

Изделия медицинские

**ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

Часть 9

**Основные принципы идентификации и количественно-
го определения потенциальных продуктов деструкции**

Издание официальное

Предисловие

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

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

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

3 Настоящий стандарт, за исключением приложений В и Г, представляет собой аутентичный текст международного стандарта ИСО 10993.9—99 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции»

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2000

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

Содержание

1 Область применения	I
2 Нормативные ссылки	1
3 Определения	1
4 Принципы планирования исследования деструкции	2
4.1 Общие положения	2
4.2 Предварительное рассмотрение	2
4.3 Планирование исследования	2
4.4 Характеристика продуктов деструкции медицинских изделий.	3
5 Отчет об исследовании	3
Приложение А Обоснование необходимости проведения исследования деструкции	4
Приложение Б Дополнительная информация к плану изучения деструкции.	4
Приложение В Некоторые методы определения концентрации металлов и других элементов в медико-биологических пробах	5
Приложение Г Библиография	7

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление конкретных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие специальную подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты этой серии являются руководящими документами для прогнозирования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых образцов.

В серию ГОСТ Р ИСО 10993, имеющую групповой заголовок «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», входят следующие части:

- часть 1 — оценка и исследования;
- часть 3 — исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;
- часть 4 — исследование изделий, взаимодействующих с кровью;
- часть 5 — исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*;
- часть 6 — исследование местного действия после имплантации;
- часть 7 — остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;
- часть 9 — основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации;
- часть 10 — исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;
- часть 11 — исследование общетоксического действия;
- часть 12 — приготовление проб и стандартные образцы;
- часть 13 — идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий;
- часть 16 — моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания.

Настоящий стандарт устанавливает принципы идентификации и количественного определения продуктов деградации материалов, из которых изготовлены медицинские изделия (полимеры, керамика, металлы и сплавы).

Полученную в ходе этих исследований информацию используют для оценки биологического действия материалов и изделий.

Стандарт определяет необходимость проведения и объем исследований по идентификации и количественному определению продуктов деградации в зависимости от ряда условий.

Методы исследования, изложенные в стандарте, взяты из международных, национальных стандартов, директив и нормативов.

Допускается применение других методов, обеспечивающих оценку биологического действия медицинских изделий в соответствии с требованиями международных стандартов.

В приложении В изложены методики определения концентрации металлов и других элементов в медико-биологических пробах, применяемые в России при оценке биологического действия медицинских изделий.

К образцам изделий, представляемым на испытания, предъявляют требования в соответствии с ГОСТ Р 51148.

Приложение А является неотъемлемой частью настоящего стандарта. Приложения Б, В и Г носят справочный характер.

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 9

Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.

Part 9. Framework for identification and quantification of potential degradation products

Дата введения 2002—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает основные принципы систематизированной оценки возможной или наблюдаемой биodeградации медицинских изделий (далее — изделий), а также принципы составления плана и проведения исследований биodeградации.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

Стандарт не распространяется на:

- продукты биоинженерии на основе живой ткани;
- изучение возникновения продуктов деструкции в результате механических процессов. Методики получения продуктов деструкции этого типа изложены в стандартах на конкретные материалы;
- продукты миграции, которые не являются продуктами деструкции.

В случаях, если стандарты на изделия конкретных видов содержат приемлемые методы идентификации и количественного определения продуктов деструкции, их можно рассматривать как альтернативу.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты, содержащие положения, которые могут рассматриваться как разделы настоящего стандарта:

ГОСТ Р ИСО 10993.1—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ГОСТ Р ИСО 10993.13—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий

ГОСТ Р 50855—96 Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний

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

3 Определения

В настоящем стандарте используют термины, приведенные в ГОСТ Р ИСО 10993.1, а также следующие определения:

3.1 **деструкция:** Разрушение материала.

3.2 биодеградация: Разрушение материала в результате воздействия биологической среды.

Примечание — Биодеградацию можно смоделировать в экспериментах *in vitro*.

3.3 изделие, рассасывающееся в физиологической среде: Медицинское изделие, разрушающееся или рассасывающееся в биологической среде организма.

3.4 продукт вымывания: Экстрагируемый компонент материала, не являющийся продуктом химической деструкции.

3.5 коррозия: Действие химических и электрохимических реакций на металлы и сплавы.

Примечание — Иногда термин «коррозия» используют шире для обозначения ухудшения качества других материалов. В настоящем стандарте он относится к металлам и сплавам.

3.6 вещество: Индивидуальный химический элемент, соединение или комплекс соединений.

3.7 фрагмент изделия: Одна из частей изделия.

3.8 продукт деструкции: Любая частица или химическое соединение, образовавшиеся при химическом разрушении исходного материала.

4 Принципы планирования исследования деструкции

4.1 Общие положения

Подход к оценке деструкции зависит от природы исследуемого материала, медицинского изделия, условий применения и локализации конкретного изделия в организме. Когда исследуют конкретное медицинское изделие и есть подробная информация о химическом составе среды, в которой изделие будет применяться, исследование проводят в условиях, моделирующих параметры данной среды.

По возможности при планировании исследований деструкции используют стандарты для идентификации и количественного определения продуктов деструкции определенных групп материалов, например ГОСТ Р ИСО 10993.13 для полимеров, ИСО 10993.14 [1] — для керамики и ИСО 10993.15 [2] — для металлов и сплавов. При исследовании изделий, состоящих более чем из двух различных материалов, учитывают все соответствующие стандарты по деструкции.

4.2 Предварительное рассмотрение

Неотъемлемой частью оценки биологической безопасности изделия является тщательное прогнозирование способности материала к деструкции, включая ожидаемую и непредвиденную деструкцию.

Начальным этапом прогнозирования является оценка химических характеристик и известных механизмов деструкции. Затем оценивают необходимость экспериментального исследования биодеградации и составляют его план. На основе обзора литературы и ознакомления с предыдущим опытом клинического применения аналогичных материалов может возникнуть необходимость дальнейшей биологической оценки продуктов деструкции. Нет необходимости, а также не всегда имеется возможность проводить изучение деструкции для всех изделий. Обоснования необходимости изучения деструкции представлены в приложении А. Оценка необходимости проведения экспериментальных исследований деструкции должна включать обзор литературы и (или) ознакомление с данными об опыте клинического применения. Такая оценка может привести к заключению, что нет необходимости проведения экспериментальных исследований, когда изучаемое изделие успешно применяется в медицинской практике, а также имеются новые и опубликованные данные и аналогии с известными изделиями, материалами и продуктами деструкции.

Руководство по оценке биологического действия продуктов деструкции полимерных изделий (материалов) представлено в ГОСТ Р ИСО 10993.13.

4.3 Планирование исследования

План исследования должен быть составлен и оформлен в соответствии с положениями 4.1. В плане указывают методы анализа, с помощью которых изучают следующие характеристики продуктов деструкции:

- химические и физико-химические свойства;
- морфологию поверхности;
- биохимические свойства.

В плане также излагают методы, используемые для получения продуктов деструкции. В плане

исследования изделий, состоящих из многих фрагментов, учитывают каждый фрагмент или материал, а также синергическое влияние различных фрагментов на деструкцию.

4.4 Характеристика продуктов деструкции медицинских изделий

Продукты деструкции, полученные в ходе исследования, могут представлять собой частицы, растворимые соединения или ионы. Для определения характеристик продуктов деструкции используют соответствующие аналитические методы. Эти методы должны быть обоснованы и приведены в отчете об исследовании.

При составлении плана изучения деструкции следует учесть влияние процесса деструкции на биологические исследования.

Подходы к изучению биодеградации представлены в приложении Б.

План должен включать в себя следующее:

- идентификацию и характеристику изделия и (или) материала и предполагаемое применение;
- идентификацию и характеристику возможного механизма деструкции;
- идентификацию и характеристику известных, вероятных и потенциальных продуктов деструкции;
- методы исследования.

Примечания

1 Степень и скорость миграции продуктов деструкции зависят от таких факторов, как процессы производства, которые изменяют состав и структуру поверхности, миграция на поверхность из материала, химический состав физиологической среды и растворимость в ней и т.д.

2 Исследование может привести к заключению, что получено достаточное количество данных и нет необходимости в дальнейшем изучении.

5 Отчет об исследовании

В отчет об исследовании включают следующую информацию:

- описание материала и (или) изделия в соответствии с Б.2, включая предполагаемое применение и вид контакта с организмом;
- оценку деструкции и выводы по результатам оценки;
- идентификацию и количественное определение продуктов деструкции (например, форма и состояние продуктов деструкции, их стабильность и использованный контроль);
- описание методов изучения деструкции, условия исследования, тест-материалы и методики исследования, включая виды контроля;
- описание методов анализа, включая пределы обнаружения и виды контроля;
- документ о соответствии испытательной лаборатории системе управления качеством испытательных лабораторий и (или) Руководство ИСО 25 [3];
- краткое изложение результатов;
- интерпретация и обсуждение результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)

Обоснование необходимости проведения исследования деструкции

Необходимость проведения исследований деструкции рассматривают, если:

- изделие является рассасывающимся в биологической среде;
- изделие предназначено для имплантации на срок, превышающий 30 сут;
- есть информация о вероятной миграции токсичных веществ при контакте данного материала с организмом.

Изучение деструкции необязательно, если:

- количество возможных продуктов деструкции предсказуемо, и скорость образования продуктов деструкции подобна той, которая известна из медицинской практики как безопасная;
- если размер и форма частиц подобны тем, безопасность которых доказана опытом применения в медицинской практике;
- если уже существуют данные о деструкции, в том числе о веществах и продуктах деструкции при предполагаемом применении.

Необходимость исследований *in vivo* рассматривают на основе результатов исследований *in vitro*.

По возможности при изучении теоретически предсказуемых процессов деструкции учитывают эксперименты *in vitro*. Выполняя исследования *in vivo*, необходимо помнить о требованиях к защите животных. Для определения вероятности деструкции и идентификации предполагаемых продуктов деструкции и ее скорости обосновывают необходимость проведения исследований *in vivo* и *in vitro*.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

Дополнительная информация к плану изучения деструкции

Б.1 Общие положения

Настоящее приложение содержит положения, которые учитывают при оценке вероятной деструкции.

В случае отсутствия общей информации о деструкции изделий и материалов, а также о биологическом действии возможных продуктов деструкции проводят соответствующие экспериментальные исследования.

Б.2 Описание медицинского изделия и (или) материала включает:

- наименование медицинского изделия и (или) материала;
- назначение медицинского изделия;
- предполагаемое применение;
- предполагаемую биологическую среду;
- состав материала;
- подготовку материала (обработка, стерилизация);
- состояние поверхности;
- размеры;
- отдельный фрагмент;
- отдельный фрагмент, используемый в комбинации с другими;
- изделие, состоящее из нескольких фрагментов, — оценка каждого материала, входящего в состав;
- продолжительность контакта;
- другие характеристики.

Б.3 Оценка возможных и известных продуктов деструкции

Б.3.1 Изменение основной массы материала

Ожидаемые и непредвиденные изменения основной массы материала могут приводить к образованию продуктов деструкции в виде частиц, а также повлиять на стабильность поверхности. Изменения основной массы материала могут происходить, например:

- в процессе изготовления;
- во время стерилизации;
- при проведении имплантации и во время пребывания имплантата в организме;
- в результате биоресорбции;

- при хранении и в связи с нестабильностью;
- при изменении физического состояния (набухание, фазовый переход и т.д.).

Б.3.2 Выход веществ с поверхности

Выход веществ с поверхности может происходить в следующих случаях:

- химические реакции;
- вымывание;
- миграция;
- деполимеризация;
- отслаивание, отшелушивание.

Б.3.3 Изделие, состоящее из нескольких компонентов или используемое вместе с другими изделиями

В дополнение к перечисленному необходимо рассмотреть следующие явления:

- разрушение структур;
- расслаивание;
- миграция веществ из одного фрагмента в другой.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Некоторые методы определения концентрации металлов и других элементов в медико-биологических пробах

В.1 Количественный безэталонный элементный анализ вещества методом лазерной масс-спектрометрии

В.1.1 Принцип определения основан на анализе состава ионов, получаемых при взаимодействии лазерного излучения с исследуемым образцом. Излучение лазера в месте взаимодействия с поверхностью пробы вызывает испарение и ионизацию вещества. Ионы разделяются электростатическим и магнитным полем по отношению массы иона к заряду m/e и регистрируются фотодетектором.

При определенной плотности потока лазерного излучения достигается соответствие состава регистрируемого массового спектра составу анализируемого образца, вследствие этого интерпретация результатов анализа осуществляется без использования стандартных и контрольных образцов.

В.1.2 Количественный безэталонный анализ содержания элементов в твердом веществе любой природы.

Характеристика метода:

- для проведения анализа необязательно иметь предварительную информацию о составе образца;
- простая пробоподготовка;
- медико-биологические пробы исследуют в своем естественном виде, без освобождения от органических веществ;
- полнота анализа, т.е. одновременное определение всех элементов Периодической системы Д.И. Менделеева;
- универсальность (возможность анализа объектов с целью определения различных примесей);
- одновременная регистрация всех элементов;
- широкий динамический диапазон, т.е. возможность определения основных, примесных и следовых составляющих;
- низкие пределы обнаружения — относительные (10^{-5} — 10^{-7}) масс. % без использования концентрирования) и абсолютные (10^{-10} — 10^{-20}) г, что позволяет расходовать предельно малые количества пробы, т.е. проводить практически неразрушающий анализ;
- возможность локального и послойного анализа с высоким разрешением по поверхности ($<0,1$ мкм) и глубине (3 нм).

В.1.3 Анализ проводят на лазерном энергомасс-анализаторе с разрешающей способностью до 5000. Регистрация масс-спектров происходит на фотопластинке. Время, затрачиваемое на анализ, зависит от требуемой чувствительности (100 — 10^{-7}) % и может изменяться от 15 мин до 2 ч. Масса пробы, необходимая для обеспечения максимальной чувствительности анализа, — 6 мг.

Относительная систематическая погрешность $\delta_{отн}$:

$\delta_{отн} = 30$ % в диапазоне малых концентраций ($1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-2}$) масс. %.

$\delta_{отн} = 20$ % в диапазоне средних концентраций ($1 \cdot 10^{-2}$ — 1) масс. %.

$\delta_{отн} = 10$ % в диапазоне определения основы (1 — 100) масс. %.

Процедура выполнения методики изложена в документе МР № 3873—85, утвержденном Минздравом СССР 06.05.85.

В.2 Определение концентраций растворенных форм металлов в водной вытяжке, 2 %-ной лимонной кислоте и физиологическом растворе (0,9 % NaCl) методом атомно-абсорбционной спектроскопии (в пламени и электро-термическая атомизация в графитовой печи)

Атомно-абсорбционный метод основан на измерении атомного поглощения по аналитическим линиям при введении анализируемых жидких проб и градуировочных растворов в пламя.

Процедура выполнения методики изложена в ГОСТ Р 50855.

Условия определения металлов представлены в таблице В.1. Определение проводят на атомно-абсорбционном спектрометре с пламенным атомизатором.

Если массовая концентрация металлов в анализируемой пробе превышает верхнюю границу диапазона определяемых концентраций (C_p), то допускается разбавление пробы.

Общая минерализация анализируемых проб не должна превышать более 5 г/л.

Градуировочные растворы готовят из стандартных образцов состава растворов металлов с концентрацией 1 и 0,1 мг/мл.

Для концентраций металлов от 0,01 до 0,05 мг/л, от 0,05 до 1,0 мг/л, от 1,0 до 20,0 мг/л и св. 20 мг/л относительная погрешность результатов анализа δ должна составлять 40, 10, 5 и 25 % соответственно.

Таблица В.1 — Атомно-абсорбционное определение металлов в пламени

Элемент	λ , нм	$I_{\text{ср}}$ ЛПК, мА	Тип пламени	h , мм	C_0 , мг/л	C_p , мг/л
Ag	328,1	3,0—4,0	Пропан—воздух	7—8	0,005	5
Al	309,3	4,1—4,5	Ацетилен/ N_{20}	10—12	0,15	200
As	193,7	4,0—4,5	Ацетилен—воздух	8—9	0,004	80
Au	242,8	4,6—5,0	То же	8—9	0,05	30
Ba	553,6	4,5—5,0	»	6—7	2	500
Bi	223,1	4,1—4,5	Пропан—воздух	7—8	0,05	6
Ca	422,7	3,9—4,3	То же	7—8	0,1	300
Cd	228,8	3,0—3,5	»	7—8	0,005	2,5
Co	240,7	4,0—4,5	»	7—8	0,02	5
Cr	357,9	4,0—5,0	Ацетилен—воздух	6—7	0,05	7
Cu	324,8	3,5—4,0	Пропан—воздух	7—8	0,005	7
Fe	248,3	4,4—4,8	То же	7—8	0,05	10
Mg	285,2	3,0—3,5	»	7—8	0,001	0,7
Mn	279,5	4,0—4,5	»	7—8	0,02	5
Mo	313,3	5,0—5,5	Ацетилен—воздух	7—8	0,05	80
Ni	232,2	4,0—4,5	Пропан—воздух	7—8	0,05	7
Pb	283,2	4,2—4,6	То же	7—8	0,02	50
Pd	244,8	4,3—4,7	»	7—8	0,1	100
Pt	265,9	4,5—5,0	Ацетилен—воздух	8—9	0,1	150
Sb	231,2	4,6—5,0	Пропан—воздух	7—8	0,1	100
Se	196,0	4,0—4,4	То же	7—8	0,8	200
Sn	286,3	4,4—4,8	Ацетилен—воздух	8—9	4	400
Sr	460,7	4,0—4,5	То же	6—7	0,015	25
Ti	364,3	5,0—5,4	Ацетилен/ N_{20}	10—12	0,2	300
V	318,4	5,0—5,4	То же	10—12	0,2	70
Zn	213,9	3,1—3,5	»	7—7	0,005	5

В таблицах В.1 и В.2 приняты обозначения:

λ — длина атомной спектральной линии;

h — расстояние от горелки до центра сходимости лучей спектральной лампы;

$I_{\text{ср}}$ ЛПК — среднее значение рабочего тока спектральной лампы с полым катодом;

C_0 — нижняя граница диапазона определения металлов (предел обнаружения);

C_p — верхняя граница диапазона определения металлов;

T — температура;

t — время.

В.3 Определение металлов с помощью электротермической атомизации

Условия определения металлов представлены в таблице В.2. Определение проводят на атомно-абсорбционном спектрометре, предназначенном для определения массовых концентраций металлов в жидких пробах путем ее электротермической атомизации в графитовой печи. В спектрометре используют расщепление резонансной линии поглощения в переменном магнитном поле (эффект Зеемана), что позволяет корректировать спектральные помехи различной природы.

Термическая атомизация проходит в атмосфере инертного газа аргона.

Пробу и градуировочные растворы вводит в отверстие графитовой печи с помощью микродозатора. Дозируемый объем до 20 мкл.

Т а б л и ц а В.2 — Определение металлов при электротермической атомизации

Эле- мент	λ , нм	$I_{\text{ср}}$ ЛПК, мА	Режим термической атомизации										$C_{\text{н}}$, мг/л	$C_{\text{г}}$, мг/л
			Испарение		Пиролиз				Атомизация		Обжит			
			T , °C	t , с	I стадия		II, III стадии		T , °C	t , с	T , °C	t , с		
					T , °C	t , с	T , °C	t , с						
Al	309,3	50	70	10	80	5	500	6	2300	1,5	2500	2	0,005	0,5
As	193,7	27	70	10	80	5	300	11	2100	1,5	2200	2	0,004	0,3
Ba	553,6	50	70	10	80	5	500	6	2500	2,5	2600	2	0,1	2
Cd	228,8	15	70	5	80	5	200	6	1500	1,5	2000	2	0,00001	0,002
Co	240,7	15	70	5	80	5	350	6	2100	2,0	2300	2	0,0005	0,05
Cr	357,9	25	70	10	80	5	400	6	2200	2,0	2500	2	0,0002	0,04
Cu	324,8	15	70	10	80	5	300	6	1800	2,0	2100	2	0,0005	0,05
Mo	313,3	50	70	10	80	5	350	6	2300	2,0	2400	2	0,005	0,2
Ni	232,2	30	70	15	80	5	350	6	2100	2,0	2300	2	0,005	0,2
Pb	283,2	15	70	10	80	5	250	6	1600	1,2	1800	2	0,0005	0,05
Sn	286,3	50	70	10	80	5	300	11	2200	2,0	2500	2	0,02	0,5
Ti	364,3	75	70	10	80	5	700	11	2500	2,0	2550	2	0,4	5,0

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное)

Библиография

- [1] ISO 10993—14 Biological evaluation of medical devices — Part 14. Identification and quantification of degradation products from ceramics
- [2] ISO 10993—15 Biological evaluation of medical devices — Part 15. Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- [3] ИСО Руководство 25—90 Общие требования к оценке технической компетентности испытательных лабораторий

УДК 615.46:002:006.354

ОКС 01.140.20

P20

ОКСТУ 9403

Ключевые слова: медицинское оборудование, хирургическое оборудование, хирургические инструменты, хирургические имплантаты, зубоорудное оборудование, зубоорудные инструменты, зубоорудные материалы, исследования, биологические исследования, биодеградация

Редактор *В.П. Огурцов*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *Е.Н. Мартыановой*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 14.07.2000. Подписано в печать 28.09.2000. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 0,97. Тираж 171 экз. С 5928. Зак. 842.

ИПК Издательство стандартов, 107076, Москва, Колодезный пер., 14.
Набрано в Издательстве на ПЭВМ
Филиал ИПК Издательство стандартов — тип. "Московский печатник", 103062, Москва, Лялин пер., 6.
Плр № 080102