумную гарантию, что риски, возникающие при новом использовании материала, считаются приемлемыми на основе информации о предшествующем клиническом применении и другой соответствующей литературе.

Приложение А
(обязательное)

Испытание методом исчерпывающей экстракции

А.1 Цель

Целью данного исследования являются обнаружение, идентификация и количественное измерение экстрагируемых добавок и других экстрагируемых веществ из ИОЛ в условиях исчерпывающей экстракции.

А.2 Общие положения

Выбирают аналитические методы, которые соответствуют современному уровню техники и являются широко используемыми и обладают достаточной чувствительностью для обнаружения значимых концентраций.

А.3 Принцип

В методе экстракции, описанном в настоящем приложении, используют аппарат Сокслета. Настоящее приложение также описывает особые меры предосторожности, необходимые при обращении с ИОЛ, и содержит рекомендации по выбору растворителей, которые могут быть использованы. При выборе растворителя учитывают способность материала к набуханию в нем для обеспечения экстракции без разрушения полимерной структуры или растворения материала, а также растворимость потенциальных остаточных мономеров в растворителе для получения полной экстракции. В зависимости от материала для экстракции используют воду или подходящий органический растворитель. Экстракция некоторых материалов, таких как гидрофильные ИОЛ, может потребовать как водную, так и экстракцию с органическим растворителем для обеспечения экстракции как гидрофильных (соли), так и гидрофобных компонентов (мономеров, УФ-поглотителей и т. д.).

Химические вещества, экстрагированные из материала ИОЛ, должны быть исследованы соответствующими хроматографическими и спектрофотометрическими методами и/или методами «мокрой» химии для определения остаточных мономеров, сшивающих агентов, катализаторов, использованных в процессе производства, загрязнений, продуктов деградации и т. д.

Исчерпывающая экстракция определена в ИСО 10993-12 как «экстракция, проводимая, пока количество экстрагируемого материала в последующей экстракции составляет менее чем 10 % от обнаруженного в изначальной экстракции путем гравиметрического анализа». Концепция исчерпывающей экстракции определена в ИСО 10993-12:2012, приложение D. Исчерпывающая экстракция устанавливает абсолютное значение максимального количества экстрагируемых веществ, которые могут быть удалены (экстрагированы) из медицинского изделия или материала и, таким образом, определяет верхнюю границу количества выщелачиваемых веществ, которые могут быть потенциально выделены изделием или материалам в течение клинического применения/жизненного цикла.

Как отмечено в ИСО 10993-12:2012, приложение D, исчерпывающая экстракция включает последовательную экстракцию исследуемого объекта в соответствующих условиях экстракции с соответствующим экстрагентом и достигается, когда уровень экстрагируемого вещества или веществ путем гравиметрического (или иного) анализа в отдельном этапе экстракции составляет менее чем 10 % от уровня экстрагируемого вещества или веществ в изначальном экстракте. Достижение требуемого 10 %-ного уровня для каждого отдельного экстрагируемого вещества может быть сложной аналитической и практической задачей [например, когда 10 %-ный уровень ниже предела количественного обнаружения (LOQ) метода]. Может возникнуть необходимость установления 10 %-ного уровня экстракции альтернативными способами [например, общей площадью пика, общим содержанием органического углерода (TOC), нелетучим осадком]. Такие альтернативные методы должны быть обоснованы.

Метод, описанный ниже, допускается применять, когда растворитель вызывает разбухание материала, достаточное для обеспечения полной экстракции.

А.4 Исследуемый образец

Используют готовые стерильные ИОЛ или репрезентативные образцы материала массой не менее чем 200 мг на объем экстрагента.

А.5 Контрольный образец

Контроль экстрагента, прошедший процедуры, описанные в А.8.1, используют в качестве контроля для сравнения с экстрактом.

А.6 Реагенты

А.6.1 Дистиллированная или деионизированная вода.

А.6.2 Органический растворитель аналитического класса или чище.

А.6.3 Каменные или противоударные гранулы.

А.6.4 Активный влагопоглотитель.

А.7 Оборудование

Следующий перечень оборудования является рекомендательным. Возможно использовать другое подходящее оборудование.

А.7.1 Экстрактор Сокслета, включая конденсатор, круглодонную колбу и колбонагреватель со стеклянными компонентами стандартной лабораторной посуды из боросиликатного стекла.

А.7.2 Экстракционная гильза, сделанная из перфорированной нержавеющей стали, стеклокерамического стекла, бумаги или аналогичного материала, оснащенная пробкой из стекловаты или другого подходящего материала.

А.7.3 Аппарат для сушки, вакуумная печь или другая подходящая сушильная установка.

А.7.4 Лабораторные весы с точностью до 0,1 мг или выше.

А.7.5 Жидкостный хроматограф высокого давления.

А.7.6 Газовый хроматограф.

А.7.7 Газовый хромато-масс-спектрометр.

А.7.8 Ротационный испаритель.

А.7.9 Эксикатор с влагопоглотителем.

А.8 Процедура исследования

А.8.1 Обработка

ВНИМАНИЕ — При применении летучего или горючего раствора/растворителя оборудование должно быть помещено под вытяжку.

Высушивают ИОЛ до постоянной массы предпочтительно при вакууме при температуре (60 ± 5) °С. Дают ИОЛ остыть в сушильном шкафу до комнатной температуры под вакуумом. Переносят ИОЛ из сушильного шкафа в эксикатор с влагопоглотителем. Взвешивают сухие ИОЛ с точностью до 0,1 мг.

Проводят исчерпывающую экстракцию исследуемых образцов следующим образом.

a) Помещают ИОЛ в экстракционную гильзу. Помещают негашеную известь в колбу, если необходимо, и частично наполняют колбу (примерно до 70 % ее вместимости) известным количеством подходящего раствора/растворителя. Помещают экстракционную вставку в аппарат Сокслета и объединяют колбу, экстрактор Сокслета и конденсатор. Помещают колбу в колбонагреватель.

b) Устанавливают скорость экстракции примерно на четыре — шесть промываний гильзы в час и экстрагируют ИОЛ не менее 4 ч. Для экстрактора экстракции может понадобиться инсуляция путем обматывания фольгой для достижения желаемой скорости экстракции при использовании отдельных растворов/растворителей, таких как вода.

c) Удаляют экстракт из аппарата Сокслета и приводят в равновесие при комнатной температуре. Переносят достаточно большую аликвоту экстракта в заранее взвешенный контейнер и выпаривают экстракт. Взвешивают контейнер до постоянной массы. Вычисляют нелетучий осадок для первого шага/этапа экстракции.

Если существуют надежные данные (например, данные внутренних экспериментов, публикации и т. д.), что применяемый метод экстракции способен экстрагировать более чем 90 % общего количества экстрагируемых веществ из материала ИОЛ после первого шага экстракции, дальнейшие шаги, описанные в d) и e), не проводят.

d) Для последующих экстракций добавляют подходящий раствор/растворитель к тому же объему, который использован для первой экстракции [см. шаг a)] в пробирке. Повторяют шаги b) и c).

e) Как только нелетучий осадок конкретного шага экстракции превышает уровень 10 % изначального нелетучего осадка [шаг c)], проводят следующий шаг экстракции, как описано в шаге d).

Вместо определения нелетучего остатка в качестве основы для оценки достижения полной экстракции также допустимо использовать аналитические методы.

А.8.2 Анализ исследуемого образца

Удаляют ИОЛ или репрезентативный исследуемый материал из экстракционной вставки. Сушат ИОЛ до постоянной массы, как описано в А.8.1. Определяют общую массу ИОЛ после экстракции и вычисляют изменение массы после экстракции.

В случае если ИОЛ продаются в гидратированном состоянии, следует скорректировать содержание соли в гидратирующей среде, добавив массу соли в гидратирующем растворе к извлеченному материалу.

Как правило, гидрофильные линзы увлажняют и поставляют в растворе, содержащем неорганические соли. Для точного определения эффекта влияния содержания соли на результат расчета содержание воды в линзах должно быть известно или измерено в соответствии с ИСО 18369-4. В качестве альтернативы перед испытанием линзы могут быть уравновешены по крайней мере двумя сменами воды в течение 24 ч при комнатной температуре.

А.8.3 Анализ экстрактов

Объединяют экстракты, оставшиеся после отдельных шагов экстракции [см. А.8.1, шаг c)]. Концентрируют экстракт до примерно 10 мл, используя ротационный испаритель или равноценное устройство. Для веществ с ожидаемой низкой точкой кипения (до температуры незадолго до температуры кипения среды экстракции) необходимо

предпринять меры во избежание испарения данных веществ во время стадии предварительного концентрирования. Это рассматривают, если аналитические пределы обнаружения достаточны для анализа экстрактов без предварительного концентрирования. Проводят количественные и качественные анализы на предмет экстрагируемых веществ, таких как УФ-поглотители, добавки, продукты деградации и другие примеси, вызванные производственным процессом, путем HPLC, GC, GC/MS или другими подходящими методами.

Проводят соответствующие качественные и количественные анализы на контрольных растворах/растворителях, прошедших те же процедуры экстракции.

Сравнивают результаты качественных и количественных анализов экстрактов из исследуемого образца с результатами анализа контроля экстрагента.

А.9 Отчет об испытаниях

Отчет об испытаниях должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) экстрагент;
d) результаты испытания, включая результаты отдельных определений и их методы, где это применимо.

Примечание — Если используются внутренние экспериментальные данные, публикации и т. д. для демонстрации того, что метод экстракции способен экстрагировать более 90 % общего количества экстрагируемых веществ из материала ИОЛ после первого шага экстракции, в отчете должна быть указана ссылка на этот источник;

e) любые отклонения от указанной процедуры;
f) любые особенности (аномалии) наблюдаемые во время испытания;
g) дату экстракции и даты последующих анализов.

Приложение В
(обязательное)

Испытания на продукты выщелачивания

В.1 Цель

Целью данного исследования является обнаружение, идентификация и количественное определение вымываемых добавок из ИОЛ в модельных средах.

В.2 Общие положения

Выбирают аналитические методы, которые соответствуют современному уровню знаний и достаточно чувствительные для обнаружения значимых концентраций.

В.3 Исследуемый образец

Используют готовые стерильные ИОЛ массой примерно 4 г или репрезентативный образец материала массой примерно 4 г.

В.4 Контрольный образец

Контроль экстрагента, прошедший процедуры, описанные в В.6.1, используют для сравнения с экстрактами из исследуемого образца.

Пять необработанных исследуемых образцов используют в качестве отрицательного контроля для исследования спектров пропускания в В.6.3.

В.5 Оборудование и материалы

Следующий перечень является рекомендательным. Допускается использовать другое подходящее оборудование.

В.5.1 Стеклянные пробирки гидролитического класса I в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.) и Фармакопеей США (USP).

В.5.2 Лабораторная посуда.

В.5.3 Шприцы.

В.5.4 Лабораторные весы.

В.5.5 Шейкер.

В.5.6 Термостат.

В.5.7 Центрифуга.

В.5.8 Жидкостный хроматограф (HPLC) высокого давления.

В.5.9 Газовый хроматограф/масс-спектроскоп (GC/MS).

В.5.10 Спектрофотометр в UV/Vis областях спектра.

В.6 Процедура испытания

В.6.1 Экстракция

Выбирают две разные среды экстракции, одну водную и одну липофильную, подобранные в соответствии с исследуемым образцом.

Разделяют исследуемый образец на две равные части для инкубации в двух средах экстракции. Определяют массу каждой части.

Помещают исследуемый образец в стеклянные пробирки, содержащие достаточный объем экстрагента для достижения пропорции 10 г исследуемого образца на 100 мл экстрактанта. Используют не менее двух пробирок для каждого вида экстрактанта. Взбалтывают, чтобы все поверхности исследуемого образца были доступны для экстракции в течение всего периода экстракции.

Экстрагируют исследуемый образец при температуре (35 ± 2) °С в течение (72 ± 1) ч.

В.6.2 Анализ экстрактов

Удаляют пробирки из термостата и приводят их в равновесие при комнатной температуре. Удаляют исследуемый материал из пробирок и осматривают их, как описано в В.6.3. Проводят качественные и количественные анализы на предмет вымываемых веществ, таких как УФ-поглотители, добавки и продукты деградации посредством HPLC, GC/MS и/или UV/Vis спектрофотометрии по применимости. Анализируют экстракт в каждой пробирке отдельно.

Проводят соответствующие качественные и количественные анализы на контроле экстрагента, подвергнутого той же обработке.

Сравнивают результаты качественных и количественных анализов экстрактов исследуемого образца с результатами контроля экстрагента.

B.6.3 Анализ исследуемого образца

Берут произвольно пять исследуемых образцов из каждого условия экстракции и определяют их спектр пропускания, как описано в ИСО 11979-2. Сравнивают спектры пропускания обработанного исследуемого образца со спектрами необработанного образца и фиксируют любые изменения.

B.7 Отчет об испытании

Отчет должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) экстрагент;
d) результаты испытания, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;
e) любые отклонения от обозначенной процедуры;
f) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время испытания;
g) дату экстракции и даты последующих анализов.

Приложение С
(обязательное)

Испытание на гидролитическую стойкость

С.1 Цель

Целью данного испытания является определение стабильности ИОЛ в водной среде путем обнаружения, идентификации и количественного определения возможных продуктов гидролитической деградации, а также изменения внешнего вида, оптических свойств и хроматографических характеристик.

С.2 Общие положения

Выбирают аналитические методы, отражающие современный уровень технологии в общем применении и достаточно чувствительные для обнаружения значимых концентраций.

С.3 Исследуемый образец

Используют готовые стерильные ИОЛ или репрезентативные образцы материала. Необходимы как минимум 20 исследуемых образцов для каждой комбинации температуры и длительности.

С.4 Контрольный образец

Контроль экстрагента, прошедший процедуры, описанные в С.6.2, используют в качестве контроля для сравнения с экстрагентом, используемым в исследовании.

Обработанный исследуемый образец служит контролем для определения спектрального пропускания, показателя преломления или диоптрийной силы.

Пять необработанных исследуемых образцов используют в качестве отрицательного контроля для сравнения результатов микроскопического исследования, описанного в С.6.4.

С.5 Оборудование и материалы

Следующий перечень является рекомендательным. Допускается использовать другое подходящее оборудование.

С.5.1 Водный раствор, применяемый как экстрагент.

С.5.2 Стеклянные пробирки гидролитического класса I в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.) и Фармакопеей США (USP).

С.5.3 Лабораторная посуда.

С.5.4 Шприцы.

С.5.5 Лабораторные весы.

С.5.6 Шейкер

С.5.7 Термостат.

С.5.8 Центрифуга.

С.5.9 Жидкостный хроматограф высокого давления (HPLC).

С.5.10 Газовый хромато-масс-спектрометр (GC/MS).

С.5.11 Спектрофотометр UV/Vis областей спектра.

С.5.12 Оптический микроскоп.

С.5.13 Сканирующий электронный микроскоп (SEM).

С.6 Процедура испытания

С.6.1 Испытание перед обработкой

Следует взять произвольно пять ИОЛ из исследуемых образцов и убедиться, что они могут быть индивидуально идентифицированы после обработки. Определяют их спектральное пропускание и диоптрическую силу, как описано в ИСО 11979-2. Если для испытания используется репрезентативный образец материала, определяют рефракционный индекс вместо диоптрической силы пяти образцов, используя валидированный метод.

С.6.2 Обработка

Помещают исследуемый образец в стеклянные пробирки, содержащие достаточный объем подходящего водного экстрагента для достижения пропорции 10 г исследуемого образца на 100 мл экстрагента и затем инкубируют при температуре, подходящей для исследуемого образца. Готовят как минимум две пробирки для каждой комбинации температуры и длительности. Взбалтывают, чтобы все поверхности исследуемого образца были доступны для экстрагента в течение всего периода экстракции.

С.6.3 Анализ водного экстрагента после термостатирования

Удаляют пробирки из термостата и дают им прийти в равновесие при комнатной температуре. Удаляют исследуемый образец из экстракта и осматривают его, как обозначено в С.6.4. Проводят качественные и количе-

ственные анализы экстракта путем HPLC, GC/MS и/или UV/Vis спектрофотометрии по применимости в соответствии с планом испытания. Экстракт из каждой пробирки должен быть проанализирован отдельно.

Проводят соответствующие качественные и количественные анализы на контролях экстрагентов, подвергнутых тем же процедурам инкубации.

Сравнивают результаты количественного и качественного анализов экстрагента, используемого в испытании, с результатами контроля экстрагента.

Примечание 1 — Может потребоваться дополнительный анализ для оценки влияния температуры, если экстракцию проводят при повышенной температуре.

Примечание 2 — Анализ тенденций изменения и/или сравнение с результатами испытания на продукты выщелачивания, проведенного согласно приложению В, допускается использовать для упрощения интерпретации результатов испытания на гидролитическую стойкость.

С.6.4 Анализ исследуемого образца

После термостатирования промывают исследуемый образец и оставляют сушиться.

Берут пять исследуемых образцов, идентифицированных в С.6.1 и производят следующее:

a) Осматривают и фотографируют исследуемый образец и необработанный образец под световым микроскопом при увеличении $10^{\times}$ или выше и затем посредством SEM при увеличении $500^{\times}$ или выше. При необходимости дегидратируют исследуемый образец до микроскопического исследования для сравнения с необработанным образцом.

Сравнивают наблюдения и фотографии исследуемого образца и необработанного образца для обнаружения каких-либо изменений внешнего вида, например пузырей, дендритов, разломов и трещин.

b) Определяют их спектральное пропускание, как описано в ИСО 11979-2. Для индивидуальных образцов сравнивают спектры пропускания обработанного образца с результатами до обработки и фиксируют любые изменения.

c) Определяют их диоптрийную силу, как описано в ИСО 11979-2. Если для испытания используют репрезентативный образец материала, то определяют рефракционный индекс пяти образцов, применяя валидированный метод. Для индивидуальных образцов сравнивают диоптрийную силу или рефракционный индекс обработанного образца с результатами до обработки и фиксируют любые изменения.

Примечание — Может потребоваться дополнительный анализ для оценки влияния температуры, если экстракцию проводят при повышенной температуре.

С.7 Отчет об испытании

Отчет должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) температуру и длительность гидролиза;
d) водный экстрагент;
e) результаты испытания, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;
f) любые отклонения от обозначенной процедуры;
g) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время испытания;
h) дату воздействия среды для гидролиза и даты последующих анализов.

Приложение D
(обязательное)

Испытание на фотостабильность

D.1 Цель

Целью данного испытания является определение фотостабильности ИОЛ, облученных в диапазоне волн от 300 до 400 нм.

D.2 Общие положения

Выбирают аналитические методы, которые соответствуют современному уровню техники и являются широко используемыми и обладают достаточной чувствительностью для обнаружения значимых концентраций.

D.3 Исследуемый образец

10 готовых ИОЛ.

D.4 Контрольный образец

Контроль экстрагента, прошедший процедуры, описанные в D.7, используют в качестве контроля для сравнения с экстрактом из исследуемого образца.

10 готовых ИОЛ, которые не будут подвергнуты воздействию ультрафиолетового излучения.

D.5 Реагенты

D.5.1 Стерильный физиологический раствор, используемый в качестве среды воздействия.

D.6 Оборудование

D.6.1 Кювета вместимостью 5 мл, прозрачная для диапазона длин волн от 300 до 800 нм, химически инертная и стабильная [т. е. стекло гидролитического класса I в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.) и Фармакопеей США (USP)].

D.6.2 Ксеноновая дуговая лампа, оснащенная фильтром, способным отсекать свет с длиной волны менее чем 300 нм.

D.7 Процедура испытания

D.7.1 Облучение

Погружают исследуемый образец в кювету, содержащую 2 мл физиологического раствора. Облучают светом ксеноновой дуговой лампы в течение требуемого интервала времени, обеспечив при этом поддержание температуры исследуемого образца на уровне (35 ± 2) °С.

Интенсивность источника облучения может быть выбрана индивидуально, но не должна превышать 30 мВт/см^2 и не должна вызывать чрезмерно быструю фотодеградацию (светоиндуцированную деградацию) образца.

Примечание — При расчете интенсивности ультрафиолетового излучения используется только интенсивность ксеноновой дуговой лампы с длиной волны от 300 до 400 нм.

Следует предотвратить микробную контаминацию во избежание роста микроорганизмов в кювете в течение периода облучения.

Проводят ту же процедуру на контрольном образце, обеспечив условия, чтобы образец не подвергался световому воздействию.

D.7.2 Оценка после облучения

По окончании облучения раствор из кюветы с облученными ИОЛ количественно и качественно анализируют на предмет каких-либо мигрировавших компонентов и сравнивают с экстрактом из необлученных контролей. Выбирают аналитические методы, которые соответствуют современному уровню техники и широко используются.

Определяют спектры UV/Vis, как описано в ИСО 11979-2, на пяти облученных и пяти необлученных образцах. Сравнивают спектры на предмет различий и фиксируют любые изменения из-за воздействия ультрафиолета. Измеряют диоптрийную силу и качество изображения.

Для переднекамерных линз определяют соответствующие механические свойства после воздействия ультрафиолетового излучения как минимум на пяти линзах в соответствии с ИСО 11979-3. Сравнивают полученные результаты с результатами необлученных ИОЛ, чтобы убедиться в отсутствии существенного ухудшения.

Осматривают и фотографируют исследуемый образец и необработанный образец под световым микроскопом при увеличении 10$^{\times}$ или выше. При необходимости дегидратируют исследуемый образец до микроскопического исследования для сравнения с необработанным образцом. Сравнивают наблюдения и фотографии иссле-

дуемого образца и необработанного образца для обнаружения каких-либо изменений внешнего вида, например, пузырей, дендритов, разломов и трещин.

D.8 Отчет об испытании

Отчет должен включать следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) интенсивность света при воздействии;
d) длительность световой экспозиции;
e) среду воздействия;
f) результаты испытания, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;
g) любые отклонения от обозначенной процедуры;
h) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время испытания;
i) дату световой экспозиции и даты последующих анализов.

Приложение Е
(обязательное)

Исследование воздействия Nd-YAG лазера

Е.1 Цель

Целью данного исследования является определение химического воздействия Nd-YAG лазера на исследуемый образец для доказательства того, что лечение Nd-YAG лазером, обычно проводимое пациентам с имплантированными ИОЛ, не вызывает образования и/или выделение токсичных веществ.

Е.2 Общие положения

Выбирают аналитические методы, которые соответствуют современному уровню знаний и достаточно чувствительные для обнаружения значимых концентраций.

Е.3 Исследуемый образец

Пять готовых стерильных ИОЛ.

Е.4 Контрольный образец

Стерильные экстрагенты используют в качестве контроля для сравнения с экстрактами, полученными в испытании.

Е.5 Реагенты

Е.5.1 Стерильный физиологический раствор, используемый в качестве среды воздействия.

Е.6 Оборудование

Е.6.1 Оптическая кювета вместимостью 2 мл.

Примечание — Как и после испытания на цитотоксичность после воздействия лазером все примененные растворы, кюветы и другое оборудование должны быть простерилизованы. Обработка должна проводиться в асептических условиях, чтобы предотвратить микробное загрязнение экстракта. Стерилизующая фильтрация полученного экстракта не рекомендуется, так как данная процедура может удалить токсичные вещества из экстракта.

Е.6.2 Nd-YAG лазер; применим Nd-YAG лазер, установленный на микроскопе с щелевой лампой, как при клиническом применении для лазерной капсулотомии.

Е.6.3 Жидкостный хроматограф высокого давления (HPLC).

Е.6.4 Газовый хромато-масс-спектрометр (GC/MS).

Е.6.5 Спектрофотометр UV/Vis областей спектра.

Е.6.6 Надлежащие условия для испытания на цитотоксичность в соответствии с ИСО 10993-5.

Е.7 Процедура испытания

Е.7.1 Обработка

Погружают ИОЛ в оптическую кювету, содержащую 2 мл физиологического раствора, и подвергают 50 одиночным импульсам Nd-YAG лазера, установленного на энергетическом уровне в 5 МДж. Следует сфокусировать лазер на задней поверхности ИОЛ. Для каждого импульса рефокусируют лазер и распределяют точки равномерно по центральной оптической зоне ИОЛ диаметром 3 мм. Удаляют ИОЛ из кюветы и собирают среду воздействия для анализа. Повторяют процедуру для остальных ИОЛ.

Е.7.2 Оценка после обработки

Объединяют среду воздействия для ИОЛ для химического анализа и испытания на цитотоксичность.

Анализируют среду воздействия на предмет мигрировавших компонентов. Проводят качественный и количественный анализы для мигрировавших веществ, таких как мономеры, УФ-поглотители, добавки и продукты деградации посредством HPLC, GC/MS и/или UV/Vis спектрофотометрии по применимости. Проводят соответствующие качественные и количественные анализы на контроле среды воздействия, подвергнутых той же обработке.

Исследуют среду воздействия и контроль среды воздействия на предмет цитотоксичности, используя экстракт или метод прямого контакта после обработки Nd-YAG лазером в соответствии с ИСО 10993-5.

Е.8 Отчет об испытании

Отчет должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) энергетический уровень лазера, примененный при обработке;
d) наименование среды обработки;

e) результаты испытания, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;
f) любые отклонения от обозначенной процедуры;
g) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время исследования;
h) дату воздействия лазером и даты последующих анализов.

Приложение F
(обязательное)

Дополнительные испытания на местное действие после имплантации

F.1 Дополнительные условия для испытания в соответствии с ИСО 10993-6

F.1.1 Испытание на местное действия материала для ИОЛ после имплантации проводят в соответствии с ИСО 10993-6, дополненным условиями, приведенными в F.1.2—F.1.6.

F.1.2 Исследуемый образец имплантируют подкожно или внутримышечно.

F.1.3 Исследуемый образец является либо готовой ИОЛ с толщиной в центре от 0,8—1,0 мм, либо пластинами репрезентативного образца надлежащего размера для проведения оценки после забора.

F.1.4 Контрольным образцом для испытания в F.1.6 является ИОЛ или материал ИОЛ, доступный в широкой продаже, с историей клинического применения не менее пяти лет, когда это возможно, и не сопровождался значительными побочными эффектами, связанными с материалом, который был имплантирован в соответствии с F.1.5.

F.1.5 Период имплантации длиться три месяца.

F.1.6 Материал ИОЛ забирают в конце периода имплантации и качественно оценивают на предмет изменений материала и целостности. Он оценивается световой микроскопией при надлежащем освещении на предмет замутненности и аномалий поверхности. Образцы оцениваются посредством SEM/EDX при надлежащем увеличении на предмет изменений поверхности и посредством EDX на предмет осадков на поверхности и признаков кальцификации, подтверждаемых сопутствующим наличием Ca и P. Применяется световая микроскопия, если материал не поддается SEM.

Сравнивают полученные результаты с результатами контроля.

F.2 Отчет об испытании

Отчет должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;

b) ссылку на настоящий стандарт;

c) виды лабораторных животных;

d) метод имплантации (подкожный или внутримышечный);

e) результаты исследования, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;

f) любые отклонения от обозначенной процедуры;

g) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время исследования;

h) дату прижизненного исследования и даты последующих анализов.

Приложение G
(обязательное)

Испытание имплантацией внутрь глаза

G.1 Цель

Данное испытание предназначено для оценки биосовместимости ИОЛ путем хирургической имплантации материала в глаз соответствующего лабораторного животного на необходимый период времени. Оценивается взаимная переносимость исследуемого образца и тканей глаза после имплантации.

G.2 Исследуемый образец

Исследуемый образец должен быть по возможности в форме готовой ИОЛ. Соблюдаются те же методы изготовления, как и предназначенные для продукта, выпускаемого на рынок.

Примечание — Чтобы учесть разницу в размерах глаз человека и животного, может потребоваться масштабирование ИОЛ в соответствии с анатомическими особенностями животного. В этом случае масса тестируемого материала эквивалентна массе готовой ИОЛ или больше, что позволяет проводить необходимые оценки после извлечения.

G.3 Контрольный образец

Контрольным образцом является готовая стерильная ИОЛ аналогичной конструкции, которая доступна в широкой продаже, с историей клинического применения не менее пяти лет, когда это возможно, которое не сопровождалось значительными побочными эффектами, связанными с материалом, который был имплантирован в соответствии с G.7.

Примечание — Чтобы учесть разницу в размерах глаз человека и животного, может потребоваться масштабирование ИОЛ в соответствии с анатомическими особенностями животного. В этом случае масса тестируемого материала эквивалентна массе готовой ИОЛ или больше, что позволяет проводить необходимые оценки после извлечения.

G.4 Реагенты

Следующий перечень является рекомендательным. Допускается использовать другие подходящие средства.

G.4.1 Физиологический раствор или сбалансированный солевой раствор.

G.4.2 Анестетик.

G.4.3 Лекарственные препараты для пред- и послеоперационного ухода.

G.5 Оборудование и материалы

Следующий перечень является рекомендательным. Допускается использовать другие подходящие средства.

G.5.1 Операционный микроскоп.

G.5.2 Микроскоп с щелевой лампой.

G.5.3 Непрямой офтальмоскоп.

G.5.4 Факоэмульсификатор.

G.5.5 Векорасширитель.

G.5.6 Шовный материал.

G.5.7 Хирургические инструменты.

G.5.8 Сканирующий электронный микроскоп/энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия (SEM/EDX).

G.6 Виды лабораторных животных

В первую очередь рассматривают кролика в связи с его обширной историей использования в офтальмологических исследованиях и доступности.

G.7 Процедура испытания

Рекомендуют рандоминизировать животных и приводят схему рандомизации.

Количество используемых животных должно быть минимальным в соответствии с ИСО 10993-2 по требованиям к гуманному обращению с животными.

Основываясь на расчетном проценте отсеивания и других факторах здоровья и благополучия избранного вида животных, используют достаточное количество животных, чтобы в конце периода последующего наблюдения в наличии было как минимум шесть исследуемых глаз и шесть контрольных глаз. Имплантируют исследуемый образец в один глаз каждого из этих животных. Имплантируют контрольный образец в соседний глаз.

Предпочтительна двусторонняя имплантация, но допускается и односторонняя, если того требуют местные правила.

Имплантация проводится специалистом, обладающим опытом и навыками в методах имплантации ИОЛ.

Процедура имплантации по возможности максимально приближена к предусмотренному клиническому применению. Анатомические отличия между моделями человека и лабораторного животного, хирургические сложности, связанные с офтальмологической геометрией, могут потребовать помещения ИОЛ или образца репрезентативного материала в альтернативную офтальмологическую локацию. Если материал ИОЛ не оценивается в предназначенном месте размещения, приводится обоснование и проводится анализ риска для определения потенциально проблемных районов, когда ИОЛ помещается в предназначенное место размещения человека.

Контролируют состояние глаз, проводя биомикроскопию с помощью щелевой лампы в течение всего периода наблюдения.

G.8 Интраоперационные наблюдения

Интраоперационные наблюдения включают, но не ограничиваются следующим:

a) контакт между исследуемым образцом и эндотелием роговицы;

b) коллапс передней камеры;

c) кровотечение в передней камере;

d) повреждение радужной оболочки;

e) размещение гаптики и расположение/центрирование оптики линзы;

f) необычные хирургические проблемы.

Все наблюдения отражаются документально.

G.9 Период имплантации

Если для имплантации внутрь глаза выбраны кролики, исследование длится три месяца. Кролики склонны к формированию фибрина и быстрому повторному росту хрусталика, что осложняет оценку более долговременной биосовместимости. Так как глаз кролика считают более реагирующим, исследование длительностью три месяца считается приемлемым.

Исследование длится один год, если используются другие лабораторные животные вместо кроликов. Любые отклонения от данного требования в один год, вызванные конкретными ограничениями у лабораторных животных, должны быть обоснованы.

G.10 Оценка испытания

G.10.1 Послеоперационная оценка

Подготавливают и проводят следующее:

a) макроскопические исследования прооперированных глаз на следующий день после имплантации;

b) биомикроскопию при помощи щелевой лампы через 7 дней, 4 недели и 3 месяца в случае использования кроликов. Биомикроскопию при помощи щелевой лампы через 7 дней, 4 недели, 3 месяца, 6 месяцев и в конце периода последующего наблюдения при использовании другого лабораторного животного.

Наблюдения включают, но не ограничиваются ими, следующие признаки:

- фибрин;
- воспаление;
- клетки;
- спайки;
- неоваскуляризацию;
- отек роговицы;
- прозрачность материала;
- расположение гаптики, если применимо;
- центрирование линзы, если применимо.

При необходимости делают снимки с помощью щелевой лампы для документирования во время обследования.

Осмотр с помощью щелевой лампы, где выявляют наличие клеток (лейкоцитов) и воспалительных процессов в глазной жидкости, должен проводиться согласно стандартной системе классификации, такой как рабочая группа по стандартизации номенклатуры увеита (SUN) [2].

Оценку результатов дополнительного исследования с помощью щелевой лампы (роговицы, радужной оболочки) следует проводить в соответствии с оценкой по шкале МакДоналда-Шеддака [3].

G.10.2 Оценка энуклеированных глаз

По окончании периода наблюдения, после эвтаназии животных следует энуклеировать глаза. Также следует энуклеировать глаза всех животных, которые погибли или были подвергнуты эвтаназии во время исследования из-за проблем, не связанных с глазами.

Для оценки энуклеированных глаз возможны два варианта:

a) энуклеированные глаза немедленно погружают в подходящий фиксатор для хранения, что позволяет позднее провести диссекцию глаза и последующую оценку, как описано в b); или

b) глаза рассекают экваториально немедленно после энуклеации и проводят внутренний осмотр. Отмечают любые видимые аномалии, расположение имплантата и его центрирование, если применимо. Внимательно изучают опорные зоны и зоны контакта между ИОЛ и тканями, где это применимо. Делают фотографии для подтверждения своих наблюдений. Осторожно извлекают ИОЛ или образец материала для ИОЛ, а затем проводят гистопатологическое исследование переднего и заднего сегментов глаза.

Примечание — Хранение энуклеированного глаза в фиксаторе может привести к изменениям в материале ИОЛ.

G.10.3 Оценка эксплантированных линз

Осмотр эксплантированных ИОЛ или образцы материала ИОЛ, полученные в G.10.2 b), методом световой микроскопии на наличие клеток (гигантоцитов, макрофагов и т. д.), разрушенных клеток и фибриновых отложений, особенно у точек фиксации петель и на внутренней стороне любых фиксирующих отверстий, если применимо.

Затем образцы, где это возможно, оценивают с помощью SEM на наличие отложений на поверхности и изменений, и посредством SEM/EDX на наличие признаков кальцификации, подтверждаемых сопутствующим наличием Ca и P.

Сравнивают полученные результаты с результатами контрольного образца.

Вносят все результаты в отчет. Если какие-либо данные отсутствуют или не могут быть получены, то указывают причины.

G.11 Отчет об испытании

Отчет должен включать как минимум следующее:

a) всю информацию, необходимую для идентификации исследованных образцов;
b) ссылку на настоящий стандарт;
c) расположение ИОЛ;
d) результаты испытания, включая результаты индивидуальных определений и их средства, если применимо;
e) любые отклонения от обозначенной процедуры;
f) любые отклонения (аномалии), наблюдаемые во время исследования;
g) дату прижизненного исследования и даты последующих анализов.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным и межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального, 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	IDT	ГОСТ ISO 10993-2—2025 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными»
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 10993-5	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 10993-10	IDT	ГОСТ ISO 10993-10—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования сенсибилизирующего действия»
ISO 10993-12	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2023 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Отбор и подготовка образцов для проведения исследований»
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 11979-1	MOD	ГОСТ Р 51892—2002 (ИСО 11979-1—99) «Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 1. Термины и определения»
ISO 11979-2	MOD	ГОСТ 31580.2—2012 (ISO 11979-2:1999) «Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 2. Оптические свойства и методы испытаний»
ISO 11979-3	MOD	ГОСТ 31580.3—2012 (ISO 11979-3:1999) «Имплантаты офтальмологические. Интраокулярные линзы. Часть 3. Механические свойства и методы испытаний»
ISO 14971	IDT	ГОСТ ISO 14971—2021 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»
ISO 18369-4	—	*

Окончание таблицы ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального, межгосударственного стандарта
ISO/TS 21726	IDT	ГОСТ ISO/TS 21726—2021 «Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий»
ISO/TR 22979	—	*

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

Примечание — В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты;
- MOD — модифицированные стандарты.

Библиография

[1] Sliney D.H., Estimating the solar ultraviolet radiation exposure to an intraocular lens implant. J. Cataract Refract Surg, 13, 1987, pp.297—301

[2] The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, Perspectives. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data — Results of the first international workshop. J. Ophthalmol. 2005, 140 pp. 509—516

[3] McDonald T.O., Shadduck J.A., Eye irritation. In: Marzulli F.N., Maibach H.I., eds. Advances in Modern Toxicology, Volume IV: Dermatotoxicology and Pharmacology. Washington, D.C.: Hemisphere Publishing Corp; 1977; p. 139—191

УДК 616-089.84379:617.7:006.354 ОКС 11.040.70

Ключевые слова: имплантаты офтальмологические, интраокулярные линзы, биологическая совместимость, биосовместимость

Редактор *Е.В. Якубова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *С.И. Фирсова*
Компьютерная верстка *М.В. Малеевой*

Сдано в набор 19.03.2026. Подписано в печать 30.03.2026. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,16.

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