МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-16—2021

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 16

Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ

(ISO 10993-16:2017, Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2021

Предисловие

Цели, основные принципы и общие правила проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 26 августа 2021 г. № 142-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2021 г. № 1468-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-16—2021 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 марта 2022 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-16:2017 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ» («Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5—2001 (подраздел 3.6).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочного международного стандарта соответствующий ему межгосударственный стандарт, сведения о котором приведены в дополнительном приложении ДА

6 ВЗАМЕН ГОСТ ISO 10993-16—2016

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© ISO, 2017
© Оформление. ФГБУ «РСТ», 2021

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Требования к планированию токсикокинетических исследований 2
5 Методы исследований 3
5.1 Общие положения 3
5.2 Требования к конкретным методам исследований 4
Приложение А (обязательное) Обоснование необходимости проведения токсикокинетических исследований для оценки биологического действия медицинских изделий 7
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 8
Библиография 9

Введение

ISO (Международная организация по стандартизации) является федерацией национальных органов по стандартизации (органов—членов ISO). Работу по подготовке международных стандартов проводят через технические комитеты ISO. Каждая организация-член, заинтересованная в области деятельности, для которой создан технический комитет, имеет право быть представленной в данном комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в работе ISO. ISO тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (IEC) по вопросам стандартизации электротехнической продукции.

Процедуры, примененные при разработке настоящего стандарта, а также процедуры, предназначенные для его дальнейшей поддержки, приведены в Директиве ISO/IEC, Часть 1. В частности, следует отметить необходимость различных критериев утверждения для различных типов документов ISO. Настоящий стандарт подготовлен в соответствии с редакционными правилами Директив ISO/IEC, Часть 2 (www.iso.org/directives).

Следует отметить, что некоторые элементы настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не несет ответственности за обеспечение таких патентных прав. Сведения о патентных правах при разработке настоящего стандарта будут указаны во введении и/или в перечне полученных патентных деклараций ISO (см. www.iso.org/patents).

Любая торговая марка, упомянутая в настоящем стандарте, является информацией, приведенной для удобства пользования настоящим стандартом, и не является рекламой.

Для разъяснения добровольного характера применения стандартов, значений конкретных терминов ISO и выражений, относящихся к оценке соответствия, а также информации о соблюдении ISO принципов Всемирной торговой организации (ВТО) по техническим барьерам в торговле (TBT) см. следующий URL: www.iso.org/iso/foreword.html.

Настоящий стандарт разработан Техническим комитетом ISO/TC 194 «Биологическая и клиническая оценка медицинских изделий».

Настоящий стандарт представляет собой третье пересмотренное издание, которое отменяет и заменяет второе издание ISO 10993-16:2010, и содержит следующие изменения:

a) уточнено определение термина в 3.1;
b) уточнен раздел 4;
c) уточнен раздел 5;
d) добавлена информация по токсикокинетическим исследованиям нанообъектов;
e) уточнен пункт А.4 приложения А.

Перечень всех стандартов серии ISO 10993 представлен на официальном сайте ISO.

Токсикокинетика описывает абсорбцию, распределение, метаболизм и выделение чужеродных соединений в живом организме на протяжении времени. Большое значение для оценки безопасности медицинского изделия (МИ) имеет исследование стабильности материала/материалов методами *in vivo* и возможных потенциальных продуктов выщелачивания и деградации.

Токсикокинетические исследования применяют для оценки безопасности материалов, используемых при разработке МИ, или выявления механизма наблюдаемых неблагоприятных реакций. Токсикокинетические исследования также могут быть применимы к МИ, содержащим активные ингредиенты. В таких случаях следует учитывать законодательство в области лекарственных средств. Необходимость и объем токсикокинетических исследований должны быть обоснованы в зависимости от характера и длительности контакта МИ с тканями организма (см. А.2, приложение А). Результаты анализа существующей научной информации по токсикологии и данных по токсикокинетике могут быть достаточными для этого обоснования.

Потенциальная опасность МИ связана с взаимодействием его компонентов или их метаболитов с биологической системой. МИ содержат выщелачиваемые вещества (например, остаточные количества катализаторов, агенты обработки, остаточные мономеры, наполнители, антиоксиданты, пластификаторы и т. д.) и/или продукты деградации, которые мигрируют из материала и потенциально могут стать причиной неблагоприятного воздействия на организм человека.

Опубликовано большое число статей по использованию токсикокинетических методов для исследования химических веществ в организме (см. Библиографию). Методология и подходы, использованные в таких исследованиях, составляют основу требований настоящего стандарта. Обоснование необходимости проведения токсикокинетических исследований в соответствии с настоящим стандартом приведено в приложении А.

Поправка к ГОСТ ISO 10993-16—2021 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ

Дата введения — 2021—10—01

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

(ИУС № 3 2022 г.)

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 16

Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 16. Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

Дата введения — 2022—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на медицинские изделия (МИ) и устанавливает требования к планированию и проведению токсикокинетических исследований для оценки биологического действия МИ.

В приложении А приведено обоснование необходимости проведения токсикокинетических исследований для оценки биологического действия МИ.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения к нему)]:

ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 10993-1, а также следующие термины с соответствующими определениями.

ISO и IEC ведут терминологические базы данных для использования в стандартизации по следующим адресам:

- электропедия МЭК доступна на http://www.electropedia.org/;
- платформа онлайн-просмотра ISO доступна на http://www.iso.org/obp.

3.1 **абсорбция** (absorption): Процесс поглощения вещества тканями, кровеносной и/или лимфатической системами или поступление через них.

3.2 **биодоступность** (bioavailability): Степень абсорбции (3.1) биологической системой конкретного вещества.

3.3 **биодеградация** (biodegradation): Разрушение материала под воздействием биологической среды.

Примечание — Процесс биодеградации может быть смоделирован методами *in vitro*.

Издание официальное

3.4 **биорезорбция** (bioresorption): Процесс, в результате которого биоматериал разрушается в физиологической среде, а продукт/продукты получающийся/получающиеся при этом выводятся и/или абсорбируются.

3.5 **клиренс** (clearance): Скорость выведения вещества или продуктов его распада из организма или органов в результате метаболизма (3.14) и/или экскреции (3.9).

3.6 **концентрация C_{max}** (C_{max}): Максимальная концентрация конкретного вещества в плазме.

Примечание — Если ссылаются на максимальную концентрацию вещества в жидкости или ткани, то ей дают соответствующее обозначение (например, C_{max} печени) и выражают отношением единицы массы к единице объема или массы органа.

3.7 **продукт деградации** (degradation product): Продукт материала, образовавшийся в результате химического распада исходного материала.

3.8 **распределение** (distribution): Процесс, в результате которого абсорбируемое вещество и/или его метаболиты циркулируют и распределяются внутри организма.

3.9 **экскреция** (excretion): Процесс, посредством которого абсорбируемое вещество и/или его метаболиты удаляются из организма.

3.10 **экстракт** (extract): Раствор, который получается в результате процесса экстракции исследуемого вещества (3.15) или контроля.

3.11 **период полувыведения $t_{1/2}$** (half-life $t_{1/2}$): Время, необходимое для уменьшения концентрации конкретного вещества на 50 % от его начального количества в той же жидкости или ткани организма.

3.12 **выщелачиваемое вещество** (leachable): Химическое вещество, которое может мигрировать из изделия или компонента в условиях хранения или применения.

Примечание — Выщелачиваемые вещества (например, добавки, мономерные или олигомерные составляющие полимерного материала) могут быть экстрагированы в лабораторных условиях, имитирующих нормальные условия воздействия.

3.13 **среднее время пребывания** (mean residence time): Параметр, связанный с периодом полувыведения (3.11), по которому количественно оценивают продолжительность присутствия конкретного вещества в организме.

3.14 **метаболизм** (metabolism): Процесс, посредством которого абсорбированное вещество структурно изменяется в организме в результате ферментативных и/или неферментативных реакций.

Примечание — Продукты первоначального взаимодействия могут впоследствии изменяться путем любых ферментативных или неферментативных реакций перед их экскрецией (3.9).

3.15 **исследуемое вещество** (test substance): Продукт деградации (3.7) или выщелачиваемое вещество (3.12), являющиеся объектом токсикокинетических исследований.

3.16 **время t_{max}** (t_{max}): Время, за которое происходит достижение максимальной концентрации C_{max} (3.6) вещества.

3.17 **объем распределения V_d** (volume of distribution V_d): Показатель для однокамерной модели, описывающий предполагаемый объем, который будет содержать все количество исследуемого вещества (3.15) при условии его однородного распределения в организме.

4 Требования к планированию токсикокинетических исследований

4.1 Токсикокинетические исследования планируют с учетом информации о каждом конкретном МИ или материале (см. приложение А).

4.2 Программу исследований составляют и оформляют до начала экспериментов. Программа исследований включает план исследования и методы исследований, см. 4.3—4.7 и раздел 5.

4.3 При выборе методов токсикокинетических исследований учитывают результаты исследований экстракции (см. ISO 10993-12 и ISO 10993-18), информацию о химических и физико-химических свойствах, структуре поверхности материала и биохимических свойствах всех продуктов вымывания.

Примечание — Количество и скорость выделения продуктов, получающихся в результате процесса вымывания, зависят от их концентрации на поверхности материала, скорости их миграции на поверхность в самом материале, их растворимости и скорости движения в физиологической среде.

4.4 Токсикокинетические исследования рекомендуется проводить с потенциально токсичным продуктом, охарактеризованным и полученным в результате процессов выщелачивания или деградации. Токсикокинетические исследования смесей веществ следует проводить только при соответствующем обосновании. Допускается изучение материалов в форме экстрактов, пробы которых подготовлены в соответствии с ISO 10993-12, а также в форме гранул или порошков, при этом форма исследуемых материалов должна быть обоснована при планировании исследований.

4.5 Аналитические методы выбирают таким образом, чтобы выявить и характеризовать все продукты деградации и выщелачиваемые вещества, а также их метаболиты в биологических жидкостях и тканях. Для аналитических методов в соответствующих случаях следует использовать другие стандарты серии ISO 10993. Подробное описание примененных аналитических методов приводят в отчете об исследованиях (см. 5.1.10).

Количественные аналитические методы должны быть применимыми к конкретным материалам, чувствительными и воспроизводимыми (см. ISO 10993-18). Предел обнаружения/количественной оценки должен быть задан и обоснован в отчете об исследованиях. Предварительно оценивают валидацию/пригодность метода.

4.6 В плане исследования указывают физиологическую жидкость, ткань или экскрет, в которых будут определены уровни исследуемого вещества. Выход исследуемого вещества из матрикса необходимо задокументировать.

Примечание — Кровь наиболее доступна для исследования, поэтому ее, как правило, используют для изучения кинетических характеристик и абсорбции. При этом следует указать, что используют для анализа — цельную кровь, сыворотку или плазму, и обосновать данный выбор. Связывание с белками крови или эритроцитами можно определять методами *in vitro*.

4.7 Для определения кинетических характеристик должно быть собрано достаточно данных в адекватные временные интервалы.

Сбор данных рекомендуется выполнять, используя несколько периодов полувыведения вещества, при этом следует учитывать ограничения применяемого аналитического метода.

5 Методы исследований

5.1 Общие положения

5.1.1 Исследования проводят на животных соответствующих пола и вида. Рекомендуется использовать животных того же вида, что и для исследований системной токсичности. Условия содержания животных должны соответствовать установленным требованиям (см. ISO 10993-2).

5.1.2 Допускается проводить исследования на веществах, не меченных радиоактивными изотопами, при наличии соответствующих валидированных методов анализа данного вещества в соответствующих образцах и полной характеристики метаболизма исследуемого вещества.

5.1.3 При необходимости исследуемое вещество метят стабильными изотопами. Рекомендуется применять радиохимически чистые изотопы (более 97 %) ^{14}C или ^{3}H. При использовании изотопа ^{3}H учитывают возможность замещения трития. В отчет об исследованиях включают сведения о специфической активности и радиохимической чистоте исследуемого вещества.

5.1.4 Исследуемое вещество вводят способом, который определяют в зависимости от назначения МИ. Исследуемое вещество должно быть приготовлено в подходящей экстрагирующей жидкости с учетом физико-химических свойств исследуемого вещества (продукт выщелачивания или деградации), соответствующих способов введения и дозы. Следует учитывать и оформлять документально данные о стабильности образца при условиях, выбранных для введения.

Примечание — Программа исследований может включать в себя разные пути введения вещества для сравнения процента абсорбции.

5.1.5 При исследовании метаболического баланса животных содержат в специально предназначенных клетках.

5.1.6 Мочу и фекалии следует хранить при низкой температуре или в емкостях, содержащих консерванты, не мешающие проведению анализов, для предотвращения развития постэкскреционных микробиологических процессов и самопроизвольного изменения. Кровь, предназначенную для исследования в виде цельной крови или плазмы крови, следует хранить в присутствии соответствующих антикоагулянтов.

5.1.7 До начала исследования, по возможности, у животных отбирают контрольные пробы. В некоторых исследованиях контрольные пробы (например, тканей) у подопытных животных отобрать невозможно, поэтому их забирают у животных контрольной группы.

5.1.8 Время отбора проб должно соответствовать виду исследования. Отбор проб осуществляют по необходимости в течение периодов времени длительностью несколько минут, часов, суток, недель или месяцев. Для исследований, включающих изучение продуктов выделения, как правило, используют 24-часовые периоды в течение не менее чем 96 ч. В исследованиях, в которых предусмотрено взятие проб крови, кровь забирают по конкретному расписанию с интервалами от нескольких минут до нескольких часов в течение периода до 72 ч.

5.1.9 Токсикокинетические исследования следует проводить в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики.

5.1.10 Отчет об исследованиях должен содержать следующую информацию (если возможно):

a) линию и источник поступления животных, возраст, пол (если самки показывают репродуктивное состояние), условия содержания и рацион питания;

b) исследуемое вещество и образец, их чистоту, стабильность, химический состав и введенное количество;

c) условия исследований, включая путь введения вещества;

d) методы исследования, экстракцию, обнаружение и валидацию/пригодность;

e) общее распределение исследуемого вещества в организме;

f) индивидуальные результаты на каждом этапе исследования в виде таблицы;

g) наличие системы менеджмента качества или заявление о соответствии надлежащей лабораторной практике;

h) описание полученных результатов;

i) интерпретацию полученных результатов.

5.2 Требования к конкретным методам исследований

5.2.1 Основные положения

5.2.1.1 Исследование планируют таким образом, чтобы получить необходимую информацию только для оценки степени риска использования МИ, поэтому, как правило, другие аспекты не рассматривают.

5.2.1.2 Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции проводят по отдельности, изучая один из перечисленных процессов, или одновременно, определяя несколько аспектов в одном исследовании.

5.2.1.3 Перечень изучаемых кинетических характеристик должен быть установлен в программе исследований и как минимум включать: скорость абсорбции, площадь под кривой «концентрация плазмы — время», площадь под кривой «исходная концентрация плазмы — время», объем распределения (C_{max}, t_{max}), период полувыведения, среднее время пребывания в организме, скорость выведения и клиренс.

5.2.1.4 Кинетические характеристики могут быть определены только у конкретных видов молекул, и, следовательно, методы анализа должны быть применимыми и чувствительными к этим видам молекул. Истинные кинетические характеристики соответствующего соединения могут быть определены только при его внутривенном введении. Поэтому при необходимости в программу исследований кинетических характеристик включают исследования с ограниченным внутривенным введением, по результатам которых можно вычислить долю абсорбированной дозы для коррекции результатов, ожидаемых в других исследованиях.

Допускается применять внутриартериальное введение доз, так как некоторые соединения могут выводиться через дыхательную систему.

5.2.1.5 Для определения кинетических характеристик используют соответствующую кинетическую модель. Для этих целей следует применять специальные компьютерные программы для вычисления значений этих характеристик. Программное обеспечение должно быть аттестовано и сертифицировано в установленном порядке. Предположения, введенные в компьютерную программу, и выбор кинетической модели регистрируют в отчете.

5.2.2 Абсорбция

Процесс абсорбции зависит от пути введения исследуемого вещества, его физико-химического состояния и экстрагирующей жидкости. Процесс абсорбции оценивают по концентрации исследуемого

вещества в крови, сыворотке, выделениях и тканях организма. Также рассматривают необходимость проведения полного исследования биологической доступности этого вещества. Выбор подходящего метода исследования осуществляют в зависимости от возможности применения материала, меченного радиоизотопами, и используемого метода анализа. При исследовании кинетических характеристик константа скорости процесса абсорбции может быть достоверно вычислена при условии, что в фазе абсорбции отобрано достаточное число проб.

Примечание — Применяют методы *in vitro,* по результатам которых получают важную информацию о желудочно-кишечной и кожной абсорбции химических веществ.

5.2.3 Распределение

5.2.3.1 Для исследования характера распределения введенных образцов вещества, как правило, используют меченное радиоизотопами вещество. Исследования могут быть:

- количественными, в которых определяют уровни содержания вещества в срезах тканей;
- качественными, в которых применяют общую ауторадиографию;
- полуколичественными, в которых применяют выборочную ауторадиографию по стандартным полям.

5.2.3.2 Как правило, при изучении распределения исследуемого вещества в органах и тканях время отбора проб устанавливают, основываясь на данных о кинетических характеристиках и в зависимости от времени выведения исследуемого вещества. Допускается выполнять отбор нескольких проб в один момент времени. Более частый отбор проб, как правило, выполняют на ранних фазах абсорбции и выведения, при этом следует отбирать как можно больше проб в течение фазы выведения. Основным решающим фактором, как правило, является чувствительность метода.

5.2.4 Метаболизм и экскреция

5.2.4.1 Животных при исследовании метаболизма следует содержать в клетках, оборудованных таким образом, чтобы можно было проводить отдельно сбор мочи и фекалий на всех этапах исследования, а также изучать метаболизм при отборе CO_2 и летучих метаболитов (если возможно). При длительности исследований до 14 сут мочу и фекалии собирают отдельно через 24-часовые интервалы до конца эксперимента. В плане исследования может быть предусмотрена эвтаназия животных на промежуточных стадиях. Допускается проводить отбор проб раньше 24 ч, если установлена вероятность быстрого выведения исследуемого вещества или его метаболитов из организма животного. При долгосрочных исследованиях отбор проб в начальный период проводят так же, как и при краткосрочных исследованиях. Затем пробы отбирают непрерывно в течение 24 ч ежесуточно в течение установленной продолжительности исследования.

Примечание — Следует учитывать, что использование клеток для изучения метаболизма при долгосрочных исследованиях может быть вредным для здоровья животных. Поэтому при долгосрочных исследованиях осуществляют выборку репрезентативных проб и результаты экстраполируют как при непрерывном отборе проб.

5.2.4.2 Трупы животных и/или их органы-мишени сохраняют для исследований, кровь этих животных забирают для определения концентрации веществ в плазме и цельной крови. После отбора проб в момент эвтаназии клетки для исследований метаболизма, а также моче- и калосборники моют специальными растворителями. Полученные смывы рекомендуется объединять и сохранять в качестве репрезентативной фракции для анализа.

5.2.4.3 Если для введения используют меченное радиоизотопами вещество, то полное выведение или расчетное полное выведение исследуемого вещества в идеале должно быть (100 ± 10) %. Не во всех случаях достижимо расчетное количество полного выведения вещества, поэтому причины любых отклонений регистрируют и описывают в отчете об исследованиях. Количество исследуемого вещества в каждой фракции анализируют с использованием установленных процедур для каждого меченного или не меченного радиоизотопами соединения в соответствующей среде. При применении соединений, меченных радиоизотопами, проводят оценку как исходного вещества, так и метаболитов, если не используют конкретную пробу.

5.2.4.4 Уровни радиоактивности в биологической среде определяют, например, методом сцинтилляции жидкости. Следует учитывать, что в данном методе используют суммарную концентрацию соединения и его метаболитов, поэтому на ее основе невозможно определить кинетические характеристики. Если требуется отделение метаболитов, то используют процедуры экстракции и соответствую-

щие хроматографические методы анализа (например, методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, тонкослойной хроматографии, газожидкостной хроматографии). Определение характеристик полученных веществ осуществляют химическими и физико-химическими методами (например, масс-спектрометрическим методом, спектроскопическим методом, методом ядерно-магнитного резонанса).

5.2.4.5 Как правило, для исследования процессов метаболизма методами *in vitro* используют ткани, клетки, гомогенаты и изолированные ферменты. По результатам методов *in vitro* (в отличие от результатов методов *in vivo*) можно прогнозировать пути метаболизма, если вещество локализуется в недоступном для исследований месте. Следует учитывать, что результаты определения степени и скорости метаболизма, полученные методами *in vitro* и *in vivo*, как правило, отличаются.

Приложение А
(обязательное)

Обоснование необходимости проведения токсикокинетических исследований для оценки биологического действия медицинских изделий

А.1 Использование большинства МИ связано с потенциальной опасностью. Характеристика химических свойств определяет химические опасности (потенциальные риски) (см. ISO 10993-18 и ISO 14971) и должна предшествовать токсикокинетическим исследованиям. Следует учитывать, что проведение токсикокинетических исследований всех идентифицируемых ожидаемых и случайных продуктов деградации и выщелачивания для всех МИ не является обязательным или целесообразным.

А.2 Рассматривая необходимость токсикокинетических исследований как части оценки биологического действия МИ, принимают во внимание конечный продукт, составляющие его химические вещества, ожидаемые и случайные продукты деградации и выщелачивания в сочетании с клиническим применением МИ, например с характером и длительностью контакта.

При этом следует учитывать возможное токсикокинетическое взаимодействие между активными ингредиентами и продуктами деградации и/или выщелачивания.

А.3 Для проведения исследований вместо методов *in vivo* следует применять методы *in vitro*, которые стандартизованы, обоснованы и практически доступны, надежны и воспроизводимы (см. ISO 10993-1). Рекомендуется проводить исследования методами *in vitro* (например, тканей, гомогенатов или клеток) для изучения вероятных, а не допустимых продуктов деградации. Исследования методами *in vivo* проводят с учетом ISO 10993-2.

А.4 Решение о необходимости проведения токсикокинетических исследований принимают, если:

a) МИ при применении по назначению должно резорбироваться под влиянием биологических факторов;

b) МИ имеет постоянный контакт с организмом человека при имплантации, известна или предполагается его биодеградация или существенная коррозия (для изделий из металлов) и/или из МИ происходит миграция выщелачиваемых веществ;

c) при анализе информации выявлено, что существует возможность образования потенциальных продуктов деградации и выщелачивания в значительных количествах, мигрирующих из МИ в организм человека при клиническом применении;

d) при анализе информации выявлено, что МИ будет выделять активные ингредиенты/компоненты в значительных количествах;

e) при анализе информации выявлено, что МИ будет выделять нанообъекты в значительных количествах в организм человека при клиническом применении.

Примечания

1 Термин «значительные количества» означает количества, которые изменяются в зависимости от исследуемого химического вещества/нанообъектов.

2 Токсикокинетические исследования нанообъектов проводят с учетом ISO/TR 10993-22.

А.5 Проведение токсикокинетических исследований не требуется, если при анализе информации:

a) выявлены достаточные данные о токсикологических или токсикокинетических характеристиках продуктов деградации и выщелачиваемых веществ;

b) выявлены достаточные данные о токсикологических или токсикокинетических характеристиках активных ингредиентов;

c) установлено, что достигаемая или предполагаемая скорость высвобождения продуктов деградации и выщелачивания веществ из конкретного МИ является (см. ISO 10993-17) безопасной и демонстрирует безопасные уровни клинического воздействия;

d) установлено, что клиническое воздействие продуктов деградации и выщелачиваемых веществ на организм человека является безопасным.

А.6 Если материалы являются сложными и содержат продукты, которые являются эндогенными или настолько схожи с эндогенными продуктами, что их нельзя отличить аналитическими методами, то проведение токсикокинетических исследований, как правило, невозможно.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-1	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска»
Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 10993-2 Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными)

[2] ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Част 12. Приготовление проб и стандартные образцы)

[3] ISO 10993-17 Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление допустимых пределов выщелачиваемых веществ)

[4] ISO 10993-18 Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Определение химических характеристик материалов)

[5] ISO/TR 10993-22 Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам)

[6] ISO 14971 Medical devices — Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

[7] Vogel H.G. eds. Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays. Springer Verlag, Berlin, 2006

[8] EURL ECKVAM. Toxicokinetics. https:// eurl -ecvam .jrc .ec .europa .eu/validation -regulatory -acceptance/ toxicokinetics/ toxicokinetics (2015-09-14)

[9] FDA guideline for industry. Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies. Fed. Regist. 1995, 60 pp. 11274—11275

[10] Harmonised Tripartite Guideline — Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies, ICH S3A, 1994

[11] Harmonised Tripartite Guideline — Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies, ICH S3B, 1994

[12] ICH *S3* A Toxicokinetic guidance reference — Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicity Studies (CPMP/ICH/384/95)

[13] International Programme On Chemical Safety. Environmental Health Criteria 57: Principles of toxicokinetic studies. World Health Organization, Geneva, 1986

[14] OECD Guideline for Testing of Chemicals, 417: Toxicokinetics, Adopted: 22 July 2010

[15] Afzelius L. State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions: Comparative analysis, mechanistic insights and future applications. Drug Metab. Rev. 2007, 39 pp. 61—86

[16] Baillie T.A. Contemporary Issues in Toxicology: Drug Metabolites in Safety Testing, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2002, 182 pp. 188—196

[17] Winter M.E. ed. Basic clinical pharmacokinetics. Lippincott, Williams & Wilkins, Fifth Edition, 2009

[18] Beatty D.A., & Piegorsch W.W. Optimal statistical design for toxicokinetic studies. Stat. Methods Med. Res. 1997, 6 pp. 359—376

[19] Bokkers B.G., & Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. Crit. Rev. Toxicol. 2007, 37 pp. 355—373

[20] Boobis A.R. Interlaboratory comparison of the asessment of P450 activities in human hepatic microsomal samples. Xenobiotica. 1998, 28 pp. 493—506

[21] Bouvier d'Yvoire M., Prieto P., Blaauboer B.J., Bois F.Y., Boobis A., Brochot C. Physiologically-based Kinetic Modelling (PBK Modelling): meeting the 3Rs agenda. The report and recommendations of ECVAM Workshop 63. Altern. Lab. Anim. 2007, 35 pp. 661—671

[22] Coecke S., Blaauboer B.J., Elaut G., Freeman S., Freidig A., Gensmantel N. Toxicokinetics and metabolism. Altern. Lab. Anim. 2005, 33 pp. 147—175

[23] Coecke S., Pelkonen O., Leite S.B., Bernauer U., Bessems J.G., Bois F.Y. Toxicokinetics as key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. Toxicol. In Vitro. 2012, 27 pp. 1570—1577

[24] Clark D.E. (Theme ed), Computational methods for the prediction of ADME and toxicity. Adv. Drug Deliv. Rev. 2002, 4 pp. 253—451

[25] Cosson V.F., Fuseau E., Efthymiopoulos C., Bye A. Mixed Effect Modeling of Sumatriptan Pharmacokinetics During Drug Development. I, Interspecies Allometric Scaling. J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. 1997, 25 pp. 149—167

[26] Cross D.M., & Bayliss M.K. A commentary on the use of hepatocytes in drug metabolism studies during drug discovery and drug development. Drug Metab. Rev. 2000, 32 pp. 219—240

[27] Dixit R. Toxicokinetics: Fundamentals and applications in drug development and safety assessment. In: Biological Concepts and Techniques in Toxicology. Marcel Dekker, 2006, pp. 117—60

[28] Dorne J.L., Walton K., Renwick A.G. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. Food Chem. Toxicol. 2005, 43 pp. 203—216

[29] Dorne J.L., Walton K., Slob W., Renwick A.G. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism, is the kinetic default uncertainty factor adequate? Food Chem. Toxicol. 2002, 40 pp. 1633—1656

[30] Dorne J.L. Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment. J. Appl. Toxicol. 2007, 27 pp. 411—420

[31] Dorne J.L. Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation. Fundam. Clin. Pharmacol. 2004, 18 pp. 609—620

[32] Forkert P.-G. Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. Drug Metab. Rev. 2001, 33 pp. 49—80

[33] Frantz S.W. et al., Pharmacokinetics of ethylene glycol II. Tissue distribution, dose dependent elimination, and identification of urinary metabolites following single intravenous, peroral or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1® mice, Xenobiotica, 26, pp. 1195–1220, 1996

[34] Fuhr U. Induction of Drug Metabolising Enzymes: Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans. Clin. Pharmacokinet. 2000, 38 pp. 493—504

[35] Guengerich F.P., & Rendic S. eds. Human cytochrome P450 enzymes, a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors — 1st update. Special issue on Human cytochromes P450 (Human CYPs), Drug Metab. Revs., 34, pp. 1–450, 2002

[36] Gundert-Remy U., & Sonich-Mullin C.IPCS Uncertainty and Variability Planning Workgroup and Drafting Group (International Program on Chemical Safety). The use of toxicokinetic and toxicodynamic data in risk assessment: an international perspective. Sci. Total Environ. 2002, 288 pp. 3—11

[37] Kwon Y. ed. Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists. Springer Verlag, 2001

[38] Hansch C., Mekapati S.B., Kurup A., Verma R.P. QSAR of Cytochrome P450. Drug Metab. Rev. 2004, 36 pp. 105—156

[39] Hedaya M.A. Basic pharmacokinetics. CRC Press pharmacy education series. CRC Press, Boca Raton, FL, 2007

[40] Heinonen M., Oila O., Nordström K. Current issues in the regulation of human tissue-engineering products in the European Union. Tissue Eng. 2005, 11 pp. 1905—1911

[41] Hengstler J.G. et al., Cryopreserved primary hepatocytes as a constantly available *in vitro* model for the evaluation of human and animal drug metabolism and enzyme induction. Drug Metab. Revs., 32, pp. 81—118, 2000

[42] Houston J.B., & Galetin A. Progress towards prediction of human pharmacokinetic parameters from *in vitro* technologies. Drug Metab. Rev. 2003, 35 pp. 393—415

[43] Tozer T.N., & Rowland M. eds. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006

[44] Keegan G.M., Learmonth I.D., Case C.P. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. A review of current knowledge and future strategies. J. Bone Joint Surg. Br. 2007, 89-B pp. 567—573

[45] Kirman C.R., Sweeney L.M., Corley R., Gargas M.L. Using physiologically-based pharmacokinetic modeling to address nonlinear kinetics and changes in rodent physiology and metabolism due to aging and adaptation in deriving reference values for propylene glycol methyl ether and propylene glycol methyl ether acetate. Risk Anal. 2005, 25 pp. 271—284

[46] Krishnan K., & Johanson G. Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models in cancer risk assessment, J. Environ. Sci. Health, Part C. Environ. Carcinogen. Ecotox. Rev. 2005, 23 pp. 31—53

[47] Lewis D.F.V., & Dickins M. Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P450 associated with drug metabolism. Drug Metab. Rev. 2003, 35 pp. 1—18

[48] Linhart I. Stereochemistry of styrene biotransformation. Drug Metab. Rev. 2001, 33 pp. 353—368

[49] Lipscomb J.C., & Ohanian E.V. eds. Toxicokinetics and risk assessment. Informa, 2006

[50] Mahmood I., Green M.D., Fisher J.E. Selection of the first-time dose in humans: comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. J. Clin. Pharmacol. 2003, 43 pp. 692—697

[51] McLanahan E.D., El-Masri H.A., Sweeney L.M., Kopylev L.Y., Clewell H.J., John F. Wambaugh, J.F. and Schlosser P.M., Physiologically Based Pharmacokinetic Model Use in Risk Assessment—Why Being Published Is Not Enough. Toxicol. Sci. 2012, 126 pp. 5—15

[52] Meek B., Renwick A., Sonich-Mullin C. International Programme on Chemical Safety: Practical application of kinetic data in risk assessment — an IPCS initiative. Toxicol. Lett. 2003, 138 pp. 151—160

[53] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. Drug Metab. Rev. 2003, 35 pp. 99—107

[54] Nestorov I. Whole Body Pharmacokinetic Models: Review Article. Clin. Pharmacokinet. 2003, 42 pp. 883—908

[55] Poulin P., & Theil F.-P. Prediction of pharmacokinetics prior to In Vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. J. Pharm. Sci. 2002, 91 pp. 1358—1370

[56] Roffey S.J., Obach R.S., Gedge J.I., Smith D.A. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs. Drug Metab. Rev. 2007, 39 pp. 17—44

[57] Rosso F., Marino G., Giordano A., Barbarisi M., Parmeggiani D., Barbarisi A. Smart materials as scaffolds for tissue engineering. J. Cell. Physiol. 2005, 203 pp. 465—470

[58] Scarfe G.B. et al., 19F-NMR and directly coupled HPLC-NMR-MS investigations into the metabolism of 2-bromo-4-trifluoromethylaniline in rat: a urinary excretion balance study without the use of radiolabelling, Xenobiotica, 28, pp. 373—388, 1998

[59] Schroeder K., Bremm K.D., Alépée N. Bessems J.G.M., Blaauboer B. Report from the EPAA workshop: *In vitro* ADME in safety testing used by EPAA industry sectors. Toxicol. In vinro. 2011, 25 pp. 589—604

[60] Sheiner L.B., & Steimer J.-L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in drug development. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2000, 40 pp. 67—95

[61] Shepard T., Scott G., Cole S., Nordmark A., Bouzom F. Physiologically Based Models in Regulatory Submissions: Output From the ABPI/MHRA Forum on Physiologically Based Modeling and Simulation. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2015, 4 pp. 221—225

[62] Skordi E., Wilson I.D., Lindon J.C., Nickolson J.K. Characterization and quantification of metabolites of racemic ketoprofen excreted in urine following oral administration to man by 1H-NMR spectroscopy, directly coupled HPLC-MS and HPLC-NMR, and circular dichroism. Xenobiotica. 2004, 34 pp. 1075—1089

[63] Slatter J.G. et al., Pharmacokinetics, toxicokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog, Xenobiotica, 32, pp. 907-924, 2002

[64] Smith D.A., Walker D.K., van de Waterbeemd H. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Methods and principles in medicinal chemistry, 31. Wiley-VCH, Weinheim, 2006

[65] Sun H.F., Mei L., Cunxian S., Cui X., Wang P. The *in vivo* degradation, absorption and excretion of PCL-based-implant. Biomaterials. 2006, 27 pp. 1735—1740

[66] Tonnelier A., Coecke S., Zaldívar J.M. Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. Arch. Toxicol. 2012, 86 pp. 393—403

[67] Tozer T.N., & Rowland M. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics — The Quantitative Basis of Drug Therapy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006

[68] Venkatakrishnan K., Von Molte L.L., Greenblatt D.J. Human drug metabolism and cytochromes P450: Application and relevance of *in vitro* models. J. Clin. Pharmacol. 2001, 41 pp. 1149—1179

[69] Wagner C., Zhao P., Pan Y., Hsu V., Grillo J., Huang S.M. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2015, 4 pp. 226—230

[70] Walker D.K. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 2004, 58 pp. 601—608

[71] Yacobi A., Skelly J.P., Batra V.K. Toxicokinetics and new drug development. Pergamon Press, 1989

[72] Yan Z., & Caldwell G.W. Metabolism profiling, and cytochrome P450 inhibition & induction in drug discovery. Curr. Top. Med. Chem. 2001, 1 pp. 403—425

[73] Yannas I.V. Synthesis of Tissues and Organs. ChemBioChem. 2004, 5 pp. 26—39

[74] Zhou S. et al., Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance, Drug Metab. Rev., 37, pp. 41–214, 2005

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, оценка биологического действия, продукт деградации, выщелачиваемое вещество, токсикокинетические исследования

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *С.В. Смирнова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 12.11.2021. Подписано в печать 06.12.2021. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,12.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «РСТ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru

Поправка к ГОСТ ISO 10993-16—2021 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ

Дата введения — 2021—10—01

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

(ИУС № 3 2022 г.)