ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 15

Идентификация и количественное определение продуктов деструкции металлов и сплавов

Издание официальное

БЗ 2—2001/491

ГОССТАНДАРТ РОССИИ
Москва

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Государственным учреждением науки «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» (ГУН «ВНИИИМТ»)

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

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Госстандарта России от 21 ноября 2001 г. № 475-ст

3 Настоящий стандарт представляет собой аутентичный текст международного стандарта ИСО 10993-15—99 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции металлов и сплавов»

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2002

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Госстандарта России

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Определения 1
4 Выбор методов исследования процесса разложения 2
5 Методы исследований 2
Приложение А Функциональная схема измерительной цепи 6
Приложение Б Схематический рисунок электролитической ячейки 6
Приложение В Состав искусственной слюны и искусственной плазмы 7
Приложение Г Справочная литература 7

Введение

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

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

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

В серию ГОСТ Р ИСО 10993, имеющую групповой заголовок «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», входят следующие части:

- часть 1 — Оценка и исследования;
- часть 3 — Исследование 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 этилена оксида после стерилизации;
- часть 9 — Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции;
- 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 деструкции полимерных медицинских изделий;
- часть 16 — Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания.

Объектом стандартизации настоящего стандарта являются методы идентификации и количественного определения продуктов деструкции металлов и сплавов, которая возникает в результате электрохимического разложения при взаимодействии медицинского изделия при контакте с биологическими средами организма.

В таких биологических средах разные продукты разложения могут взаимодействовать с биологической системой различными путями. Поэтому идентификация и количественная оценка этих продуктов разложения являются важным шагом для оценки биологического действия медицинских изделий.

Данные, получаемые в результате идентификации и количественного определения химического состава продуктов деструкции, служат основой для оценки риска и, при необходимости, биологической безопасности медицинских изделий из металлов и сплавов в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1—99.

Допускается применение других методов, обеспечивающих идентификацию и количественное определение продуктов деструкции металлов и сплавов в соответствии с требованиями международных стандартов.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 15
Идентификация и количественное определение продуктов деструкции металлов и сплавов

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 15. Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

Дата введения 2003—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на исследование деструкции металлов и сплавов, которая возникает в результате электрохимического разложения при взаимодействии медицинского изделия с биологической средой организма, и устанавливает методы идентификации и количественного определения продуктов деструкции.

Стандарт не распространяется на методы исследования деструкции металлов и сплавов, которая вызвана механическим напряжением, на методы идентификации следовых элементов (<10 *ppm*), содержащихся в специфических металлах или сплавах, а также на оценку биологического действия продуктов деструкции, которую проводят в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 10993.1—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ГОСТ Р ИСО 10993.9—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции

ГОСТ Р ИСО 10993.12—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы

ИСО 3585—95* Стекло боросиликатное. 3.3. Свойства

ИСО 3696—87* Вода для проведения анализа в лабораториях. Технические условия и методы испытаний

ИСО 8044—99* Коррозия металлов и сплавов. Термины и определения

3 Определения

В настоящем стандарте применяют термины по ГОСТ Р ИСО 10993.1, ГОСТ Р ИСО 10993.9, ГОСТ Р ИСО 10993.12, ИСО 8044, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **сплав:** Материал, состоящий из металлического элемента с одной или более добавками других металлических и (или) неметаллических элементов.

3.2 **продукты деструкции:** Продукты, которые получаются при электрохимическом распаде или разложении материала.

3.3 **пограничный потенциал пассивной области E_a** (рисунок 1): Потенциал начала тока коррозии.

3.4 **электролит:** Раствор, содержащий ионы, способные проводить электрический ток.

---

* Международные стандарты — во ВНИИКИ Госстандарта России.

Издание официальное

3.5 **потенциал пробоя E_p:** Критический потенциал, выше которого происходит транспассивная коррозия.

3.6 **равновесный потенциал:** Электродный потенциал, при котором соответствующие электродные реакции термодинамически равновесны.

3.7 **потенциал разомкнутой цепи:** Потенциал электрода, измеренный по отношению к электроду сравнения или другому электроду, когда отсутствует ток.

4 Выбор методов исследования процесса разложения

4.1 Общие положения

Для идентификации и количественной оценки продуктов деструкции металлов и сплавов в медицинских изделиях применяют три электрохимических метода: метод потенциала разомкнутой цепи, потенциодинамический и потенциостатический методы.

Метод потенциала разомкнутой цепи используют для разложения материала в условиях нулевого наклона кривой потенциал/плотность тока. Потенциодинамический метод — для изучения общего электрохимического поведения исследуемого материала и для нахождения определенных специфических точек (E_p и E_a) на кривой потенциал/плотность тока. Потенциостатический метод применяют для активного разложения исследуемого материала при определенном потенциале для получения продуктов разложения для дальнейшего анализа.

4.2 Необходимые условия

Скорости реакций электрохимического разложения зависят от колебаний климатических условий во время проведения исследований, от аппаратуры, состояния образцов и методов их подготовки. Поэтому исследования следует проводить в специально оборудованных лабораториях квалифицированным персоналом. Техническое обслуживание и калибровку аппаратуры необходимо проводить в соответствии с эксплуатационной документацией, утвержденной в установленном порядке.

5 Методы исследований

5.1 Исследуемые материалы

Состав материала(ов) должен быть внесен в протокол.

5.2 Оборудование для реализации метода электрохимического разложения

Ячейки из боросиликатного стекла по ИСО 3585, оснащенные водяным термостатом, способным поддерживать температуру от плюс 1 до минус 1 °С.

Записывающий потенциостат диапазоном измерения потенциала в пределах ±2 В и током диапазоном от 10^{-9} до 10^{-1} А.

Прибор для измерения потенциала с высоким входным сопротивлением ($>10^{11}\Omega$), способный с допустимым отклонением регистрировать изменение потенциала в 1 мВ в диапазоне ±2 В.

Амперметр диапазоном измерения тока от 10^{-9} до 10^{-1} А и относительной погрешностью в пределах ±1 %.

Рабочий электрод (исследуемый образец).

Измерительный электрод, такой как платина (сетка, пластинка или проволока), или графитовый электрод площадью, не менее чем в 10 раз превышающей площадь рабочего электрода.

Электрод сравнения.

pH-метр чувствительностью ±0,1.

Функциональная схема измерительной цепи представлена в приложении А.

Схематический рисунок электролитической ячейки представлен в приложении Б.

5.3 Электролиты

Используют следующие электролиты:

- 0,9 %-ный раствор хлорида натрия;
- искусственная слюна;
- искусственная плазма.

Примечание — Состав искусственной слюны и плазмы приведен в приложении В.

При необходимости можно использовать другие электролиты, если они соответствуют предполагаемому использованию медицинского изделия.

Если используют солевой раствор не 0,9 %-ный, то в отчете указывают pH применяемого раствора.

В отчете об исследованиях выбор электролита должен быть обоснован.

5.4 Отбор и подготовка исследуемых образцов

5.4.1 Общие положения

Чувствительность метода электрохимического разложения зависит от состава материала, обработки материала и окончательной обработки поверхности. Отбор образца, его форма и подготовка поверхности имеют существенное значение. Образцы представляют в том виде, в котором они используются в медицинском изделии.

5.4.1.1 Отбор образцов

В соответствии с ИСО 10993-12 для проведения исследований методом электрохимического разложения готовят не менее двух образцов. Если обнаружены значительные отклонения в результатах исследований, выясняют причины отклонений и исследованию подвергают увеличенное количество образцов.

Если металлический образец обладает анизотропными свойствами, обусловленными условиями производства, в исследования, связанные с изучением только свойств поверхности, должны быть включены образцы, разрезанные в продольном и поперечном направлениях.

5.4.1.2 Форма образцов

Применяемые в исследованиях методом электрохимического разложения образцы (прямоугольные или круглые стержни, пластины или одна свободная поверхность) изготовляют способом, аналогичным изготовлению медицинского изделия. Образцы, представляющие собой часть реального медицинского устройства, могут быть любой формы и любого состояния, однако исследования должны проводиться в тщательно контролируемых условиях, которые фиксируют в протоколе.

Площадь поверхности образца, подвергающегося воздействию электролита, должна быть определена с точностью до 1 % общей геометрической площади для того, чтобы обеспечить достоверное и воспроизводимое определение скорости разложения.

5.4.1.3 Состояние поверхности

Так как состояние поверхности материала может влиять на его электрохимическое разложение, состояние поверхности исследуемых образцов должно быть идентично состоянию поверхности в медицинских изделиях и должно быть описано в отчете об исследованиях. Для сравнения результатов исследований различных материалов состояние поверхности проб должно быть одинаковым.

5.4.1.4 Подготовка образцов

Образец устанавливают в водонепроницаемом держателе электрода таким образом, чтобы только исследуемая поверхность контактировала с электролитом (получают рабочий электрод). Принимают меры предосторожности для того, чтобы между держателем электрода и образцом не было щели, так как в этом случае возможна щелевая коррозия. Перед исследованием рабочий электрод очищают в этиловом спирте с помощью ультразвука в течение 10—15 мин, тщательно промывают водой класса 2 по ИСО 3696 и немедленно помещают в ячейку для исследований.

5.4.2 Проведение измерений

Ячейку заполняют исследуемым раствором и, если электрохимическое разложение зависит от температуры в диапазоне 10—50 °С, ячейку с раствором выдерживают при постоянной температуре (37±1) °С.

Уровень кислорода в электролите снижают путем барботирования азотом или аргоном, очищенным от кислорода, со скоростью ≈100 $см^3 \cdot мин^{-1}$ в течение не менее 30 мин до начала процесса. Раствор перемешивают путем барботирования газом или механически, чтобы избежать локального изменения концентраций. При перемешивании путем пропускания газа принимают меры предосторожности, для того чтобы пузырьки газа не адгезировались на исследуемой поверхности.

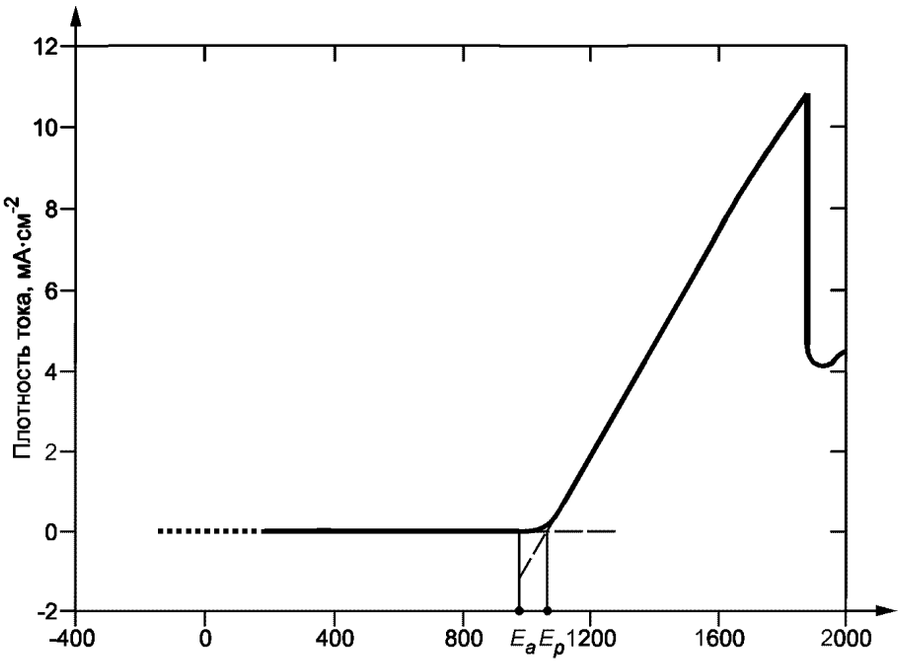
5.4.2.1 Метод потенциала разомкнутой цепи

Каждый образец помещают в отдельный стеклянный контейнер. Размер стеклянного контейнера выбирают таким образом, чтобы электролит полностью покрывал образец. Объем электролита выбирают из расчета не менее 1 мл на 1 $см^2$ поверхности образца. Обращают особое внимание на то, чтобы образец нигде не соприкасался со стеклянной поверхностью, за исключением минимальной линии или точки, необходимой для поддержки. При небольшом образце требуемое соотношение площадь поверхности/объем может не достигаться. Поэтому, если исследуемый образец должен быть составлен из двух или более частей, эти части не должны касаться друг друга. pH раствора измеряют в начале исследования.

Ячейка для исследований должна быть плотно закрыта, чтобы предотвратить испарение. Ячейку с исследуемым образцом выдерживают при температуре (37±1) °С в течение (7,0±0,1) сут. Затем образцы вынимают и измеряют pH оставшегося раствора.

5.4.2.2 Потенциодинамический метод

Потенциал разомкнутой цепи измеряют в течение не менее 2 ч после погружения рабочего электрода. Данный потенциал будет являться начальным потенциалом при потенциодинамических измерениях. Скорость записи потенциала должна составлять 1,0 мВ/с. В тех исследованиях, где скорость записи оказывает незначительное влияние, время измерения можно сократить, увеличивая скорость записи до 10 мВ/с. Кривую потенциал/плотность тока записывают до максимального потенциала 2000 мВ или максимальной плотности тока, равной 1,0 мА·см$^{-2}$, для того, чтобы убедиться, что достигнута область транспассивирования (рисунок 1). Чтобы убедиться в стабильности начального потенциала, проводят запись в обратном направлении, по крайней мере, до потенциала разомкнутой цепи. Измерения следует повторить вновь до 2000 мВ или 1,0 мА·см$^{-2}$. Если кривая не воспроизводится, повторяют цикл от 5 до 10 раз. После 5—10 циклов кривая потенциал/плотность тока должна воспроизводиться. Также ведут запись логарифмической кривой плотность тока/потенциал (рисунок 2). Фиксируют потенциал разложения, определенный на основе результатов последнего цикла (рисунок 1).



Примечание — E_p определяют на продолжении линейной части кривой окисления при значении плотности тока, равном нулю.

Рисунок 1 — Кривая зависимости плотности тока от потенциала, показывающая начало тока коррозии при E_a и потенциал пробоя E_p

5.4.2.3 Потенциостатический метод

Этот метод позволяет провести качественное и количественное определение продуктов разложения, находящихся в растворе. При этом методе новый исследуемый образец выдерживают при постоянном потенциале все время измерений и регистрируют потерю массы и кривую плотность тока/время.

Потенциал, который используют для определения продуктов разложения, является потенциалом пробоя (E_p = +50 мВ). В зависимости от изучаемого материала продолжительность поляризации составляет 1 или 5 ч.

Продолжительность поляризации вносят в отчет.

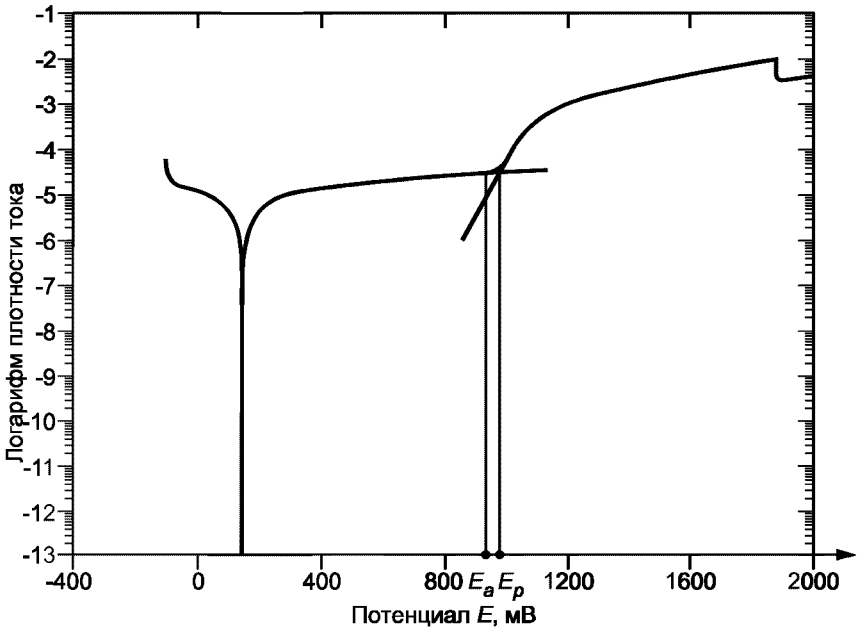


Рисунок 2 — Кривая зависимости логарифма плотности тока от потенциала, иллюстрирующая потенциал пробоя в точке перегиба кривой

5.4.2.4 Анализ растворов, полученных при исследованиях

После каждого эксперимента осуществляют качественный и количественный анализы растворов, используя подходящие по чувствительности методы (например не менее 1 *ppm* при атомно-абсорбционном методе или масс-спектроскопии). Регистрируют только те составляющие исследуемого раствора, содержание которых выше уровня определения. Регистрируют все вещества, осажденные на измерительном электроде. Кроме того, составляющие, опасные для здоровья человека, регистрируют в отчете в установленном порядке.

5.4.3 Отчет об исследованиях

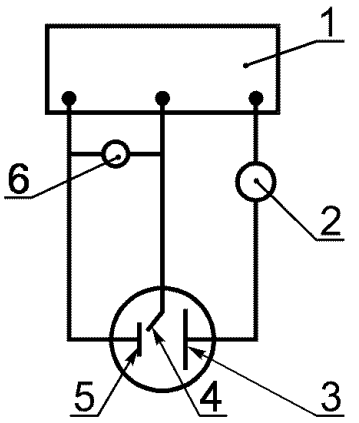
Отчет об исследованиях должен содержать:

- полную идентификацию исследуемого образца, включая химический состав;
- отношение площади поверхности рабочего электрода к объему электролита;
- состав, объем и pH ±0,1 электролита;
- температуру электролита;
- кривую (ые) плотность тока/потенциал, желательно кривую логарифм плотности тока/потенциал для сравнения;
- потенциал разомкнутой цепи;
- потенциал пробоя и плотность тока при потенциале пробоя;
- потенциал разложения и плотность тока при потенциале разложения;
- скорость развертки потенциала;
- кривую (ые) плотность тока/время и общее время измерений;
- краткий анализ кривой (гистерезис, пики и т. д.);
- описание каких-либо значительных изменений поверхности образца и (или) электролита;
- результаты анализа элементов разложения в растворе, включающие скорость разложения, мкг/см^2/ч;
- метод химического анализа исследуемого раствора;
- тип и описание природы электрода сравнения.

Все потенциалы должны быть отнесены к нормальному водородному потенциалу (НВП).

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Функциональная схема измерительной цепи

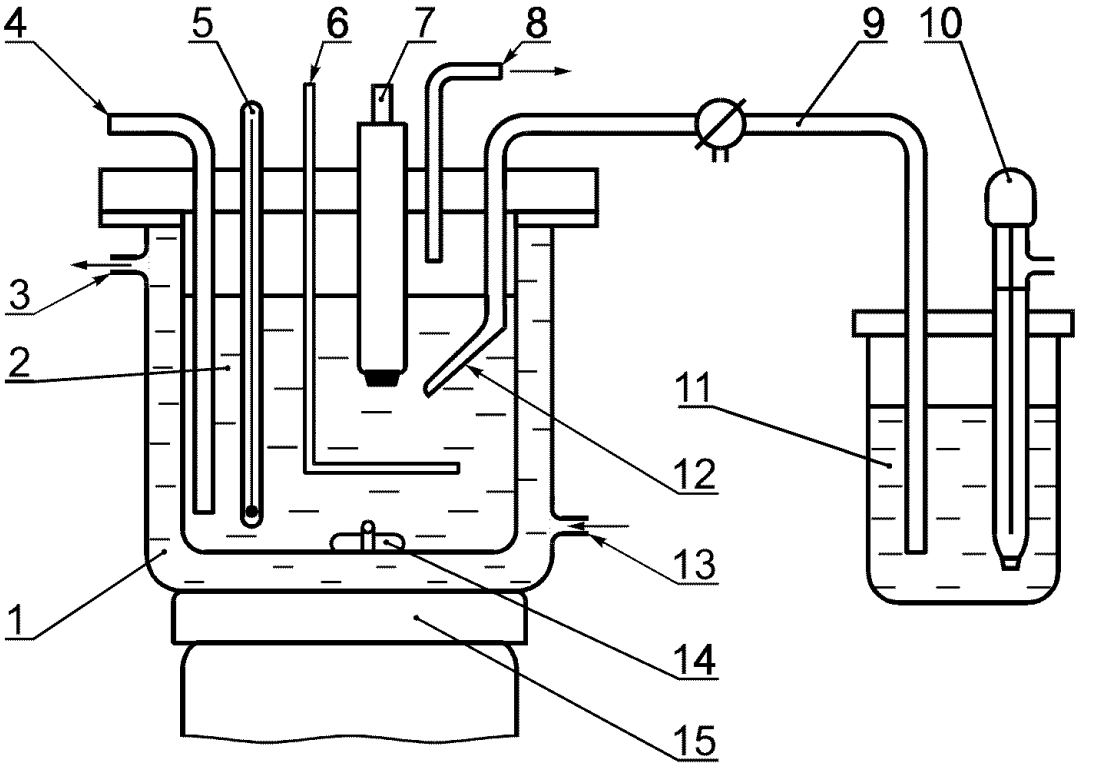


1 — потенциостат; *2* — амперметр; *3* — противоэлектрод; *4* — электрод сравнения; *5* — рабочий электрод; *6* — прибор для измерения потенциала

Рисунок А.1

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)

Схематический рисунок электролитической ячейки



1 — ячейка с постоянной температурой; *2* — электролит; *3* — выпускное отверстие для воды; *4* — впускное отверстие для газа (входное); *5* — термометр; *6* — противоэлектрод; *7* — рабочий электрод; *8* — выпускное отверстие для газа; *9* — электролитический мостик; *10* — электрод сравнения (насыщенный каломельный электрод); *11* — насыщенный раствор; *12* — капилляр; *13* — впускное отверстие для воды с постоянной температурой; *14* — стержень магнитной мешалки; *15* — магнитная мешалка

Рисунок Б.1

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

Состав искусственной слюны и искусственной плазмы

Состав электролита	Концентрация реагента, г/л
Искусственная слюна:	
Na_2HPO_4	0,260
NaCl	0,700
KSCN	0,330
KH_2PO_4	0,200
$NaHCO_3$	1,500
KCl	1,200
Искусственная плазма:	
NaCl	6,800
$CaCl_2$	0,200
KCl	0,400
$MgSO_4$	0,100
$NaHCO_3$	2,200
Na_2HPO_4	0,126
NaH_2PO_4	0,026

Примечание — Все химические реагенты должны быть аналитической степени чистоты, растворение должно проводиться в воде класса 2 по ИСО 3696.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г
(справочное)

Справочная литература

1 ГОСТ Р ИСО 10993.13—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий

2 ГОСТ Р ИСО 10993.14—2000 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики

3 ГОСТ Р ИСО 10993.16—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.020 Р20 ОКСТУ 9403

Ключевые слова: металлы и сплавы, деструкция, продукты деструкции, электрохимическое разложение, электролит, потенциал пробоя, коррозия

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *О.Н. Власова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *С.В. Рябовой*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 13.12.2001. Подписано в печать 04.01.2002. Усл.печ.л. 1,40. Уч.-изд.л. 0,95.
Тираж экз. С 3351. Зак. 12.

ИПК Издательство стандартов, 107076, Москва, Колодезный пер., 14.
gost.e-ecolog.ru e-mail: gost.e-ecolog.ru
Набрано в Издательстве на ПЭВМ
Филиал ИПК Издательство стандартов — тип. "Московский печатник", 103062, Москва, Лялин пер., 6.
Плр № 080102

gost.e-ecolog.ru