МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ (МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION (ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-16–2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 16

Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания

(ISO 10993-16:1997, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 40-2011 от 29 ноября 2011 г.)

За принятие стандарта проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1301-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-16–2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-16:1997 Biological evaluation of medical devices – Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания).

Степень соответствия – идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 10993-16–2009

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам приведены в дополнительном приложении ДА

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в указателе «Национальные стандарты», а текст изменений — в информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

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

Введение

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

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

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

В серию ISO 10993 входят следующие части под общим названием «Оценка биологического действия медицинских изделий»:

Часть 1 – Оценка и исследования;

Часть 2 – Требования к обращению с животными;

Часть 3 – Исследования 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 14 – Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики;

Часть 15 – Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов;

Часть 16 – Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания;

Часть 17 – Установление пороговых значений для вымываемых веществ;

Часть 18 – Исследование химических свойств материалов;

Часть 19 – Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов;

Часть 20 – Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий.

Настоящий стандарт содержит руководство и требования к моделированию и проведению токсикокинетических исследований.

Токсикокинетика описывает абсорбцию, распределение, метаболизм и выделение чужеродных соединений в живом организме на протяжении времени. Учет стабильности материала(ов) *in vivo* и выделение продуктов деградации и вымывания необходимы для оценки безопасности медицинского изделия. Токсикокинетические исследования могут быть полезны для оценки безопасности материалов, используемых в разработке медицинского изделия, или для прояснения механизма наблюдаемых неблагоприятных реакций. Необходимость и масштаб таких исследований должны быть тщательно рассмотрены, основываясь на характере и длительности контакта изделия с тканями организма.

Потенциальная опасность медицинского изделия может быть связана с взаимодействием его компонентов или их метаболитов с биологической системой. Медицинские изделия могут выделять вымываемые вещества (например, остаточные катализаторы, агенты обработки, остаточные мономеры, наполнители, антиоксиданты, пластификаторы) и/или продукты деградации, которые мигрируют из материала и потенциально могут стать причиной неблагоприятного воздействия на организм.

Опубликовано большое число статей по использованию токсикокинетических методов для изучения поведения химических веществ в организме. Методология и подходы, использованные в таких исследованиях, составляют основу рекомендаций настоящего стандарта. Рекомендации по использованию настоящего стандарта приведены в приложении А.

Приложение А является неотъемлемой частью настоящего стандарта.

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

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 16
Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания

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

Дата введения — 2013–01–01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает принципы, в соответствии с которыми планируют и осуществляют исследования токсикокинетики, обусловленной применением медицинских изделий.

В приложении А изложены рекомендации по включению токсикокинетических исследований в оценку биологического действия изделий медицинского назначения.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования)

ISO 10993-12:2007 Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials (Оценка биологического действия медицинских изделий.Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы)

Издание официальное

3 Термины и определения

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

3.1 **продукт деградации:** Продукт, образовавшийся в результате деградации или химического распада материала.

3.2 **продукт вымывания:** Экстрагируемое вещество, такое как добавка, мономер или олигомер, входящее в состав полимерного материала.

3.3 **исследуемое вещество:** Продукт деградации или вымывания, являющийся предметом токсикокинетических исследований.

3.4 **абсорбция:** Процесс, в результате которого вещество поступает в кровеносную и (или) лимфатическую систему.

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

3.6 **метаболизм:** Процесс, посредством которого абсорбированное вещество структурно изменяется в организме в результате химических и/или ферментативных реакций.

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

3.7 **экскреция:** Процесс, посредством которого абсорбируемое вещество и/или его метаболиты удаляются из организма.

3.8 **биологическая доступность:** Значение общей абсорбции исходного вещества.

3.9 **клиренс:** Способность организма к элиминации исследуемого вещества в результате метаболизма и/или экскреции.

3.10 **период полувыведения,** $t_{1/2}$**:** Время, необходимое для уменьшения концентрации исследуемого вещества на 50 % его начального количества в жидкостях и тканях организма.

3.11 **среднее время пребывания:** Параметр, связанный с периодом полувыведения, количественно оценивающий продолжительность присутствия молекулы вещества в организме.

3.12 **концентрация,** C_{max}**:** Максимальная концентрация вещества в плазме, выраженная отношением массы к единице объема.

Примечание — Когда ссылаются на максимальную концентрацию вещества в жидкости или ткани, ей присваивают обозначение (например, C_{max} печени) и выражают отношением единиц массы к единицам объема или единиц массы к единицам массы.

3.13 **время** t_{max}: Время, при котором достигается максимальная концентрация.

3.14 **площадь** AUC_{0-t}: Площадь участка под кривой изменения концентрации вещества в плазме от нуля (момента введения) до времени t, прошедшего после однократного введения вещества.

Примечание — t — это время, которое обычно экстраполируют на бесконечность.

3.15 **площадь** $AUMC_{0-t}$: Площадь участка под кривой произведения времени на концентрацию вещества в плазме от нуля (момента введения) до времени t, прошедшего после однократного введения вещества.

Примечание — t — это время, которое обычно экстраполируют на бесконечность.

3.16 **объем распределения** V_d**:** Показатель для отдельной модели, описывающий предполагаемый объем, в котором содержится все количество исследуемого вещества при условии его однородного распределения в организме.

3.17 **экстракт:** Жидкость, которая получается в результате процесса экстракции исследуемого материала.

3.18 **биодеградация:** Изменение медицинского изделия или биоматериала, заключающееся в потере целостности и/или способности функционировать при воздействии физиологической или модельной среды.

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

4 Принципы планирования токсикокинетических исследований

4.1 Токсикокинетические исследования планируют с учетом каждого конкретного изделия или материала.

4.2 Программу исследований составляют и оформляют до начала экспериментов. При этом в программу включают цель и методики исследований. Подробнее это изложено в разделе 5.

4.3 При выборе методов токсикокинетических исследований учитывают результаты изучения процесса вымывания. Кроме того, учитывают информацию о

химических и физико-химических свойствах, структуре поверхности материала и биохимических свойствах всех продуктов вымывания.

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

4.4 Токсикокинетические исследования рекомендуется проводить с тем продуктом процесса вымывания и процесса деградации, о котором известно, что он обладает потенциальным токсическим действием. Проведение токсикокинетических исследований на смесях нескольких химических ингредиентов возможно только при определенных условиях. В отдельных случаях допускается изучение экстрактов в соответствии с ISO 10993-12, а также гранул или порошков из материала медицинского изделия, но это должно быть обосновано при планировании исследований.

4.5 Выбранные аналитические методы должны обнаруживать и характеризовать все продукты деградации, вымывания, а также их метаболиты в биологических жидкостях и тканях. Они должны быть подробно описаны в исследовательских отчетах в соответствии с 5.1.11.

Количественные аналитические методы должны носить специфический характер, быть чувствительными, воспроизводимыми и линейными по всему предполагаемому диапазону концентраций исследуемого материала. В отчете должно быть представлено обоснование выбранного метода исследования.

4.6 В плане исследования должна быть указана физиологическая жидкость, ткань или экскрет, в которых будут определяться уровни исследуемого вещества.

Примечание — Кровь часто используют для изучения кинетического параметра и абсорбции. При этом необходимо указать, на чем проводят анализ — на цельной крови, сыворотке или плазме, и обосновать этот выбор. Связывание с циркулирующими белками крови или эритроцитами можно определять методами *in vitro*.

4.7 Исследовательский отчет должен содержать информацию о характере связывания определяемого вещества в пробе (например, степень и характер сродства) и показывать, что это не приводит к недооценке анализируемой концентрации.

4.8 Для определения кинетических параметров должно быть представлено достаточное количество данных с допустимым разбросом. Теоретически они должны

составлять несколько периодов полувыведения вещества, на практике органичения накладывает чувствительность аналитических методов.

5 Руководство по методам исследований

5.1 Общие положения

5.1.1 Исследования выполняют на животных соответствующего пола и вида. Здоровые молодые и половозрелые животные проходят акклиматизацию в лабораторных условиях, по крайней мере, в течение 7 сут. Если при исследовании метаболизма используют индивидуальные клетки, то животных переводят туда для акклиматизации не менее чем за 24 ч. Окружающие условия должны соответствовать рекомендациям по содержанию и использованию животных (см. ISO 10993-2). В течение всего эксперимента животные получают обычный рацион и питьевую воду, если программа исследований не предусматривает каких-либо изменений в режиме их содержания.

Отбор животных в группы для каждого периода исследования носит произвольный характер. Группы должны содержать не менее трех мелких животных и не менее двух животных более крупных видов. В заранее запланированное время животных подвергают эвтаназии.

5.1.2 Возможно использование исследуемого вещества, не меченного радиоактивными изотопами, при наличии соответствующих утвержденных методов исследования данного вещества и его метаболитов.

5.1.3 При необходимости исследуемое вещество метят радиоактивными изотопами, стабильными в отношении метаболизма. Предпочтительными являются радиохимически чистые (более 97 %) ^{14}C или ^{3}H. При использовании изотопа ^{3}H учитывают возможность замещения трития. Меченное радиоизотопами вещество при необходимости разводят веществом, не содержащим радиоизотопов.

5.1.4 При использовании вещества, меченного радиоизотопами, учитывают его специфическую активность и радиохимическую чистоту.

5.1.5 Исследуемое вещество вводят дозами определенным путем. Путь введения определяют в зависимости от назначения медицинского изделия. Пробы исследуемого вещества готовят с учетом пути введения дозы. Необходимо знать и отразить в отчете стабильность пробы при выбранном пути введения.

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

5.1.6 Для изучения сбалансированности доз животных помещают в клетки, предназначенные для исследования метаболизма.

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

5.1.8 До начала эксперимента, по возможности, отбирают фоновые пробы. В некоторых исследованиях фоновые пробы (например, ткани) у подопытных животных отобрать невозможно, поэтому их забирают у контрольной группы.

5.1.9 Время отбора проб должно соответствовать типу исследования. Отбор осуществляют в течение периодов времени длительностью в несколько минут, часов, суток, недель или даже месяцев. Для исследований, включающих изучение продуктов выделения, обычно используют 24-часовые периоды, по крайней мере, в течение 96 ч. В исследованиях, требующих взятия проб крови, кровь собирают по специальной программе, в которой процесс взятия крови продолжается с интервалами от нескольких минут до нескольких часов в течение 72 ч.

5.1.10 Требования лабораторной практики по международным стандартам GLP должны быть основой для токсикокинетических исследований.

5.1.11 Отчет об исследованиях должен включать следующую информацию:

- линию и источник поступления животных, условия содержания, их рацион, возраст и пол;
- исследуемое вещество и пробу, их чистоту, стабильность, химический состав и введенное количество;
- условия исследований, включая путь введения вещества;
- методы исследования, экстракции, определения и их валидацию;
- материальный баланс исследуемого вещества;
- индивидуальные результаты на каждом этапе исследования в виде таблицы;
- заявление о соответствии стандартам качества или требованиям лабораторной практики по стандартам GLP;
- обсуждение полученных результатов;
- интерпретацию полученных результатов.

5.2 Руководство по специфическим методам исследований

5.2.1 Основные положения

Исследование планируют таким образом, чтобы получить информацию для оценки только степени риска использования медицинских изделий, так что обычно нет необходимости в рассмотрении всех аспектов.

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

5.2.1.2 Количество изучаемых кинетических параметров выбирают в зависимости от программы исследований. Среди них: скорость абсорбции, скорость выведения, AUC_{0-t}, $AUMC_{0-t}$, C_{max}, t_{max}, период полувыведения, среднее время пребывания, объем распределения и клиренс.

5.2.1.3 Кинетические параметры могут быть определены только для определенных молекул, и, следовательно, используются специфичные методы испытаний, чувствительные к этим молекулам. Истинные кинетические параметры каждого вещества могут быть определены только при его внутривенном введении. Поэтому при необходимости в программу включают исследования с ограниченным внутривенным введением. Это позволяет определить количество поступившего в организм вещества для коррекции результатов, получаемых при других способах введения.

5.2.1.4 Для определения кинетических параметров используют соответствующую кинетическую модель. Существуют специальные компьютерные программы для вычисления этих параметров. Программное обеспечение утверждают до его использования и подтверждают это документально. Предположения, вводящиеся в программу, и выбор кинетической модели также отражают в отчете.

5.2.2 Абсорбция

Процесс абсорбции зависит от пути введения исследуемого вещества, его физико-химического состояния и экстрагирующей жидкости. Его оценивают по концентрации данного вещества в крови, в сыворотке, в выделениях и в тканях организма. Также рассматривают необходимость проведения полного исследования биологической доступности этого вещества. Выбор требуемого метода исследования зависит от информации, которую нужно получить, возможности применения материала, меченного радиоизотопами, и используемого метода анализа. При исследовании кинетических параметров константа скорости процесса

абсорбции может быть достоверно вычислена при условии, что в фазе абсорбции взято достаточное число проб.

Примечание — Существуют методы *in vitro*, которые дают важную информацию о желудочно-кишечной и кожной абсорбции химических веществ.

5.2.3 Распределение

5.2.3.1 Для исследования процесса распределения, как правило, используют меченное радиоизотопами вещество. Исследования могут быть:

- количественными, определяющими уровни содержания вещества в срезах тканей;

- качественными, использующими общую ауторадиографию;

- полуколичественными, использующими выборочную ауторадиографию по стандартным полям.

5.2.3.2 Обычно при изучении процесса распределения временем отбора проб является t_{max}, то есть 24 и 168 ч или более, в зависимости от времени выведения исследуемого вещества. Отбор проб в промежуточные интервалы времени проводят, когда требуются дополнительные данные. Более частый отбор проб обычно выполняют на ранних фазах абсорбции и выведения. При этом берут как можно больше проб в течение фазы выведения (теоретически 3—4 периода полувыведения) для того, чтобы обеспечить более точное определение параметров.

Основным решающим фактором является чувствительность метода.

5.2.4 Метаболизм и экскреция

5.2.4.1 Клетки для содержания животных при изучении метаболизма должны позволять проводить отдельный сбор мочи и фекалий на всех этапах исследования. При длительности исследований до 14 сут мочу и фекалии отбирают отдельно в течение 24 ч и потом — через каждые 24 ч до конца эксперимента. Иногда план исследований может предусматривать эвтаназию животных на промежуточных стадиях.

Пробы могут быть отобраны раньше 24 ч, когда есть вероятность быстрого выведения исследуемого вещества или его метаболитов. При длительных исследованиях отбор проб в начальном периоде проводят так же, как для кратковременных исследований. Затем пробы отбирают непрерывно в течение 24 ч через установленный интервал времени.

Примечание — Использование клеток для изучения метаболизма при длительных исследованиях может быть вредным для здоровья животных. Поэтому при продолжительном эксперименте для получения достоверных результатов пробы собирают

через определенные интервалы времени, и эти результаты экстраполируются, как при непрерывном отборе проб.

5.2.4.2 Трупы животных и/или их органы-мишени сохраняют для исследований, а кровь этих животных забирают для определения концентрации веществ в плазме и цельной крови. После отбора проб в момент эвтаназии клетки для исследований метаболизма, моче- и калосборники моют специальными растворителями. Возможно накопление полученных смывов и сохранение репрезентативной части для анализов.

5.2.4.3 Когда используют вещество, помеченное радиоизотопами (см. примечание ниже), восстановление или расчетное восстановление исследуемого вещества в норме должно быть (100 ± 10) %. Количество исследуемого вещества в каждой фракции анализируют с помощью установленных процедур для каждого меченного или не меченного радиоизотопами вещества в соответствующей среде. При использовании веществ, меченных радиоизотопами, проводят оценку, как первичного вещества, так и метаболитов, если при этом не были использованы специальные методики. Если вещество, меченное радиоизотопами, не восстанавливается в достаточном количестве в экскрете (фекалиях и/или моче) или в организме подопытного животного, рассматривают необходимость сбора выдыхаемого воздуха.

Примечание — Не во всех случаях достижима требуемая степень восстановления. Причины любых отклонений регистрируют и обосновывают в отчете об исследованиях.

5.2.4.4 Уровни радиоактивности в биологической среде определяют подсчетом, например методом сцинтилляции жидкости. Однако следует подчеркнуть, что в данном методе используется смешанная концентрация вещества и его метаболитов, поэтому на ее основе не могут быть определены кинетические параметры. Там, где необходимо отделение метаболитов, используют ряд процедур экстракции и хроматографических методов анализа (например, методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, хроматографии в тонком слое сорбента — тонкослойной хроматографии, газожидкостной хроматографии), а полученный материал характеризуют посредством ряда химических и физико-химических методов (например, масс-спектрометрический метод, спектроскопический метод ядерно-магнитного резонанса).

Примечание — Существует научная литература по применению культур тканей, клеток, гомогенатов и изолированных ферментов для изучения метаболизма в опытах *in*

vitro. Эти методы, в отличие от методов *in vivo*, позволяют прогнозировать пути метаболизма, когда вещество локализуется в недоступном для исследований месте. Следует отметить, что степени и скорости метаболизма при определении методами *in vitro* и *in vivo* часто отличаются.

Приложение А
(обязательное)

Рекомендации по проведению токсикокинетических исследований

А.1 Использование большинства медицинских изделий связано с потенциальной опасностью. Однако проведение токсикокинетических исследований всех идентифицируемых продуктов деградации и вымывания и всех медицинских изделий не является необходимым или практичным.

А.2 Рассматривая необходимость токсикокинетических исследований как части биологической оценки медицинских изделий, принимают во внимание конечный продукт, составляющие его химические вещества, потенциальные и моделируемые продукты деградации и вымывания, а также назначение изделий.

А.3 Там, где возможны теоретические исследования процессов деградации, они должны быть проведены в опытах *in vitro* (например, на культурах тканей, клеток или гомогенатах) до начала токсикокинетических исследований. Это обусловлено не только требованием минимального использования животных в экспериментах, приведенным в ISO 10993-2, но также необходимостью определения наиболее вероятных продуктов деградации.

А.4 Необходимость проведения токсикокинетических исследований рассматривается, если:

- изделие при применении по назначению подлежит рассасыванию под влиянием биологических факторов, или
- изделие имеет длительный контакт с организмом человека при имплантации, известна или предполагается его биодеградация или существенная коррозия и (или) из изделия происходит миграция вымываемых веществ, или
- есть сведения или существует возможность образования значительных количеств потенциально токсичных или реакционноспособных продуктов деградации и вымывания, мигрирующих из медицинских изделий в организм человека при клиническом применении.

Примечание — Значение термина «значительные количества» зависит от химических свойств вещества, о котором идет речь.

А.5 Проведение токсикокинетических исследований не требуется, если:

- при достигаемой или предполагаемой скорости миграции и вымывания из изделий и материалов уровень продуктов этих процессов безопасен или есть данные о безопасном клиническом применении или
- уже накоплены значительные токсикологические или токсикокинетические данные, относящиеся к продуктам деградации и вымывания.

А.6 Миграция продуктов деградации и вымывания из металлов, сплавов и керамики обычно очень незначительна и не является основанием для проведения токсикокинетических исследований.

Библиография

[1]	ISO 10993-2:1992	Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements Оценка биологическая медицинских устройств. Часть 2. Требования к благополучию животных
[2]	ISO 10993-12:1996	Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials Оценка биологическая медицинских устройств. Часть 12. Подготовка проб и эталонных материалов
[3]		Andersen M.E., Clewell H.J. III, Gargas M.L., Smith F.A. and Reitz R.H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 54: 100—116; 1987
[4]		Bogen D.K. Simulation software for the Macintosh. Science 24: 138—142; 1989
[5]		F.D.A. Guidelines for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application. Department of Health and Human Services
[6]		Hattis D., White P., Mamorstein L. and Koch P. Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters and predictions for low-dose metabolism rates derived by different authors. Risk analysis 10: 449—458, 1990
[7]		Internatinal Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles of toxicokinetic studies. Environmental Health Criteria 57, World Health Organization, Geneva, 1986
[8]	ISO/TR 10993-9:1994	Biological evaluation of medical devices — Part 9: Degradation of materials related to biological testing
[9]		Jollow D.J., Roberts S., Price V., Longacre S. and Smith C. Pharmacokinetic considerations in toxicity testing. Drug Metab. Rev. 13: 983 — 1007, 1982

[10] Katzper M. The uze of visual programming for pharmacokinetic and harmacodynamic simulation. Centre for Drug Evaluation and Research, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville MD 20857

[11] Lin C.S., Shoaf S.E. and Griffiths J.C. Pharmacokinetic data in the evaluation of the safety of food and colour additives. Reg. Toxicol. Pharmacol. 15: 62—72, 1992

[12] Monro A.M. Interspecies comparisons in toxicology: The utility and futility of plasma concentrations of the test substance. Reg. Toxicol. Pharmacol. 12: 137—160, 1990

[13] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals — No 417 Toxicokinetics. OECD Publications

[14] Reitz R. Distribution, Persistence and elimination of toxic agents. In: Progress in Predictive Toxicology. Clayson D B et al. (eds.), Elsevier, New York, 1990

[15] Rowland M. and Tozer T.N. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications (2nd edition). Lea and Febiger, Philadelphia, 1989

[16] Smith D.A., Humphrey M.J. and Charuel C. Design of toxicokinetic studies. Xenobiotica 20: 1187—1199, 1990

[17] Speid L.H., Lumley C.E. and Walker S.R. Harmonisation of guidelines for toxicity testing of pharmaceuticals by 1992. Reg. Toxicol. Pharmacol. 12: 179 — 211, 1990

[18] Travis C.B. Pharmacokinetics. In: Carcinogen Risk Analysis. Travis C.B. (ed) Contemporary issues in risk analysis, vol. 3, Plenum Press, New York, 1988

[19] Wagner J.G. Pharmacokinetics for pharmaceutical scientists. Technomic publishing Co. Inc., Lancaster, 1994

[20] Wartak J. Clinical Pharmacokinetics, A modern approach to individualised drug therapy. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series, Vol. 2. Praeger Publishers CBS Educational and Professional Publishing, 1983

[21] Weissinger J. Nonclinical pharmacologic and toxicologic considerations for evaluating biologic products. Reg. Toxicol. Pharmacol. 10: 255—263, 1989

[22] Welling P.G. Pharmacokinetic processes and mathematics. ACS Monograph 185. American Chemical Society, Washington DC, 1986

[23] Welling P.G., De La Iglesia F.A. Drug toxicokinetics. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993

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

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	IDT	ГОСТ ISO 10993-1–2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-12:2007 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы	IDT	ГОСТ ISO 10993-12–2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы
Примечание – В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта: - IDT – идентичные стандарты.		

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 Р20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, токсичность, токсикокинетика, деградация, вымывание, биодеградация, биорезорбция