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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-1— 2021

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 1

Оценка и исследования в процессе менеджмента риска

(ISO 10993-1:2018, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process, 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 22 октября 2021 г. № 144-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
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2021 г. № 1465-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-1—2021 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 марта 2022 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-1:2018 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и испытания в рамках процесса менеджмента риска» («Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process», IDT).

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

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА.

Дополнительные сноски в тексте стандарта, выделенные курсивом, приведены для пояснения текста оригинала

6 ВЗАМЕН ГОСТ ISO 10993-1—2011

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, 2018
© 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 2
3 Термины и определения 3
4 Основные положения оценки биологического действия медицинских изделий 5
5 Классификация медицинских изделий 8
5.1 Общие положения 8
5.2 Классификация медицинских изделий по виду контакта с организмом человека 8
5.3 Классификация медицинских изделий по продолжительности контакта 10
6 Процесс оценки биологического действия 10
6.1 Информация о физических и химических характеристиках медицинского изделия для анализа биологического риска 10
6.2 GAP-анализ и выбор биологических конечных точек для оценки биологического действия медицинских изделий 11
6.3 Испытания биологического действия медицинских изделий 11
7 Интерпретация данных оценки биологического действия медицинских изделий и общая оценка биологического риска 16
Приложение А (справочное) Конечные точки, применяемые для оценки биологического риска 17
Приложение В (справочное) Руководство по оценке биологического действия медицинских изделий в процессе менеджмента риска 22
Приложение С (справочное) Рекомендуемая процедура анализа научных данных 32
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 34
Библиография 36

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).

Некоторые элементы настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO снимает с себя ответственность за обозначение каких-либо патентных прав. Сведения о каких-либо патентных правах, обозначенных при разработке документа, будут содержаться во введении и/или в списке полученных патентных деклараций ISO (см. www.iso.org/patents).

Любая торговая марка продукции, приведенная в настоящем стандарте, является информацией, указанной для удобства пользователей, и не является рекламой.

Для разъяснения добровольного характера стандартов, значений конкретных терминов ISO и выражений, связанных с оценкой соответствия, а также информации о приверженности ISO принципам ВТО по техническим барьерам в торговле (ТВТ), см. следующий URL: www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Данное пятое издание отменяет и заменяет четвертое издание (ISO 10993-1:2009), которое было технически пересмотрено. Оно также включает Техническую поправку ISO 10993-1:2009/Cor.1:2010.

Основными изменениями по сравнению с предыдущим изданием являются следующие:

a) пересмотрено приложение A «Конечные точки, применяемые для оценки биологического риска», в таблицу A.1 добавлены новые столбцы: «физические и/или химические сведения», «пирогенность, опосредованная материалом», а так же столбцы «хроническая токсичность», «канцерогенность», «репродуктивная токсичность/токсическое воздействие на развитие» и «деградация», которые обозначают «конечные точки» для рассмотрения как «E» (вместо «исследования», которые следует провести, обозначенные «X»);

b) заменено приложение B «Руководство по процессу менеджмента риска» на «Руководство по оценке биологического действия медицинских изделий в процессе менеджмента риска» (ранее ISO/TR 15499);

c) внесены дополнительные термины и определения, применяемые во всех стандартах серии ISO 10993;

d) внесена дополнительная информация по оценке «не контактирующих медицинских изделий» и новая информация по оценке «изделий краткосрочного контакта»;

e) внесена дополнительная информация по оценке наноматериалов и абсорбируемых материалов;

f) внесена дополнительная ссылка на ISO 18562 (все части) «Оценка биосовместимости каналов дыхательных газов в медицинских изделиях»;

g) внесены редакторские изменения по всему тексту настоящего стандарта.

Перечень всех частей стандартов серии ISO 10993 приведен на официальном сайте ISO.

Основной целью настоящего стандарта является установление требований к защите организма человека от биологического риска, связанного с использованием медицинских изделий. Настоящий стандарт предназначен как для специалистов, планирующих и проводящих исследования (испытания), так и для изготовителей медицинских изделий. Настоящий стандарт является руководством по оценке биологического действия медицинских изделий в процессе менеджмента риска, и является частью общей оценки и разработки каждого изделия. Такой подход объединяет рассмотрение и оценку существующих данных из всех источников с выбором и применением, по необходимости, дополнительных испытаний, таким образом, позволяя провести полную оценку биологических ответов на каждое медицинское изделие, относящихся к его безопасности при использовании. Термин «медицинское изделие»

имеет широкое применение и, с одной стороны, может состоять из одного материала, который может находиться более чем в одном физическом виде, а с другой стороны, может состоять из множества компонентов, изготовленных из более чем одного материала.

Настоящий стандарт рассматривает определение биологического ответа на медицинские изделия в общем, а не в ситуации с конкретным типом изделия. Для полной оценки биологического действия настоящий стандарт классифицирует медицинские изделия в соответствии с характером и длительностью контакта с тканями человека при применении и устанавливает конечные точки, которые следует рассматривать для каждой категории изделий (см. 3.14, примечание).

Диапазон биологических рисков широк и сложен. Невозможно рассматривать только биологический ответ на составляющий материал отдельно от общей конструкции изделия. Таким образом, при создании изделия выбор наилучшего материала с точки зрения биосовместимости может привести к получению менее функционального конечного изделия, так как биосовместимость является только одной из многих характеристик, которые следует учесть при выборе. Если материал предназначен для взаимодействия с тканями при выполнении своей функции, то при проведении оценки его биологического действия это следует учитывать.

Биологические ответы, признанные неблагоприятными, вызванные материалом в одном применении, могут не являться таковыми в другой ситуации. Исследования биологического действия медицинских изделий основываются, как правило, на методах исследования *in vitro* и *ex vivo* и на животных моделях, поэтому ожидаемое воздействие изделия на организм человека при использовании может быть установлено только с осторожностью, так как невозможно точно заключить, что у человека будет тот же биологический ответ. Следует учитывать, что индивидуальные различия в виде реакции на один и тот же материал означают, что у отдельных пациентов могут быть неблагоприятные реакции даже на хорошо зарекомендованные материалы.

Настоящий стандарт является основой для планирования оценки биологического действия медицинских изделий. Кроме того, настоящий стандарт можно использовать для научных исследований, в том числе для минимизации числа лабораторных животных и травмирующего воздействия на них, отдавая предпочтение методам *in vitro* и исследованиям химических, физических, морфологических и топографических характеристик, в ситуациях, в которых с помощью этих методов возможно получение данных, сравнимых по достоверности с результатами, полученными на моделях *in vivo*.

Настоящий стандарт не предназначен для введения обязательного набора методов исследования, включая критерии отбора, так как это может привести либо к ненужным ограничениям по разработке и использованию новых изделий, либо к ложному выводу о безопасности при практическом применении медицинских изделий. В некоторых случаях эксперты по конкретному изделию или области применения могут принять решение о дополнительных исследованиях и критериях отбора, установленных в стандарте на конкретное изделие.

Стандарты серии ISO 10993 предназначены для квалифицированных в данной области специалистов, способных правильно интерпретировать требования настоящего стандарта и результаты оценки каждого медицинского изделия, с учетом всех факторов, имеющих отношение к медицинскому изделию, его клиническому применению, а также современных знаний по данному виду медицинских изделий, путем обзора научной литературы и анализа предыдущего опыта их клинического применения.

Приложение А содержит таблицу, которую используют для рассмотрения конечных точек, рекомендуемых при оценке биологического действия медицинских изделий согласно их категории контакта с организмом человека и длительности клинического воздействия. Приложение В содержит руководство по проведению оценки биологического действия медицинских изделий в рамках процесса менеджмента риска.

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 1

Оценка и исследования в процессе менеджмента риска

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 1. Evaluation and testing within a risk management process

Дата введения — 2022—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на медицинские изделия (МИ) и устанавливает:

- основные положения оценки биологического действия МИ как части процесса менеджмента риска;
- классификацию МИ на основе характера и продолжительности контакта с организмом человека;
- требования к анализу информации из различных источников;
- определение разрывов/пробелов в существующем наборе данных на основе анализа риска (GAP-анализ);
- определение дополнительных наборов данных, необходимых для анализа биологической безопасности МИ;
- общие требования к исследованиям МИ.

Настоящий стандарт распространяется на материалы и МИ прямого или опосредованного контакта:

- с организмом пациента при клиническом применении;
- организмом пользователя, если МИ предназначено для защиты (например, хирургические перчатки, маски и другие).

Настоящий стандарт распространяется на все типы МИ, включая активные, неактивные, имплантируемые и не имплантируемые МИ.

Настоящий стандарт содержит руководство по оценке биологической опасности в результате:

- рисков, таких как изменения МИ с течением времени, как часть общей оценки биологической безопасности;
- поломки МИ или его компонента, что приводит к воздействию на организм новых по своим свойствам материалов.

В других стандартах серии ISO 10993 установлены требования к оценке биологического действия МИ при проведении конкретных исследований. В стандартах на конкретные МИ или продукты установлены методы испытаний.

Настоящий стандарт не распространяется на опасности, связанные с бактериями, плесенью, дрожжами, вирусами, агентами трансмиссивной губчатой энцефалопатии (TSE) и другими патогенами.

Издание официальное

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)].

ISO 10993-2:2006, Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными)

ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию)

ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью)

ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*)

ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации)

ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации)

ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации)

ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия)

ISO 10993-11:2017, Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия)

ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы)

ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий)

ISO 10993-14, Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики)

ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов)

ISO 10993-16, Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ)

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 пороговых значений выщелачиваемых веществ)

ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов)

ISO/TS 10993-20, Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices [Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий (технические требования)]

ISO 14971:2007*, Medical devices — Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

ISO и IEC поддерживают терминологическую базу данных, используемую в целях стандартизации по следующим адресам:

- Электропедия IEC: доступна по адресу http://www.electropedia.org/;
- платформа онлайн-просмотра ISO: доступна по адресу http://www.iso.org/obp.

3.1 **биосовместимость** (biocompatibility): Способность МИ (3.14) или материала (3.12) выполнять свои функции в конкретном применении при надлежащем ответе организма.

3.2 **биологический риск** (biological risk): Сочетание вероятности вреда здоровью, происходящего в результате негативных реакций, связанных с взаимодействием организма человека с МИ (3.14) или материалом (3.12), и степени тяжести этого вреда.

3.3 **биологическая безопасность** (biological safety): Отсутствие неприемлемого биологического риска (3.2) в контексте предназначенного применения.

3.4 **химический компонент** (chemical constituent): Любое синтетическое или природное вещество, которое применяют в процессе изготовления материала (3.12) и/или МИ (3.14), включая основной материал или материалы, добавки (антиоксиданты, УФ-стабилизаторы, цветные добавки, красители и т. д.) и вспомогательные вещества (растворители, смазки, антивспениватели и т. д.).

3.5 **набор данных** (data set): Информация, например физическая и/или химическая характеристика, сведения о токсичности и т. д., полученная из разнообразных источников и необходимая для характеристики биологического ответа на МИ.

3.6 **медицинское изделие прямого контакта** (direct contact): МИ (3.14) или компонент МИ, вступающий в физический контакт с организмом человека.

3.7 **медицинское изделие, присоединяемое извне** (externally communicating medical device): МИ (3.14) или компонент МИ, который частично или полностью находится вне организма, но имеет прямой или опосредованный контакт с его физиологическими жидкостями и/или тканями.

3.8 **конечный продукт** (final product): МИ (3.14) или компонент МИ, которые подверглись всем производственным процессам, применяемым для «выпускаемого на рынок» МИ, включая упаковку и, если применимо, стерилизацию.

3.9 **геометрические параметры, конфигурация изделия** (geometry, device configuration): Форма, размеры и относительное расположение компонентов МИ (3.14).

3.10 **имплантат** (implant): МИ (3.14), которое предназначено для введения в организм человека полностью или замены эпителиальной поверхности или поверхности глаза при хирургическом вмешательстве и которое должно оставаться на месте имплантации.

3.11 **медицинское изделие опосредованного контакта** (indirect contact): МИ (3.14) или компонент МИ, через которые проходят жидкость или газ до своего контакта с организмом человека (в этом случае МИ или компонент МИ сами не контактируют физически с организмом человека).

3.12 **материал** (material): Синтетический или природный полимер, металл или сплав, керамика или композит, включая нежизнеспособную биологическую ткань, применяемую в качестве МИ (3.14) или любой его части.

3.13 **характеристика материала** (material characterization): Обширный и общий процесс сбора существующих сведений о химическом составе, структуре и других свойствах материала, и, если применимо, получение новых данных, способствующих оценке этих свойств.

3.14 **медицинское изделие** (medical device): Любой инструмент, установка, приспособление, аппарат, устройство, имплантат, реагент *in vitro*, программное обеспечение, материал (3.12) или другое

---

* *Заменен на ISO 14971:2019. Однако для однозначного соблюдения требования настоящего стандарта, выраженного в датированной ссылке, рекомендуется использовать только указанное в этой ссылке издание.*

аналогичное или сопряженное изделие, предназначенное изготовителем для применения самостоятельно или в комбинации для следующих целей:

- диагностики, профилактики, наблюдения, лечения или облегчения болезни;
- диагностики, наблюдения, лечения, облегчения или компенсации травмы;
- исследования, замены, изменения или поддержки анатомии или физиологического процесса;
- поддержания жизнеспособности;
- контрацепции;
- дезинфекции МИ;
- предоставления информации путем оценки *in vitro* образцов, полученных из организма человека: при этом МИ не является фармакологическим, иммунологическим или метаболическим средством для своего основного применения в организме человека или на его поверхности, но может быть дополнено такими средствами для своей предназначенной функции. К МИ относят стоматологические изделия.

Примечание — Изделия, которые относят к МИ в отдельных случаях:

- дезинфицирующие средства;
- вспомогательные устройства для инвалидов и лиц с физическими недостатками;
- МИ, включающие ткани животного и/или человеческого происхождения;
- МИ для оплодотворения *in vitro* и методик вспомогательной репродукции.

[GHTF/SG1/N071:2012, статья 5.1 с изменением, уточняющим включение МИ для применения в стоматологии]

3.15 **наноматериал** (nanomaterial): Твердый или жидкий материал (3.12), полностью или частично состоящий из структурных элементов, размеры которых хотя бы по одному измерению находятся в нанодиапазоне.

[ISO/TR 10993-22:2017, статья 3.7, терминологическая статья изменена: исключены примечания]

3.16 **не контактирующее медицинское изделие** (non-contacting): МИ (3.14) или компонент МИ, не имеющий прямого и/или опосредованного контакта с тканями организма.

3.17 **информация о физических и химических параметрах** (physical and chemical information): Сведения о рецептуре и процессах производства, геометрических и физических свойствах МИ, а также характер контакта с организмом и клинического применения МИ, которые применяют для определения необходимости какого-либо дополнительного исследования биологических или физико-химических свойств МИ.

3.18 **анализ риска** (risk analysis): Систематическое использование имеющейся информации для выявления опасностей и определения риска.

[ISO 14971:2007, статья 2.17, терминологическая статья изменена: исключено примечание]

3.19 **оценка риска** (risk assessment): Полный процесс анализа риска (3.18) и оценивания риска (3.20).

[ISO 14971:2007, статья 2.18]

3.20 **оценивание риска** (risk evaluation): Процесс сравнения риска, который уже определен, с установленными критериями риска для определения допустимости риска.

[ISO 14971:2007, статья 2.21]

3.21 **менеджмент риска** (risk management): Систематическое применение политики, процедур и практических методов менеджмента для решения задач анализа, оценивания, управления и мониторинга риска.

[ISO 14971:2007, статья 2.22]

3.22 **токсичное медицинское изделие** (toxic): МИ, способное вызвать негативный биологический ответ.

3.23 **токсикологическая опасность;** опасность токсического действия (toxicological hazard): Потенциальное возникновение негативной биологической реакции на химическое вещество или материал (3.12), учитывая характер реакции и дозу, требуемую для ее получения.

3.24 **токсикологический риск;** риск токсического действия (toxicological risk): Вероятность возникновения определенной степени нежелательной реакции, происходящей в ответ на определенный уровень воздействия.

3.25 **токсикологический порог;** порог токсического действия (toxicological threshold): Предельное значение, такое как значение толерантной дозы (ТД), переносимого воздействия (ПВ), допустимого предела (ДП) или уровня порога токсической опасности (ПТО), ниже которого неблагоприятное действие для конечных точек не ожидается.

3.26 **медицинское изделие краткосрочного контакта** (transitory contact): МИ (3.14) или компонент МИ, имеющий продолжительность воздействия на ткани организма человека не более 1 мин.

4 Основные положения оценки биологического действия медицинских изделий

4.1 Для оценки биологического действия любого материала или МИ, предназначенного для применения в организме человека, следует применять системный подход в рамках процесса менеджмента риска в соответствии с ISO 14971:2007, приложение I и как приведено на рисунке 1 настоящего стандарта. Процесс менеджмента риска включает идентификацию биологических опасностей, расчет сопряженных биологических рисков и определение их приемлемости. Руководство по оценке биологического действия МИ в процессе менеджмента риска приведено в приложении В. Планирование, проведение и документирование оценки биологического действия МИ должен выполнять квалифицированный персонал.

В процессе менеджмента риска следует определить аспекты оценки биологического действия, требования к конкретным техническим компетенциям и специализации сотрудников, ответственных за оценку биологического действия.

Оценка биологического действия МИ должна включать документированное обоснованное решение по результатам оценки преимуществ/недостатков и значимости:

a) конфигурации МИ (например, размер, форма, свойства поверхности) и перечня материалов для изготовления МИ (качественное) и, при необходимости, пропорции и количество (массу) каждого материала в МИ (количественное);

b) физических и химических характеристик материалов, применяемых для изготовления МИ, и их химического состава;

Примечание — Если такая информация уже задокументирована в рамках менеджмента риска МИ, то допускается использовать ссылки на соответствующие документы.

c) данных о клиническом применении или воздействии на человека;

Примечание — Следует учитывать сведения о наличии одобрения надзорными органами применения МИ.

d) данных по токсикологии или биологической безопасности исследуемого МИ и его компонентов, продуктов деградации и метаболитов;

e) процедуры испытаний.

При оценке биологического действия МИ изучают доклинический и клинический опыт применения МИ и результаты фактических исследований. При этом, если установлена биологическая безопасность в конкретном применении и физической форме, эквивалентным применению и форме исследуемого МИ, то допускается не проводить исследования. Информация, рекомендуемая к применению для демонстрации эквивалентности МИ, приведена в приложении В. Допускается не проводить исследования при наличии достаточной информации для проведения оценивания риска материала и/или МИ (см. приложение С).

4.2 При выборе материалов для изготовления МИ должно быть учтено соответствие их характеристик, химических, токсикологических, физических, электрических, морфологических и механических свойств назначению МИ.

4.3 Для оценки биологического действия МИ рассматривают:

a) исходные материалы (т. е. все материалы прямого и опосредованного контакта);

b) технологические добавки, производственные примеси и остаточные вещества (см. ISO 10993-7);

c) материалы упаковки прямого или опосредованного контакта с МИ, которые могут перенести химические вещества на МИ и затем опосредованно на пациента или медицинский персонал;

d) выщелачиваемые вещества (см. ISO 10993-17 и ISO 10993-18);

e) продукты деградации (общие требования установлены в ISO 10993-9, см. ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15 для продуктов деградации из полимеров, керамики и металлов соответственно);

f) прочие компоненты и их взаимодействие в конечном продукте;

g) функционирование и характеристики конечного продукта;

h) физические характеристики конечного продукта, включая пористость, размер частиц, форму и морфологические свойства поверхности.

Перед проведением испытаний выполняют анализ информации о химических компонентах МИ и химических характеристиках материала, включая химические свойства (см. ISO 10993-18) (см. рисунок 1). На основе информации о химических характеристиках с соответствующими токсикологическими порогами принимают решение о необходимости проведения дальнейших исследований (см. приложение В, ISO 10993-17 и ISO 10993-18).

Для оценки биосовместимости МИ выполняют анализ информации о физических параметрах МИ.

Примечание — Для информации см. ISO/TR 10993-19.

Следует учитывать, что при оценке биологического действия МИ, содержащих, высвобождающих или состоящих из наноматериалов, могут возникнуть трудности из-за их потенциально уникальных свойств (см. ISO/TR 10993-22).

При анализе риска следует выполнить оценку местного и общего биологического действия МИ.

4.4 Оценку биологического действия начинают с классификации МИ (см. раздел 6). Для выбора надлежащих методов исследований МИ следует выполнить анализ доступной информации. Тщательность, с которой следует выполнить оценку биологического действия МИ, как правило, зависит от характера, степени, длительности и частоты контакта, а также известными рисками, связанными со свойствами МИ или материала. При наличии информации, достаточной для проведения оценки риска материала и/или МИ (см. приложение С), допускается не проводить исследования. Например, исследования биологического действия МИ не проводят, если характеристика материала (например, физическая и химическая) эквивалентна характеристике оцененному ранее МИ или материалу с установленной безопасностью (см. ISO 10993-18 и ISO/TR 10993-19).

При анализе информации следует учитывать химический состав материалов, условия воздействия, а также характер, степень, частоту и продолжительность воздействия МИ или его компонентов на организм.

4.5 Для каждого материала и МИ анализируют все виды биологической опасности. Это не означает, что исследования всех видов биологической опасности необходимы или выполнимы (см. разделы 5 и 6). Положительные результаты испытаний не являются гарантией биологической безопасности МИ. Следовательно, во время последующего клинического применения МИ следует проводить тщательное наблюдение за возможными неожиданными и неблагоприятными реакциями или событиями в организме человека.

Диапазон потенциальных биологических опасностей широк и может включать как кратковременные эффекты, такие как острая токсичность, раздражение кожи, глаз и слизистых оболочек, гемолиз и тромбообразование, так и долговременные или специфические эффекты, такие как субхроническое и хроническое токсическое действие, сенсибилизация, приводящая к аллергии, генотоксичность, канцерогенность (туморогенность), а также воздействие на репродуктивную функцию или развитие плода, включая тератогенность.

4.6 Если требуются исследования, то испытания проводят методами *in vitro* или *in vivo* (см. приложение А), основываясь на применении МИ по назначению.

Испытания следует проводить методами *in vitro*, которые стандартизованы и доступны, надежны и воспроизводимы по сравнению с методами *in vivo* (см. ISO 10993-2). Если для первоначальной оценки риска требуется проведение исследований методами *in vivo*, то до начала исследований следует выполнить надлежащий предварительный анализ информации, предоставить обоснование стратегии исследований и выбора методики испытаний. Результаты исследований, достаточные для независимого анализа, должны быть оценены компетентными специалистами и храниться в соответствии с установленными требованиями.

В отдельных случаях, например, для конкретных МИ или оценок биологических конечных точек, или при необходимости применения не стандартизованного метода испытания, следует предоставить дополнительные сведения для обоснования плана исследования и интерпретации результатов.

4.7 Оценку биологического действия МИ изготовитель проводит на протяжении всего срока эксплуатации МИ.

4.8 Оценку биологического действия многоразовых МИ проводит изготовитель с учетом максимального числа утвержденных циклов использования МИ.

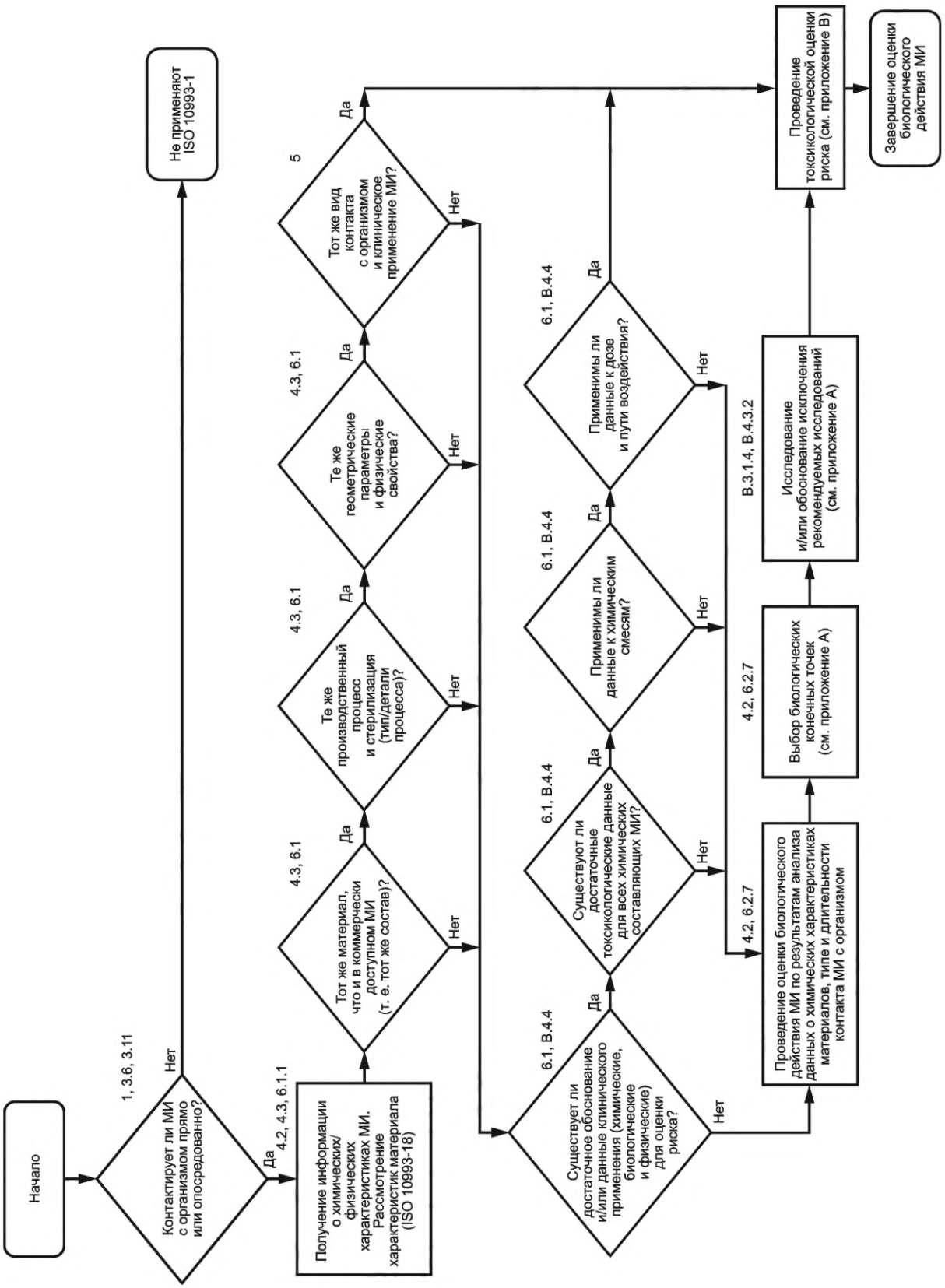


Рисунок 1 — Схема системного подхода к оценке биологического действия МИ в рамках процесса менеджмента риска

4.9 Повторную оценку биологического действия материалов или МИ проводят при изменениях:

a) источника поступления или любой характеристики материалов, используемых в производстве МИ;

b) состава, обработки, первичной упаковки или метода стерилизации МИ;

c) инструкций изготовителя, включая требования к хранению, например, срока годности, и/или транспортированию;

d) применения по назначению;

e) признаков того, что МИ во время применения может оказать нежелательное воздействие на человека.

4.10 При оценке биологического действия учитывают результаты доклинических и клинических исследований, данные о клиническом применении сходных МИ или материалах, а также другую значимую информацию (см. приложение В).

4.11 Не требуется выполнять оценку биологического действия серийно выпускаемых МИ, исследования которых проведены ранее в соответствии с предыдущей версией настоящего стандарта. При этом, следует подтвердить соответствие нового МИ требованиям настоящего стандарта путем предоставления обоснования отсутствия дальнейших испытаний. Если рекомендации по применению конечных точек для оценки биологического действия исследуемого МИ согласно приложению А отличаются от предыдущих опубликованных версий настоящего стандарта, то допускается использовать сведения о безопасности клинического применения данного МИ для обоснования отсутствия необходимости в дополнительных исследованиях. При наличии каких-либо изменений, указанных в 4.9, проводят оценку биологического действия МИ на соответствие требованиям настоящего стандарта.

5 Классификация медицинских изделий

5.1 Общие положения

МИ должны быть классифицированы на категории в зависимости от характера и продолжительности контакта с организмом человека, см. 5.2, 5.3. Классификация МИ облегчает выбор соответствующего набора данных (см. приложение А).

Оценку МИ, не относящегося к одной из установленных категорий, проводят в соответствии с общими требованиями, установленными в настоящем стандарте. Если МИ по характеру и продолжительности контакта с организмом человека относится к нескольким категориям, то проводят оценку биологического действия в соответствии с требованиями, установленными для каждой категории МИ.

Пример — МИ, которые включают как имплантируемый компонент, так и систему доставки, используемую только во время хирургической процедуры для размещения МИ, оценивают отдельно от системы доставки.

Пример — Для оценки биосовместимости компонентов изделий с газовыми магистралями опосредованного контакта применяют конкретные для этого изделия стандарты [см. ISO 18562 (все части)].

5.2 Классификация медицинских изделий по виду контакта с организмом человека

5.2.1 МИ, не контактирующие с организмом человека

Не контактирующими являются МИ или компоненты, не имеющие прямого или опосредованного контакта с организмом человека, для которых не установлены требования к биосовместимости. Примерами не контактирующих МИ являются диагностическое программное обеспечение, изделия *in vitro* и пробирки для сбора крови.

5.2.2 МИ, контактирующие с кожей и слизистыми оболочками

В данную категорию входят МИ, контактирующие:

a) с кожей:

- МИ, которые контактируют только с поверхностью неповрежденной кожи.

Пример — Электроды, внешние протезы, фиксирующие ленты, компрессионные повязки и мониторы различных типов.

Примечание — Некоторые МИ, применяемые как в стерильной, так и в нестерильной среде, включают компоненты, которые могут контактировать с незащищенными руками пользователя, такие как рабочие поверхности электронного оборудования (например, компьютерные клавиатуры, ручки или кнопки настройки, сенсорные экраны, карты памяти, флеш-накопители); гнезда для электронных мониторов или программных устройств, ко-

торые могут контактировать с неповрежденной кожей (например, электронные устройства, такие как мобильные телефоны, планшеты); или компоненты, которые могут контактировать с защищенными руками пользователя (например, рукоятки катетеров). Если выявлено, что эти компоненты изготовлены из материалов, применяемых для изготовления продукции массового потребления со сходным характером воздействия, то дальнейшая оценка биологического действия не требуется;

b) со слизистыми оболочками:

- МИ, которые контактируют с неповрежденными слизистыми оболочками.

Пример — Контактные линзы, мочевыводящие катетеры, внутривагинальные и внутрикишечные изделия (желудочные зонды, сигмоидоскопы, колоноскопы, гастроскопы), эндотрахеальные зонды, бронхоскопы, отдельные зубные протезы и МИ для ортодонтии;

c) с поврежденными или подверженными опасности повреждения поверхностями кожи и слизистыми оболочками:

- МИ, которые контактируют с поврежденными или подверженными опасности повреждения кожи и слизистыми оболочками.

Пример — Повязки или лечебные средства и окклюзионные повязки на язвы, ожоги, грануляционную ткань.

5.2.3 МИ, присоединяемые извне

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

a) с системой кровообращения, опосредованный контакт:

- МИ или компоненты, которые необязательно напрямую контактируют с кровообращением, но служат проводниками для доставки жидкостей в сосудистую систему.

Пример — Устройства для введения растворов, инфузионные магистрали, устройства для переливания и введения крови;

b) с мягкими тканями, костными тканями, дентином:

- МИ, контактирующие с мягкими тканями, костью или системой «канал-дентин».

Пример — Лапароскопы, артроскопы, системы дренирования, пломбировочные материалы и кожные скобки;

- МИ или компоненты, которые необязательно напрямую контактируют с тканью или костью, но служат проводниками для доставки жидкостей в мягкую или костную ткань.

Пример — Трубки, применяемые для орошения и компоненты МИ, имеющие контакт с жидкостью, которая также может контактировать с пациентом;

c) с циркулирующей кровью:

- МИ, контактирующие с циркулирующей кровью.

Пример — Внутрисосудистые катетеры, временные электроды кардиостимулятора, оксигенаторы и принадлежности к ним, диализаторы, трубки и принадлежности для диализа, гемо- и иммуносорбенты.

5.2.4 Имплантируемые МИ

К данной категории относят МИ, контактирующие:

a) с мягкими и костными тканями:

- МИ, в основном контактирующие с костной тканью.

Пример — Ортопедические шпильки, пластинки, искусственные связки, костные протезы, костные цементы, внутрикостные приспособления;

- МИ, в основном контактирующие с мягкими тканями и межтканевой жидкостью.

Пример — Кардиостимуляторы, МИ для введения лекарственных средств, нейромышечные датчики и стимуляторы, искусственные сухожилия, имплантаты грудной железы, протезы гортани (искусственная гортань), имплантаты надкостницы, клипсы для кровеносных сосудов и внутриматочные устройства, которые не достигают своей основной функции за счет химической активности;

b) с кровью:

- МИ, в основном контактирующие с циркулирующей кровью в сердечно-сосудистой системе.

Пример — Электроды кардиостимулятора, искусственные артерио- и венозные фистулы, сердечные клапаны, трансплантаты сосудов, внутренние катетеры для введения лекарств в кровеносное русло, стимуляторы желудочка сердца.

Примечание — Большинство тканей содержат циркулирующую кровь, тем не менее, в данную категорию не включают имплантируемые МИ на фоне временного кровотечения (например, при герниопластике).

5.3 Классификация медицинских изделий по продолжительности контакта

5.3.1 Категории МИ по продолжительности контакта

МИ подразделяют на категории в зависимости от продолжительности контакта на следующие категории:

a) категория A — МИ кратковременного контакта — общая продолжительность однократного, многократного или непрерывного воздействия которых составляет не более 24 ч;

b) категория B — МИ длительного контакта — общая продолжительность однократного, многократного или непрерывного воздействия которых превышает 24 ч, но не более 30 сут;

c) категория C — МИ долговременного контакта — общая продолжительность однократного, многократного или повторяющегося воздействия, которая превышает 30 сут.

5.3.2 МИ краткосрочного контакта

Некоторые МИ кратковременного контакта (категория A) имеют очень короткую продолжительность воздействия на организм человека (например, скальпели, инъекционные иглы, капиллярные трубки, применяемые не более 1 мин). Проведение исследований на биосовместимость данных МИ не требуется. Следует учитывать, что может потребоваться проведение исследований на биосовместимость МИ, изготовленных с применением покрытия или смазки, которые могут остаться в контакте с тканями организма после удаления МИ. При этом следует учитывать общую продолжительность применения МИ.

5.3.3 МИ нескольких категорий по продолжительности контакта

Если по длительности воздействия материал или МИ могут быть отнесены более чем к одной категории, то исследования и/или оценку проводят с более жесткими требованиями. При ожидаемых или предназначенных множественных воздействий МИ решение об отнесении МИ к определенной категории должно учитывать потенциальный кумулятивный эффект за все время воздействия. Если МИ изменяет свои свойства во время контакта с организмом человека, например, полимеризуется и/или биодеградирует *in situ*, следует провести отдельные исследования для каждого состояния МИ. Например, для рассасывающегося клея, предназначенного для полимеризации *in situ*, в исследования включают различные состояния МИ, в т. ч. исходные компоненты, продукты промежуточной реакции, полностью полимеризованный материал и продукты деградации.

6 Процесс оценки биологического действия

6.1 Информация о физических и химических характеристиках медицинского изделия для анализа биологического риска

На рисунке 1 приведены этапы процесса анализа физических и/или химических характеристик, связанные с конечными точками оценки биологического действия МИ.

Сбор информации о физических и химических характеристиках МИ или компонента является первым этапом процесса оценки биологического действия МИ и сопряженным процессом характеристики материала. Данная информация должна быть достаточной для ответов на первые два ряда вопросов в схеме, приведенной на рисунке 1. Объем исследований, требуемых для оценки биологического действия МИ физических и/или химических свойств, зависит от наличия и объема сведений о составе материала, существующих данных о доклинической и клинической безопасности и токсикологии. Следует учитывать характер и длительность контакта организма человека с МИ. Как минимум, информация о МИ должна содержать сведения о его химическом составе, возможных остаточных вспомогательных веществах или добавках, используемых при его изготовлении. Следует учитывать, что могут потребоваться сведения о физических свойствах имплантируемых МИ или МИ, контактирующих с кровью. Определение характеристик материалов выполняют в соответствии с ISO 10993-18, наноматериалов — по ISO/TR 10993-22.

Если комбинация всех материалов, химических веществ и процессов имеет доказанную безопасность при предполагаемом клиническом применении, а физические свойства не изменились, то до-

пускается не проводить оценку химических и физических характеристик МИ и дополнительный сбор данных (например, химический анализ экстрактов или испытания биологического действия МИ). В этом случае обоснование должно быть задокументировано.

В МИ следует установить наличие и определить количество новых материалов и химических веществ в МИ.

Для веществ, экстрагируемых или выщелачиваемых из МИ, для которых существуют достаточные токсикологические данные, применимые к предполагаемому воздействию (количество, путь и частота), необходимость дальнейших исследований отсутствует. Для МИ с известными выщелачиваемыми химическими смесями необходимо рассмотреть потенциальное взаимодействие между выщелачиваемыми веществами.

Если в условиях производства, стерилизации, транспортирования, хранения и использования МИ происходит его деградация, то наличие и природу продуктов деградации определяют в соответствии с ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15, по применимости.

Для материалов и/или МИ, которые могут выделять частицы износа, потенциальное высвобождение наночастиц должно быть рассмотрено в соответствии с ISO/TR 10993-22.

6.2 GAP-анализ и выбор биологических конечных точек для оценки биологического действия медицинских изделий

Выполняют анализ имеющихся сведений и сравнивают их с набором данных, необходимым для оценки биологического действия МИ (см. раздел 4, приложения А и С). Выявляют дополнительные доступные сведения или определяют необходимость проведения исследований для завершения формирования наборов данных, обязательных для проведения оценки риска.

Анализируют пробел в данных и определяют его значимость как для конечной точки биологического действия МИ (приложение А), так и для оценки биологического риска в целом. Определяют варианты наборов данных, в которых будет учтен пробел в информации.

Например, фармакопейное испытание пластиковых материалов, как правило, проводят на исходных материалах (сырье), в то время как в стандартах серии ISO 10993 установлены требования к исследованиям готовых МИ. Следовательно, результаты фармакопейных испытаний недостаточны для оценки готового МИ без надлежащего обоснования.

Анализ риска идентифицированных химических веществ может привести к выводу, что необходимы дополнительные сведения о характеристиках материала. Допускается использовать результаты исследований экстрактов из МИ для оценки степени клинического действия химических составляющих МИ (см. ISO 10993-18). Допустимый уровень выщелачиваемых веществ устанавливают путем сравнения количества каждого соединения, экстрагированного из МИ, с его токсикологическим порогом в соответствии с ISO 10993-17.

Примечание — Например, если при использовании МИ при выщелачивании всего количества определенного химического вещества допустимый уровень токсикологического порога не адекватен, то проводят соответствующее исследование экстрактов.

Охрана здоровья человека является основной целью настоящего стандарта; другой целью является обеспечение надлежащего обращения с животными и сведение к минимуму числа применяемых лабораторных животных и воздействия на них. При проведении испытаний методами *in vivo* применяют ISO 10993-2. Дополнительные испытания методами *in vivo* не проводят, если:

1) доступны результаты соответствующих ранее проведенных испытаний; или

2) существующие доклинические и клинические данные, включая историю безопасного применения МИ, соответствуют требованиям оценки биологического действия настолько, что дальнейшие испытания на животных неэтичны. При оценке значимости результатов предшествующего применения материала для оценки биологического действия следует учитывать уровень их достоверности. Для определения химической эквивалентности применяют ISO 10993-18:2005, приложение С.

6.3 Испытания биологического действия медицинских изделий

6.3.1 Общие положения

При оценке биологического действия МИ в рамках процесса менеджмента риска руководствуются следующими положениями:

а) исследованиям подвергают готовое МИ или репрезентативные образцы готового МИ или материалов, обработанных так же, как и готовое МИ (включая стерилизацию при необходимости);

b) при выборе методов исследований/испытаний учитывают:

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

2) химические и физические характеристики готового МИ;

3) токсические свойства химических веществ в составе готового МИ;

4) возможность исключения некоторых исследований биологического действия МИ (например, предназначенных для оценки системного действия), если доказано отсутствие выщелачиваемых веществ (в соответствии с ISO 10993-18) или если их уровень токсичности известен и допустим, что позволяет их безопасное применение по результатам оценки биологического действия в соответствии с ISO 10993-17 и оценки риска в соответствии с ISO 14971;

5) соотношение площади поверхности и размеров МИ к массе тела реципиента (например, миниатюризация изделия для имплантационных испытаний на животных моделях);

6) информационные данные, основанные на научной литературе, опыте и доклинических исследованиях;

7) чувствительность и конкретность рассматриваемого исследования в связи с влиянием соответствующего набора данных на результаты оценки биологического действия;

8) ISO 10993-2:2006, 4.4, в котором установлены требования к минимизации любой боли, страданий, стресса или долговременного ущерба, причиняемых используемым животным;

c) при получении экстрактов из МИ применяемые растворители и условия экстракции выбирают в соответствии с характером и назначением конечного продукта, а также с предсказуемостью метода исследования (например, цель исследования, обоснование, чувствительность, специфичность и т. д.) (см. ISO 10993-12). По возможности выбранные условия экстракции должны как минимум учитывать преувеличение условий использования;

d) при необходимости используют положительный и отрицательный контроли.

Методы исследований, применяемые при оценке биологического действия МИ, должны быть чувствительными, точными и достоверными. Все исследования биологического действия МИ следует проводить в соответствии с надлежащими лабораторными практиками.

Примечание — См. ISO/IEC 17025 или соответствующий стандарт.

Результаты исследований должны быть воспроизводимыми (внутрилабораторно), а также повторяемыми (межлабораторно) и робастными.

6.3.2 Исследования для оценки биологического действия

Исследования, представленные в 6.3.2.1—6.3.2.15, рассматривают и проводят в случае необходимости получения полного набора данных, требуемых для оценки биологического действия конкретного МИ. Если ранее полученные результаты достаточны, то дополнительные испытания не проводят (см. приложения A и C).

Из-за разнообразия МИ следует, что не все исследования для всех конечных точек, определенных в категории, являются необходимыми или применимыми (см. ISO 14971) для конкретного МИ. При выборе вида исследования необходимо рассматривать каждое МИ в отдельности. При исследовании наноматериалов могут возникнуть особые трудности (например, интерференция проб) при применении методов, как правило, используемых для оценки МИ и при интерпретации результатов испытания (см. ISO/TR 10993-22).

Могут потребоваться дополнительные конечные точки, не приведенные в таблице (например, репродуктивная токсичность, отдаленная токсичность, деградация и токсикокинетика).

6.3.2.1 Цитотоксичность

При исследовании цитотоксичности с использованием методов клеточных культур определяют гибель клеток (например, лизис клеток), замедление роста клеток, образование колоний, а также другие виды воздействия на клетки, обусловленные МИ, материалами и/или экстрактами из них. Методы исследования цитотоксичности установлены в ISO 10993-5.

6.3.2.2 Сенсибилизирующее действие

Исследования сенсибилизации (например, гиперчувствительность замедленного типа) допускается проводить на соответствующей модели для оценки потенциала сенсибилизирующего действия МИ, материалов и/или экстрактов из них при непосредственном контакте. Методы исследования сенсибилизирующего действия установлены в ISO 10993-10.

Данные исследования обязательны, так как повторяющееся воздействие или воздействие потенциально выщелачиваемых веществ в небольших количествах может привести к сенсибилизации и вызвать аллергическую реакцию.

6.3.2.3 Раздражающее действие (включая внутрикожную реакцию)

При проведении исследования оценивают раздражающую способность МИ, материалов и/или экстрактов из них, используя для имплантации определенные участки тела (кожа, глаза или слизистая оболочка) подходящей модели. Проводимые исследования должны учитывать путь (кожа, глаза, слизистая оболочка) и продолжительность воздействия. Методы исследования раздражающего действия установлены в ISO 10993-10.

При исследовании внутрикожной реактивности оценивают местную реакцию ткани на экстракты из МИ. Данный метод используют в том случае, если определение раздражающего действия на коже или слизистой оболочке не применимо (например, при исследовании имплантатов или МИ, контактирующих с кровью). Данные исследования также проводят, если экстрагируемое вещество является гидрофобным (см. ISO 10993-10).

6.3.2.4 Гемосовместимость

При проведении исследования оценивают, используя соответствующую модель или систему, воздействие МИ или материалов на кровь или ее компоненты при контакте.

При исследовании гемолиза определяют степень лизиса эритроцитов и высвобождение гемоглобина под воздействием МИ, материалов и/или экстрактов из них методами *in vitro*.

Другие конкретные методы исследования на гемосовместимость могут быть разработаны с моделированием геометрических параметров МИ или материала, условий контакта и динамики кровотока при клиническом применении для определения взаимодействия крови/материала/изделия.

Исследования гемосовместимости проводят по ISO 10993-4.

6.3.2.5 Пирогенность, опосредованная материалом

Исследования пирогенности предназначены для обнаружения пирогенных реакций, опосредованных экстрактом МИ или материалом. При проведении отдельных испытаний невозможно отличить пирогенные реакции, опосредованные материалом, от реакций, вызванных контаминацией эндотоксина (см. ISO 10993-11:2017, приложение G). Пирогенность, опосредованная материалом, встречается редко. Как правило, пирогенность выявляют в МИ, содержащих материалы биологического происхождения.

6.3.2.6 Острая токсичность

Исследования острой общей токсичности проводят, если при контакте возможна абсорбция токсичных выщелачиваемых веществ и продуктов деградации. Исследования проводят с целью оценки потенциального вредного эффекта на животные модели при однократном или многократном воздействии на них МИ, материалов и/или экстрактов из них в течение менее 24 ч. Исследования проводят в соответствии с ISO 10993-11.

При необходимости, исследования острого общетоксического действия могут быть объединены с программой исследования подострой и субхронической токсичности и местного действия после имплантации. Если оценка общей токсичности указана в таблице А.1, то в исследование биологического действия МИ или оценку риска включают оценку потенциала биологических ответов в тканях всего организма (например, согласно ISO 10993-11:2017, приложение Е), в том числе системы органов, соответствующие клиническому применению МИ.

6.3.2.7 Подострая и субхроническая токсичность

При проведении исследования определяют эффект однократного или многократного воздействия МИ, материалами и/или экстрактами из них в течение не менее 24 ч, но не более 10 % жизненного цикла лабораторного животного (например, до 13 недель у крыс).

Допускается не проводить исследования материалов, данные о хронической токсичности которых достаточны для оценки подострой и субхронической токсичности. В протоколе оценки биологического действия МИ указывают причину, из-за которой исследования не проводили. Методы исследования выбирают в соответствии с путем и продолжительностью контакта.

Исследования подострой и субхронической токсичности проводят в соответствии с ISO 10993-11.

При необходимости, программа исследования подострой и субхронической токсичности может быть расширена путем включения исследования местного действия после имплантации для оценки подострых и субхронических общих и местных эффектов.

6.3.2.8 Хроническая токсичность

При проведении исследования определяют эффект однократного или многократного воздействия МИ, материалов и/или экстрактов из них в течение значительного периода времени жизни для данного

вида лабораторного животного (например, 6 мес у крыс). Методы исследований должны соответствовать способу введения МИ, продолжительности контакта или воздействия. Исследования проводят в соответствии с ISO 10993-11.

Программа исследования хронической токсичности может быть расширена путем включения исследования местного действия после имплантации для оценки хронических общих и местных эффектов.

6.3.2.9 Местное действие после имплантации

Испытания методами имплантации могут быть использованы для оценки местного патологического воздействия на живую ткань (на макроскопическом и микроскопическом уровнях) при изучении образца материала или конечного продукта, имплантируемого хирургическим путем или помещаемого в место имплантации или определенную ткань в соответствии с предполагаемым применением (например, исследование стоматологических материалов). Выбранные методы исследований должны соответствовать пути введения МИ и продолжительности контакта. Исследования проводят в соответствии с ISO 10993-6.

Программа исследования местного действия после имплантации может быть расширена путем включения исследований местного и общетоксического действия для удовлетворения требований исследований острой, подострой, субхронической и хронической токсичности (см. ISO 10993-6). По применимости и возможности может быть включена оценка аспектов гемосовместимости (см. ISO 10993-4).

При планировании исследований на животных моделях следует использовать ряд конечных точек, включая как физический, так и биологический риск (т. е. токсикологическую опасность и/или токсикологический риск). Например, конечные точки хронической/субхронической/подострой и острой токсичности могут быть включены в одно исследование. Допускается планировать исследования так, чтобы материал клинически значимым количеством имплантировать в соответствующий орган или ткань для оценки местного действия, а для получения преувеличенного ожидаемого клинического воздействия/дозы имплантировать материал в отдаленный участок тела для демонстрации планируемой степени преувеличения.

6.3.2.10 Генотоксичность

Исследования генотоксичности используют для оценки потенциала генных мутаций, изменений структуры и числа хромосом, других токсических воздействий на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или гены, оказываемых МИ, материалами и/или экстрактами из них. Как правило, используют комплекс методов. Исследование проводят в соответствии с ISO 10993-3.

Примечание — Дополнительная информация приведена в ISO/TR 10993-33.

Если в любом из используемых методов *in vitro* получен положительный результат, то в последующие исследования включают определение химического состава примесей, экстрагируемых или выщелачиваемых химических веществ или дополнительное исследование генотоксичности. Приемлемость генотоксического риска должна быть основана на результатах оценки риска, включая, например, информацию о воздействии на пациента, весомости доказательства (WOE) и способу действия (MOA) при наличии таковой.

6.3.2.11 Канцерогенность

В ISO 10993-3 установлены требования к оценке канцерогенного потенциала МИ, материалов и/или экстрактов из них в течение большей части жизненного цикла животного. В исследование канцерогенности при оценке риска включают определение химического состава примесей, экстрагируемых или выщелачиваемых химических веществ, а также информацию о их воздействии на пациента, весомости доказательства (WOE) и способу действия (MOA) при наличии таковой. Сведения о канцерогенности материала должны соответствовать виду и продолжительности воздействия и могут быть получены из научной литературы. При отсутствии значимого риска исследования канцерогенности МИ, как правило, не проводят. Если установлена необходимость проведения исследования канцерогенности готового МИ, то исследование проводят с заданной продолжительностью жизненного цикла или трансгенными моделями. Программу исследования хронической токсичности и онкогенности разрабатывают в рамках одного эксперимента, как установлено в Руководстве OECD 453.

6.3.2.12 Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и развитие эмбриона

При проведении исследования репродуктивной и эмбриональной токсичности (см. ISO 10993-3) оценивают потенциальное воздействие МИ, материалов и/или экстрактов из них на репродуктивную функцию, развитие эмбриона (тератогенность), на пренатальное (внутриутробное) и раннее постнатальное развитие. В исследование при оценке риска включают определение химического состава при-

месей, экстрагируемых или выщелачиваемых химических веществ, а также анализ информации о воздействии МИ на пациента, весомости доказательства (WOE) и способу действия (MOA) при наличии таковой. Исследования и анализ токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие эмбриона проводят только в тех случаях, если МИ может потенциально повлиять на репродуктивную функцию. Также, обязательному исследованию подлежат МИ или их материалы, используемые во время беременности.

Исследованию токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие эмбриона подлежат новые материалы, материалы с известной репродуктивной или эмбриональной токсичностью, МИ для целевого населения (например, беременных женщин) и/или МИ с потенциалом для местного присутствия материалов МИ в репродуктивных органах.

6.3.2.13 Деградация

Анализируют информацию о деградации любых МИ, их компонентов или материалов, остающихся в тканях и имеющих потенциальное свойство к деградации в организме человека.

Исследования деградации МИ проводят, если:

a) МИ разработано как рассасывающийся продукт; или

b) по результатам анализа информации о составе готового МИ выявлено, что при контакте из данного МИ в организм человека могут выделяться токсичные продукты деградации.

Описание параметров, влияющих на скорость и степень деградации, должны быть задокументированы.

Механизмы деградации должны быть описаны. Механизмы деградации моделируют методами *in vitro* и определяют скорость деградации и выделяемые потенциально токсичные химические вещества для оценки их воздействия. Для оценки деградации материала допускается проводить исследования методами *in vivo*.

Допускается не проводить исследования биодеградации методами *in vivo*, если сравнение результатов исследования рассасывающегося МИ, полученных методами *in vitro*/*in vivo,* выполнено ранее, а при исследовании деградации методами *in vitro* выявлено, что вероятные продукты деградации существуют в предсказуемых количествах и выделяются со скоростью, сходной со скоростью выделения продуктов деградации из МИ, безопасность клинического применения которого установлена. Допускается не проводить исследования МИ, если физические характеристики мелкодисперсных продуктов деградации, т. е. форма и распределение частиц по размерам, сходны с продуктами деградации МИ, безопасность клинического применения которого установлена, или достаточно данных о продуктах деградации исследуемого МИ в предполагаемом применении для оценки их биологического действия.

Исследования деградации МИ проводят по ISO 10993-9.

Исследования деградации методами *in vitro* конкретных материалов — полимеров, керамики и металлов — установлены в ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15, соответственно.

Если мелкодисперсные продукты деградации МИ являются наноматериалами, то проведение исследования планируют с учетом ISO/TR 10993-22.

6.3.2.14 Токсикокинетика

Целью исследований токсикокинетики является оценка абсорбции, распределения, метаболизма и выделения (ADME) химического вещества.

Решение о необходимости проведения токсикокинетических исследований методами *in vivo* для определения процессов абсорбции, распределения, метаболизма и выделения выщелачиваемых веществ и продуктов деградации МИ, материалов и/или их экстрактов (см. 6.3.2.13 и ISO 10993-16) принимают на основании результатов исследований деградации, полученных методами *in vitro*.

При принятии решения о необходимости проведения исследования токсикокинетики в рамках оценки биологического действия МИ, следует учитывать информацию о конечном продукте и его химическом составе, включая возможные и ожидаемые продукты деградации и выщелачивания, с учетом назначения изделия (см. 6.3.2.13).

До проведения исследования токсикокинетики рекомендуется исследовать возможные процессы деградации в экспериментах методами *in vitro* (например, на тканях, гомогенатах или клетках) не только по причинам бережного отношения к животным в соответствии с ISO 10993-2, но и для определения наиболее вероятных, а не возможных продуктов деградации.

Исследования токсикокинетики проводят, если:

a) МИ разработано как рассасывающийся продукт; или

b) МИ является имплантатом долговременного контакта, и деградация или значительная коррозия известны или вероятны, и/или происходит миграция выщелачиваемых веществ из МИ; или

c) вероятно или известно, что из МИ в организм человека при клиническом применении могут выделяться потенциально токсичные или реактивные продукты деградации и выщелачивания в значительных количествах; или

d) вероятно или известно, что из МИ в организм человека при клиническом применении могут выделяться нанообъекты в значительном количестве; или

e) МИ представляет собой комбинированный продукт с лекарственным средством.

Не требуется проводить исследование токсикокинетики, если на основании существенного предыдущего опыта достигнутая или ожидаемая скорость выделения продуктов деградации и выщелачивания из конкретного МИ или материала соответствует безопасному уровню его клинического применения, или, если уже существуют токсикологические или токсикокинетические данные, применимые к продуктам деградации и выщелачивания.

Высвобождение продуктов выщелачивания и деградации из металлов, сплавов и керамики, как правило, незначительно, чтобы обосновать токсикокинетические исследования, за исключением случаев, когда материал предназначен для деградации.

Исследование токсикокинетики продуктов деградации и экстракции/выщелачивания проводят в соответствии с ISO 10993-16.

Рекомендации по исследованию токсикокинетики наноматериалов — в ISO/TR 10993-22.

6.3.2.15 Иммунотоксичность

В приложении A, ISO/TS 10993-20 приведены сведения об исследованиях в области иммунотоксикологии с указанием потенциальной иммунотоксичности МИ. Исследования иммунотоксичности проводят исходя из химических свойств материалов, из которых изготавливают МИ, а также данных об иммунотоксическом действии, или если иммуногенный потенциал любого из химических веществ, входящих в состав МИ, неизвестен. Исследование иммунотоксичности проводят в соответствии с ISO/TS 10993-20.

Рекомендации по исследованию иммунотоксичности наноматериалов — в ISO/TR 10993-22.

7 Интерпретация данных оценки биологического действия медицинских изделий и общая оценка биологического риска

Эксперты с необходимыми знаниями и опытом должны определить и отразить документально:

a) стратегию и содержание программы оценки биологического действия МИ;

b) критерии для определения применения материала МИ для его клинического использования в соответствии с планом управления риском;

c) адекватность характеристики материала;

d) обоснование выбора исследований или отказа от них;

e) интерпретацию существующих данных и результаты исследования;

f) необходимость в каких-либо дополнительных данных для завершения оценки биологического действия МИ;

g) общее заключение о биологической безопасности МИ.

В приложении A приведены основные конечные точки, которые следует учитывать для каждого типа контакта и категории продолжительности при оценке биологического действия МИ.

Приложение А
(справочное)

Конечные точки, применяемые для оценки биологического риска

А.1 Общие положения

Ниже, в таблице А.1, приведена структура для разработки программы оценки биосовместимости, при этом следует учитывать, что она не является обязательным перечнем для исследования МИ. Если в таблице А.1 указано, что конечная точка является значимой для оценки, то существующие наборы данных, относящиеся к этой конечной точке, должны быть оценены для определения необходимости дополнительных наборов исследований. Для конкретных МИ могут потребоваться разные наборы исследований, содержащие большее или меньшее число исследований, чем указано в таблице А.1.

В таблице А.1 «X» обозначает наличие обязательных предварительных сведений, необходимых для оценки риска; «E» обозначает конечные точки, применяемые для оценки биологического риска (путем использования существующих данных, дополнительных исследований для конкретной конечной точки, либо обоснованием того, почему оценка конечной точки не требуется).

Любой вариант выбранных конечных точек должен быть обоснован при оценке биологического риска. Если существуют стандарты на конкретные МИ, включающие специфичные рекомендации относительно биосовместимости, то их следует учесть.

Таблица А.1 — Конечные точки для оценки биологического риска

Категория МИ			Конечные точки оценки биологического действия														
Характер контакта с организмом человека		Продолжительность контакта	Физические и/или химические сведения	Цитотоксичность	[1)]	Раздражение или внутрикожная реакция	Пирогенность, опосредованная материалом[a]	Острая токсичность[b]	Подострая токсичность[b]	Субхроническая токсичность[b]	Хроническая токсичность[b]	Имплантационные эффекты[b,c]	Гемосовместимость	Генотоксичность[d]	Канцерогенность[d]	Репродуктивная токсичность/токсическое воздействие на развитие[d,e]	Деградация[f]
Группа МИ	Вид контакта	A — кратковременный (≤ 24 ч), B — длительный (> 24 ч до 30 сут), C — долгосрочный (> 30 сут)															
МИ поверхностного контакта	Неповрежденная кожа	A	X[g]	E[h]	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		B	X	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		C	X	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Слизистые оболочки	A	X	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		B	X	E	E	E		E	E	—	—	E	—	—	—	—	—
		C	X	E	E	E	—	E	E	E	E	E	—	E	—	—	—
	Поврежденные или подверженные опасности повреждения поверхности	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	E	—	—	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	E	E	—	—
МИ, присоединяемые извне	Кровоток, опосредованно	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	—	E	—	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	—	E	—	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	—
	Мягкие ткани/кость/дентин[i]	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	E	—	E	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	E	E	—	—
	Циркулирующая кровь	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	—	E	E[j]	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	E	E	E	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	—

[1)] *Сенсибилизирующее действие.*

Продолжение таблицы А.1

Категория МИ			Конечные точки оценки биологического действия														
Характер контакта с организмом человека		Продолжительность контакта	Физические и/или химические сведения	Цитотоксичность	1)	Раздражение или внутрикожная реакция	Пирогенность, опосредованная материалом[a]	Острая токсичность[b]	Подострая токсичность[b]	Субхроническая токсичность[b]	Хроническая токсичность[b]	Имплантационные эффекты[b,c]	Гемосовместимость	Генотоксичность[d]	Канцерогенность[d]	Репродуктивная токсичность/токсическое воздействие на развитие[d,e]	Деградация[f]
Группа МИ	Вид контакта	A — кратковременный (≤ 24 ч), B — длительный (> 24 ч до 30 сут), C — долгосрочный (> 30 сут)															
Имплантируемое МИ	Мягкие ткани/костная ткань[i]	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	E	—	E	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	E	E	—	—
	Кровь	A	X	E	E	E	E	E	—	—	—	E	E	E	—	—	—
		B	X	E	E	E	E	E	E	—	—	E	E	E	—	—	—
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	—	—

[a] См. ISO 10993-11:2017, приложение F.

[b] Информация, полученная из обширных оценок имплантации, включающих острую токсичность, подострую токсичность, субхроническую токсичность и/или хроническую токсичность, может быть применима если было включено и оценено достаточное число животных и временных точек. Проведение отдельных исследований для острой, подострой, субхронической и хронической токсичности не всегда является обязательным.

[c] Необходимо рассмотреть соответствующие места имплантации. Например, МИ, вступающие в контакт с неповрежденными слизистыми оболочками, следует в идеале изучать/рассматривать в контакте с неповрежденными слизистыми оболочками.

[d] Если МИ может содержать вещества, о которых известно, что они канцерогенны, мутагенны и/или токсичны по отношению к репродуктивной функции, то это следует учесть при оценке риска.

[e] Репродуктивная и отдаленная токсичность должны быть рассмотрены для новых материалов, материалов с известной репродуктивной или отдаленной токсичностью, МИ для целевой группы населения (например, беременные женщины) и/или МИ, предназначенных для локального контакта с репродуктивными органами.

[f] Информация по деградации должна предоставляться для любых МИ, компонентов МИ или материалов, остающихся в организме пациента, которые имеют потенциал к деградации.

[g»] «X» обозначает обязательное наличие предварительной информации, необходимой для оценки риска.

1) *Сенсибилизирующее действие.*

Окончание таблицы А.1

[h] «E» обозначает конечные точки, применяемые для оценки биологического риска (путем использования существующих данных, дополнительных исследований для конкретной конечной точки или обоснования, почему оценка конечной точки не требует дополнительного набора данных). Если МИ из новых материалов, не применявшихся ранее в МИ и без существующих токсикологических данных в научной литературе, кроме отмеченных «E» в данной таблице, необходимо рассмотреть дополнительные конечные точки. Для отдельных МИ возможно включение большего или меньшего числа конечных точек, чем указано.

[i] К ткани относится межтканевая жидкость и подкожная жировая клетчатка. Для МИ с газовыми магистралями или компонентов только при опосредованном контакте с организмом человека, следует руководствоваться стандартами на конкретное изделие для получения информации по биосовместимости, относящейся к этим МИ.

[j] Для всех МИ, используемых в экстракорпоральных контурах.

А.2 Обоснование для конечных точек в таблице А.1

Следующие конечные точки не были включены в ISO 10993-1 [четвертое издание (2009)]. Обоснование для включения каждой конечной точки после данного пересмотра приведено ниже:

- физические и/или химические сведения (все категории МИ, со всеми видами контакта и любой длительностью контакта).

Данные сведения используют для всех типов МИ с целью определения необходимости дальнейших исследований биологического действия;

- раздражение или внутрикожная реактивность (МИ, присоединяемые извне, опосредованно контактирующие с кровотоком и долговременного контакта).

Компоненты с постоянным опосредованным контактом с кровью (например, инфузионные системы) могут внести раздражители в кровоток, что должно быть рассмотрено в рамках оценки биологического риска;

- пирогенность, опосредованная материалом и острая общая токсичность (МИ, контактирующие с поврежденной или подверженной опасности поверхностью и всеми сроками длительности контакта).

Экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в системную циркуляцию через поврежденные или подверженные опасности поверхности и, следовательно, необходимо рассмотреть как пирогенность, опосредованную материалом, так и острую общую токсичность;

- пирогенность, опосредованная материалом (МИ, присоединяемые извне, и имплантируемые МИ всех видов и сроков длительности контакта).

Экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в системную циркуляцию, лимфатическую систему и/или спинномозговую жидкость, следовательно, необходимо рассмотреть пирогенность, опосредованную материалом;

- острая общая токсичность (МИ поверхностного контакта, длительно или постоянно контактирующие со слизистыми оболочками и МИ, присоединяемые извне, кратковременно контактирующие с мягкой тканью/костной тканью/дентином, а также имплантируемые МИ, кратковременно контактирующие с мягкой/костной тканью).

Экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить через слизистые оболочки в системную циркуляцию, лимфатическую систему и/или спинномозговую жидкость, следовательно, необходимо рассмотреть острую общую токсичность;

- подострая токсичность (все виды МИ длительного и долговременного контакта).

С МИ/компонентами, используемыми более 24 ч, экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в системную циркуляцию, лимфатическую систему и/или спинномозговую жидкость, следовательно, необходимо рассмотреть подострую токсичность;

- субхроническая и хроническая токсичность (все виды МИ долговременного контакта).

С МИ/компонентами, используемыми не менее 30 дней, экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в системную циркуляцию, лимфатическую систему и/или спинномозговую жидкость, следовательно, необходимо рассмотреть субхроническую и/или хроническую токсичность;

- местное действие после имплантации (МИ поверхностного контакта, длительно или постоянно контактирующие со слизистыми оболочками и МИ поверхностного контакта, длительно или долговременно контактирующие с поврежденной или подверженной опасности повреждения поверхностью).

Для МИ/компонентов с таким видом контакта необходимо учитывать местное и общее действие имплантации. Для МИ/компонентов, повторное использование которых может поменять категорию длительности с кратковременной на длительную или постоянную, информация о накоплении химических веществ в ткани может быть использована для обоснования необходимости исследования методами имплантации;

- местное действие после имплантации (МИ, присоединяемые извне, опосредованно контактирующие с кровотоком и долговременного действия).

Компоненты с постоянным опосредованным контактом с кровью (например, инфузионные системы) могут внести экстрагируемые/выщелачиваемые вещества в кровоток, что может повлиять на воспалительную реакцию, вызванную воздействием прямо контактирующих компонентов МИ (если применимо). Если существуют научные данные по общей токсичности всех экстрагируемых/выщелачиваемых веществ и отсутствует прямой контакт компонента МИ с организмом человека, то возможно, что имплантационные исследования не требуются;

- генотоксичность (МИ, присоединяемые извне, кратковременно контактирующие с циркулирующей кровью).

С МИ/компонентами, используемыми в экстракорпоральных контурах, экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступать в кровоток и оставаться после удаления МИ, следовательно, генотоксичность должна быть рассмотрена;

- генотоксичность (имплантируемые МИ, кратковременно контактирующие с кровью).

Экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в кровоток и оставаться после удаления МИ, следовательно, генотоксичность должна быть рассмотрена;

- канцерогенность (МИ поверхностного контакта, постоянно контактирующие с поврежденной или подверженной опасности повреждения поверхностью, а также все МИ, присоединяемые извне и имплантируемые МИ постоянного контакта).

Экстрагируемые/выщелачиваемые вещества могут поступить в системную циркуляцию, лимфатическую систему и/или спинномозговую жидкость, следовательно, канцерогенность должна быть рассмотрена в рамках оценки биологического риска.

Приложение В
(справочное)

Руководство по оценке биологического действия медицинских изделий в процессе менеджмента риска

В.1 Исходная информация

В.1.1 Общие положения

В настоящем приложении приведено руководство по проведению оценки биологического действия МИ согласно требованиям настоящего стандарта. Настоящий стандарт устанавливает общие положения для оценки биологического действия МИ, более подробное руководство может помочь при практическом применении настоящего стандарта. Данное приложение разработано с целью предоставления такого руководства пользователям, Данное руководство применяют для понимания требований настоящего стандарта и иллюстрации существующих отдельных разнообразных методов и подходов, отвечающих соответствующим требованиям.

Оценка биологического действия МИ является деятельностью по проверке правильности планирования в рамках более широких процессов менеджмента риска. Следовательно, данное приложение включает руководство по применению настоящего стандарта в рамках процессов менеджмента риска, проводимых согласно требованиям ISO 14971. В настоящем приложении приведены концепции и методы, которые могут быть рассмотрены при установлении и поддержании процесса менеджмента риска для оценки биологического действия в рамках общей оценки и разработки МИ.

Научные знания расширяют понимание основных механизмов тканевых ответов, процесс проведения оценки биологического действия может измениться, двигаясь к оценке, основанной на обзоре соответствующих установленных научных данных и на физической и химической характеристике и исследованиях методами *in vitro*, в то время как исследования методами *in vivo* проводят только в случае необходимости заполнения пробелов в информации об исследуемом МИ. Настоящий стандарт устанавливает основу для планирования оценки биологического действия, которая сводит к минимуму число лабораторных животных и воздействие на них, отдавая предпочтение исследованиям, идентифицирующим химическую составляющую и методам *in vitro* в ситуациях, в которых данные методы обеспечивают информацию, равно значимую полученной на моделях методами *in vivo*. Выбор применимого подхода или подходов для конкретного МИ будет зависеть от характеристик МИ, степени существующих значимых научных данных и от оценки риска.

При применении данного руководства необходимо рассмотреть установленные нормативные требования и правила.

Организация может добровольно внедрить руководство, приведенное в настоящем приложении, полностью или частично, в свой процесс менеджмента риска.

Руководство, содержащееся в настоящем приложении, может быть полезно в качестве исходной информации для лиц, представляющих экспертов процесса менеджмента риска, органы оценки соответствия и органы нормативного правоприменения.

В.1.2 Взаимосвязь с другими стандартами, руководствами и нормативными требованиями

Взаимосвязь между настоящим стандартом, данным приложением и стандартами оценки биологического действия МИ и общего менеджмента риска являются следующими:

- настоящее приложение предоставляет руководство по применению настоящего стандарта;
- оценка биологического действия является компонентом менеджмента риска и настоящее приложение включает руководство по применению ISO 14971 при проведении оценки биологического действия.

Настоящее приложение не дополняет требования настоящего стандарта и не меняет их. Настоящее приложение не включает требования, используемые в качестве основы для действий нормативной инспекции или оценки соответствия МИ.

В.2 Оценка биологического действия как практика менеджмента риска

В.2.1 Общие положения

В.2 и В.3 описывают непрерывный процесс, в котором изготовитель сможет идентифицировать биологические опасности, связанные с МИ, вычислить и оценить степень риска, контролировать этот риск и следить за эффективностью контроля. Надлежащая защита пациента должна быть достигнута путем внедрения плана оценки биологического действия, который включает в качестве основного элемента анализ риска и выгоды МИ. Польза для пациента от использования МИ ведет за собой принятие потенциального риска. Этот риск будет варьировать в зависимости от характера и предназначенного применения конкретного МИ. Уровень приемлемого риска для конкретного МИ будет зависеть от ожидаемой выгоды его применения.

Рассмотрение биологического риска является только одним аспектом оценки риска МИ, которая должна учитывать все аспекты риска. В некоторых случаях необходимо конкретно рассмотреть относительную пользу материалов с различными профилями биологической безопасности в контексте какой-либо другой характеристики. Например, возможно, что наиболее биологически безопасный доступный материал имеет неприемлемую механи-

ческую прочность, что означает необходимость рассмотреть приемлемую биологическую безопасность альтернативного более прочного материала. Для проведения оценки биологического действия важно, чтобы она являлась частью общего процесса менеджмента риска, требуемого при проектировании и разработке МИ.

Выбор материала и анализ рисков являются неотъемлемыми составляющими процесса проектирования МИ. Выбор материалов играет решающую роль при оценке биологической безопасности и, при систематическом подходе, определяет подбор соответствующих данных. В соответствии с ISO 13485 и ISO 14971 необходимо установить критерий определения приемлемого биологического риска в начале процесса проектирования МИ.

Исходный материал, состав и варианты обработки, включая упаковку, транспортирование и старение, влияют на биосовместимость конечного продукта, их необходимо учитывать при оценке риска. Оценка биологического действия МИ должна быть спланирована и проведена, демонстрируя соответствие обозначенному критерию безопасности, основанному на результатах рассмотрения риска и/или истории применения того же материала. Данная оценка является компонентом плана менеджмента риска, охватывающего идентификацию всех опасностей и расчет сопряженных рисков. Для адекватной оценки риска требуется определить характеристики токсикологических опасностей и воздействий, а также другие потенциальные биологические ответы на МИ.

Важным компонентом идентификации опасностей является характеристика материала (см. ISO 10993-18 и ISO/TR 10993-19). Рекомендуется выполнять следующие действия:

- определить и охарактеризовать каждый материал, включая приемлемые альтернативные материалы;
- идентифицировать опасности в материалах, добавках, вспомогательных веществах и т. д.;
- определить потенциальное действие последовательной переработки (например, химических взаимодействий между компонентами материала или стерилизации конечного продукта) на химические вещества, присутствующие в конечном продукте;
- определить химические вещества, которые могут выщелачиваться во время использования продукта (например, промежуточные или конечные продукты деградации имплантата);
- рассчитать воздействие (общее или клинически доступное количество);
- рассмотреть токсикологические данные и другие данные по биологической безопасности (опубликованные/доступные).

Информация по биологической безопасности может включать:

- токсикологические данные по соответствующим материалам/соединениям-компонентам;
- информацию о предыдущем использовании соответствующих материалов/соединений-компонентов;
- данные испытаний биологического действия соответствующих материалов/соединений-компонентов.

Затем необходимо оценить риск, вызываемый выявленными биологическими опасностями. На данной стадии определяют, существует ли излишний токсикологический риск, опосредованный материалом.

Если оценка биологического риска, выполненная на основании данных, позволяет сделать вывод, что выявленные риски являются приемлемыми, то дальнейшие исследования биологической безопасности не требуются. Исследования не проводят, если риски являются неприемлемыми. Если существующих данных недостаточно, то необходимо получить дополнительную информацию. Целью исследования является получение дополнительных данных, которые позволят сделать заключение. Таким образом, обоснование проведения исследования должно быть основано на анализе соответствующих рисков из существующих данных.

Результаты любых исследований должны быть проанализированы. В отчет по исследованию включают все полученные данные, оценку результатов и оценку их приемлемости.

Эксперты должны определить, достаточна ли существующая информация для оценки биологической безопасности, и, если достаточна, то документально обосновать, на каком основании было сделано заключение о безопасности МИ, включая обоснование любых решений и влияние результатов исследований и другой информации на оценку.

Оценка должна быть отражена в отчете, в котором указывают сущность и значимость всех соответствующих обнаружений и научно обосновывают общие заключения точно, ясно и четко. Должно быть предоставлено полное описание всех факторов, на основании которых было сделано заключение, с четкими и точными обоснованиями для каждого вывода и определения и объяснениями любой неопределенности, лежащей в основе каждого решения.

Компоненты процесса менеджмента риска приведены на рисунке В.1 (см. ISO 14971). Различные элементы процесса оценки биологического действия могут быть рассмотрены как элементы общего процесса менеджмента риска.

В целом, оценку биологического действия рассматривают как элемент процесса менеджмента риска и, следовательно, проведение оценки биологического действия МИ должно соответствовать как требованиям настоящего стандарта, так и ISO 14971.

В.2.2 Планирование оценки биологического действия

В ISO 14971:2007, 3.4 установлено, что деятельность по менеджменту риска следует планировать заранее. Оценка биологического действия является деятельностью по менеджменту риска, поэтому необходим план (программа) оценки биологического действия, являющийся частью планирования менеджмента риска. Следует учитывать, что только планирование исследований/испытаний по всем аспектам биосовместимости, приведенным в приложении А, не отвечает требованиям ISO 14971 или настоящего стандарта. Пример применения данного руководства к МИ приведен в ISO 18562-1.

План (программа) оценки биологического действия МИ должен быть составлен опытными и квалифицированными специалистами и включать как минимум:

- планы на сбор применимой информации из опубликованной научной литературы (включая источники информации и стратегии поиска), внутренних данных и данных поставщика и других источников для проведения рассмотрения риска;
- планы на проведение оценки, включая требования какой-либо конкретной технической компетентности, соответствующей применению конкретного МИ;
- планы на разработку и утверждение плана в рамках общего процесса контроля проектирования;
- планы на формирование окончательных заключений и утверждение каких-либо дополнительных необходимых исследований;
- планы на окончательное формирование и утверждение результатов оценки биологического риска, включая примененные меры по управлению риском и документацию по каким-либо остаточным рискам, а также раскрытие информации по остаточным рискам путем включения соответствующих сведений в маркировку продукта.



Рисунок В.1 — Схематическое представление процесса менеджмента риска (см. ISO 14971)

B.3 Руководство по менеджменту риска

B.3.1 Оценка риска

B.3.1.1 Введение

Оценка риска является комбинацией процессов рассмотрения риска, включая определение, расчет и анализ, в которых выявляют риски, подлежащие минимизации (управление риском).

B.3.1.2 Анализ риска

Анализ риска является процессом идентификации конкретных опасностей и оценки их значимости. При оценке биологического действия МИ важным фактором становится потенциальная токсичность компонентов материалов и их путь воздействия. Другим важным фактором является влияние физических свойств на биологический ответ. Анализ риска проводят регулярно путем расчета степени рисков каждого материала/компонента МИ для каждого пути воздействия и токсического действия.

Анализ риска начинают с определения и характеристики материалов и компонентов МИ, опосредованно или прямо контактирующих с тканями. Данные действия выполняют, основываясь на окончательной форме МИ в его готовом виде, учитывая наличие каких-либо производственных добавок, вспомогательных веществ или других потенциальных компонентов, таких как остатки стерилизующих веществ. Необходимо рассмотреть действие обработки на строение и химический состав материалов (включая объемное и поверхностное действие). Если реактивные или опасные ингредиенты применялись или могли формироваться при производстве, обработке, хранении или деградации материала, то необходимо учесть возможность наличия токсичных остатков. Необходимо также рассмотреть возможность внесения в МИ компонентов из упаковочных материалов при взаимодействии с ними.

Физические и химические свойства материала значимы для биологической безопасности и должны быть определены на этой стадии. Исследования свойств материалов могут включать одно или более из нижеприведенных:

- износ, нагрузка, усталость, например, особенно у грузонесущих МИ, таких как полные протезы сустава и сопряженная выработка твердых частиц (которые могут включать наноматериалы) или продукты деградации материала;
- фрикция и сопряженное раздражение, например, при применении катетеров;
- взаимодействия между комбинациями материалов (химические взаимодействия), например, различная гибкость, гальваническая коррозия, абразия;
- жар (например, термальная деградация или другие изменения материала, индуцированные термально);
- производственные процессы, например, произведенные внутренние напряжения могут способствовать растрескиванию от напряжений окружающей среды (ESC), морфологическим изменениям или деградации;
- взаимодействия с окружающей средой, например, эндоскоп (желудочный сок), повязки (внешняя среда), ультрафиолет, моющие средства, процессы деконтаминации и стерилизации;
- электричество, например, короткие замыкания, деградация, нагревание, стимуляция мышц;
- потенциальные взаимодействия между компонентами;
- влияние физической формы, например, твердые частицы, которые могут включать наноматериалы;
- обработка;
- транспортирование и старение.

Информация о материалах может быть получена из научной литературы, данных изготовителя, внутренних данных или путем сравнения с серийно выпускаемыми продуктами, производственные процессы и состав которых известны и совпадают с таковыми у рассматриваемого МИ.

Примечание — В приложении С приведено руководство по проведению анализа научных данных.

После рассмотрения химических характеристик следует рассмотреть токсикологию известных компонентов материала. Рассматривают специфичный характер токсического действия и взаимоотношение доза-ответ.

Диапазон токсикологического действия широк. Раздел 5 и приложение А представляют собой руководство по оценке соответствующих токсических эффектов, возникающих при различных путях и сроках воздействия МИ.

В дополнение к характеристике экстрагируемых и выщелачиваемых веществ, необходимо рассмотреть физические свойства МИ, которые могут негативно повлиять на биологический ответ организма на МИ, такие как геометрические параметры, жесткость и т. д.

Примечание — Для характеристики и исследования твердых частиц особенного внимания требуют наноматериалы, так как материалы с субмикронными компонентами (например, наноматериалы) в некоторых случаях ведут себя иначе, чем те же самые материалы, содержащие объекты большего размера, и экстраполяция данных с более крупных материалов не является приемлемой.

B.3.1.3 Определение риска

Определение степени риска в дополнение к рассмотрению токсикологии идентифицированных компонентов материалов включает рассмотрение ожидаемого воздействия, например, биодоступности выщелачиваемых или растворимых компонентов (см. ISO 10993-17). С точки зрения свойства материала, определение степени риска включает воздействие, которое может быть ожидаемым при применении МИ.

Риск, как правило, определяют по значениям вероятности возникновения ущерба и тяжести такого ущерба. В общих чертах в токсикологии вероятность может быть рассчитана, основываясь на действительной доступности токсичных компонентов и известном дозовом ответе в соответствующих тканях. Тяжесть ущерба может быть определена с точки зрения характера токсического ответа. С точки зрения свойства материала, вероятность ущерба может быть рассчитана на основе результатов исследования продуктов деградации МИ, а тяжесть может быть определена с точки зрения характера биологического ответа, основываясь на научных данных или исследованиях на животных.

Если информация по рассматриваемым МИ или материалам, доступная из опубликованной научной литературы, внутренних данных и документированной клинической истории, недостаточна, то для расчета степени риска может потребоваться определение химических или физических характеристик МИ или проведение исследования биологического действия МИ для расчета или количественной оценки опасностей, которые не могут быть адекватно определены исходя из существующих знаний. Данные исследования проводят в соответствии с конкретными стандартами серии ISO 10993.

Выбор исследований для определения степени риска может быть выполнен только после завершения анализа существующей информации, т. к. исследования должны быть выбраны с учетом заполнения пробелов в информации (см. приложение С).

Количество данных, требуемых для определения риска и глубины анализа, будет варьироваться в зависимости от клинического применения, характера и длительности контакта МИ с организмом человека. Требования к данным менее строгие для материалов, опосредованно контактирующих с пациентом, МИ, контактирующих только с неповрежденной кожей, и любых компонентов МИ, которые не вступают в прямой контакт с тканями организма, инфузируемыми жидкостями, слизистыми оболочками или поврежденной кожей.

B.3.1.4 Оценивание риска

Оценивание риска проводят на основе результатов определения риска, которое является следующим шагом в оценке рисков, выполняя рассмотрение рисков согласно их значимости и определяя требования и возможности для их смягчения (управление риском). Для полного оценивания риска необходимо рассматривать все МИ, включая все его компоненты.

Биосовместимость может быть продемонстрирована для конкретного материала только в соотношении с определенным набором условий, включая цель, для которой его применяют и ткани, с которыми он контактирует. Например, рассмотрение токсичности экстрагируемых/выщелачиваемых химических веществ следует проводить, рассматривая пути и длительность воздействия и последствия в виде действительного наличия потенциальных токсикантов. Особенно важно рассмотрение любой истории клинического применения МИ или данных по воздействию на организм человека при соответствующем сходном применении. Например, клинические исследования, демонстрирующие, что конечный продукт не является раздражителем, могут быть полезны для обоснования исключения исследований раздражения на животных. Тем не менее, клинические исследования основного имплантационного материала могут не быть достаточными для обоснования исключения исследования методами имплантации конечного продукта, т. к. комбинация материалов может привести к неблагоприятному биологическому действию.

Оценивание биологического риска должны проводить специалисты с соответствующими квалификацией и опытом, способные сформировать надлежащую стратегию анализа риска, провести тщательный анализ существующих данных о МИ и принять решение о необходимости каких-либо дальнейших исследований/испытаний (см. раздел 7).

B.3.2 Управление риском

Управление риском является процессом определения и внедрения мер по сокращению риска. В контексте биологической безопасности он может включать такую деятельность как рассмотрение вариантов изменений в проекте. Примеры возможных стратегий включают:

- изменения в проекте для исключения более опасных путей воздействия или сокращения времени воздействия;
- изменения в проекте для оптимизации свойств поверхности для сведения к минимуму площадей, в которых низкий кровоток может привести к формированию тромба;
- изменения в проекте для исключения неисправности МИ (например, партикуляция или расслоение покрытия), которая может привести к неблагоприятным биологическим ответам;
- сокращение токсичности путем изменения состава или материала МИ;
- изменения в производственных процессах для сокращения или удаления опасных остатков или производственных добавок.

Риском также можно управлять путем предоставления данных, которые позволяют сделать более точный расчет степени риска, чем расчет, основанный на предположении худшего случая. Выбор исследований должен быть основан на предварительном определении риска, которое выявляет необходимые для рассмотрения неопределенности и наиболее подходящий способ их рассмотрения. В некоторых случаях выявленный риск с существующими неопределенностями может быть смягчен не посредством исследований, а другими способами (например, предупреждения, противопоказания).

Если в результате управления риском обнаружены новые опасности или более высокий уровень существующего риска, возможно, потребуется провести повторные исследования/испытания.

Проведение исследований на животных для сокращения риска следует проводить только после рассмотрения всех альтернативных способов действия (анализ существующей информации, определение химических или физических характеристик, оценка методами *in vitro* или другие альтернативные методы).

B.3.3 Оценивание приемлемости остаточного риска

После анализа и оценивания рисков, а также внедрения мер управления рисками необходимо проанализировать результаты этих предшествующих мероприятий и задокументировать сведения об остаточных рисках, а также принять решение о любом дальнейшем раскрытии информации о таких остаточных рисках, например, посредством соответствующей маркировки или предупреждений.

B.3.4 Мониторинг постпроизводственной деятельности

Процессы оценки риска основываются на решении, принятом с учетом доступной информации, подтвержденной, если требуется, исследованиями биологического действия МИ. Оценка риска должна быть дополнена по необходимости новой информацией, полученной по результатам мониторинга пост-производственной деятельности, т. е. надзора за функционированием МИ и его безопасности при клиническом применении. Этот мониторинг должен включать тенденции неблагоприятных событий, связанных с конкретным рассматриваемым МИ, и новую информацию, которая появляется в связи с другими соответствующими сходными МИ или материалами. Мониторинг также должен включать анализ соответствующих научных данных.

B.4 Руководство по конкретным аспектам оценки биологического действия

B.4.1 Определение характеристик материала

B.4.1.1 Определение химических характеристик

Химические характеристики материала при оценке биологического действия определяют, если:

- требуется разрешение вопросов о патентных правах;
- только одно или небольшое число химических веществ, содержащихся в МИ, изменились;
- получены данные о токсичности химических веществ, составляющих или содержащихся в МИ;
- химические экстракционные/аналитические исследования легко проводимы.

B.4.1.2 Применение данных химической характеристики при оценке биологического действия

В настоящем стандарте несколько разделов/подразделов, которые требуют от пользователя определения химической характеристики МИ, проходящего оценку биологического действия. Например, в 4.3 установлено, что следует учитывать и рассматривать специальные добавки, технологические компоненты, остатки и выщелачиваемые вещества в свете их значимости для общей оценки биологического действия МИ. Тем не менее, для практичности не приводят какое-либо конкретное руководство по способу рассмотрения этой информации при проведении оценки биологического действия.

С точки зрения идентификации опасностей информация о соединениях химических веществ, выделяемых из МИ, может быть полезна при выборе надлежащих исследований для оценки биологического действия МИ. Например, если известно, что соединение имеет нефротоксическое действие, то необходимо уделить особое внимание данной конечной точке, при проведении исследований острой или субхронической токсичности по ISO 10993-11. Такая информация может быть использована для концентрации стратегии исследования биологического действия МИ на наиболее клинически значимых конечных точках.

Данные химической характеристики также могут быть полезны при определении степени риска. Если существуют данные о скорости выделения соединения из МИ при условиях, имитирующих среду применения, и если существуют достаточные данные для получения соответствующих уровней ПТО или ДП химического вещества (см. ISO 10993-17 и ISO 10993-18), то становится возможным сравнить полученную дозу с соответствующим ПТО или ДП для оценки вероятности неблагоприятного действия.

B.4.1.3 Составы материалов, защищенные патентами

Если необходимые данные (например, полные данные по составу) недоступны изготовителю из-за конфиденциальности патентной информации, то необходимо запросить поставщика материалов о наличии оценок биологического действия материалов, которые являются значимыми для предлагаемого применения. В некоторых случаях возможно разобраться с ситуацией конфиденциальности патентных составов путем отдельного размещения изготовителем данных оценки биологического действия с независимым экспертом или регулирующим органом (в некоторых юрисдикциях называемых «Главный файл»). Эти данные затем могут быть упомянуты в регистрационной заявке изготовителем МИ и конфиденциально рассмотрены соответствующим органом оценки соответствия или регулирующим агентством в сочетании с техническим описанием МИ.

B.4.1.4 Определение физических характеристик

Для твердых частиц и наноматериалов (при их использовании в МИ) необходимо определить физические характеристики в соответствии с ISO/TR 10993-22. Дополнительно в некоторых случаях физическая форма (например, геометрические параметры, размер частиц, пористость, текстура поверхности) может оказывать значительное воздействие на биологические взаимодействия МИ с организмом человека и может повлиять на безопасность. В данных случаях важно рассматривать такие аспекты в рамках анализа риска. Если данные для определения степени риска, доступные из научной литературы или других источников, недостаточны, то возможно, что потребуются

дальнейшие исследования с использованием соответствующих функциональных моделей или другие исследования по выявлению воздействия физической формы МИ на организм человека. Примеры включают:

- оценку влияния геометрических параметров МИ на кровоток и гемосовместимость;
- оценку влияния пористости поверхности МИ на врастание тканей;
- оценку влияния выделения частиц износа на местные и отдаленные тканевые ответы;
- оценку влияния текстуры поверхности (топографии) МИ на клеточную адгезию, фенотипическую экспрессию и рост.

B.4.1.5 Влияние производственных процессов

Следует рассмотреть влияние на материалы условий их производства, а также использования добавок или наличие компонентов. Для обеспечения биологической безопасности исследования материалов следует проводить на исследуемых образцах материалов, которые были обработаны (включая стерилизацию, если применимо) таким же образом, как и материалы, включенные в рассматриваемое готовое МИ. При отличиях между рассматриваемыми материалами и материалами, используемыми в качестве объектов исследования для получения данных исследования, необходимо обоснование о том, что отличия не являются значимыми для установления их биологической безопасности.

Особые аспекты производственных процессов, подлежащие рассмотрению:

- процессы, которые могут вызвать объемные или поверхностные изменения в свойствах материалов, например, формовка, обработка поверхности, сварка или машинная обработка;
- включение в МИ специальных добавок или технологических веществ, такие как катализаторы, антиоксиданты, пигменты, обработка поверхности и другие;
- попадание в МИ технологических загрязнений, например, агенты очистки/дезинфекции/стерилизации, травильные вещества, антиадгезионные средства, смазочно-охлаждающие жидкости и частицы, смазки или остатки от производства компонентов изделия, сделанные из разных материалов;
- деградация МИ во время производства и обработки, клиническом применении и хранении;
- потенциальные технологические остатки химических веществ и добавок.

B.4.2 Сбор существующих данных

Прежде чем проводить анализ пробелов в данных, следует определить объем соответствующих данных, включая:

- токсикологические данные о компонентных материалах или компонентах или других соответствующих соединениях (см. приложение C);
- существующие данные о биологической безопасности компонентных материалов или продуктов;
- данные об опыте клинического применения МИ или воздействия на человека.

B.4.3 Анализ процесса испытания МИ

B.4.3.1 Многоуровневый подход к исследованиям биологического действия МИ

Если установлена необходимость проведения дополнительных исследований для сбора дальнейших данных для обеспечения анализа риска, необходимо применить многоуровневый подход. Исследования начинают с определения химических и физических характеристик МИ и скрининга методами *in vitro*. Результаты определения характеристик и исследования методами *in vitro* должны быть проанализированы перед началом исследований на животных.

B.4.3.2 Целесообразность проведения долгосрочных исследований (исследования хронической токсичности, репродуктивной токсичности, деградации и канцерогенности)

Решение о целесообразности проведения долгосрочных исследований МИ принимают по результатам рассмотрения и соответствующего обоснования, необходимых для допуска МИ к клиническому применению.

По результатам правильно выполненной оценки риска может быть принято решение о нецелесообразности проведения долгосрочных исследований, например, если характер и степень воздействия МИ подтверждают, что пациент подвергается воздействию веществ в незначительных дозах, ниже соответствующих токсикологических порогов. Следующие факторы могут послужить основой для обоснования нецелесообразности проведения долгосрочных исследований:

- количество воздействующего МИ/материала (т. е. общая масса МИ/материала) на пациента;
- время;
- биодоступность.

Следующие факторы, как правило, включают в обоснование необходимости долгосрочных исследований:

- количество материала, содержащегося в МИ, и продолжительность его воздействия с возможными долгосрочными токсикологическими эффектами;
- составляющие МИ соединения химических веществ являются токсичными или потенциально токсичными;
- недостаточность исходных данных для рассматриваемого материала (или близко схожих материалов) о долгосрочном применении эквивалентных материалов;
- наличие конкретных химических свойств материала, например, отдельных рассматриваемых молекулярных структур, которые указывают на особенные хронические токсикологические проблемы;
- результаты скрининговых исследований (например, генотоксичности методами *in vitro*), которые указывают на возможные токсикологические эффекты;

- наличие известных проблемных аспектов, касающихся биостабильности конкретного класса рассматриваемого материала, а также недостаточные обосновывающие данные, например, данные ускоренного исследования по соответствующей валидированной модели для конкретного материала или рассматриваемого состава химических веществ.

Следует учитывать наличие альтернативных методов испытаний в долгосрочных исследованиях и отличия в требованиях к испытаниям в международных документах.

B.4.3.3 Компенсация общей pH и осмоляльности в тест-системах *in vitro* для резорбируемых материалов

Полимерные, металлические или керамические материалы, предназначенные для резорбции методами *in vivo* могут выделять растворимые компоненты или продукты деградации. Если скорость выделения продуктов деградации материала достаточно высока, то повышенные концентрации одного или более выделяемых из МИ веществ могут изменить pH и/или осмоляльность тест-системы *in vitro*. Если состояние тест-системы *in vivo* обеспечивает комбинированное присутствие перфузионного и карбонатного равновесий, то при оценке преднамеренно резорбируемых материалов возможно потребуется регулирование pH и/или осмоляльности в тест-системе *in vitro* для поддержания физиологически релевантных условий. Для оценки других причинно-следственных связей, например, для регулирования и определения влияния pH на тест-систему *in vitro* и при наличии научного обоснования допускается проводить исследования без корректировки pH или осмоляльности с соответствующим указанием в отчете. Следует сопоставить результаты исследований, полученные в стандартной и скорректированной тест-системах *in vitro*, т. к. отличия в результатах могут свидетельствовать о серьезных проблемах.

B.4.4 Оценка биологической безопасности

B.4.4.1 Использование клинически значимых данных для оценки риска

Если в процессе оценки биологического действия выявлено, что у рассматриваемого МИ отсутствуют сходные по химическому составу, физическим свойствам (например, геометрические параметры и свойства поверхности) или контакту с организмом человека серийно выпускаемым МИ, см. рисунок 1, то следует определить, существует ли достаточное обоснование и/или клинически значимые данные (физические, химические и биологические) для оценки риска данного МИ.

Решение о наличии достаточных клинически значимых данных для оценки риска может быть основано на нескольких факторах, включая практический опыт безопасного клинического использования в том же применении всех материалов МИ. Если материалы в готовом МИ химически идентичны (учитывая их состав и обработку) и их применяют в серийно выпускаемых МИ, при этом характер их воздействия установлен и информация о клиническом применении подтверждена соответствующими исследованиями для значимых конечных точек биосовместимости, то оценку риска, основанную на характеристике материала, допускается выполнять на основе результатов оценки биологической безопасности рассматриваемых материалов МИ.

Примечание — Руководство по использованию данных о безопасном клиническом применении МИ приведено в руководстве Агентства по токсическим веществам и реестру заболеваний (ATSDR) и руководстве Японии [25], [27].

B.4.4.2 «Достаточность токсикологических данных», включая релевантность дозы и пути введения

Следует учитывать вероятность того, что при определении химических характеристик МИ, включая его химический состав, данные о токсичности и путях воздействия некоторых химических веществ, высвобождаемых из МИ, могут отсутствовать.

Методы экстраполяции дозы, включая использование фармакокинетической модели, основанной на физиологии (ФКОФ-модели), как указано в 6.3.2.14, следует применять с осторожностью и учитывать действие пути введения МИ.

Следует соблюдать осторожность при интерпретации эффектов, наблюдаемых в исследованиях с применением высоких уровней доз по сравнению с фактическим воздействием при клиническом применении МИ. Следует учитывать, что может потребоваться корректировка образца МИ в тест-системе *in vitro* для обеспечения репрезентативности тест-системы и физиологических условий, особенно при оценке абсорбируемых материалов (см. B.4.3.3 по компенсации pH и осмоляльности для абсорбируемых материалов).

Различные факторы, которые необходимо учитывать для экстраполяции данных исследований на животных на условия клинического применения, приведены в ISO 10993-17.

B.4.4.3 Определение приемлемости уровня выщелачиваемого вещества (допустимого предела) согласно ISO 10993-17

В соответствии с ISO 10993-17 характеристику риска осуществляют путем сравнения дозы соединения химических веществ, получаемой пациентом или медицинским работником, с «безопасной» дозой или значением толерантной дозы (ТД), установленной для этого соединения. Если соотношение доза/ТД более 1, то существует повышенная вероятность возникновения неблагоприятного воздействия рассматриваемого соединения химических веществ на пациента. Соотношение доза/ТД не следует считать четкой границей для определения приемлемого уровня выщелачиваемого вещества. Чем выше значение соотношения доза/ТД, тем выше вероятность неблагоприятного воздействия на пациента и/или пользователя; при этом следует учитывать такие факторы как степень тяжести неблагоприятного воздействия, наблюдаемого в исследовании, которое служит основой для ТД, фармакокинетику соединения, условия экстракции соединений из МИ и использование установленных допустимых преде-

лом по умолчанию для определение ТД. ISO 10993-17 содержит информацию о клиническом применении МИ и доступности применения альтернативных материалов для установления допустимого предела (ДП) и оценки того, является ли количество выщелачиваемого из МИ химического вещества, соответствующим приемлемому уровню.

B.4.4.4 Порог токсикологической опасности (ПТО)

При рассмотрении наличия в материале потенциально токсичных компонентов, которые присутствуют в низких концентрациях, причем ТД не может быть определена по результатам анализа научных данных, необходимо учитывать «Порог токсикологической опасности» (ПТО). Допускается определять ПТО, основываясь на установленных данных о токсическом действии рассматриваемого вещества, в частности, ТД, и делать вывод о том, что вещество присутствует в МИ в достаточно низких количествах и не представляет значительного риска для организма человека.

B.4.4.5 Руководство по смесям химических веществ при оценке риска

В ISO 10993-17 приведена информация о том, что пациенты или медицинские работники редко контактируют только с одним видом химических веществ, содержащихся в МИ. Как правило, происходит воздействие смесей нескольких химических веществ, выделяющихся из МИ. Совокупное воздействие нескольких химических соединений может потенциально повысить или понизить токсичность МИ по сравнению с одним химическим веществом, введенным отдельно.

На рисунке 1 приведена схема принятия решения о применении данных о токсичности для оценки риска отдельных химических веществ, если пациент или медицинский работник контактирует с данными соединениями в составе МИ. Данные о действии на организм человека того или иного вещества в составе химической смеси, как правило, имеются редко, поэтому следует предъявлять высокие требования к используемым данным о токсичности отдельных веществ для оценки биологического действия МИ.

Если химические соединения схожи по структуре, то это может привести к совокупному токсическому воздействию МИ на организм человека. Для соединений с различными структурами не установлено, имеют ли химические вещества совокупное или ингибирующее токсическое действие. Эти вещества могут химически взаимодействовать между собой, что приводит к появлению новых соединений, которые могут привнести новые или сходные виды токсикологических рисков. Методы исследований для оценки риска смесей химических веществ приведены в ISO 10993-17, приложение А

B.4.5 Общее руководство

B.4.5.1 Необходимость повторной оценки биологической безопасности при изменении МИ

При изменении конструкции МИ в процессе проектирования требуется пересмотр результатов оценки риска. Изменения, внесенные в МИ, могут влиять на его биологические свойства. Биологические риски, связанные с изменением конструкции МИ, должны быть определены, проанализированы, оценены и проконтролированы. Если риски признаны неприемлемыми, то исследование не проводят. В данном случае допускается проводить исследования с целью получения дополнительной информации. К исследованиям следует приступать только в тех случаях, если установлено, что они могут привести к получению положительного заключения о безопасности МИ. Обоснование исследований выполняют на основе результатов анализа соответствующих рисков, полученных из существующих данных.

Изменения в МИ/материале влекут за собой необходимость проведения повторной оценки биологической безопасности, при этом объем выполняемых исследований должен соответствовать характеру изменений МИ, а исследования следует фокусировать на конкретных измененных компонентах, характере и использовании МИ, и потенциальных взаимодействиях.

Если исследования признаны необходимыми, то следует использовать многоуровневый подход, как и при первоначальном исследовании. Исследования МИ следует проводить в следующей последовательности:

1) определение физических и химических характеристик;
2) исследования методами *in vitro*;
3) исследования на животных.

Исследования на животных следует проводить только в тех случаях, если по результатам предыдущих исследований характеристик МИ и исследований методами *in vitro* не получено достаточной информации.

Изменения, которые влияют на биологические характеристики материала или готового МИ, включают, но не ограничиваются:

- обработку, например, стерилизацию, очистку, обработку поверхности, сварку, инжекционное формование, машинную обработку, первоначальную упаковку;
- источник материала, например, новый поставщик или новое предприятие-изготовитель;
- спецификацию материала, например, измененный диапазон допусков, новая спецификация;
- состав, например, новые материалы, новые добавки, измененный диапазон допусков;
- условия хранения, например, более длительный срок хранения, измененный диапазон допусков, новые условия транспортирования;
- биологическую среду (т. е. изменения в клиническом применении).

Свойства, необходимые для учета после изменения МИ, включают, но не ограничиваются:

- химический состав, например, состав, чистоту, профиль выщелачивания;
- физические свойства, например, морфологию, топографию;

- механические свойства, например, износоустойчивость, прочность;
- биостабильность, стабильность экологических и химических характеристик;
- электрические характеристики и электромагнитную совместимость (ЭМС).

Результаты исследований химических характеристик МИ используют при оценке риска для определения эквивалентности, с точки зрения токсикологии, рассматриваемого материала серийно выпускаемому материалу того же типа клинического воздействия, безопасность которого подтверждена. Рекомендации по определению токсикологической эквивалентности приведены в ISO 10993-18:2005, приложение С.

B.4.5.2 Надлежащая лабораторная практика

Любое исследование для оценки биологического действия МИ должно являться неотъемлемой частью системы менеджмента качества изготовителя, и, таким образом, соответствовать тем же требованиям валидации и отслеживаемости, как и любое исследование в рамках контроля качества продукции. Необходимы гарантии того, что выводы о безопасности продукции, на которых основываются управление развитием и маркетингом, достоверно обоснованы. Качество оценки безопасности МИ должно соответствовать качеству поддерживающих ее данных. Следовательно, необходимо удостовериться в научной целостности всех компонентов оценки. Системы контроля качества, применимые к доклиническим исследованиям, известны как надлежащая лабораторная практика (GLP). Исследования GLP проводят согласно определенным стандартам качества в лабораториях с аккредитацией, соответствующей внедряемой международной государственной схеме. Как правило, исследования проводят согласно требованиям к испытательным лабораториям по ISO/IEC 17025 или соответствующему стандарту.

B.4.5.3 Документация оценки биосовместимости

Документация оценки биосовместимости должна включать, как минимум, следующую информацию:

- общее описание или изображение МИ;
- количественную информацию по составу/формулам материала и количественную или качественную информацию о физических характеристиках всех компонентов МИ с прямым или опосредованным контактом, см. 5.2;
- описание условий обработки, которые могут привнести в МИ производственные контаминанты;
- анализ доступных данных о токсичности и предыдущем использовании, соответствующих каждому компоненту МИ прямого или опосредованного контакта с тканями, см. 5.2;
- отчеты об исследованиях биологического действия МИ;
- оценку результатов;
- заявление, подтверждающее, что анализ риска и управлением риском были выполнены в полном объеме.

Собранная информация должна быть включена в проектную документацию МИ в рамках процесса управления проектом (например, ISO 13485:2016, раздел 7), а также являться частью файла по менеджменту риска (ISO 14971:2007, 2.23). Доклинические и клинические исследования являются аспектом верификации и валидации проекта (например, ISO 13485:2016, 7.3.6 и 7.3.7 соответственно). Досье проекта продукта, соответствующее контролям проекта ISO 13485, должно включать четко обозначенные требования проектного задания (включая требования к биологической безопасности) и отчетную документацию по доклиническим испытаниям, клиническим исследованиям и обзорам проекта, которые подтверждают, что МИ в проектном виде отвечает этим требованиям.

Приложение С
(справочное)

Рекомендуемая процедура анализа научных данных

С.1 Общие положения

Анализ научных данных является обязательным для обоснования и планирования оценки биологического действия материала или МИ. Анализ данных проводят с целью определения научного обоснования предыдущего опыта оценки биологического действия МИ. По результатам анализа научных данных получают информацию для оценки рисков/преимуществ и этичного проведения планируемой оценки в соответствии ISO 10993-2.

Примечание — Анализ научных данных может быть полезен для оценки того, насколько существующие в литературе соответствующие данные являются достаточными для подтверждения биологической безопасности конкретного МИ без необходимости проведения новых исследований, или для вывода о том, что имеющиеся данные недостаточны.

Анализ данных следует выполнять тщательно и объективно, а его результаты должны быть подтверждены третьими лицами.

С.2 Методология

С.2.1 Общие положения

До выполнения анализа научных данных следует установить план для определения, выбора, сравнения и обобщения всех доступных результатов исследований/данных. Данный план должен быть оформлен документально и на основе признанной практики систематического обзора научной литературы.

С.2.2 Цель(и)

Цель(и) анализа данных должна быть четко определена. Необходимо уточнить виды исследований, применимых к данным целям, учитывая любые сведения о материале или МИ.

С.2.3 Критерий выбора источников

Критерий выбора или исключения источников данных должен быть приведен в отчете с соответствующим обоснованием. Следует использовать данные, опубликованные в общепризнанных научных журналах. Рекомендуется оказывать предпочтение данным GLP по сравнению с данными, не соответствующими требованиям GLP. Все доступные значимые неопубликованные данные также следует учитывать во избежание публикационной необъективности. Все данные, приводимые в отчете, должны быть снабжены ссылками об источнике информации.

Обзор данных литературы должен содержать источники публикаций и данных, а также объем поиска в базах данных или других источниках информации.

С.2.4 Оценка источников информации

При проведении анализа данных следует четко оценить качество документов и степень соответствия выявленных данных конкретным характеристикам и свойствам рассматриваемого материала или МИ, принимая во внимание предназначенное использование МИ.

Необходимо рассмотреть следующее:

a) схожесть материала или МИ в выбранных документах с рассматриваемым МИ, основываясь на технологии, критичном функционировании, дизайне и принципах действия, чтобы можно было оценить применимость данных;

b) применимость конкретных лабораторных животных, использованных в выбранных исследованиях для оценки биологического действия рассматриваемого материала или МИ;

c) условия использования материала или МИ в выбранных документах и предназначенное использование рассматриваемого МИ.

С.2.5 Критический анализ данных

При анализе научных данных следует критически оценить значение и весомость исследований различного типа, а также опубликованные и неопубликованные данные. Если неопубликованные данные включают в оценку, то в результаты анализа включают обоснование значимости таких данных.

В обоснование значимости данных включают:

- подтверждены ли заключения автора существующими данными;
- отражает ли литература современные медицинские методы и новейшие технологии;
- используемые статьи опубликованы в общепризнанных научных журналах или в рецензированных журналах;
- степень, в которой опубликованная литература является результатом исследования(й) в соответствии с научными принципами.

В результаты анализа данных включают критическую оценку используемой литературы. После получения и оценки документов примененный критерий отбора и исключение каких-либо документов из данной критической оценки должны быть обоснованы. В заключении указывают связь проанализированных данных с рассматриваемым МИ и его предназначенным использованием. По результатам анализа данных составляют отчет включающий:

- краткое описание рассматриваемого материала или МИ, включая его предназначенное применение;
- анализ всей выбранной литературы и данных, как положительных, так и отрицательных;
- критическую оценку опасностей, сопряженных рисков и соответствующих мер безопасности;
- описания методов оценки весомости различных научных работ; особое внимание следует уделять случаям повторных публикаций теми же авторами во избежание придания чрезмерного веса публикациям тех же исследований;
- перечень публикаций с надлежащими перекрестными ссылками при оценке;
- заключение с обоснованием, четко отражающим, что при анализе научных данных достигнуты поставленные цели и пробелы в данных, необходимых для рассмотрения всех соответствующих аспектов безопасности и функционирования МИ, заполнены;
- подпись(и) рецензента(ов) и даты.

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 10993-2:2006	—	*, [1)]
ISO 10993-3	IDT	ГОСТ ISO 10993-3—2018 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию»
ISO 10993-4	IDT	ГОСТ ISO 10993-4—2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью»
ISO 10993-5	IDT	ГОСТ ISO 10993-5—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro»
ISO 10993-6	IDT	ГОСТ ISO 10993-6—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации»
ISO 10993-7	IDT	ГОСТ ISO 10993-7—2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации»
ISO 10993-9	IDT	ГОСТ ISO 10993-9—2015 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции»
ISO 10993-10	IDT	ГОСТ ISO 10993-10—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия»
ISO 10993-11:2017	IDT	ГОСТ ISO 10993-11—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия»
ISO 10993-12	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2015 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы»
ISO 10993-13	IDT	ГОСТ ISO 10993-13—2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий»
ISO 10993-14	IDT	ГОСТ ISO 10993-14—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики»

[1)] В Российской Федерации действует ГОСТ Р ИСО 10993-2—2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными».

Окончание таблицы ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-15	IDT	ГОСТ ISO 10993-15—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов»
ISO 10993-16	IDT	ГОСТ ISO 10993-16—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов деградации и выщелачиваемых веществ»
ISO 10993-17	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ»
ISO 10993-18	IDT	ГОСТ ISO 10993-18—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов»
ISO/TS 10993-20	IDT	ГОСТ ISO/TS 10993-20—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий»
ISO 14971:2007	IDT	ГОСТ ISO 14971—2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.

Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ISO 7405 Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry (Стоматология. Оценка биологической совместимости медицинских изделий, применяемых в стоматологии)

[2] ISO 9000 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary (Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь)

[3] ISO 9001 Quality management systems — Requirements (Системы менеджмента качества. Требования)

[4] ISO 9004 Quality management — Quality of an organization — Guidance to achieve sustained success (Менеджмент качества. Качество организации. Руководство по достижению устойчивого успеха организации)

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

[6] ISO/TR 10993-33 Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3 (Оценка биологического действия медицинских изделий. Руководство по испытаниям на генотоксичность. Дополнение к ISO 10993-3)

[7] ISO 13485:2016 Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (Изделия медицинские. Системы управления качеством. Требования для целей регулирования)

[8] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (Общие требования к компетенции испытательных и калибровочных лабораторий)

[9] ISO 18562 (все части) Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications (Оценка биологической совместимости путей для дыхательных газов в здравоохранении)

[10] Previews B.I.O.S.I.S. Ovid Technologies, Inc, available at: https: //www.ovid.com/

[11] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMEA), available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf

[12] Black, J., Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility, CRC Press, 2006

[13] Boutrand J. ed. Biocompatibility and Performance of Medical Devices. Woodhead Publishing, 2012

[14] Bush R.B. A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility; Update II. J. Biomed. Mater. Res. 1999, 48 pp. 335—341 [Appl Biomater]

[15] Tinkler J.J.B. Biological Safety and European Medical Device Regulations. Quality First International Press, London, 2000

[16] Williams D.F. Fundamental aspects of biocompatibility. Biocompatibility. 1 CRC. 1980

[17] Williams D.F. Definitions in Biomaterials. Progress in Biomedical Engineering. 1987, 4 pp. 1—72

[18] EMBASE. Elsevier B.V., available at: https://www.embase.com/

[19] IPCS. World Health Organization, available at: https://www.who.int/ipcs/en/

[20] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, available at: https://www.epa.gov/IRIS/

[21] PubMed. U.S. National Library of Medicine, available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

[22] SciFinder, American Chemical Society, available at: https://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html

[23] SciSearch® — A Cited Reference Science Database, Dialog, LLC, available at: https://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html

[24] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, available at: https://toxnet.nlm.nih.gov

[25] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), available at: https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp

[26] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals — Section 4: Health Effects

[27] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; MHLW Ordinance No. 37 and No. 115 (03-23-2005 and 06-13-2008, respectively)

[28] Japan (bilingual in Japanese and English): Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices, YAKUJI NIPPO, Ltd. Tokyo, 2012

[29] USA. Code of Federal Regulations Title 21 Part 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies

[30] Use of International Standard. ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process — Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, June 16, 2016, available at:https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf

[31] ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf

[32] ICH Q3B Impurities in New Drug Products, available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2__Guideline.pdf

[33] ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents, available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C__R6___Step_4.pdf

[34] ICH Q3D Impurities: Guidelines for Elemental Impurities, available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf

[35] ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf

[36] ISO/TR 10993-19, Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов)

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 IDT

Ключевые слова: медицинское изделие, оценка биологического действия, основные положения, общие требования к проведению исследований в процессе менеджмента рисков

Редактор *А.Е. Минкина*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *С.В. Смирнова*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 12.11.2021. Подписано в печать 01.12.2021. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 4,63.

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

IBSO 10993-1-2021