ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 12417-1— 2019

Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы

СОСУДИСТЫЕ УСТРОЙСТВА, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Часть 1

Общие требования

(ISO 12417-1:2015, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») и Обществом с ограниченной ответственностью «Центр сертификации и декларирования» (ООО «ЦСД») на основе официального перевода на русский язык англоязычной версии указанного в пункте 4 стандарта, который выполнен Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 453 «Имплантаты в хирургии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. № 485-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 12417-1:2015 «Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы. Сосудистые устройства, включающие лекарственные компоненты. Часть 1. Общие требования» (ISO 12417-1:2015 «Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products — Part 1: General requirements», IDT).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные 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, 2015 — Все права сохраняются
© Стандартинформ, оформление, 2019

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 2
3 Термины и определения 3
4 Предполагаемое использование 5
4.1 Общая информация 5
4.2 Классификация 5
4.3 Предполагаемая клиническая локализация 5
5 Характеристики конструкции 6
5.1 Общая информация 6
5.2 Элемент СУВЛК, содержащий лекарственное средство (ЭСЛС) 6
6 Материалы 7
7 Оценка конструкции 7
7.1 Общая информация 7
7.2 Доклиническая оценка 8
7.3 Клиническая оценка 18
7.4 Послепродажный контроль 21
8 Производство 22
8.1 Общая информация 22
8.2 Представление отчетов о материалах и анализ АФИ 22
8.3 Анализ материалов и отчеты о вспомогательных веществах 23
8.4 Испытание выпуска партии СУВЛК 23
9 Стерилизация 23
9.1 Продукция, которая поставляется стерильной 23
9.2 Продукция, которая поставляется нестерильной 23
9.3 Остатки после стерилизации 23
10 Упаковка 24
10.1 Общая информация 24
10.2 Рекомендации по хранению СУВЛК 24
10.3 Влияние изменения температуры хранения и транспортирования на СУВЛК 24
11 Информация, предоставленная производителем 24
11.1 Общая информация 24
11.2 Маркировка 24
11.3 Инструкции по применению (ИПП) 25
Приложение А (справочное) Определение возможных клинических и технических явлений 26
Приложение В (справочное) Информация о местных органах контроля, выполняющих регистрацию СУВЛК 32
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным и межгосударственным стандартам 37
Библиография 38

Введение

ИСО (Международная организация по стандартизации) является Всемирной федерацией национальных органов по стандартизации (комитетов — членов ИСО). Подготовку международных стандартов осуществляют технические комитеты ИСО. Каждый комитет — член, заинтересованный в предмете стандарта, для которого создан технический комитет, имеет право быть представленным в нем. В работе также принимают участие международные организации, как правительственные, так и неправительственные, совместно с ИСО, которая тесно сотрудничает с МЭК (Международная электротехническая комиссия) по всем вопросам электротехнической стандартизации. Процедуры, используемые для разработки настоящего стандарта и предназначенные для его дальнейшего применения, описаны в Директивах ИСО/МЭК, часть 1. В частности, следует отметить различные критерии утверждения, необходимые для разных типов документов ИСО. Настоящий стандарт составлен в соответствии с редакционными правилами Директив ИСО/МЭК, часть 2.

Торговое название, используемое в настоящем стандарте, — это информация, предоставленная для удобства пользователей, но ее не подтверждающая. Комитетом, ответственным за этот документ, является ISO/TC 150 «Имплантаты для хирургии», подкомитет SC 2 «Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы».

Серия стандартов ИСО 12417 под общим наименованием «Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы. Сосудистые устройства, включающие лекарственные компоненты» включает в себя следующие части:

- часть 1. Общие требования;
- часть 2. Местное регуляторное руководство.

Настоящий стандарт подготовлен с целью обеспечения минимальных требований для сосудистых устройств, включающих лекарственные компоненты (СУВЛК). В настоящем стандарте предоставлена информация, связанная только с теми СУВЛК, в которых лекарство выполняет вспомогательную функцию для СУВЛК.

В процессе подготовки настоящего стандарта не могли быть учтены новые технологии. В будущем необходимо оценить СУВЛК с использованием данных технологий в соответствии с основными требованиями настоящего стандарта. Также может потребоваться проведение испытаний, не входящих в задачи настоящего стандарта, для определения характеристик этих устройств. Следует учитывать виды неисправности СУВЛК и их влияние на производительность при определении того, какое испытание будет наиболее подходящим. Информация по вопросам, связанным с основным способом действия (ОСД) СУВЛК, приведена в других международных стандартах (см. раздел «Библиография»).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Имплантаты сердечно-сосудистые и экстракорпоральные системы

СОСУДИСТЫЕ УСТРОЙСТВА, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Часть 1

Общие требования

Cardiovascular implants and extracorporeal systems. Vascular device-drug combination products. Part 1. General requirements

Дата введения — 2020—05—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит требования к сосудистым устройствам, включающим лекарственные компоненты (СУВЛК) на основе текущих технических и медицинских знаний. СУВЛК — это медицинские изделия с различными клиническими показаниями для использования в кровеносно-сосудистой системе человека. СУВЛК содержит в себе, в качестве неотъемлемой части, вещество(а), которое(ые), если они использует(ют)ся отдельно, может(гут) рассматриваться как лекарственное вещество или средство (лекарственное вещество, лекарственное средство), но действие лекарственного вещества является вспомогательным по отношению к действию лекарственного средства и поддерживает основной способ действия (ОСД) устройства. Относительно вопросов безопасности в настоящем стандарте изложены требования к предполагаемому использованию, характеристикам конструкции, материалам, оценке конструкции, производству, стерилизации, упаковке и информации, предоставленной производителем. В отношении имплантатов настоящий стандарт следует рассматривать как дополнение к ИСО 14630, в котором указаны общие требования, предъявляемые к характеристикам неактивных хирургических имплантатов. Настоящий стандарт следует также рассматривать в качестве дополнения к соответствующим стандартам для определенных устройств, таким как спецификации ИСО 25539, содержащие требования к эндоваскулярным устройствам. Требования, перечисленные в настоящем стандарте, также относятся к СУВЛК, которые не являются постоянными имплантатами.

Примечание — Вследствие изменений в разработке комбинации медицинского изделия и лекарственного препарата, рассматриваемых в настоящем стандарте, и относительно недавней разработки некоторых из этих комбинаций медицинского изделия и лекарственного препарата, приемлемые стандартизованные результаты испытаний *in vitro* и результаты клинического исследования не всегда доступны.

Системы позиционирования или части системы позиционирования включены в область применения настоящего стандарта, если они являются неотъемлемой частью устройства и если они покрыты лекарственным средством (например, баллонные катетеры с лекарственным покрытием и проводники с лекарственным покрытием).

Устройства, чей ОСД должен обеспечивать канал для доставки лекарственного средства, не регулируются настоящим стандартом (например, инфузионные катетеры), если они не содержат лекарственный компонент, который предназначен для вспомогательного воздействия на элемент устройства (например, инфузионный катетер с противомикробным покрытием). Процедуры и устройства, используемые до и после введения СУВЛК (например, устройства для баллонной ангиопластики), не регулиру-

Издание официальное

ются настоящим стандартом, если они не влияют на аспекты устройства, связанные с лекарственным средством.

Настоящий стандарт не охватывает все аспекты в отношении фармакологической оценки СУВЛК. Информация о требованиях различных национальных и региональных органов приведена в приложении В.

Абсорбируемые компоненты СУВЛК (например, покрытия) рассматриваются в настоящем стандарте в связи с аспектами устройства, связанными с лекарственным средством. Разрушение и другие, зависящие от времени, аспекты абсорбируемых имплантатов и покрытий не полностью описаны в настоящем стандарте.

Примечание — См. также ISO/TS 17137 и АСТМ Ф3036-13.

В настоящем стандарте не рассматриваются проблемы, связанные с жизнеспособными или нежизнеспособными биологическими материалами, такими как ткани, клетки или белки, и с активными хирургическими имплантатами (т. е. имплантатами, которым необходима энергия, не генерируемая человеческим телом или гравитацией).

2 Нормативные ссылки

Для применения настоящего стандарта необходимы следующие стандарты. Для датированных ссылок применяется только указанное издание ссылочного стандарта, для датированных ссылок применяется последнее издание ссылочного стандарта (включая все его 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 исследование в процессе управления рисками)

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

ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices — Ethylene oxide sterilization residuals (Оценка биологического действия медицинских изделий. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации)

ISO 11070, Sterile single-use intravascular introducers, dilators and guidewires (Интродьюсеры, расширители и проволочные проводники однократного применения стерильные)

ISO 11607-1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems (Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам)

ISO 14155, Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (Клинические исследования медицинских изделий для людей. Надлежащая клиническая практика)

ISO 14630:2012, Non-active surgical implants — General requirements (Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования)

ISO 14937, Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Стерилизация медицинской продукции. Общие требования к определению характеристик стерилизующего агента и к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий)

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

ISO 15223-1, Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied — Part 1: General requirements (Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования)

ISO 25539-2, Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 2: Vascular stents (Имплантаты сердечно-сосудистые. Внутрисосудистые имплантаты. Часть 2. Сосудистые стенты)

Примечание — Дополнительная информация о конкретном устройстве и информация региональных органов о стандартах, а также руководящих документах приведена в разделе «Библиография».

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины и определения по ИСО 14630, а также следующие термины с соответствующими определениями:

Примечание — Потенциальные клинические явления указаны в приложении А.

3.1 **активный фармацевтический ингредиент, лекарственное средство;** АФИ**:** Фармакологически активное (фармацевтическое или лекарственное) вещество, используемое в качестве исходного материала, которое применяется в качестве покрытия связующего вещества или встроено в устройство для осуществления вспомогательной функции (например, минимизации сосудистого рестеноза).

3.2 **анализ лекарственного средства:** Биологический или химический метод для определения активности или содержания действующих веществ

3.3 **вспомогательное вещество:** Дополнительный(ые) материал(ы), отличный(ые) от АФИ, которые являются элементами части сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты с лекарственными компонентами.

Пример — Наполнитель, разбавитель, разжижитель, смачивающий агент, растворитель, краситель, стабилизатор, антиоксидант, консервант, вещество, поддерживающее уровень pH, полимеры, адгезивы.

3.4 **доставка лекарственного средства:** Локальное взаимодействие между лекарственным средством сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, и окружающей средой *in vivo* независимо от того, высвобождается ли лекарственное средство, элюируется или остается связанным с сосудистым устройством, включающем лекарственные компоненты.

3.5 **изменение:** Изменение работы устройства или самого сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, для улучшения или поддержания конструкции или производительности сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

3.6 **интерфейс ЭСЛС:** Общая граница или взаимосвязь между различными элементами части(ей) устройства и частью(ями) сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, с лекарственными средствами.

Примеры

a) интерфейс между матрицей, содержащей АФИ, и упаковочными материалами с прямым контактом с ЭСЛС;

b) поверхность устройства (устройств);

c) интерфейс между матрицей и АФИ.

3.7 **испытания стабильности:** Испытания, проведенные в соответствии с предписанным протоколом стабильности для установления, поддержания или подтверждения срока хранения сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

Примечание — Дополнительные указания для аспектов в частях, связанных с лекарственными средствами, содержатся в руководстве Международной конференции по гармонизации ICH Q1A.

3.8 **клиническое явление:** Осложнения, сбои или связанные с устройством случаи, которые могут наблюдаться при клиническом использовании сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

Примечание — Такие явления могут не иметь клинического значения и могут быть не связаны с сосудистым устройством, включающим лекарственные компоненты.

3.9 **компендиальный фармацевтический эталонный стандарт:** Общий термин, охватывающий эталонные вещества, эталонные препараты и эталонные спектры, признанные национальной фармакопеей.

3.10 **лекарственный препарат, лекарственное средство:** АФИ в его окончательной форме для введения пациенту (например, таблетка, раствор, спрей), который предназначен для профилактики, диагностики или лечения заболеваний и который достигает своего основного предполагаемого действия в организме или на нем путем фармакологического, иммунологического или метаболического средства.

3.11 **матрица:** Любой органический или неорганический материал, отличный от живых клеток, специально применяемый изготовителем для сосудистого устройства и предназначенный для хране-

ния лекарственного средства, локальной активности лекарственного средства на поверхности и/или стимулирования, замедления, переноса или модификации высвобождения лекарственного средства.

Примечание — Матрица может быть постоянной или временной (растворяться, абсорбироваться или разлагаться), включать поверхностную обработку, такую как обработка праймером, покрыта АФИ или без него либо состоять из нескольких вспомогательных веществ и/или нескольких АФИ.

3.12 **однородность дозирования по содержанию лекарственного средства:** Сравнение однородности содержания лекарственного средства между отдельными сосудистыми устройствами, включающими лекарственные компоненты, в каждой партии по сравнению с указанной информацией.

3.13 **оценка:** Качественное определение или анализ.

3.14 **партия:** Количество сосудистых устройств, включающих лекарственные компоненты, на заключительной стадии или на этапе, предшествующей заключительной стадии производства, который прошел один и тот же производственный цикл с использованием одинаковых компонентов (например, одного и того же раствора для покрытия, одного и того же размера устройства) и соответствует одинаковым спецификациям.

3.15 **прочность:** Способность обеспечивать достаточную целостность и надежность в процессе эксплуатации (т. е. доступа, размещения, удаления), после эксплуатации и при длительном использовании (в течение определенного времени) в соответствии с проектными спецификациями.

3.16 **размещение сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты:** Физическое или механическое расположение сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, таким образом, чтобы элемент с лекарственным средством контактировал с предполагаемым местом лечения.

Примечание — Сосудистое устройство, включающее лекарственные компоненты, может быть размещено постоянно (например, стент с лекарственным покрытием) или временно (например, баллон с элюируемым лекарственным средством).

3.17 **растворы и жидкости, задействованные во время процедуры:** Кровь и сыворотка, физиологический раствор и контрастные среды, которые вступают в контакт с сосудистым устройством, включающим лекарственные компоненты.

3.18 **система позиционирования:** Устройство для позиционирования, которое физически или механически располагает сосудистое устройство, включающее лекарственные компоненты, и/или ЭСЛС в предполагаемом анатомическом местоположении.

Пример — Система позиционирования баллона с лекарственным покрытием, посредством которой баллон размещается в полости поражения, предназначенной для лечения.

3.19 **содержание лекарственного средства:** Указание общего количества АФИ в сосудистом устройстве, включающем лекарственные компоненты.

Примечание — Содержание лекарственного средства может быть выражено как микрограмм/ЭСЛС определенного размера.

3.20 **специфическая примесь:** Любое вещество в ЭСЛС сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, которое не является АФИ или вспомогательным веществом.

Примечание — Специфические примеси могут включать: продукты распада лекарственного средства или деградаты; примеси, связанные с синтезом лекарственного средства; изомеры лекарственного средства; остаточные растворители лекарственного средства или биологические посторонние примеси (например, встречающиеся с лекарственными средствами, полученными из биологических систем).

3.21 **спецификация сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты:** Требуемый перечень испытаний и соответствующих критериев приемлемости, которые представляют собой числовые пределы, диапазоны или другие критерии для описанных испытаний.

Примечание 1 — Спецификация является допустимым стандартом качества. Данная спецификация устанавливает список критериев, которым сосудистое устройство, включающее лекарственные компоненты, должно соответствовать.

Примечание 2 — Дополнительные указания для аспектов в частях, связанных с лекарственными средствами, содержатся в руководстве Международной конференции по гармонизации ICH Q6A.

3.22 **твердые частицы:** Подвижное вещество, за исключением пузырьков газа, присутствующее или связанное с использованием сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

3.23 **устройства, включающие лекарственные компоненты сосудистого устройства, в состав которого входят лекарственные компоненты:** Сосудистое медицинское устройство, которое обязательно содержит один АФИ или более (вспомогательный способ действия).

3.24 **фармакокинетика:** Абсорбция, распределение, обмен веществ и очищение от лекарственного средства *in vivo*.

3.25 **функциональная возможность:** Способность сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, выполнять физическую, химическую и/или механическую работу в соответствии со своей конструкцией.

Примечание — Функциональность не включает физиологическую реакцию на сосудистое устройство, включающее лекарственные компоненты (т. е. эффективность).

3.26 **характеристика высвобождения лекарственного средства:** Характеристика АФИ *in vitro*, постепенно высвобожденного из ЭСЛС сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

Пример — Высвобождение может быть определено с помощью анализа на элюирование лекарственного средства и содержать форму кривой (или профиль), скорость высвобождения лекарственного средства или и то и другое.

3.27 **часть устройства сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты; ЧУ:** Часть сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, предназначенная для лечения сосудистых заболеваний путем временного или долгосрочного вмешательства либо имплантации, которая не достигает своего основного способа действия внутри организма человека или на нем с помощью фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но может быть использована в качестве вспомогательной функции с помощью данных средств.

3.28 **элемент сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, содержащий лекарственное средство; ЭСЛС:** Часть сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, которая состоит из АФИ или матрицы и связанных с ним устройств, предназначенных для помощи при основном способе действия устройства и/или уменьшения или улучшения непреднамеренного эффекта, на который может влиять локализация части устройства.

Примечание — Некоторые сосудистые устройства, включающие лекарственные компоненты, могут содержать встроенное фармацевтическое или лекарственное вещество, предназначенное в первую очередь для оптимизации свойств поверхности сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты.

3.29 **эффективность продуктивности:** Способность сосудистого устройства, включающего лекарственные компоненты, достигать запланированного и желаемого физиологического результата.

4 Предполагаемое использование

4.1 Общая информация

Применяются требования ИСО 14630:2012, пункт 4.

4.2 Классификация

СУВЛК — это устройство, которое считается медицинским изделием, но содержит в качестве неотъемлемой части вещества, которые при использовании отдельно можно рассматривать как лекарственные средства или лекарственные вещества. Оно классифицируется как медицинское изделие при условии, что действие лекарственного средства или лекарственного вещества является вспомогательным по отношению к действию устройства, как указано в патентной формуле на вещество и в соответствии с научными данными, предоставленными изготовителем устройства.

4.3 Предполагаемая клиническая локализация

Предполагаемой клинической локализацией могут быть:

a) брюшная аорта;
b) артериовенозный шунт для сосудистого доступа;
c) сонная артерия;
d) коронарная артерия;

e) бедренная артерия;
f) подвздошная аорта;
g) подколенная аорта;
h) внутримозговая артерия;
i) почечная артерия;
j) грудная аорта;
k) торакоабдоминальная аорта;
l) большеберцовая артерия;
m) другие артериальные или венозные сосуды.

5 Характеристики конструкции

5.1 Общая информация

Характеристики конструкции, соответствующие предполагаемым характеристикам СУВЛК, должны учитывать, по меньшей мере, следующие требования:

a) способность части устройства СУВЛК (т. е. устройства без АФИ и матрицы) соответствовать всем требованиям к продукции для ОСД (например, механическая функция), которые указаны в стандартах для устройства;

b) способность элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство, выполнять специфическую для лекарственного средства функцию и требования СУВЛК, указанные в 5.2.

5.2 Элемент СУВЛК, содержащий лекарственное средство (ЭСЛС)

5.2.1 Общая информация

Характеристики конструкции СУВЛК, соответствующие предполагаемым характеристикам элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство (ЭСЛС), должны дополнительно учитывать следующие требования:

a) способность ЭСЛС постоянно, точно и безопасно контактировать с предполагаемым местом лечения;

b) соответствующая физическая и химическая совместимость интерфейсов ЭСЛС (т. е. устройства лекарственного средства, матрицы и любой упаковки с прямым контактом с ЭСЛС);

c) соответствующая биосовместимость ЭСЛС;

d) соответствие спецификации ЭСЛС требованиям СУВЛК на момент изготовления и после хранения;

e) способность ЭСЛС доставлять или поддерживать необходимое количество лекарственного средства в целевом месте в соответствии со спецификацией СУВЛК при выпуске продукции и в течение срока действия маркированного срока годности;

f) соответствующее взаимодействие между СУВЛК и процедурными жидкостями.

5.2.2 Матрица

Характеристики конструкции СУВЛК, соответствующие предполагаемым характеристикам матрицы, должны дополнительно учитывать следующие требования:

a) способность матрицы поддерживать адекватную целостность во время процедурного использования и в течение некоторого времени в соответствии с проектными спецификациями (например, отсутствие значительного отслаивания, расслаивания и оголенных участков);

b) способность матрицы поддерживать достаточную устойчивость при нежелательном образовании частиц;

c) соответствие матрицы спецификациям СУВЛК на момент изготовления и после хранения;

d) соответствие размеров, физико-химических свойств и других параметров матрицы (например, пористость, масса, плотность, распределение, температура стеклования, температура плавления, точка распада) проектным требованиям;

e) способность матрицы, в случае растворимости или разлагаемости СУВЛК, контролировать высвобождение лекарственного средства и взаимодействие растворенных продуктов или продуктов разложения с телом (т. е. биосовместимость матрицы, а также продуктов разложения);

f) эффект визуализации [например, нагрев, вызванный магнитно-резонансной томографией (МРТ) на матрице].

5.2.3 Активный фармацевтический ингредиент

Характеристики конструкции СУВЛК, соответствующие предполагаемым характеристикам АФИ, должны дополнительно учитывать следующие требования:

a) соответствие содержания лекарственного средства, примесей и деградантов спецификации АФИ при получении и после хранения и обработки АФИ в процессе изготовления СУВЛК;

b) способность на постоянной основе включать в соответствии с однородностью дозирования по содержанию лекарственное средство и его количество в пределах СУВЛК;

c) способность применять лекарственное средство в целевом месте в соответствии со спецификацией СУВЛК;

d) соответствие состава лекарственного средства, его примесей и деградантов спецификациям СУВЛК на момент изготовления и после хранения.

Примечание — Могут быть другие примеси, оцениваемые отдельно от примесей лекарственного средства, которые связаны с производством матрицы или других компонентов СУВЛК или возникают после стерилизации, либо от вспомогательных веществ, используемых в производственном процессе, таких как мономеры, катализаторы, остатки растворителей, связанные с матрицей, остаточные растворители, дераданты или продукты разложения, связанные с матрицей. Также могут быть и другие биологические примеси, такие как эндотоксины, которые оценивают отдельно от примесей, связанных с лекарственным средством;

e) соответствующее взаимодействие между лекарственным(ыми) средством(ами) и матрицей и/или устройством, к которому применяется лекарственное средство;

f) соответствующее взаимодействие между лекарственным(ыми) средством(ами) и тканью, к которой применяется лекарственное средство;

g) эффект визуализации (например, МРТ), производимый на лекарственное средство СУВЛК (например, нагревание).

Примечание — Дополнительные указания по спецификациям, связанным с лекарственными средствами, содержатся в ICH Q6A, а также в общих и частных статьях фармакопеи различных регионов (например, Фармакопея США (Ф.США), Японская фармакопея (ФЯ) и Европейская фармакопея (Евр.Ф.).

6 Материалы

Требования ИСО 14630:2012, пункт 6, применяют при выборе материалов АФИ, матрицы и ЧУ, используемых для конструкции СУВЛК (например, металлов, полимеров, лекарственных средств).

7 Оценка конструкции

7.1 Общая информация

К данной характеристике применяют требования ИСО 14630:2012, пункт 7.

Для свойств, указанных в этом разделе, должно быть дано обоснование для тех свойств, которые не оценивают.

В случае изменения в материалах, конструкции, конфигурации, при применении или в методах обработки следует проводить соответствующий анализ риска потенциального воздействия при изменении вида неисправности и производительности СУВЛК. При необходимости следует проводить соответствующее испытание.

Примечание — При любых изменениях, в том числе тех, которые могут считаться незначительными изменениями в СУВЛК, производственном процессе или методе испытания, может потребоваться предоставление отчетов для местных региональных органов.

Использование контрольного устройства для сравнения может быть информативным при оценке определенных характеристик конструкции, которые относятся к производительности СУВЛК.

Испытание для установления маркированного срока годности следует проводить путем повторения соответствующего испытания для устройства и лекарственных средств на готовом СУВЛК. Должно быть предусмотрено обоснование выбора испытания.

Примечание — Если используют разные производственные площадки для готовых изделий, некоторые регулирующие органы (например, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) могут потребовать предоставить соответствующее разрешение на выпуск партии/данные о стабильности для подтверждения соответствия и эквивалентности готовой продукции на производственных площадках.

Для СУВЛК испытание долгосрочной стабильности должно быть использовано при определении характеристик лекарственного средства для срока годности продукции. До завершения испытаний долгосрочной стабильности следует учитывать результаты ускоренного испытания стабильности. Дополнительные рекомендации по испытанию стабильности СУВЛК приведены в ICH Q1A (R2), ICH Q1B (R2), ICH Q1D и ICH Q1E. Кроме того, ICH Q3B (R2) и ИСО 10993 содержат руководство по испытанию на предмет идентификации примесей и/или продуктов разложения. В руководстве ICH установлены определенные временные рамки для проведения испытания и условия окружающей среды, которые могут быть неприемлемы для всех моделей, условий хранения и климатических зон. Интервалы испытания для идентификации продуктов разложения будут зависеть от потенциальных характеристик разложения АФИ и/или матрицы, а также от срока годности СУВЛК. В результате испытания стабильности спецификация для определенной характеристики СУВЛК окончательной партии может быть изменена, для того чтобы гарантировать производительность продукции на протяжении всего срока годности.

Проведение испытаний, соответствующих климатическим зонам, также следует учитывать при реализации СУВЛК. В техническом отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 953, 2009, приложение 1, дополнение 1, таблица 1, перечислены климатические зоны для каждой страны-члена, наиболее соответствующие условиям стабильности. Следует также учитывать определения климатических зон в местных стандартах и руководствах (например, АСЕАН, Ф.США, Европейского агентства по лекарственным средствам).

7.2 Доклиническая оценка

7.2.1 Отбор проб

Для каждого испытания необходимо использовать план отбора проб, который обеспечит получение достоверных данных для каждого измеренного параметра. Характеристики конструкции ЭСЛС для СУВЛК должны быть проверены в качестве типичной продукции, которая будет выпущена для распространения, включая все размеры, конфигурации и компоненты.

Отбор проб должен представлять наихудшие соответствующие параметры СУВЛК (например, содержание лекарственного средства, связанные с лекарственным средством примеси, прочность) и в полном объеме диапазон конструкций СУВЛК. Для отбора проб должно быть предоставлено обоснование. Возможно, потребуется провести анализ, для того чтобы определить конструкцию(и) СУВЛК с наибольшим потенциалом неисправности.

Примечание — В ICH Q1D приведены дополнительные рекомендации по использованию смешанного группирования/матрицы для испытания стабильности [например, минимальный, промежуточный (наихудший вариант конструкции) и максимальные размеры СУВЛК].

Отбор проб должен обеспечивать достоверное представление предполагаемых отклонений при изготовлении устройств. Что касается аспектов СУВЛК, связанных с лекарственными средствами, то по крайней мере три партии каждых показательных образцов элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство, должны проходить испытание в течение срока годности. По возможности следует использовать различные партии АФИ [см. ICH Q1A (R2)].

План выборки может отличаться для характеристик выпуска и испытания стабильности.

Если не предполагается возникновение изменений в течение срока годности, то целесообразно оценивать некоторые свойства СУВЛК только при их производстве.

Для испытаний с заданными параметрами достоверности и надежности объем пробы должен быть основан на статистических расчетах. Для всех видов испытаний количество образцов должно быть обоснованным.

7.2.2 Подготовка пробных образцов

Так как стерилизация может повлиять на работу СУВЛК, все образцы должны быть простерилизованы, если не предусмотрено обоснование использования нестерильных устройств. Если СУВЛК можно стерилизовать несколько раз до выпуска для реализации, то пробные образцы также следует стерилизовать несколько раз, в зависимости от конкретных обстоятельств.

Максимальные и минимальные допуски для параметров процесса подготовки в цикле могут приводить к появлению различных свойств СУВЛК. Кроме того, следует учитывать влияние любых изменений при стерилизации (например, количество циклов, типы стерилизации или технологические параметры в течение цикла) на свойства СУВЛК.

Образцы должны подвергаться условиям, которые могут возникать перед их использованием и повлиять на результаты испытаний. Подготовка может включать предварительную обработку СУВЛК в

соответствии с рекомендациями в инструкциях по использованию. Если продукт одноразовый, может потребоваться рассмотреть вопрос о том, должны ли быть включены многократные попытки (например, отслеживание) с одним и тем же продуктом при испытании в условиях, имитирующих эксплуатационные.

Если продукт промаркирован для многократного использования, испытания в условиях, имитирующих эксплуатационные, должны включать эту концепцию в протокол испытаний.

Для испытания *in vitro* в условиях, имитирующих эксплуатационные, следует учитывать проблемы, связанные с клиническим доступом, размещением и удалением СУВЛК и/или системы доставки.

При необходимости должна быть использована имитируемая физиологическая среда, например ванна с жидкостью с контролируемой температурой.

7.2.3 Отчеты о доклинических испытаниях *in vitro* и дополнительная информация

В рамках настоящего стандарта отчетность относится к запросам регионального контролирующего органа.

Необходимо предоставить краткое резюме доклинического испытания *in vitro*. Это резюме должно содержать идентификацию всех испытаний с обоснованием, для того чтобы не проводить испытания, указанные в разделе 7. Информация, представленная в каждом отчете о результатах испытания, должна быть основана на заранее установленном протоколе испытаний.

Должен быть включен краткий отчет о результатах с критериями приемлемости и любой потенциальной клинической значимостью результатов, который может быть представлен в виде таблицы. Необходимо указать обоснование и клиническую применимость критериев приемлемости для каждого испытания. Кроме того, должно быть составлено оглавление, и страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Отдельные отчеты об испытаниях должны включать следующую информацию:

a) цель: определение цели проведения испытания, соответствующей настоящему стандарту;

b) материалы: перечисление всех материалов (например, испытуемые образцы с номером партии/серийным номером или другие подходящие средства и оборудование для связи средств измерений с первичными эталонами), используемых для проведения испытания, при необходимости применяя схемы и диаграммы;

c) отбор проб: составление плана отбора проб, включая основу для отбора проб и количество проверенных образцов, а также обоснование выбора испытуемых образцов (например, выбор размера, подготовка);

d) критерии приемлемости: указание критериев приемлемости для результатов испытаний;

e) метод испытания: подробное описание метода, используемого для проведения испытаний, включая заранее установленный порядок проведения проверки, и обоснование для основных параметров испытания;

f) отклонения от протокола: описание любых отклонений и их потенциальной значимости для интерпретации результатов;

g) выражение результатов: указание результатов испытаний, выраженных в единицах, указанных в методе испытания;

h) выводы: обоснование выводов, основанные на сравнении результатов с критериями приемлемости, а также указание любой потенциальной клинической значимости результатов.

Примечание — Для некоторых видов испытаний также может потребоваться предоставить необработанные данные и детальный анализ данных.

7.2.4 Доклиническая оценка *in vitro*

7.2.4.1 Испытание характеристик СУВЛК, связанных с частями устройства

Испытание характеристик СУВЛК, связанных с ЧУ, в зависимости от требований следует проводить для оценки характеристик конструкции, описанных в разделе 5. В ходе испытания каждой характеристики конструкции необходимо оценивать функционирование элементов конструкции в соответствии с их назначением и учитывать потенциальные виды неисправности.

Если ЧУ временно установлено в организме, например баллон, тогда испытание также должно учитывать эти аспекты в соответствующих руководствах и стандартах для определенного устройства.

Если ЧУ является имплантатом, таким как стент, спираль, клапан или трансплантат, тогда испытание также должно учитывать эти аспекты в соответствующих руководствах и стандартах для определенных сосудистых имплантатов.

Примечание — Пример рекомендованной формы для представления протокола испытаний в местные органы контроля приведен в В.3.4 приложения В.

7.2.4.2 Испытание характеристик СУВЛК, связанных с частями устройства, содержащего лекарственное средство

Испытание характеристик СУВЛК, связанных с ЧУ, содержащего лекарственное средство (ЭСЛС), в зависимости от требований должно быть проведено для оценки характеристик конструкции, описанных в разделе 5. В ходе испытания каждой характеристики конструкции необходимо оценивать функционирование элементов конструкции в соответствии с их назначением и учитывать потенциальные виды неисправности.

Примечание — Для региональных органов контроля рекомендуется документировать оценку характеристик устройства, связанных с ЧУ, содержащего лекарственное средство, в регистрационном досье (РД). РД содержит форму, которая установлена на международном уровне для отчетности о лекарственных препаратах (для получения дополнительной информации о РД см. В.3.1 приложения В).

7.2.4.3 Требования к СУВЛК, связанные с ЭСЛС

7.2.4.3.1 Возможность доступа

В данном разделе представлена информация о возможности СУВЛК для безопасного перемещения ЭСЛС в необходимое местоположение.

Опасности, которые необходимо проанализировать, в частности, включают:

a) интродуктор (при необходимости для процедуры) и ЭСЛС, не соответствующие месту доступа (т. е. несоответствие размера);

b) непреднамеренное отсутствие механической (структурной) целостности ЭСЛС во время перемещения в необходимое место/ткань (т. е. образование частиц АФИ/матрицы);

c) непреднамеренное отсутствие химической стабильности ЭСЛС (т. е. отсутствие стабильности материалов АФИ или матрицы и воздействие высвобождения продуктов разложения);

d) непреднамеренное воздействие АФИ за пределами необходимого места/ткани из-за потери материала до того, как АФИ достигнет необходимого места/ткани;

e) возникновение кровотечения при выполнении процедуры из-за непреднамеренного воздействия антикоагуляции, вызванной АФИ;

f) химическую несовместимость ЭСЛС с раствором и жидкостью, задействованными во время процедуры.

Эти виды опасности могут приводить к возникновению клинических явлений.

Примечание — Потенциальные клинические явления, которые могут быть оценены, приведены в приложении А.

7.2.4.3.2 Размерная совместимость элементов

Оценка размеров ЭСЛС для совместимости с размерами рекомендованных комплектующих. Все элементы должны быть совместимы по размеру.

7.2.4.3.3 Возможность размещать СУВЛК и доставлять АФИ из ЭСЛС

В этом пункте рассматривается возможность СУВЛК безопасно разместить и доставить предполагаемое количество АФИ в необходимое место в течение заданного периода времени.

Вмешательство или процедура не могут быть ограничены доставкой лекарственного средства. Время доставки лекарственного средства может быть коротким (как в случае скачкового высвобождения из баллона с лекарственным покрытием), длительным (как в случае длительного высвобождения лекарственного средства из имплантированного стента с лекарственным покрытием) или продолжительным с локальным взаимодействием (как в случае трансплантата со связанным лекарственным средством, таким как ковалентно связанный гепарин).

Опасности, которые необходимо оценить, в частности, включают:

a) непреднамеренное отсутствие механической (структурной) целостности ЭСЛС из-за разрушения материала (образование частиц АФИ/матрицы) (см. 7.2.4.3.9);

b) непреднамеренное отсутствие химической стабильности ЭСЛС (т. е. отсутствие стабильности материалов АФИ или матрицы и воздействие высвобождения продуктов разложения);

c) возникновение кровотечения при выполнении процедуры из-за непреднамеренного воздействия антикоагуляции, вызванной АФИ;

d) чрезмерную доставку АФИ;

e) неправильную доставку АФИ;

f) непреднамеренную изменчивость в локализованной доставке АФИ;

g) химическую несовместимость ЭСЛС с раствором и жидкостью, задействованными во время процедуры;

h) отсутствие соответствующей биосовместимости.

Примечание — Потенциальные клинические явления, которые можно оценить, приведены в приложении А.

В испытание необходимо включить перечисленные ниже элементы, в зависимости от конструкции ЭСЛС.

7.2.4.3.4 Содержание лекарственного средства

Определяют количество лекарственного средства на ЭСЛС (количественное определение лекарственного средства и однородности дозирования по содержанию).

Примечание — Дополнительные рекомендации по определению однородности дозирования по содержанию (или однородности единиц дозировки в партии) приведены в Евр.Ф.2.9.5, Евр.Ф.2.9.6 и Ф.США <905>.

7.2.4.3.5 Распределение лекарственного средства

Оценивают распределение лекарственного средства по поверхности ЭСЛС.

Примечание — Это испытание, как правило, проводят для определения характеристик продукции.

7.2.4.3.6 Характеристика высвобождения лекарственного средства

В случае необходимости определяют количество лекарственного средства, которое элюируется в течение определенного периода времени.

Испытание профиля высвобождения лекарственного средства *in vitro* может учитывать следующее:

a) скорость высвобождения лекарственного средства и количество лекарственного средства, оставшегося на СУВЛК в любой момент времени.

Примечание — Руководство Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов «Доклинические и клинические исследования» рекомендует, чтобы профиль элюирования был полным и охватывал высвобождение по меньшей мере 80 % отмеченного количества лекарственного средства или до уровня, когда достигается плато;

b) относительную растворимость лекарственного средства (например, более липофильные лекарственные средства могут иметь более длительное время элюирования);

c) оптимизацию методики элюирования *in vitro* и параметров развития (т. е. оборудования/устройства, среды высвобождения *in vitro*, перемешивания/скорости, температуры, pH, анализа);

d) информацию об обосновании метода, показывающую, что выбранный метод способен обнаруживать производственные изменения (при результативном испытании), которые могут повлиять на высвобождение лекарственного средства.

Примечание 1 — Некоторые региональные органы контроля могут запросить эту информацию при проверке.

Валидационные исследования определяют основную лекарственную форму и производственные изменения во время разработки, устанавливают соответствующий контроль за производственным процессом и разрабатывают соответствующий метод испытания стабильности для окончательного испытания продукта. Знание механизма высвобождения лекарственного средства может способствовать разработке подходящего испытания на высвобождение *in vitro*.

Примечание 2 — В Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Управлении по контролю за продуктами и лекарственными средствами Китая в настоящее время предъявляются требования по установлению высвобождения/элюирования препарата *in vitro* (или передачи из ЧУ)/критериев приемлемости для испытания на высвобождение продукта, которые включают следующие пункты:

- спецификация высвобождения лекарственного средства *in vitro* должна охватывать временные рамки, по которым высвобождается по меньшей мере 80 % целевого лекарственного средства (если предполагается высвобождение лекарственного средства *in vitro*, спецификации высвобождения лекарственного средства *in vitro* должны охватывать временные рамки до той точки, когда достигается плато высвобождения лекарственного средства, о чем свидетельствует отсутствие дополнительного высвобождения);
- использование данных из партий, применяемых в клинических исследованиях и исследованиях стабильности, а также из партий, которые должны быть реализованы;

- выбор по меньшей мере трех периодов отбора проб, охватывающих начальную, среднюю и конечную фазы полной характеристики высвобождения лекарственного средства *in vitro* (диапазоны критериев приемлемости должны быть основаны на общих данных о высвобождении лекарственного средства *in vitro,* которые формируются в это время);

- критерии приемлемости, которые должны быть установлены таким образом, чтобы обеспечить стабильные показатели в каждой партии;

- выбранные критерии приемлемости, которые не должны позволять выпускать любые партии с уровнями элюирования или профилями за пределами тех, которые прошли клинические испытания.

Установление корреляции *in vitro/in vivo* может быть использовано для подтверждения клинической значимости испытания на высвобождение лекарственного средства *in vitro*, которое могло бы помочь в установлении спецификации для высвобождения лекарственного средства, а также могло бы использоваться для обоснования послерегистрационных изменений или изменений производственных площадок (см. также пункт 7.2.5.2).

Испытание характеристик высвобождения лекарственного средства *in vitro*, используемое для разработки стабильности и испытания на высвобождение для партии готового продукта, может включать в себя параметры, которые помогают ускорить применение этого метода по сравнению с испытанием характеристик в реальном времени.

7.2.4.3.7 Идентификационные характеристики и чистота лекарственных средств

Подтверждают идентификационные характеристики, характерные для АФИ, и определяют чистоту, охарактеризовав типы и количество связанных с лекарственным средством примесей и продуктов разложения. При необходимости можно использовать сравнительные фармацевтические эталонные стандарты для идентификации и испытания на чистоту (АФИ и СУВЛК). В противном случае нефармакопейные эталонные стандарты должны быть обоснованы и утверждены.

Примечание — Дополнительные рекомендации по данным аспектам, связанным с лекарственными средствами, приведены в национальных и региональных фармакопеях, таких как Фармакопея США и Европейская фармакопея [см. также ICH Q3B (R2) и ICH Q6A].

7.2.4.3.8 Возможность удаления

В этом пункте рассматривается возможность СУВЛК безопасно удалить любые элементы устройства, которые не должны оставаться в теле.

Опасности, которые необходимо оценить, в частности, включают следующее:

a) непреднамеренное отсутствие механической (структурной) целостности из-за потери остатков материала (образование частиц АФИ/матрицы);

b) непреднамеренное воздействие АФИ за пределами необходимого места/ткани из-за потери остатков материала;

c) возникновение кровотечения при выполнении процедуры из-за непреднамеренного воздействия антикоагуляции, вызванной АФИ;

d) химическую несовместимость ЭСЛС с раствором и жидкостью, задействованными во время процедуры.

Эти опасности могут приводить к возникновению клинических явлений.

Примечание — Потенциальные клинические явления, которые могут быть оценены, приведены в приложении А.

7.2.4.3.9 Функциональность

Способность ЭСЛС безопасно функционировать и соответствовать спецификациям, предназначенным для необходимых местоположений, оценивают после позиционирования СУВЛК в необходимом месте.

Опасности, которые необходимо оценить, в частности, включают следующее:

a) непреднамеренное отсутствие механической (структурной) целостности из-за разрушения материала (образование частиц АФИ/матрицы);

b) непреднамеренное отсутствие химической стабильности ЭСЛС (т. е. отсутствие стабильности материалов АФИ или матрицы и воздействие высвобождения продуктов разложения);

c) чрезмерную доставку АФИ;

d) неправильную доставку АФИ;

e) непреднамеренную изменчивость в локализованной доставке АФИ;

f) неправильное размещение или перемещение СУВЛК из предполагаемого местоположения;

g) возникновение кровотечения при выполнении процедуры из-за непреднамеренного воздействия антикоагуляции, вызванной АФИ.

Эти опасности могут приводить к возникновению клинических явлений.

Примечание — Потенциальные клинические явления, которые могут быть оценены, приведены в приложении А.

Испытание должно включать перечисленные ниже элементы, в зависимости от конструкции ЭСЛС.

7.2.4.3.10 Прочность

Оценивают прочность СУВЛК посредством процедурного использования (т. е. доступа, размещения и удаления) и послепроцедурного использования, а также, при необходимости, ожидаемый срок службы СУВЛК, так как изменение рабочих характеристик продукции может повлиять на безопасность пациента.

Для ЧУ СУВЛК рабочие характеристики продукции также необходимо оценивать в соответствии с определенными стандартами для устройства, например ИСО 10555-4, если СУВЛК содержит баллонный катетер, или ИСО 25539-2, если СУВЛК содержит стент (см. также раздел «Библиография» для получения информации о других стандартах для устройства).

Для ЧУ СУВЛК, содержащей лекарственное средство, способность выдерживать непреднамеренное нарушение целостности (например, отслоение, расслаивание или оголенные участки) также необходимо оценивать с заранее определенными интервалами. Следует указать ожидаемый срок службы ЭСЛС (например, 5 мин или 5 лет). Режим ускоренных испытаний можно использовать при условии предоставления обоснования.

Результаты следует анализировать в отношении доступных доклинических и клинических данных испытаний *in vivo*.

7.2.4.3.11 Частицы

При необходимости оценивают любые частицы, высвобожденные и/или образованные СУВЛК, для того чтобы оценить потенциальный риск возникновения эмболии у пациента во время, после процедуры, а также после выписки из больницы. Временные рамки проведения испытаний будут зависеть от типа СУВЛК и соответствующего клинического применения.

Определяют размер и количество частиц, образованных в условиях испытания СУВЛК, имитирующих эксплуатационные. Результаты должны быть проанализированы в отношении доступных доклинических и клинических данных испытаний *in vivo* для разработки спецификаций.

Рекомендуется осуществить дальнейшее описание характеристик частиц (например, их идентичность и растворимость), когда уровни частиц превышают установленные в спецификации, и, при необходимости, улучшить источник и потенциальную клиническую значимость частиц.

7.2.4.3.12 Разлагаемая матрица

Если предполагается, что матрица разлагается, следует описать и оценить характер разложения (например, механизм разрушения, разложения и/или растворения), включая продукты промежуточного и конечного разложения.

Примечание — Дополнительные рекомендации по испытанию на разложение приведены в ИСО 15814 и ИСО 13781. Дополнительные рекомендации по разложению и другим зависящим от времени аспектам сердечно-сосудистых абсорбируемых имплантатов приведены в ИСО/ТС 17137.

7.2.4.3.13 Совместимость с процедурной жидкостью

Оценивают способность СУВЛК выдерживать их непредусмотренные изменения (например, разложение АФИ, разложение матрицы или абсорбируемого устройства) при воздействии на процедурные жидкости, такие как контрастные среды или физиологический раствор. Возможно, для оценки совместимости с процедурной жидкостью потребуется проводить лабораторные испытания, такие как испытание стабильности АФИ, испытание высвобождения лекарственных средств или доклинические испытания *in vivo*.

7.2.4.3.14 Коррозия

Оценивают подверженность металлосодержащих имплантируемых СУВЛК коррозии в реальных или моделируемых условиях эксплуатации. Возможные механизмы действия коррозии включают точечную, фрикционную и щелевую коррозию, а также гальваническую коррозию.

Примечание — Дополнительные рекомендации по испытаниям на коррозию приведены в ИСО 16428, ИСО 16429, ИСО 17475, АСТМ Ф746, АСТМ Ф2129, АСТМ Г5, АСТМ Г15, АСТМ Г61 и АСТМ Г102.

Если ЭСЛС является абсорбируемым устройством, то следует учитывать дополнительные испытания на коррозию металлсодержащих имплантируемых ЧУ.

7.2.4.3.15 Безопасность магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Оценивают способность ЭСЛС поддерживать безопасность и производительность во время и после воздействия среды МРТ.

Опасности, которые следует оценивать в отношении связанных с СУВЛК аспектов, в частности, включают следующее:

a) магнитоиндуцированную подъемную силу и крутящий момент;

b) повреждение ткани и/или разрушение АФИ/матрицы, индуцированное радиочастотным нагреванием.

Несмотря на то что артефакт визуализации не повлияет на безопасность или производительность СУВЛК, следует также охарактеризовать артефакт визуализации СУВЛК в среде МРТ. Эти виды опасности могут приводить к возникновению клинических явлений.

Примечание 1 — Потенциальные клинические явления, которые могут быть оценены, приведены в приложении А.

Примечание 2 — Дополнительные рекомендации по оценке магнитоиндуцированного смещения, крутящего момента, радиочастотного нагрева и артефактов визуализации приведены в АСТМ Ф2052, АСТМ Ф2213, АСТМ Ф2182 и АСТМ Ф2119.

Примечание 3 — Дополнительные рекомендации по оценке маркировки медицинских устройств для безопасности в условиях проведения МРТ приведены в АСТМ Ф2503.

7.2.4.3.16 Биосовместимость

Биосовместимость выпускаемого СУВЛК следует оценивать в соответствии с ИСО 10993-1 и другими соответствующими частями ИСО 10993. Если различные составляющие СУВЛК, такие как матрица или ЧУ, со временем подвергаются воздействию со стороны организма, то могут потребоваться дополнительные испытания на биосовместимость этих составляющих.

Если проведено испытание на биосовместимость СУВЛК и его результаты подтверждают наличие токсичности определенных химических опасных веществ, например лекарственного средства или производственного вспомогательного вещества, может потребоваться также проверить часть СУВЛК без этого вещества. Эти данные могут быть использованы вместе с данными, приведенными в литературе по токсикологии, для того чтобы подтвердить, что токсичность является результатом использования химического вещества.

Примечание 1 — При необходимости исключения определенных типов испытаний на биосовместимость в ИСО 10993-12 (выделение) и ИСО 10993-18 (характеристика) содержится информация о том, каким образом идентифицировать химические вещества, которые могут содержаться в выделении СУВЛК. С помощью оценки выделений и данных, приведенных в литературе по токсикологии, можно обосновать отсутствие рекомендованных испытаний.

Примечание 2 — Для неизученных лекарственных веществ, материалов матрицы или материалов устройства может потребоваться проводить дополнительное испытание на биосовместимость СУВКЛ или отдельных материалов.

Примечание 3 — Если элементы СУВЛК являются абсорбируемыми, то для подготовки образцов для испытаний на биосовместимость может потребоваться использование некоторых нестандартизованных методов.

Примечание 4 — Дополнительные рекомендации по вопросам токсичности лекарственных средств приведены в ICH M3 (R2), ICH S1A, ICH S1B, ICH S1C (R2), ICH S2 (R1), ICH S3A, ICH S3B PK, ICH S4, ICH S5 (R2), ICH S6, ICH S6 (R1), ICH S7A, ICH S7B и ICH S8.

7.2.5 Доклиническая оценка *in vivo*

7.2.5.1 Назначение

Цель доклинического испытания *in vivo* заключается в оценке позиционирования, размещения, удаления и последующего наблюдения за СУВЛК в соответствии с инструкциями по применению, а также в определении реакции носителя и СУВЛК. В частности, доклинические испытания *in vivo* должны предоставлять показатели безопасности. В ходе испытания должна быть дана оценка пригодности СУВЛК в случае его использования в клинических исследованиях.

7.2.5.2 Задачи

Необходимо указать задачи исследования. Они могут включать в себя следующие задачи:

a) оценка возможности размещения ЭСЛС в необходимом местоположении;

b) проверка возможности ЭСЛС постоянно, точно и безопасно контактировать с предполагаемой локализацией для лечения;

c) оценка расположения ЭСЛС СУВЛК во время процедурного использования и, при необходимости, в течение некоторого времени в соответствии с проектными спецификациями;

d) оценка способности СУВЛК поддерживать достаточную целостность во время процедурного использования и в течение некоторого времени в соответствии с проектными спецификациями;

e) оценка наличия лекарственного вещества в крови, ткани, подвергающейся лечению, и в других соответствующих тканях в течение некоторого времени;

f) оценка соответствующих гематологических и биохимических лабораторных параметров;

g) оценка локальных биологических реакций (например, сосудистая травма, образование тромбов, воспаление, эндотелизация, некроз, пролиферация неоинтимы или образование аневризмы) нисходящего и общего действия (например, эмболия или инфаркт) путем оценки гистологии и патологии эксплантатов и соответствующих тканей/органов;

h) регистрация нежелательных явлений и потенциальных способствующих факторов (для того чтобы понять, чем нежелательное явление вызвано — СУВЛК или системой доставки).

Для решения задач, описанных выше, можно использовать одно исследование или более.

В целях корреляции *in vitro/in vivo* (IVIVC) рассмотрим корреляцию между свойством *in vitro* лекарственной формы с продленным высвобождением (при необходимости) и реакцией *in vivo.* Корреляция должна описывать скорость *in vitro* или степень растворения или высвобождения лекарственного средства и измеренное воздействие *in vivo* (например, уровень ткани с лекарственным средством). Вследствие местного применения, низких доз лекарственного средства и возможности поглощения лекарственного средства в ткани выполнить оценку корреляции *in vitro/in vivo* с системными измерениями уровня плазмы крови невозможно. Кроме того, локальные измерения ткани часто невозможно получить или подтвердить из-за изменчивости измерений (т. е. непоследовательной количественной оценки и/или проблем с подготовкой образцов). При отсутствии подходящих методов для отбора проб системы кровообращения или местных тканей оценка количества лекарственного средства, оставшегося на СУВЛК, может быть использована для оценки скорости высвобождения *in vivo*.

Исследования на животных, в первую очередь, предназначены для обоснования безопасности. Однако при необходимости должны быть включены начальные и конечные точки, которые могут быть связаны с относительной пользой СУВЛК. Если исследования на животных показывают относительную эффективность, это может помочь в определении показателей риска/пользы, например следует ли продолжать клиническое исследование. Это может быть особенно важно, если исследования на животных также показывают медленное заживление или другое незначительное воздействие доставки лекарственных средств с использованием СУВЛК.

7.2.5.3 Протокол

Каждое СУВЛК необходимо протестировать на предполагаемом сосудистом участке или на анатомически аналогичном участке, предоставив при этом обоснование для альтернативного участка при его использовании. По возможности, животные модели необходимо выбирать наиболее точно для имитации клинического участка, сосудистой анатомии, физиологии (например, системы коагуляции) и метаболизма лекарственного средства по сравнению с людьми. Количество животных, используемых для испытания, также должно быть обосновано.

При определении сроков наблюдения за исследованием следует учитывать, в течение какого времени устройство и элементы СУВЛК, содержащие лекарственное средство, останутся в организме [например, в течение ограниченного периода (≤ 24 ч), в течение длительного периода (> 24 ч — 30 дн) или постоянно (> 30 дн)]. Для долгосрочных встроенных СУВЛК или СУВЛК с абсорбируемыми элементами может потребоваться дополнительный срок наблюдения за исследованием.

Возможно, потребуется проводить долгосрочные исследования для имплантатов СУВЛК продолжительностью по крайней мере 26 нед для каждого животного, если обоснование для краткосрочного исследования не может быть предоставлено. Необходимо указать и обосновать тип промежуточной оценки и интервалы между оценками. Для новых технологий можно указать промежуточное умерщвление и более длительный срок службы имплантата.

Для исследований СУВЛК, как имплантированных, так и не имплантированных, по крайней мере одно исследование (у нескольких животных) должно характеризовать высвобождение, удержание, распределение и абсорбцию лекарственного средства. Эти данные могут включать уровни лекарственного средства в плазме, в ткани и количество лекарственного средства, оставшегося на СУВЛК в течение

некоторого времени. Кроме того, качественные методы могут быть полезны для решения этих проблем (например, флуоресцентная маркировка).

В зависимости от животных моделей все используемые СУВЛК должны быть клинически качественными и иметь одинаковый размер, а также конструкцию, предназначенную для клинического использования.

По крайней мере одно исследование безопасности СУВЛК должно включать оценку дозозависимых эффектов, включая эффект передозировки (без лекарственного средства, номинальной дозы и передозировки), если не предусмотрено обоснование для исключения такого типа исследования. Следует оценить местную, региональную (нисходящую) и системную токсичность.

Если пациенты должны проходить лечение с использованием нескольких СУВЛК с клинической точки зрения, то могут возникнуть проблемы с дозировкой вспомогательного вещества и/или совместимостью, которые, возможно, потребуется рассмотреть для конструкции исследования на животных.

Если предлагаемое СУВЛК предназначено для использования с уже имплантированным СУВЛК (т. е. с другим продуктом), могут возникнуть проблемы совместимости, которые, возможно, потребуется рассмотреть для конструкции исследования животных.

Интерпретацию результатов исследований на животных можно улучшить за счет использования, по меньшей мере, небольшого количества контрольных устройств для сравнения. Обоснование должно быть предоставлено, если в ходе исследования не использованы контрольные устройства. В качестве контрольных устройств следует использовать как контрольные, так и СУВЛК без лекарственного средства (например, матрицу без лекарственного средства), при необходимости. Для имплантированных продуктов, если матрица не будет оставаться в теле на протяжении срока службы имплантата, необходимо рассмотреть проведение дополнительных испытаний исходных материалов.

Всех животных в исследовании необходимо ежедневно контролировать и проверять в соответствии с указаниями ветеринарного персонала. Всех животных, включая тех, которые умрут до запланированного окончания исследования, подвергают вскрытию. Необходимо изучить причину смерти или болезни, а также степень участия СУВЛК и отразить результаты в заключительном отчете об исследовании. Может потребоваться гистологическая и патологическая оценка эксплантатов и соответствующих тканей/органов.

Необходимо указать схему доклинического испытания *in vivo*, включая протокол исследования, методы измерения, обработку тканей, план патологического оценивания и анализ данных. Кроме того, выбор вида, пола, возраста животных и возникновение поражений должны быть обоснованы и соответствовать целям исследования. Устройство (например, имплантация, использование баллона) необходимо использовать в соответствии с рекомендуемыми инструкциями для клинического применения, учитывая степень допустимости для конкретной животной модели, включая перекрытие стентов, если это применимо.

Если на рынке реализованы подобные продукты и зарегистрированы опасные отклонения, они должны быть учтены при разработке исследования на животных (например, поздний тромбоз стента, который может возникнуть в результате недостаточного покрытия стента с лекарственным покрытием эндотелиальными клетками).

При разработке исследования на животных необходимо учитывать условия их содержания согласно ИСО 10993-2.

Примечание 1 — Последующее гистопатологическое оценивание может потребоваться для оценки потенциальных клинических проявлений частиц, высвобождаемых из СУВЛК, и/или реакции на химические компоненты и/или метаболиты, высвобождаемые из СУВЛК.

Примечание 2 — Количественное морфометрическое и качественное морфологическое оценивание может быть полезным для гистопатологического анализа. Сканирующая электронная микроскопия может быть полезной для оценки полноты эндотелизации сосуда по длине и окружности. Может потребоваться специальное окрашивание для исследования композиции неотимы, осаждения фибрина или минерализации. Ангиографическое оценивание может быть полезным в последующих наблюдениях, в зависимости от типа продукции.

Примечание 3 — Устранение следующих, связанных с содержанием животных, проблем может поспособствовать созданию оптимальных условий их содержания и потенциально устранить неточность данных вследствие внутривидовой и межвидовой изменчивости или непреднамеренных физиологических реакций, которые могут быть вызваны крайними физиологическим или психическим состоянием при общих исследованиях животных следующего характера:

- точное определение и минимизация патогенных организмов (приобретение животных из замкнутых стад или стад с определенными патогенами);

- способы доставки (транспортирование животных в грузовых автомобилях и отдельных контейнерах с вентиляцией в соответствии с национальными и региональными нормами или правилами с целью минимизации стрессовой нагрузки при транспортировании);
- транспортирование не допускается в течение первой недели после операции;
- условия содержания, обеспечивающие отсутствие скученности, конструктивной системы фальшпола, профилактику повреждения конечностей;
- соответствующая температура, влажность и освещение;
- соответствующий рацион (например, проверка на неприемлемые кормовые добавки, такие как меламин, афлатоксин и другие известные загрязнители свиной пищи) и вода;
- достаточный период акклиматизации;
- социализация или общение;
- отсутствие скученности или изоляции в исследовательском центре;
- подходящая подстилка и ее своевременная замена.

Примечание 4 — См. также руководство по доклиническому оцениванию *in vivo* для конкретного региона, например FDA 21 CFR 58 «Надлежащая лабораторная практика для доклинических лабораторных исследований», Постановление Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии № 37 «Постановление о надлежащей лабораторной практике для доклинических исследований безопасности медицинских изделий» или директив EC GLP: 2004/10/ EC и 2004/9/EC.

7.2.5.4 Регистрация данных

При испытании СУВЛК на животных необходимо регистрировать следующие данные:

a) идентификационные данные:

1) происхождение животного,

2) идентификация животного,

3) его пол,

4) возраст,

5) вес;

b) предоперационные данные:

1) проверка состояния здоровья животного, включая анализ крови (гематологические и биохимические лабораторные показатели),

2) препараты (например, профилактические антибиотики);

c) операционные данные:

1) дата проведения процедуры,

2) имя врача,

3) описание установки СУВЛК, включая:

i) определение СУВЛК и вспомогательных устройств,

ii) идентификационный номер СУВЛК,

iii) соответствующие размеры СУВЛК *in situ*,

iv) соответствующие размеры целевого анатомического расположение (например, диаметр сосуда),

v) использование любого лекарственного средства, например антитромботическая терапия,

vi) описание маршрута размещения СУВЛК,

vii) расположение СУВЛК,

viii) проблемы с размещением СУВЛК и вспомогательных устройств,

4) оценка следующих параметров, указанных в протоколе:

i) безопасность, точность и эффективность доставки лекарственных средств,

ii) безопасность установки и удаления системы доставки СУВЛК, если это применимо,

iii) точность размеров,

iv) положение, целостность и функциональность элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство,

v) нежелательные периоперационные явления,

vi) соответствующие гемодинамические (например, сердечный ритм, артериальное давление, электрокардиограмма) и гематологические (например, глюкоза, эритроциты, гемоглобин, гематокрит) показатели;

d) послеоперационные данные и данные наблюдений:

1) продолжительность послеоперационного периода при контрольном наблюдении,

2) лекарственные средства, в том числе влияющие на коагуляцию,

3) следующие использованные методы и результаты оценок, указанные в протоколе:

i) положение, целостность и функциональность элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство,

ii) нежелательные явления, дата, лечение и результаты,

iii) уровень препарата в крови, если это требуется по протоколу,

iv) соответствующие гематологические и биохимические лабораторные показатели,

4) любое значительное отклонение от протокола;

e) данные о прекращении исследования:

1) дата смерти,

2) причина досрочного прекращения или смерти, при необходимости,

3) оценки, указанные в протоколе (например, целостность, функциональность, проходимость и положение СУВЛК),

4) макроскопическое наблюдение извлеченного или эксплантированного СУВЛК и окружающих тканей,

5) если это требуется по протоколу, патологоанатомическое заключение, включая патологическую оценку локальной сосудистой реакции на СУВЛК и любых дополнительных тканей и/или органов,

6) уровень препарата в тканях, если это требуется по протоколу.

7.2.5.5 Протокол испытаний и дополнительная информация

Необходимо регистрировать результаты испытаний на всех животных, включенных в протокол, даже если они исключены из окончательного анализа.

Протокол испытаний должен включать следующее:

a) протокол исследования;

b) обоснование выбора следующих параметров:

1) вид животных,

2) место проведения процедуры/имплантации,

3) продолжительность проведения процедуры/имплантации,

4) методы оценки данных,

5) тип промежуточной оценки и интервалов между оценками,

6) численность выборки (количество животных и СУВЛК),

7) проверка, при необходимости;

c) обоснование неиспользования контрольной группы, при необходимости;

d) результаты:

1) учет животных, включая обоснование исключения данных,

2) отчет о нежелательных явлениях,

3) отчет о преждевременных смертях или жертвах с указанием причин,

4) существенные и/или допустимые отклонения от протокола,

5) отчет по результатам, обсуждению и заключениям для каждой задачи исследования,

6) патологическая оценка тканей и/или органов, включая репрезентативные общие снимки и микрофотографии, если это требуется по протоколу,

7) отчет по процедурам обеспечения качества и аудита данных, включая соответствие определенным стандартам.

7.3 Клиническая оценка

7.3.1 Назначение

Цель клинической оценки заключается в обеспечении безопасности и оценке эффективности СУВЛК. В ходе клинического исследования применяют соответствующие испытания всех СУВЛК, включая те, конструктивные характеристики, безопасность и эффективность которых ранее не верифицированы. Исследование следует проводить в соответствии с ИСО 14155. Перед началом клинического исследования СУВЛК должно соответствовать всем требованиям доклинических испытаний *in vitro* и *in vivo* настоящего стандарта.

7.3.2 Цели

Необходимо указать определенные цели исследования, которые могут включать следующее:

a) оценку возможности размещения ЭСЛС в необходимом местоположении;

b) проверку способности ЭСЛС постоянно, точно и безопасно контактировать с предполагаемым местом лечения;

c) оценку острого (менее 24 ч), подострого (от 24 до 7 дней) и хронического (более 7 дней) положения элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство, при необходимости;

d) оценку острой (менее 24 ч), подострой (от 24 до 7 дней) и хронической (более 7 дней) структурной целостности и функциональности СУВЛК, при необходимости;

e) мониторинг местных и системных эффектов лекарственных средств (в динамике);

f) оценку эксплантатов;

g) оценку патологии соответствующих тканей/органов;

h) регистрацию нежелательных явлений, неисправности и воздействия СУВЛК.

7.3.3 План клинических испытаний

Необходимо выполнить многоцентровое исследование (как минимум в трех исследовательских центрах). Следует предоставить обоснование количества исследовательских центров и статистическое обоснование количества пациентов на основе клинических гипотез. При расчете числа пациентов, которые примут участие в исследовании, необходимо учитывать пациентов, которые могут пропустить последующее наблюдение.

Продолжительность наблюдения за пациентом необходимо определять в зависимости от задач клинического исследования. При определении продолжительности также следует учитывать влияние сопутствующих заболеваний на продолжительность жизни популяции пациентов. Всех пациентов, которые проходят лечение с использованием тестовых или контрольных СУВЛК, включая тех, которые исключены из окончательного анализа, необходимо регистрировать и вести их учет. Окончательный отчет должен включать данные всех наблюдений, указанных в плане исследований.

При определении интервалов наблюдения пациента необходимо учитывать исходную оценку при выписке и при завершении исследования. Следует обосновать сроки последующих наблюдений.

Если соответствующий контроль отсутствует, его невозможно идентифицировать или параллельный контроль не требуется, необходимо проспективно определить и обосновать метод оценки клинических результатов. Контроль должен соответствовать вопросам, рассматриваемым в исследовании.

Конкретный(ые) вопрос(ы) необходимо определить проспективно. Данные вопросы должны включать соответствующие результаты, которые следует проанализировать. Показатели успеха и неудачи также должны быть проспективно определены для всех первичных и вторичных результатов, при которых для разрешения реализации будет использован статистический анализ (кроме описательной статистики).

Помимо того, необходимо указать способ определения успеха всего исследования. Показатели успеха и неудачи должны включать количественные значения, конкретно применимые к методам визуализации или другим методам оценки, которые будут использованы в исследовании. Если статистический анализ будут применять к данным для оценки успеха исследования, перед началом исследования следует разработать план статистического анализа, а подробный план подготовить до оценки данных исследования.

Примечание 1 — Для получения информации о статистике в плане клинических испытаний см. ИСО 14155.

Примечание 2 — Для характеристики фармакокинетики и метаболизма препарата, а также определения безопасности препарата для использования человеком до начала испытания СУВЛК может потребоваться проведение предварительных исследований. Данные исследования могут не потребоваться в отношении АФИ, получившего разрешение на использование в медицинских целях и признанного безопасным для человека по результатам проведенных испытаний. Тем не менее могут потребоваться дополнительные исследования, если показаниями к применению СУВЛК является доставка в сосуды лекарственного средства с другим утвержденным способом введения.

Необходимо четко установить критерии отбора и исключения пациентов. Критерии должны указывать целевую популяцию (т. е. тех пациентов, которым предназначено СУВЛК) и открытую популяцию (т. е. тех пациентов, которые согласны участвовать в полном исследовании). При отборе следует использовать соответствующий эпидемиологический подход, для того чтобы свести к минимуму систематические ошибки при отсутствии должного обоснования.

Если пациенты должны проходить лечение с клинической точки зрения с помощью нескольких СУВЛК, могут возникнуть проблемы с совместимостью вспомогательных веществ и/или лекарственных средств, которые могут потребоваться для разработки клинических исследований.

До начала исследования необходимо определить план его мониторинга. Подробные индивидуальные регистрационные карты и документы информированного согласия также должны быть подготовлены для рассмотрения соответствующим комитетом по надзору или органом контроля. Дополнительная

информация о мониторинге исследований, индивидуальных регистрационных картах и документах с обоснованным согласованием приведена в ИСО 14155.

7.3.4 Регистрация данных

При исследовании необходимо регистрировать следующие данные каждого пациента:

a) идентификационные данные:

1) идентификация пациента,

2) пол,

3) дата рождения,

4) имя исследователя,

5) наименование медицинского учреждения;

b) предоперационные данные:

1) факторы риска, такие как гипертония, диабет, инсульт, гиперлипидемия, курение, ожирение, хроническая почечная недостаточность, риски, связанные с анестезией, инфаркт миокарда, и другие соответствующие факторы риска, связанные с работой сосудов,

2) краткое описание предыдущих вмешательств на сосудах, включая нехирургические вмешательства и установку сосудистых протезов,

3) соответствующие препараты,

4) срочность вмешательства (экстренное, срочное или плановое),

5) диагностические показатели:

i) медицинское обследование,

ii) объективная оценка характеристик поражения и доступа к сосудам и других соответствующих факторов (таких как размеры, степень кальцификации, извитость и угол места соединения);

c) операционные данные:

1) имя врача,

2) дата проведения процедуры,

3) идентификационные данные СУВЛК, включая название продукта, номер модели, информацию о прослеживаемости, размер и конфигурацию,

4) подробные сведения о процедуре, включая любые выполняемые дополнительные процедуры на сосудах,

5) оценка моделирования, установки, размещения и извлечения,

6) подлежащие регистрации медицинские явления согласно протоколу (для получения подробной информации о потенциальных медицинских явлениях см. приложение А):

i) степень тяжести, лечение, результаты,

ii) документация о связи медицинского явления с СУВЛК и/или вероятными причинными факторами (т. е. свойства СУВЛК, индивидуальные факторы пациента, технические или другие факторы),

7) препараты, используемые во время процедуры;

d) послеоперационные данные:

1) дата последующего контрольного посещения,

2) обзор вмешательств на сосудах с момента последнего наблюдения,

3) клиническая оценка (план оценивания может различаться между контрольной группой и лечебной группой):

i) медицинское обследование,

ii) объективная оценка эффективности СУВЛК (например, миграция, проходимость, процент стеноза, целостность DCP, непредвиденные изменения формы СУВЛК), если это применимо,

iii) объективная оценка характеристик целевого объекта и позиционирования СУВЛК, если это применимо.

Примечание — Кроме того, могут потребоваться данные от подгруппы пациентов, для того чтобы определить уровни лекарственного средства в крови в динамике, если доклинические данные *in vivo* показывают, что со временем происходит высвобождение лекарственного средства (данную оценку можно проводить в качестве отдельного исследования),

4) соответствующие лекарственные средства СУВЛК, такие как антитромботические средства или антибиотики,

5) подлежащие регистрации медицинские явления согласно протоколу (для получения подробной информации о потенциальных медицинских явлениях см. приложение А):

i) явление, дата начала, степень тяжести, лечение и результаты,

ii) документация об использовании СУВЛК,

iii) документация о связи медицинского явления с СУВЛК и/или вероятными причинными факторами (т. е. свойства СУВЛК, индивидуальные факторы пациента, технические или другие факторы),

6) препараты, используемые во время пребывания в больнице [несмотря на то что препараты, назначаемые в больнице/после выписки, могут не иметь отношения к процедуре/результатам лечения пациента (например, снотворные), при использовании СУВЛК, которые включают АФИ, могут возникать некоторые непредвиденные побочные эффекты, связанные с такими препаратами, поэтому необходимо указать все применяемые препараты],

7) препараты, назначенные при выписке,

8) дата выписки из больницы;

e) исключение пациентов:

1) дата,

2) количество завершенных месяцев исследования,

3) причина исключения (отсутствие контроля в динамике, смерть).

7.3.5 Заключительный отчет

Заключительный отчет должен включать следующее:

a) протокол исследования;

b) определение подлежащих регистрации медицинских явлений (для получения подробной информации о потенциальных медицинских явлениях см. приложение А);

c) обоснование выбора следующего:

1) объем исследования,

2) выбор контрольной группы,

3) методы измерений,

4) используемый статистический анализ,

5) интервалы наблюдения пациентов;

d) процедурные и перипроцедурные данные (менее или равные 30 дням после процедуры) и поздние (более 30 дней после процедуры) данные наблюдений:

1) подотчетность пациентов, включая обоснование для исключения данных,

2) существенные и/или соответствующие отклонения от протокола,

3) анализ данных пациентов, которые не прошли полное исследование (например, вследствие отсутствия контроля в динамике или смерти),

4) краткое описание подлежащих регистрации медицинских явлений:

i) по типу явления, включая время явления относительно процедуры (т. е. процедурное, перипроцедурное и для каждого интервала наблюдения),

ii) конкретно по пациентам, включая время явления,

5) краткое описание воздействия СУВЛК,

6) оценка эффективности СУВЛК в динамике (например, миграция, проходимость, процент стеноза, целостность DCP, непредвиденные изменения формы СУВЛК), при необходимости,

7) если этого требует протокол, сводка уровней препарата в крови в динамике,

8) краткое описание характеристик целевого объекта, связанных с эффективностью ЭСЛС в динамике,

9) краткое описание всех внутрипроцедурных, вспомогательных или последующих вторичных вмешательств (например, атерэктомии, постдилатации), необходимых после вмешательства СУВЛК для оптимизации результатов,

10) краткое описание перехода на неэндоваскулярную оперативную хирургию,

11) краткое описание перипроцедурных и внутриутробных смертей,

12) краткое описание патологии, в случае необходимости, включая репрезентативные снимки и микроснимки,

13) сравнение результатов для испытательной и контрольной групп,

14) выводы по каждой конкретной цели исследования.

7.4 Послепродажный контроль

Необходимо анализировать данные мониторинга продаж СУВЛК в соответствии с принципами, изложенными в BCJ 14630 2012, 7.4, BCJ 14971: 2007, раздел 9.

При подаче заявок в Управление по контролю над продуктами и лекарствами США также применяют требования к системе стандартов качества.

8 Производство

8.1 Общая информация

При производстве СУВЛК необходимо соблюдать требования, предъявляемые к конструкции, и технические характеристики. Следует выполнять проверочные испытания основных параметров, для которых не проводят полный внутрипроизводственный контроль. Данное проверочное испытание должно продемонстрировать, что процессы производства СУВЛК соответствуют спецификациям, и, следовательно, такие производственные допуски являются приемлемыми.

К системам менеджмента качества изделия могут применять требования ИСО 13485.

Готовое СУВЛК должно проходить оценку для определения начальных характеристик его производительности. Однако, если показатели СУВЛК отличаются от начальной оценки клинических моделей (СУВЛК, используемые в клинических исследованиях) и СУВЛК, которые должны быть запущены в серийное производство (из-за расширения производственного процесса), необходимо задокументировать изменения, провести дополнительное испытание или предоставить научное обоснование для подтверждения того, что данные изменения не повлияют на безопасность или эффективность применения СУВЛК. Необходимо также оценить и обосновать изменения в регламенте производства, используемые в ходе клинической оценки по сравнению с промышленным выпуском.

Контроль производства для минимизации посторонних частиц включает три проблемных аспекта: комплектующие и сырье, производственный процесс и производственная среда. Следует оценить и задокументировать потенциальное воздействие любых изменений на возможность попадания таких частиц. Мониторинг может включать выявление посторонних частиц в СУВЛК и при осуществлении производственных процессов.

8.2 Представление отчетов о материалах и анализ АФИ

Для представления отчетов по материалам АФИ, включенным в фармакопею в виде статьи, в национальные или региональные органы контроля необходимо указывать следующую информацию:

a) наименование и адрес поставщика;

b) сертификат анализа, предоставленный поставщиком;

c) результаты соответствующих квалификационных испытаний;

d) результаты всех дополнительных испытаний (например, сертификаты о надлежащей производственной практике, регистрационное досье фармацевтической субстанции для различных национальных или региональных органов контроля).

Для представления отчетов по материалам АФИ, не включенным в фармакопею в виде статьи, в национальные или региональные органы контроля необходимо указывать следующую информацию:

e) наименование и адрес поставщика;

f) спецификации;

g) сертификат анализа, предоставленный поставщиком;

h) результаты соответствующих квалификационных испытаний;

i) дополнительную информацию (например, сертификаты о надлежащей производственной практике, регистрационное досье фармацевтической субстанции для различных национальных или региональных органов контроля).

Также может быть запрошена информация о проверке методов испытаний, применяемых для проверки соблюдений требований к АФИ.

Для предоставления отчетов в Управление по контролю над продуктами и лекарствами США также необходима следующая информация относительно анализа партии АФИ, если поставщик АФИ ее не предоставил:

- уточнение относительно того, были ли данные о партиях использованы для проведения клинических или доклинических испытаний (например, в исследованиях *in vitro*, *in vivo*, доклинических исследованиях или испытаниях стабильности);
- результаты испытания на совместимость АФИ со вспомогательными веществами в СУВЛК;
- информация о стабильности АФИ (например, краткое описание результатов, при его наличии, дата повторного испытания, условия транспортирования и хранения).

Для дальнейшего использования АФИ, который хранился больше срока его повторной проверки (истечения срока годности), следует проводить повторную проверку (в соответствии со спецификациями стабильности) для обеспечения постоянного применения (см. ICH Q7).

8.3 Анализ материалов и отчеты о вспомогательных веществах

Для предоставления отчетов по материалам АФИ, включенным в фармакопею в виде статьи, в национальные или региональные органы контроля необходимо указывать следующую информацию:

a) наименование и адрес поставщика;

b) сертификат анализа, предоставленный поставщиком;

c) результаты соответствующих квалификационных испытаний;

d) результаты всех дополнительных испытаний.

Для предоставления отчетов по материалам АФИ, не включенным в фармакопею в виде статьи, в национальные или региональные органы контроля необходимо указывать следующую информацию:

e) наименование и адрес поставщика;

f) спецификации;

g) сертификат анализа, предоставленный поставщиком;

h) результаты соответствующих квалификационных испытаний;

i) дополнительную информацию (например, показатели безопасности новых вспомогательных веществ).

Также может быть запрошена информация о проверке методов испытаний, применяемых для проверки соблюдений требований к АФИ.

8.4 Испытание выпуска партии СУВЛК

Отчеты о выпуске партии СУВЛК должны включать следующее:

a) определение партии (например, номер партии, дозировка, размер изделия);

b) дата изготовления;

c) место изготовления;

d) дата стерилизации;

e) критерии приемлемости и результаты испытания каждого параметра (например, определение препарата, примеси, состав препарата и скорость высвобождения активной субстанции).

Примечание — Для представления отчетов в национальные или региональные органы контроля необходимо указывать следующую информацию о выпуске партии СУВЛК:

- уточнение относительно использования данных о партиях в клинических или доклинических испытаниях (например, в исследованиях *in vitro, in vivo*, доклинических исследованиях или испытаниях стабильности) или испытаниях серийно выпускаемого изделия;
- данные о проверке методов испытаний, используемых для проверки соответствия критериям приемлемости.

9 Стерилизация

9.1 Продукция, которая поставляется стерильной

9.1.1 Испытание для подтверждения маркировки «СТЕРИЛЬНО»

СУВЛК с маркировкой «СТЕРИЛЬНО» должны соответствовать при реализации международным, национальным и региональным стандартам стерилизации. Гарантированный уровень стерильности СУВЛК с маркировкой «СТЕРИЛЬНО» должен составлять 10^{-6}.

Примечание — Для получения информации о требованиях к стерилизации см. EH 556, ANSI/AAMI ST67.

Процессы стерилизации подлежат регулярному контролю. Процессы стерилизации СУВЛК необходимо выполнять в соответствии с ИСО 14937.

9.2 Продукция, которая поставляется нестерильной

СУВЛК, которые поставляются нестерильными, необходимо простерилизовать перед использованием согласно требованиям ИСО 14630:2012, 9.3.1.

9.3 Остатки после стерилизации

Если СУВЛК подвергают стерилизации этиленоксидом, то применяются требования ИСО 10993-7 для остатков этиленоксида и этиленхлоргидрина.

Примечание — Для получения информации об остатках после стерилизации для изделий, препаратов или лекарственных средств см. В.2 приложения В.

10 Упаковка

10.1 Общая информация

Применяют требования ИСО 11607-1; для неактивных изделий — ИСО 14630:2012, статья 10.

10.2 Рекомендации по хранению СУВЛК

Следует учитывать влияние на упаковку переменных факторов окружающей среды, таких как кислород, свет, температура и влажность, для поддержания соответствующих физических, химических, фармацевтических и механических характеристик СУВЛК.

При оценивании СУВЛК упаковочные материалы, которые имеют прямой контакт с ЭСЛС, должны проходить проверку.

10.3 Влияние изменения температуры хранения и транспортирования на СУВЛК

Важно учитывать, что экстремальные температуры при хранении и транспортировании могут повлиять на СУВЛК. Информация о возможных параметрах циклического изменения температуры приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Примеры испытаний на воздействие циклического изменения температуры

Описание испытания	Количество циклов	Параметры цикла
Испытание А: замораживание/оттаивание	3	Два дня — при температуре − 20 °С, далее два дня — при температуре 5 °С
Испытание В: тепло/холод	3	Два дня — при температуре 40 °С (75 % ОВ), далее два дня — при температуре 5 °С

11 Информация, предоставленная производителем

11.1 Общая информация

К СУВЛК должны применять требования ИСО 14630:2012, пункт 11, и ИСО 15223-1.

11.2 Маркировка

11.2.1 Маркировка СУВЛК

Каждое СУВЛК должно иметь одну или несколько этикеток, по одной на каждом из контейнеров.

На каждой этикетке должен содержаться следующий минимум информации:

a) описание содержимого;

b) наименование и/или торговое наименование и адрес производителя или уполномоченного представителя, включая, по крайней мере, город и страну;

c) название СУВЛК;

d) модель/идентификационный номер;

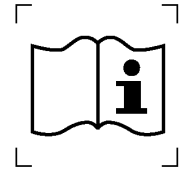
e) номер партии или заводской номер, при наличии, согласно ИСО 14630:2012, 11.2, перечисление c);

f) способ стерилизации и обозначение «СТЕРИЛЬНО», если это применимо;

g) только для одноразового использования, если это применимо;

h) срок годности в формате, год и месяц (ГГГГ-ММ) с указанием истечения срока годности СУВЛК в конце месяца;

i) предупреждения или ссылки для ознакомления с инструкциями по использованию руководства;



j) размеры СУВЛК, такие как диаметр и длина стента или катетера, в соответствии с ИСО 25539-2 или ИСО 11070;

k) рекомендации по хранению с учетом элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство.

Примечание — При представлении в Европейском Союзе см. CPMP/QWP/609/96/Rev 2 для получения информации об условиях хранения лекарственных средств;

l) химические свойства любой среды для хранения в индивидуальном контейнере с соответствующим предупреждением об опасности, если это применимо.

11.2.2 Маркировочная запись

Каждое СУВЛК должны поставлять с переносимыми маркировочными записями, которые можно прикрепить к медицинской карте пациента, использующего СУВЛК. Маркировочная запись должна содержать следующую информацию:

a) название изделия;

b) номер партии и/или номер стерильной партии;

c) номер изделия или модели (номер производителя).

11.3 Инструкции по применению (ИПП)

СУВЛК должны поставлять с инструкциями по применению. В инструкциях должно быть указано следующее:

a) описание элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство:

1) определение и описание лекарственного средства,

2) определение и описание матрицы;

b) расположение элемента СУВЛК, содержащего лекарственное средство;

c) номинальное содержание лекарственного средства в СУВЛК;

d) показания к применению;

e) применимые противопоказания, предостережения и предупреждения;

f) соответствующую информацию о лекарственном средстве;

g) возможное взаимодействие лекарственных средств с элементом СУВЛК, содержащим лекарственное средство;

h) возможное взаимодействие лекарственных средств с СУВЛК в случае прямого контакта;

i) применение СУВЛК и контакт с жидкостями перед установкой;

j) информацию о безопасности и совместимости с МРТ, включая любое влияние повышения температуры в радиочастотном диапазоне на элемент СУВЛК, содержащий лекарственное средство (рекомендации по маркировке МРТ см. в ATCM Ф2503);

k) возможные нежелательные явления;

l) данные клинических исследований (при наличии);

m) рекомендуемые методы для асептического представления и подготовки системы изделия;

n) обозначение «СТЕРИЛЬНО», если это применимо;

o) обозначение «НЕ СТЕРИЛИЗОВАТЬ ПОВТОРНО», если это применимо;

p) обозначение «ТОЛЬКО ДЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ», если это применимо;

q) информацию о повторной стерилизации, если это применимо;

r) сообщение о добавках или выщелачиваемых компонентах, если это применимо;

s) рекомендации по хранению, обработке и утилизации, если это применимо;

t) дату публикации текста (или другое указание о редакции текста).

Приложение А
(справочное)

Определение возможных клинических и технических явлений

В настоящем приложении приведен алфавитный список возможных клинических явлений (таблица А.1) и возможных технических явлений (таблица А.2), которые могут возникать при использовании СУВЛК. В настоящем приложении термин «устройство» относится к СУВЛК. Возможные технические явлениями — это те явления, которые могут иметь отношение к элементу СУВЛК, содержащему лекарственные средства.

Другие виды возможных клинических и технических явлений, вызванных устройством, указаны в соответствующих стандартах для конкретных устройств, таких как ИСО 25539-1 для эндоваскулярных протезов, ИСО 25539-2 для сосудистых стентов и ИСО 5840 для протезов сердечных клапанов. Между нижеуказанными определениями и определениями в соответствующих стандартах могут быть различия. Необходимо выбрать определение, наиболее подходящее для конкретного рассматриваемого устройства, а также проконсультироваться с местным органом контроля, для того чтобы установить, существует ли предпочтительное определение.

Таблица А.1 — Определение возможных клинических явлений

Возможное клиническое явление	Определение
Неблагоприятная биологическая реакция (токсическая реакция) на устройство	Местная, региональная и/или системная токсическая реакция на устройство. Тип реакции необходимо зарегистрировать
Аневризма	Для истинных аневризм: локализованная аномальная дилатация всего обработанного сосуда или его части. Для ложных аневризм (псевдоаневризм): внесосудистая гематома, которая сообщается с внутрисосудистым пространством. Размер аневризмы и способ визуализации должны указываться во всех случаях
Увеличение аневризмы	Любое увеличение диаметра или объема аневризмы выше зарегистрированной ошибки измерения. Необходимо указать размер аневризмы и способ визуализации
Разрыв аневризмы	Разрыв врожденной аневризмы
Стенокардия	Боль в груди, шее, руке или другом месте, связанная с уменьшением коронарного кровотока
Аритмия	Развитие нового нарушения предсердного или желудочкового ритма или обострение предшествующей аритмии, требующей лечения (например, медикаментозная терапия, кардиоверсия, кардиостимулятор) после процедуры в течение 30 дней после полного высвобождения активного вещества
Ателектаз/пневмония	Ателектаз или пневмония, обнаруженные с помощью рентгенограммы грудной клетки в течение 30 дней после процедуры, требующие лечения антибиотиками, ингаляционной терапии, интубации или отсасывания. Необходимо указать тип требуемого лечения
Тампонада сердца	Механическое сжатие сердца большим количеством жидкости или крови в перикардиальном пространстве, которое ограничивает нормальный диапазон движения и функции сердца
Коагулопатия	Развитие нарушения свертываемости крови, которое может приводить к тромбозу или кровотечению, зарегистрированное в ходе соответствующих лабораторных исследований после процедуры в течение 30 дней после полного высвобождения активного вещества. Следует отметить наличие специфического синдрома или дефицита фактора(ов)

Продолжение таблицы А.1

Возможное клиническое явление	Определение
Хроническая сердечная недостаточность	Периферический отек или отек легких вследствие: a) гемодинамической декомпенсации вследствие острого нарушения или обострение существующего низкого сердечного выброса, или b) декомпенсации синдрома высокого сердечного выброса
Повреждение прилегающих структур	Повреждение прилегающих органов вследствие установки устройства
Повреждение концевого органа	Повреждение органов, дистально расположенных по отношению к устройству или концевым органам, связанное с эмболизацией элементами устройства
Систематическое повреждение	Повреждение любых органов вследствие установки устройства (например, системное высвобождение активного вещества)
Повреждение сосудов (травма сосудов)	Повреждения сосудов в результате выполнения процедуры, включая вскрытия или перфорации, ложные или истинные аневризмы. Необходимо зарегистрировать место (например, место доступа, место лечения, проксимальный или дистальный сосуд) и причину повреждения, а также клинические последствия. Следует указать все хирургические или интервенционные процедуры, необходимые для лечения повреждений
Отек	Избыточное накопление серозной жидкости в соединительной ткани
Легочная эмболия	Клинические проявления легочной эмболии, подтвержденные с помощью высокоточной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, компьютерной томографии или легочной ангиографии, в течение 30 дней после процедуры
Эмболизация	Миграция обломков в просвете (вследствие деламинации или образования частиц) или тромба в дистальном кровотоке, выявленная вследствие клинических осложнений или при визуализации
Экстравазация контраста	Экстраваскулярная утечка контрастного вещества, обнаруженная при визуализации
Обширная гематома	Развитие гематомы вследствие данной процедуры, которая требует медицинского вмешательства, такого как переливание крови, компрессия ультразвуком или инъекция тромбина, а также хирургическое вмешательство. Данные о размере гематомы необходимо включить в индивидуальную регистрационную карту
Малая гематома	Развитие гематомы вследствие данной процедуры, которая не требует медицинского вмешательства, кроме ручной компрессии
Печеночная энцефалопатия	Неврологическая дисфункция вследствие некорректной детоксикации крови, выполняемой печенью
Гипотония	Низкое кровяное давление
Васкулогенная импотенция	Субъективное обследование или регистрация нарушений, вызванных васкулогенными факторами, необходимо возобновить в течение 6 мес после процедуры; половая функция проверена до операции
Недостаточный ток контрастного вещества	Невозможность вводить достаточное количество контрастного вещества для визуализации места установки, анатомии пациента и/или самого устройства
Нарушенный гемостаз	Невозможность избежать чрезмерного кровотечения в месте введения
Недостаточная визуализация СУВЛК	Невозможность визуализации СУВЛК или необходимой части СУВЛК в соответствии с ИПП
Недостаточная визуализация сосудов	Невозможность корректно визуализировать сосудистую анатомию вследствие установки СУВЛК *in situ*
Инфекция в месте ввода	Подтвержденная раневая инфекция в месте ввода

Продолжение таблицы А.1

Возможное клиническое явление	Определение
Ишемия	Острое (менее 24 ч), подострое (от 24 ч до 7 дней) или хроническое (более 7 дней) развитие недостаточного кровоснабжения конечного органа в течение 30 дней после процедуры. Необходимо определить и зарегистрировать причину, местоположение и степень тяжести ишемии (например, эмболия, тромбоз, стеноз, ограничивающий стеноз, рестеноз или диссекция)
Стеноз	Непреднамеренная непроходимость через просвет сосуда из-за скручивания или перегибания изделия, неправильного размера устройства, его неполной установки или по другим причинам
Лимфоцеле/лимфатический свищ	Накопление лимфы в кисте или недостаточное дренирование раны в месте разреза. Необходимо указывать любое вмешательство, необходимое для устранения проблемы
Некорректная установка СУВЛК	Большая часть изделия не находится в непосредственном контакте со стенкой сосуда. Следует указать время выполнения процедуры
Некорректная установка	Установка СУВЛК в некорректном месте
Поздняя смертность	Смерть вследствие установки устройства через 30 дней после процедуры
Перипроцедурная смертность	Смерть по любым причинам в течение 30 дней после процедуры
Инфаркт миокарда	Обнаружение роста и/или падения кардиальных биомаркеров (CK-MB или тропонин) по меньшей мере с одним значением, превышающим 99-й процентиль верхнего референтного предела (ВРП), а также со следующими проявлениями ишемии миокарда: - с симптомами ишемии; - по результатам ЭКГ, указывающим на повторную ишемию (новые изменения ST-T или новая блокада ножки пучка Гиса слева); - при развитии патологических Q-волн ≥ 0,03 с по длительности и ≥ 1 мм в глубину в смежных грудных отведениях ≥ 2 или смежных стандартных отведениях ≥ 2 по результатам ЭКГ; - при повторной потере жизнеспособных участков миокарда или региональной аномалии движения стенки, обнаруженных при визуализации. Если 99-й процентиль ВРП из соответствующей лаборатории, выполняющей анализ, недоступен, то следует использовать ВРП для некроза миокарда. Если 99-й процентиль ВРП или ВРП для некроза миокарда недоступен, в качестве ВРП следует использовать предел принятия решения для инфаркта миокарда в конкретной лаборатории. Референтные пределы из лаборатории, выполняющей анализ, предпочтительнее референтных пределов производителя, указанных в инструкциях по применению. СК может использоваться при отсутствии CK-MB
Неврологические расстройства	Развитие новых временных или постоянных неврологических расстройств или обострений предшествующих расстройств, определенных с помощью КТ/МРТ и/или клинического обследования, которые замечены в течение 30 дней после процедуры. Необходимо зарегистрировать как временные, так и постоянные расстройства
Спинальные неврологические расстройства	Неврологические расстройства, связанные с ишемией спинного мозга, развивающиеся в течение 30 дней после процедуры
Закупоривание ветви сосуда	Непредвиденное закупоривание или стеноз основной ветви сосуда с клиническими проявлениями
Повторное проявление портальной гипертензии	Повторное высокое кровяное давление в системе воротной вены

Продолжение таблицы А.1

Возможное клиническое явление	Определение
Послеоперационное кровотечение	Кровотечение вследствие процедуры, которое возникает после того, как пациент покидает процедурный кабинет, не более 48 ч после процедуры, что приводит к необходимости переливания крови. Необходимо установить объем крови, причину кровотечения и необходимость хирургического вмешательства для остановки кровотечения
Кровотечение при выполнении операции	Любая кровопотеря, требующая вмешательства (например, переливание крови или лекарственная терапия). Потерянный во время процедуры объем крови необходимо указывать в отчете. Следует указать необходимость переливания крови, объем и источник крови (консервированная, аутологичная, автотрансфузионная)
Декомпенсированная почечная недостаточность	Повышение уровня креатинина на более чем 50 % выше допроцедурного уровня или абсолютное увеличение от 0,5 до 1,0 мг/дл, которое не разрешилось без вмешательства. Следует указать необходимость и продолжительность диализа, если это требуется
Почечная недостаточность	Повышение уровня креатинина на более чем 25 % выше допроцедурного уровня или абсолютное увеличение на 0,5 мг/дл, которое не разрешилось без вмешательства. Следует указать необходимость и продолжительность диализа, если это требуется
Нарушение дыхания	Необходимость послепроцедурной искусственной вентиляции, реинтубации или дыхательной поддержки аппаратом ИВЛ в течение 30 дней после процедуры (если только пациенту не проводили искусственную вентиляцию легких при участии в исследовании). Необходимо регистрировать продолжительность искусственной вентиляции
Рестеноз	Значительное уменьшение диаметра просвета по сравнению с контрольным диаметром сосуда после выполнения процедуры. Необходимо указать степень сужения и метод медицинской визуализации
Бинарный рестеноз	Подтвержденное результатами визуализации сужение просвета А > 50 % в месте установки СУВЛК с/без гемодинамической значимости
Рестеноз в стенте	Значительное уменьшение диаметра просвета в любой точке по длине места установки СУВЛК в дополнение к уменьшению диаметра просвета в смежных участках сосуда в сравнении с контрольным диаметром сосуда после выполнения процедуры. Необходимо указать степень сужения и метод медицинской визуализации
Рестеноз вследствие установки СУВЛК	Значительное уменьшение диаметра просвета в любой точке по длине СУВЛК по сравнению с контрольным диаметром сосуда после выполнения процедуры. Необходимо указать степень сужения и метод медицинской визуализации
Сепсис	Развитие подтвержденной системной инфекции, возникающей в любой момент после процедуры. Необходимо указать этиологию (например, стерильность изделия, эндокардит) при наличии данных
Стеноз, ограничивающий ток	Сужение просвета в месте установки СУВЛК или гемодинамически значимая окклюзия, подтвержденная результатами визуализации или другим способом. Степень стеноза, связанная с порогом вмешательства, будет зависеть от конкретного сосудистого ложе, в котором размещено СУВЛК
Остаточный стеноз	Сужения просвета А > 30 % по сравнению с нормальным диаметром сосуда сразу после установки СУВЛК. Необходимо указать степень сужения и метод медицинской визуализации
Внезапное закрытие сосуда	Значительно уменьшенный поток в пределах целевого или других сосудов, который ранее был проходимым, возникший после завершения процедуры (пациент покинул процедурный кабинет), но не более 30 дней

Окончание таблицы А.1

Возможное клиническое явление	Определение
Тромбоз	Гемодинамически значимый тромб в просвете в месте установки, который формируется в любой момент после процедуры. Необходимо указать степень сужения, время образования тромба по отношению к процедуре и метод медицинской визуализации
Тромбоз глубоких вен	Тромбы в глубокой вене, обнаруженные с помощью дуплексного сканирования, венографии или другого метода визуализации
Некроз ткани	Некроз клеток, подтвержденный гистологией. В отсутствие гистологической оценки образцов тканей можно использовать подтвержденные клинические исследования с помощью визуализации и/или подтвержденных биомаркеров сыворотки крови. Необходимо указать время некроза по отношению к выполненной процедуре, метод медицинской визуализации (если это применимо) и результаты анализа биомаркеров (если это применимо)
Инфекция, локализованная в месте установки устройства	Развитие подтвержденной инфекции, локализованной в месте установки устройства, возникающей в любой момент после процедуры. Необходимо указывать этиологию (например, стерильность устройства, эндокардит) при наличии данных
Изменение позиции устройства	Клинические симптомы, связанные с движением сосуда по отношению к устройству в результате постпроцедурных морфологических изменений (например, угловое смещение фильтра нижней полой вены, изменения кровотока, которые приводят к изменениям тканей). Необходимо указать клинические симптомы, при их наличии
Интрапроцедурное закупоривание сосуда	Закупоривание тока в пределах целевого или других сосудов, который ранее был проходимым с антеградным потоком. Это может быть вызвано скручиванием или смещением СУВЛК, неполной установкой СУВЛК, расслоением стенки или по другим причинам. Необходимо указать метод медицинской визуализации
Позднее закупоривание сосуда	Закупоривание тока, в пределах целевого или других сосудов, который ранее был проходимым с антеградным потоком, возникающее через более чем 30 дней после процедуры. Это может быть вызвано скручиванием или смещением СУВЛК, гиперплазией интимы, расслоением стенки или по другим причинам. Необходимо указать время закупоривания и метод медицинской визуализации
Перипроцедурное закупоривание сосуда	Закупоривание тока в пределах целевого или других сосудов, который ранее был проходимым с антеградным потоком, возникающее через 30 дней после процедуры. Это может быть вызвано скручиванием или смещением СУВЛК, расслоением стенки или по другим причинам. Необходимо указать время закупоривания и метод медицинской визуализации

Таблица А.2 — Определение возможных технических явлений

Возможное клиническое явление	Определение
Невозможность получения доступа	Невозможно получить доступ к месту установки устройства вследствие механической неисправности устройства, особенностей пациента или процедурных факторов
Неисправность вспомогательного устройства	Невозможно использовать вспомогательное устройство по назначению вследствие механической неисправности изделия, особенностей пациента или процедурных факторов
Коррозия	Повреждение открытой поверхности металла, уменьшение его прочности и/или структурной целостности вследствие электрохимических реакций с телом или жидкостями, которые используются для процедуры

Окончание таблицы А.2

Возможное клиническое явление	Определение
Повреждение СУВЛК	Повреждение устройства по определенной причине, например вспомогательным или транспортным устройством, таким как катетер
Отказ интерфейса	Полное или частичное непреднамеренное разделение дискретных структурных элементов, или элементов материала СУВЛК на общей границе, или в ЭСЛС, или между компонентами ЭСЛС и другими компонентами СУВЛК (например, расслоение покрытия подлежащего устройства)
Некорректная установка СУВЛК	Невозможно полностью установить СУВЛК на предполагаемом участке вследствие механического повреждения СУВЛК, особенностей пациента или процедурных факторов
Миграция СУВЛК	Смещение СУВЛК с предполагаемой позиции после выполнения процедуры
Невозможность извлечения	Невозможно безопасно удалить любые компоненты устройства, которые не должны оставаться в организме вследствие механического повреждения устройства, особенностей пациента или процедурных факторов

Приложение В
(справочное)

Информация о местных органах контроля, выполняющих регистрацию СУВЛК

В.1 Контактная информация местных органов контроля

В данном приложении указана контактная информация местных органов контроля (таблица В.1).

Таблица В.1 — Контактная информация местных органов контроля

Страна	Ответственный орган	Веб-сайт
Австралия	Веб-сайт Австралийской администрации лекарственных средств (TGA)	gost.e-ecolog.ru
Бразилия	Национальное агентство наблюдения за здоровьем (ANVISA)	gost.e-ecolog.ru
Канада	Министерство здравоохранения Канады	gost.e-ecolog.ru index-eng.php
Китай	Китайское управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами (CFDA)	gost.e-ecolog.ru
Европейский Союз	Орган технической экспертизы (NB) государств — членов Европейского союза. NB проведет консультации с компетентным органом (CA) по вопросам, связанным с лекарственными средствами	Список всех NB: gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru Список всех CA: gost.e-ecolog.ru common/elearning/drug_precursor/arti cle_6335_en.htm
Индия	Управление по контролю за оборотом лекарственных средств Индии (DCGI)	gost.e-ecolog.ru
Япония	Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения (MHLW) Заявку на регистрацию СУВЛК необходимо подавать в Агентство фармацевтических препаратов и медицинских устройств (PMDA)	MHLW:http://www.mhlw.go.jp/english/ PMDA: gost.e-ecolog.ru html
Россия	Министерство здравоохранения Необходимо консультироваться с органом технической экспертизы с целью обеспечения соответствия национальным стандартам и регистрации медицинского изделия на российском рынке	gost.e-ecolog.ru events/
США	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)	gost.e-ecolog.ru

В.2 Остатки этиленоксида после стерилизации

В настоящее время этиленоксид (ЭО) используется для стерилизации многих медицинских изделий, для которых существуют определенные ограничения по уровню ЭО. С 2002 г. данные ограничения по уровню ЭО применяются к СУВЛК. Для СУВЛК с несколькими компонентами, такими как имплантат и отдельная система доставки, может потребоваться отдельное испытание на остаток ЭО.

В то же время ЭО, как правило, не используют для стерилизации лекарственных средств. Для лекарственных средств, которые стерилизуют с помощью ЭО, национальные или региональные органы контроля устанавливают более жесткие требования к уровню ЭО или этиленхлоргидрина в отличие от медицинских изделий, но данные жесткие требования не применяют к СУВЛК.

В таблице В.2 представлены требования некоторых национальных и региональных органов контроля к остаткам ЭО после стерилизации медицинских изделий или лекарственных средств.

Таблица В.2 — Требования региональных органов контроля к остаткам стерилизующего вещества

Стандарт		Этиленоксид				Этиленхлоргидрин (или другой галоидированный этиленгидрин)			
	Кратковременное воздействие	≤ 4 мг/сут				≤ 9 мг/сут			
ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009 (ограничения для изделий)	Длительное воздействие	≤ 2 мг средней суточной дозировки	4 мг в первые 24 ч	60 мг в первые 30 дней		≤ 2 мг средней суточной дозировки	9 мг в первые 24 ч	60 мг в первые 30 дней	
	Постоянное воздействие	≤ 0,1 мг средней суточной дозировки	4 мг в первые 24 ч	60 мг в первые 30 дней	2,5 г в течение жизни	≤ 0,4 мг средней суточной дозировки	9 мг в первые 24 ч	60 мг в первые 30 дней	10 г в течение жизни
Австралия (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009				См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009			
Бразилия (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + /Cor 1:2009				См. ИСО 10993-7:2008 + /Cor 1:2009			
Канада (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009				См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009			
Китай (ограничения для изделий)	Китайский национальный стандарт составлен в соответствии с ИСО 10993-7:2008								
Европа (ограничения для изделий) см. ИСО 10993-7:2008 + AC:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + AC:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + AC:2009				См. ИСО 10993-7:2008 + AC:2009			
Европа (ограничения для лекарственных средств) см. примечание Европейского агентства по лекарственным средствам относительно ограничения использования этиленоксида при производстве лекарственных средств (CPMP/QWP/159/01)	Исходные материалы	1 мкг/г				50 мкг/г			

Окончание таблицы В.2

Стандарт		Этиленоксид	Этиленхлоргидрин (или другой галоидированный этиленгидрин)
Индия (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + /Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009
Япония (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + /Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009
США (ограничения для изделий)	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + /Cor 1:2009	См. ИСО 10993-7:2008 + Cor 1:2009
Центр по оценке и исследованиям лекарственных средств Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (ограничения для лекарственных средств) Рекомендации по уровням остатка ЭО и лекарственным средствам (1978 г., проект, ФР, том 43, № 22, 23 июня 1978 г.)[a)]	Контактирующие с кровью	25 мкг/г	25 мкг/г
	Имплантат (<10 г)	250 мкг/г	250 мкг/г
	Имплантат (от >10 до < 100 г)	100 мкг/г	100 мкг/г
	Имплантат (>100 г)	25 мкг/г	25 мкг/г
	Готовое лекарственное средство	1 мкг/г	50 мкг/г
	Упаковочный материал	1 мкг/мл на объем контейнера	50 мкг/мл

Примечание 1 — Показатели ЭО основаны на ограничении его остатков не более 1 мкг/г (т. е. предел обнаружения).

Примечание 2 — Информация в данной таблице достоверна на момент публикации и представлена только для ознакомления. Могут существовать новые применимые документы. Необходимо ознакомиться с соответствующими нормативами на веб-сайтах.

[a)] Требования, предложенные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 1978 г., больше не применяют.

B.3 Применимые директивные документы

B.3.1 Регистрационное досье (РД)

Регистрационное досье (РД) представляет собой комплект документов для регистрации лекарственных средств. РД предназначено для использования в Европе, Японии и Соединенных Штатах и разработано Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (MHLW). Формат РД поддерживается Международной конференцией по гармонизации требований к государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения (ICH).

РД состоит из пяти модулей:

a) модуль 1 — основные сведения и инструкция по применению препарата;

b) модуль 2 — обзор и краткое изложение модулей 3—5;

c) модуль 3 — качество (фармацевтическая документация);

d) модуль 4 — отчеты о доклинических исследованиях (фармакология, фармакокинетика и токсикология в рамках доклинических исследований);

e) модуль 5 — отчеты о клинических исследованиях (информация о безопасности и эффективности клинических исследований).

Подзаголовки каждого модуля указаны для всех юрисдикций. Содержание модуля 1 и некоторые подзаголовки других модулей будут отличаться в зависимости от национальных требований.

После принятия в США, Европейском Союзе и Японии РД приняли несколько других стран, включая Канаду и Швейцарию.

Использование РД для СУВЛК может упростить оценку ЭСЛС для национальных или региональных органов контроля.

Примечание — Информация об общей структуре РД приведена в ICH M4.

B.3.2 ICH

ICH является акронимом Международной конференции по гармонизации требований к государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения.

B.3.3 РДДВ/МФП

ASMF (регистрационное досье на действующее вещество), используемый в ЕС, и МФП (мастер-файл препарата), используемый в Соединенных Штатах и других странах, являются основными документами, содержащими полную информацию об АФИ. Содержание и формат МФП отличаются от используемых в европейских странах РД, необходимых для получения разрешения на продажу. МФП — основной документ, содержащий информацию об объектах, процессах и технологиях, используемых при изготовлении, обработке, упаковке и хранении одного или нескольких препаратов для медицинского применения, тогда как РДДВ содержит определенную информацию об активных ингредиентах и вспомогательных веществах лекарственных препаратов.

Национальные или региональные органы контроля запрашивают МФП или РД с аналогичной информацией об АФИ в процессе регистрации СУВЛК. Содержание и формат МФП, используемого в Соединенных Штатах, отличаются от применяемого в европейских странах РД, необходимого для получения разрешения на продажу.

В США существует четыре (II—V) типа мастер-файлов препаратов:

a) тип II — лекарственные вещества, промежуточные продукты лекарственного вещества и материалы, используемые при их приготовлении, или лекарственные препараты;

b) тип III — упаковочные материалы;

c) тип IV — вспомогательные вещества, красители, ароматизаторы, эссенции и материалы, используемые при их приготовлении;

d) тип V — другая справочная информация, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (например, информация о стерилизации на заводе-изготовителе, биотехнологических блоках, клиническая или токсикологическая информация).

Примечание — Дополнительная информация приведена в руководстве Управления по контролю за продуктами и лекарствами США по мастер-файлам препаратов или руководстве Европейской организации экспертизы лекарственных препаратов по РД на действующее вещество (CPMP/QWP/227/02).

Если РДДВ или МФП не доступны, официальный производитель/заявитель должен предоставить аналогичную информацию об АФИ.

B.3.4 Пример сводной таблицы результатов испытаний

Ниже приведен пример сводной информации об испытаниях, которая может быть использована для предоставления местным органам контроля.

Название испытания и/или исследования	Испытуемый образец	Размеры изделия (диаметр и длина) и количество образцов (если это применимо)	Площадь поверхности ЭСЛС, мм^2	Препарат/ЭСЛС и носитель/ СУВЛК, мкг	Плотность дозы, мкг/мм^2, и лекарственная форма	Расположение сосуда	Степень, продолжительность, количество остатка препарата на ЭСЛС при высвобождении	Системный уровень и уровень препарата в тканях	Моменты времени при оценке	Отчет о результатах испытаний и/или достижение цели
Технологические исследования										
Испытания на животных										
Биологическая совместимость										
Клинические исследования										
Возможность реализации/исследование первого применения препарата у человека										
Дополнительно										
Предложенное или выполненное базовое исследование										

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—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования»
ISO 10993-2	IDT	ГОСТ Р ИСО 10993-2—2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными»
ISO 10993-7	IDT	ГОСТ ISO 10993-7—2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации»
ISO 11070	IDT	ГОСТ Р ИСО 11070—2010 «Интродьюсеры однократного применения стерильные. Технические требования и методы испытаний»
ISO 11607-1	IDT	ГОСТ ISO 11607-1—2018 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам»
ISO 14155	IDT	ГОСТ Р ИСО 14155—2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика»
ISO 14630:2012	IDT	ГОСТ Р ИСО 14630—2017 «Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования»
ISO 14937	IDT	ГОСТ Р 14937—2012 «Стерилизация медицинской продукции. Общие требования к определению характеристик стерилизующего агента и к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий»
ISO 14971	IDT	ГОСТ ISO 14971—2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»
ISO 15223-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 15223-1—2014 «Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования»
ISO 25539-2	IDT	ГОСТ Р ИСО 25539-2—2012 «Имплантаты сердечно-сосудистые. Внутрисосудистые имплантаты. Часть 2. Сосудистые стенты»

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

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

a) International Standards

Information on ISO standards can be found under gost.e-ecolog.ru

Horizontal standards

[1] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices

[2] ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

[3] ISO 15223 (all parts), Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied

[4] ISO 17665-1, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[5] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

Device standards

[6] ISO 5832 (all parts), Implants for surgery — Metallic materials

[7] ISO 5840, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses

[8] ISO 5841-2, Implants for surgery — Cardiac pacemakers — Part 2: Reporting of clinical performance of populations of pulse generators or leads

[9] ISO 7198, Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses

[10] ISO 7199, Cardiovascular implants and artificial organs — Blood-gas exchangers (oxygenators)

[11] ISO 10555-1, Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters — Part 1: General requirements

[12] ISO 10555-2, Sterile, single-use intravascular catheters — Part 2: Angiographic catheters

[13] ISO 10555-3, Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters — Part 3: Central venous catheters

[14] ISO 10555-4, Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters — Part 4: Balloon dilatation catheters

[15] ISO 13781, Poly(l-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants — *In vitro* degradation testing

[16] ISO 13960, Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Plasmafilters

[17] ISO 14160, Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[18] ISO/TR 14283, Implants for surgery — Fundamental principles

[19] ISO/TS 15539, Cardiovascular implants — Endovascular prostheses

[20] ISO 15814, Implants for surgery — Copolymers and blends based on polylactide — *In vitro* degradation testing

[21] ISO 16054, Implants for surgery — Minimum data sets for surgical implants

[22] ISO 16428, Implants for surgery — Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices

[23] ISO 16429, Implants for surgery — Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behaviour of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods

[24] ISO 17475, Corrosion of metals and alloys — Electrochemical test methods — Guidelines for conducting potentiostatic and potentiodynamic polarization measurements

[25] ISO 25539-1, Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 1: Endovascular prostheses

[26] ISO 25539-3, Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 3: Vena cava filters

[27] ISO/TS 17137, Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Cardiovascular absorbable implants

b) International guidelines

World Health Organization (WHO)

[28] WHO Technical Report 953, Annex 2, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products

Global Harmonization Task Force (GHTF)

[29] GHTF/SG1/N071. Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device', 2012

International Conference on Harmonisation (ICH)

The following documents are only given as examples. Other ICH documents might also apply.

[30] ICH Q1A(R2), Stability testing of new drug substances and products

[31] ICH Q1B(R2), Stability testing: photostability testing of new drug substances and products

[32] ICH Q1D, Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products

[33] ICH Q1E, Evaluation of stability data

[34] ICH Q3A(R), Impurities in new drug substances

[35] ICH Q3B(R2), Impurities in new drug products

[36] ICH Q3C (R5), Impurities: Guideline for residual solvents

[37] ICH Q3D, Impurities: Guideline for metal impurities

[38] ICH Q6A, Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances

[39] ICH Q7, Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients

[40] ICH S1A, Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals

[41] ICH S1B, Testing for carcinogenicity for pharmaceuticals

[42] ICH S1C(R2), Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals

[43] ICH S2(R1), Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use

[44] ICH S3A, Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies

[45] ICH S3B PK, Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies

[46] ICH S4, Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing)

[47] ICH S5(R2), Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility

[48] ICH S6(R1), Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals

[49] ICH S7A, Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals

[50] ICH S7B, The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals

[51] ICH S8, Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals

[52] ICH M3(R2), Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals

[53] ICH M4(R3) Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use

c) Local standards

US standards

[54] ANSI/AAMI ST67, Sterilization of health care products — Requirements for products labeled "sterile"

[55] ASTM B117, Standard Practice for Operating Salt Spray (Fog) Apparatus

[56] ASTM D638, Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics

[57] ASTM F746, Standard Test Method for Pitting or Crevice Corrosion of Metallic Surgical Implant Materials

[58] ASTM F2052, Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

[59] ASTM F2079, Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stents

[60] ASTM F2081, Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents

[61] ASTM F2119, Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants

[62] ASTM F2129, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices

[63] ASTM F2182, Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging

[64] ASTM F2213, Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

[65] ASTM F2394, Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System

[66] ASTM F2503, Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment

[67] ASTM G5, Standard Reference Test Method for Making Potentiostatic and Potentiodynamic Anodic Polarization Measurements

[68] ASTM G15, Standard Terminology Relating to Corrosion and Corrosion Testing

[69] ASTM G61, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements for Localized Corrosion Susceptibility of Iron-, Nickel-, or Cobalt-Based Alloys

[70] ASTM G102, Standard Practice for Calculation of Corrosion Rates and Related Information from Electrochemical Measurements

European standards

[71] EN 556 (both parts), Sterilization of medical devices — Requirements for medical devices to be designated “STERILE”

d) Local guidelines US guidelines

[72] US FDA 21 CFR 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (see gost.e-ecolog.ru . gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=58)

[73] FDA 21 CFR Part 820, Current good manufacturing practice quality system regulations (see gost.e-ecolog.ru . fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820&showFR=1)

[74] FDA. Draft guidance for industry — Coronary drug-eluting stents — Nonclinical and clinical studies (see gost.e-ecolog.ru . pdf)

[75] The United States Pharmacopeia and the National Formulary. Rockville, MD, United States Pharmacopeial Convention, Inc. (see also the USP UNITED STATES PHARMACOPEIA Drug Substance Verification Program: gost.e-ecolog.ru manual_2013-10.pdf)

[76] FDA, Guideline for drug master files (September 1989) (see gost.e-ecolog.ru GuidanceComplianceRegul atoryInformation/Guidances/ucm122886.htm)

[77] FDA 21 CFR Part 210, Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs (see gost.e-ecolog.ru . cfm?CFRPart=210&showFR=1)

[78] FDA 21 CFR Part 211, Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals (see http:// www. accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1)

[79] OXIDE E., CHLOROHYDRIN E., GLYCOL E. Proposed Maximum Residue Limits and Maximum Levels of Exposure. Fed. Regist. 1978 June 23, **43** (122) p. 27474 (see gost.e-ecolog.ru medicaldevices/ deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm078413.pdf)

[80] FDA. Guidance for industry, estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers (see gost.e-ecolog.ru Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf)

[81] FDA. Guidance for industry and FDA staff, general considerations for animal studies of cardiovascular devices (see gost.e-ecolog.ru . pdf)

Chinese guidelines

[82] Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Chemical Industry Press, Beijing

European guidelines

[83] COUNCIL DIRECTIVE 90/385/EEC relating to active implantable medical devices (see gost.e-ecolog.ru LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:EN:PDF)

[84] COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC concerning medical devices (see gost.e-ecolog.ru . eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF)

[85] COUNCIL DIRECTIVE 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (see gost.e-ecolog.ru . do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:EN:PDF)

[86] CPMP/QWP. 609/96/Rev 2, Guideline on declaration of storage conditions: A: In the product information of medicinal products, B: For active substances (see gost.e-ecolog.ru)

[87] CPMP/QWP. 159/01, Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products (see gost.e-ecolog.ru)

[88] CPMP/QWP. 227/02, Guideline on active substance master file procedure (see gost.e-ecolog.ru)

[89] DIRECTIVE G.L.P. 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) (see gost.e-ecolog.ru . eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:EN:PDF)

[90] DIRECTIVE G.L.P. 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (see gost.e-ecolog.ru europa.eu/LexUriServ/LexUriServ. do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:EN:PDF)

[91] EMEA/CHMP. 578661/ 2010, European Medicines Agency recommendation on the procedural aspects and dossier requirements for the consultation to the European Medicines Agency by a notified body on an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative incorporated in a medical device or active implantable medical device (see gost.e-ecolog.ru)

[92] EMEA/CHMP/EWP. 110540/ 2007, Guideline on the clinical and non clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substances contained in drug-eluting (medicinal substanceeluting) coronary stents (see gost.e-ecolog.ru)

[93] European Pharmacopoeia (EP), European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, Council of Europe, Strasbourg

[94] MEDDEV 2.1/3 Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative (see gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru)

[95] MEDDEV 2.12/1, Guidelines on a medical devices vigilance system (see gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru)

[96] MEDDEV 2.12/2, Guidelines on post market clinical follow-up (see gost.e-ecolog.ru documents/guidelines/index_en.htm)

[97] MEDDEV 2.7.1, Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies (see gost.e-ecolog.ru medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)

[98] NB-MED/ 2.5.2 /rec2, Reporting of design changes and changes of the quality system

Japanese guidelines

[99] Guideline for the approval of coronary stents (in Japanese)

[100] Guideline for the approval of PTCA balloon catheter (in Japanese)

[101] Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Ordinance #37, Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies on Medical Devices

[102] The Pharmacopoeia of Japan (JP), Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo

Brazilian guidelines

[103] BRASIL. Lei nº. 6360, de 23 de setembro de 1976

[104] BRASIL. Decreto nº. 79094, de 5 de janeiro de 1977

[105] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 14, de 5 de abril de 2011

[106] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 49, de 23 de novembro de 2010

[107] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 49, de 6 de junho de 2008

[108] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 56, de 6 de abril de 2001

[109] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 59, de 27 de junho de 2000

[110] BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 185, de 22 de outubro de 2001

[111] Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. Anvisa. 2010, **546p** p. 1v [il.]

[112] Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. Anvisa. 2010, **904p** p. 2v [il.]

[113] Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Manual de registro e cadastramento de materiais de uso em saúde / ABDI. ABDI, Brasília, 2011, p.

e) Scientific papers

[114] Buszman P. et al. Tissue Uptake, Distribution, and Healing Response After Delivery of Paclitaxel via Second-Generation Iopromide-Based Balloon Coating. JACC Cardiovasc. Interv. 2013, **6** (8) pp. 883—890

[115] Cutlip et al., on behalf of the Academic Research Consortium. Clinical Endpoints in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. Circulation. 2007, **115** pp. 2344—2351

[116] Dake M.D. et al. Nitinol Stents with Polymer-Free Paclitaxel Coating for Lesions in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries above the Knee: Twelve-Month Safety and Effectiveness Results from the Zilver PTX Single-Arm Clinical Study. J. Endovasc. Ther. 2011, **18** (5) pp. 613—623

[117] Devine. et al. Heparin Bonded Dacron or Polytetrafluoroethylene for Femoro-Popliteal Bypass Grafting: A Multicenter Trial. J. Vasc. Surg. 2001, **33** (3) pp. 533—539

[118] Diehm N. et al. Clinical Endpoints in Peripheral Endovascular Revascularization Trials: A Case for Standardized Definitions. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008, **36** (4) pp. 409—419

[119] Goode J. et al. FDA Perspective on Clinical Trial Design for Femoropopliteal Stent Correction of Peripheral Vascular Insufficiency Cardiovascular Devices. Catheter. and Cardiovas. Interv. 2007, **69** (6) pp. 920—921

[120] Gray W.A. et al. Drug-Coated Balloons for the Prevention of Vascular Restenosis. Circulation. 2010, **212** pp. 2672—2680

[121] Grube E. et al. Drug-Eluting Stents: Clinical Experiences and Perspectives. Minerva Cardioangiol. 2002, **50** (5) pp. 469—473

[122] Halkin A. Polymer-based Paclitaxel-eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention: A Review of the TAXUS Trials. J. Interv. Cardiol. 2004, **17** (5) pp. 271—282

[123] Hampshire V.A. Elements of a Good Animal Study, Endovasc. Today, May 2006, pp. 87—89

[124] Hardhammer P.A. et al. Reduction in Thrombotic Events with Heparin Coated Palmaz-Schatz Stents in Normal Porcine Arteries. Circulation. 1996, **93** (3) pp. 423—430

[125] Jaff M. et al. Standard Evaluation and Reporting of Stent Fractures in Clinical Trials of Noncoronary Devices. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2007, **70** (3) pp. 460—462

[126] Kamath K.R. et al. The Taxus Drug-Eluting Stent: A New Paradigm in Controlled Drug Delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, **58** (3) pp. 412—436

[127] Lally C. et al. Cardiovascular Stent Design and Vessel Stresses: A Finite Element Analysis. J. Biomech. 2005, **38** (8) pp. 1574—1581

[128] Lensvelt M.M. et al. Results of heparin-bonded ePTFE-covered stents for chronic occlusive superficial femoral artery disease. J. Vasc. Surg. 2012, **56** (1) pp. 118—125

[129] Mohammed M.S. et al. Thrombogenicity of Heparin and Non-Heparin Bound Arterial Prostheses: An in vitro Evaluation. J. R. Coll. Surg. Edinb. 1998, **43** (3) pp. 155—157

[130] Nakazawa G. et al. The Significance of Preclinical Evaluation of Sirolimus-, Paclitaxel- and Zotarolimus-Eluting Stents. Am. J. Cardiol. 2007, **100** () pp. 36M—44M

[131] Pires N.M.M. et al. Drug-Eluting Stent Studies in Mice: Do We Need Atherosclerosis to Study Restenosis? Vascul. Pharmacol. 2006, **44** (5) pp. 257—264

[132] Radke P. et al. Vascular Effects of Paclitaxel Following Drug-Eluting Balloon Angioplasty in a Porcine Coronary Model: Importance of Excipients. EuroIntervention. 2011, **7** pp. 730—737

[133] Rocha-Singh et al. Performance Goals and Endpoint Assessments for Clinical Trials of Femoropopliteal Bare Nitinol Stents in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2007, **69** (6) pp. 910—919

[134] Saia F. Etal. Drug-Eluting Stents: From Randomized Trials to the Real World. Minerva Cardioangiol. 2004, **52** (5) pp. 349—363

[135] Saxon R.R. et al. Heparin-Bonded, Expanded Polytetrafluoroethylene-Lined S tent G raft in the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: 1-Year Results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) Trial. J. Vasc. Interv. Radiol. 2013, **24** (2) pp. 165—173

[136] Schwartz R.S. et al. Preclinical Restenosis Models and Drug-Eluting Stents: Still Important, Still Much to Learn. J. Am. Coll. Cardiol. 2004, **44** (7) pp. 1373—1385

[137] Schwartz R.S. et al. Drug-Eluting Stents in Preclinical Studies: Updated Consensus Recommendations for Preclinical Evaluation. Circ. Cardiovasc. Interv. 2008, **1** pp. 143—153

[138] Serruys P.W. et al. Actinomycin-Eluting Stent for Coronary Revascularization: A Randomized Feasibility and Safety Study: The ACTION Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2004, **44** (7) pp. 1363—1367

[139] Smouse H.R. et al. Biomechanical Forces in the Femoropopliteal Arterial Segment, Endovasc. Today, June 2005, pp. 60—66

[140] Touchard A.G. et al. Preclinical Restenosis Models: Challenges and Successes. Toxicol. Pathol. 2006, **34** (1) pp. 11—18

[141] Virmani R. Drug-Eluting Stents: Are They Really Safe? Am. Heart Hosp. J. 2004, **2** (2) pp. 85—88

[142] Waksman R. et al. Drug-Eluting Stents: From Bench to Bed. Cardiovasc. Radiat. Med. 2002, **3** (3-4) pp. 226—241

[143] Zeller T. et al. Treatment of femoropopliteal in-stent restenosis with Paclitaxel-Eluting Stents.

УДК 615.032:616-089.843 ОКС 11.040.40

Ключевые слова: имплантаты сердечно-сосудистые, экстракорпоральные системы, сосудистые устройства, лекарственные компоненты

БЗ 9—2019/52

Редактор *Л.С. Зимилова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 12.08.2019. Подписано в печать 28.08.2019. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 5,58. Уч.-изд. л. 5,18.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»
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