
**Биологическая оценка медицинских
изделий.**

**Часть 12.
Приготовление проб и стандартные
образцы**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
*Biological evaluation of medical devices — Part 12:
Sample preparation and reference materials*

ISO 10993-12:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

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



Ссылочный номер
ISO 10993-12:2012 (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 10993-12:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820eb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>



ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ISO 2012

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 по адресу ниже или представительства ISO в соответствующей стране.

Бюро авторского права ISO
Почтовый ящик 56 • CH-1211 Женева 20
Тел. + 41 22 749 01 11
Факс + 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.....	1
4 Общие требования	4
5 Стандартные образцы (reference material, RM).....	4
5.1 Общие положения	4
5.2 Сертификация RM для исследований биологической безопасности	5
6 Использование RM в качестве экспериментальных контрольных образцов.....	5
7 Отбор исследуемых образцов.....	5
8 Подготовка исследуемых образцов и RM.....	6
9 Отбор репрезентативных частей изделия	6
10 Приготовление экстрактов образцов	7
10.1 Общие положения	7
10.2 Контейнеры для экстракции	7
10.3 Условия и методы экстракции.....	7
10.4 Условия экстракции для определения опасностей и оценки риска в условиях усиленного использования (моменты, которые необходимо рассмотреть совместно с Приложением D).....	10
11 Отчеты	10
Приложение А (информативное) Экспериментальные контрольные образцы	12
Приложение В (информативное) Общие принципы и методы приготовления испытательных образцов и отбора образцов	14
Приложение С (информативное) Принципы экстракции исследуемых образцов.....	16
Приложение D (информативное) Исчерпывающая экстракция полимерных материалов для биологической оценки	19
Библиография	21

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 10993-12 был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 194, *Биологическая оценка медицинских изделий*.

Данное четвертое издание отменяет и заменяет третье издание (ISO 10993-12:2007), которое было технически пересмотрено.

ISO 10993 состоит из следующих частей под общим заголовком *Биологическая оценка медицинских изделий*:

- *Часть 1. Оценка и исследования в рамках процесса менеджмента риска*
- *Часть 2. Требования к обращению с животными*
- *Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию*
- *Часть 4. Выбор исследований на взаимодействие с кровью*
- *Часть 5. In vitro исследования на цитотоксичность*
- *Часть 6. Исследования местного действия после имплантации*
- *Часть 7. Остаточное содержание этилен оксида после стерилизации*
- *Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации*
- *Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия*
- *Часть 11. Исследования 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. Схема исследования 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 [Техническое описание]*
- *Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий [Техническое описание]*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

Введение

В данной части ISO 10993 определены методы приготовления проб и приведены требования и руководства по отбору стандартных образцов для биологической оценки медицинских изделий.

Важно, чтобы методы приготовления проб соответствовали как методам биологической оценки, так и оцениваемым материалам. Каждый метод биологического исследования требует определенного выбора материалов, экстракционных растворов и условий.

Данная часть ISO 10993 основывается на существующих национальных и международных спецификациях, нормативных документах и стандартах в той мере, в которой это возможно. Она периодически пересматривается и перерабатывается.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

Биологическая оценка медицинских изделий.

Часть 1.

Приготовление проб и стандартные образцы

1 Область применения

В данной части ISO 10993 определены требования и приведены руководства по процедурам, которым необходимо следовать при приготовлении проб и выборе стандартных образцов для исследования медицинских изделий в биологических системах в соответствии с одной или более частями ISO 10993. В данной части ISO 10993 специально рассмотрено следующее:

- отбор проб;
- отбор характерных частей устройства;
- приготовление проб;
- экспериментальный контроль;
- отбор или требования к стандартным образцам;
- приготовление экстрактов.

Данная часть ISO 10993 не применима к живым клеткам, но может быть применима к материалам или компонентам устройства комбинированных продуктов, содержащих живые клетки.

2 Нормативные ссылки

Ссылка на следующие документы 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 10993 (все части), *Биологическая оценка медицинских изделий*

ISO 14971, *Медицинские изделия. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям*

3 Термины и определения

В рамках данного документа применяются следующие термины и определения.

3.1

ускоренная экстракция **accelerated extraction**

экстракция, которая обеспечивает определение выщелачиваемых или экстрагируемых материалов устройства или материала, используя условия, которые уменьшают время вымывания веществ в экстракционную среду, но не приводят к химическим изменениям вымываемых веществ

ПРИМЕР Повышение температуры, перемешивание, изменение экстракционной среды.

3.2

контрольный раствор blank

экстракционная среда, не содержащая исследуемый материал, которая вводится в емкость, идентичную емкости, содержащей исследуемый образец, и подвергается воздействию условий, идентичных условиям, которым подвергается исследуемый образец во время экстракции

ПРИМЕЧАНИЕ Контрольный раствор предназначен для оценки возможных погрешностей, связанных с емкостью для экстракции, экстракционной средой и процессом экстракции.

3.3

сертифицированный стандартный образец CRM

certified reference material

стандартный образец, снабженный сертификатом, одно или более свойств которого сертифицировано с помощью процедур, которые определяют точность его реализации в единицах, в которых выражаются соответствующие значения и для которых каждое сертифицированное значение сопровождается неопределенностью с установленным уровнем доверия

[ISO Guide 30:1992, определение 2.2]

3.4

усиленная экстракция exaggerated extraction

экстракция, предназначенная для получения большего количества выделяемого химического компонента по сравнению с количеством, получаемым при моделируемых условиях использования

ПРИМЕЧАНИЕ Важно обеспечивать, чтобы усиленная экстракция не приводила к химическим изменениям образца.

3.5

исчерпывающая экстракция exhaustive extraction

экстракция, проводимая до того момента, когда количество вымываемого материала при последующей экстракции составляет менее 10% от количества, обнаруженного при первоначальной экстракции, определенного с помощью гравиметрического анализа

ПРИМЕЧАНИЕ Так как невозможно продемонстрировать исчерпывающий характер выделения остаточных веществ, определение исчерпывающей экстракции адаптировано так, как приведено выше. См. также Приложение С.

3.6

экспериментальный контрольный образец experimental control

образец вещества с хорошо изученными реакциями, которое используется в определенной испытательной системе для помощи в оценке реакций испытательной системы на предмет воспроизводимости и соответствия

3.7

экстракт extract

жидкость, получаемая в процессе экстракции исследуемого или контрольного образца

3.8

экстрагируемые вещества extractables

вещества, которые могут быть выделены из медицинского изделия или материала, используя растворы для экстракции и/или условия для экстракции, которые являются, как ожидается, по крайней мере, столь же агрессивными, как условия клинического использования

3.9**гомогенность
homogeneous**

свойство материала и его взаимоотношение с биологической конечной точкой, при которых его однородная структура или состав позволяют последовательно вызывать или последовательно не вызывать конкретный биологический ответ

ПРИМЕЧАНИЕ Стандартный образец называют гомогенным, если биологический ответ на конкретное испытание находится в рамках обозначенных пределов неопределенности испытания, вне зависимости от партии или серии материала, из которого выделен исследуемый образец.

3.10**вымываемые вещества
leachables**

вещества, которые могут быть выделены из медицинского изделия или материала во время клинического использования

3.11**отрицательный контрольный образец
negative control**

любой достаточно описанный образец материала и/или вещества, который при исследовании по описанной методике показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего отрицательного, нечувствительного или минимального ответа в испытательной системе

ПРИМЕЧАНИЕ На практике в качестве отрицательного контрольного образца используют стандартные образцы, но также возможно применение контрольных сред/растворов и сред/растворов для экстракции.

3.12**положительный контрольный образец
positive control**

любой достаточно описанный образец материала и/или вещества, который при исследовании по описанной методике показывает пригодность этой методики для получения воспроизводимого, соответствующего положительного или чувствительного ответа в испытательной системе

3.13**стандартный образец
RM****reference material**

материал с одним или более значениями характеристики, которое является достаточно воспроизводимым и хорошо определенным для того, чтобы обеспечить использование материала или вещества для калибровки аппаратуры, оценки метода измерения или определения значений материалов

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Адаптировано из ISO Guide 30:1992, определение 2.1.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В рамках данной части ISO 10993, RM – это любой хорошо описанный материал или вещество, которое при испытании согласно описанным процедурам демонстрирует пригодность процедур для обеспечения воспроизводимого предсказуемого ответа. Ответ может быть отрицательным или положительным.

3.14**экстракция, моделирующая использование
simulated-use extraction**

экстракция, проводимая для демонстрации соответствия требованиям данной части ISO 10993 с помощью оценки уровня вымываемых материалов, воздействующих на пациента или пользователя при рутинном использовании устройства, используя метод экстракции, моделирующий использование продукта

ПРИМЕЧАНИЕ Задачей валидации аналитической лаборатории является демонстрация того, что экстракция, моделирующая использование, проводится при условиях, обеспечивающих наибольшую нагрузку в рамках предполагаемого использования. Моделирование использования продукта проводится с учетом того, что продукту присваивается наиболее строгая возможная категория по длительности воздействия, а также принимаются во

внимание задействованные ткани и температура воздействия.

3.15
стабильность
stability

способность материала поддерживать конкретный установленный биологический ответ в рамках обозначенных пределов при хранении при обозначенных условиях в течение определенного периода времени

ПРИМЕЧАНИЕ Адаптировано из ISO Guide 30:1992, определение 2.7.

3.16
исследуемый образец
test sample

медицинское изделие, компонент или материал (или их характерный образец, произведенный и обработанный эквивалентными методами) или экстракт или его часть, которые подвергаются биологическому или химическому исследованию или оценке

4 Общие требования

4.1 При определении опасностей и оценке риска применительно к медицинским изделиям, опасности, возникающие в результате изменений в процессе производства или недостаточного контроля производственного процесса, должны быть учтены при разработке и приготовлении испытываемых образцов, как описано в ISO 14971. Особое внимание следует уделять остаточным веществам, получаемым в рамках производственных процессов, например, следам элементов и чистящим и дезинфицирующим веществам.

4.2 В ISO 10993 описано много различных систем биологической оценки. Следовательно, необходимо сверяться с конкретными частями для определения пригодности данных рекомендаций для конкретных испытательных систем.

4.3 При биологической оценке, проводимой для валидации испытательных процедур и/или сравнения результатов для различных материалов, должны использоваться экспериментальные контрольные образцы. В зависимости от того, что применимо для используемых биологических исследований, должны использоваться отрицательный контрольный образец, контрольный раствор и/или положительный контрольный образец.

ПРИМЕЧАНИЕ Один и тот же тип контрольного образца может быть применим для различных исследований и может допускать перекрестные ссылки на другие установленные материалы и методы исследования. Дополнительное руководство по выбору экспериментального контрольного образца приведено в Приложении А. Использование положительных контрольных образцов для исследований *in vivo* может зависеть от нормативных документов, касающихся благополучия животных.

5 Стандартные образцы (reference material, RM)

5.1 Общие положения

RM устанавливаются конкретными лабораториями. Степень подробности описания химических, физических и биологических характеристик определяется конкретными лабораториями. В качестве RM могут использоваться коммерчески доступные изделия.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 См. также ISO Guide 35.

CRM выбираются по степени чистоты, критическим характеристикам, пригодности для предполагаемого использования и общей доступности. Критические химические, физические и биологические характеристики должны определяться с помощью совместных испытаний в трех или более лабораториях и предоставляться исследователю дистрибьютором.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Желательно, чтобы пользователи получали подтверждение от поставщиков RM или CRM, что эти материалы будут доступны пользователю, по крайней мере, 5 лет. Вторым, но не менее важным свойством для источников RM или CRM является публикация в “доступных источниках”, т.е. публикация с указанием исходных материалов и деталей обработки, необходимых для получения одинаковых партий RM.

5.2 Сертификация RM для исследований биологической безопасности

5.2.1 Квалификация RM – это процедура, которая устанавливает численное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания, обеспечивая воспроизводимость ответа, как в лабораторных, так и в межлабораторных условиях. Диапазон биологических ответов, связанных с материалом, должен быть установлен путем лабораторных исследований.

ПРИМЕЧАНИЕ См. также ISO Guide 34.

5.2.2 Поставщики RM должны сертифицировать материалы. Поставщик определяет объем описания химических и физических характеристик. Отдельные лаборатории, использующие RM, должны определять биологические характеристики, необходимые для утверждения RM для определенного испытания или процедуры. В качестве RM могут использоваться коммерчески доступные материалы, если они сертифицированы и признаны пригодными для испытаний.

5.2.3 Сертификация RM – это процедура, которая устанавливает качественное или количественное значение биологического ответа материала при определенных условиях испытания. Этот процесс служит для валидации испытания материала на конкретный ответ и приводит к выдаче сертификата. Биологический ответ на материал должен быть установлен путем межлабораторных исследований.

6 Использование RM в качестве экспериментальных контрольных образцов

6.1 RM или CRM должны использоваться при биологических исследованиях как контрольные образцы для демонстрации пригодности процедуры для получения воспроизводимого результата, положительного и/или отрицательного. Любой материал, используемый таким образом, должен описываться для каждой процедуры биологического испытания, для которой планируется использование материала. Материал, описанный и затем сертифицированный для одного контрольного метода исследования или ответа, например гиперчувствительности замедленного типа, не должен использоваться как RM для другого, например цитотоксичности, без дополнительной валидации.

ПРИМЕЧАНИЕ Использование RM облегчает сравнение результатов в разных лабораториях и помогает при оценке воспроизводимости результатов испытания в отдельных лабораториях. Для сравнения биологического ответа желательно использовать RM с определенным диапазоном ответных реакций, например минимальная, средняя или сильная.

6.2 RM, используемые в качестве экспериментальных контрольных образцов, должны удовлетворять установленным требованиям к качеству, гарантируемому процедурами производителя и испытательной лаборатории. Они должны сопровождаться сведениями об источнике, производителе, степени чистоты и типе. RM обрабатываются, как описано в Разделе 8.

6.3 Если RM используются в качестве экспериментальных контрольных образцов, они должны быть материалами того же класса, что и исследуемый образец, т.е. полимер, керамика, металл, коллоид и т.д. Тем не менее, в качестве экспериментальных контрольных образцов для процедур испытаний, основанных на механистическом действии, например, проб на генотоксичность и на иммунную гиперчувствительность замедленного типа, могут использоваться чистые химические вещества.

7 Отбор исследуемых образцов

7.1 Исследования должны проводиться на конечном продукте, характерных образцах конечного продукта, материалах, обработанных также, как и конечный продукт (см. ISO 10993-1), или соответствующих экстрактах вышеперечисленного. Выбор исследуемого образца должен быть обоснован.

ПРИМЕЧАНИЕ В случае материалов, отверждаемых *in situ*, могут потребоваться различные исследуемые образцы, представляющие отвержденный материал для сравнения с неотвержденным состоянием материала.

7.2 Аналогичные процедуры отбора испытательных образцов проводятся, если необходим экстракт.

8 Подготовка исследуемых образцов и RM

8.1 Исследуемые образцы и RM должны подвергаться бережному обращению для предотвращения загрязнения. Любые остаточные после процесса производства вещества следует считать неотъемлемой частью изделия, его части или компонента.

ПРИМЕЧАНИЕ Дополнительное руководство по приготовлению приведено в Приложении В.

- a) Исследуемые образцы из стерилизованных изделий и RM должны обрабатываться в асептических условиях, если это соответствует процедуре испытаний.
- b) Исследуемые образцы из изделий, которые в нормальных условиях поставляются нестерильными, но требуют стерилизации перед использованием, должны стерилизоваться с использованием методов, рекомендованных производителем, и обрабатываться в асептических условиях, если это соответствует процедуре испытаний.
- c) Если исследуемые образцы подвергаются чистке перед стерилизацией, влияние процесса чистки и чистящего вещества должно учитываться при отборе и работе с испытательным образцом.

8.2 Исследуемые образцы изделий, не требующие стерилизации при использовании, должны использоваться в том виде, как они поставляются, и обрабатываться в асептических условиях во время подготовки исследуемых образцов. Если для испытательных процедур требуется стерильные испытательные образцы, например, для исследований на цитотоксичность, необходимо учитывать влияние процессов стерилизации или повторной стерилизации на исследуемые образцы и RM.

8.3 Если для исследуемых образцов и RM требуется разрезать их на части, как описано в 10.3.3, следует учитывать влияние поверхностей, не подвергавшихся ранее обработке, например просветов или поверхностей среза. Инструменты, используемые для разрезания медицинских изделий на характерные части для исследования, должны подвергаться чистке между использованием для предотвращения загрязнения.

9 Отбор репрезентативных частей изделия

9.1 Если изделие не может быть исследовано целиком, каждый отдельный материал конечного продукта должен быть пропорционально представлен в исследуемом образце.

- a) Исследуемые образцы изделий с поверхностями среза должны включать как материал покрытия, так и основу, даже если основа не контактирует с тканями.
- b) Исследуемые образцы должны включать характерные части соединений и/или изоляции, если при производстве части изделия, вступающей в контакт с пациентами, используются клеящие материалы, радиочастотная (radio-frequency, RF) изоляция или растворители.

9.2 Составные материалы должны испытываться как конечные материалы.

9.3 Если в состав изделия входят различные материалы, при выборе исследуемого образца необходимо учитывать вероятность явления синергизма и других взаимодействий.

9.4 Исследуемый образец должен быть выбран так, чтобы испытательная система оказывала максимальное влияние на компоненты изделия с известной потенциальной биологической активностью.