
**Оценка биологическая медицинских
изделий.**

Часть 18.

**Определение химических
характеристик материалов**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standard.itteh.ai)

Biological evaluation of medical devices —

Part 18: Chemical characterization of materials

ISO 10993-18:2005

<https://standards.itteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>

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



Ссылочный номер
ISO 10993-18:2005(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 10993-18:2005

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>



ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ISO 2005

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
Web www.iso.org

Опубликовано в Швейцарии

Содержание

Страница

Предисловие	iv
Введение	vi
1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Термины и определения	2
4 Обозначения и аббревиатуры	3
5 Общие принципы	3
6 Методика определения характеристик.....	4
6.1 Общие положения	4
6.2 Этап 1 – Информация о качественных характеристиках.....	5
6.3 Этап 2 - Эквивалентность материалов.....	6
6.4 Этап 3 - Информация о количественных характеристиках.....	6
6.5 Этап 4 - Количественная оценка рисков	6
6.6 Этап 5 - Оценка клинического экспонирования присутствующими химическими веществами.....	6
7 Параметры и методы определения характеристик химических веществ	6
7.1 Общие положения	6
7.2 Полимеры	7
7.3 Металлы и сплавы	8
7.4 Керамика.....	8
7.5 Природные макромолекулы	9
8 Отчет о полученных данных	10
Приложение А (нормативное) Блок-схема, обобщающая поэтапное генерирование данных о характеристиках химических веществ для применения при оценке токсикологического риска	11
Приложение В (информативное) Источники информации по характеристикам химических веществ	13
Приложение С (информативное) Принципы оценки токсикологической эквивалентности	16
Библиография.....	17

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 организации, правительственные и неправительственные, 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.

Основной задачей технических комитетов является разработка международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые техническими комитетами, рассылаются комитетам-членам на голосование. Для опубликования их в качестве международного стандарта требуется одобрение не менее 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Необходимо учитывать возможность, что некоторые элементы настоящего документа могут быть объектом патентных прав. ISO не несет ответственность за определение каких-либо или всех таких патентных прав.

Стандарт ISO 10993-18 был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 194, *Оценка биологическая медицинских изделий*.

Стандарт ISO 10993 состоит из следующих частей, под общим названием *Оценка биологическая медицинских изделий*:

- *Часть 1. Оценка и испытания*
- *Часть 2. Требования к охране здоровья животных*
- *Часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность*
- *Часть 4. Выбор испытаний, относящихся к взаимодействию с кровью*
- *Часть 5. Испытания на цитотоксичность in vitro*
- *Часть 6. Испытания для определения локальных эффектов после имплантации*
- *Часть 7. Остатки при стерилизации этиленоксидом*
- *Часть 9. Структура идентификации и квантификации потенциальных продуктов разложения*
- *Часть 10. Пробы на раздражение и аллергическую реакцию замедленного типа*
- *Часть 11. Испытания на системную токсичность*
- *Часть 12. Подготовка проб и эталонных материалов*
- *Часть 13. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения в полимерных медицинских устройствах*

- *Часть 14. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения керамики*
- *Часть 15. Идентификация и количественная оценка продуктов разложения металлов и сплавов*
- *Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ*
- *Часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ*
- *Часть 18. Определение химических характеристик материалов*

Следующие части находятся в процессе подготовки:

- *Часть 19. Физико-химическая, морфологическая и топографическая характеристика материалов*
- *Часть 20. Принципы и методы иммунологической оценки медицинских изделий*

Будущие части данного стандарта будут рассматривать другие необходимые аспекты биологических испытаний.

Применительно к настоящей части стандарта ISO 10993 приложение CEN, рассматривающее выполнение Директив европейского Совета, было исключено.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-18:2005

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3c3b18be-7455-4c43-ba75-e045c19e731d/iso-10993-18-2005>

Введение

Стандарт ISO 10993-1 содержит схему структуры программы по оценке биологической безопасности. Раздел 3 ISO 10993-1:2003 устанавливает, что при выборе материалов для изготовления устройств в первую очередь необходимо учитывать пригодность этих материалов для целей устройств. Это означает необходимость учитывать характеристики и свойства материалов, в том числе химические, токсикологические, физические, электрические, морфологические и механические. Эта информация необходима в первую очередь для биологической оценки. В Подразделе 7.2 ISO 10993-1:2003 указано, что непрерывное применение биологической оценки представляет собой один из аспектов системы менеджмента качества.

В стандарте ISO 14971 также установлено, что при анализе токсикологического риска следует учитывать химическую природу материалов.

Требования настоящего документа предназначены для обеспечения следующей информации, представляющей ценность с точки зрения прогнозирования биологического воздействия материалов.

- Химический состав материалов, используемых в процессе изготовления, включая технологические добавки и отходы, например трассировочные химические вещества, чистящие, дезинфицирующие и пробные агенты, кислоты и едкие вещества.
- Данные о характеристиках материалов, применяемых при изготовлении медицинских устройств, а также содержащихся в окончательной форме устройств.
- Обозначение материалов конструкций медицинских устройств.
- Потенциальная возможность материалов медицинских устройств выделять вещества или продукты разложения в процессе изготовления.
- Изменения материалов конструкции, связанные с изменениями процесса изготовления или недостаточным контролем этих процессов.

Характеристики состава материалов, используемых для изготовления устройств, должны в основном контролироваться поставщиками материалов. Однако другие характеристики могут в основном зависеть от требований, которым должны удовлетворять законченные медицинские устройства, а также процессы, используемые изготовителями устройств.

Оценка биологическая медицинских изделий.

Часть 18.

Определение химических характеристик материалов

1 Область применения

Настоящая часть стандарта ISO 10993 устанавливает схему обозначения материалов и обозначения и количественного определения его химических компонент. Получаемая при определении химических свойств информация может быть использована в определенном диапазоне важных приложений, например следующих:

- В качестве части оценки общей биологической безопасности медицинских устройств (ISO 10993-1 и 14971).
- При измерении уровня выщелачиваемого вещества в медицинском устройстве в целях выполнения оценки соответствия допустимому уровню, получаемому для этого вещества исходя из оценок рисков для здоровья.
- При оценке эквивалентности предложенного материала клинически утвержденному материалу.
- При оценке эквивалентности конечного устройства устройству прототипу в целях проверки пригодности относящихся к последнему устройству данных для обоснования оценки первого из этих устройств.
- При сортировке потенциально возможных новых материалов по степени пригодности для использования в данном медицинском устройстве при заданных клинических применениях.

Настоящая часть ISO 10993 не включает идентификацию или количественное определение продуктов разложения, что рассматривается в стандартах ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15.

Данная серия стандартов ISO 10993 применяется в тех случаях, когда материал или устройство вступают в контакт с телом человека непосредственно или опосредованно (см. 4.2.1 ISO 10993-1:2003).

Данная часть ISO 10993 предназначена для использования поставщиками материалов и изготовителями медицинских устройств при выполнении оценки биологической безопасности.

2 Нормативные ссылки

Следующие ниже ссылочные документы обязательны при применении данного документа. При жестких ссылках используются только цитированные издания. При плавающих ссылках применяется последнее издание ссылочного документа (включая все изменения).

ISO 10993-1:2003, *Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 1. Оценка и испытания*

ISO 10993-17, *Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ*

ISO 14971:2000, *Устройства медицинские. Применение управления рисками к медицинским устройствам*

3 Термины и определения

Для целей настоящего документа приняты термины и определения ISO 10993-1 и приведенные ниже.

3.1 поставщик
supplier
лицо или компания, изготавливающие и/или поставляющие основные исходные материалы, применяемые при изготовлении медицинских устройств

3.2 изготовитель
manufacturer
физическое или юридическое лицо, несущее ответственность за проектирование, изготовление, упаковку и маркировку устройства перед его поставкой на рынок под своим собственным именем, независимо от того, выполняются ли перечисленные операции этим лицом самим или от его имени третьей стороной

3.3 компонент
component
объект, изготавливаемый из основных исходных материалов, но не являющийся сам медицинским устройством, поскольку он образует только одну часть медицинского устройства

3.4 переработчик
converter
лицо или компания, перерабатывающие или обрабатывающие основные сырьевые материалы, получая полуфабрикаты (например отрезки стержней, или пленки в виде трубок или плоско уложенные)

3.5 определение химических характеристик
chemical characterization
определение материалов или количественное определение химических веществ, присутствующих в материалах или законченных медицинских устройствах

3.6 исчерпывающее извлечение
exhaustive extraction
экстракция, выполняемая до момента, когда остаток при последовательной экстракции становится меньше 10 % от первоначально определенного при первой экстракции

ПРИМЕЧАНИЕ Экстракция является комплексным процессом, на который влияет время, отношение площади поверхности к объему, среда экстрагирования и равновесная фаза материала. Фазовое равновесие материала контролирует относительные количества присутствующих аморфных и кристаллических фаз. В случае аморфной фазы температура стеклования, T_g , определяет подвижность полимерных цепочек и скорость диффузии в фазе. Обычно скорость диффузии значительно выше при температурах выше T_g по сравнению с этой величиной ниже T_g . Скорость диффузии наиболее низка в кристаллической фазе.

Условия экстракции не должны приводить к изменению фазового равновесия в материале. Изменение фаз может оказать влияние на количество и типы экстрагируемых веществ. При использовании исчерпывающей экстракции необходимо тщательно рассмотреть влияние высоких температур или других условий на кинетику экстракции и идентичность экстрагирующего агента. Ниже приведены несколько примеров вопросов, возникающих при использовании повышенных температур:

- а) энергия при повышении температуры может привести к росту сшивания полимеров и, следовательно, к снижению количества свободного мономера, способного мигрировать из полимера;

- b) повышение температуры может привести к образованию разложившихся материалов, которые обычно отсутствуют в законченных медицинских устройствах при условиях их применения;
- c) повышение температуры может привести к исчезновению выщелачиваемых материалов, обычно обнаруживаемых в законченных устройствах.

3.7

моделирование экстракции simulated extraction

экстракция, выполняемая для оценки потенциального риска для пациента или пользователя при обычном применении устройства, с использованием метода экстракции с подходящей средой, моделирующей применение изделия

ПРИМЕЧАНИЕ См. ПРИМЕЧАНИЕ к 3.6.

4 Обозначения и аббревиатуры

В Разделе 7 используются следующие аббревиатуры.

Таблица 1 — Методологические аббревиатуры

Аббревиатура	Аналитический метод
DMTA	Динамический механико-термический анализ
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
EDX-SEM	Электронно-дисперс. рентген. анализ – сканир. электронная микроскопия
FTIR	Инфракрасная (спектроскопия) с преобразованием Фурье
GC	Газовая хроматография
MS	Масс спектроскопия ^a
GPC	Гелепроницаемая хроматография
HPLC	Жидкостная хроматография высокого разрешения
ICP	Индуктивно связанная плазма
IR	Инфракрасная (спектроскопия)
NMR	Ядерно-магнитный резонанс (спектроскопия)
UV	Ультрафиолетовая (спектроскопия)
XPS	Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия
XRF	Рентгеновская флуоресценция
2D PAGE	Двумерный электрофорез полиакриламидного геля
^a	Масс спектроскопия часто комбинируется с методами хроматографии, например GC-MS, LC-MS и MS-MS.

5 Общие принципы

Анализ химических характеристик материалов, применяемых при изготовлении медицинского устройства, является необходимым этапом оценки биологической безопасности устройства. Он также имеет важное значение для оценки эквивалентности в следующих случаях

- a) предлагаемого материала и клинически принятого материала, и
- b) устройства прототипа и конечного устройства.

Обзор методики определения химических характеристик приведен в настоящем документе, а ее взаимосвязь с оценкой риска рассмотрена в Приложении А.

Для описания химического состава материала необходимо получить количественные данные. Что касается биологической безопасности, количественные данные в этом случае также необходимы. Для некоторых материалов информация о составе может быть легко доступна в качестве части технических условий. Такие материалы, как полимеры, могут обладать более сложным составом и подробные сведения о нем должны быть предоставлены поставщиком. При отсутствии таких подробных сведений необходимо использовать для их получения соответствующие аналитические методы.

Идентификация компонент материала, предназначенного для использования при изготовлении медицинского устройства, позволяет исследовать характеристики токсичности каждого компонента. Полученные данные предназначены для изготовителя медицинского устройства в качестве части оценки его полной биологической безопасности. В связи с этим важно проводить контроль, не допускающий изменение поставщиком состава материала, поставляемого на рынок под определенной торговой маркой, или договора о поставке, без предварительного извещения об этом изготовителя медицинского устройства. Изготовитель должен провести оценку влияния любых сообщенных изменений на биологическую безопасность изделия.

Любые составляющие материала или добавок, используемых в процессе изготовления медицинского устройства, являются потенциально биологически доступными. Однако для оценки связанного с ними риска необходимо получить информацию, показывающую степень, в которой каждая из составляющих будет доступна при фактических условиях применения законченного изделия. Эти данные могут быть получены в испытаниях материала на экстракцию. Необходимо при этом использовать подходящие условия экстракции (моделирование экстракции), гарантирующие, что все составляющие, которые могут быть вероятно выделены при использовании конечного продукта, будут извлечены в среду экстракции. Полученный экстракт может быть проанализирован качественными и/или количественными методами, предоставляющими данные, позволяющие выполнить оценку биологической безопасности медицинского устройства.

Необходимый объем данных по химическим характеристикам должен соответствовать характеру и продолжительности воздействия в клинических условиях и должен определяться исполнителем оценки токсикологического риска исходя из информации, требующейся для оценки биологической безопасности устройства. Он должен также соответствовать физической форме применяемого материала, например жидкого, гелеобразного, полимера, металлов, керамики, композитного материала или материала из биологических источников.

Успешное выполнение работ по определению химических характеристик, соответствующее описанию в настоящем документе, требует тесного сотрудничества специалистов в области материалов, аналитической химии и оценки токсикологического риска. В этих совместных работах специалисты по материалам и аналитической химии должны предоставить качественные и количественные данные, которые специалисты в области оценки рисков могут использовать для оценки безопасности устройства.

6 Методика определения характеристик

6.1 Общие положения

Генерирование данных по химическим характеристикам является поэтапным процессом, связанным с методами оценки рисков и блок-схемой, состоящей из пяти этапов, приведенных в Приложении А. Требования к определению химических характеристик и руководство на каждом этапе определения установлены с 6.2 по 6.6. Для получения информации, требующейся при токсикологической оценке, следует выбрать подходящие аналитические методы. Если нельзя выбрать подходящий метод из числа существующих, необходимо разрабатывать новые методы. Перед разработкой нового метода следует выполнить поиск подходящего метода в имеющихся стандартах, монографиях, научных работах или других содержащих научную информацию документах. Найденные в литературе методы могут нуждаться в адаптации и валидации перед использованием.

Применяемые аналитические методы должны пройти валидацию, иметь обоснование и быть опубликованными (см. Раздел 8). Валидация аналитического метода представляет собой процесс, в ходе которого устанавливается, что рабочие характеристики метода удовлетворяют требованиям предусмотренного аналитического применения. Валидация аналитического метода должна выполняться с точки зрения его пригодности по следующим обоснованным аналитическим

характеристикам:

- точность;
- воспроизводимость;
- специфичность;
- предел определения;
- предел определения количественных данных;
- линейность;
- диапазон;
- помехоустойчивость;
- устойчивость;
- системная пригодность.

На каждом этапе выполнения методики определения характеристик необходимо принять решение об адекватности получаемых данных с точки зрения их использования в качестве базиса анализа рисков. Эта процедура должна учитывать все материалы, применяемые в медицинском устройстве, помимо требований к определению химических характеристик всего устройства в целом.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Этапы 2 и 4, 6.3 и 6.5 соответственно, являются частью процесса оценки рисков и не входят в область применения данной части ISO 10993. Они приведены в целях предоставления информации, показывающей важное значение взаимодействия между определением характеристик и оценкой рисков.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Поставщик может быть полезным источником подходящих аналитических методов. При отсутствии каких-либо начальных сведений о составе рекомендуется использовать поиск по литературным источникам данных о вероятном характере исходных материалов и добавок к ним, в целях облегчения выбора наиболее подходящих методов анализа рассматриваемых материалов.

Если материал или устройство вступают в контакт с телом человека непосредственно или опосредованно, то применима настоящая часть ISO 10993 (см. 4.2.1 ISO 10993-1:2003).

6.2 Этап 1 – Информация о качественных характеристиках

Эта информация содержит описание материалов/устройства и их предусматриваемых применений. Требуется документально оформленное описание качественных характеристик состава законченного устройства, включая добавки и технологические отходы для каждого материала, используемого в законченном устройстве (см. 3.3 и Раздел 4 ISO 10993-1:2003 и Приложение В). Уровень предоставляемых/требуемых качественных данных должен соответствовать категории медицинского устройства с точки зрения степени инвазивности и длительности клинического воздействия, а также природы материалов, и должен быть обоснован.

Описание качественных характеристик каждого материала должно, когда это целесообразно, включать подробные данные о производственной серии или партии, поставщике и технические условия на материал. Если стандартный материал, например соответствующий ISO 5832-1, применяется для предусмотренных целей, то считается, что он удовлетворяет этим требованиям.

Изготовители медицинских устройств должны предпочтительно получать информацию о качественных и количественных характеристиках входящих в устройство материалов от поставщиков исходных материалов. Сведения о качественных характеристиках каких-либо дополнительных технологических добавок, например о средствах для смазки форм, также следует получить от соответствующих участников технологической цепочки, включая переработчиков и изготовителей компонент. Состав материалов должен либо соответствовать стандартам на применяемые материалы, либо должен быть установлен изготовителем. На данном этапе необходимо получить также дополнительную информацию, позволяющую определить все связанные с токсичностью риски, создаваемые химическими компонентами материалов, и предоставить ее для оценки рисков (см. 4.3 ISO 14971:2000).