ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 10993-13— 2009

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 13

Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий

ISO 10993-13:1998
Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices (IDT)

Издание официальное

БЗ 4—2009/171

Москва
Стандартинформ
2009

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 3 сентября 2009 г. № 316-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 10993-13:1998 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий» (ISO 10993-13: 1998 «Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices»).

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

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ИСО 10993.13—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, 2009

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

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Методы изучения деградации 2
4.1 Основные методы 2
4.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий 4
4.3 Метод испытаний деградации изделий в реальном масштабе времени 5
5 Методы исследования 5
5.1 Характеристика исходного материала 5
5.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий 5
5.3 Метод испытаний деградации изделий в реальном масштабе времени 7
6 Отчет об исследовании 8
Приложение А (справочное) Аналитические методы исследования 9
Приложение В (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам 10

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.

В настоящем стандарте изложены принципы идентификации и количественного определения веществ, образующихся при расщеплении химических связей в результате процессов гидролиза и окисления в модельных водных средах. Рассматриваются дополнительные биологические факторы, влияющие на скорость и характер процесса деградации, такие как ферментная, белковая и клеточная активность.

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

Принципы идентификации и количественного определения продуктов деградации полимерных медицинских изделий являются базовыми для биологической оценки в соответствии с положениями стандарта ИСО 10993-1, для оценки риска в соответствии с ИСО 14538 и, если необходимо, для исследования токсикокинетики в соответствии с ИСО 10993-16.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 13

Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий

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

Дата введения — 2010—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к системе методов для идентификации и количественного определения продуктов деградации полимерных медицинских изделий (далее — изделий), готовых к клиническому применению.

В стандарте изложены два метода получения продуктов деградации:

- метод ускоренного изучения деградации изделий, применяемый как скрининговый метод;
- метод изучения деградации изделий в реальном времени.

Для полимерных материалов, предназначенных для полимеризации *in situ*, исследуют затвердевшую форму материала. Полученные данные используют для оценки биологического действия полимера.

Настоящий стандарт распространяется только на те продукты деградации, которые образуются в результате изменения химических свойств готового полимерного изделия.

Стандарт не распространяется на изделия, деградация которых вызвана нагрузкой, износом и электромагнитным излучением.

Настоящий стандарт не касается биологического действия нерастворимых и растворимых продуктов деградации, но такое исследование должно проводиться в соответствии с основными положениями ИСО 10993-1 и ИСО 14538.

В связи с большим разнообразием полимерных материалов, используемых в медицинских изделиях, нет возможности указать какие-либо конкретные аналитические методы или отдать им предпочтение. Настоящий стандарт не устанавливает конкретных требований к допустимым уровням продуктов деградации.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты, содержащие положения, которые могут рассматриваться как разделы настоящего стандарта:

ИСО 3696: 1987 Вода для лабораторных анализов. Характеристика и методы тестирования

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

ИСО 10993.9 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации

ИСО 10993-12:2007 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы

Издание официальное

ИСО 10993-16:1997 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания

ИСО 13781:1997 Поли (L-лактидные) смолы и изготовление из них формы для хирургических имплантатов. Изучение деградации *in vitro*

ИСО 14538 Оценка биологического действия медицинских изделий. Нормирование допустимых уровней остаточных количеств химических веществ после стерилизации и обработки на основе оценки риска для здоровья

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 10993-1, ИСО 10993-9 и ИСО 13781, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **остаточный мономер:** Непрореагировавшие химические соединения, входящие в состав полимерных цепей, остающиеся в конечном полимерном материале.

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

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

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

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

3.5 **окислительная деградация:** Разрыв химических связей под действием окислителей.

3.6 **осколки:** Частицы материала, образовавшиеся при деградации полимерного материала.

4 Методы изучения деградации

4.1 Основные методы

4.1.1 Этапы исследования

В соответствии с ИСО 10993-9 для получения, идентификации и (или) количественного определения продуктов деградации используют специальные методы. При изучении деградации с помощью ускоренного метода идентификация и количественное определение продуктов деградации могут дать достаточную информацию для анализа риска. Когда такая информация не достаточна или отсутствует, проводят исследование в реальном масштабе времени.

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

4.1.2 Подготовка образца

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

4.1.3 Характеристика исходного материала

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

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

4.1.4 Реактивы и оборудование

4.1.4.1 Растворы для проведения испытания

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

4.1.4.1.1 Реагенты для гидролитической деградации

Рекомендуются следующие растворы:

- вода аналитической степени чистоты класса 2 в соответствии с ИСО 3696;
- буферный раствор, например, в соответствии с ИСО 13781.

4.1.4.1.2 Реагенты для окислительной деградации

Рекомендуются следующие растворы:

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

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

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

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

4.1.4.1.3 Другие растворы для испытаний

Для исследования специфического полимера или случаев специфического применения полимера могут быть выбраны другие растворы.

Примечание — В случае проведения исследования биологического действия фрагментов или вытяжки из изделия с использованием бактерицидных или противогрибковых добавок, которые влияют на результаты анализов, возникает необходимость поддерживать стерильность среды в течение всего времени исследования.

4.1.4.2 Лабораторная посуда для проведения испытаний

В зависимости от характера раствора для проведения исследований используют герметичную стеклянную посуду химической чистоты или герметичные политетрафторэтиленовые или полипропиленовые емкости замкнутой системы. Необходимо исключить возможность загрязнения от контейнера. Необходимо быть уверенным в том, что материал посуды для испытаний не влияет на результаты анализа.

4.1.4.3 Весы

Для определения потери массы используют весы, с помощью которых можно измерить исходную массу образца с необходимой точностью. Если предполагается, что материал по назначению должен рассасываться, относительная погрешность должна быть в пределах ± 1 %. Для материалов, устойчивых к деградации, относительная погрешность должна быть в пределах ± 0,1 %. Весы должны обеспечивать измерения в диапазоне 0,1 % общей массы пробы для рассасывающихся полимеров и 0,01 % — для стабильных полимеров.

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

4.1.4.4 Оборудование для высушивания

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

4.1.4.5 Источник вакуума

Пригодным считают любое устройство, способное обеспечить соответствующий вакуум (< 500 Па) в оборудовании для высушивания. Характеристики устройства вносят в отчет об исследовании.

4.1.4.6 Оборудование для разделения

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

4.1.5 Число исследуемых образцов

Для испытания каждого вида отбирают не менее трех образцов. Для каждого образца используют отдельную емкость для испытаний. Для каждого испытания должен быть свой контроль.

Примечание — Если необходим более надежный статистический анализ, для каждого исследования при разной продолжительности увеличивают число образцов.

4.1.6 Размер и форма исследуемых образцов

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

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

Примечания

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

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

4.1.7 Соотношение масса/объем

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

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

4.1.8 Предварительная подготовка образца

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

4.1.9 Водородный показатель раствора для испытаний

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

Примечания

1 Повышение температуры может изменить значение pH.

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

4.1.10 Определение массового баланса

Образец удаляют из инкубационного раствора для проведения исследований и промывают соответствующим количеством воды аналитической степени чистоты. Промывные воды и все фрагменты образца, содержащиеся в этих водах, должны быть добавлены к инкубационному раствору. Образец и его фрагменты, полученные при отделении от раствора, высушивают до постоянной массы. Затем определяют баланс масс.

4.1.11 Характеристика материала после испытаний

Для характеристики материала после испытаний применяют те же методы, что и для исходного образца.

4.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий

4.2.1 Температура

Выбирают температуру в следующем диапазоне: выше 37 °С и ниже температуры плавления или размягчения полимера. При возможности можно использовать температуру (70 ± 1) °С, если она соответствует данным условиям. Выбранную температуру обосновывают, измеряют и вносят в отчет об исследовании.

Примечание — Более высокие температуры могут приводить к побочным реакциям, которые не протекают при более низких температурах.

4.2.2 Продолжительность испытания

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

В зависимости от вида полимера и назначения изделия может быть предложена и другая продолжительность исследования. Продолжительность исследования обосновывают и вносят в отчет об исследовании.

Примечание — Для изделий, изготовленных из рассасывающихся полимеров, исследование продолжают до тех пор, пока изделие не утратит свою целостность (как установлено для этого материала).

4.3 Метод испытаний деградации изделий в реальном масштабе времени

4.3.1 Температура

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

4.3.2 Продолжительность исследования

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

Продолжительность исследования обосновывают и вносят в отчет об исследовании.

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

5 Методы исследования

На рисунке 1 представлена последовательность этапов исследования.

5.1 Характеристика исходного материала

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

5.2 Метод ускоренных испытаний деградации изделий

5.2.1 Измерение исходной массы

Исследуемый образец высушивают до постоянной массы. Определяют массу образца.

5.2.2 Разделение образца, фрагментов и раствора

5.2.2.1 Разделение фильтрацией

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

5.2.2.2 Разделение центрифугированием

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

5.2.3 Анализ

5.2.3.1 Определение баланса масс

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

5.2.3.2 Характеристика молекулярной массы и молекулярно-массового распределения образца и его фрагментов

Молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение определяют соответствующими методами, а также в соответствии с приложением А.

5.2.4 Оценка результатов

5.2.4.1 Случай 1 (нет — нет)

Нет изменения баланса масс и молекулярно-массового распределения.

Деградация не наблюдается. Исследование завершено; нет необходимости в исследовании деградации в реальном масштабе времени.

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

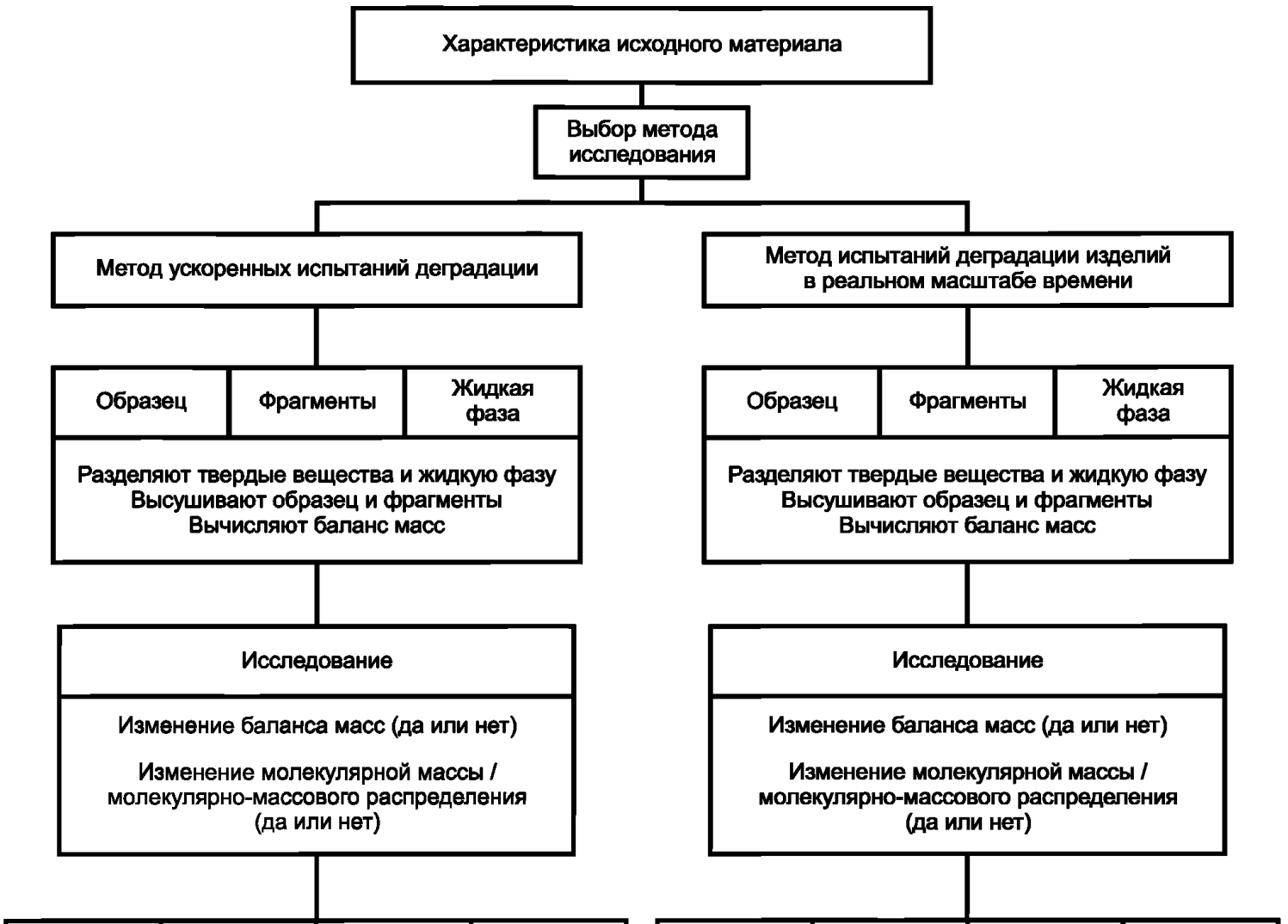

Рисунок 1 — Последовательность этапов исследования

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

5.2.4.2 Случай 2 (нет — да)

Нет изменения баланса масс, но молекулярно-массовое распределение изменилось. Определяют продукты деградации образца и его фрагментов. При необходимости исследуют деструкцию образца в реальном масштабе времени в соответствии с 4.1.

5.2.4.3 Случай 3 (да — нет)

Изменился баланс масс, нет изменения молекулярно-массового распределения.

Полимер не подвергся деградации, жидкая фаза содержит продукты выщелачивания, которые исследуют в соответствии с ИСО 10993-1. При необходимости исследуют деструкцию образца в реальном времени в соответствии с 4.1.

5.2.4.4 Случай 4 (да — да)

Изменился баланс масс и молекулярно-массовое распределение.

Проводят идентификацию и количественную оценку выщелачиваемых веществ и продуктов деградации полимеров в жидкой фазе и определяют продукты деградации образца и его фрагментов. При необходимости исследуют деструкцию в реальном времени в соответствии с 4.1.

5.3 Метод испытаний деградации изделий в реальном масштабе времени

5.3.1 Измерение исходной массы образца

Исследуемый образец высушивают до постоянной массы. Измеряют массу образца.

5.3.2 Разделение образцов, фрагментов и раствора

5.3.2.1 Разделение фильтрацией

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

5.3.2.2 Разделение центрифугированием

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

5.3.3 Анализ

5.3.3.1 Определение баланса масс

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

5.3.3.2 Характеристика молекулярной массы и молекулярно-массового распределения образца и его фрагментов

Молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение определяют соответствующими методами, а также согласно приложению А.

5.3.4 Оценка результатов

5.3.4.1 Случай 1 (нет — нет)

Нет изменения баланса масс и молекулярно-массового распределения.

Деградация не наблюдается. Исследование завершено.

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

5.3.4.2 Случай 2 (нет — да)

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

Определяют продукты деградации образца и его фрагментов.

5.3.4.3 Случай 3 (да — нет)

Изменился баланс масс, нет изменения молекулярно-массового распределения.

Полимер не подвергся деградации, жидкая фаза содержит продукты выщелачивания, которые исследуют в соответствии с ИСО 10993-1.

5.3.4.4 Случай 4 (да — да)

Изменился баланс масс и молекулярно-массовое распределение.

Проводят идентификацию и количественную оценку выщелачиваемых веществ и продуктов деградации полимеров в жидкой фазе. Определяют продукты деградации образца и его фрагментов.

6 Отчет об исследовании

Отчет должен включать в себя следующую информацию:

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

b) раствор для проведения исследований и условия эксперимента;

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

d) метод, использованный для измерения потери массы, включая требуемый диапазон и допустимую погрешность;

e) соотношение массы и объема образца; форму образца;

f) предварительную обработку образца и методику его высушивания;

g) выбранное значение pH;

h) температура исследования;

i) продолжительность исследования;

j) результаты исследования:

1) баланс масс,

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

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

4) идентифицированные продукты деградации,

5) обоснование окончательных выводов;

k) заключение.

Приложение А
(справочное)

Аналитические методы исследования

Для оценки полимерного материала предлагаются следующие методы анализа:

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

b) способность к набуханию (плотность сшивки);

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

d) хроматографические методы (например, газовая, в том числе с использованием капиллярных колонок, высокоэффективная жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, хромато-масс-спектрометрия для определения остаточных мономеров, добавок и продуктов вымывания; вытеснительная / гельпроникающая хроматография для определения средних молекулярных масс и изменений молекулярно-массового распределения);

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

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

Готовое к применению изделие может состоять из нескольких материалов, поступающих из различных источников. Чтобы свести к минимуму аналитическую работу, рекомендуют изучить литературу и запросить аналитические данные от поставщиков.

Приложение В
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица В.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 3696:1987	ГОСТ Р 52501—2005 Вода для лабораторного анализа. Технические условия
ИСО 10993-1:2003	ГОСТ Р ИСО 10993-1—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1 Оценка и исследования
ИСО 10993-9	ГОСТ Р ИСО 10993-9—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9 Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации
ИСО 10993-12:2007	ГОСТ Р ИСО 10993-12—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы
ИСО 10993-16:1997	ГОСТ Р ИСО 10993-16—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания
ИСО 13781:1997	*
ИСО 14538	*
* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном центре технических регламентов и стандартов.	

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

Ключевые слова: изделия медицинские, система методов исследования, количественный анализ, продукты деградации, клиническое применение, полимеры

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

Сдано в набор 27.10.2009. Подписано в печать 24.11.2009. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,40. Тираж 91 экз. Зак. 811.

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