ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 10993-9— 2009

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 9

Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

ISO 10993-9:1999
Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products (ITD)

Издание официальное

БЗ 4—2009/170

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 20 октября 2009 г. № 461-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 10993-9:1999 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации» (ISO 10993-9:1999 «Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products»).

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

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ИСО 10993.9—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 Принципы планирования исследования деградации 2
4.1 Общие положения 2
4.2 Предварительное рассмотрение 2
4.3 Планирование исследования 2
4.4 Характеристика продуктов деградации медицинских изделий 2
5 Отчет об исследовании 3
Приложение А (обязательное) Обоснование необходимости проведения исследования деградации 4
Приложение В (справочное) Дополнительная информация к плану изучения деградации 5
Приложение С (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам 6
Библиография 7

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 — 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.

Настоящий стандарт устанавливает принципы идентификации и количественного определения продуктов деградации материалов, из которых изготовлены медицинские изделия (полимеры, керамика, металлы и сплавы).

Информацию, полученную в ходе этих исследований, используют для оценки биологического действия материалов и изделий.

Стандарт определяет необходимость проведения и объем исследований по идентификации и количественному определению продуктов деградации в зависимости от ряда условий.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 9

Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 9. Framework for identification and quantification of potential degradation products

Дата введения — 2010—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает основные принципы, на которых основаны специфические исследования по идентификации и количественной оценке продуктов деградации медицинских изделий.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

Стандарт не распространяется на:

- продукты биоинженерии на основе живой ткани;
- изучение возникновения продуктов деградации в результате механических процессов. Методики получения продуктов деградации этого типа изложены в стандартах на конкретные материалы;
- продукты миграции, которые не являются продуктами деградации.

В случаях, если стандарты на изделия конкретных видов содержат приемлемые методы идентификации и количественного определения продуктов деградации, их можно рассматривать как альтернативу.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на нормативные документы, содержащие положения, которые являются составной частью положений настоящего стандарта. В приведенные нормативные документы нельзя вносить любые исправления и дополнения. Однако допускается возможность использовать последние издания нормативной документации, приведенной ниже. При ссылках на новые положения последних изданий нормативных документов эта нормативная документация должна прилагаться. Члены ИСО и МЭК должны постоянно следить за сохранением юридической силы международных стандартов.

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

ИСО 10993-2:2006 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 10993-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **деградация:** Разрушение материала.

Издание официальное

3.2 **биодеградация:** Разрушение материала в результате воздействия биологической среды.

Примечание — Биодеграцию можно смоделировать в экспериментах *in vitro*.

3.3 **биорезорбируемое медицинское изделие:** Медицинское изделие, разрушающееся или рассасывающееся в биологической среде организма.

3.4 **продукт вымывания (выщелачивания):** Экстрагируемый компонент материала, не являющийся продуктом химической деградации.

3.5 **коррозия:** Действие химических и электрохимических реакций на металлы и сплавы.

Примечание — Иногда термин «коррозия» употребляют в более широком смысле для обозначения ухудшения качества других материалов. В настоящем стандарте он относится к металлам и сплавам.

3.6 **вещество:** Химический элемент, соединение или комплекс соединений.

3.7 **фрагмент изделия:** Одна или несколько частей изделия.

3.8 **продукт деградации:** Любая частица или химическое соединение, образовавшиеся при химическом разрушении исходного материала.

4 Принципы планирования исследования деградации

4.1 Общие положения

Подход к оценке деградации зависит от природы исследуемого материала, медицинского изделия, условий применения и локализации конкретного изделия в организме. Когда исследуют конкретное медицинское изделие и есть подробная информация о химическом составе среды, в которой изделие будет применяться, исследование проводят в условиях, моделирующих параметры данной среды.

По возможности при планировании исследований деградации используют стандарты для идентификации и количественного определения продуктов деградации определенных групп материалов, например ИСО 10993-13 для полимеров, ИСО 10993-14 — для керамики и ИСО 10993-15 — для металлов и сплавов. При исследовании изделий, состоящих более чем из двух различных материалов, учитывают все соответствующие стандарты по деградации.

4.2 Предварительное рассмотрение

Неотъемлемой частью оценки биологической безопасности изделия является тщательное прогнозирование способности материала к деградации, включая ожидаемую и непредвиденную деструкцию.

Начальным этапом прогнозирования является оценка химических характеристик и известных механизмов деградации. Затем оценивают необходимость экспериментального исследования биодеградации и составляют его план. На основе обзора литературы и ознакомления с предыдущим опытом клинического применения аналогичных материалов может возникнуть необходимость дальнейшей биологической оценки продуктов деградации. Нет необходимости, а также не всегда существует возможность проводить изучение деградации для всех изделий. Обоснования необходимости изучения деградации представлены в приложении А. Оценка необходимости проведения экспериментальных исследований деградации должна включать в себя обзор литературы и (или) ознакомление с данными об опыте клинического применения. Такая оценка может привести к заключению, что нет необходимости проведения экспериментальных исследований, когда изучаемое изделие успешно применяется в медицинской практике, а также имеются новые и опубликованные данные и аналогии с известными изделиями, материалами и продуктами деградации.

Руководство по оценке биологического действия продуктов деградации полимерных изделий (материалов) представлено в ИСО 10993-13.

4.3 Планирование исследования

План исследования должен быть составлен и оформлен в соответствии с положениями 4.1. В плане указывают методы анализа, с помощью которых изучают следующие характеристики продуктов деградации:

a) химические и физико-химические свойства;

b) морфологию поверхности;

c) биохимические свойства.

В плане также излагают методы, используемые для получения продуктов деградации. В плане исследования изделий, состоящих из многих фрагментов, учитывают каждый фрагмент или материал, а также синергическое влияние различных фрагментов на деструкцию.

4.4 Характеристика продуктов деградации медицинских изделий

Продукты деградации, полученные в ходе исследования, могут представлять собой частицы, растворимые соединения или ионы. Для определения характеристик продуктов деградации используют

соответствующие аналитические методы. Эти методы должны быть обоснованы и приведены в отчете об исследовании.

При составлении плана изучения деградации следует учесть влияние процесса деградации на биологические исследования.

Подходы к изучению биодеградации представлены в приложении В.

План должен включать в себя следующее:

a) идентификацию и характеристику изделия и (или) материала и предполагаемое применение;

b) идентификацию и характеристику возможного механизма деградации;

c) идентификацию и характеристику известных, вероятных и потенциальных продуктов деградации;

d) методы исследования.

Примечания

1 Степень и скорость миграции продуктов деградации зависят от таких факторов, как процессы производства, которые изменяют состав и структуру поверхности, миграция на поверхность из материала, химический состав физиологической среды и растворимость в ней и т.д.

2 Исследование может привести к заключению, что получено достаточное количество данных и нет необходимости в дальнейшем изучении.

5 Отчет об исследовании

В отчет об исследовании включают следующую информацию:

a) описание материала и (или) изделия в соответствии с пунктом В.2 приложения В, включая предполагаемое применение и вид контакта с организмом;

b) оценку деградации и выводы по результатам оценки;

c) идентификацию и количественное определение продуктов деградации (например, форма и состояние продуктов деградации, их стабильность и использованный контроль);

d) описание методов изучения деградации, условия исследования, тест-материалы и методики исследования, включая виды контроля;

e) описание методов анализа, включая пределы обнаружения и виды контроля;

f) документ о соответствии испытательной лаборатории системе управления качеством испытательных лабораторий и (или) руководство ИСО 25;

g) краткое изложение результатов;

h) интерпретация и обсуждение результатов.

Приложение А
(обязательное)

Обоснование необходимости проведения исследования деградации

Необходимость проведения исследований деградации рассматривают, если:

a) изделие является рассасывающимися в биологической среде;

b) изделие предназначено для имплантации на срок, превышающий 30 сут;

c) есть информация о вероятной миграции токсичных веществ при контакте данного материала с организмом.

Изучение деградации необязательно, если:

a) количество возможных продуктов деградации предсказуемо и скорость образования продуктов деградации подобна той, которая известна из медицинской практики как безопасная;

b) если размеры и форма частиц подобны тем, безопасность которых доказана опытом применения в медицинской практике;

c) если уже существуют данные о деградации, в том числе о веществах и продуктах деградации при предполагаемом применении.

Необходимость исследований *in vivo* рассматривают на основе результатов *in vitro*.

По возможности при изучении теоретически предсказуемых процессов деградации учитывают эксперименты *in vitro*. Выполняя исследования *in vivo*, необходимо помнить о требованиях к защите животных (см. ИСО 10993-2). Для определения вероятности деградации и идентификации предполагаемых продуктов деградации и ее скорости обосновывают необходимость проведения исследований *in vivo* и *in vitro*.

Приложение В
(справочное)

Дополнительная информация к плану изучения деградации

В.1 Общие положения

Настоящее приложение содержит положения, которые учитывают при оценке вероятной деградации. В случае отсутствия общей информации о деградации изделий и материалов, а также о биологическом действии возможных продуктов деградации проводят соответствующие экспериментальные исследования.

В.2 Описание медицинского изделия и (или) материала включает в себя:

a) наименование медицинского изделия и (или) материала;
b) назначение медицинского изделия;
c) предполагаемое применение;
d) предполагаемую биологическую среду;
e) состав материала;
f) подготовку материала (обработка, стерилизация);
g) состояние поверхности;
h) размеры;
i) отдельный фрагмент;
j) отдельный фрагмент, используемый в комбинации с другими;
k) оценку каждого материала, входящего в состав изделия, состоящего из нескольких фрагментов;
i) продолжительность контакта;
m) другие характеристики.

В.3 Оценка возможных и известных продуктов деградации

В.3.1 Изменение основной массы материала

Ожидаемые и непредвиденные изменения основной массы материала могут приводить к образованию продуктов деградации в виде частиц, а также влиять на стабильность поверхности. Изменения основной массы материала могут происходить, например:

- в процессе изготовления;
- во время стерилизации;
- при проведении имплантации и во время пребывания имплантата в организме;
- в результате биорезорбции;
- при хранении и в связи с нестабильностью;
- при изменении физического состояния (набухание, фазовый переход и т. д.).

В.3.2 Выход веществ с поверхности

Выход веществ с поверхности может происходить в следующих случаях:

- химические реакции;
- вымывание;
- миграция;
- деполимеризация;
- отслаивание, отшелушивание.

В.3.3 Изделие, состоящее из нескольких компонентов или используемое вместе с другими изделиями

В дополнение к перечисленному необходимо рассмотреть следующие явления:

- разрушение структур;
- расслаивание;
- миграцию веществ из одного фрагмента в другой.

Приложение С
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица С.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10993-1:2003	ГОСТ Р ИСО 10993-1—2009 Оценка биологического действия медицинских изделий — Часть 1. Оценка и исследования
ИСО 10993-2:2006	ГОСТ Р ИСО 10993-2—2009 Оценка биологического действия медицинских изделий — Часть 2. Требования к обращению с животными

Библиография

[1] ИСО 10993-13 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий

ISO 10993-13 Biological evaluation of medical devices — Part 13. Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

[2] ИСО 10993-14 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики

ISO 10993-14 Biological evaluation of medical devices — Part 14. Identification and quantification of degradation products from ceramics

[3] ИСО 10993-15 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металла и сплавов

ISO 10993-15 Biological evaluation of medical devices — Part 15. Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

[4] ИСО Руководство 25:1990 Общие требования к оценке технической компетентности испытательных лабораторий

ISO Guide 25:1990 General requirements for competence of calibration and testing laboratories

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.020 Р20 ОКП 94 4000

Ключевые слова: медицинские изделия, имплантаты, деградация, биодеградация, продукт вымывания, коррозия

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 29.10.2009. Подписано в печать 01.02.2010. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 0,80. Тираж 88 экз. Зак. 62.

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