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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-13— 2016

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 13

Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий

**(ISO 10993-13:2010,
Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices, IDT)**

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены в ГОСТ 1.0—2015 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2015 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

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

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 25 октября 2016 г. № 92-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 октября 2016 г. № 1533-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-13—2016 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 октября 2017 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-13:2010 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий» («Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе межгосударственных стандартов.

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

6 ВЗАМЕН ГОСТ ISO 10993-13—2011

7 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Январь 2019 г.

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

© ISO, 2010 — Все права сохраняются
© Стандартинформ, оформление, 2016, 2019

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

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Методы изучения деструкции 2
4.1 Основные методы 2
4.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий 5
4.3 Исследование деструкции в реальном масштабе времени в модельной среде 5
5 Методы исследования 5
5.1 Общие положения 5
5.2 Характеристика исходного материала 5
5.3 Метод ускоренных испытаний деградации изделий 6
5.4 Метод испытаний деструкции изделий в реальном масштабе времени 7
6 Отчет об исследовании 8
Приложение А (справочное) Аналитические методы исследования 9
Приложение В (справочное) Растрескивание полимерных материалов под воздействием окружающей среды (ESC) 10
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 12
Библиография 13

Введение

ИСО (Международная организация по стандартизации) является Всемирной федерацией национальных органов по стандартизации (органов — членов ISO). Работа по подготовке международных стандартов проводят через ISO технические комитеты. Каждый комитет-член, заинтересованный в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные организации, правительственные и неправительственные, имеющие связи с ISO, также принимают участие в работе. ИСО тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (IEC) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Международные стандарты проектируются в соответствии с правилами, приведенными в ISO/IEC Директивы, часть 2.

Основной задачей технических комитетов является подготовка международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые техническими комитетами, рассылаются членам ISO для голосования. Их опубликование в качестве международных стандартов требует одобрения не менее 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Обращает на себя внимание то, что некоторые из элементов настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не должна нести ответственность за идентификацию какого-либо или всех таких патентных прав. ISO 10993-13 был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 194 «Биологическая оценка медицинского оборудования».

Второе издание отменяет и заменяет первое издание (ISO 10993-13:1998), которое было технически пересмотрено.

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

- часть 1. Оценка и испытания в рамках процесса менеджмента риска;
- часть 2. Требования к охране здоровья животных;
- часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность;
- часть 4. Выбор испытаний, относящихся к взаимодействию с кровью;
- часть 5. Испытания на цитотоксичность *in vitro*;
- часть 6. Испытания для определения локальных эффектов после имплантации;
- часть 7. Остатки при стерилизации этиленоксидом;
- часть 9. Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения;
- часть 10. Пробы на раздражение и аллергическую реакцию кожи;
- часть 11. Испытания на системную токсичность;
- часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы;
- часть 13. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения в полимерных медицинских устройствах;
- часть 14. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения керамики;
- часть 15. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения металлов и сплавов;
- часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ;
- часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ;
- часть 18. Определение химических характеристик материалов;
- часть 19. Физико-химическая, морфологическая и топографическая характеристика материалов (технические требования);
- часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксикологических испытаний медицинских изделий (технические требования).

В настоящем стандарте изложены принципы идентификации и количественного определения продуктов деструкции (синоним — деградации), образующихся, в основном, при расщеплении химических связей в результате процессов гидролиза и/или окисления в водных средах, таких как организм человека. Рассматриваются дополнительные биологические факторы, влияющие на скорость и характер процесса деструкции, такие как ферментная, белковая и клеточная активность.

Необходимо помнить, что изделие из полимерных материалов может содержать примеси и выщелачиваемые соединения, такие как мономеры, олигомеры, растворители, катализаторы, добавки, наполнители и вспомогательные вещества. При их наличии они могут мешать идентификации и количественному анализу продуктов деградации исследуемого изделия.

Следует иметь в виду, что полимерные изделия могут содержать остаточные и выщелачиваемые вещества, такие как мономеры, олигомеры, растворители, катализаторы, добавки, наполнители и средства, способствующие улучшению процесса переработки. Необходимо, чтобы эти компоненты, которые, если и присутствуют, могут влиять на идентификацию и количественное определение продуктов деструкции, были рассмотрены и учтены. Следует признать, что остаточные (не прореагировавшие) мономеры могут генерировать те же продукты деструкции, что и сам полимер. Если пользователь заинтересован только в использовании результатов теста, как вклада в последующий биологический оценочный тест, то он может быть и не заинтересуется в разделении продуктов выщелачивания и деструкции. В этом случае обращать внимание на отделение продуктов выщелачивания от продуктов деструкции и не понадобиться.

Из-за обобщенного характера настоящего стандарта в качестве альтернативы можно рассматривать стандарты продуктов, при их наличии, которые связаны с формированием продукта деструкции при более подходящих условиях использования. Настоящий стандарт применим для скрининга новых полимерных материалов и/или модифицированных полимерных материалов с неизвестным поведением деструкции при контакте с организмом и не моделирует процессы деструкции *in vivo*. Пользователь настоящего стандарта может рассмотреть использование дополнительных исследований, касающихся вопросов деструкции полимерных материалов *in vivo*.

Длительно функционирующие имплантаты могут не деградировать во временных рамках исследований, указанных в настоящем стандарте. Его целью является содействие в определении биологических опасностей от потенциальных продуктов деструкции, полимерных компонентов медицинских изделий. Как отмечено выше, эти продукты могут происходить в результате разнообразных механизмов деструкции. Настоящий стандарт не предназначен в качестве полного анализа деградации медицинского изделия и влияния на его действие. Заинтересованные пользователи должны обратиться к соответствующим стандартам продукта.

Принципы идентификации и количественного определения продуктов деструкции полимерных медицинских изделий являются базовыми для биологической оценки в соответствии с положениями ISO 10993-1, для оценки риска в соответствии с ISO 10993-17 и, если необходимо, для исследования токсикокинетики в соответствии с ISO 10993-16.

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

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 13

Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 13.
Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

Дата введения — 2017—10—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к планированию исследований в модельных (искусственных) средах для идентификации и количественного определения продуктов деградации конечных полимерных медицинских изделий, готовых к клиническому применению.

В настоящем стандарте изложены два метода получения продуктов деградации:

- метод ускоренного изучения деструкции (синоним — деградации, разрушение изделий), применяемый как скрининговый метод;
- метод изучения процессов деструкции изделий в реальном времени в модельных средах.

Для материалов, предназначенных для полимеризации in situ, исследуют затвердевшую форму материала. Полученные данные используют для оценки биологического действия полимера. Настоящий стандарт рассматривает только биостабильные полимеры. Сходные, но должным образом модифицированные процедуры могут быть применимы для резорбируемых полимеров.

Настоящий стандарт распространяется только на те продукты деструкции, которые образуются в результате изменения химических свойств готового полимерного изделия. Он не применим к деструкции изделия, индуцированной во время его предназначенного применения механическим стрессом, износом или электромагнитным излучением или биологическими факторами, такими как ферменты других белков и реакция клеток.

Примечание — Информация по растрескиванию полимеров под воздействием окружающей среды (ESC) прилагается как потенциальная помощь при планировании исследований деструкции (см. приложение В).

Настоящий стандарт не касается биологического действия нерастворимых и растворимых продуктов деструкции, но такое исследование следует проводить в соответствии с основными положениями ISO 10993-1, ISO 10993-16 и ISO 10993-17.

В связи с большим разнообразием полимерных материалов, используемых в медицинских изделиях, нет возможности указать конкретные аналитические методы или отдать им предпочтение.

Настоящий стандарт не устанавливает конкретных требований к допустимым уровням продуктов деструкции.

2 Нормативные ссылки

Следующие нормативные документы необходимы для применения настоящего стандарта. При датированной ссылке применяют только указанное издание. При недатированной — последнее издание указанного стандарта, включая все поправки:

Издание официальное

ISO 3696, Water for analytical laboratory use — Specification and test methods (Вода для лабораторного анализа. Технические требования и методы испытаний)

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

ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 9. Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения)

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

ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **остаточный мономер:** Не прореагировавшие химические соединения или соединение, использованные для построения полимерных цепей, остающиеся в конечном полимерном материале.

3.2 **продукт деструкции:** Химическое соединение, полученное в результате разрушения полимерного материала, в том числе любое соединение, образовавшееся при последующих химических реакциях.

3.3 **полимерный материал:** Материал, состоящий из длинноцепочечных и (или) поперечно сшитых молекул, образованных из элементов, называемых мономерами.

3.4 **гидролитическая деструкция:** Разрыв химических цепей в полимере под действием воды.

Примечание — Вода может иметь нейтральное, кислое или щелочное значение *pH* и может содержать дополнительные химические соединения или ионы.

3.5 **окислительная деструкция:** Разрыв химических связей в полимере под действием одного или более окислителей.

3.6 **фрагменты:** Частицы материала, образовавшиеся при деструкции полимерного материала.

4 Методы изучения деструкции

4.1 Основные методы

4.1.1 Этапы исследования

В соответствии с ISO 10993-9 для получения, идентификации и (или) количественного определения продуктов деструкции используют специальные методы. При изучении процессов деструкции с помощью ускоренного метода идентификация и количественное определение продуктов деструкции могут дать достаточную информацию для анализа риска. Когда такая информация недостаточна или отсутствует, проводят исследование в реальном масштабе времени. Последовательность этапов, которых следует придерживаться, подробно описана в настоящем стандарте.

Примечание — Метод ускоренных испытаний деградации можно использовать в качестве экспресс-теста. Если в ускоренном режиме деструкции изделия не наблюдается, нет необходимости изучать деструкцию в реальном масштабе времени.

4.1.2 Подготовка образца

Основные аспекты подготовки образца должны соответствовать положениям ISO 10993-12, за исключением тех случаев, когда имеются ссылки на специальные методы.

4.1.3 Характеристика исходного материала

Аналитические методы, используемые для характеристики исходного материала, должны соответствовать изучаемому полимерному материалу. Применяемые методы анализа обосновывают и вносят в отчет.

В приложении А представлены перечень аналитических методов и данные о возможностях их применения для характеристики полимерных материалов.

4.1.4 Реактивы и оборудование

4.1.4.1 Растворы для проведения испытания

4.1.4.1.1 Общие положения

Все используемые растворы должны быть внесены в отчет об исследовании, а их выбор обоснован.

Используемый раствор должен быть выбран по принципу наибольшего сходства с предназначенной окружающей средой, в которой будут применять полимерное медицинское изделие.

Если рабочую окружающую среду нельзя смоделировать, для первого скрининга на деструкцию можно использовать растворы для испытаний, приведенные в 4.1.4.1.2 и 4.1.4.1.3. Эти растворы для испытаний могут быть более или менее стимулирующие по отношению к полимерному материалу с точки зрения предполагаемых механизмов деструкции, чем среда *in vivo*.

Могут быть выбраны другие растворы для испытаний для конкретного полимера или конкретной рабочей среды.

Примечание — Если биологическую оценку нерастворимых продуктов деструкции или раствора продуктов деструкции проводят при использовании антибактериальных или антигрибковых веществ, то это может исказить результаты испытаний и, возможно, будет необходимо поддерживать стерильность среды в течение всего времени испытаний на деструкцию.

4.1.4.1.2 Модельные растворы для гидролитической деструкции

Для исследования гидролитической деструкции рекомендуются следующие растворы:

a) вода аналитической степени чистоты класса 2 в соответствии с ISO 3696;

b) буферный раствор.

Примечание — См. ISO 13781 для примеров буферных растворов, применяемых в испытаниях гидролитической деструкции.

4.1.4.1.3 Модельные растворы для окислительной деструкции

Для исследования окислительной деструкции рекомендуются следующие растворы:

a) вода и перекись водорода, например 3 %-ный раствор перекиси водорода степени чистоты в соответствии с Фармакопеей;

b) реактив Фентона [смесь разбавленной перекиси водорода и солей железа (II), например 100 мкМ Fe^{2+} и 1 мМ H_2O_2].

Эти окисляющие растворы могут быть нестабильными при повышенных температурах или длительном хранении. Поэтому окисляющую активность растворов следует поддерживать в требуемом диапазоне значений.

Диапазон стабильности должен быть определен, обоснован и внесен в отчет об исследовании.

4.1.4.2 Лабораторная посуда для проведения испытаний

В зависимости от характера раствора для проведения исследований используют герметичную стеклянную посуду химической чистоты или герметичные политетрафторэтиленовые или полипропиленовые емкости. Следует проводить контроль возможности загрязнения лабораторной посуды. Необходимо быть уверенным в том, что материал посуды для испытаний не влияет на результаты анализа.

4.1.4.3 Весы

Для определения потери массы используют весы, с помощью которых можно измерить исходную массу образца с необходимой точностью. Если предполагается, что материал по функциональному назначению должен рассасываться, то относительная погрешность должна быть в пределах 1 %. Для материалов, устойчивых к деструкции, относительная погрешность должна быть по меньшей мере 0,1 %. Точность весов для остаточной массы образца в случае резорбируемых полимеров должна быть 0,1 %, а в случае стабильных полимеров — 0,01 %, от общей массы образца.

Требуемый диапазон и значение стандартного отклонения при измерении потери массы вносят в отчет об испытаниях.

4.1.4.4 Оборудование для высушивания

Необходимо использовать оборудование, которое обеспечивает высушивание исследуемых образцов до постоянной массы без загрязнений и потери летучих продуктов деструкции. Характеристики оборудования вносят в отчет об исследовании.

4.1.4.5 Источник вакуума

Пригодным считают любое устройство, способное обеспечить соответствующий вакуум меньше 0,5 кПа в оборудовании для высушивания. Характеристики устройства вносят в отчет об исследовании.

4.1.4.6 Оборудование для разделения

Используют любое оборудование, способное отделять фрагменты, образовавшиеся в ходе деструкции образца. Можно использовать инертный фильтр, центрифугу с контролируемой температурой или их комбинацию. Характеристики оборудования вносят в отчет об исследовании.

4.1.5 Число исследуемых образцов

Для испытания каждого вида отбирают не менее трех образцов. Ими должны являться само готовое изделие или его репрезентативные образцы. Для каждого образца используют отдельную емкость для испытаний. Для каждого испытания должен быть свой контроль.

Если требуется достоверный статистический анализ, то для каждого исследования увеличивают число образцов до необходимого.

4.1.6 Размер и форма исследуемых образцов

Необходимо учитывать важное значение размера и формы образцов для получения достаточного количества продуктов деструкции. Если в качестве образца используют фрагмент готового изделия, следует исключить или свести к минимуму площадь поверхности, которая в реальных условиях не контактирует с биологической средой.

Размеры, форму и площадь поверхности образца выбирают таким образом, чтобы равновесное состояние между раствором, в котором изучается деструкция, и постоянной массой, используемой для определения баланса масс, могло быть достигнуто за приемлемое время.

Если медицинское изделие состоит из более чем одного материала, необходимо принять во внимание эффекты комбинирования. Рекомендуется добавлять к исследуемому раствору репрезентативные части других материалов изделия, не предназначенные для испытаний настоящего стандарта.

Примечания

1 В определенных обстоятельствах может возникнуть необходимость изготовить исследуемый образец, используя те же методы обработки и стерилизации, что и в процессе изготовления изделия.

2 В случае применения резорбирующихся полимеров может быть не достигнуто равновесное состояние между полимером и раствором.

4.1.7 Соотношение масса/объем

Отношение массы исследуемого образца к объему раствора должно быть не менее 1 г к 10 мл. При проведении исследования образцы должны быть полностью погружены в раствор. Выбранное соотношение должно быть обосновано и внесено в отчет об исследовании.

Соотношение 1 г к 10 мл было выбрано из практических соображений. Используя это соотношение, следует учитывать, что миграция продуктов может повлиять на течение самой деградации, а также на скорость и равновесие реакции деградации.

4.1.8 Предварительная подготовка образца

Для корректного вычисления баланса масс перед проведением испытаний образец высушивают до постоянной массы. Если изделие содержит летучие компоненты, необходимо выбрать пригодный метод высушивания. Метод высушиваний и условия обосновывают и вносят в отчет об исследовании.

4.1.9 Диапазон значений pH

Значение pH раствора для проведения исследования следует поддерживать в соответствующем диапазоне. Выбранное значение pH должно соответствовать pH места предполагаемого применения изделия (например, кислая среда желудка). Необходимо учитывать изменения pH, вызванные физиологическими причинами, например вследствие воспалительной реакции. Значения pH обосновывают, измеряют и вносят в отчет об исследовании.

Примечание — Повышение температуры может изменить значение pH.

Следует учитывать, что если значение pH не поддерживают в соответствующем диапазоне, то образующиеся продукты деструкции могут быть те, которые образуются в реальных условиях эксплуатации, а могут и отличаться от них.

4.1.10 Определение массового баланса

Образец удаляют из инкубационного раствора для проведения исследований и промывают необходимым количеством воды аналитической степени чистоты.

Промывные воды и все фрагменты образца, содержащиеся в этих водах, должны быть добавлены к инкубационному раствору. Образец и его фрагменты, полученные при отделении от раствора, высушивают до постоянной массы. Затем определяют баланс масс.

Примечание — Большое количество промывной воды может затруднить анализ жидкой фазы для вымываемых веществ из-за разбавления.

4.1.11 Характеристика материала после испытаний

Для характеристики материала после испытаний применяют те же методы, что и для исходного образца (см. п. 4.1.3).

4.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий

4.2.1 Температура

Выбирают температуру в следующем диапазоне: выше 37 °С и ниже температуры плавления или размягчения полимера. Если допустимо, можно использовать температуру (70 ± 2) °С. Выбранную температуру обосновывают, измеряют и вносят в отчет об исследовании.

Примечание 1 — Более высокие температуры могут приводить к побочным реакциям и изменениям в растворимости добавок, которые могут не происходить при более низких температурах. Рекомендуется рассмотрение теплофизических свойств добавок в полимерном материале.

Примечание 2 — Дифференциальная сканирующая калориметрия может применяться для получения информации о диапазоне плавления.

4.2.2 Продолжительность испытания

Если изделие предназначено для применения в течение более 30 сут, то выбирают продолжительность испытаний 2 и 60 сут. Если изделие будут использовать в течение менее 30 сут продолжительность испытаний составляет 2 и 7 сут.

В зависимости от вида полимера и назначения изделия может быть предложена и другая продолжительность исследования. Если выбранная температура не 70 °С, продолжительность испытания может быть изменена. Продолжительность исследования обосновывают и вносят в отчет об исследовании.

4.3 Исследование деструкции в реальном масштабе времени в модельной среде

Для изделий из резорбируемых полимеров период испытания может длиться до тех пор, пока изделие не потеряло свою целостность (как определено для отдельного материала).

Метод испытаний деструкции изделий — в реальном масштабе времени.

4.3.1 Температура

Исследование проводят при температуре (37 ± 1) °С.

4.3.2 Продолжительность исследования

Если изделие предназначено для применения в течение более 30 сут, проводят исследование в течение 1, 3, 6 и 12 мес. Если предполагаемое применение изделия менее 30 сут, используют четыре других временных интервала, включая 30 сут. В зависимости от вида полимера и назначения изделия может быть предложена и другая продолжительность исследования.

Продолжительность исследования обосновывают и вносят в отчет об исследовании.

Примечание — Для изделий, изготовленных из резорбируемых полимеров, этот период исследования может продолжаться до тех пор, пока изделие не утратит свою целостность (как определено для этого материала).

5 Методы исследования

5.1 Общие положения

Этапы исследования описаны в подразделах 5.2, 5.3 и проиллюстрированы на рисунке 1.

Примечание — Для оценки сшитых полимерных материалов решение относительно перехода к следующему этапу принимают на основании вычисления баланса масс и измерения плотности сшивок вместо определения молекулярной массы и молекулярно-массового распределения.

5.2 Характеристика исходного материала

Должны быть охарактеризованы как объемные свойства полимера, так и не прореагировавших веществ и добавок, присутствующих в готовом изделии. Из-за сложности ретроспективного анализа эту информацию легче получить от поставщика или изготовителя материала. Важно провести полные характеристики чистоты полимера и добавок, использованных при его изготовлении (см. 4.1.3).

5.3 Метод ускоренных испытаний деградации изделий

5.3.1 Измерение исходной массы

Исследуемый образец высушивают до постоянной массы. Определяют массу образца.

Метод высушивания и условия должны быть обозначены и обоснованы в отчете об исследовании.

5.3.2 Разделение образца, фрагментов и раствора

5.3.2.1 Разделение фильтрацией

До проведения фильтрации фильтр высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы и определяют массу фильтра. С использованием этого фильтра образец с возможными осколками отделяют от раствора, в котором проводилась деструкция образца. При необходимости можно использовать фильтрацию в вакууме или под давлением. Содержимое фильтра промывают три раза водой аналитической степени чистоты.

5.3.2.2 Разделение центрифугированием

Определяют массу сухой чистой пробирки для центрифугирования. Переносят раствор, полученный при деструкции исследуемого образца, в центрифужную пробирку и плотно закрывают ее пробкой. Содержимое пробирки центрифугируют до формирования плотного образования из фрагментов образца на дне пробирки. Осторожно декантируют супернатант в чистую посуду. Ресуспендируют твердый остаток в воде аналитической степени чистоты и снова центрифугируют. Вновь декантируют супернатант и добавляют его в контейнер. Повторяют всю процедуру еще два раза.

5.3.3 Анализ

5.3.3.1 Определение баланса масс

Фильтр и центрифужную пробирку с их содержимым высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. Измеряют массу фильтра или центрифужной пробирки с их содержимым. Вычисляют потерю массы образца.

5.3.3.2 Окончательная характеристика материала (образца и его фрагментов)

Молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение определяют соответствующими методами (см. 4.1.11).

5.3.4 Оценка результатов

5.3.4.1 Общие положения

Блок-схема для проведения испытаний приведена на рисунке 1.

5.3.4.2 Случай 1 (нет — нет)

Нет изменения баланса масс и молекулярно-массового распределения.

Деструкция не наблюдается. Исследование завершено: нет необходимости в исследовании деструкции в реальном масштабе времени.

Примечание — В определенных обстоятельствах может возникнуть необходимость подтвердить результат с помощью исследований в соответствии с ISO 10993-9.

5.3.4.3 Случай 2 (нет — да)

Нет изменения баланса масс, но молекулярно-массовое распределение изменилось. Проверяют образец и фрагменты на предмет продуктов деструкции. При необходимости исследуют деструкцию образца в реальном масштабе времени.

5.3.4.4 Случай 3 (да — нет)

Изменился баланс масс, нет изменения молекулярно-массового распределения.

Полимер не подвергся деструкции, жидкая фаза содержит продукты выщелачивания, которые исследуют в соответствии с другими соответствующими частями ISO 10993-1. При необходимости исследуют деструкцию образца в реальном времени.

Примечание — Вымываемые вещества могут не образовываться при более низких температурах. В зависимости от оценки риска вымываемых веществ, возможно рассмотрение исследований деструкции в моделируемых условиях в режиме реального времени.

5.3.4.5 Случай 4 (да — да)

Изменился баланс масс и молекулярно-массовое распределение.

Проводят идентификацию и количественную оценку выщелачиваемых веществ и продуктов деструкции полимеров в жидкой фазе и проверяют образец и фрагменты на предмет продуктов деструкции. При необходимости исследуют деструкцию в реальном времени.

Примечание — Вымываемые вещества могут не образовываться при более низких температурах. В зависимости от оценки риска вымываемых веществ, возможно рассмотрение исследований деструкции в моделируемых условиях в режиме реального времени.

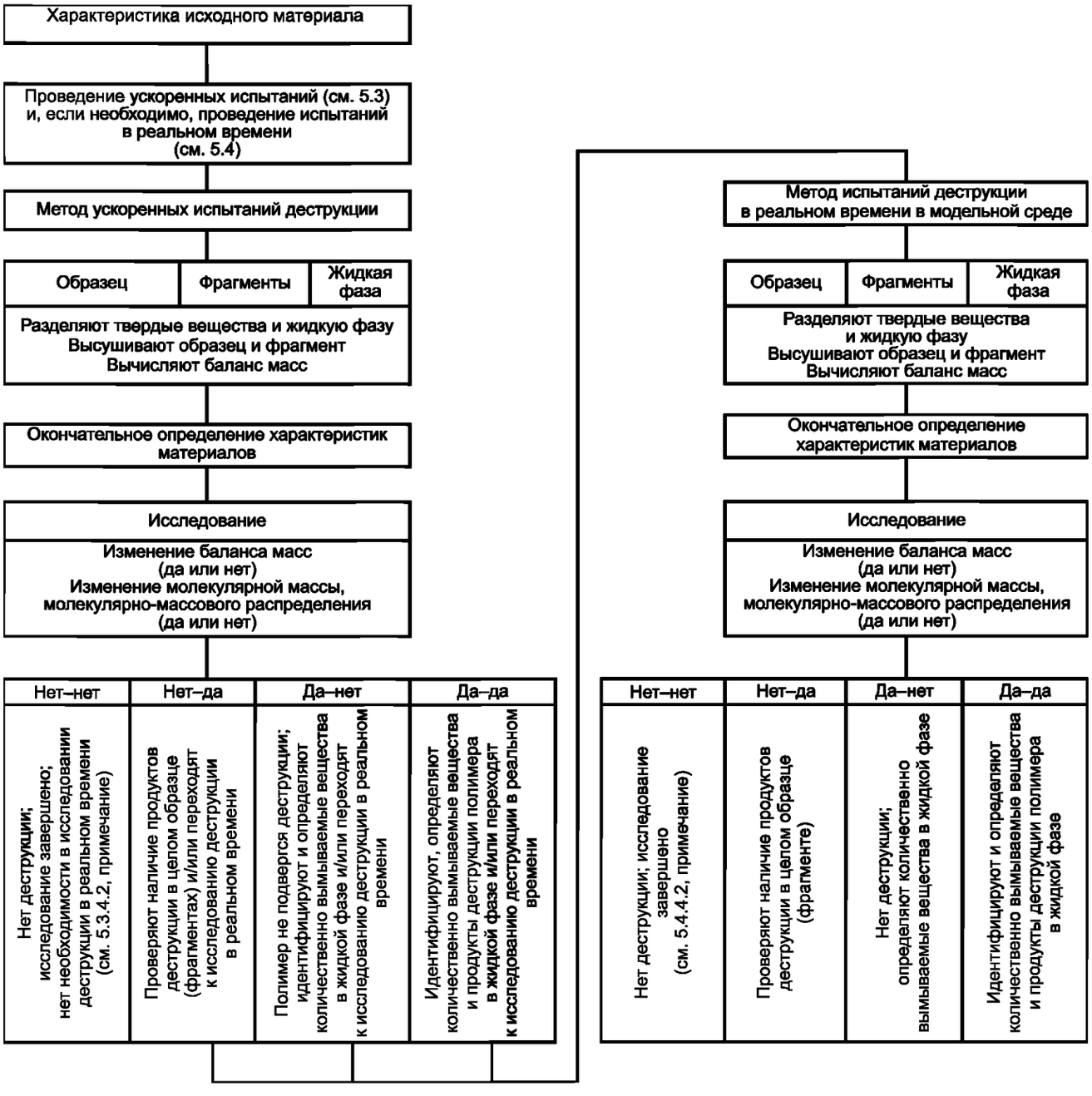


Рисунок 1 — Блок-схема процедуры испытаний

5.4 Метод испытаний деструкции изделий в реальном масштабе времени

5.4.1 Измерение исходной массы образца

Исследуемый образец высушивают до постоянной массы. Измеряют массу образца.

5.4.2 Разделение образцов, фрагментов и раствора

5.4.2.1 Разделение фильтрацией

Фильтр высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. Измеряют массу фильтра. Используя взвешенный фильтр, отделяют образец с возможными фрагментами от инкубационной среды. При необходимости можно использовать фильтрацию в вакууме или под давлением. Содержимое фильтра промывают три раза водой аналитической степени чистоты.

5.4.2.2 Разделение центрифугированием

Измеряют массу сухой и чистой пробирки для центрифугирования. Переносят раствор, полученный при деструкции исследуемого образца, в центрифужную пробирку и плотно закрывают ее пробкой.

Содержимое пробирки центрифугируют до формирования плотного образования (пеллетки) из осколков (фрагментов) образца на дне пробирки. Осторожно декантируют супернатант в контейнер. Ресуспендируют твердый остаток в воде аналитической степени чистоты и снова центрифугируют. Вновь декантируют супернатант и добавляют его в контейнер. Повторяют всю процедуру еще два раза.

5.4.3 Анализ

5.4.3.1 Определение баланса масс

Фильтр или центрифужную пробирку с их содержимым высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. Измеряют массу фильтра или центрифужной пробирки с их содержимым. Вычисляют потерю массы образца.

5.4.3.2 Финальная характеристика материала (образца и его фрагментов)

Молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение определяют соответствующими методами (см. 4.1.11).

5.4.4 Оценка результатов

5.4.4.1 Общие положения

Блок-схема для проведения испытаний приведена на рисунке 1.

5.4.4.2 Случай 1 (нет — нет)

Нет изменения баланса масс и молекулярно-массового распределения.

Деструкция не наблюдается. Исследование завершено.

Примечание — В определенных обстоятельствах может возникнуть необходимость подтвердить результат с помощью исследований в соответствии с ISO 10993-9.

5.4.4.3 Случай 2 (нет — да)

Нет изменения баланса масс, но молекулярно-массовое распределение изменилось.

Проверяют образец и фрагменты на предмет продуктов деструкции.

5.4.4.4 Случай 3 (да — нет)

Изменился баланс масс; нет изменения молекулярно-массового распределения.

Образец не подвергся деструкции, жидкая фаза содержит продукты выщелачивания, которые исследуют в соответствии с другими соответствующими частями ISO 10993-1.

5.4.4.5 Случай 4 (да — да)

Изменились баланс масс и молекулярно-массовое распределение.

Проводят идентификацию и количественную оценку выщелачиваемых веществ и продуктов деструкции полимеров в жидкой фазе. Проверяют образец и его фрагменты на предмет продуктов деструкции, затем следуют требованиям ISO 10993-1 и/или ISO 10993-17.

6 Отчет об исследовании

Отчет должен включать в себя следующую информацию:

a) описание исследуемого материала, номер партии или номер серии, размеры и число исследованных образцов;

b) раствор для проведения исследований и условия эксперимента;

c) подробное описание и обоснование методов исследования, включая (если необходимо) специфичность, чувствительность и пределы обнаружения и количественного определения;

d) метод, использованный для измерения потери массы, включая точность измерений;

e) соотношение массы и объема образца, форму образца;

f) предварительную обработку образца и методику его высушивания;

g) выбранное значение pH;

h) температура исследования;

i) длительность исследования;

j) результаты исследования:

1) баланс масс,

2) молекулярную массу/молекулярно-массовое распределение (плотность поперечных сшивок),

3) результаты проведенных исследований инкубационной среды, образца и его фрагментов,

4) идентифицированные продукты деструкции,

5) обоснование окончательных выводов;

k) заключение.

Приложение А
(справочное)

Аналитические методы исследования

Для оценки полимерного материала и/или продуктов деструкции предлагают следующие методы анализа по применимости:

a) вискозиметрия раствора (средняя молекулярная масса, наличие разветвлений);

b) способность к набуханию (плотность сшивки);

c) реология (интервал температур плавления, вязкость расплава, термостабильность, молекулярно-массовое распределение);

d) хроматографические методы (например, газовая и/или высокоэффективная жидкостная хроматография, для определения остаточных мономеров, добавок и продуктов вымывания: вытеснительная/гель-проникающая хроматография для определения средних молекулярных масс и изменений молекулярно-массового распределения; масс-спектрометрия для идентификации продуктов деструкции);

e) спектроскопические методы (например: УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия, ЯМР, масс-спектроскопия, предназначенные для идентификации, определения состава продуктов деструкции, распределения примесей; атомно-абсорбционная спектроскопия для определения содержания катализатора, тяжелых металлов):

f) методы термического анализа (например, дифференциальная сканирующая калориметрия для определения области стеклования, интервала температур плавления или температуры размягчения, наличие смесей).

Готовое к применению изделие может состоять из нескольких материалов, поступающих из различных источников. Чтобы свести к минимуму аналитическую работу, рекомендуют изучить литературу и запросить аналитические данные от поставщиков. Дальнейшее руководство приведено в ISO 10993-18 и ISO 10993-19.

Приложение В
(справочное)

Растрескивание полимерных материалов под воздействием окружающей среды (ESC)

В.1 Общие положения

ESC — это появление трещин внутри полимерного материала в результате остаточного или приложенного механического напряжения, воздействия химической или биологической среды. Эти трещины могут быть нитевидными, частично заполненными материалом. Природа растрескивания может различаться в зависимости от типа полимерного материала. Дополнительно, в процессе растрескивания, могут выделяться низкомолекулярные продукты деструкции. Испытание ESC применяют для определения, имеет ли материал, предназначенный для применения в медицинском изделии, потенциал к стрессовому растрескиванию под воздействием окружающей среды. Если испытание ESC показывает, что такой потенциал существует, необходимо использовать другие методы для получения побочных продуктов, возникших при феномене ESC, для химической характеристики, биологического тестирования и токсикологической оценки риска.

В.2 Влияние природы полимеров

ESC наблюдают много лет в различных полимерных системах. Полиуретаны, полиметакрилаты, полиолефины, полистиролы и поликарбонаты являются некоторыми из полимерных систем, используемых в медицинских изделиях, в которых наблюдалось ESC. Химический состав используемого полимера является не единственным фактором, влияющим на реакцию материала на комбинацию механического напряжения и окружающей среды. Также имеет значение микроструктура материала. Аморфные области полимерных материалов более подвержены ESC, чем кристаллические области.

Обработка полимеров при производстве медицинского изделия может повлиять на микроструктуру конечного материала и привнести остаточные механические напряжения. В свою очередь, микроструктура и остаточные механические напряжения конечного материала частично определят степень, в которой он может быть подвержен ESC.

В.3 Модели для испытаний

В.3.1 ESC происходит только при наличии факторов механических напряжений и окружающей среды вместе, поэтому необходимо определить оба фактора в модельной тестовой системе для рассматриваемого медицинского изделия.

В.3.2 При разработке модели системы испытаний необходимо учесть внутренние механические напряжения полимера, обусловленных технологическими процессами, а также тип нагрузок, которым подвергнется готовое изделие при использовании. Например, медицинское изделие, испытывающее циклические нагрузки при использовании (например, левожелудочковая система вспомогательного кровообращения), нуждается в другой модели испытаний по сравнению с медицинским изделием, которое подвергается только статичным нагрузкам. Окончательный выбор модели приложенной нагрузки должен быть обоснован с учетом этих факторов.

В.3.3 Существует критический уровень нагрузки, ниже которого ESC не происходит. Таким образом, модель нагрузки должна быть рассчитана на нагрузку выше данного уровня. Этот критический уровень нагрузки зависит как от материала, так и от окружающей среды. Наилучший и наихудший исходы также могут быть частью плана модели системы испытаний.

В.3.4 См. 4.1.4 для обсуждения разработки подходящей модельной среды (т. е. реагенты или растворы для испытаний), в которой будет проходить испытание.

Примечание — При исследовании гидролитической деструкции могут быть использованы растворы, содержащие липиды и/или ферменты, такие как эстераза, уреаза или папаин. Для окислительной деструкции можно использовать воду и $AgNO_3$, например 0,1 мол/л раствора $AgNO_3$.

Тем не менее частицы серебра могут выпариться и повлиять на биологические пробы. Также при исследовании окислительной деструкции можно использовать смесь разведенного раствора перекиси водорода и солей кобальта (II), например, от 5 % до 10 % H_2O_2 и от 0,05 до 0,1 мол/л хлористого кобальта.

В.3.5 Наиболее подходящей модельной средой является модель экспериментального животного (см., например, ISO 10993-6).

В.4 Оценка результатов

В.4.1 Биологические эффекты

ESC может высвобождать продукты деструкции, которые могут оказывать разнообразное биологическое воздействие. Серия ISO 10993 предоставляет инструкции для определения лучшего способа оценки этих эффектов. В частности, ISO 10993-1 приводит руководство по типам биологических эффектов, для которых испытатель может

рассмотреть виды исследований. Они включают, но не ограничиваются токсикологическими и местно-тканевыми реакциями.

B.4.2 Действие изделия

Действие медицинского изделия может быть нарушено в результате ESC. Испытатель должен оценить действие медицинского изделия, чтобы убедиться, что оно по-прежнему работает по назначению после ESC. Для справки можно использовать стандарты для данного изделия и ISO 14971.

B.5 Отчет о результатах

B.5.1 Необходимо отразить документально обоснование выбора модели системы испытаний.

B.5.2 Описание модели системы испытаний должно включать, по меньшей мере, следующую информацию:

a) исследуемые материалы;

b) отношение исследуемых образцов к готовому изделию;

c) уровень и тип приложенной нагрузки;

d) выбор окружающей среды;

e) длительность испытания;

f) результаты испытаний (исследование согласно другим частям ISO 10993 должно использовать отчетные протоколы, требуемые соответствующим стандартом).

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 3696	—	*
ISO 10993-1:2003	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования»
ISO 10993-9:2009	IDT	ГОСТ ISO 10993-9–2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»
ISO 10993-12:2012	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2015 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы»
ISO 10993-17:2002	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ»

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Официальный перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде стандартов.

Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 13781 Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants — In vitro degradation testing

[2] ISO 14971 Medical devices — Application of risk management to medical devices

[3] TAKAHARA, A., et al., Effect of soft segment chemistry on the biostability of segmented polyurethanes. I. In vitro oxidation, J. Biomed. Mater. Res., 25, pp. 341—356, 1991

[4] ALI, A.M., et al., The mechanisms of oxidative degradation of biomedical polymers by free radicals, J. Appl. Polym. Sci., 51, pp. 1389—1398, 1994

[5] BAKER, D.A., et al., Study of fatigue resistance of chemical and radiation crosslinked medical grade ultrahigh molecular weight polyethylene, J. Biomed. Mater. Res., 46, pp. 573—581, 1999

[6] SUTHERLAND, K., et al., Degradation of biomaterials by phagocyte-derived oxidants, J. Clin. Invest., 92, pp. 2360—2367, 1993

[7] SCHUBERT, M.A., et al., The effect of strain state on the biostability of a poly(etherurethane urea) elastomer, J. Biomed. Mater. Res., 35, pp. 319—328, 1997

[8] ZHAO, Q., et al., Glass wool-$H_2O_2/CoCl_2$ test system for in vitro evaluation of biodegradative stress cracking in polyurethane elastomers, J. Biomed. Mater. Res., 29, pp. 467—475, 1995

[9] ZHAO, Q., et al., Human plasma alpha-macroglobulin promotes in vitro oxidative stress cracking of Pellethane 2362-80A: In vivo and in vitro correlations, J. Biomed. Mater. Res., 27, pp. 379—389, 1993

[10] LYU, S., et al., In vitro biostability evaluation of polyurethane composites in acidic, basic, oxidative, and neutral solutions, J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater., 85B, pp. 509—518, 2008

[11] PHUA, S.K., et al., Biodegradation of a polyurethane in vitro, J. Biomed. Mater. Res., 21, pp. 231—246,1987

[12] TAKAHARA, A., et al., Effect of aggregation state of hard segment in segmented poly(urethaneureas) on their fatigue behavior after interaction with blood components, J. Biomed. Mater. Res., 19, pp. 13—34, 1985

УДК 615.46:002:006.354 МКС 01.020 Р20 IDT

Ключевые слова: изделия медицинские, биологическая оценка, исследования, остаточный мономер, продукт деструкции

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *С.В. Смирнова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 18.12.2018. Подписано в печать 10.01.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,86.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ИД «Юриспруденция», 115419, Москва, ул. Орджоникидзе, 11.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

Создано в единичном исполнении 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