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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO/TS 10993-19— 2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 19

Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов

(ISO/TS 10993-19:2006, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 29 ноября 2011 г. № 40)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1311-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-19—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TS 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов).

Наименование настоящего стандарта изменено по отношению к наименованию указанного международного документа для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5—2001 (пункт 3.6).

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

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО/ТС 10993-19—2009

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

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 Символы и сокращения . . . 2
5 Основные принципы . . . 3
6 Процедура определения свойств материалов . . . 5
6.1 Общие положения . . . 5
6.2 Качественная оценка . . . 6
6.3 Эквивалентность материала . . . 6
6.4 Количественные данные . . . 7
6.5 Количественная оценка . . . 7
7 Характеристические параметры и методы . . . 7
8 Отчет о полученных данных . . . 12
Приложение А (справочное) Принципы оценки эквивалентности материала . . . 13
Приложение В (справочное) Наночастицы. Специальное пояснение принципов оценки эквивалентности материала и биологических свойств . . . 14
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам . . . 16
Библиография . . . 17

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ISO 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление единообразных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией их по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты серии ISO 10993 являются руководящими документами для прогнозирования и исследования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых изделий.

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

Часть 1 — Оценка и исследования;

Часть 2 — Требования к обращению с животными;

Часть 3 — Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;

Часть 4 — Исследование изделий, взаимодействующих с кровью;

Часть 5 — Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*;

Часть 6 — Исследование местного действия после имплантации;

Часть 7 — Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;

Часть 9 — Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации;

Часть 10 — Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;

Часть 11 — Исследование общетоксического действия;

Часть 12 — Приготовление проб и стандартные образцы;

Часть 13 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий;

Часть 14 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики;

Часть 15 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов;

Часть 16 — Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания;

Часть 17 — Установление пороговых значений для вымываемых веществ;

Часть 18 — Исследование химических свойств материалов;

Часть 19 — Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов;

Часть 20 — Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий.

ISO 14971 указывает на то, что при анализе токсикологического риска следует принимать во внимание природу материала.

ISO 10993-1 формулирует рамки структурной программы оценки биологической безопасности. ISO 10993-1, раздел 3, устанавливает, что при выборе материалов, используемых при изготовлении медицинского оборудования, главным критерием должно быть его соответствие конкретному применению. Это относится к характеристикам и свойствам материала, включающим химические, токсикологические, физические, электрические, морфологические и механические свойства. Эту информацию необходимо получить до любых биологических испытаний. ISO 10993-1, 7.2 отмечает, что важным аспектом качества программы является постоянное развитие методов биологической оценки.

Определение и оценка физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов, используемых в конечном медицинском изделии, важны для оценки биологических свойств изделий и материалов, из которых они изготовлены. Такая информация может быть использована для:

- оценки биологических свойств медицинских изделий в целом (ISO 10993);
- поиска новых перспективных материалов и/или процессов, способствующих более эффективному использованию данного медицинского оборудования.

Состав материалов, используемых при изготовлении, находится под контролем изготовителя этих материалов. Другие же характеристики, в основном, определяются требованиями, предъявляемыми к конечному медицинскому изделию, а также процессами изготовления изделий, используемыми производителем.

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 19

Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 19.
Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials

Дата введения – 2013–01–01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит сводку параметров и методов тестирования, которые могут быть использованы для идентификации и определения физико-химических, морфологических и топографических (ФМТ) свойств материалов, используемых в медицинских изделиях. Такая оценка ограничена только теми параметрами, которые имеют отношение к биологическим свойствам и конкретной области применения медицинского изделия (клиническое применение, длительность использования), даже если эти параметры не согласуются с клинической эффективностью.

2 Нормативные ссылки

Для датированных ссылок необходимо использовать только то издание, которое указано в ссылке. Для недатированных ссылок следует применять последнее издание документа со всеми прилагаемыми поправками.

ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования)

Издание официальное

ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 10993-1, ISO 10993-18, а также следующие термины и определения с соответствующими определениями:

3.1 **физико-химический:** Имеющий отношение к физической химии (материалов).

3.2 **морфологический:** Имеющий отношение к форме, контурам и микроструктурной организации (материалов).

3.3 **топографический:** Имеющий отношение к особенностям поверхности (материалов).

4 Символы и сокращения

В настоящем стандарте применены следующие сокращения:

- НЧ – наночастицы;
- ФМТ – физико-химические, морфологические и топографические.

Сокращения, приведенные в таблице 1, применены в пункте 7.

Таблица 1 – Методологические сокращения

Сокращение	Аналитический метод
ОЭМ	Оже электронная спектроскопия, включая туннельный оже
АСМ/СЗМ	Атомно-силовая микроскопия/Сканирующая зондовая микроскопия, включая топографическую неоднородность и фазовый контраст
БЭТ	Бруно-Эммет-Тэллер, метод измерения пористости
КЛСМ	Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия
ДМТА	Динамический механотермический анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ЭЗМА	Электронный зондовый микроанализ
РСР	Равновесное содержание растворителя
РСВ	Равновесное содержание воды
ЭДРА-СЭМ	Энерго-дисперсионный рентгеновский анализ-сканирующая электронная микроскопия
ФИКС	Фурье ИК-спектроскопия, включая микроскопию, получение изображения и диффузное отражение
ФИКС-МНПВО	Фурье ИК-спектроскопия многократного нарушенного внутреннего отражения
ИК	Инфракрасная (спектроскопия)
ОМ	Оптическая микроскопия
КМВ	Кварцевые микровесы (или другие методы микровзвешивания)
СЭМ/ЭМП	Сканирующая электронная микроскопия/Электронная микроскопия пропускания
ППР	Поверхностный плазмонный резонанс
ВП/ВИМС	Время-пролетная/Вторично ионизационная масс-спектроскопия
ТМА	Термомеханический анализатор
РФС/ЭСХА	Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия/Электронная спектроскопия для химического анализа

5 Основные принципы

Рассмотрение ФМТ характеристик материалов, из которых изготовлено медицинское изделие, например его химических характеристик (описанных в ISO 10993-18), является необходимым этапом при оценке биологической безопасности и клинической эффективности изделия. Такое рассмотрение характеристик также имеет значение для выноса суждения об эквивалентности:

a) предложенного материала материалу, отвечающему клиническим требованиям или

b) прототипа конечному изделию.

Установление связи ФМТ характеристик материалов, используемых в изделиях, с их биосовместимостью и клинической эффективностью является все еще развивающейся областью исследований. Однако существует несколько примеров того, как эти связи себя проявляют. Ниже приведены такие примеры.

1 Использование пористых материалов с определенными ФМТ характеристиками на поверхности ортопедических имплантатов может способствовать росту ткани на поверхности имплантата и, тем самым, приводить к лучшей интеграции его с окружающими тканями.

2 Использование матриксов и сеток с определенными ФМТ характеристиками в качестве имплантатов в мягкие и твердые ткани может способствовать дополнительной инфильтрации клеток определенных типов, что способствует процессу выздоровления (Dexter et al. [50]).

3 ФМТ характеристики поверхности материалов, используемых в катетерах, имеют определяющее влияние на адгезию бактерий и протеинов на внутреннюю и внешнюю поверхности, что, в свою очередь, сказывается на риске занесения инфекции или закупорки катетера.

4 Изменение микротопографии поверхности, например нанесение микроцарапин или другой определенной картинки, оказывает влияние на адгезию и направление движения клеток определенных типов на поверхности (Alaerts et al. [46], Dewez et al. [49]).

5 Для определенных медицинских изделий, например ортопедических имплантатов или сосудистых протезов, механические свойства могут вызывать биологическую реакцию, например перестройку ткани.

Примечание – Форма и геометрические размеры медицинских изделий и их частей могут оказывать влияние на биологические свойства изделий. Это касается, например, отношения поверхности к объему, толщины и формы по отношению к потоку крови. Информация по конкретным изделиям может быть найдена в соответствующих стандартах на данное изделие.

Настоящий стандарт содержит ряд примеров с описанием ФМТ параметров и методов, которые могут быть использованы для получения ФМТ характеристик материалов, используемых для медицинских изделий.

Изготовители медицинских изделий должны выбрать соответствующие параметры и методы, а также обосновать сделанный выбор.

Степень оценки свойств материалов должна отражать природу и длительность клинического применения, а также может представлять интерес для оценки биологической безопасности изделия. ФМТ характеристики должны также отражать тип материала и его физическое состояние, например, твердое тело, жидкость, гель, полимер, металл, керамика, композит или материал биологического происхождения. Оценка свойств материалов, как правило, требует тесной кооперации материаловедов, аналитиков и экспертов по оценке риска.

6 Процедура определения свойств материалов

6.1 Общие положения

Выбор аналитических методов диктуется тем, какая информация должна быть получена для оценки. Перед тем, как разрабатывать новые методы, необходимо изучить существующие стандарты, монографии, научные статьи и другие научные источники по соответствующей тематике на предмет уже существующих методов тестирования. Методы, найденные в литературе, должны быть соответствующим образом адаптированы и подтверждены перед использованием. Если существующие методы не подходят, то тогда необходимо провести разработку новых методов.

Аналитические методы должны быть проверены, подтверждены и описаны в разделах 7 и 8. Подтверждение аналитического метода – это процесс, в котором устанавливается пригодность характеристик, полученных данным методом, требованиям соответствующего аналитического применения. Аналитические методы должны быть подтверждены соответствующими утвержденными характеристиками: точность, ошибка измерения, специфичность, предел детектирования, предел количественной оценки, линейность, диапазон, прочность, сопротивляемость и системная пригодность.

Адекватность полученных данных на каждом этапе процедуры оценки свойств материалов должна быть подтверждена на основе анализа рисков. Данная процедура должна касаться каждого материала по мере его появления в конструкции конечного изделия.

Примечание – Поставщик может рекомендовать использование соответствующих аналитических методов. В отсутствие каких-либо начальных данных по свойствам материалов выбор соответствующих аналитических методов может быть сделан на основе анализа литературы.

6.2 Качественная оценка

Описывают материал/изделие и цель его использования. Рекомендуется документированное качественное описание ФМТ характеристик конечного изделия, включая характеристики каждого материала, используемого в изделии (см. 3.2 и раздел 4 ISO 10993-1) (см. приложение А). Уровень качественных данных должен отражать категорию медицинского изделия в терминах инвазивности и длительности клинического использования, а также природы данного материала.

Качественное описание, по мере возможности, должно включать детали партии или лота, поставщика и спецификацию для каждого материала.

Изготовители медицинского изделия должны иметь качественную и количественную информацию о характеристиках конечного продукта. Такая информация может быть получена от поставщика исходного материала, из литературы или путем дополнительного тестирования. ФМТ характеристики данного материала должны либо, находится в соответствии со стандартами, принятыми для данных материалов, либо быть предоставлены изготовителем. На этой начальной стадии необходимо получить как можно больше информации, чтобы обеспечить понимание возможных опасностей (потенциальных рисков) и возможных преимуществ от использования данного материала и оценить его пригодность для данного применения. Данная оценка будет в дальнейшем улучшена по мере получения дополнительной информации в процессе разработки продукта.

6.3 Эквивалентность материала

Частью оценки пригодности материала является сопоставление этих данных с целью определения эквивалентности данного материала материалу, используемому в изделии с той же длительностью клинического использования, полученного в результате того же процесса изготовления и подвергнутого той же процедуре стерилизации, например, для установления безопасного и эффективного использования материалов в продукте, предназначенном для контакта с кожей. В приложении А содержится дальнейшее руководство, согласно которому можно судить об эквивалентности материала, а в приложении В содержится информация, касающаяся специального случая материала, используемого в виде наночастиц (размер ≤ 100 нм хотя бы в одном измерении).

6.4 Количественные данные

В случае, если качественной информации о материале не достаточно для определения его полной пригодности, необходимая количественная информация должна быть получена, документирована и подвергнута оценкам на пользу и риск.

6.5 Количественная оценка

Частью оценки биологических свойств медицинских изделий является получение достаточной количественной информации, необходимой для того, чтобы оценить пригодность использования всех материалов по назначению в готовом для применения изделии. Эти количественные характеристики могут быть сопоставлены с соответствующими данными, полученными для материалов и/или готовых для применения медицинских изделий, безопасность и эффективность использования которых для данной цели клинически установлена. Полезно также сопоставить количественную информацию с информацией, полученной для материалов или продуктов, характеристики которых не пригодны для данного использования. Такая полная оценка находится за пределами области применения настоящего стандарта и будет дополняться сведениями, взятыми из многих других частей серии международных стандартов ISO 10993, а также будет использовать информацию, содержащуюся в ISO 14971.

7 Характеристические параметры и методы

В разделе 6 сформулированы качественные и количественные ФМТ характеристики для использования их при оценке пригодности и риска. В таблице 2 суммируются примеры параметров, необходимых для оценки свойств материалов, и примеры методов, которые могут быть использованы для получения качественной или количественной информации. Соответствующие стандарты и/или ссылки даны для каждого параметра, например для топографии. Не все параметры и связанные с ними методы могут быть применены для материалов всех типов. Характерные параметры следует выбирать соответственно материалу или готовому для применения медицинскому изделию. Вследствие многообразия медицинских изделий установлено, что не все параметры, присущие данному материалу, будут существенны для всех или некоторых применений медицинских изделий. Как отмечается в 6.2, степень оценки свойств материалов, которую необходимо применить, определяется ивазивностью и длительностью клинического использования при данном применении.

Аналитик и специалист в области материаловедения в процессе консультаций с экспертом по оценке риска должны определить, какие параметры существенны при

оценке материала или медицинского изделия. Соответствующие данные должны быть получены для всех параметров, являющихся существенными по мнению эксперта по оценке риска.

Примечание – Для природных макромолекул важно, чтобы организм (или его часть), являющийся их источником, а также его происхождение/состояние были бы идентифицированы с самого начала. Серия стандартов ISO 22442 описывает безопасное использование биотканей животного происхождения и их производных при изготовлении медицинских изделий. EN 455-3 описывает оценку рисков, связанных с остаточным содержанием протеинов в натуральном латексе.

Природные макромолекулы, используемые в медицинских изделиях, включают в себя белки, гликопротеины, полисахариды, керамику и другие соединения. Примерами таких соединений являются: желатин, коллаген, эластин, фибрин, альбумин, альгинат, целлюлоза, гепарин, хитозан, переработанные кости, коралловая и натуральная губка. Все эти материалы могут быть переработаны, очищены и модифицированы до различной степени. Многие их этих материалов описаны в фармакологических монографиях. Характеристики этих материалов содержатся в некоторых стандартах ASTM F04.

Таблица 2 – Примеры параметров и методов исследования материалов, включая полимеры, металлы, сплавы, керамику и природные макромолекулы

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов (не всеобъемлющие или единственные)	Количественный	Качественный	Стандарт или ссылка
Пористость				
Общая	ОМ	x	-	
	Адсобция газа (БЭТ)-	-	x	
	Ртутная порометрия	-	x	ASTM F1854-01, [19]
	Гелиевая пикнометрия	x	-	ISO 18754, [22] ИСО 18757, [23]
Связность	СЭМ	-	x	
	АСМ	x	-	
Матрица	СЭМ	-	x	
	АСМ	x	-	
Морфология				
Кристалличность	Рентгеновская дифракция	x	x	
	ОМ	x	-	
	ДСК	x	x	ASTM F665, [35]
	СЭМ/ЭМП	x	-	ASTM F754, [38]
	АСМ	x	-	ASTM F2081, [42]
Аморфность	ДМТА	x	x	ASTM F2183, [44]
	АСМ	x	-	Hasegava and
Многофазность	ОМ	x	x	Hashimoto, [55]
	АСМ	x	-	Kajiyama et al., [58]
	ЭМП	x	-	Kajiyama et al., [59]
Твердая/мягкая структура	ОМ	x	x	
	АСМ/СЗМ	x	x	
	ЭМП	x	-	
	Ультразвук	x	-	

Продолжение таблицы 2

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов (не всеобъемлющие или единственные)	Количественный	Качественный	Стандарт или ссылка
Поверхностная энергия/заряд				EH 828, [27] Collier et al., [48] Dewez et al., [49] Dexter et al., [50] Ebara and Okahata, [53] Ikada, [56] Jenney and Anderson, [57] Kishida et al., [60] MacDonald et al., [65] Niikura et al., [69] Qurk et al., [71] Senshu et al., [72] Senshu et al., [74] Sevastianov, [75] Tamada et al., [77] Titushkin et al., [78] Vasilets et al., [79] Wagner et al., [80] Weber et al., [82]
Гидрофобный	Смачиваемость (контактный угол)	x	x	
Гидрофильный	Смачиваемость (контактный угол)	x	x	
Адсорбция протеина	КМВ или ППР	x	x	
	КЛСМ	x	x	
	Биохимический анализ	x	x	
	Радиоиммунотест	x	x	
Отталкивание протеина	КМВ или ППР	x	x	
	КЛСМ	x	x	
	Биохимический анализ	x	x	
	Радиоиммунотест	x	x	
Прикрепление клеток				
- общие клетки человека	ОМ	x	x	
- клетки крови человека	КМВ	x	x	
- специфические клетки человека	КЛСМ	x	x	
- общие бактерии				
- класс специфических бактерий				
Отталкивание клеток				
- общие клетки человека	ОМ	x	x	
- клетки крови человека	КМВ	x	x	
- специфические клетки человека	КЛСМ	x	x	
- бактерии общие				
- класс специфических бактерий				
Сопротивление истиранию				ASTM D968, [31] ASTM D1044, [32] ASTM D1894, [33] ASTM D4060, [34] ASTM D732, [36] ASTM F735, [37] ASTM F1978, [41]
Стабильность обработанной поверхности	ИК	x	-	
Поверхностное трение	Потеря объема, измерение натяжения	x	x	
	Коэффициент трения	x	x	
	АСМ/СЗМ	x	x	

Окончание таблицы 2

Примеры анализируемых параметров	Примеры методов (не всеобъемлющие или единственные)	Ко-ли-чественный	Ка-чествен-ный	Стандарт или ссылка
Топография Поверхностное химическое картирование	РФС/ЭСХА	x	x	ISO 3274, [1] ISPO 4287, [2] ISO 4288, [3] ISO 5436-1, [4] ИСО 5436-2, [5] ИСО 11562, [11] ISO 12179, [12] ISO 13565-1, [15] ISO 13565-2, [16] ISO 13565-3, [17] ISO 18754, [22] ISO 18757, [23] EN 623-4, [25] Alaerts et al., [46] Ikada, [56] Kajijama et al., [58] Kumaki et al., [63] Senshu et al., [72] Senshu et al., [73] Senshu et al., [74]
	ВП-ВИМС	x	-	
	ФИКС/МНПВО	x	-	
	ФИКС микроскопия	x	-	
	ФИКС –имэджинг	x	-	
	ЭДРА-СЭМ	x	-	
	Раман	x	-	
	ЭЗМА	x	x	
Шероховатость - гладкий	СЭМ	x	-	
- изрытый	АСМ/СЗМ	x	x	
- штрихованный	Трибология	x	-	
- нерегулярная топография («холмы», «долины»)	Профилометрия	x	-	
Частицы Размер	ОМ	x	x	ASTM F1877, [40] ISO 13319, [13] ISO 13320-1, [14] ISO /TC 13762, [18] ISO 17853, [21] EN 725-5, [26]
Распределение по размерам	Лазерная дифракция	x	x	
Трехмерная форма	Анализ изображения	x	x	
	Фильтры (сита)	x	-	
	СЭМ	x	-	
Очертание и форма	СЭМ	x	x	
	АСМ/СЗМ	x	x	
	ОМ	x	x	
Набухание Поглощение воды	РСВ	x	x	ISO 17190-5, [20] Moskala and Jones[66]
Поглощение растворителя	РСР	x	x	
Изменение формы	Анализ изображения	x	x	
Поверхностная трещина	ОМ	x	x	
	СЭМ	x	x	
	ЭМП	x	x	
Набор массы	Микровесы	x	x	

8 Отчет о полученных данных

Отчеты по измерениям должны точно формулировать цель проведения оценки свойств материалов и при необходимости должны содержать:

a) детальное описание материалов и готовых к применению медицинских изделий;

b) методы, используемые для определения свойств материалов;

c) полученные количественные данные.

В тех областях, в которых стандартов не существует, полученные качественные и количественные данные будут собираться и документироваться для информационных целей.

Приложение А
(справочное)

Принципы оценки эквивалентности материала

В 6.3 данные по свойствам материала используют для оценки риска при принятии решения об эквивалентности предложенного материала тому материалу, который уже используется в клинической практике или в готовом к применению медицинском изделии в той же клинической области. Ключевым принципом при выносе данного суждения является тот факт, что свойства предложенного материала или медицинского изделия, касающиеся биологической безопасности и клинического применения, эквивалентны аналогичным свойствам материала или медицинского изделия, который уже используется в клинической практике. Следующий список содержит примеры того, как такая эквивалентность может быть установлена, и является руководством к проведению таких оценок, описанных в разделах 5 и 6:

a) предложенный материал или готовое к применению медицинское изделие удовлетворяет по длительности контакта и инвазивности существующему стандарту при его использовании по данному назначению.

b) предложенный материал или готовое к применению изделие уже используется в более инвазивных применениях, чем то, которое рассматривается.

c) предложенный материал или готовое к применению изделие обладает свойствами, очень близкими к свойствам соответствующего материала или готового к применению изделия, которые уже используются в клинической практике.

Приложение В
(справочное)

Наночастицы. Специальное пояснение принципов оценки эквивалентности материала и биологических свойств

В случае, если материал состоит из наночастиц (НЧ меньше или равные 100 нм в диаметре), то нельзя считать, что его физико-химические и биологические свойства эквивалентны соответствующим свойствам материала, состоящего из частиц большего размера, например в микронном диапазоне или еще больших размеров. НЧ, производимые в коммерческом масштабе, изготовлены, например из переходных металлов, кремния, углерода (односторонние углеродные нанотрубки, фуллерены) и окислов металлов (оксид цинка, диоксид титана). НЧ должны оцениваться в каждом конкретном случае с учетом направления и длительности применения, а также взаимодействия с жидкостями, клетками и тканями. Известно, что НЧ имеют тенденцию к агрегации.

Согласно немногочисленным исследованиям токсичности наночастиц, находящихся в производстве, они имеют уникальные физико-химические свойства и проявляют легочную токсичность при высоких дозах, которая, по-видимому, связана с большим отношением поверхности к массе (Donaldson et al., [51]; Dreher, [52] Everitt and Bermudez, [54]; Lam et al., [64]; Warheit et al., [78]). Легочное воспаление, вызванное углеродными НЧ, растет прямо пропорционально общей поверхности внесенных частиц, причем дополнительное осложнение может быть вызвано присутствием ионов переходных металлов на поверхности НЧ (Brown et al., [47]; Wilson et al., [83]).

Отличие в восприимчивости легочной токсичности к вдыхаемым НЧ диоксида титана большего размера наблюдалось даже для грызунов. Наибольшей восприимчивостью обладали крысы, промежуточной – мыши, а хомяки были совсем нечувствительны (Everitt and Bermudez, [54]). НЧ могут перераспределяться по отношению к месту их внесения, например, после вдыхания НЧ, они, как было показано, двигаются по носовому нерву в мозг и из легких попадают в кровь (Kreuter et al., [61]; Kreyling et al., [62]; Nemmar et al., [67]; Oberdorster et al., [70]). Внесение в легкие НЧ полистирола приводило к коагуляции крови у хомяков, причем образование сгустков возрастало при аминировании поверхности НЧ, т.е. делало их более реакционноспособными. (Nemmar et al., [68]). НЧ материалов, наоборот характеризуемых низкой токсичностью и низкой растворимостью, могут генерировать

свободные радикалы на своей поверхности, что вызывает эффект появления сигнального кальция, что, в свою очередь, может приводить к воспалению (Stone et al., [76]). При контакте с НЧ дозу следует оценивать не по общей массе НЧ на кг массы тела, а по общей площади поверхности НЧ и массе НЧ на кг массы тела.

Приложение ДА
(справочное)
Сведения о соответствии межгосударственных[стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	IDT	ГОСТ ISO 10993-1–2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-18:2005 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов	IDT	ГОСТ ISO 10993-18–2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов

Примечание – В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:

- IDT – идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 3274:1996 Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Nominal characteristics of contact (stylus) instruments
(Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности. Профильный метод. Номинальные характеристики контактных (щуповых) приборов)

[2] ISO 4287:1997 Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Terms, definitions and surface texture parameters
(Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности. Профильный метод. Термины. Определения и параметры структуры)

[3] ISO 4288:1996 Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Rules and procedures for the assessment of surface texture
(Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности. Профильный метод. Определение и параметры структуры)

[4] ISO 5436-1:2000 Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Measurement standards — Part 1: Material measures
(Геометрические характеристики изделий. Текстура поверхности: профильный метод; эталоны. Часть 1. Вещественные меры)

[5] ISO 5436-2:2001 Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Measurement standards — Part 2: Software measurement standards
(Геометрические характеристики изделий. Текстура поверхности: профильный метод; эталоны. Часть 2. Эталоны программного обеспечения)

[6] ISO 5832-1:1997 Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel
(Имплантаты для хирургии. Металлические материалы. Часть 1. Деформируемая нержавеющая сталь)

[7] ISO 10993-9:1999 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации)

[8] ISO 10993-13:1998 Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
(Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий)

[9]	ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики)
[10]	ISO 10993-15:2000	Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов)
[11]	ISO 11562:1996	Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Metrological characteristics of phase correct filters (Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности. Профильный метод. Метрологические характеристики фильтров с коррекцией фазы)
[12]	ISO 12179:2000	Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profil method — Calibration of contact (stylus) instruments (Геометрические характеристики изделий (GPS). Текстура поверхности: профильный метод. Калибровка контактных (щуповых) приборов)
[13]	ISO 13319:2000	Determination of particle size distributions — Electrical sensing zone method (Определение гранулометрического состава. Метод с использованием электрочувствительной зоны)
[14]	ISO 13320-1:1999	Particle size analysis — Laser diffraction methods — Part 1: General principles (Гранулометрический анализ. Методы лазерной дифракции. Часть 1. Общие принципы)
[15]	ISO 13565-1:1996	Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surface having stratified functional properties — Part 1: Filtering and general measurement conditions (Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности: профильный метод. Поверхности с послойным распределением функциональных свойств. Часть 1. Фильтрация и общие условия измерений)
[16]	ISO 13565-2:1996	Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties — Part 2: Height characterization using the linear material ratio curve (Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности: профильный метод. Поверхности с послойным распределением функциональных свойств. Часть 2. Характеристика слоев методом выделения линейного участка на кривой процентного содержания материала)

[17]	ISO 13565-3:1998	Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties — Part 3: Height characterization using the material probability curve (Геометрические характеристики изделий (GPS). Структура поверхности: профильный метод. Поверхности с послойным распределением функциональных свойств. Часть 3. Характеристики высоты с применением кривой распределения материала)
[18]	ISO/TS 13762:2001	Particle size analysis — Small angle X-ray scattering method (Гранулометрический анализ. Метод малоуглового рассеяния рентгеновских лучей)
[19]	ISO 14971:2000	Medical devices — Application of risk management to medical devices (Устройства медицинские. Применение управления рисками к медицинским устройствам)
[20]	ISO 17190-5:2001	Urine-absorbing aids for incontinence — Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials — Part 5: Gravimetric determination of free swell capacity in saline solution (Средства мочепоглощения при недержании. Методы испытания для определения характеристик абсорбционных материалов на полимерной основе. Часть 5. Гравиметрическое определение способности к свободному набуханию в солевом растворе)
[21]	ISO 17853:2003	Wear of implant materials — Polymer and metal wear particles — Isolation, characterization and quantification (Износ имплантационных материалов. Полимерные и металлические частицы продуктов износа. Выделение, определение характеристик и количественное представление)
[22]	ISO 18754:2003	Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of density and apparent porosity (Керамика тонкая (высококачественная керамика, высококачественная техническая керамика). Определение плотности и кажущейся пористости)
[23]	ISO 18757:2003	Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method (Керамика тонкая (высококачественная керамика, высококачественная техническая керамика). Определение удельной поверхности керамических порошков по адсорбции газа методом BET)
[24]	EN 455-3:1999	Medical gloves for single use — Part 3: Requirements and testing for biological evaluation

[25]	EN 623-4:2004	Advanced technical ceramics — Monolithic ceramics — General and textural properties — Part 4: Determination of surface roughness
[26]	EN 725-5	Advanced technical ceramics — Methods of test for ceramic powders — Part 5: Determination of the particle size distribution
[27]	EN 828:1997	Adhesives — Wettability — Determination by measurement of contact angle and critical surface tension of solid surface
[28]	ISO 22442-1	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management (Медицинские изделия, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент рисков)
[29]	ISO 22442-2	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling (Медицинские изделия, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Средства управления выдачей подрядных работ, сбора и обработки)
[30]	ISO 22442-3	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents (Медицинские изделия, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов переносной грибковой энцефалопатии)
[31]	ASTM D968-05	Standard Test Methods for Abrasion Resistance of Organic Coatings by Falling Abrasive
[32]	ASTM D1044-05	Standard Test Method for Resistance of Transparent Plastics to Surface Abrasion
[33]	ASTM D1894-01	Standard Test Method for Static and Kinetic Coefficients of Friction of Plastic Film and Sheeting
[34]	ASTM D4060-01	Standard Test Method for Abrasion Resistance of Organic Coatings by the Taber Abraser
[35]	ASTM F665-98	Standard Classification for Vinyl Chloride Plastics Used in Biomedical Application
[36]	ASTM F732-00	Standard Test Method for Wear Testing of Polymeric Materials for Use in Total Joint Prostheses
[37]	ASTM F735-94	Standard Test Method for Abrasion Resistance of Transparent Plastics and Coatings Using the Oscillating Sand Method
[38]	ASTM F754-00	Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes
[39]	ASTM F1854-01	Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants
[40]	ASTM F1877-05	Standard Practice for Characterization of Particles
[41]	ASTM F1978-00	Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Metallic Thermal Spray Coatings by Using the TaberTM Abraser

[42] ASTM F2081-01 Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents

[43] ASTM F2150-02e1 Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products

[44] ASTM F2183-02 Standard Test Method for Small Punch Testing of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Used in Surgical Implants

[45] ASTM G174-04 Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Materials by Abrasive Loop Contact

[46] ALAERTS, J.A. et al. Surface characterization of poly(methyl methacrylate) microgrooved for contact guidance of mammalian cells, Biomaterials, 22, 2001, pp. 1635–1642

[47] BROWN, D.M. et al. Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components, Occupational and Environmental Medicine, 57, 2000, pp. 685–691

[48] COLLIER, T.O. et al. Protein adsorption on chemically modified surfaces, Biomedical Science Instrumentation, 33, 1997, pp. 178–183

[49] DEWEZ, J.L. et al. Adhesion of mammalian cells to polymer surfaces: from physical chemistry of surfaces to selective adhesion on defined patterns, Biomaterials, 19, 1998, pp. 1441–1415

[50] DEXTER, S.J. et al. A comparison of the adhesion of mammalian cells and Staphylococcus epidermidis on fibronectin-modified polymer surfaces, Journal of Biomedical Material Research, 56, 2001, pp. 222–227

[51] DONALDSON, K. et al. Editorial: A new frontier in particle toxicology relevant to both the and general environment and to consumer safety, Occupational and Environmental Medicine, 61, 2004, pp. 727–728

[52] DREHER, K.L. Toxicological Highlight — Health and environmental impact of nanotechnology; Toxicological assessment of manufactured nanoparticles, Toxicological Science, 77, 2003, pp. 3–5

[53] EBARA, Y. and OKAHATA, Y. In Situ Surface-detection Technique by using a Quartz-Crystal Microbalance. Interaction Behaviours of Proteins onto a Phospholipid Monolayer at the Air-Water Interface, Langmuir, 9, 1993, p. 574

[54] EVERITT, J. and BERMUDEZ, E. Comparison of interspecies lung responses to ultrafine (nano) titanium dioxide particles, Society of Toxicology 2004 itinerary planner, Baltimore, MD, Abstr. No. 1854, 2004

[55] HASEGAWA, H. and HASHIMOTO, T. Morphology of block polymers near a free surface, Macromolecules, 18, 1985, p. 589

[56] IKADA, Y. Surface modification of polymers for medical applications, Biomaterials, 15, 1994, pp. 725–736

[57] JENNEY, C.R. and ANDERSON, J.M. Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behaviour, Journal of Biomedical Material Research, 49, 2000, pp. 435–447

[58] KAJIYAMA, T. et al. Surface morphology and frictional property of polyethylene single crystals studied by scanning force microscopy, Macromolecules, 28, 1995, p. 4768

[59] KAJIYAMA, T. et al. Surface molecular motion of the monodisperse polystyrene films, Macromolecules, 30, 1997, p. 280

[60] KISHIDA, A. et al. Interactions of poly(ethylene glycol)-grafted cellulose membranes with proteins and platelets, Biomaterials, 13, 1992, pp. 113–118

[61] KREUTER, J. et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier, Journal of Drug Targeting, 10, 2002, pp. 317–325

[62] KREYLING, W. et al. Dosimetry and toxicology of ultrafine particles, Journal of Aerosol Medicine, 2004, pp. 144–152

[63] KUMAKI, J. et al. Visualization of Single-Chain Conformations of a Synthetic Polymer with Atomic Force Microscopy, Journal of the American Chemical Society, 118, 1996, p. 3321

[64] LAM, C.-W. et al. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation, Toxicological Science, 77, 2003, pp. 126–134

[65] MACDONALD, D.E. et al. Thermal and chemical modification of titanium-aluminium-vanadium implant materials: effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment, Biomaterials, 25, 2004, pp. 3135–3146

[66] MOSKALA, E.J. and JONES, M. Evaluating environmental stress cracking of medical plastics, Medical Plastics and Biomaterials Magazine, May 1998

[67] NEMMAR, A. et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans, Circulation, 105, 2002, pp. 411–414

[68] NEMMAR, A. et al. Ultrafine particles after experimental thrombosis in an in vivo hamster model, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166, 2000, pp. 998–1004

[69] NIIKURA, K. et al. Quantitative Detection of Protein Binding onto DNA Strands by using a Quartz-Crystal Microbalance, Chemistry Letters, 1996, p. 863

[70] OBERDORSTER, G. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, Inhalation Toxicology, 16, 2004, pp. 437–445

[71] QUIRK, R. A. et al. Cell-type-specific adhesion onto polymer surfaces from mixed cell populations, Biotechnology and Bioengineering, 81, 2003, pp. 625–628

[72] SENSHU, K. et al. Surface Characterization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate/Styrene Block Copolymers by Transmission Electron Microscopic Observation and Contact Angle Measurement, Langmuir, 11, 1995, pp. 2293–2300

[73] SENSHU, K. et al. Novel Functional Polymers: Poly(dimethylsiloxane)-Polyamide Multiblock Copolymer 8. Surface Studies of Aramid-Silicone Resin by means of XPS, static SIMS, and TEM, Macromolecules, 30, 1997, pp. 4421-4428

[74] SENSHU, K. et al. Time-Resolved Surface Rearrangement of Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate-block-Isoprene) Diblock Copolymer in Response to Environmental Changes, Langmuir, 15, 1999, pp. 1754–1762

[75] STONE, V. et al. Ultrafine particle-mediated activation of macrophages: intracellular calcium signaling and oxidative stress, Inhalation Toxicology, 12 Supplement 3, 2001, pp. 345–351

[76] TAMADA, Y., KULIK, E.A. and IKADA, Y. Simple method for platelet counting, Biomaterials, 16, 1995, pp. 259–261

[77] WAGNER, V.E, KOBERSTEIN, J.T. and BRIERS, J.D. Protein and bacterial fouling characteristics of peptide and antibody decorated surfaces of PEG-poly(acrylic acid) co-polymers, Biomaterials, 25, 2004, pp. 2247–2263

[78] WARHEIT, D. et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats, Toxicological Science, 77, 2003, pp. 117–125

[79] WEBER, N. et al. Small changes in the polymer structure influence the absorption behaviour of fibrinogen on polymer surfaces: validation of a new rapid screening technique, Journal of Biomedical Material Research, 68, 2004, pp. 496–503

[80] WILSON, M.R. et al. Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, Toxicology and Applied Pharmacology, 184, 2002, pp. 172–179

УДК 615.46:002:006.354	МКС 11.100.20	Р20	IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, физико-химические свойства материалов, морфологические, топографические свойства материалов

Издано в электронном виде в формате PDF,
подтвержденном электронно-цифровой подписью Удостоверяющего центра Росстандарта

Редактор *Н.В. Таланова*

Печ. л. 3,50. Уч.-изд. л. 2,70.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru