

2021

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků -
Část 23: Zkoušky dráždivosti

ČSN
EN ISO 10993-23

85 5220

idt ISO 10993-23:2021

Biological evaluation of medical devices -
Part 23: Tests for irritation

Évaluation biologique des dispositifs médicaux -
Partie 23: Essais d'irritation

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten -
Teil 23: Prüfung auf Irritation

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 10993-23:2021. Překlad byl zajištěn Českou agenturou pro standardizaci. Má stejný status jako oficiální verze.

This standard is the Czech version of the European Standard EN ISO 10993-23:2021. It was translated by the Czech Standardization Agency. It has the same status as the official version.

Národní předmluva

Informace o citovaných dokumentech

EN ISO 10993-1:2021 zavedena v ČSN EN ISO 10993-1:2021 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků - Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu managementu rizik

EN ISO 10993-2:2006 zavedena v ČSN EN ISO 10993-2:2007 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků ? Část 2: Požadavky na ochranu zvířat

ISO 10993-9:2019 dosud nezavedena

ISO 10993-12:2020 dosud nezavedena

EN ISO 10993-13:2010 zavedena v ČSN EN ISO 10993-13:2010 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků ? Část 13: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů ze zdravotnických prostředků vyrobených z polymerních materiálů

EN ISO 10993-14:2001 zavedena v ČSN EN ISO 10993-14:2009 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků ? Část 14: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z keramických materiálů

ISO 10993-15:2019 dosud nezavedena

EN ISO 10993-18:2020 zavedena v ČSN EN ISO 10993-18:2021 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 18: Chemická charakterizace materiálů zdravotnických prostředků v rámci procesu managementu rizik

EN ISO 14155:2020 zavedena v ČSN EN ISO 14155:2021 (85 4001) Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe

OECD 404 nezavedena

OECD 439 nezavedena

Souvisící ČSN

ČSN EN ISO 9394:2013 (19 5221) Oční optika ? Kontaktní čočky a prostředky pro ošetřování kontaktních čoček ?

Stanovení biokompatibility zkoušením na oku králíka

Citované předpisy

Směrnice Rady 93/42/EHS (93/42/EEC) ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích. V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 54/2015 Sb. ze dne 25. března 2015 o technických požadavcích na zdravotnické prostředky.

Směrnice Rady 90/385/EHS (90/385/EEC) ze dne 20. června 1990 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků. V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 55/2015 Sb. ze dne 25. března 2015 o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky.

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS.

Vypracování normy

Zpracovatel: Ing. Milan Houska, CSc., IČO 49663500

Technická normalizační komise: TNK 81 Zdravotnické prostředky

Pracovník České agentury pro standardizaci: Ing. Renáta Doležalová

Česká agentura pro standardizaci je státní příspěvková organizace zřízená Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví na základě ustanovení § 5 odst. 2 zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

ICS 11.100.20

**Biologické hodnocení zdravotnických prostředků -
Část 23: Zkoušky dráždivosti
(ISO 10993-23:2021)**

Biological evaluation of medical devices -
Part 23: Tests for irritation
(ISO 10993-23:2021)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Biologische Beurteilung von Medizinprodukten -
Partie 23: Essais d'irritation Teil 23: Prüfung auf Irritation
(ISO 10993-23:2021, Version corrigée (ISO 10993-23:2021)
inclus 2021-02)

Tato evropská norma byla schválena CEN dne 2020-10-01.

Členové CEN jsou povinni splnit vnitřní předpisy CEN/CENELEC, v nichž jsou stanoveny podmínky, za kterých se této evropské normě bez jakýchkoliv modifikací uděluje status národní normy.

Aktualizované seznamy a bibliografické citace týkající se těchto národních norem lze obdržet na vyžádání v Řídicím centru CEN-CENELEC nebo u kteréhokoliv člena CEN.

Tato evropská norma existuje ve třech oficiálních verzích (anglické, francouzské, německé). Verze v každém jiném jazyce přeložená členem CEN do jeho vlastního jazyka, za kterou zodpovídá a kterou notifikuje Řídicímu centru CEN-CENELEC, má stejný status jako oficiální verze.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irsko, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Republiky Severní Makedonie, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Spojeného království, Srbsko, Španělsko, Švédsko, Švýcarsko a Turecko.



**Evropský výbor pro normalizaci
European Committee for Standardization
Comité Européen de Normalisation
Europäisches Komitee für Normung**

Řídicí centrum CEN-CENELEC: Rue de la Science 23, B-1040 Brusel

© 2021 CEN Veškerá práva pro využití v jakékoliv formě a jakýmikoliv prostředky Ref. č.
EN ISO 10993-23:2021 E
jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Evropská předmluva

Tento dokument (EN ISO 10993-23:2021) vypracovala technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* ve spolupráci s technickou komisí CEN/TC 206 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků*, jejíž sekretariát zajišťuje DIN.

Této evropské normě je nutno nejpozději do září 2021 udělit status národní normy, a to buď vydáním identického textu, nebo schválením k přímému používání, a národní normy, které jsou s ní v rozporu, je nutno zrušit nejpozději do září 2021.

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv. CEN nelze činit odpovědným za identifikaci jakéhokoli nebo všech patentových práv.

Tento dokument byl vypracován na základě mandátu uděleného CEN Evropskou komisí a Evropským sdružením volného obchodu a podporuje splnění podstatných požadavků směrnice (směrnic) EU.

Vztah ke směrnici (směrnicím) EU je uveden v informativních přílohách ZA, ZB a ZC, které jsou nedílnou součástí tohoto dokumentu.

Následující citované dokumenty jsou nezbytné pro správné použití tohoto dokumentu.

U nedatovaných citovaných dokumentů se používá níže uvedené vydání citovaného dokumentu (včetně všech změn). U datovaných citovaných dokumentů se používají pouze citované dokumenty. Při jakémkoliv použití této normy ve smyslu přílohy ZA by však uživatel měl vždy zkontrolovat, že žádný citovaný dokument nebyl nahrazen a že jeho relevantní obsah je možné stále považovat za obecně uznávaný stav techniky.

Když je v textu normy ISO citována norma IEC nebo ISO, musí to být chápáno jako normativní odkaz na odpovídající normu EN, jestliže je dostupná, a jinak na datovanou verzi normy ISO nebo IEC, která je uvedena níže.

POZNÁMKA Způsob, jakým jsou tyto citované dokumenty citovány v normativních požadavcích, určuje rozsah, v němž se použijí (celé nebo části).

Tabulka 1 - Vztahy mezi nedatovanými citovanými dokumenty a datovanými normami EN a ISO

POZNÁMKA Tato část EN ISO 10993 odkazuje na ISO 10993-1, která sama odkazuje na ISO 14971. V Evropě je třeba předpokládat, že odkaz na ISO 14971 je na EN ISO 14971: 2012.

Podle vnitřních předpisů CEN-CENELEC jsou tuto evropskou normu povinny zavést národní normalizační organizace následujících zemí: Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Republiky Severní Makedonie, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Srbska, Španělska, Švédska, Švýcarska a Turecka.

Oznámení o schválení

Text ISO 10993-23:2021 byl schválen CEN jako EN ISO 10993-23:2021 bez jakýchkoliv modifikací.

Předmluva.....	7
Úvod.....	8
1..... Předmět normy.....	9
2..... Citované dokumenty.....	9
3..... Termíny a definice.....	10
4..... Obecné zásady - postupný přístup.....	11
5..... Úvahy před zkouškou.....	12
5.1..... Obecně.....	12
5.2..... Typy materiálů.....	12
5.2.1... Výchozí úvahy.....	12
5.2.2... Keramika, kovy a slitiny.....	12
5.2.3... Polymery.....	12
5.2.4... Deriváty biologických materiálů.....	12

5.3..... Informace o chemickém složení.....	13
5.3.1... Obecně.....	13
5.3.2... Existující zdroje dat.....	13
6..... Zkoušky dráždivosti <i>in vitro</i>	13
6.1..... Obecně.....	13
6.2..... Model rekonstruované lidské epidermis <i>in vitro</i>	13
6.2.1... Zkušební systém – model rekonstruované lidské epidermis.....	13
6.2.2... Princip metody.....	14
6.2.3... Predikční model.....	14
6.3..... Materiály.....	15
6.3.1... Modely rekonstruované lidské epidermis – popis produktu.....	15
6.3.2... Příprava extraktů zdravotnických prostředků.....	15
6.4..... Metody.....	15
6.4.1... Obecně.....	15
6.4.2... Postup zkoušky.....	

.....	16
6.4.3... Média a roztoky pro koncové body.....	17
6.4.4... Příprava zkušebního vzorku a kontrol.....	17
6.5..... Úvahy o funkčnosti zkoušky.....	17
6.5.1... Příjem tkání rekonstruované lidské epidermis.....	17
6.5.2... Příprava a předinkubace.....	17
6.6..... Nanesení zkušebního vzorku a opláchnutí.....	18
6.6.1... Obecně.....	18
6.6.2... Příprava.....	18
6.6.3... Zkušební extrakt a kontroly expozice.....	18
6.7..... MTT test pro stanovení životaschopnosti tkáně RhE po expozici.....	19
6.7.1... Inkubace s MTT a extrakce izopropanolem.....	19
6.7.2... Měření absorbance.....	19
6.8..... Kritéria přijatelnosti zkoušky.....	20
6.9..... Kroky výpočtu dat.....	20

6.9.1... Obecně.....	20
6.9.2... Kontrola spektrálního pozadí izopropanolu při stanovení OD v RhE zkoušce.....	20
6.9.3... Negativní kontroly ošetřené DPBS nebo PBS.....	20
6.9.4... Pozitivní kontrola.....	20
6.9.5... Vzorky zkušebního extraktu a kontroly vehikula (TT).....	20
6.10.... Interpretace dat - predikční model.....	21
6.11.... Dokumentační list metody (MDS).....	21
6.12.... Protokol o zkoušce.....	21
7..... Zkoušky dráždivosti <i>in</i> <i>vivo</i>	22
7.1..... Obecně.....	22
7.2..... Zkouška dráždivosti na kůži zvířat.....	22
7.2.1... Princip.....	22
7.2.2... Zkušební materiály.....	22
7.2.3... Zvířata a chov.....	22
7.2.4... Postup	

zkoušky.....	23
7.2.5... Pozorování zvířat.....	24
7.2.6... Hodnocení výsledků.....	25
7.2.7... Protokol o zkoušce.....	26
7.3..... Zkouška nitrokožní (intradermální) reaktivity na zvířatech.....	26
7.3.1... Úvod.....	26
7.3.2... Vyloučení ze zkoušky.....	26
7.3.3... Zkušební vzorek.....	26
7.3.4... Zvířata a jejich chov.....	27
7.3.5... Postup zkoušky.....	27
7.3.6... Pozorování zvířat.....	27
7.3.7... Hodnocení výsledků.....	28
7.3.8... Protokol o zkoušce.....	28
8..... Zkouška kožní dráždivosti na člověku.....	29

8.1.....

Úvod.....
..... 29

8.2..... Výchozí

úvahy.....
..... 29

Příloha A (normativní) Příprava materiálů pro zkoušení
dráždivosti..... 30

Příloha B (informativní) Kontrolní přehled zkušební metody pro zkoušení dráždivosti *in vitro*
s použitím modelů rekonstruované lidské
epidermis.....
..... 31

Příloha C (informativní) Příklad dokumentačního listu metody pro modely rekonstruované lidské
epidermis..... 33

Příloha D (normativní) Speciální zkoušky
dráždivosti..... 37

Příloha E (normativní) Zkouška kožní dráždivosti na
člověku..... 51

Příloha F (informativní) Základní informace o zkouškách
dráždivosti..... 54

Bibliografie.....
..... 56

Příloha ZA (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU
93/42/EHS
[OJ L 169], které mají být
pokryty..... 59

Příloha ZB (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU
90/385/EHS
[OJ L 189], které mají být
pokryty..... 60

Příloha ZC (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a obecnými požadavky na bezpečnost
a účinnost
v nařízení (EU) 2017/745, které mají být
pokryty..... 61

Předmluva

ISO (Mezinárodní organizace pro normalizaci) je celosvětová federace národních normalizačních orgánů (členů ISO). Mezinárodní normy obvykle vypracovávají technické komise ISO. Každý člen ISO, který se zajímá o předmět, pro který byla vytvořena technická komise, má právo být v této technické komisi zastoupen. Práce se zúčastňují také vládní i nevládní mezinárodní organizace, s nimiž ISO navázala pracovní styk. ISO úzce spolupracuje s Mezinárodní elektrotechnickou komisí (IEC) ve všech záležitostech normalizace v elektrotechnice.

Postupy použité při tvorbě tohoto dokumentu a postupy určené pro jeho další udržování jsou popsány ve směrnících ISO/IEC, část 1. Zejména se má věnovat pozornost rozdílným schvalovacím kritériím potřebným pro různé druhy dokumentů ISO. Tento dokument byl vypracován v souladu s redakčními pravidly uvedenými ve směrnících ISO/IEC, část 2 (viz www.iso.org/directives).

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv. ISO nelze činit odpovědnou za identifikaci jakéhokoliv nebo všech patentových práv. Podrobnosti o jakýchkoliv patentových právech identifikovaných během přípravy tohoto dokumentu budou uvedeny v úvodu a/nebo v seznamu patentových prohlášení obdržných ISO (viz www.iso.org/patents).

Jakýkoliv obchodní název použitý v tomto dokumentu se uvádí jako informace pro usnadnění práce uživatelů a neznamená schválení.

Vysvětlení nezávazného charakteru technických norem, významu specifických termínů a výrazů ISO, které se vztahují k posuzování shody, jakož i informace o tom, jak ISO dodržuje principy Světové obchodní organizace (WTO) týkající se technických překážek obchodu (TBT), jsou uvedeny na tomto odkazu URL: www.iso.org/iso/foreword.html.

Tento dokument vypracovala technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* ve spolupráci s technickou komisí CEN/TC 206 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* Evropskou komisí pro normalizaci (CEN), v souladu se Dohodou o technické spolupráci mezi ISO a CEN (Vídeňská dohoda).

Seznam všech částí souboru ISO 10993 je možno nalézt na webové stránce ISO.

Jakákoli zpětná vazba nebo otázky týkající se tohoto dokumentu mají být adresovány národnímu normalizačnímu orgánu uživatele. Úplný seznam těchto orgánů lze nalézt na adrese: www.iso.org/members.html.

Úvod

Tento dokument posuzuje možná nebezpečí při styku se zdravotnickými prostředky, které mohou způsobit podráždění.

Některé materiály obsažené ve zdravotnických prostředcích byly zkoušeny a byl prokázán jejich potenciál dráždit kůži nebo sliznice. Jiné materiály a jejich chemické složky nebyly zkoušeny a mohou při styku s lidskou tkání vyvolat nepříznivé účinky. Výrobce je tedy povinen každý zdravotnický prostředek před uvedením na trh vyhodnotit z hlediska možných nežádoucích účinků.

Dráždivý potenciál zdravotnického prostředku nebo jeho složek lze předpovědět buď zkouškou dráždivosti na zvířatech *in vivo*, nebo zkouškou dráždivosti *in vitro*, pokud je zkouška kvalifikovaná k použití pro zdravotnické prostředky.

ISO 10993-2 popisuje aspekty ochrany zvířat při provádění studií na zvířatech pro biologické hodnocení zdravotnických prostředků, a tím také zdůrazňuje význam 3R, tj. nahrazování (*Replacement*), snižování počtu (*Reduction*) a zjemňování (*Refinement*) studií na zvířatech. Tento dokument popisuje zkoušky pro stanovení dráždivosti zdravotnických prostředků, materiálů nebo jejich extraktů buď pomocí zkoušek *in vitro* nebo *in vivo*. Zkoušky *in vitro* mají přednost před testy *in vivo*, pokud jsou patřičně validovány a poskytují stejně relevantní informace jako informace získané zkouškami *in vivo* (viz ISO 10993-1 a ISO 10993-2).

Před zkoušením na lidech se tradičně provádějí zkoušky na malých zvířatech, aby pomohly předpovědět reakce u člověka. V poslední době byly jako doplňky nebo alternativy přidány zkoušky *in vitro* a také zkoušky na lidech. Pro zkoušení dráždivosti kůže čistými chemickými látkami byly vyvinuty *in vitro* zkoušky s použitím modelů rekonstruované lidské epidermis (RhE, *Reconstructed human Epidermis*) [31]. Metoda byla upravena pro detekci dráždivých chemických látek v extraktech zdravotnických prostředků. Výsledky velké mezilaboratorní kruhové studie (round robin test), která zkoušela dva typy modelů RhE, ukázaly, že tyto modely lze použít také k detekci přítomnosti dráždivých chemických látek extrahovaných z polymerních materiálů [polyvinylchloridu (PVC) a silikonu] běžně používaných při výrobě zdravotnických prostředků [6]. Bylo zjištěno, že tato metoda je stejně citlivá pro detekci nízkých koncentrací některých silně dráždivých sloučenin jako náplastová zkouška na lidech a intrakutánní zkouška na králících [14]. Je tedy možné začít postupný přístup pro zkoušení dráždivých látek *in vitro* s použitím modelu RhE.

Vyvinuté a validované modely RhE jsou vhodné k předpovědi reakce na podráždění kožní tkáně. Pro aplikace na sliznice nebo oční epitel se doporučuje k posouzení dráždivého potenciálu prozkoumat použití jiných alternativních *in vitro* modelů.

Předpokládá se, že pro regulační účely budou tyto studie prováděny za podmínek GLP nebo ISO/IEC 17025 platných pro příslušnou zemi a v souladu s předpisy týkajícími se ochrany zvířat. Doporučuje se provádět statistickou analýzu dat, kdykoli je to vhodné.

Tento dokument je určen k použití odborníky příslušně kvalifikovanými školením/výcvikem a zkušenostmi, kteří jsou schopni interpretovat jeho požadavky a posoudit výsledky hodnocení každého zdravotnického prostředku s přihlédnutím ke všem faktorům relevantním pro daný prostředek, jeho zamýšlenému použití a současným znalostem o zdravotnickém prostředku zjištěným přezkoumáním odborné literatury a předchozích klinických zkušeností.

Zkoušky zahrnuté v tomto dokumentu jsou důležitými nástroji pro vývoj bezpečných výrobků za

předpokladu, že jsou prováděny a interpretovány školenými/cvičenými pracovníky.

Tento dokument je založen na mnoha normách a směrnicích, včetně směrnic OECD pro zkoušení (TG, *OECD Test Guidelines*), Lékopisu USA [40] a Evropského lékopisu [39]. Má být základním dokumentem pro výběr a provádění zkoušek umožňujících hodnocení reakcí na podráždění souvisejících s bezpečností zdravotnických materiálů a prostředků.

Pokyny jsou uvedeny v normativní příloze A pro přípravu materiálů specificky ve vztahu k výše uvedeným zkouškám. V normativní příloze D je popsáno několik speciálních zkoušek dráždivosti *in vivo* pro použití zdravotnických prostředků v jiných oblastech než na kůži. Normativní příloha E navíc poskytuje informace pro provádění zkoušek dráždivosti lidské kůže.

1 Předmět normy

Tento dokument specifikuje postup pro posuzování zdravotnických prostředků a jejich materiálů z hlediska jejich potenciálu vyvolat podráždění. Zkoušky jsou navrženy k předpovědi a klasifikaci dráždivého potenciálu zdravotnických prostředků, materiálů nebo jejich extraktů podle ISO 10993-1 a ISO 10993-2.

Tento dokument zahrnuje:

- úvahy o dráždivosti před zkouškou, včetně metod dermální expozice *in silico* a *in vitro*;
- podrobnosti o postupech zkoušek dráždivosti *in vitro* a *in vivo*;
- klíčové faktory pro interpretaci výsledků.

Konec náhledu - text dále pokračuje v placené verzi ČSN.