

---

---

**Резиновые детали для парентеральных устройств и для приборов фармацевтического назначения.**

**Часть 4.  
Биологические требования и методы тестирования**

*Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use —*

*Part 4: Biological requirements and test methods*

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006>

Ответственность за подготовку русской версии несёт GOST R (Российская Федерация) в соответствии со статьёй 18.1 Устава ISO



Ссылочный номер  
ISO 8871-4:2006(R)

**Отказ от ответственности при работе в PDF**

Настоящий файл PDF может содержать интегрированные шрифты. В соответствии с условиями лицензирования, принятыми фирмой Adobe, этот файл можно распечатать или смотреть на экране, но его нельзя изменить, пока не будет получена лицензия на интегрированные шрифты и они не будут установлены на компьютере, на котором ведется редактирование. В случае загрузки настоящего файла заинтересованные стороны принимают на себя ответственность за соблюдение лицензионных условий фирмы Adobe. Центральный секретариат ISO не несет никакой ответственности в этом отношении.

Adobe - торговый знак фирмы Adobe Systems Incorporated.

Подробности, относящиеся к программным продуктам, использованные для создания настоящего файла PDF, можно найти в рубрике General Info файла; параметры создания PDF были оптимизированы для печати. Были приняты во внимание все меры предосторожности с тем, чтобы обеспечить пригодность настоящего файла для использования комитетами-членами ISO. В редких случаях возникновения проблемы, связанной со сказанным выше, просьба проинформировать Центральный секретариат по адресу, приведенному ниже.

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

ISO 8871-4:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006>



**ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

© ISO 2006

Все права сохраняются. Если не указано иное, никакую часть настоящей публикации нельзя копировать или использовать в какой-либо форме или каким-либо электронным или механическим способом, включая фотокопии и микрофильмы, без предварительного письменного согласия ISO, которое должно быть получено после запроса о разрешении, направленного по адресу, приведенному ниже, или в комитет-член ISO в стране запрашивающей стороны.

ISO copyright office  
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20  
Tel. + 41 22 749 01 11  
Fax + 41 22 749 09 47  
E-mail [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Опубликовано в Швейцарии

## Предисловие

Международная организация по стандартизации (ISO) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитетов-членов ISO). Разработка международных стандартов обычно осуществляется техническими комитетами ISO. Каждый комитет-член, заинтересованный в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации, имеющие связи с ISO, также принимают участие в работах. Что касается стандартизации в области электротехники, то ISO работает в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (IEC).

Проекты международных стандартов разрабатываются в соответствии с правилами Директив ISO/IEC, Часть 2.

Основная задача технических комитетов заключается в подготовке международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые техническими комитетами, рассылаются комитетам-членам на голосование. Их опубликование в качестве международных стандартов требует одобрения не менее 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Следует иметь в виду, что некоторые элементы настоящего международного стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не может нести ответственность за идентификацию какого-либо одного или всех патентных прав.

ISO 8871-4 был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 76, *Медицинское оборудование и оборудование фармацевтического назначения для переливаний, вливаний и инъекций*.

Данное первое издание совместно с частями 1, 2, 3 и 5 отменяет и замещает ISO 8871:1990 и ISO 8871:1990/Amd.1:1995, которые были технически исправлены.

ISO 8871 состоит из следующих частей под общим заголовком *Резиновые детали для парентеральных устройств и для приборов фармацевтического назначения*:

- *Часть 1. Извлекаемые части водных автоклавов*
- *Часть 2. Идентификация и описание*
- *Часть 3. Определение числа отделившихся частиц*
- *Часть 4. Биологические требования и методы тестирования*
- *Часть 5. Функциональные требования и испытания*

## Введение

Фармацевтическая промышленность требует для увеличения срока хранения, чтобы производитель обеспечивал застывание резиновых деталей в пределах биологического статуса резиновых крышек, поскольку резиновые крышки используются как первичный упаковочный материал в непосредственном контакте с медицинским продуктом. Эти требования были приняты во внимание при подготовке Приложений с А по D данной части ISO 8871.

Испытания, представленные в данной части ISO 8871, могут быть приняты во внимание как руководящее указание, если вопрос биологической безопасности связан с первичными упаковочными материалами для фармацевтической промышленности. Использование тестов, определенных в Приложениях с А по D в случае специального применения упаковочного материала должно согласовываться между пользователем и производителем.

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

[ISO 8871-4:2006](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006>

# Резиновые детали для парентеральных устройств и для приборов фармацевтического назначения.

## Часть 4.

### Биологические требования и методы тестирования

#### 1 Область применения

Данная часть ISO 8871 устанавливает биологические требования к резиновым деталям для парентеральных устройств и для приборов фармацевтического назначения. Она также определяет методы тестирования, т.е. в ней она предлагаются процедуры отбора резиновых частей и даются ссылки на соответствующие инструкции по биологическому тестированию в Фармакопеях и стандартах.

#### 2 Нормативные ссылки

Ссылка на следующий документ обязательна при использовании данного документа. Для жестких ссылок применяются только указанное по тексту издание. Для плавающих ссылок необходимо использовать самое последнее издание нормативного ссылочного документа (включая любые изменения).

[ISO 8871-4:2006](#)

ISO 10993-5, Биологическая оценка медицинских устройств. Часть 5. Тестирование на цитотоксичность *in vitro*

USP, Фармакопея Соединенных Штатов, Конвенция Фармакопей Соединенных Штатов, Inc., Rockville, MD, USA

#### 3 Термины и определения

В рамках данного документа приняты следующие термины и определения.

##### 3.1

**бактериальные эндотоксины**

**bacterial endotoxins**

липо-полисахариды грамотрицательных бактерий

##### 3.2

**микрофлора**

**bioburden**

популяция жизнеспособных микроорганизмов на или в продукте и/или упаковке

[ISO 11737-1:—, определение 3.1]

**3.3**  
**цитотоксичность**  
**cytotoxicity**  
биологическая реакция культуры клеток млекопитающих *in vitro*, использующая соответствующие биологические параметры, на вытяжку резиновых частей

**3.4**  
**внутрикожная токсичность**  
**intracutaneous toxicity**  
локальная реакция на вытяжку резиновых частей после ее внутрикожного впрыскивания в кролика

**3.5**  
**системная токсичность**  
**systemic toxicity**  
системная реакция на вытяжку резиновых частей после впрыскивания в мышь

## 4 Биологические требования

### 4.1 Общее

Резиновые части не должны высвобождать любых субстанций, которые могут негативно влиять на эффективность и безопасность фармацевтических растворов, включая такие субстанции, которые могут вызывать токсические или пирогенные реакции.

Выбор и интерпретация испытаний, используемых в биологической оценке, должны принимать во внимание химический состав материала, включая условия облучения, такие как природа, порядок, частота и продолжительность облучения материала.

Цитотоксичность, системная токсичность и внутрикожная токсичность при проведении типовых испытаний должны рассматриваться как характеристики материала. Эндотоксины и микрофлора должны рассматриваться в процессе мониторинга.

### 4.2 Экстрагируемые бактериальные эндотоксины

Предел, определенный как число эндотоксинов на квадратный сантиметр (ЧЭ/см<sup>2</sup>) резиновой части или число эндотоксинов на миллилитр (ЧЭ/мл) экстрагированных эндотоксинов, должен согласовываться между поставщиком и пользователем.

Должен обосновываться метод тестирования.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Приложение А включает пример метода тестирования для определения экстрагируемых бактериальных эндотоксинов, который может использоваться.

### 4.3 Микрофлора

Предел, определенный, как число колониеобразующих единиц на квадратный сантиметр (КОЕ/см<sup>2</sup>) или КОЕ на резиновую часть, должен согласовываться между поставщиком и пользователем.

Должен обосновываться метод тестирования.

**ПРИМЕЧАНИЕ** ISO 11737-1 может использоваться как руководство при выборе и обосновании метода.

## 4.4 Токсичность

### 4.4.1 Общее

Материалы должны тестироваться *in vitro* на цитотоксичность в соответствии с 4.4.2. Материалы, которые удовлетворяют требованиям данного теста, не требуют других испытаний. Материалы, которые не удовлетворяют требованиям данного теста, должны тестироваться *in vivo* на системную и внутрикожную токсичность в соответствии с 4.4.3 и 4.4.4 соответственно.

### 4.4.2 Цитотоксичность

Проводимые испытания представлены в Приложении В.

При оценке ссылаются на требования, указанные в USP, глава <87>, «Тесты на биологическую реакционную способность, In Vitro».

### 4.4.3 Внутрикожная токсичность

Проводимые испытания представлены в Приложении С.

При оценке ссылаются на требования, указанные в USP, глава <88>, «Тесты на биологическую реакционную способность, In Vivo, испытания на внутрикожную токсичность».

### 4.4.4 Системная токсичность

Проводимые испытания представлены в Приложении D.

При оценке ссылаются на требования, указанные в USP, глава <88>, «Тесты на биологическую реакционную способность, In Vivo, испытания на внутрикожную токсичность».

[ISO 8871-4:2006](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006>

## Приложение А (информативное)

### Тестирования для определения экстрагируемых бактериальных эндотоксинов

#### А.1 Общее

Данное Приложение определяет традиционный метод экстракции бактериальных эндотоксинов с поверхности резиновых частей. Количество бактериальных эндотоксинов определяется в соответствии с методами, описанными в USP, глава <85>, "Тестирование на Бактериальные Эндотоксины" или Ph.Eur<sup>[2]</sup>, глава 2.6.14 "Бактериальные Эндотоксины".

#### А.2 Принцип

Экстракт получается встряхиванием резиновых частей в воде, свободной от эндотоксинов. Определение количества экстрагируемых бактериальных эндотоксинов проводится в соответствии с методами, описанными в USP или Ph.Eur., использующими лизат амебоцита лимулус (limulus amoebocyte lysate (LAL)), который получают из мечехвоста, *Limulus polyphemus*, и который приготовлен и обладает характеристиками для использования в качестве LAL реагента.

#### А.3 Реагенты и материалы

**А.3.1 Апирогенная стеклянная посуда/теплостойкие инструменты** (например, пинцет).

**А.3.2 Вода, свободная от эндотоксинов.**

**А.3.3 Эндотоксинные реагенты**, как определено в USP или Ph.Eur.

#### А.4 Подготовка апирогенной стеклянной посуды и теплостойких инструментов

**А.4.1** Помойте стеклянную посуду в лабораторной посудомоечной машине. Убедитесь, что полностью удалены остатки мыла.

**А.4.2** Заверните стеклянную посуду в алюминиевую фольгу следующим образом:

- полностью заверните пробирки;
- заверните только горлышко контейнеров для;
- полностью заверните пинцеты.

**А.4.3** Подвергните апирогенной обработке завернутые части при соответствующих условиях, например, по крайней мере 30 мин. при 250 °С.

**А.4.4** После апирогенной обработки храните части в алюминиевой фольге.



## А.5 Экстракция резиновых частей

Переместите при асептических условиях набор резиновых частей, соответствующий площади поверхности  $(100 \pm 10)$  см<sup>2</sup> в апиrogenный контейнер для образцов. Аккуратно добавьте 100 мл воды, свободной от эндотоксинов, закройте пленкой и встряхивайте (круговое встряхивание) 5 мин при комнатной температуре.

Если невозможно получить поверхность  $(100 \pm 10)$  см<sup>2</sup>, добавьте  $(1 \pm 0,1)$  мл на каждый дополнительный квадратный сантиметр.

В случае резиновых частей с труднодоступными полостями, например, крышка, 13 мм, подвергающаяся сушке сублимацией; наконечники для игл и т.д., может быть необходимо разрезать части перед экстракцией для получения адекватного экстракта. Если части разрезаны, принимается во внимание исходная площадь поверхности частей.

## А.6 Представление результатов

Представьте результаты в ЧЭ/см<sup>2</sup> резиновых частей или ЧЭ/мл экстрагированных эндотоксинов.

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

ISO 8871-4:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c5a40bdf-8d03-49fa-be4f-4c77ca206a67/iso-8871-4-2006>

## Приложение В (нормативное)

### Тестирование на цитотоксичность

#### В.1 Принцип

Следующий тест предназначен для определения биологической активности культуры клеток млекопитающих, контактирующих с вытяжкой из резиновых частей.

Детали проведения самого биологического теста смотрите USP, глава <87> или ISO 10993-5.

#### В.2 Подготовка вытяжки

Подготовьте среду, как описано в подготовке вытяжки в USP, глава <87>, или в ISO 10993-5, используя сыворотку, дополненную культурой клеток млекопитающих. Экстрагируйте при соотношении образец/среда 25 см<sup>2</sup> на 20 мл в течение 24 ч при (37 ± 1) °C.

#### В.3 Процедура

Следуйте инструкциям, описанным в USP, глава <87> или в ISO 10993-5.

#### В.4 Представление результатов

##### В.4.1 Представьте результаты следующим образом

- цитотоксичные;
- не цитотоксичные.

##### В.4.2 Образец считается не цитотоксичным, если выполняются следующие критерии:

- более 50% клеток круглые и не содержат цитоплазматических гранул;
- отсутствуют обширный лизис клеток и пустые области между клетками.