ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 10993-12— 2009

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 12

Приготовление проб и контрольные образцы

ISO 10993-12:2007
Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials
(IDT)

Издание официальное

БЗ 5—2009/231

Москва
Стандартинформ
2010

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)

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

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 538-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 10993-12:2007 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы» (ISO 10993-12:2007 «Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении D

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ИСО 10993.12—99

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 (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом 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

© Стандартинформ, 2010

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

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Основные требования . . . 3
5 Контрольные образцы . . . 3
5.1 Общие положения . . . 3
5.2 Сертификация контрольных образцов для исследования биологической безопасности . . . 3
6 Использование контрольных образцов для экспериментального контроля . . . 4
7 Выбор образца для исследования . . . 4
8 Приготовление исследуемой пробы и контрольного образца . . . 4
9 Выбор репрезентативных частей изделия . . . 5
10 Приготовление экстрактов из исследуемых материалов . . . 5
10.1 Основные положения . . . 5
10.2 Контейнеры для экстракции . . . 5
10.3 Условия и методы экстракции . . . 5
10.4 Условия экстракции для определения опасности и оценки риска в режиме преувеличенного использования . . . 7
11 Отчет об исследовании . . . 8
Приложение А (справочное) Экспериментальный контрольный образец . . . 8
Приложение В (справочное) Основные принципы и методы приготовления проб и выбора образцов . . . 10
Приложение С (справочное) Принципы экстракции исследуемых образцов . . . 11
Приложение D (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам . . . 13
Библиография . . . 14

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ИСО 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 ИСО 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 ИСО 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 — Исследования 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 — Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия;

Часть 11 — Исследования 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.

Настоящий стандарт содержит требования и методы приготовления исследуемых проб, и выбор стандартных образцов для проведения исследований с целью оценки биологического действия медицинских изделий.

Методы приготовления проб должны учитывать назначение, природу материала и методы оценки биологического действия, включая используемые модельные среды, продолжительность контакта с организмом и другие параметры.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 12
Приготовление проб и контрольные образцы

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 12. Sample preparation and control materials

Дата введения — 2010—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методы приготовления проб и выбора контрольных образцов, используемых для оценки биологического действия материалов и медицинских изделий (далее — изделий) в биологических системах в соответствии со стандартами серии ИСО 10993, и включает в себя:

- выбор материала для исследования;
- выбор репрезентативной части изделия;
- приготовление исследуемой пробы;
- экспериментальный контрольный образец;
- выбор контрольных образцов и требования к ним;
- выбор контрольных образцов для доказательства применимости тест-системы и/или для относительного сравнения биологической активности изучаемой пробы;
- приготовление экстрактов.

Настоящий стандарт не распространяется на материалы или изделия, содержащие биоткани.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие нормативные документы. При датированной ссылке применимо только указанное издание. При ссылке без даты применимо последнее издание указанного документа, включая все поправки:

ИСО 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ИСО 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **контрольный раствор:** Раствор, применяемый для приготовления экстракта, хранящийся в идентичной емкости и подвергающийся тем же условиям, что и раствор с исследуемым материалом во время экстракции, но не содержащий его.

Примечание — Контрольный раствор предназначен для оценки возможных погрешностей, вызванных емкостью, используемой при экстракции, экстрагирующей жидкостью и процессом экстракции.

3.2 **стандартный образец** (*CMR*): Образец вещества (материала) с установленными по результатам испытаний значениями одной или более величин, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала) и дающих возможность точного определения количественных характеристик с отклонениями на установленном доверительном уровне.

Издание официальное

3.3 **экспериментальный контрольный образец:** Образец вещества с хорошо изученными реакциями, которое используется в конкретной тест-системе для помощи при оценке реакций тест-системы на предмет воспроизводимости и соответствия.

3.4 **экстракт:** Раствор, полученный в результате экстракции исследуемого материала или контрольного материала.

3.5 **гомогенность:** Свойство материала и его взаимоотношение с биологической конечной точкой, при которых его однородная структура или состав позволяют последовательно вызывать или последовательно не вызывать конкретный биологический ответ.

Примечание — Контрольный образец называют гомогенным, если биологический ответ на конкретное испытание находится в рамках обозначенных пределов неопределенности испытания, вне зависимости от партии или серии исходного материала для стандартного образца.

3.6 **отрицательный контрольный образец:** Любой достаточно охарактеризованный образец материала или вещества, который, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего отрицательного, нереактивного или минимального ответа в тест-системе.

Примечание — На практике в качестве отрицательного контрольного образца используют контрольные образцы, но также возможно применение фоновых и экстрагируемых растворов.

3.7 **положительный контрольный образец:** Любой достаточно охарактеризованный образец материала или вещества, который, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего положительного или реактивного ответа в тест-системе.

3.8 **контрольный образец;** СО: Образец материала или вещества с установленными значениями одной или более величин, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала), предназначенный для калибровки аппаратуры, оценки метода измерения или определения количественных характеристик материала.

[ИСО Руководство 30, определение 2.1]

Примечание — В настоящем стандарте контрольным образцом является любой достаточно определенный образец материала или вещества, который, подвергаясь исследованию по описанной методике, показывает пригодность методики для получения воспроизводимого, предсказуемого результата. Результат может быть положительным или отрицательным.

3.9 **стабильность количественных характеристик:** Способность материала поддерживать конкретный установленный биологический ответ в рамках обозначенных пределов при хранении при обозначенных условиях в течение определенного периода времени.

3.10 **исследуемый материал:** Материал, изделие, часть изделия либо его компонент, пробу которого отбирают для биологического или химического исследования.

3.11 **моделируемая экстракция:** Экстракция, проводящаяся методом, моделирующим использование изделия, и демонстрирующая соответствие требованиям настоящего стандарта оценкой уровней вымываемых из изделий материалов, которые воздействуют на пациента или пользователя при соответствующем использовании изделия.

Примечание — Аналитическая лаборатория обязана продемонстрировать, что моделируемая экстракция проводится при условиях наибольшей требовательности к предполагаемому использованию. Моделирование использования изделия проводится с учетом того, что изделию присваивается наиболее строгая возможная категория по длительности воздействия, а также принимаются во внимание задействованные ткани и температура воздействия.

3.12 **преувеличенная экстракция:** Любая экстракция, предназначенная для получения большего количества выделяемого химического компонента по сравнению с количеством, вырабатываемым при моделируемых условиях использования.

Примечание — Преувеличенная экстракция может привести к химическим изменениям экстрагируемого материала или вещества.

3.13 **ускоренная экстракция:** Любая экстракция, определяющая измерения материалов, вымываемых из изделия или материала, используя условия, которые сокращают время вымывания веществ в экстрагирующую жидкость, но не приводят к химическим изменениям экстрагируемых веществ.

Примечание — Примерами условий ускоренной экстракции являются: повышенная температура, возбуждение, смена экстрагирующей жидкости и т.д.

3.14 **исчерпывающая экстракция:** Экстракция до момента, когда количество вымываемого материала в последующей экстракции составляет менее чем 10 % количества, обнаруженного в первоначальной экстракции, или до момента, когда аналитически значительное повышение совокупных уровней вымываемого материала не наблюдается.

Примечание — Так как исчерпывающий характер обнаружения осадков продемонстрировать невозможно, применяется определение исчерпывающей экстракции, приведенное выше. Также см. приложение С.

4 Основные требования

4.1 Как описано в ИСО 14971, при определении опасности и оценке риска медицинских изделий опасность, возникающая в результате изменений в процессе производства или недостаточного контроля производственного процесса, должна быть учтена при планировании и подготовке образцов для испытаний и приготовлении экстрактов из этих изделий. Особое внимание следует уделять остаточным веществам этих производственных процессов, например остаточным веществам, очистителям и дезинфектантам.

4.2 Так как ИСО 10993 описывает множество различных систем биологических исследований, необходимо свериться с индивидуальными стандартами для определения пригодности данных рекомендаций для конкретных тест-систем.

4.3 Экспериментальный контрольный образец используют для подтверждения методики тестирования и/или для сравнения результатов разных материалов. В зависимости от того, какой метод исследования биологического действия используют, в качестве подходящего может быть выбран отрицательный или положительный контрольный образец либо контрольный раствор.

Примечание — Один и тот же контрольный образец может быть использован в различных методах исследования и может допускать перекрестные ссылки на другие установленные материалы и методы исследования. Дополнительное руководство по выбору экспериментального контрольного образца приведено в приложении А. Использование положительного контрольного образца для испытаний *in vivo* может зависеть от норм благополучия животных.

5 Контрольные образцы

5.1 Общие положения

Контрольные образцы предоставляют специализированные организации. Эти организации определяют объем химических, физических и биологических характеристик. Имеющиеся в продаже образцы изделий, применяемых в медицинской практике, могут быть использованы в качестве контрольных образцов.

Примечание 1 — См. Руководство ИСО 35.

Стандартный образец выбирают с учетом его высокой степени чистоты, специфических характеристик, соответствия предполагаемому применению и общей доступности. Специфические химические, физические и биологические характеристики определяют при межлабораторных исследованиях в трех или более лабораториях и предоставляются исследователю поставщиком.

Примечание 2 — Для пользователей желательно получение заверения от поставщиков контрольных образцов или стандартных образцов, что эти материалы будут доступны пользователю по меньшей мере пять лет. Вторым, менее желательным, вариантом является публикация источников контрольных образцов или стандартных образцов «открытой формулы» материала, т.е. публикация исходных материалов и деталей обработки, необходимых для обеспечения однородных партий контрольных образцов.

5.2 Сертификация контрольных образцов для исследования биологической безопасности

5.2.1 Квалификация контрольного образца является процедурой, которая устанавливает численное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания, обеспечивая воспроизводимость ответа, как в лабораторных, так и в межлабораторных условиях. Диапазон биологических ответов, связанных с материалом, устанавливают путем лабораторных исследований.

5.2.2 Материалы сертифицируются поставщиками контрольных образцов. Поставщик определяет предельные химические и физические характеристики. Отдельные лаборатории, использующие контрольные образцы, определяют биологическую характеристику, необходимую для утверждения контрольного образца для определенного испытания или процедуры. Материалы, имеющиеся в прода-

же, могут использоваться как контрольные образцы, если они сертифицированы и пригодны для испытаний.

5.2.3 Сертификация контрольного образца является процедурой, которая устанавливает качественное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания. Этот процесс служит для утверждения испытания материала на конкретный ответ и приводит к выдаче сертификата. Биологический ответ на материал устанавливают путем межлабораторных исследований.

6 Использование контрольных образцов для экспериментального контроля

6.1 Контрольные образцы или стандартные образцы используются в биологических испытаниях как контрольные материалы, демонстрирующие пригодность процедуры для получения воспроизводимого результата, положительного и/или отрицательного. Любой материал, используемый таким образом, характеризуется при каждой процедуре биологического испытания, для которой хотят использовать материал. Материал, охарактеризованный и затем сертифицированный для одного контрольного метода исследования или ответа, например гиперчувствительности замедленного типа, не должен использоваться как контрольный образец для другого, например цитотоксичности, без дополнительного утверждения.

Примечание — Использование контрольного образца облегчает сличение результатов в разных лабораториях и помогает при оценке воспроизводимости результатов испытания в отдельных лабораториях. Для сравнения биологического ответа желательно использовать контрольные образцы с диапазоном ответных реакций, например минимальный, средний или резкий.

6.2 Контрольные образцы, используемые в качестве экспериментального контроля, должны удовлетворять установленным требованиям к качеству, гарантируемому процедурами изготовителя и испытательной лаборатории. Они должны сопровождаться сведениями об источнике, изготовителе, степени чистоты и типе. Контрольные образцы обрабатывают согласно положениям раздела 8.

6.3 Контрольные образцы, используемые в качестве экспериментального контроля, должны находиться в том же классе материалов, что и исследуемый образец, т.е. полимер, керамика, металл, коллоид и т.д. Тем не менее чистые химические вещества могут быть использованы для экспериментального контроля процедур испытаний, основанном на механизме действия, например пробы на генотоксичность и на иммунную гиперчувствительность замедленного типа.

7 Выбор образца для исследования

7.1 Исследованию подвергают изделие в готовом к применению виде или материалы, обработанные так же, как и готовое изделие (см. ИСО 10993-1), или соответствующие экстракты любого из вышеперечисленного. Выбор исследуемой пробы должен быть обоснован.

Примечание — В случае материалов, отверждаемых *in situ*, могут быть необходимы различные исследуемые образцы, отражающие отвержденный материал и его неотвержденное состояние.

7.2 В случае необходимости испытания экстракта применяют такую же процедуру выбора пробы для исследования.

8 Приготовление исследуемой пробы и контрольного образца

8.1 Исследуемые пробы и контрольные образцы необходимо обрабатывать в условиях, исключающих контаминацию. Вещества, образовавшиеся в процессе производства, очистки, стерилизации и т.п., следует считать неотъемлемой частью изделия, его части или компонента.

Примечание — Дополнительное руководство по приготовлению растворов контрольных образцов приведено в приложении В.

a) Работу с исследуемыми пробами стерильных изделий и контрольных образцов следует проводить с учетом требований асептики, если это соответствует методике исследования.

b) Если на исследование поступают нестерильные изделия, которые должны быть стерилизованы перед применением в медицинской практике, то такие образцы перед исследованием стерилизуют методом, рекомендованным изготовителем. Работу с ними проводят с учетом требований асептики, если это соответствует методике исследования.

c) Если исследуемые пробы чистят перед стерилизацией, при выборе и работе с исследуемой пробой должно быть учтено влияние процесса очистки и очистителя.

8.2 Если для исследования необходимы стерильные исследуемые пробы, должно быть учтено влияние стерилизации.

8.3 Если исследуемые пробы и контрольные образцы требуется разрезать на части, как описано в 10.3.3, перечисление b), следует учитывать влияние поверхностей, не подвергавшихся ранее обработке, например просветов или поверхностей среза. При разрезании медицинских изделий на типичные образцы следует использовать технические приемы, исключающие контаминацию.

9 Выбор репрезентативных частей изделия

9.1 Если невозможно провести исследование целого изделия, каждая отдельная часть готового к применению изделия, контактирующая с тканями организма, должна быть представлена в исследуемой пробе в соответствующих пропорциях.

a) Образцы изделий с поверхностным покрытием должны содержать материал покрытия и основной материал, даже если субстрат не контактирует с тканями.

b) Образец должен содержать типичную часть соединения и/или склейки, если при производстве части изделия, входящей в контакт с пациентом, использовали адгезив, радиочастотное соединение или склейку растворителем.

9.2 Композитные материалы исследуют как конечные изделия.

9.3 Если в состав изделия входят различные материалы, при выборе образца необходимо учесть потенциальные возможности синергизма и других взаимодействий.

9.4 Образец может быть выбран с учетом максимального воздействия тест-системы на компоненты изделия с известной потенциальной биологической активностью.

10 Приготовление экстрактов из исследуемых материалов

10.1 Основные положения

Если исследование требует применения экстрактов, модельная среда и условия процесса экстракции должны соответствовать свойствам и назначению готового к применению изделия, а также цели исследования, например определение опасности, вычисление риска или оценка риска. При выборе условий экстракции необходимо учитывать физико-химические свойства материалов изделия, вымываемых веществ или остаточных веществ. Для отдельных биологических исследований, описанных в других стандартах серии ИСО 10993, существуют особые требования к приготовлению экстрактов из образцов. В этом случае требования соответствующих стандартов ИСО 10993 будут иметь приоритет по сравнению с требованиями настоящего стандарта.

Примечание — Дополнительное руководство по экстракции образцов приведено в приложении С.

10.2 Контейнеры для экстракции

10.2.1 Экстракцию проводят в чистых, химически инертных, герметичных емкостях, имеющих минимальное свободное пространство.

10.2.2 Для обеспечения того, чтобы емкости для экстракции не загрязнили модельную среду, такие емкости должны быть:

a) боросиликатными стеклянными пробирками с крышками/пробками на инертной прокладке [например, поли(тетрафлуороэтилен)];

b) другими инертными емкостями для экстракции согласно требованиям для конкретных материалов и/или процедур экстракции.

10.3 Условия и методы экстракции

10.3.1 Условия экстракции основываются на существующей практике и обоснованы предоставлением стандартного подхода, который во многом является приемлемым преувеличением использования изделия. Экстракцию следует проводить при одном из режимов, приведенных ниже:

a) (37 ± 1) °C в течение (72 ± 2) ч;

b) (50 ± 2) °C в течение (72 ± 2) ч;

c) (70 ± 2) °C в течение (24 ± 2) ч;

d) (121 ± 2) °C в течение $(1 \pm 0{,}1)$ ч.

Примечание — Экстракция при температуре (37 ± 1) °C в течение (24 ± 2) ч в культуральной среде может быть приемлемой для исследования цитотоксичности. См. ИСО 10993-5.

Условия экстракции, описанные выше, используемые для предоставления масштабов потенциального риска, для оценки риска изделия или материала, основываются на предшествующем опыте. Могут быть использованы и другие условия экстракции, имеющие место при клиническом использовании либо предоставляющие адекватную оценку потенциальной опасности; но в этом случае они должны быть описаны и обоснованы.

Экстракция является сложным процессом, на который оказывают влияние время, температура, соотношение площади поверхности и объема, экстрагирующая среда и фазовое равновесие[1)] материала. Необходимо учитывать влияние высокой температуры и других условий на кинетику экстракции и идентичность модельных сред при проведении ускоренной или преувеличенной экстракции.

Например, при использовании повышенных температур существуют две возможности:

1) энергия высокой температуры может вызвать увеличенное образование поперечных связей и/или полимеризацию полимера и, таким образом, снизить количество свободного мономера для миграции из полимера;

2) высокая температура может вызвать формирование продуктов деградации, которые обычно не присутствуют в готовом изделии в условиях клинического применения.

10.3.2 Для материалов, растворяющихся или всасывающихся в условиях клинического применения, необходимо следовать условиям экстракции, описанным в 10.3.1. По возможности, экстракцию проводят при использовании соответствующей экстрагирующей жидкости и условий времени/температуры для имитации воздействия. Может быть необходимо полное растворение.

10.3.3 Для определения необходимого объема экстрагирующей жидкости можно использовать стандартную площадь поверхности. Такая площадь включает общую площадь обеих сторон образца и исключает неопределенные неровности поверхности. Если конфигурация образца не позволяет определить площадь поверхности, необходимо использовать соотношение масса/объем экстрагирующей жидкости. См. таблицу 1.

a) Возможно использование других соотношений площади поверхности и объема модельной среды, например связанных с оценкой пористых материалов, если они моделируют условия клинического применения или дают оценку потенциальной опасности.

b) Материалы необходимо разрезать на мелкие части перед экстракцией для улучшения погружения в экстрагирующую среду, кроме тех случаев, когда это неприемлемо (например, см. 10.3.4). Например, для полимеров приемлемы части размерами примерно 10 × 50 мм или 5 × 25 мм.

Таблица 1 — Стандартные площади поверхности и объемы экстрагирующей жидкости

Толщина, мм	Соотношение при экстракции (площадь поверхности или масса/объем) ± 10 %	Примеры материалов
< 0,5	6 см^2/мл	Пленка, листы и стенки трубок
от 0,5 до 1,0	3 см^2/мл	Стенки трубок, пластины, небольшие литые изделия
> 1,0	3 см^2/мл	Крупные литые изделия
> 1,0	1,25 см^2/мл	Эластомерные покрытия
Цельные изделия неправильной формы	0,2 г образца/мл	Порошок, гранулы, пена, литые изделия/не абсорбенты
Пористые изделия неправильной формы	0,1 г/мл	Мембраны
Примечание — В настоящее время нет стандартизованных методов исследования абсорбентов и гидроколлоидов, поэтому предлагается следующий порядок: Определяют объем экстрагирующей жидкости, абсорбируемой на каждый 0,1 г или 1,0 см^2 материала. Затем, при проведении экстракции материала, добавляют этот дополнительный объем на каждый 0,1 г или 1,0 см^2 модельной среды.		

[1)] Фазовое равновесие твердого материала во время экстракции определяет относительное содержание аморфной и кристаллической фаз. Для аморфной фазы температура фазового перехода (стеклования) T_g определяет подвижность полимерной цепи и скорость диффузии в данной фазе. Обычно скорость диффузии при температуре выше T_g значительно выше скорости диффузии при более низкой температуре. В кристаллической фазе скорость диффузии наиболее низка. Условия экстракции не должны изменять фазового равновесия материала. Изменение фазового равновесия может повлечь за собой изменение количества и структуры экстрагируемых веществ. В изменении фазового равновесия можно удостовериться, используя метод сканирующей дифференциальной калориметрии.

10.3.4 Эластомеры, материалы с покрытием, композиты, ламинаты и т.п. необходимо исследовать, по возможности, в неповрежденном виде из-за потенциальных различий характеристик экстракции неповрежденных и поврежденных поверхностей.

Примечание — В результате производственных процессов свойства поверхности многих эластомеров могут отличаться от свойств основного материала.

10.3.5 Экстракцию проводят с использованием полярных и неполярных экстрагирующих жидкостей.

К экстрагирующим средам относят:

a) полярную экстрагирующую жидкость — воду, физиологический раствор, культуральную жидкость без сыворотки;

b) неполярную экстрагирующую жидкость — свежее рафинированное растительное масло (например, хлопковое или кунжутное) качества, определенного в разных фармакопеях;

c) дополнительные экстрагирующие жидкости: этанол/вода (5 % по объему); этанол/физиологический раствор (5 % по объему); полиэтиленгликоль 400 (разбавленный до физиологического осмотического давления); диметилсульфоксид; культуральная жидкость с сывороткой.

Примечание — Возможно использовать другие экстрагирующие жидкости, соответствующие свойствам и применению изделия или методам определения опасности, при наличии сведений об их действии на материал и биологическую систему.

10.3.6 Другие экстрагирующие жидкости можно использовать, учитывая природу материала и клиническое применение медицинского изделия, если их действие на исследуемый материал и организм известны.

10.3.7 Жидкие экстракты следует, по возможности, использовать сразу после приготовления во избежание сорбции сосуда, который используют для экстракции, либо других изменений состава. Если экстракт хранят более 24 ч, его стабильность и гомогенность в условиях хранения должны быть проверены.

10.3.8 Не следует корректировать значение pH экстракта без должного обоснования.

10.3.9 Экстракт не следует обрабатывать фильтрацией, центрифугированием или другими методами для устранения взвешенных частиц, полученных в рабочем порядке. При необходимости целесообразность такого процесса должна быть обоснована документально.

10.3.10 Для определения опасности необходимо рассмотреть использование условий преувеличенной экстракции для повышения дозы воздействия вымываемых веществ. Экстрагирующую жидкость и условия экстракции нужно выбирать на основании физико-химических свойств материала и/или прогнозируемых химических веществ с низким молекулярным весом, которые могут быть экстрагированы.

10.3.11 Для материалов или изделий, которые не должны растворяться или подвергаться резорбции при обычном использовании, при экстракции полимерного материала или изделия необходимо использовать растворители, не вызывающие разрушения полимерного состава. При использовании неустойчивого растворителя допустимо не более чем легкое смягчение полимерного материала (т.е. разрушение менее 10 %). Необходимо удалить растворитель (перед использованием в биопробе) во избежание неблагоприятного влияния осадков на биологическую пробу (например, денатурация белков или раздражение кожи). Для информации по материалам или изделиям, которые должны растворяться или подвергаться резорбции при обычном использовании, — см. 10.3.2.

10.3.12 Если изделие является водосодержащей жидкостью, экстракцию не проводят. Жидкость используется напрямую в тест-системе.

10.3.13 В случаях, когда жидкости циркулируют через изделие при обычном использовании, например в экстракорпоральных изделиях, возможна экстракция путем рециркуляции. При возможности нужно преувеличить одно или более условий, например температуру, время, объем, скорость течения. Обоснование выбора экстракции должно быть отражено документально.

10.4 Условия экстракции для определения опасности и оценки риска в режиме преувеличенного использования

10.4.1 При моделировании и приготовлении образцов для исследования и приготовлении экстрактов из этих изделий необходимо учитывать опасность, возникающую вследствие изменений в производственном процессе или недостаточного контроля производственного процесса, в соответствии с ИСО 14971. Особое внимание следует уделять примесям этих производственных процессов, например остаточным элементам, очистителям и дезинфектантам.

10.4.2 Если потенциальная токсичность продукции, исследуемой с помощью преувеличенной экстракции, находится в пределах требований, отсутствует необходимость дальнейшего исследования изделия посредством экстракции, имитирующей обычное использование.

10.4.3 Для продукции, полимеризующейся *in situ*, исследуемые образцы должны представлять предполагаемые клинические условия применения для получения информации о потенциальной токсичности реагирующих компонентов полимера в процессе отвердевания. Если применимо, исследуемые экстракты, приготовленные в разное время, должны основываться на кинетике полимеризации после смешивания компонентов, включая экстракт, приготовленный в ожидаемое время отвердевания. Исследование материала после отвердевания должно быть обоснованным.

При использовании экстрактов в методах исследования для оценки материалов, отвердевающих *in situ*, начало экстракции должно происходить с того момента отвердевания, когда материал помещен *in situ*.

При методах исследования, использующих эти материалы напрямую, например прямой контакт или цитотоксичность на слое агара, имплантация, некоторые исследования на генотоксичность, а также гемолиз в прямом контакте, материал должен применяться, как при клиническом использовании, с отвердеванием *in situ* в тест-системе.

Примечание — Для предоставления к исследованию материала определенного размера или массы может быть необходима модификация клинической системы доставки.

11 Отчет об исследовании

Отчет об исследовании должен включать в себя следующие данные, но не ограничиваться таковыми:

a) тип и состав материала, если таковой известен, источник материала, изделия, части или компонента изделия.

Примечание — Это требование полностью или частично может быть выполнено посредством письменного описания, рисунков, фотографий или других методов;

b) номер партии или серии, если таковой существует;

c) описание процесса производства, очистки, стерилизации, если применимо;

d) метод экстракции, если была применена, включающий документацию по условиям экстракции, средства перемешивания, любые отклонения от режима экстракции, описанной в настоящем стандарте.

Приложение А
(справочное)

Экспериментальный контрольный образец

А.1 Материалы, перечисленные в нижеследующих параграфах, могут соответствовать критериям экспериментального контрольного образца для некоторых исследований. За правильный выбор контроля несет ответственность исследователь. См. таблицу А.1.

Информация по контрольным образцам и контролям предоставляется только для исследований в ИСО 10993, не требующих конкретных контрольных образцов или контролей.

Таблица А.1 — Примеры контрольных образцов и контролей в наличии

Исследование	Положительный контрольный образец	Отрицательный контрольный образец[a]	Контрольный образец[a]
Имплантация	PVC-org. Sn	PE	—
	SPU-ZDEC	Силикон	—
	Натуральный латекс	Окись алюминия	—
	—	Нержавеющая сталь	—

Окончание таблицы А.1

Исследование	Положительный контрольный образец	Отрицательный контрольный образец[a]	Контрольный образец[a]
Цитотоксичность	PVC-org. Sn	PE	—
	SPU-ZDEC	—	—
	SPU-ZBEC	—	—
	Натуральный латекс	—	—
	Полиуретан	—	—
Гемосовместимость	—	—	PVC 7506 PUR 2541

[a] Сокращения в данной таблице относятся к конкретным материалам, доступным из источников, обозначенных в А.2 и А.3.

А.2 Для отрицательного контрольного образца или контрольных образцов используют: полиэтилен высокой плотности[1), 2), 3), 4)], полиэтилен низкой плотности[5)], полидиметилсилоксан (без кремнезема)[6), 7)], поливинилхлорид[8)], полиэфируретан[9)], полипропилен[10)], керамические стержни из окиси алюминия, нержавеющую сталь и коммерчески чистый титановый сплав.

А.3 Для положительного контрольного образца используют, например, поливинилхлорид, содержащий оловоорганические добавки, сегментированную полиуретановую пленку, содержащую диэтил[11), 12)], или дибутилдитиокарбамат[13)], латексы определенного состава, растворы солей цинка и медь. Вещества, которые были использованы в качестве положительного контрольного образца для исследуемых экстрактов, представляют собой растворы в феноле и воде.

[1)] High-density polyethylene (Negative Control Plastic RS) can be obtained from the US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, USA.

[2)] HDPE film: RM-C Hatano Research Instite/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 JAPAN.

[3)] HDPE film RM-C Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 JAPAN.

[4)] HDPE film: RM-C Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 JAPAN.

[5)] PE 140 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PE film is available from Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Germany.

[6)] Biomaterials Program, Devices and Technology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Building, 7550 Wisconsin Ave, Bethesda, MD 20892, USA.

[7)] SIK 8363 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany.

[8)] PVC 7506 and PVC 7536 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PVC-DEHP and PVCTEHTM film is available from Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Germany.

[9)] PUR 2541 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PU film is available from Frontline Filmblasning, S-60003 Norrköping, Sweden.

[10)] PP 146 tubing: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Germany. PP film is available from Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Germany.

[11)] Positive Control Material, code 499-300-000-000: Portex Limited [same as Positive control RS which can be obtained from the US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, USA}.

[12)] Polyurethane film — ZDEC: RM-A; Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 JAPAN.

[13)] Polyurethane rod — ZDEC: RM-F; Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano. Kanagawa 257-8523 JAPAN.

Приложение В
(справочное)

Основные принципы и методы приготовления проб и выбора образцов

Материал, используемый в биологических исследованиях, должен быть репрезентативным с точки зрения его состава, обработки и характеристик поверхности изделия, готового к применению. См. 7.1 и ИСО 10993-1:2003, 5.1, перечисление а).

Документация состава пластиковых и резиновых материалов должна включать в себя определение смол, полимеров и любых добавок. Описание композиции должно включать в себя сведения о характеристике материала, например его термообработке, химической чистоте или измельченности, максимально возможном измельчении в случае повторного дробления.

Материалы, которые могут подвергаться повторной стерилизации теми же или альтернативными методами, должны быть исследованы после многократной стерилизации. Например, материал, который стерилизуют облучением, а потом повторно стерилизуют обработкой этиленоксидом, необходимо исследовать:

a) после облучения и

b) после облучения и стерилизации этиленоксидом.

Если возможно определить с надлежащим обоснованием наиболее неблагоприятный вариант воздействия, исследование может быть проведено после воздействия в таком режиме.

В идеальном случае все биологические исследования материала, вырезанного из изделия, самого компонента изделия в качестве исследуемого материала или экстракта, приготовленного из материала или компонента, проводят в условиях воздействия клеточной/биологической среды тест-системы на поверхность материала. В качестве метода, альтернативного резке поверхности образца, может служить изготовление миниатюрного изделия с использованием того же процесса (экструзии, погружения и т.д.), тех же температур, времени, атмосферы, разделительных средств, отжига, отверждения, очистки, стерилизации и других процессов, используемых при производстве изделия, включая стерилизацию, которые реализуют в процессе производства изделия. Это способствует оценке любых эффектов, связанных с площадью поверхности, характеристиками поверхности, концентрацией вымываемых веществ, поверхностью и формой материала.

Металлы, используемые при биологическом исследовании, должны быть из того же исходного материала, который применяется при изготовлении изделия, и проходить ту же механическую обработку, измельчение, полировку, очистку, пассивацию, включая обработку поверхности и стерилизацию, которые имеют место при производстве готового изделия.

Керамические материалы, применяемые в биологических исследованиях, должны быть изготовлены из того же исходного порошка с использованием тех же процессов отливки, заливки, формовки, спекания, обработки поверхности и стерилизации, которые имеют место при производстве готового изделия.

Медицинские изделия, использующие животные ткани или их производные и обработанные фиксатором, следует изучать после выдерживания их в течение максимального и минимального допустимого времени фиксации, предусмотренного изготовителем, создавая тем самым различные условия для проникания фиксатора.

Вместо экстракции металлических материалов и последующего применения экстракта в тест-системах необходимо рассмотреть исследование растворов различных концентраций соответствующей соли конкретного металла/ов, находящегося в изделии, для определения опасности иона/ионов конкретного металла и его/их наивысшего уровня/ей, не вызывающего/их ответной реакции.

Примечание — Этот принцип также применим к органическим материалам при установленных химических веществах в изделии.

При планировании испытаний материалов необходимо учитывать условия экстракции для имплантируемых материалов, которые могут вызвать образование частиц *in vivo* при клиническом применении. Если условия экстракции вызывают образование частиц, при планировании исследований материалов должен быть учтен эффект процедур экстракции.

Количество материала и площадь его поверхности должны соответствовать биологическим и физическим ограничениям тест-системы. На практике следует использовать стандартное количество пробы, рекомендованное для каждого отдельного эксперимента.

Пользователи настоящего стандарта должны обратить внимание на обзор «надлежащего применения» и «неправильного применения» стандартных образцов. Этот обзор отмечает области потенциального недостаточного и избыточного употребления контрольных образцов и стандартных образцов. Пользователи настоящего стандарта должны также принять во внимание, что допустимо использование калибровочных материалов для оценки биологического ответа исследуемых материалов в пределах одной лаборатории.

Приложение С
(справочное)

Принципы экстракции исследуемых образцов

С.1 Экстракты из медицинских изделий готовят с целью получения приемлемой пробы, необходимой для определения биологической активности любых вымываемых веществ в биологической системе, а также для оценки потенциального риска при использовании изделия человеком, а также для демонстрации потенциальной опасности вымываемого вещества и для использования при проведении оценки риска для здоровья человека. При приготовлении экстрактов из изделий модельная среда (экстрагирующая жидкость) и условия экстракции должны соответствовать свойствам и применению готового изделия, а также прогнозируемым характеристикам метода исследования (например, чувствительности и т.п. в отношении цели исследования, обоснования, чувствительности и т.д.). Таким образом, условия экстракции и применение экстракта в тест-системах должны, в идеальном случае, отражать не только условия реального применения изделий, но также цель и прогнозируемые особенности исследований.

В условиях обычного использования при циркуляции жидкостей через изделие, например в экстракорпоральных изделиях, для приемлемых методов экстракции необходимо обратиться к вертикальному стандарту.

Для определения опасности и оценки риска опасностей проводят биологические исследования в условиях преувеличенного и/или обычного использования. Методы экстракции различаются в зависимости от цели исследования:

a) преувеличенная экстракция применяется для определения опасности;

b) экстракция, имитирующая использование, применяется для выработки фактора безопасности при оценке риска для здоровья человека;

c) исчерпывающая экстракция применяется для оценки безопасности имплантируемого изделия и прогноза верхних допустимых уровней химических веществ, выделяемых в организм пациента.

С.2 Настоящий стандарт предполагает, что количество экстрагируемых веществ зависит от продолжительности экстракции, температуры, соотношения площади поверхности материала и объема модельной среды, а также свойств растворителя.

С.3 Продолжительность экстракции должна быть достаточной для максимального извлечения вещества. На практике для каждого химического анализа рекомендуются стандартные условия времени и температуры экстракции вместо других необоснованных или нестандартных условий.

С.4 В качестве альтернативы можно провести повторную экстракцию с последующим концентрированием, чтобы получить достаточное для анализа количество экстрагируемого вещества. Такая практика применяется в целях идентификации опасности.

С.5 Температура экстракции может быть различной в зависимости от исследуемого материала. Экстракция не должна вызывать заметной деградации материала, за исключением случаев, когда материал должен растворяться или подвергаться резорбции при использовании (см. 10.3.2). Температура экстракции зависит от физико-химических характеристик материала изделия. Например, при экстракции полимеров температура должна быть ниже температуры стеклования. Если температура стеклования ниже температуры использования, температура экстракции должна быть ниже температуры плавления. Рекомендованные условия приведены в 10.3.1.

Следующие примеры служат иллюстрацией для лучшего понимания изложенного в 10.3.1:

a) материалы, которые имеют точку плавления или размягчения ниже (121 ± 2) °С, должны подвергаться экстракции при стандартной температуре ниже точки плавления (например, полиэтилен низкой плотности);

b) материалы, подверженные гидролизу, следует экстрагировать при температуре, обеспечивающей минимальный гидролиз [например, полиамиды экстрагируют при (50 ± 2) °С];

c) материалы, которые стерилизуют паром и содержат жидкость в процессе хранения, следует экстрагировать при температуре (121 ± 2) °С (например, предварительно заполненные диализаторы);

d) материалы, которые используются только при температуре тела, следует экстрагировать при температуре, которая обеспечивает максимальное извлечение вещества без деградации материала [например, фиксированные ткани можно экстрагировать при температуре (37 ± 1) °С, тогда как керамические имплантаты при (121 ± 2) °С].

Внимание — Применение методов исследования настоящего стандарта к материалам изделий, содержащим протеины, должно проводиться с большой осторожностью, чтобы процедура экстракции не изменила биологических свойств экстрагируемых материалов.

С.6 Соотношение площади поверхности изделия и объема модельной среды или растворителя должно быть достаточным для:

a) достижения максимального количества экстрагируемых веществ в приемлемом для химического анализа или для биологических исследований дозируемом объеме (т.е. дозируемый объем внутри физиологических пределов);

b) демонстрации потенциальной опасности применения человеком;

c) полного погружения материала в растворитель.

При отсутствии параметров экстракции для конкретного изделия рекомендуется использовать стандартные площадь поверхности и объем растворителя (10.3.3). Некоторые методы исследования требуют концентрирования вытяжек для повышения чувствительности теста.

Примечание — Концентрирование вытяжек может привести к потере летучих веществ, таких как окись этилена.

С.7 Выбранные для экстракции растворители должны соответствовать следующим требованиям:

a) быть пригодными для использования в определенных биологических тест-системах;

b) имитировать условия экстракции, которые реализуются в процессе клинического применения изделия;

c) обеспечивать максимальное извлечение экстрагируемых веществ.

При отсутствии данных о растворителях для определенных изделий рекомендуется использовать стандартные полярные и неполярные растворители (10.3.5).

Примечание — Стандартизация параметров, приведенных в С.5 и С.6, позволяет использовать данные, полученные в ходе биологических исследований медицинских изделий, для других целей, например для оценки риска и для развития стандартизованных баз данных.

С.8 Для материалов, растворяющихся или резорбирующихся в организме, необходимо соблюдать:

a) условия, приведенные в таблице 1;

b) условия температура/время в 10.3.1;

c) положения 10.3.9 относительно фильтрации или центрифугирования.

С.9 Приготовление образца изделий, собираемых *in situ*

Для особых обстоятельств приготовления экстрактов из изделий, полимеризуемых *in situ*, невозможно создать стандартное требование. Для получения приемлемого экстракта необходимо учитывать отдельные компоненты, время до полимеризации, предназначенное использование и экстрагирующие жидкости. Необходимо подчеркнуть, что при планировании правильной методологии для разработки пригодного исследуемого образца необходимо использовать кинетику полимеризации. При выборе приемлемого растворителя для экстракции образца нужно учитывать неотвержденные компоненты.

С.10 Пояснения по исчерпывающей экстракции

Продолжительность исчерпывающей экстракции определяется путем выполнения серии последовательных экстракций при рекомендованной температуре и в определенные периоды времени, анализируя пробы экстрактов, заменяя экстрагирующую жидкость на свежую, вновь подвергая анализу пробу экстракта в определенные периоды времени, повторяя весь процесс.

Когда уровень экстрагированных химических веществ достигает одной десятой (0,1) уровня этапа первоначальной экстракции, процесс считается завершенным и становится возможным применить 10 %-ную корректировку к общему количеству экстрагированного материала.

Приложение D
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица D.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10993-1:2003	ГОСТ Р ИСО 10993-1—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ИСО 14971	ГОСТ Р ИСО 14971—2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

Библиография

[1] ИСО Руководство 30 Термины и определения, используемые в области контрольных образцов
ISO Guide 30 Terms and definitions used in connection with reference materials

[2] ИСО Руководство 31 Контрольные образцы. Содержание сертификатов и этикеток
ISO Guide 31 Reference materials — Contents of certificates and labels

[3] ИСО Руководство 33 Использование стандартных образцов
ISO Guide 33 Uses of certified reference materials

[4] ИСО Руководство 34 Общие требования к компетентности изготовителей стандартных образцов
ISO Guide 34 General requirements for the competence of reference material producers

[5] ИСО Руководство 35 Стандартные образцы. Общие и статистические принципы аттестации
ISO Guide 35 Reference materials — General and statistical principles for certification

[6] BRAYBROOK, J.H. and MACKAY, G.A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, Polymer International, 27, 1992, pp. 157—164

[7] NF S 90—701 Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices, Methods for Extraction, 1988

[8] UPHILL, P.F. and CHRISTOPHER, D.H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, Medical Device Technology, Nov/Dec 1990, pp. 24—27

[9] United States Pharmacopeia/National Formulary, <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo

[10] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13

[11] Memorandum (Jimu-renraku),Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki-Shinsa No.36, 2003.03.19

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.100.20 Р20 ОКП 94 4000

Ключевые слова: медицинские изделия, биологическая безопасность, контрольный образец, экстракт, экстракция

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 21.06.2010. Подписано в печать 02.07.2010. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,70. Тираж 89 экз. Зак. 545.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru