

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 1

Оценка и исследования

Издание официальное

БЗ 12—99/658

ГОСТАНДАРТ РОССИИ
Москва

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники (ВНИИИМТ)

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

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Госстандарта России от 29 декабря 1999 г. № 862-ст

3 Разделы (приложения) настоящего стандарта, за исключением приложения В, представляют собой аутентичный текст ИСО 10993-1—97 (второе издание) «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования»

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2000

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

II

Содержание

1 Область применения	1
2 Определения	1
3 Основные принципы оценки биологического действия материалов и медицинских изделий ..	2
4 Классификация медицинских изделий	3
5 Исследования	4
6 Выбор методов оценки биологического действия	6
7 Обеспечение достоверности и надежности результатов исследований	9
Приложение А Пояснения	10
Приложение Б Схема системного подхода к оценке биологического действия медицинских изделий	11
Приложение В Библиография	12

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 единообразных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией их по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 являются руководящими документами для прогнозирования и исследования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых образцов.

В серию ГОСТ Р ИСО 10993 входят следующие стандарты в области биологического действия медицинских изделий:

ГОСТ Р ИСО 10993.1 — оценка и исследования;

ГОСТ Р ИСО 10993.3 — исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;

ГОСТ Р ИСО 10993.4 — исследование изделий, взаимодействующих с кровью;

ГОСТ Р ИСО 10993.5 — исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*;

ГОСТ Р ИСО 10993.6 — исследование местного действия после имплантации;

ГОСТ Р ИСО 10993.7 — остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;

ГОСТ Р ИСО 10993.9 — основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации;

ГОСТ Р ИСО 10993.10 — исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;

ГОСТ Р ИСО 10993.11 — исследование общетоксического действия;

ГОСТ Р ИСО 10993.12 — приготовление проб и стандартные образцы;

ГОСТ Р ИСО 10993.13 — идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий;

ГОСТ Р ИСО 10993.16 — моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания.

Настоящий стандарт является основополагающим в серии стандартов ГОСТ Р ИСО 10993, а также руководящим документом по выбору методов оценки биологического действия в соответствии с требованиями безопасности применения медицинских изделий и материалов.

Кроме того, назначение настоящего стандарта — ограничить рамки биологических исследований таким образом, чтобы снизить до минимума количество экспериментальных животных и их подверженность вредному воздействию.

Приложение А содержит пояснения к основной части стандарта.

Приложение Б содержит схему системного подхода к оценке биологического действия медицинских изделий.

Приложение В содержит ряд документов по стандартизации, которыми руководствуются при оценке биологического действия медицинских изделий.

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 9001—96 Системы качества. Модель обеспечения качества при проектировании, разработке, производстве, монтаже и обслуживании

ГОСТ Р ИСО 10993.3—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

ГОСТ Р ИСО 10993.4—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью

ГОСТ Р ИСО 10993.5—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*

ГОСТ Р ИСО 10993.6—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации

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

ГОСТ Р ИСО 10993.10—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия

ГОСТ Р ИСО 10993.11—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия

ИСО 9004-1—94¹⁾ Руководство по управлению качеством и элементы системы качества. Основные положения

¹⁾ Международные стандарты находятся во ВНИИКИ Госстандарта России.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 1

Оценка и исследования

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 1. Evaluation and testing

Дата введения 2002—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает следующие положения:

- основные принципы оценки биологического действия медицинских изделий;
- определение категории медицинского изделия на основе характера и продолжительности контакта с организмом человека;
- выбор соответствующих методов исследований.

Положения стандарта не распространяются на материалы и медицинские изделия, которые не имеют контакта с телом пациента ни непосредственно, ни опосредованно. Стандарт также не устанавливает требования, направленные на предотвращение опасности для пациента, которая может возникнуть в результате каких-либо отказов медицинских изделий (механических, электрических или др.).

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

2 Определения

В настоящем стандарте применяют следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 медицинское изделие: Любой прибор, аппарат, приспособление, материал или другое изделие, включая программное обеспечение, используемое либо изолированно, либо в комбинации, которое предназначено изготовителем для применения, главным образом, в следующих целях:

- диагностика, профилактика, наблюдение, лечение или облегчение болезни;
- компенсация повреждения органов или физического недостатка;
- исследование, замена или изменение анатомии или физиологического процесса;
- контрацепция —

и которое не является фармакологическим, иммунологическим или метаболическим средством, но может быть дополнено такими средствами.

Примечание — Термин «медицинское изделие» включает в себя изделия стоматологического назначения.

2.2 материал: Любой синтетический или природный полимер, металл, сплав, керамика или другой материал, включая биологическую ткань, используемый в качестве медицинского изделия или его части.

2.3 конечный продукт: Медицинское изделие в том состоянии, в котором его применяют в медицинской практике.

Издание официальное

1

3 Основные принципы оценки биологического действия материалов и медицинских изделий

3.1 Выбор любого материала или медицинского изделия (далее — изделие), предназначенного для применения в медицинской практике, или материала, предназначенного для изготовления изделия, осуществляют на основе системного подхода к оценке биологического действия.

Планирование разработки изделия осуществляют на основе информации, полученной в том числе из нормативных документов и научной литературы, с учетом преимуществ и недостатков различных пригодных материалов и методов исследования.

В целях обеспечения гарантии того, что изделие в готовом виде будет функционировать в соответствии с назначением и его применение будет безопасно для человека, в плане разработки изделия предусматривают этапы оценки биологического действия материалов, предназначенных для изготовления изделия, а также готового изделия.

Программу оценки биологического действия изделия разрабатывают и документально оформляют специалисты, способные принимать решения на основе информации о преимуществах и недостатках различных материалов и методов исследований.

3.2 Материалы, предназначенные для изготовления изделия, должны соответствовать назначению изделия по их химическим, физическим, электрическим, механическим, токсикологическим, морфологическим и другим свойствам.

3.3 При оценке соответствия материала назначению изделия рассматривают следующее:

- свойства и характеристики конечного продукта;
- источник поступления — изготовитель материала (материалов);
- добавки, примеси и остаточные вещества в результате обработки;
- продукты вымывания;
- продукты деструкции;
- прочие компоненты и их взаимодействие в конечном продукте.

Примечание — При необходимости оценке биологического действия могут предшествовать идентификация и количественное определение входящих в конечный продукт экстрагируемых химических компонентов в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.9.

3.4 При проведении исследований и интерпретации результатов оценки биологического действия учитывают состав материалов, условия воздействия, вид, частоту и продолжительность контакта изделия или его частей с организмом человека. В соответствии с указанными факторами медицинские изделия подразделяют на категории.

Изделия относят к определенной категории в соответствии с положениями раздела 4.

При контакте изделия с организмом человека диапазон возможного биологического риска может включать в себя:

- кратковременный эффект (например острая токсичность, раздражение кожи, глаз и слизистых оболочек, повышение чувствительности, гемолиз, тромбообразование);
- отдаленный или специфический токсический эффект (например субхронический или хронический эффект, повышение чувствительности, генотоксичность, канцерогенность и воздействие на репродуктивную функцию, включая тератогенность).

3.5 Для каждого материала и конечного продукта анализируют все виды биологического риска. Это не означает, что экспериментальные исследования риска всех видов необходимы или выполняемы (см. раздел 5).

3.6 Исследования *in vitro* или *in vivo* проводят с учетом условий применения конечного продукта, уровня владения лабораторной практикой, последующей интерпретации результатов исследований специалистами соответствующего направления.

При возможности исследования *in vitro* проводят до начала исследований *in vivo*.

Данные исследований, которые позволяют сделать независимое заключение о соответствии материала или конечного продукта назначению, сохраняют.

3.7 Повторную биологическую оценку материалов или конечных продуктов проводят при любых изменениях:

- источника поступления или любой характеристики материалов, идущих на производство изделия;
- состава, первичной упаковки или метода стерилизации конечного продукта;
- свойств конечного продукта при хранении;

— предполагаемого изменения применения изделия, — а также при наличии любого признака, что изделие во время применения может нежелательно воздействовать на человека.

3.8 При оценке биологического действия изделия учитывают результаты биологических исследований, проведенных в соответствии с положениями настоящего стандарта, природу и мобильность ингредиентов материалов, используемых для изготовления изделия, а также другую информацию, в том числе результаты доклинических и клинических исследований и данные об изделии после выпуска из производства (см. А.2, пояснение 3.8).

4 Классификация медицинских изделий

На основании принципов, изложенных в разделе 3, изделия подразделяют на категории. Отнесение изделия к определенной категории облегчает выбор методов исследования.

Программу исследований изделия, не входящего ни в одну категорию, разрабатывают в соответствии с положениями настоящего стандарта. В том случае, когда изделие может быть отнесено более чем к одной категории, устанавливают необходимость проведения исследований в соответствии с требованиями к каждой категории.

4.1 Классификация изделий в соответствии с видом контакта с организмом человека

Изделия подразделяют на категории в соответствии с видом контакта с организмом человека (далее — контакт).

4.1.1 Неконтактирующие изделия

Настоящий стандарт не распространяется на изделия, не имеющие ни непосредственного, ни опосредованного контакта с организмом человека.

4.1.2 Изделия, контактирующие с поверхностью тела человека

В данную группу входят изделия, контактирующие со следующими поверхностями:

- с кожей. К данной категории относят изделия, контактирующие с неповрежденной кожей, например электроды, внешние протезы, фиксирующие ленты, компрессионные повязки и мониторы различных типов;

- со слизистыми оболочками. К данной категории относят изделия, контактирующие с неповрежденными слизистыми оболочками, например контактные линзы, мочевыводящие катетеры, внутривагинальные и внутрикишечные изделия (желудочные зонды, сигмоидоскопы, колоноскопы, гастроскопы), эндотрахеальные зонды, бронхоскопы, зубные протезы, изделия для ортодонтии и внутриматочные изделия;

- с поврежденными или подверженными опасности повреждений поверхностями. К данной категории относят изделия, контактирующие с поврежденными или подверженными опасности повреждения поверхностями тела, например повязки или лечебные средства и герметичные повязки на язвы, ожоги, грануляционную ткань.

4.1.3 Изделия, присоединяемые к органам

К данной категории относят изделия, контактирующие со следующими участками организма человека:

- с системой кровообращения. Изделия, контактирующие с системой кровообращения в одной точке и служащие для входа в кровеносную систему, например устройства для введения растворов, переливания крови;

- с мягкими тканями, костными тканями, дентином. Изделия и материалы, контактирующие с мягкими тканями, костью и системой канал — дентин, например лапароскопы, артроскопы, системы дренирования, цемент для стоматологии, пломбировочные материалы и кожные скобки;

- с циркулирующей кровью. Изделия, контактирующие с системой кровообращения, например временные электроды кардиостимулятора, оксигенаторы и принадлежности к ним, диализаторы, трубки и принадлежности для диализа, гемо- и иммуносорбенты.

4.1.4 Имплантируемые изделия

К данной категории относят изделия, контактирующие со следующими участками организма человека:

а) с внутренними тканями организма:

- 1) изделия, контактирующие с костью, например ортопедические шпильки, пластинки, искусственные связки, костные цементы, внутрикостные приспособления;

- 2) изделия, контактирующие с мягкими тканями и межтканевой жидкостью, например кардиостимуляторы, изделия для введения лекарственных средств, нервно-мышечные датчики и стимуля-

торы, искусственные сухожилия, имплантаты грудной железы, протезы гортани (искусственная гортань), имплантаты надкостницы и клипсы для кровеносных сосудов;

б) с кровью. Изделия, контактирующие с кровью, например электроды кардиостимулятора, искусственные артерио- и венозные фистулы, сердечные клапаны, трансплантаты сосудов, катетеры для введения лекарств в кровеносное русло, стимуляторы желудочка сердца.

4.2 Классификация изделий в зависимости от продолжительности контакта

Изделия подразделяют на категории в зависимости от продолжительности контакта следующим образом:

- кратковременного контакта А. Изделия однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых в общей сложности составляет менее 24 ч;
- длительного контакта Б. Изделия однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых превышает 24 ч, но составляет не более 30 сут;
- постоянного контакта В. Изделия однократного, многократного или непрерывного использования, контакт которых превышает 30 сут.

Если по продолжительности контакта материал или изделие могут быть отнесены более чем к одной категории, то исследования проводят по программе, соответствующей наибольшей продолжительности контакта.

При отнесении изделия многократного применения к определенной категории по продолжительности контакта учитывают потенциальный кумулятивный эффект, суммируя время, в течение которого протекает контакт.

5 Исследования

5.1 Основные положения

Кроме основных принципов, изложенных в разделе 3, при оценке биологического действия изделий руководствуются следующим:

а) исследованиям подвергают конечный продукт или репрезентативные образцы конечного продукта или материалов;

б) при выборе методов исследований учитывают:

1) вид, степень, продолжительность, частоту и условия воздействия изделия на организм человека или контакта с ним при использовании по назначению,

2) химическую и физическую природу конечного продукта,

3) потенциальную токсичность химических веществ, использованных при изготовлении конечного продукта,

4) возможность исключения некоторых тестов, когда характер вымываемых веществ известен и уровень их токсичности допустим (например предназначенные для оценки общетоксического действия),

5) отношение поверхности изделия или его частей, контактирующих с организмом человека, к размерам тела реципиента,

6) информацию из литературных источников, а также опыт и результаты доклинических исследований,

7) основную цель — охрану здоровья человека, а также обеспечение хороших условий содержания подопытных животных, сведение до минимума количества используемых подопытных животных и вредного воздействия на них;

в) модельную среду и условия экстракции для получения вытяжки из изделий выбирают в соответствии с природой и назначением конечного продукта;

г) при необходимости используют положительный и отрицательный контроль;

д) поскольку положительные результаты исследований не гарантируют отсутствия биологического риска, исследования сопровождают наблюдением за неожиданными нежелательными реакциями или явлениями у человека во время применения изделия по назначению.

Библиографический перечень международных стандартов и руководств по исследованию потенциальных биологических реакций приведен в приложении В.

5.2 Общие методы оценки биологического действия медицинских изделий

Общие методы исследований выбирают в соответствии с 5.2.1—5.2.9.

5.2.1 Цитотоксическое действие

Лизис клеток, замедление роста клеток, а также воздействия других видов на клетки, обусловленные контактом с изделиями, материалами и (или) вытяжками из них, определяют с помощью методов исследования с использованием клеточных культур.

Методы исследования цитотоксического действия выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.5.

5.2.2 Сенсибилизирующее действие

Сенсибилизирующее действие, обусловленное контактом с изделиями, материалами и (или) вытяжками из них, оценивают, используя соответствующую модель. Исследование сенсибилизирующего действия необходимо, так как контакт с потенциальными мигрирующими веществами или их воздействие даже в течение нескольких минут может вызвать аллергическую реакцию.

Методы исследования сенсибилизирующего действия выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.10.

5.2.3 Раздражающее действие

Раздражающую способность изделий, материалов и (или) вытяжек из них оценивают, используя определенные участки тела подопытного животного (кожа, глаза или слизистая оболочка). При выборе конкретного метода определения раздражающего действия учитывают вид контакта (кожа, глаза, слизистая оболочка) и продолжительность контакта или воздействия.

Методы исследования раздражающего действия выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.10.

5.2.4 Внутрикожная реакция

Местную реакцию ткани на вытяжки из изделий оценивают с помощью метода внутрикожной пробы. Этот метод применяют в случаях, когда определение раздражающего действия на коже и слизистой оболочке непригодно (например при исследовании изделий, контактирующих с кровотоком), предпочтительно в случаях, когда экстрагируемые вещества гидрофобны.

5.2.5 Общетоксическое действие

Вредный эффект, обусловленный изделиями, материалами и (или) вытяжками из них, при однократном или многократном воздействии на подопытных животных в течение менее 24 ч оценивают с помощью методов исследования общетоксического действия. Эти методы применяют в случаях, когда при контакте возможна абсорбция токсичных мигрирующих агентов и продуктов деградации.

Тесты на пирогенность используют для определения пирогенных реакций экстрактов из изделий или материалов. При этом имеют в виду, что с помощью одного теста невозможно определить, вызвана ли пирогенность самой вытяжкой или загрязнением эндотоксином.

Методы исследования общетоксического действия выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.11.

5.2.6 Субхроническая (подострая) токсичность

С помощью методов исследования субхронической токсичности определяют эффект однократного или многократного контакта с изделием, материалами и (или) вытяжками из них или воздействия в течение не менее 24 ч, но не более 10 % жизненного цикла подопытного животного (например до 90 сут у крыс).

Исследования субхронической токсичности можно не проводить для материалов, о которых имеются данные о хронической токсичности. В отчете о результатах исследований указывают причину, из-за которой исследования субхронической токсичности не проводили.

Методы исследования субхронической токсичности выбирают в соответствии с видом и продолжительностью контакта.

5.2.7 Генотоксичность

При исследовании генотоксичности используют клеточные культуры млекопитающих и других животных. Допустимы и другие методы исследования генных мутаций, изменений структуры и числа хромосом, а также других токсических воздействий на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или гены, обусловленных контактом с изделием, материалами и (или) вытяжками из них.

Методы исследования генотоксичности выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.3.

5.2.8 Имплантация

С помощью имплантационного теста оценивают местное патогенное действие на живую ткань (на макроскопическом и микроскопическом уровнях) при изучении образца материала или конечного продукта. Образец материала или конечного продукта имплантируют хирургическим путем в определенную ткань подопытного животного в соответствии с предполагаемым применением (например исследование стоматологических материалов).

Выбранные методы исследований обычно соответствуют виду и продолжительности контакта. При изучении материалов, если одновременно определяют общее токсическое действие, выбирают методы исследований, эквивалентные исследованию субхронической токсичности.

Методы исследования местного действия после имплантации выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.6.

5.2.9 Гемосовместимость

При исследованиях гемосовместимости оценивают воздействие на кровь или ее компоненты при контакте изделий, материалов с соответствующей моделью или системой.

Тесты на гемосовместимость разрабатывают так, чтобы были смоделированы геометрия, условия контакта и динамика кровотока внутри изделия или материала во время клинического применения.

Исследование гемолиза позволяет определить степень лизиса эритроцитов и высвобождение гемоглобина под воздействием изделий, материалов и (или) вытяжек из них *in vitro*.

Методы исследования гемосовместимости выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.4.

5.3 Дополнительные методы исследований

Дополнительные методы исследований выбирают в соответствии с 5.3.1—5.3.4.

5.3.1 Хроническая токсичность

При исследованиях хронической токсичности оценивают эффект однократного или многократного действия изделий, материалов и (или) вытяжек из них в течение периода времени, составляющего не менее 10 % продолжительности жизни лабораторного животного (например до 90 сут у крыс).

Методы исследований хронической токсичности выбирают по ГОСТ Р ИСО 10993.3 в соответствии с видом и продолжительностью контакта или воздействия.

5.3.2 Канцерогенность

При исследованиях канцерогенности изучают указанную активность изделий, материалов и (или) вытяжек из них в результате однократного, многократного контакта или воздействия в течение периода времени, составляющего большую часть жизненного цикла животного. Эти исследования позволяют одновременно изучить хроническую токсичность и канцерогенность в рамках одного эксперимента.

Исследования канцерогенности проводят в тех случаях, когда имеют данные из других источников, предполагающие подобную активность.

Методы исследования канцерогенности выбирают по ГОСТ Р ИСО 10993.3 в соответствии с видом и продолжительностью контакта или воздействия.

5.3.3 Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и развитие

При этих исследованиях оценивают способность материалов, изделий и (или) вытяжек из них оказывать вредное воздействие на репродуктивную функцию, развитие эмбриона (тератогенность), на пренатальное (внутриутробное) и постнатальное развитие.

Указанные исследования проводят в тех случаях, когда имеют данные из других источников о том, что изделие может обладать способностью воздействовать на репродуктивную функцию и развитие субъекта. При этом учитывают вид и продолжительность контакта.

Методы исследования токсического действия на репродуктивную функцию и развитие выбирают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.3.

5.3.4 Биодegradация

При наличии способности изделий или материалов к рассасыванию или деструкции используют специальные методы исследований. Исследования процессов абсорбции, распространения, биотрансформации и выведения продуктов деструкции изделий, материалов и (или) вытяжек из них проводят в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.9.

6 Выбор методов оценки биологического действия

Оценить биологическое действие изделий и материалов можно как изучением соответствующего предыдущего опыта, так и проведением экспериментальных исследований.

При наличии данных об использовании изделия и (или) материала в качестве, аналогичном тому, в котором он будет применен, может быть дано заключение об отсутствии необходимости в проведении экспериментального исследования изделия и (или) материала.

В таблице 1 указаны методы, рекомендуемые для общей оценки изделий и (или) материалов в зависимости от категории изделия.

В таблице 2 указаны методы, рекомендуемые для дополнительной оценки также в зависимости от категории изделия.

Т а б л и ц а 1 — Рекомендуемые методы общей оценки биологического действия медицинских изделий

Категория изделий в зависимости от контакта с организмом человека			Метод исследований							
Группа изделий	Вид контакта	Продолжительность контакта (см. 4.2): А — кратковременный (<24 ч); Б — длительный (от 24 ч до 30 сут); В — постоянный (>30 сут)	Цитотоксическое действие	Сенсибилизирующее действие	Раздражающее действие	Общая токсичность	Субхроническая токсичность	Генотоксичность	Имплантационный тест	Гемосовместимость
Изделия поверхностного контакта	Кожа	А Б В	+ + +	+ + +	+ + +	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —
	Слизистая оболочка	А Б В	+ + +	+ + +	+ + +	— — —	— — +	— — +	— — —	— — —
	Поврежденные или подверженные опасности повреждения поверхности	А Б В	+ + +	+ + +	+ + +	— — —	— — +	— — +	— — —	— — —
Изделия, присоединяемые к организму	Непрямой кровоток	А Б В	+ + +	+ + +	+ + —	+ + +	— — +	— — +	— — —	— + +
	Мягкие ткани, кость, дентин	А Б В	+ + +	+ + +	+ — —	— — —	— — —	— + +	+ + +	— — —
	Система кровообращения	А Б В	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	— — +	— + +	— — —	+ + +
Имплантируемые изделия	Мягкая ткань, кость	А Б В	+ + +	+ + +	+ — —	— — —	— — —	— + +	— + +	— — —
	Кровь	А Б В	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	— — +	— + +	+ + +	+ + +
Примечание — Методы исследований, отмеченные знаком «+», рекомендуются для разработки программы оценки соответствующих изделий. Однако их не следует рассматривать как обязательный перечень.										

Т а б л и ц а 2 — Дополнительные методы оценки биологического действия медицинских изделий

Категория изделий в зависимости от контакта с организмом человека			Метод исследований			
Группа изделий	Вид контакта	Продолжительность контакта (см. 4.2): А — кратковременный (<24 ч); Б — длительный (от 24 ч до 30 сут); В — постоянный (>30 сут)	Хроническая токсичность	Канцерогенность	Репродуктивная функция, развитие	Биодegradация
Изделия поверхностного контакта	Кожа	А Б В	— — —	— — —	— — —	— — —
	Слизистые оболочки	А Б В	— — —	— — —	— — —	— — —
	Поврежденные, подверженные опасности повреждения поверхности	А Б В	— — —	— — —	— — —	— — —
Изделия, присоединяемые извне	Непрямой кровоток	А Б В	— — +	— — +	— — —	— — —
	Мягкая ткань, кость, дентин	А Б В	— — —	— — +	— — —	— — —
Имплантируемые изделия	Мягкая ткань, кость	А Б В	— — +	— — +	— — —	— — —
	Кровь	А Б В	— — +	— — +	— — —	— — —
Примечание — Методы исследований, отмеченные знаком «+», рекомендуются для разработки программы оценки соответствующих изделий. Однако их не следует рассматривать как обязательный перечень.						

При разработке программы исследований изделий учитывают, что не все методы, указанные в таблицах для определенной категории, необходимы и применимы для каждого конкретного изделия.

Программу исследований планируют так, чтобы каждое изделие оценивали в соответствии с присущими ему качествами. При необходимости используют специально разработанные методы исследований, не указанные в таблицах.

В отчете о результатах исследований обосновывают выбор тех или иных методов.

7 Обеспечение достоверности и надежности результатов исследований

7.1 Гарантия достоверности и надежности используемых методов исследования

Используемые методы исследований должны быть чувствительными, точными, тщательно выполненными.

Результаты исследований должны быть воспроизводимыми при межлабораторном и внутрилабораторном контроле.

7.2 Гарантия применения материала для изготовления изделия и возможности длительного применения изделия в медицинской практике

Гарантию того, что материал применим для изготовления изделия, а также что изделие можно применять в медицинской практике в течение длительного времени, обеспечивают системой качества (см. приложение А, пояснение 7.2).

Примечание — В ГОСТ Р ИСО 9001 изложены требования к системам управления качеством. В ИСО 9004-1 представлено более подробное руководство по разработке и производству продукции.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Пояснения

А.1 Пояснения по стандарту в целом

Настоящий стандарт посвящен обеспечению безопасности использования медицинских изделий и материалов. Положения настоящего стандарта рассчитаны на такой подход к оценке биологического действия медицинских изделий, который рассматривает ее как обязательную часть общей оценки безопасности медицинских изделий и материалов и важный этап их разработки. Так же, как и остальные этапы процесса разработки, оценка нацелена на определение воздействия изделий и материалов на различные ткани организма человека при применении по назначению, а не в каких-либо специфических условиях.

В настоящем стандарте представлены классификация медицинских изделий, в которой выделены наиболее крупные категории, а также методы исследования биологического действия для каждой категории.

Так как диапазон возможного биологического риска обширен, нельзя рассматривать взаимодействие ткани с материалом изолированно от общей конструкции изделия. Использование самого лучшего с точки зрения взаимодействия с тканью материала может привести к ухудшению функциональных качеств изделия в целом. При этом взаимодействие с тканью — лишь одна из характеристик материала. Если условием применения по назначению является контакт с организмом человека, то влияние размеров изделия или его частей, контактирующих с соответствующими тканями, является обязательным предметом исследования. Обычно же в стандартах и руководствах, устанавливающих требования к разработке и производству изделий, влияние размеров изделия или его частей, контактирующих с тканями организма, не рассматривается.

Биологическое действие материала может быть нежелательным при его использовании в одном качестве применения и не быть таковым при использовании в другом качестве.

Несмотря на то, что изучение биологического действия медицинского изделия или материала опирается на методы с использованием животных, необходимо учитывать, что один и тот же материал может оказывать неодинаковое воздействие на ткани человека и животного. Кроме того, наличие у людей индивидуальных реакций позволяет предполагать возможное возникновение нежелательного эффекта при применении уже изученных материалов, имеющих стабильные характеристики. Поэтому по мере развития науки и понимания основных механизмов воздействия изделий и материалов предпочтение будут отдавать методам *in vitro* в тех случаях, когда они обеспечат равноценную информацию.

Применение чрезмерно жестких методов и критериев оценки может приводить либо к излишним ограничениям (запретам) в отношении применения изделий или материалов, либо к ложному представлению об опасности их использования.

Когда устанавливают особые требования к безопасности применения медицинского изделия или материала, специалисты в области исследований медицинских изделий и материалов могут использовать специальные методы и критерии оценки. В таком случае методы и критерии оценки устанавливают в нормативном документе на конкретное изделие или материал.

Настоящий стандарт не является набором обязательных требований и методов, предназначенных для лиц, не имеющих ни соответствующей подготовки, ни опыта. Положения настоящего стандарта следует применять с определенной долей интерпретации и взвешенности. На это способны специалисты, которые имеют подготовку и опыт в оценке биологического действия и которые будут учитывать факторы, относящиеся к изделию, материалу и предполагаемому назначению, а также будут учитывать информацию, полученную из литературы, лабораторного и клинического опыта.

А.2 Пояснения по разделам стандарта

Ниже даны пояснения к разделам (подразделам) настоящего стандарта. Нумерация разделов (подразделов) соответствует нумерации, принятой в основной части стандарта.

Раздел 1 Кроме характеристик биологического действия материала, существуют и другие важные характеристики, которые необходимо принимать во внимание при создании изделия.

3.6 Первичная оценка биологического действия медицинского изделия может включать в себя как изучение данных предшествующего опыта, так и экспериментальные исследования. Подобная оценка может позволить сделать следующий вывод: нет необходимости проводить экспериментальные исследования тогда, когда выбранный материал уже используют в качестве, аналогичном тому, в котором предполагают его использовать в создаваемом изделии.

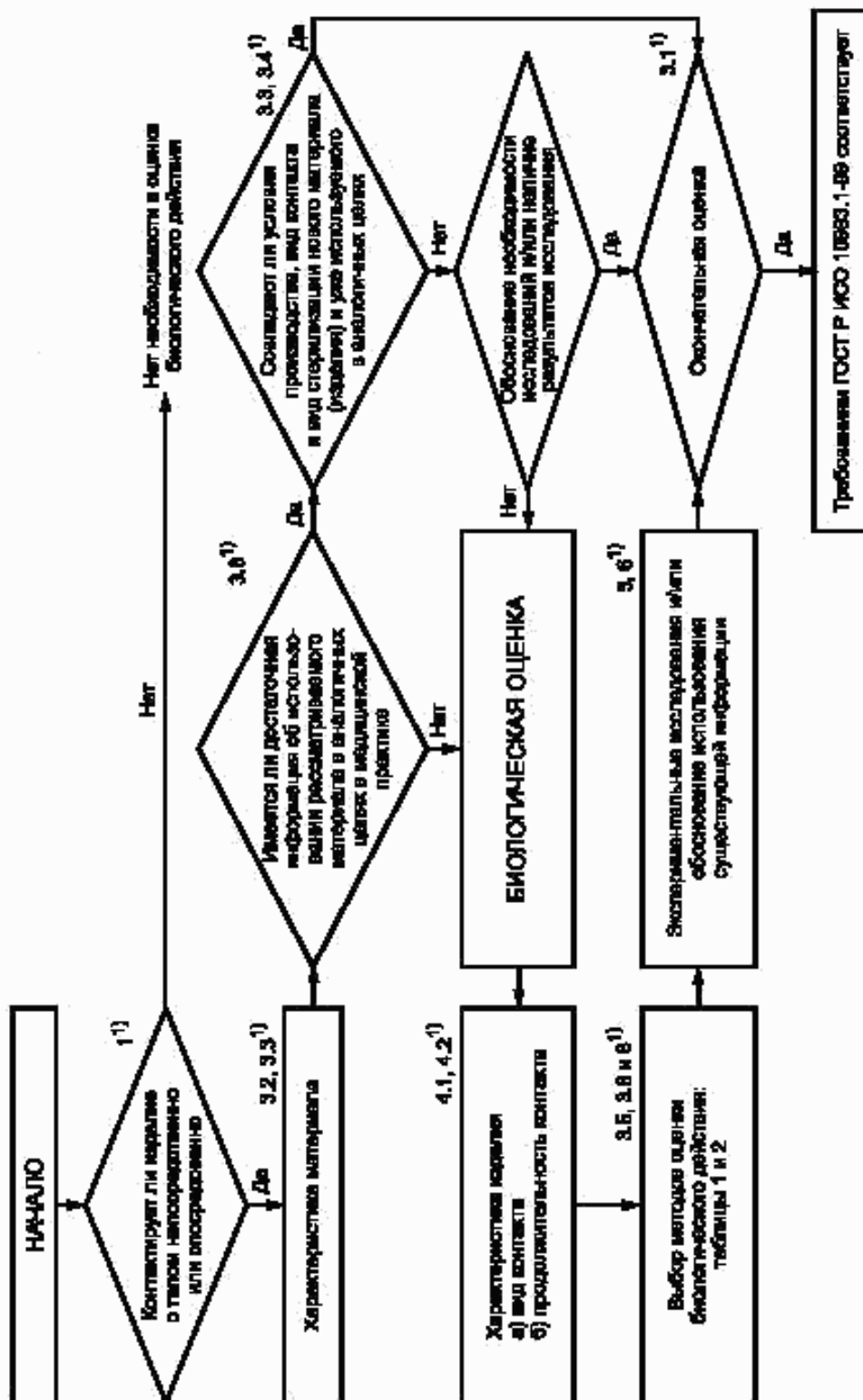
Оценка должна учитывать предполагаемое и возможное неожиданное взаимодействие между материалом и тканями организма человека.

3.8 Цель данного подраздела — избежать проведения экспериментальных исследований в тех случаях, когда информацию о материале можно получить из иных источников.

7.2 Выбор и оценка материалов, которые будут контактировать с тканями организма человека, требуют такого системного подхода, при котором характеристики всех материалов, входящих в конечный продукт, будут учтены при общей оценке качества разработки изделия.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)

Схема системного подхода к оценке биологического действия медицинских изделий



1) Ссылки на разделы (подразделы) настоящего стандарта.

Библиография

Международная организация по стандартизации (ИСО)

- [1] ISO 7405:1997, Dentistry — Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry — Test methods for dental materials.
- [2] ISO 9000-1:1994, Quality management and quality assurance standards — Part 1: Guidelines for selection and use.
- [3] ISO 9001:1994, Quality systems — Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing.
- [4] ISO 9004-4:1994, Quality management and quality system elements — Guidelines.
- [5] ISO 10993-3:1992, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.
- [6] ISO 10993-4:1992, Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interaction with blood.
- [7] ISO 10993-5:1992, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods.
- [8] ISO 10993-6:1994, Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation.
- [9] ISO 10993-9:¹⁾ Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.
- [10] ISO 10993-10:1995, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and sensitization.
- [11] ISO 10993-11:1993, Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity.
- [12] ISO 13485:1996, Quality systems — Medical devices — Particular requirements for the application of ISO 9001.
- [13] ISO 13488:1996, Quality systems — Medical devices — Particular requirements for the application of ISO 9002.
- [14] ISO/IEC Guide 25:1990, General requirements for the competence of calibration and testing laboratories.

Организация по экономическому сотрудничеству и развитию (ОЭСР)

- [15] Guidelines for testing of chemicals — Section 4: Health effects.

Национальные стандарты

- [16] ГОСТ Р 51148—98 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность.

¹⁾ Будет опубликован. (Пересмотр ИСО/ТК 10993-9:1994).

УДК 615.46:002:006.354

ОКС 01.140.20

P20

ОКСТУ 9403

Ключевые слова: медицинские изделия, категории, биологическая оценка, методы исследования, тесты, выбор

Редактор Л.В. Афанасенко
Технический редактор Л.А. Кузнецова
Корректор М.И. Першина
Компьютерная верстка С.В. Рябовой

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 12.07.2000. Подписано в печать 10.10.2000. Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,60.
Тираж 208 экз. С 6017. Зак. 890.

ИПК Издательство стандартов, 107076, Москва, Колодезный пер., 14.

Набрано в Издательстве на ПЭВМ

Филиал ИПК Издательство стандартов — тип. "Московский печатник", 103062, Москва, Лялин пер., 6.
Плр № 080102