ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 14

Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики

Издание официальное

БЗ 2—2001/490

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 10993-14—99 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики»

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 Методы исследования деструкции 2
5 Анализ фильтрата 5
6 Отчет об исследовании 6
Приложение А 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, токсикологической и биологической оценок 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 керамических материалов, которая возникает в результате изменения химических свойств готового к употреблению медицинского изделия.

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 керамических материалов в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1.

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

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 14

Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 14. Identification and quantification of degradation products from ceramics

Дата введения 2003—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на исследование деструкции керамических материалов, которая возникает в результате изменения химических свойств готового к употреблению медицинского изделия, и устанавливает методы идентификации и количественного определения продуктов деструкции:

- метод экстремального раствора — метод ускоренного изучения деструкции;
- метод моделирующего раствора — метод изучения деструкции в реальном времени.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

Стандарт не распространяется на методы исследования деструкции керамических материалов, которая вызвана механической нагрузкой, энергией внешних излучений различной природы или износом изделия во время применения по назначению, а также на оценку биологического действия продуктов деструкции, которую проводят в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1.

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

ИСО 3310-1—90* Сита контрольные. Технические требования и методы испытаний. Часть 1. Сита из проволочной ткани

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

ИСО 5017—98* Изделия огнеупорные плотные фасонные. Определение объемной плотности, кажущейся пористости и истинной пористости

ИСО 6474—94* Имплантационные материалы для хирургии. Керамические материалы на основе окиси алюминия высокой чистоты

ИСО 6872—95* Материалы керамические для зубоврачебных целей

3 Определения

В настоящем стандарте применяют термины по ГОСТ Р ИСО 10993.1, ГОСТ Р ИСО 10993.9, а также следующий термин с соответствующим определением:

3.1 **керамический материал:** Вещество или вещества, не металлы, неорганические.

---

* Международные стандарты — во ВНИИКИ Госстандарта России.

Издание официальное

4 Методы исследования деструкции

4.1 Общие положения

В настоящем стандарте рассматриваются два метода:

- метод экстремального раствора, который представляет собой модель аггравированных условий. Проведение исследования осуществляют при низком показателе pH. Этот метод служит для исследования возможных продуктов деструкции большинства керамических материалов;

- метод моделирующего раствора, который моделирует реальные условия, в основном pH, наиболее характерный для in vivo.

На рисунке 1 представлена блок-схема, иллюстрирующая процесс принятия решения при выборе метода исследования.

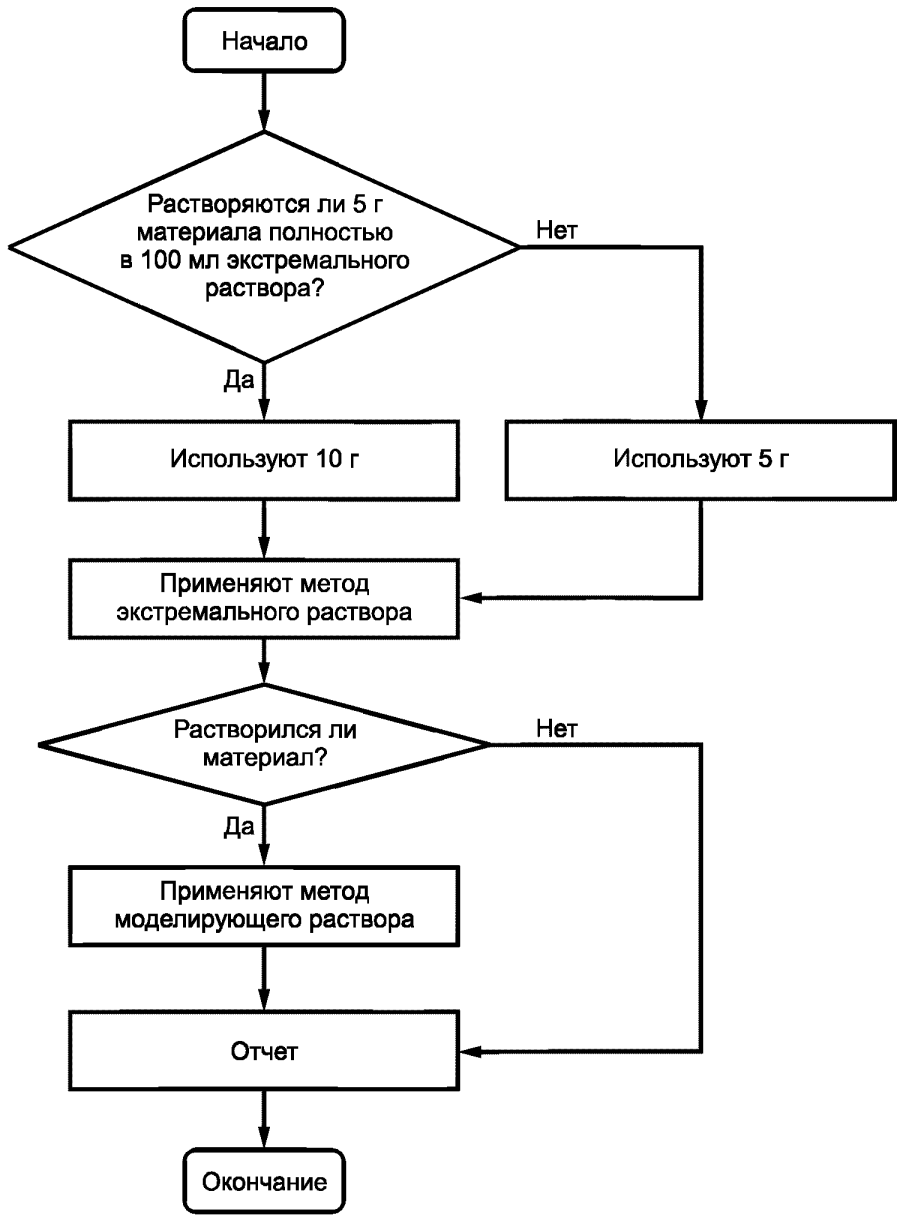


Рисунок 1 — Блок-схема принятия решения при выборе методов проведения исследований с использованием экстремального и моделирующего растворов

Оба метода используют как для керамики в массе и в виде гранул, так и для керамических покрытий.

При необходимости использования объемов пробы и раствора, отличных от рекомендуемых, приводят обоснование.

4.2 Исследование изделий для стоматологии

При исследовании изделий для стоматологии в качестве экстремального метода используют метод, приведенный в ИСО 6872. Материал описывают по 4.4.4 и подвергают анализу в соответствии с разделом 5 после отделения от экстремального раствора с применением методов, изложенных в 4.4.8.6—4.4.8.10.

4.3 Общие требования

4.3.1 Измерение массы

Массу измеряют с точностью до 0,005 г.

4.3.2 Методика высушивания

Высушивание в печи при температуре (100±2) °С продолжают до тех пор, пока изменение массы между взвешиваниями составит <0,1 %. Рекомендуют исследуемую пробу высушивать в течение ночи и взвешивать с двухчасовым интервалом в течение следующего дня.

4.4 Метод экстремального раствора

4.4.1 Основные положения

Метод экстремального раствора — это метод с использованием буферного раствора лимонной кислоты с низкой pH. Этот раствор выбран потому, что остеокласты высвобождают лимонную кислоту. Значение pH, равное 3,0, выбирают в качестве слабой аграрированной среды.

Если медицинское изделие, изготовленное из изучаемого материала, в реальных условиях подвергают воздействию более кислой среды, то выбор pH экстремального раствора ниже 3,0 должен быть обоснован.

4.4.2 Применение метода

Этот метод применяют ко всем видам керамики несмотря на то, что механизмы деструкции при низкой pH могут не совпадать с механизмами деструкции при pH крови (≈7,35—7,45). Тем не менее этот метод может служить в качестве скринингового для большинства продуктов деструкции.

При исследовании предполагают, что материалы растворяются до их предельной растворимости. Чтобы ускорить процесс растворения до достижения предельной растворимости, его проводят на гранулированной пробе.

4.4.3 Подготовка исследуемой пробы

4.4.3.1 Форма исследуемой пробы

Исследуемый образец, изготовленный способом, аналогичным способу изготовления изделия, гранулируют. Если образец имеет керамическое покрытие, то покрытие снимают с подложки и затем из него готовят гранулы необходимого размера.

4.4.3.2 Получение гранул

Гранулы получают путем измельчения образца в ступке из карбида вольфрама с помощью пестика.

4.4.3.3 Размер гранул

Гранулы пробы должны проходить через сито с отверстиями диаметром 400 мкм и удерживаться на сите с отверстиями диаметром 315 мкм. Для получения гранул используют метод сухого сита, например метод, приведенный в ИСО 3310-1.

Если невозможно получить гранулы указанного размера (например если измельчают покрытие), используют гранулы меньшего размера. Размер гранул заносят в отчет об исследованиях.

4.4.4 Характеристики материала

4.4.4.1 Характеристики поверхности

Характеристики поверхности пробы получают с помощью газоадсорбционного метода, например метода, приведенного в 4 (приложение А).

4.4.4.2 Плотность

Плотность определяют в соответствии с ИСО 5017.

4.4.4.3 Характеристика растворимости

На основе информации изготовителя или других источников материалы оценивают по их растворимости:

- если (5,0±0,05) г материала полностью растворяются в 100 мл раствора в соответствии с 4.4.8, то материал обладает высокой растворимостью;
- если (5,0±0,05) г материала не полностью растворяются в 100 мл раствора в соответствии с 4.4.8, то материал обладает низкой растворимостью.

Если информация отсутствует, то считают, что материал обладает хорошей растворимостью.

4.4.4.4 Характеристика микроструктуры, рентгеновское исследование

Рентгенограмму получают с помощью рентгеновского дифрактометра с разрешающей способностью и воспроизводимостью не менее 0,02° при угле 2θ. Микроструктурный анализ осуществляют по ИСО 6474.

4.4.5 Приготовление образца

Количество исходного материала зависит от его растворимости, которую определяют в соответствии с 4.4.4.3. Для гранулированного материала с низкой растворимостью берут (5,0±0,05) г. Для гранулированного материала с высокой растворимостью берут (10,00±0,05) г.

4.4.6 Оборудование

4.4.6.1 Контейнер

В качестве контейнера для исследуемой пробы используют бутыль вместимостью 250 мл из полипропилена или полиэтилена высокой плотности. В каждом исследовании для пробы используют свежий контейнер.

4.4.6.2 Пипетка

Используют пипетку вместимостью (100±1) мл.

4.4.6.3 Печи

Используют печь, в которой поддерживают температуру (37±1) °С. Температуру печи доводят до указанной за 30 мин до начала исследования. Кроме того, используют ту же самую или другую печь, в которой поддерживают температуру (100±1) °С.

4.4.6.4 Воронка

Используют воронку Бюхнера или подобную ей, способную удерживать нерастворенные частицы.

4.4.7 Буферный раствор лимонной кислоты

В качестве растворителя используют буферный раствор лимонной кислоты с pH 3,0±0,2 температурой (37±1) °С, который готовят непосредственно перед использованием: 21,008 г моногидрата лимонной кислоты растворяют в 500 мл воды класса 2 по ИСО 3696 в мерном стакане вместимостью 1000 мл, добавляют 200 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, затем доливают водой класса 2 по ИСО 3696 до отметки. 40,4 мл этого раствора смешивают с 59,6 мл 0,1 н. раствора HCl.

Примечание — Если происходит химическая реакция между цитратным буфером и исследуемой пробой, то этот метод не пригоден.

4.4.8 Ход анализа

4.4.8.1 Измеряют массу контейнера без пробы.

4.4.8.2 Измеряют массу контейнера с исследуемой пробой. Разницу между массами контейнера с пробой и без пробы рассматривают как массу пробы.

Результаты измерений заносят в отчет об исследованиях.

4.4.8.3 В контейнер с пробой добавляют (100±1) мл буферного раствора лимонной кислоты. Необходимо, чтобы вся проба была покрыта раствором.

4.4.8.4 Контейнер с содержимым помещают в печь при температуре (37±1) °С на (120±1) ч. Контейнер встряхивают с частотой 2 Гц.

4.4.8.5 По истечении (120±1) ч контейнер извлекают и дают остыть до комнатной температуры.

4.4.8.6 Измеряют массу фильтрующей среды (в качестве фильтрующей среды можно использовать, например, фильтровальную бумагу).

4.4.8.7 Раствор фильтруют, фильтрат оставляют для дальнейшего анализа.

4.4.8.8 Фильтрующую среду промывают и фильтруют три раза с небольшим количеством воды (ИСО 3696, класс 2) для того, чтобы удалить буфер.

4.4.8.9 Осадок и фильтрующую среду высушивают до постоянной массы в присутствии влагопоглотителя.

4.4.8.10 Измеряют массу фильтрующей среды с осадком. Разница между массами фильтрующей среды с осадком и без осадка и есть масса материала, осажденного на фильтрующей среде.

4.4.8.11 Разница между первоначальной массой пробы и массой осажденного материала и есть масса растворенного материала.

4.5 Метод моделирующего раствора

4.5.1 Основные положения

Метод моделирующего раствора основан на использовании физраствора с pH 7,4±0,1. Этот уровень pH соответствует нормальному уровню pH крови.

4.5.2 Применение метода

Этот метод применяют ко всем видам керамики несмотря на то, что механизмы деструкции могут быть разными для различных материалов в растворе с pH, аналогичной pH крови, и в более кислой среде.

4.5.3 Форма пробы

При исследовании керамики с покрытием используют пластинки круглой формы диаметром (36±1,0) мм и толщиной (2±0,1) мм в соответствии с ИСО 6474. Необходимо отметить, что при уменьшении соотношения площади поверхности к объему, чувствительность метода моделирующего раствора может снизиться. Для всех других видов керамики пробы готовят в соответствии с 4.4.3.

4.5.4 Характеристики пробы

4.5.4.1 Плотность

Плотность пробы определяют по ИСО 5017.

4.5.4.2 Микроструктурная и рентгеновская характеристика

Рентгенограмму получают с помощью рентгеновского дифрактометра с разрешающей способностью и воспроизводимостью не менее 0,02° при угле 2θ.

Микроструктурный анализ проводят в соответствии с методом, приведенным в ИСО 6474.

4.5.5 Оборудование

4.5.5.1 Контейнер

В качестве контейнера для исследуемой пробы используют бутыль вместимостью 250 мл из полипропилена или полиэтилена высокой плотности. В каждом исследовании для пробы используют свежий контейнер.

4.5.5.2 Пипетка вместимостью (100±1) мл.

4.5.5.3 Воронка

Используют воронку Бюхнера или подобную ей, способную удерживать нерастворенные частицы.

4.5.5.4 Печи

Используют печь, в которой поддерживают температуру (37±1) °С. Температуру печи доводят до указанной за 30 мин до начала исследования. Кроме того, используют ту же или другую печь, в которой поддерживают температуру (100±1) °С.

4.5.6 В качестве растворителя используют свежеприготовленный буферный раствор TRIS-HCl. Его готовят путем растворения 13,25 г TRIS (гидроксиметил) аминометана в 500 мл воды класса 2 по ИСО 3696 в мерной емкости вместимостью 1000 мл. Добавляют 125 мл 1 н. HCl и доводят до нужного объема водой класса 2 по ИСО 3696 при температуре 20 °С.

Примечание — Используют раствор с pH 7,4±0,1 при температуре 37 °С.

4.5.7 Ход анализа

4.5.7.1 Измеряют массу контейнера без пробы.

4.5.7.2 Помещают пробу в контейнер.

4.5.7.3 Измеряют массу контейнера с пробой. Разница между массами контейнера с пробой и без пробы и есть масса пробы. Массы контейнера и пробы вносят в отчет.

4.5.7.4 Контейнер с пробой помещают в печь при (37±1) °С на (120±1) ч.

4.5.7.5 Контейнер с пробой вынимают после (120±1) ч и оставляют остывать до комнатной температуры.

4.5.7.6 Пробу удаляют путем фильтрации и фильтрат сохраняют для анализа.

4.5.7.7 Промывают осадок водой класса 2 по ИСО 3696. Высушивают осадок в присутствии влагопоглотителя до постоянной массы.

4.5.7.8 Измеряют массу высушенной пробы. Это и есть масса материала, удержанного на фильтре.

4.5.7.9 Разница между реальной массой материала и массой материала, удержанного на фильтре, и есть масса растворенного материала.

5 Анализ фильтрата

Количество методов исследования, процедур, тщательность и точность проведения методов анализа постоянно меняются. Пробы, по возможности, анализируют с применением масс-спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Допускаются другие методы, например атомно-абсорбционная спектроскопия, которые при определенных уровнях концентрации и в зависимости от природы элементов могут носить информативный характер.

5.1 Выбор химических веществ и элементов, предназначенных для анализа

Анализу подвергают химические вещества и элементы, которые содержатся в материале как его составляющие, а также загрязнители, например небольшие количества элементов, содержащиеся в исходном материале, или попадающие в материал в процессе обработки.

Объем фильтрата доводят до фиксированного объема 125 или 250 мл в зависимости от начального объема. Использование объема, превышающего указанные значения, должно быть обосновано.

5.2 Чувствительность метода анализа

После каждого эксперимента проводят количественный и качественный анализы раствора с применением метода, обладающего адекватной чувствительностью (не менее 10^{-6} мг/л, используя, например, атомно-абсорбционную спектроскопию или масс-спектроскопию с индуктивно связанной плазмой). Регистрируют только составляющие рецептуры, которые были определены сверх пределов количественного определения.

Опасные материалы регистрируют, по возможности, пользуясь соответствующими стандартами ИСО. Кроме того, регистрируют все осадки на электроде счетчика для дальнейшего анализа.

6 Отчет об исследовании

В отчет об исследовании включают все данные, полученные в соответствии с настоящим стандартом в ходе исследования, оценки характеристик и анализа:

а) описание исследуемого материала, номер партии;
б) метод, высокая или низкая растворимость;
в) исследуемый раствор и условия (экстремальные или моделирующие);
г) исследование поверхности с помощью газовой абсорбции и метод исследования;
д) размеры исследуемой пробы (диаметр, толщина);
е) плотность пробы;
ж) кажущуюся пористость и удельный вес;
з) время проведения исследования;
и) результаты других исследований (при использовании);
к) результаты анализа:
   1) массу материала,
   2) объем добавленного раствора,
   3) время пребывания в печи,
   4) массу фильтрата (для экстремального метода), массу пробы (для моделирующего метода),
   5) рентгенограмму,
   6) химический анализ и метод,
   7) результаты анализа гранул,
   8) выводы.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Справочная литература

1 ГОСТ Р ИСО 10993.12—99 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы
2 ГОСТ Р ИСО 10993.16—99 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания
3 ИСО 10993.17—2000 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Метод нормирования вымываемых веществ с использованием оценки риска для здоровья
4 ASTM D 4780—95 Стандартный метод определения малых площадей поверхности катализаторов с помощью многоточечной криптоновой адсорбции

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 01.140.20 11.060.10 Р20 ОКСТУ 9403

Ключевые слова: керамические материалы, деструкция, исследуемая проба, метод, экстремальный раствор, моделирующий раствор, анализ

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *Л.А. Гусева*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 13.12.2001. Подписано в печать 10.01.2002. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 0,97. Тираж 239 экз. С 3392. Зак. 23.

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