|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ЕВРАЗИЙСКИЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ**  **(ЕАСС)**  **EURO-ASIAN COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION**  **(EASC)** | | |
|  | **МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ** | **ГОСТ ISO/TS**  **10993-1****9―**  **202**  *(Проект, RU,**первая*  *Редакция)* |

**Изделия медицинские**

**оценка биологического действия медицинских изделий**

**Часть 19**

**Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов**

**(ISO/TS 10993-19:2020, Biological evaluation of medical devices —**

**Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical**

**characterization of materials, IDT)**

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его принятия

**Минск**

**Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации**

**2023**

**Предисловие**

Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС) представляет собой региональное объединение национальных органов по стандартизации государств, входящих в Содружество Независимых Государств. В дальнейшем возможно вступление в ЕАСС национальных органов по стандартизации других государств.

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 международного стандарта, указанного в пункте 4.

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и

метрологии.

3 ПРИНЯТ Евразийским советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г. № \_\_\_\_\_\_\_).

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 |
| Азербайджан | AZ | Азстандарт |
| Армения | AM | ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения |
| Беларусь | BY | Госстандарт Республики Беларусь |
| Казахстан | KZ | Госстандарт Республики Казахстан |
| Киргизия | KG | Кыргызстандарт |
| Молдова | MD | Институт стандартизации Молдовы |
| Россия | RU | Росстандарт |
| Таджикистан | TJ | Таджикстандарт |
| Туркмения | TM | Главгосслужба «Туркменстандартлары» |
| Узбекистан | UZ | Узстандарт |
|  |  |  |

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO/TS 10993-19:2020, «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов» («Biological evaluation of medical devices Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials»,IDT).

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

5 взамен ГОСТ ISO/TS 10993-19—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, изменений или отмены настоящего стандарта соответствующая информация также будет опубликована в сети Интернет на сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты».*

Исключительное право официального опубликования настоящего стандарта на территории указанных выше государств принадлежит национальным (государственным) органам по стандартизации этих государств.

**Содержание**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Область применения ………………………………………………………………. | | |
| 2 | Нормативные ссылки ………………………………………………………………. | | |
| 3 | Термины и определения …………………………………………………………... | | |
| 4 | Основные принципы……………. ………….…………………………………... | | |
| 5 | Процедура определения свойств материалов ………………………………… | | |
|  | 5.1 | Общие положения ………………………………………………………… | |
|  | 5.2 | Качественная оценка……………………………………………………….. | |
|  | 5.3 | Эквивалентность материала……………………………………………….. | |
|  | 5.4 Количественная оценка…………………………………………………… | | |
| 6 | Параметры и методы оценки свойств …………………………………….. | | |
| 7 | Отчет о полученных данных ……………………………………………………… | | |
| Приложение А | | | (справочное) Принципы оценки эквивалентности  материала ………………………………………………………. |
| Приложение ДА | | | (справочное) Сведения о соответствии ссылочных  международных стандартов межгосударственным  стандартам .................................................................................. |
| Библиография .……………………………………………………………………………… | | | |

**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 (IEС) по вопросам стандартизации электротехнической продукции.

Процедуры, применённые 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](http://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, приведённая 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 (TBT), см. следующий URL: www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Данное второе издание отменяет и заменяет первое издание (ISO 10993-19:2006), которое было технически пересмотрено.

Основными изменениями по сравнению с предыдущим изданием являются следующие:

- правки ошибок, обнаруженные в процессе пересмотра и комментариев;

- таблица 1 (методические аббревиатуры) была дополнена и перемещена в приложение А;

- таблица 2 (примеры подходящих методов и параметров) была дополнена, перемещена в приложение А и разбита на две таблицы, одна из которых описывает типичные методы, а другая приводит другие методы (т.е., редко используемые);

- в п.5.3 и приложение А были добавлены ссылки на ISO 10993-18:2020, приложение C, где рассматривается материальная эквивалентность.

- в п.5.3 и таблицу А.3 были добавлены ссылки на ISO/TR 10993-22 для информации по наноматериалам.

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

Все отзывы и вопросы по настоящему стандарту должны быть направлены в национальные органы по стандартизации пользователя. Полный список данных органов приводится по адресу www.iso.org/members.html.

ISO 14971 подчеркивает, что при анализе биологического риска следует принимать во внимание природу материала.

ISO 10993-1 служит основой при составлении программы оценки биологической безопасности, которая, при развитии научных знаний способствуют пониманию человеком основных механизмов тканевых реакций, минимизирует количество подопытных животных и манипуляций с ними, отдавая предпочтение исследованию химических компонентов и моделям in vitro.

В случаях, когда такие методы предоставляют информацию, равнозначимую полученной от моделей *in vivo*, стандарт ISO 10993-1 рекомендует, что при выборе материалов их пригодность для производства медицинского изделия (МИ), в первую очередь, должна оцениваться с точки зрения характеристик и свойств материала, которые включают химические, токсикологические, физические, электрические, морфологические и механические свойства.

Определение и оценка физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов, используемых в готовом медицинском изделии, важны для оценки биологических свойств изделий и материалов, из которых они изготовлены. Такая информация может быть использована для:

- оценки биологических свойств медицинских изделий в целом (ISO 10993);

- поиска новых перспективных материалов и/или процессов, подходящих для использования в медицинском изделии для предлагаемого клинического применения.

Состав материалов, используемых при изготовлении, в основном, находится под контролем изготовителя этих материалов. Другие же характеристики, в основном, определяются требованиями, предъявляемыми к готовому медицинскому изделию, а также процессами изготовления изделий, используемыми производителем.

|  |
| --- |
| **МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ** |

**Изделия медицинские**

**оценка биологического действия медицинских изделий**

**Часть 19**

**Исследования физико-химических, морфологических и**

**топографических свойств материалов**

Medical devices. Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials

**Дата введения — 202– –**

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит перечень параметров и методов испытаний,

которые могут быть использованы для идентификации и определения физико-химических, морфологических и топографических (ФМТ) свойств материалов, используемых в готовых медицинских изделиях. Такая оценка ограничена только теми параметрами, которые имеют отношение к биологическим свойствам и конкретной области применения медицинского изделия (клиническое применение, длительность использования), даже если эти параметры не согласуются с клинической эффективностью.

Настоящий стандарт не описывает идентификацию или количественное исчисление продуктов деградации и не оценивает физико-химические свойства деградированных материалов, описанных в ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 и ISO 10993-15.

Химическая характеристика материалов описана в ISO 10993-18.

Серия ISO 10993 не применима, если материал или изделие не контактирует с организмом прямо или косвенно.

**2 Нормативные ссылки**

Следующие стандарты упоминаются в тексте таким образом, что часть или

***(Проект, RU, первая редакция)***

все их содержание соответствует требованиям настоящего стандарта. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных - последнее издание (включая все изменения).

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

ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18. Chemical characterization of medical device materials within a risk management process (Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов в рамках процесса менеджмента риска)

**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.electropediа.org/;

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

3.1 **физико-химический** (physico-chemical): Имеющий отношение к физической химии (материалов).

3.2 **морфолгический** (morphological): Имеющий отношение к форме, контурам и микроструктурной организации (материалов).

3.3 **топографический** (topographical): Имеющий отношение к особенностям поверхности (материалов).

**4 Основные принципы**

Рассмотрение ФМТ характеристик материалов, из которых изготовлено медицинское изделие, например его химических характеристик (описанных в ISO 10993-18), является необходимым этапом при оценке биологической безопасности и клинической эффективности изделия. Такое рассмотрение характеристик также имеет значение для выноса суждения об эквивалентности:

a) предложенного материала материалу, отвечающему клиническим требованиям;

b) прототипа готовому изделию;

c) материала или изделия после изменений в обработке или производстве, или

d) изделия в режиме реального времени и/или ускоренного изделия и не состаренного изделия.

Установление связи ФМТ характеристик материалов, используемых в изделиях, с их биосовместимостью и клинической эффективностью является все еще

развивающейся областью исследований. Однако существует несколько примеров того, как себя проявляют эти связи. Ниже приведены такие примеры.

- Использование пористых материалов с определенными ФМТ характеристиками на поверхности ортопедических имплантатов может способствовать росту ткани на поверхности имплантата и, тем самым, приводить к лучшей интеграции его с окружающими тканями.

- Использование матриксов и сеток с определенными ФМТ характеристиками в качестве имплантатов в мягкие и твердые ткани может способствовать дополнительной инфильтрации клеток определенных типов, что способствует процессу выздоровления (см. [49]).

- ФМТ характеристики поверхности материалов, используемых в катетерах, имеют определяющее влияние на адгезию бактерий и протеинов на внутреннюю и внешнюю поверхности, что, в свою очередь, сказывается на риске занесения инфекции или закупорки катетера.

- Изменение микротопографии поверхности, например, нанесение микроцарапин или другой определенной картинки, оказывает влияние на адгезию и направление движения клеток определенных типов на поверхности (см. [42] и [45]).

- Для определенных медицинских изделий, например, ортопедических имплантатов или сосудистых протезов, механические свойства могут вызывать биологическую реакцию, например, перестройку ткани.

6. Для принципиальной характеристики топографии/морфологии ФМТ после изменения в обработке.

Примечание - Форма и геометрические размеры медицинских изделий и их частей могут оказывать влияние на биологические свойства изделий. Это касается, например, отношения поверхности к объему, толщины и формы по отношению к потоку крови. Информация по конкретным изделиям может быть найдена в соответствующих стандартах на данное изделие.

Настоящий стандарт содержит ряд примеров с описанием ФМТ параметров и методов, которые могут быть использованы для получения ФМТ характеристик материалов, используемых для медицинских изделий.

Изготовители медицинских изделий должны выбрать соответствующие параметры и методы, а также обосновать сделанный выбор. Изготовители должны отразить документально степень характеристики, произведенной на их медицинском изделии и его компонентах, соответствующей его клиническому применению.

Степень оценки свойств материалов должна отражать природу и длительность клинического применения, а также может представлять интерес для оценки биологической безопасности изделия. ФМТ характеристики должны также отражать тип материала и его физическое состояние, например, твердое тело, жидкость, гель, композит или материал биологического происхождения. Оценка свойств материалов, как правило, требует тесной кооперации материаловедов, аналитиков и экспертов по оценке риска.

**5 Процедура определения свойств материалов**

**5.1 Общие положения**

Выбор аналитических методов диктуется тем, какая информация должна быть получена для оценки. Перед тем, как разрабатывать новые методы, необходимо изучить существующие стандарты, монографии, научные статьи и другие научные источники по соответствующей тематике на предмет уже существующих методов тестирования. Методы, найденные в литературе, должны быть соответствующим образом адаптированы и подтверждены перед использованием. Если существующие методы не подходят, то тогда необходимо провести разработку новых методов.

Аналитические методы должны быть проверены, подтверждены и описаны в

разделах 6 и 7. Подтверждение аналитического метода - это процесс, в котором

устанавливается пригодность характеристик, полученных данным методом, требованиям соответствующего аналитического применения. Для установления валидности метода или инструмента ФМТ, можно использовать применение суррогатных материалов/поверхностей и/или системную применимость системы анализа для используемого метода ФМТ для обеспечения надежности полученных данных.

Адекватность полученных данных на каждом этапе процедуры оценки свойств материалов должна быть подтверждена на основе анализа рисков. Данная процедура должна касаться каждого материала по мере его появления в конструкции готового изделия.

Примечание - Поставщик может рекомендовать использование соответствующих

аналитических методов. В отсутствие каких-либо начальных данных по свойствам материалов, выбор соответствующих аналитических методов может быть сделан на основе анализа литературы.

**5.2 Качественная оценка**

Описывают материал/изделие и цель его использования. Рекомендуется

документированное качественное описание ФМТ характеристик готового изделия, включая физико-химические характеристики каждого материала, используемого в изделии (см. ISO 10993-1:2018, Параграф 4). Уровень качественных данных должен отражать категорию медицинского изделия в степени инвазивности и длительности клинического использования, а также природы используемых материалов. Качественное описание, по мере возможности, должно включать детали партии или лота, поставщика и спецификацию для каждого материала.

Изготовители медицинского изделия должны иметь качественную информацию о характеристиках конечного продукта. Такая информация может быть получена от поставщика исходного материала, из литературы или путем дополнительного тестирования. Характеристики ФМТ данного материала должны либо находиться в соответствии со стандартами, принятыми для данных материалов, либо быть предоставлены изготовителем. На этой начальной стадии необходимо получить как можно больше информации, чтобы обеспечить понимание возможных опасностей (потенциальных рисков) и возможных преимуществ от использования данного материала и оценить его пригодность для данного применения. Данная оценка будет в дальнейшем улучшена по мере получения дополнительной информации в процессе разработки продукта. Важно, что необходимо предполагать, что характеристики ФМТ будут меняться в процессе производства. Таким образом, оценка свойств ФМТ должна проводиться на готовом изделии или представлять его другим образом.

**5.3 Эквивалентность материала**

Частью оценки пригодности материала является сопоставление этих данных с целью определения эквивалентности данного материала материалу, используемому в изделии или прототипе с той же длительностью клинического воздействия/использования, полученного в результате того же процесса изготовления и подвергнутого той же процедуре стерилизации, например, для установления безопасного и эффективного использования материалов в продукте, предназначенном для контакта с неповрежденной кожей. В приложении А содержится дальнейшее руководство, согласно которому можно судить об эквивалентности материала.

Примечание – Обсуждение наноматериалов приводится в ISO/TR 10993-22. Также см. ISO 10993-18:2020, приложение C, для дополнительной информации по эквивалентности материала.

В случае, если качественной информации о материале недостаточно для

определения его полной пригодности, необходимая количественная информация

должна быть получена, документирована и подвергнута оценкам на пользу и риск.

**5.4 Количественная оценка**

Частью оценки биологических свойств медицинских изделий является получение достаточной количественной информации, необходимой для того, чтобы оценить пригодность использования всех материалов по назначению в готовом изделии. Эти количественные характеристики могут быть сопоставлены с соответствующими данными, полученными для материалов и/или готовых для применения медицинских изделий, безопасность и эффективность использования которых для данной цели клинически установлена. Полезно также сопоставить количественную информацию с информацией, полученной для материалов или продуктов, характеристики которых не пригодны для данного использования. Такая полная оценка находится за пределами области применения настоящего стандарта и будет дополняться сведениями, взятыми из многих других частей серии международных стандартов ISO 10993, а также будет использовать информацию, содержащуюся в ISO 14971.

**6 Параметры и методы оценки свойств**

В разделе 5 сформулированы качественные и количественные ФМТ характеристики для использования их при оценке пригодности и риска. Таблица 1 приводит свойства, обычно оцениваемые для оценки свойств материалов, компонентов или изделий. В зависимости от состава материала, можно произвести оценку дополнительных свойств, описанных в таблице 2. Дополнительная информация по примерам методов и литературы, используемой для оценки свойств, содержится в таблицах A.2 и A.3.

Параметры оценки свойств должны быть выбраны, основываясь на материале или на готовом медицинском изделии. Из-за разнообразия медицинских изделий признается, что не все идентифицированные параметры материала подходят для всех/некоторых применений изделия. Как отмечено в ISO 10993-1:2018, 6.2, рассматриваемая степень оценки свойств определяется степенью вмешательства и продолжительностью клинического воздействия при предназначенном применении.

Аналитик и специалист в области материаловедения в процессе консультаций с экспертом по оценке риска должны определить, какие параметры существенны при оценке материала или медицинского изделия. Соответствующие данные должны быть получены для всех параметров, являющихся существенными по мнению эксперта по оценке риска.

Примечание - Для природных макромолекул важно, чтобы исходный организм (вид), а также его порода/штамм были бы четко идентифицированы с самого начала. Серия стандартов ISO 22442 описывает безопасное использование биотканей животного происхождения и их производных при изготовлении медицинских изделий. EN 455-3 описывает оценку рисков, связанных с остаточным содержанием белков в натуральном латексе.

Природные макромолекулы, используемые в медицинских изделиях, включают в себя белки, гликопротеины, полисахариды, керамику и другие соединения. Примерами таких соединений являются: желатин, коллаген, эластин, фибрин, альбумин, альгинат, целлюлоза, гепарин, хитозан, переработанные кости, коралловая и натуральная губка. Все эти материалы могут быть в различной степени переработаны, очищены и модифицированы

.

Примечание 2: Многие из этих материалов описаны в фармакологических монографиях, а также комитет ASTM F04 по медицинским и хирургическим материалам и изделиям опубликовал соответствующие материалы (см. Библиографию).

Таблица 1 — Исследуемые типичные параметры для оценки свойств ФМТ материалов, включая полимеры, металлы, сплавы, керамику и природные макромолекулы

|  |  |
| --- | --- |
| **Оцениваемое**  **свойство** | **Предмет оценки** |
| форма и состояние | размер и форма соответствующего материала, компонента или изделия |
| морфология | фаза (кристаллическая, аморфная, множественные фазы), микро/маркоструктура, твердость/мягкость поверхностей |
| топография | шероховатость/гладкость, включая выемки, канавки, неровную поверхность («холмы», «долины») |
| химия поверхности | химия поверхности, ее латеральная гомогенность/гетерогенность и сопоставляемость с валовым химическим составом |
| энергия поверхности | гидрофильность/гидрофобность, температура, потенциал поверхности |

Таблица 2 — Другие исследуемые характеристики при оценке свойств ФМТ в зависимости от состава материала

|  |  |
| --- | --- |
| **Оцениваемое**  **свойство** | **Предмет оценки** |
| пористость | средний диаметр пор, диапазон/распределение диаметра пор, общий пористый объем, взаимосоединяемость |
| набухание | абсорбция воды или растворителя, изменения размера или формы, изотропия или анизотропия набухания, растрескивание поверхности, увеличение веса |
| абразивная стойкость | стабильность обработанной поверхности, поверхностное трение |
| частицы | химическое определение/природа, размер, распределение размеров, форма 3D |
| биологическое взаимодействие | адсорбция и отторжение белков, приклеивание и отторжение клеток |

**7 Отчет о полученных данных**

Отчеты по измерениям должны точно формулировать цель проведения оценки свойств материалов и при необходимости должны содержать:

a) детальное описание материалов и готовых к применению медицинских изделий;

b) методы, используемые для определения свойств материалов;

c) полученные количественные данные;

d) полученные качественные данные;

В тех областях, для которых стандартов не существует, полученные качественные и количественные данные ФМТ будут собираться и документироваться для информационных целей. Таковые данные необходимы для отслеживания неожиданных отрицательных событий до внешне незначительного материала, производства или изменений ФМТ. Таковые данные могут быть использованы при разработке будущих надлежащих стандартов.

**Приложение А**

**(справочное)**

**Принципы оценки эквивалентности материала**

**А.1 Общие положения**

В 5.3 данные по свойствам материала используют для оценки риска при принятии решения об эквивалентности предложенного материала тому материалу,

который уже используется в клинической практике или в готовом к применению

медицинском изделии в той же клинической области. Ключевым принципом при выносе данного суждения является тот факт, что свойства предложенного материала или медицинского изделия, касающиеся биологической безопасности и клинического применения, эквивалентны аналогичным свойствам материала или медицинского изделия, который уже используется в клинической практике. Следующий список содержит примеры того, как такая эквивалентность может быть установлена, и является руководством к проведению таких оценок, описанных в разделах 4 и 5:

- предложенный материал или готовое к применению медицинское изделие соответствует существующему стандарту по предназначенному применению и длительности контакта и инвазивности.

- предложенный материал или готовое к применению изделие уже используется в более инвазивных применениях, чем то, которое рассматривается.

- предложенный материал или готовое к применению изделие обладает свойствами, очень близкими к свойствам соответствующего материала или готового к применению изделия, которые уже используются в клинической практике.

Таблица А.1 приводит сокращения, используемые в таблицах А.2 и А.3. Таблицы А.2 и А.3 приводят приметы методов оценки свойств, пригодных для характеристики новых материалов или изделий в дополнение к оценке эквивалентности. Таблицы приводят примеры и не должны рассматриваться как всеобъемлющие.

Некоторые методы оценки свойств (например, химическая идентификация частиц), описанных в данном приложениее, могут быть применимы к химической характеристике, описанной в ISO 10993-18 (в ISO 10993-18:2020 см. также приложение C для подробностей по эквивалентности материала).

Таблица A.1 - Методологические сокращения

|  |  |
| --- | --- |
| **Сокращение** | **Аналитический метод** |
| БЭТ | Бруно-Эммет-Тэллер (метод измерения пористости и площади поверхности) |
| КЛСМ | Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия |
| ДМТА | Динамический механотермический анализ |
| ДСК | Дифференциальная сканирующая калориметрия |
| ЭЗМА | Электронный зондовый микроанализ |
| РСР | Равновесное содержание растворителя (измерение пористости) |
| ЭСХА | Электронная спектроскопия для химического анализа |
| РСВ | Равновесное содержание воды (измерение пористости) |
| ЭДРА-СЭМ | Энерго-дисперсионный рентгеновский анализ-сканирующая электронная микроскопия |
| ИК | Инфракрасная (спектроскопия) |
| ОМ | Оптическая микроскопия, включая поляризованный свет и  микроскопию фазового контраста |
| КМВ | Кварцевые микровесы (или другие методы микровзвешивания) |
| СЭМ | Сканирующая электронная микроскопия |
| СЗМ | Сканирующая зондовая микроскопия (включая топографическую неоднородность и фазовый контраст) |
| ППР | Поверхностный плазмонный резонанс |
| ПЭМ | Просвечивающая электронная микроскопия |
| ТМА | Термомеханический анализатор |
| ВП/ВИМС | Время-пролетная/Вторично ионизационная масс-спектроскопия |
| РФС | Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия |

Таблица A.2 — Характеристические свойства, оцениваемые для характеристики ФМТ и потенциальные методы и ссылки

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцениваемое свойство** | **Предмет оценки** | **Возможные**  **методы**  **(не всеобъемлющие/эксклюзивные)** | **Качественный** | **Количественный** | **Стандарт или ссылка** |
| очертание и форма | размер и форма  соответствующего  материала | ОМ | X | X | ASTM F 754[36] |
| СЭМ | X | X |
| морфология | фаза (кристаллическая, аморфная,  множественные фазы), твердость/мягкость  поверхностей | ОМ | X | X | Hasegawa and Hashimoto[54]  Kajiyama et al.[57]  Kajiyama et al.[58]  Kumaki et al.[62] |
| СЭМ | X | X |
| рентген-дифракция | X | X |
| ПЭМ | X | X |
| СЗМ | X | X |
| ДСК | X | X |
| ДМТА | X | X |
| ультразвук | X | X |
| топография | шероховатость/  гладкость, включая  выемки, канавки,  неровную поверхность («холмы», «долины») | СЭМ | X | - | ISO 3274  ISO 4287  ISO 4288  ISO 5436-1  ISO 5436-2  ISO 12179  ISO 13565-1  ISO 13565-2  ISO 13565-3  ISO 16610-21  ISO 18754  ISO 18757  EN 623-4[42] |
| профилометрия | Х | Х |
| СЗМ | Х | Х |
| трибология | X | - |
| химия поверхности | химия поверхности, ее латеральная  гомогенность/  гетерогенность и  сопоставляемость с валовым химическим составом | ИК | X | - | Alaerts et al.[47]  Ikada[56]  Senshu et al.[65]  Senshu et al.[74]  Senshu et al.[75] |
| ЭДРА-СЭМ | X | - |
| РФС/ЭСХА | X | Х |
| раман | X | - |
| ВП/ВИМС | X | - |
| ЭЗМА | X | Х |

*Окончание таблицы A.2*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцениваемое свойство** | **Предмет оценки** | **Возможные**  **методы**  **(не всеобъемлющие/эксклюзивные)** | **Качественный** | **Количественный** | **Стандарт или ссылка** |
| энергия поверхности | гидрофильность/  гидрофобность,  температура,  потенциал  поверхности | контактный угол | X | Х | EN 828[44]  Jenney and Anderson [56]  Kishida et al.[59]  MacDonald et al.[64]  Niikura et al.[68]  Quirk et al.[70]  Senshu et al.[71]  Senshu et al.[73]  Tamada et al.[75]  Wagner et al.[76]  Weber et al.[78] |

Таблица A.3 — Другие исследуемые свойства для характеристики ФМТ, потенциальные методы и ссылки

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцениваемое свойство** | **Предмет оценки** | **Возможные**  **методы**  **(не всеобъемлющие/**  **эксклюзивные)** | **Качественный** | **Количественный** | **Стандарт или ссылка** |
| пористость | средний диаметр пор, диапазон/распределение диаметра пор, общий пористый объем,  взаимосоединяемость | ОМ | Х | Х | ASTM F 1854[37]  ISO 18754 [28]  ISO 18757[29] |
| СЭМ | Х | Х |
| СЗМ | Х | Х |
| адсорбция газа (БЭТ) | - | Х |
| ртутная порометрия | - | Х |
| гелиевая пикнометрия | Х | - |
| набухание | абсорбция воды или растворителя, изменения размера или формы, изотропия или анизотропия набухания, растрескивание поверхности, увеличение веса | ОМ | Х | Х | ISO 17190-5 [26]  Moskala and Jones[65] |
| СЭМ | Х | Х |
| визуальный анализ | Х | Х |
| РСВ | Х | Х |
| РСР | Х | Х |
| ТМА | Х | Х |
| микровесы | Х | Х |
| абразивная стойкость | стабильность обработанной поверхности, поверхностное трение | ИК | Х | - | ASTM D 968[30]  ASTM D 1044[31]  ASTM D 1894[32]  ASTM D 4060[33]  ASTM F 732[34]  ASTM F 735[35]  ASTM F 1978[39]  ASTM G 174[41] |
| потеря объема, тензодатчик | Х | Х |
| коэффициент фрикции | Х | Х |
| СЗМ | Х | Х |
| частицы | химическое определение/природа, размер, распределение размеров, форма 3Da | ОМ | Х | Х | ASTM F 1877[38] |
| ЭДРА-СЭМ | Х | Х | ISO 13319 |
| визуальный анализ | Х | Х | ISO 13320 |
| лазерная дифракция | Х | Х | ISO 17853 |
| фильтры (сита) | Х | - | EN 725-5[45] |
| динамическое рассеяние света | Х | Х | Brown, et al. [46]  Donaldson, et al. [50]  Dreher, et al. [51]  Everitt and Bermudez[53]  Kreuter, et al. [46]  Kreyling, et al. [61]  Lam, et al. [63]  Nemmar, et al. [66]  Nemmar, et al. [67]  Oberdorster, et al. [69] |

*Окончание таблицы A.3*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Оцениваемое свойство | Предмет оценки | Возможные  методы  (не всеобъемлющие/эксклюзивные) | Качественный | Количественный | Стандарт или ссылка |
|  |  |  |  |  | Stone, et al. [74]  Warheit, et al. [77]  Wilson, et al. [79] |
| биовзаимо-  действия | адсорбция и отторжение белков, приклеивание и отторжение клеток | ОМ | Х | Х | Collier et al.[47]  Dewez et al.[48]  Dexter et al.[49]  Ebara and Okahata[52]  Ikada[55]  Jenney and Anderson[56]  Kishida et al.[59]  MacDonald et al.[64]  Niikura et al.[68]  Quirk et al.[70]  Tamada et al.[75]  Wagner et al.[76]  Weber et al.[78] |
| КМВ | Х | Х |
| ППР | Х | Х |
| КЛСМ | Х | Х |
| биохимический анализ | Х | Х |
| радиоиммунопроба | Х | Х |
| РФС | Х | Х |
| a Для оценки свойств наноматериалов см. ISO/TR 10993-22. | | | | | |

**Приложение ДA**

**(справочное)**

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов**

**межгосударственным стандартам**

Таблица ДА.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Обозначение ссылочного международного стандарта | Степень  соответствия | Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта |
| ISO 10993-1 | IDT | ГОСТ ISO 10993-1–2021 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска |
| ISO 10993-18 | IDT | ГОСТ ISO 10993-18–2022 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов в рамках процесса менеджмента риска» |
| \*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**

**Общие ссылки**

[1] ISO 5832-1, *Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel*

[2] ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

[3] ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

[4] ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

[5] ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

[6] ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

[7] ISO 16610-21, *Geometrical product specifications (GPS) — Filtration — Part 21: Linear profile filters: Gaussian filters*

[8] ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management*

[9] ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*

[10] ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*

[11] ASTM F 665, *Standard Classification for Vinyl Chloride Plastics Used in Biomedical Application*

[12] EN 455-3, *Medical gloves for single use — Part 3: Requirements and testing for biological evaluation*

**Ссылки, приводимые в документе**

[13] ISO 3274, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Nominal characteristics of contact (stylus) instruments*

[14] ISO 4287, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Terms, definitions and surface texture parameters*

[15] ISO 4288, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Rules and procedures for the assessment of surface texture*

[16] ISO 5436-1, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Measurement standards — Part 1: Material measures*

[17] ISO 5436-2, *Geometrical product specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Measurement standards — Part 2: Software measurement standards*

[18] ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*

[19] ISO 12179, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Calibration of contact (stylus) instruments*

[20] ISO 13319, *Determination of particle size distributions — Electrical sensing zone method*

[21] ISO 13320, *Particle size analysis — Laser diffraction methods*

[22] ISO 13565-1, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties — Part 1: Filtering and general measurement conditions*

[23] ISO 13565-2, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties — Part 2: Height characterization using the linear material ratio curve*

[24] ISO 13565-3, *Geometrical Product Specifications (GPS) — Surface texture: Profile method; Surfaces having stratified functional properties — Part 3: Height characterization using the material probability curve*

[25] ISO 16610-21, *Geometrical product specifications (GPS) — Filtration — Part 21: Linear profile filters: Gaussian filters*

[26] ISO 17190-5, *Urine‑absorbing aids for incontinence — Test methods for characterizing polymer‑based absorbent materials — Part 5: Gravimetric determination of free swell capacity in saline solution*

[27] ISO 17853, *Wear of implant materials — Polymer and metal wear particles — Isolation and characterization*

[28] ISO 18754, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of density and apparent porosity*

[29] ISO 18757, *Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) — Determination of specific surface area of ceramic powders by gas adsorption using the BET method*

[30] ASTM D 968, *Standard Test Methods for Abrasion Resistance of Organic Coatings by Falling Abrasive*

[31] ASTM D 1044, *Standard Test Method for Resistance of Transparent Plastics to Surface Abrasion*

[32] ASTM D 1894, *Standard Test Method for Static and Kinetic Coefficients of Friction of Plastic Film and Sheeting*

[33] ASTM D 4060, *Standard Test Method for Abrasion Resistance of Organic Coatings by the TaberAbraser*

[34] ASTM F 732, *Standard Test Method for Wear Testing of Polymeric Materials for Use in Total Joint Prostheses*

[35] ASTM F 735, *Standard Test Method for Abrasion Resistance of Transparent Plastics and Coatings Using the Oscillating Sand Method*

[36] ASTM F 754, *Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes*

[37] ASTM F 1854, *Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants*

[38] ASTM F 1877, *Standard Practice for Characterization of Particles*

[39] ASTM F 1978, *Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Metallic Thermal Spray Coatings by Using the TaberTM Abraser*

[40] ASTM F 2081, *Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents*

[41] ASTM G 174, *Standard Test Method for Measuring Abrasion Resistance of Materials by Abrasive Loop Contact*

[42] EN 623-4, *Advanced technical ceramics — Monolithic ceramics — General and textural properties — Part 4: Determination of surface roughness*

[43] EN 725-5, *Advanced technical ceramics — Methods of test for ceramic powders — Part 5:Determination of the particle size distribution*

[44] EN 828, *Adhesives — Wettability — Determination by measurement of contact angle and critical surface tension of solid surface*

[45] Alaerts J.A. et al., Surface characterization of poly(methyl methacrylate) microgrooved for contact guidance of mammalian cells, *Biomaterials*, 22, 2001, pp. 1635-1642

[46] Brown D.M. et al., Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components, *Occupational and* *Environmental Medicine*, 57, 2000, pp. 685-691

[47] Collier T.O. et al., Protein adsorption on chemically modified surfaces, *Biomedical Science Instrumentation*, 33, 1997, pp. 178-183

[48] Dewez J.L. et al., Adhesion of mammalian cells to polymer surfaces: from physical chemistry of surfaces to selective adhesion on defined patterns, *Biomaterials*, 19, 1998, pp. 1441-1415

[49] Dexter S.J. et al., A comparison of the adhesion of mammalian cells and Staphylococcus epidermidis on fibronectin-modified polymer surfaces*, Journal of Biomedical Material Research*, 56, 2001, pp. 222-227

[50] Donaldson K. et al., Editorial: A new frontier in particle toxicology relevant to both the workplace and general environment and to consumer safety, *Occupational and Environmental* *Medicine*, 61, 2004, pp. 727-728

[51] Dreher K.L., Toxicological Highlight — Health and environmental impact of nanotechnology; Toxicological assessment of manufactured nanoparticles, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 3-5

[52] Ebara Y., Okahata Y., In Situ Surface-detection Technique by using a Quartz-Crystal Microbalance. Interaction Behaviours of Proteins onto a Phospholipid Monolayer at the Air-Water Interface, *Langmuir*, 9, 1993, p. 574

[53] Everitt J., Bermudez E. *Comparison of interspecies lung responses to ultrafine (nano) titanium dioxide particles*, Society of Toxicology 2004 itinerary planner, Baltimore, MD, Abstr.No. 1854, 2004

[54] Hasegawa H., Hashimoto T., Morphology of block polymers near a free surface, *Macromolecules*, 18, 1985, p. 589

[55] Ikada Y., Surface modification of polymers for medical applications, *Biomaterials*, 15, 1994, pp. 725-736

[56] Jenney C.R., Anderson J.M., Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behaviour, *Journal of Biomedical Material Research*, 49, 2000, pp. 435-447

[57] Kajiyama T. et al., Surface morphology and frictional property of polyethylene single crystals studied by scanning force microscopy, *Macromolecules*, 28, 1995, p. 4768

[58] Kajiyama T. et al., Surface molecular motion of the monodisperse polystyrene films, *Macromolecules*, 30, 1997, p. 280

[59] Kishida A. et al., Interactions of poly(ethylene glycol)-grafted cellulose membranes with proteins and platelets, *Biomaterials*, 13, 1992, pp. 113-118

[60] Kreuter J. et al., Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier, *Journal of Drug Targeting*, 10, 2002, pp. 317-325

[61] Kreyling W. et al., Dosimetry and toxicology of ultrafine particles, *Journal of Aerosol Medicine*, 2004, pp. 144-152

[62] Kumaki J. et al., Visualization of Single-Chain Conformations of a Synthetic Polymer with Atomic Force Microscopy, *Journal of the American Chemical Society*, 118, 1996, p. 3321

[63] Lam C.-W. et al., Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 126-134

[64] MacDonald D.E. et al., Thermal and chemical modification of titanium-aluminium-vanadium implant materials: effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment, *Biomaterials*, 25, 2004, pp. 3135-3146

[65] Moskala, E.J. and Jones, M. Evaluating environmental stress cracking of medical plastics, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, May 1998

[66] Nemmar A. et al., Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans, Circulation, 105, 2002, pp. 411-414

[67] Nemmar A. et al., Ultrafine particles after experimental thrombosis in an in vivo hamster model, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 2000, pp. 998-1004

[68] Niikura K. et al., Quantitative Detection of Protein Binding onto DNA Strands by using a Quartz-Crystal Microbalance, *Chemistry Letters*, 1996, p. 863

[69] Oberdorster G. et al., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhalation Toxicology*, 16, 2004, pp. 437-445

[70] Quirk R. A. et al., Cell-type-specific adhesion onto polymer surfaces from mixed cell populations, *Biotechnology and Bioengineering*, 81, 2003, pp. 625-628

[71] Senshu K. et al., Surface Characterization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate/Styrene Block Copolymers by Transmission Electron Microscopic Observation and Contact Angle Measurement, *Langmuir*, 11, 1995, pp. 2293-2300

[72] Senshu K. et al., Novel Functional Polymers: Poly(dimethylsiloxane)-Polyamide Multiblock Copolymer 8. Surface Studies of Aramid-Silicone Resin by means of XPS, static SIMS, and TEM, *Macromolecules*, 30, 1997, pp. 4421-4428

[73] Senshu K. et al., Time-Resolved Surface Rearrangement of Poly(2-Hydroxyethyl

Methacrylate-block-Isoprene) Diblock Copolymer in Response to Environmental Changes, *Langmuir*, 15, 1999, pp. 1754-1762

[74] Stone V. et al., Ultrafine particle-mediated activation of macrophages: intracellular calcium signalling and oxidative stress, *Inhalation Toxicology*, 12 Supplement 3, 2001, pp. 345-351

[75] Tamada Y., Kulik E.A., Ikada Y., Simple method for platelet counting, *Biomaterials*, 16, 1995, pp. 259-261

[76] Wagner V.E, Koberstein J.T., Briers J.D., Protein and bacterial fouling characteristics of peptide and antibody decorated surfaces of PEG-poly(acrylic acid) co-polymers, *Biomaterials*, 25, 2004, pp. 2247-2263

[77] Warheit D. et al., Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats, *Toxicological Science*, 77, 2003, pp. 117-125

[78] Weber N. et al., Small changes in the polymer structure influence the absorption behavior of fibrinogen on polymer surfaces: validation of a new rapid screening technique, *Journal of* *Biomedical Material Research*, 68, 2004, pp. 496-503

[79] Wilson M.R. et al., Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 184, 2002, pp. 172-179

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 IDT

Ключевые слова: медицинское изделие, физико-химический, морфологический, топографический

Организация-разработчик:

Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических

исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)

ОТ ТК 422 «ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ

ИЗДЕЛИЙ»

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Председатель МТК 547/ТК 422 | | В.И. Севастьянов |
|  |  |  |
| Руководитель разработки,  Директор АНО «ИМБИИТ»  д.б.н., профессор |  |  |
|  |  | В.И. Севастьянов |