

# ČESKÁ TECHNICKÁ NORMA

ICS 11.100.20 **Březen 2014**

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 10: Zkoušky dráždivosti a senzibilizace kůže

**ČSN**  
**EN ISO 10993-10**  
85 5220

idt ISO 10993-10:2010

Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 10: Prüfung auf Irritation und Hautsensibilisierung

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 10993-10:2013. Překlad byl zajištěn Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví. Má stejný status jako oficiální verze.

This standard is the Czech version of the European Standard EN ISO 10993-10:2013. It was translated by the Czech Office for Standards, Metrology and Testing. It has the same status as the official version.

Nahrazení předchozích norem

Touto normou se nahrazuje ČSN EN ISO 10993-10 (85 5220) z dubna 2011.

Národní předmluva

Změny proti předchozí normě

V novém vydání ČSN EN ISO 10993-10 byly revidovány přílohy ZA a ZB a aktualizován vztah mezi touto normou a základními požadavky směrnice EU 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích a základními požadavky směrnice EU 90/385/EHS o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích.

Informace o citovaných dokumentech

ISO 10993-1:2009 zavedena v ČSN EN ISO 10993-1:2010 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu řízení rizika

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

ISO 10993-9 zavedena v ČSN EN ISO 10993-9 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 9: Obecné zásady pro kvalitativní a kvantitativní stanovení potenciálních degradačních produktů

ISO 10993-12 zavedena v ČSN EN ISO 10993-12 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 12: Příprava vzorků a referenční materiály

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

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

ISO 10993-15 zavedena v ČSN EN ISO 10993-15 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 15: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z kovů a slitin

ISO 10993-18 zavedena v ČSN EN ISO 10993-18 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 18: Chemická charakterizace materiálů

ISO 14155-1 nezavedena<sup>1)</sup>

ISO 14155-2 nezavedena<sup>1)</sup>

Informativní údaje z přijímané ISO 10993-10:2010

ISO 10993 sestává z těchto částí se společným názvem „*Biologické hodnocení zdravotnických prostředků*“:

*Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu řízení rizika*

*Část 2: Požadavky na ochranu zvířat*

*Část 3: Zkoušky na genotoxicitu, karcinogenitu a reprodukční toxicitu*

*Část 4: Výběr zkoušek na interakce s krví*

*Část 5: Zkoušky na cytotoxicitu in vitro*

*Část 6: Zkoušky lokálních účinků po implantaci*

*Část 7: Rezidua při sterilizaci ethylenoxidem*

*Část 9: Obecné zásady pro kvalitativní a kvantitativní stanovení potenciálních degradačních produktů*

*Část 10: Zkoušky dráždivosti a senzibilizace kůže*

*Část 11: Zkoušky na systémovou toxicitu*

*Část 12: Příprava vzorků a referenční materiály*

*Část 13: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů ze zdravotnických*

*prostředků vyrobených z polymerních materiálů*

*Část 14: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z keramických materiálů*

*Část 15: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z kovů a slitin*

*Část 16: Plán toxikokinetické studie degradačních produktů a vyluhovatelných látek*

*Část 17: Stanovení přípustných limitů pro vyluhovatelné látky*

*Část 18: Chemická charakterizace materiálů*

*Část 19: Fyzikálně chemická, morfologická a topografická charakterizace materiálů (technická specifikace)*

*Část 20: Zásady a metody imunotoxikologického zkoušení zdravotnických prostředků (technická specifikace)*

#### Citované předpisy

Směrnice Rady 90/385/EHS (90/385/EEC) ze dne 20. června 1990 o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích. V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 154/2004 Sb. ze dne 17. března 2004, kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

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. 336/2004 Sb. ze dne 2. června 2004, kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

#### Vypracování normy

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

Technická normalizační komise: TNK 81 Zdravotnické prostředky

Pracovník Úřadu pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví: Ing. Renáta Doležalová

**EVROPSKÁ NORMA EN ISO 10993-10**  
**EUROPEAN STANDARD**  
**NORME EUROPÉENNE**  
**EUROPÄISCHE NORM** Srpen 2013

ICS 11.100.20 Nahrazuje EN ISO 10993-10:2010

**Biologické hodnocení zdravotnických prostředků -**  
**Část 10: Zkoušky dráždivosti a senzibilizace kůže**

## **(ISO 10993-10:2010)**

Biological evaluation of medical devices –  
Part 10: Tests for irritation and skin sensitization  
(ISO 10993-10:2010)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –  
Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée  
(ISO 10993-10:2010)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –  
Teil 10: Prüfung auf Irritation und Hautsensibilisierung  
(ISO 10993-10:2010)

Tato evropská norma byla schválena CEN dne 2013-07-09.

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, má stejný status jako oficiální verze.

### **CEN**

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

**Řídicí centrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brusel**

© 2013 CEN Veškerá práva pro využití v jakékoli formě a jakýmkoli prostředky Ref. č.  
EN ISO 10993-10:2013 E  
jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, Bulharska, Bývalé jugoslávské republiky Makedonie, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Španělska, Švédsko, Švýcarska a Turecka.

#### **Předmluva**

Text ISO 10993-10:2010 byl vypracován technickou komisí ISO/TC 194 *Biologické hodnocení zdravotnických prostředků* Mezinárodní organizace pro normalizaci (ISO) a byl převzat jako EN ISO 10993-10:2013 technickou komisí CEN/TC 206 *Biologické hodnocení zdravotnických prostředků*, jejíž sekretariát zajišťuje NEN.

Této evropské normě je nutno nejpozději do února 2014 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 února 2014.

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv. CEN [a/nebo CENELEC] nelze činit odpovědným za identifikaci jakéhokoliv nebo všech patentových práv.

Tento dokument nahrazuje EN ISO 10993-10:2010.

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

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

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

Oznámení o schválení

Text ISO 10993-10:2010 byl schválen CEN jako EN ISO 10993-10:2013 bez jakýchkoliv modifikací.

Obsah

Strana

Úvod 8

**1** Předmět normy 9

**2** Citované dokumenty 9

**3** Termíny a definice 9

**4** Obecné zásady - postupný přístup 11

**5** Úvahy před provedením zkoušky 12

**5.1** Všeobecně 12

**5.2** Typy materiálů 12

**5.3** Informace o chemickém složení 13

**6** Zkoušky dráždivosti 13

**6.1** Zkoušky dráždivosti in vitro 13

**6.2** Zkoušky dráždivosti in vivo - faktory, které mají být zvažovány při návrhu a výběru zkoušek in vivo 13

**6.3** Zkouška dráždivosti na zvířatech 14

**6.4** Zkouška nitrokožní (intradermální) reaktivity na zvířatech 17

**6.5** Zkouška dráždivosti kůže na člověku 20

**7** Zkoušky senzibilizace kůže 20

**7.1** Výběr metod zkoušky 20

**7.2** Zkouška na lokálních lymfatických uzlinách myši (LLNA) 21

**7.3** Zkoušky ke zjištění senzibilizace kůže na morčeti 23

**7.4** Důležité faktory ovlivňující výsledek zkoušky 24

**7.5** Maximalizační zkouška na morčeti (GPMT) 24

**7.6** Zkouška s uzavřenou náplastí (Buehlerova zkouška) 27

**8** Klíčové faktory při interpretaci výsledků zkoušek 29

**Příloha A** (normativní) Příprava materiálů pro zkoušení dráždivosti/senzibilizace 30

**Příloha B** (normativní) Speciální zkoušky dráždivosti 31

**Příloha C** (normativní) Zkoušky dráždivosti kůže na člověku 44

**Příloha D** (informativní) Zkoušky dráždivosti kůže in vitro 47

**Příloha E** (informativní) Postup pro přípravu extraktů zkušebních polymerních materiálů 52

**Příloha F** (informativní) Základní informace 54

Bibliografie 57

**Příloha ZA** (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích 63

**Příloha ZB** (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU 90/385/EHS o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích 64

Úvod

Tato část ISO 10993 posuzuje možná nebezpečí při kontaktu s chemickými látkami uvolňovanými ze zdravotnických prostředků, které mohou působit dráždění kůže a sliznic, dráždění oka nebo senzibilizaci kůže.

Některé materiály obsažené ve zdravotnických prostředcích byly již zkoušeny a jejich schopnost dráždit kůži a sliznice nebo působit senzibilizaci je dokumentována. Jiné materiály a jejich chemické složky dosud zkoušeny nebyly a mohou při styku s biologickými tkáněmi vyvolávat nežádoucí účinky. Výrobce je proto před uvedením zdravotnického prostředku na trh povinen provádět hodnocení každého prostředku z hlediska možných nežádoucích účinků.

Před zkouškami na lidech se obvykle provádí zkoušky na malých zvířatech, které napomáhají předvídat humánní reakce. Tyto zkoušky byly v poslední době doplněny o zkoušky in vitro a také o humánní zkoušky jako alternativy. Přes dosažený pokrok a značné úsilí v tomto směru přehled získaných poznatků ukazuje, že v současné době není k dispozici žádná postačující zkouška in vitro, která by umožnila vyloučit požadavek na zkoušení in vivo. Tam kde je to vhodné, doporučuje se před zkouškami na zvířatech předběžně, pro prověření, použít metody in vitro. Tato část ISO 10993 využívá

pro snížení počtu použitých pokusných zvířat postupný přístup s posouzením a analýzou výsledků zkoušek v každém stupni. Zkouška na zvířeti se obvykle vyžaduje před provedením humánních zkoušek.

Očekává se, že tyto studie budou prováděny za podmínek správné laboratorní praxe a budou splňovat předpisy související s ochranou zvířat. Doporučuje se provádět statistickou analýzu získaných údajů, která má být použita kdykoli je to vhodné.

Tato část ISO 10993 je určena k použití kvalifikovanými pracovníky, vhodně školenými a zkušenými, kteří jsou schopni interpretovat její požadavky a posoudit výsledky hodnocení každého zdravotnického prostředku při zohlednění všech důležitých faktorů se zdravotnickým prostředkem souvisejících, jeho určeného použití, a současných znalostí o zdravotnickém prostředku získaných rešerší vědecké literatury a z předchozích klinických zkušeností.

Zkoušky uvedené v této části ISO 10993 jsou důležitým nástrojem pro vývoj bezpečných výrobků za předpokladu, že jsou prováděny a vyhodnocovány školenými pracovníky.

Tato část ISO 10993 je založena na řadě norem a směrnic včetně směrnic OECD, amerického lékopisu a evropského lékopisu. Je určena jako základní dokument pro výběr a provádění zkoušek umožňujících hodnocení odpovědí na dráždění a senzibilizaci kůže, které jsou důležité pro bezpečnost zdravotnických materiálů a prostředků.

## 1 Předmět normy

Tato část ISO 10993 popisuje postup pro posuzování zdravotnických prostředků a materiálů, z nichž jsou vyrobeny, z hlediska jejich schopnosti vyvolávat podráždění a senzibilizaci kůže.

Tato část ISO 10993 zahrnuje:

- a. rozvahu před zahájením zkoušek včetně metod in silico a in vitro pro kožní expozici;
- b. podrobnosti postupů zkoušek in vivo (dráždivosti a senzibilizace);
- c. klíčové faktory pro interpretaci výsledků.

V příloze A jsou uvedeny pokyny pro přípravu materiálu se zaměřením na uvedené zkoušky. Některé speciální zkoušky dráždivosti pro použití u zdravotnických prostředků v jiných oblastech než kůže jsou uvedeny v příloze B.

Konec náhledu - text dále pokračuje v placené verzi ČSN.