
ЕВРАЗИЙСКИЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(EASC)

EURO-ASIAN COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(EASC)



МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

ГОСТ
ISO 8637-1—
*(проект, RU,
первая редакция)*

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЧИСТКИ КРОВИ

Часть 1

Гемодиализаторы, гемодиафилтры, гемофилтры и
гемоконцентраторы

(ISO 8637-1:2024, IDT)

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения

Минск
Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации
202_

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 Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации

3 ПРИНЯТ Евразийским советом по стандартизации, метрологии и сертификации по результатам голосования в АИС МГС (протокол от _____ 202_ 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

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 8637-1:2024 «Экстракорпоральные системы для очистки крови. Часть 1. Гемодиализаторы, гемодиалфильтры, гемофильтры и гемоконцентраторы» («Extracorporeal systems for blood purification – Part 1: Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators», IDT).

Международный стандарт разработан подкомитетом SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты для хирургии» Международной организации по стандартизации (ISO).

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 8637-2012

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных (государственных) стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных (государственных) органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения 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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

ГОСТ

ISO 8637-1—

*(проект, RU,
первая редакция)*

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЧИСТКИ КРОВИ

Часть 1

Гемодиализаторы, гемодиафильтры, гемофильтры и
гемоконцентраторы

(ISO 8637-1:2024, IDT)

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения

Москва

Российский институт стандартизации

202_

Предисловие

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 Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от _____ 202_ 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

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от _____ 202_ г. № _____ межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 8637-1–202_ введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с _____ 202_ г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 8637-1:2024 «Экстракорпоральные системы для очистки крови. Часть 1. Гемодиализаторы, гемодиафилтры, гемофилтры и гемоконцентраторы» («Extracorporeal systems for blood purification – Part 1: Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators», IDT).

Международный стандарт разработан подкомитетом SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты для хирургии» Международной организации по стандартизации (ISO).

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

6 ВЗАМЕН ГОСТ ISO 8637–2012

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, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© ISO, 2024

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 202_



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

Содержание

1	Область применения
2	Нормативные ссылки.....
3	Термины и определения
4	Требования
4.1	Биологическая безопасность и гемосовместимость
4.2	Стерильность.....
4.3	Апирогенность
4.4	Механические характеристики
4.5	Функциональные характеристики.....
4.6	Срок годности
5	Методы испытаний
5.1	Общие положения
5.2	Биологическая безопасность и гемосовместимость
5.3	Стерильность.....
5.4	Апирогенность
5.5	Механические характеристики
5.6	Функциональные характеристики.....
6	Срок годности.....
7	Маркировка.....
7.1	Маркировка на изделии.....
7.2	Маркировка на индивидуальной упаковке
7.3	Маркировка на наружной упаковке.....
7.4	Информация, которая должна быть указана в эксплуатационной документации
8	Упаковка
	Приложение А (справочное) Оценка переноса эндотоксина
	Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам
	Библиография.....

Введение

Настоящий стандарт распространяется на изделия, предназначенные для гемодиализа, гемодильтрации, гемофльтрации и гемоконцентрации у людей. При использовании такого изделия с экстракорпоральным контуром размеры портов для крови и фильтрата указаны таким образом, чтобы обеспечить совместимость изделия с экстракорпоральным контуром кровопроводящих магистралей, описанным в ISO 8637-2. Конструкция и размеры выбраны таким образом, чтобы свести к минимуму риск утечки крови и попадания воздуха.

Требования, установленные в настоящем стандарте, помогут обеспечить безопасность и удовлетворительное функционирование.

Было сочтено нецелесообразным устанавливать материалы, используемые для изготовления. Поэтому настоящий стандарт требует только, чтобы использованные материалы были испытаны, а методы и результаты испытаний предоставлялись по запросу.

Настоящий стандарт не устанавливает ограничения на функциональные характеристики изделий, поскольку подобные ограничения не требуются для квалифицированного пользователя и сузят альтернативу выбора аналогичного изделия для специфического применения. Функциональные характеристики, а также методы их измерения были пересмотрены и обновлены с учетом технологических достижений, произошедших с момента публикации ISO 8637-1:2017.

Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 8637-1:2024, разработанному подкомитетом SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты для хирургии» Международной организации по стандартизации (ISO).

Второе издание ISO 8637-1 отменяет и заменяет первое издание (ISO 8637-1:2017) и представляет собой технический пересмотр.

Существенные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

- термины и определения приведены в соответствие с теми, которые содержатся в других частях серии ISO 8637;
- добавлены дополнительные рисунки, относящиеся к калибрам, используемым для проверки соответствия размеров;
- пересмотрены методы испытаний и добавлен пример метода испытаний для измерения переноса эндотоксинов;

ГОСТ ISO 8637-1–202_
(проект, RU, первая редакция)

- пересмотрены требования к эксплуатационной документации.

Перечень всех частей серии ISO 8637 можно найти на веб-сайте ISO.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЧИСТКИ КРОВИ

Часть 1

Гемодиализаторы, гемодиафильтры, гемофильтры и гемоконцентраторы

Extracorporeal systems for blood purification. Part 1. Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators

Дата введения — 20 — —

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования и методы испытаний для гемодиализаторов, гемодиафильтров, гемофильтров и гемоконцентраторов, далее совместно именуемых «изделие», для использования для людей.

Настоящий стандарт не распространяется на:

- экстракорпоральные контуры кровопроводящих магистралей;
- плазмофильтры;
- устройства для гемоперфузии;
- устройства сосудистого доступа;
- перфузионные насосы;
- системы для приготовления, поддержания или контроля диализирующего раствора;
- системы или оборудование, предназначенные для проведения гемодиализа, гемодиафильтрации, гемофильтрации или гемоконцентрация;
- процедуры и оборудование для переработки.

Примечание 1 – Требования к экстракорпоральным контурам кровопроводящих магистралей для гемодиализаторов, гемодиафильтров и гемофильтров приведены в ISO 8637-2.

Примечание 2 – Требования к плазмофильтрам приведены в ISO 8637-3.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [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 (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1: Оценка и исследования в процессе менеджмента риска)

ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью)

ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации)

ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11: Исследования общетоксического действия)

ISO 11737-2, Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process (Стерилизация медицинской продукции. Микробиологические методы. Часть 2. Исследования на стерильность, проведенные при определении, валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации)

ISO 11607-1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems (Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам)

ISO 11607-2, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes (Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки)

ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

ISO 17664-1, Processing of health care products — Information to be provided by the medical device manufacturer for the processing of medical devices — Part 1: Critical and semi-critical medical devices (Обработка медицинской продукции. Информация, предоставляемая изготовителем для проведения обработки медицинских изделий. Часть 1. Критические и полукритические медицинские изделия)

ISO 20417, Medical devices — Information to be supplied by the manufacturer (Изделия медицинские. Информация, предоставляемая изготовителем)

ISO 80369-7:2021, Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications — Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications (Соединители малого диаметра для жидкостей и газов, используемые в здравоохранении. Часть 7. Соединители для внутрисосудистых или подкожных применений)

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:

- платформа онлайн-просмотра ISO: доступна по адресу <http://www.iso.org/obp>;
- элекропедия IEC: доступна по адресу <https://www.electropedia.org/>.

3.1 полость крови (blood compartment): Часть *гемодиализатора* (3.16), *гемодиафилтра* (3.14), *гемофилтра* (3.18) или *гемоконцентратора* (3.13), через которую должна проходить кровь.

3.2 объем заполнения полости крови (blood compartment volume): Объем, необходимый для заполнения полости крови.

Примечание – Для изделий из полых волокон объем заполнения полости крови включает объем полых волокон и коллекторов.

3.3 соединитель полости крови (blood compartment connector, blood connector): Конусный соединитель для обеспечения ввода и вывода крови и для подключения изделия к наборам трубок для крови.

Примечание – Исторически использовался термин «порт крови».

3.4 **клиренс** (clearance): Объем раствора, из которого растворенное вещество полностью удаляется за единицу времени.

3.5 **конвекция** (convection): Перенос растворителя через полупроницаемую мембрану в результате перепада давления на мембране.

Примечание – Конвективный перенос растворенных веществ дополняет диффузионный перенос в результате «перемещения растворенных веществ», при котором растворенные вещества, содержащиеся в растворителе, транспортируются совместно с растворителем.

3.6 **конвекционная терапия** (convective therapy): Форма заместительной почечной терапии, которая удаляет уремические токсины из крови либо исключительно путем конвекции, либо путем сочетания диффузии и конвекции через полупроницаемую мембрану.

Примечание 1 – Конвекционная терапия удаляет токсины из крови путем удаления жидкости из изделия в количестве, превышающем то, которое необходимо для достижения целевого баланса жидкости у пациента, что требует введения замещающей жидкости в кровь пациента. В отличие от этого, при гемодиализе жидкость удаляется из изделия только для коррекции увеличения массы тела пациента, вызванного жидкостью, накопленной между процедурами диализа.

Примечание 2 – Гемофильтрация и гемодиафильтрация являются видами конвекционной терапии.

Примечание 3 – Гемоконцентраты – это изделия для удаления жидкости, используемые во время кардиохирургических операций.

3.7 **диализирующий раствор** (dialysis fluid): Жидкость на водной основе, содержащая электролиты и, как правило, буфер и глюкозу, предназначенная для обмена растворенных веществ с кровью во время *гемодиализа* (3.17) или *гемодиафильтрации* (3.15).

Примечание 1 – Термин «диализирующий раствор» используется в настоящем стандарте в значении жидкости, приготовленной из воды для диализа и концентратов, доставляемой в гемодиализатор или гемодиафильтр через систему доставки диализирующего

раствора. В значении диализирующего раствора могут использоваться такие фразы как «диализат» или «раствор для диализа».

Примечание 2 – Диализирующий раствор, вводимый в гемодиализатор или гемодиафильтр, считается «свежим диализирующим раствором», а жидкость, выводимая из гемодиализатора или гемодиафильтра, считается «использованным диализирующим раствором» или «эффлюентом».

Примечание 3 – Диализирующий раствор не включает предварительно упакованные жидкости, используемые в некоторых видах заместительной почечной терапии.

3.8 полость диализирующего раствора (dialysis fluid compartment): Часть гемодиализатора (3.16) или гемодиафильтра (3.14), через которую должен проходить диализирующий раствор (3.7).

3.9 соединитель диализирующего раствора (dialysis fluid connector, dialysate connector): Соединитель, являющийся частью изделия, обеспечивающий прохождение диализирующего раствора через изделие и соединяющий изделие с оборудованием, производящим диализирующий раствор.

3.10 диффузия (diffusion): Перенос растворенных веществ через полупроницаемую мембрану, вызванный градиентом концентрации.

3.11 фильтрат (filtrate): Жидкость, удаляемая из крови через полупроницаемую мембрану, содержащуюся в гемодиализаторе (3.16), гемодиафильтре (3.14), гемофильтре (3.18) или гемоконцентраторе (3.13), из-за градиента давления (включая составляющую как гидростатического, так и онкотического давления) через полупроницаемую мембрану.

Примечание – В гемодиализаторе и гемодиафильтре удаляемая жидкость смешивается с диализирующим раствором, протекающим через изделие.

3.12 гемоконцентрация (haemoconcentration): Конвективный процесс с целью удаления избытка воды из объема крови пациента, который был увеличен за счет физиологической жидкостью, как это обычно требуется во время кардиохирургических операций.

3.13 гемоконцентратор (haemoconcentrator): Изделие, предназначенное для проведения гемоконцентрации (3.12).

3.14 гемодиафильтр (hemodiafilter): Изделие, предназначенное для проведения гемодиафильтрации (3.15).

3.15 гемодиофильтрация (haemodiafiltration, HDF): Процесс, при котором концентрации водорастворимых веществ в крови пациента и избыток жидкости у пациента корректируются одновременной комбинацией *гемодиализа* (3.17) и *гемофильтрации* (3.19).

Примечание – Диффузионное удаление растворенных веществ достигается с помощью потока диализирующего раствора, как при гемодиализе. Улучшение конвективного удаления растворенных веществ достигается добавлением ультрафильтрации в количестве, превышающем необходимое для достижения желаемой потери веса; баланс жидкости поддерживается введением замещающего раствора в контур для крови либо до (гемодиофильтрация с предварительным разведением), либо после (гемодиофильтрация с последующим разведением), либо сочетанием этих двух методов (гемодиофильтрация со смешанным разведением).

[IEC 60601-2-16:2018, 201.3.208, модифицировано – добавлено примечание]

3.16 гемодиализатор (haemodialyser): Изделие, предназначенное для проведения *гемодиализа* (3.17).

3.17 гемодиализ (haemodialysis; HD): Процесс, при котором концентрации водорастворимых веществ в крови пациента и избыток жидкости у пациента корректируются посредством двустороннего диффузионного переноса и ультрафильтрации через полупроницаемую мембрану, которая отделяет кровь от диализирующего раствора.

Примечание – Этот процесс, как правило, включает в себя удаление жидкости путем фильтрации. Также этот процесс, как правило, сопровождается диффузией веществ из диализирующего раствора в кровь.

[IEC 60601-2-16:2018, 201.3.209]

3.18 гемофильтр (haemofilter): Изделие, предназначенное для проведения *гемофильтрации* (3.19).

3.19 гемофильтрация (haemfiltration; HF): Процесс, при котором концентрации водорастворимых веществ в крови пациента и избыток жидкости у пациента корректируются путем конвективного переноса посредством ультрафильтрации и частичной замены замещающей жидкостью, что приводит к требуемому чистому удалению жидкости.

[IEC 60601-2-16:2018, 201.3.211]

Примечание – Поток диализирующего раствора при гемофильтрации отсутствует.

3.20 маркировка (labelling): Письменный, печатный, графический или электронный материал, который прикрепляется к изделию (гемодиализатору, гемодиафильтру, гемофильтру или гемоконцентратору) или к любой из его упаковок или оберток, или сопровождает изделие, относящийся к идентификации, техническому описанию и эксплуатации этого изделия, но за исключением товаросопроводительных документов.

3.21 коэффициент просеивания (sieiving coefficient): Отношение концентрации растворенного вещества в фильтрате к соответствующей концентрации того же растворенного вещества в плазме в тот же момент времени.

3.22 трансмембранное давление p_{TM} (transmembrane pressure; TMP): Среднее давление, оказываемое через полупроницаемую мембрану.

Примечание – По практическим соображениям среднее значение TMP обычно выражают как:

- разницу между средними арифметическими значениями входного и выходного давлений в полости крови и полости диализирующего раствора гемодиализатора или гемодиафильтра; или
- разницу между средними арифметическими значениями входного и выходного давлений в полости крови и давлением фильтрата гемофильтра или гемоконцентратора.

3.23 ультрафильтрация (ultrafiltration; UF): Процесс управляемый давлением, использующий градиент гидравлического давления, приложенный к полупроницаемой мембране.

Примечание – В лечении гемодиализом ультрафильтрация, как правило, относится к процессу удаления, используемому для удаления избытка жидкости из организма пациента.

3.24 коэффициент ультрафильтрации (ultrafiltration coefficient): Проницаемость изделия для воды.

Примечание – Коэффициент ультрафильтрации, как правило, выражают в миллилитрах в час на миллиметр ртутного столба.

3.25 скорость ультрафильтрации (ultrafiltration rate; UFR): Скорость потока фильтрата из полости крови в полость диализирующего раствора, вызванная градиентом давления или перепадом давления на мембране, измеряемая как объем за единицу времени.

Примечание – Скорость ультрафильтрации выражают в мл/мин или л/ч.

4 Требования

4.1 Биологическая безопасность и гемосовместимость

Части изделия, предназначенные для прямого или косвенного контакта с кровью, должны быть оценены на предмет отсутствия биологических опасностей в соответствии с 5.2. Если изделие маркировано как предназначенное для многократного применения, то после повторной обработки необходимо провести испытание в соответствии с инструкцией по эксплуатации изготовителя.

Обращается внимание на необходимость установления того, существуют ли национальные правила или национальные стандарты, регулирующие токсикологические испытания и испытания на биосовместимость, в стране, в которой изготавливается изделие, и, если применимо, в странах, в которых изделие будет продаваться.

4.2 Стерильность

Кровопроводящий путь изделия должен быть стерильным, а состояние стерильности изделия должно соответствовать заявлению изготовителя [см. 7.2 h)].

Соответствие устанавливают согласно 5.3.

4.3 Апирогенность

Кровопроводящий путь изделия должен быть апирогенным, а состояние апирогенности изделия должно соответствовать заявлению изготовителя [см. 7.2 h)].

Соответствие устанавливают согласно 5.4.

4.4 Механические характеристики

4.4.1 Конструкционная целостность

Внешний корпус изделия должен выдерживать положительное давление, выше атмосферного давления, в 1,5 раза превышающее рекомендованное изготовителем

максимальное давление, и отрицательное давление, ниже атмосферного давления, не превышающее 66,7 кПа (500 мм рт. ст.), при испытании в соответствии с 5.5.1.

4.4.2 Целостность полости крови

При проведении валидированной процедуры испытания полости крови изделия при давлении, в 1,5 раза превышающем рекомендованное изготовителем максимальное трансмембранное давление, полость крови не должна протекать.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.2.

4.4.3 Соединители полости крови гемодиализаторов, гемодиафильтров и гемофильтров

За исключением случаев, когда изделие и экстракорпоральный контур кровопроводящих магистралей сконструированы как единая система, размеры соединителей полости крови должны соответствовать приведенным на рисунке 1 и в таблице 1.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.3.2.

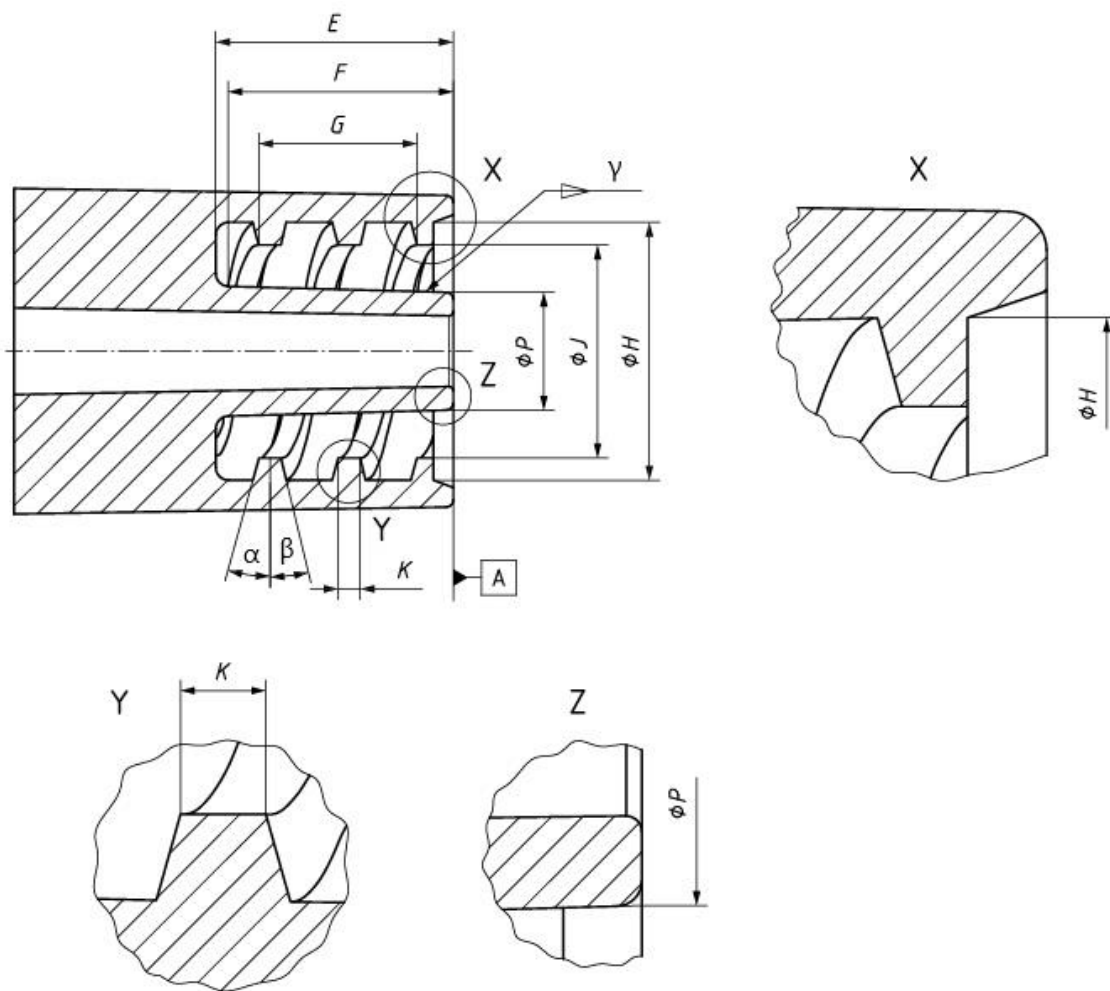


Рисунок 1 – Конический соединитель на входе и выходе полости крови гемодиализаторов, гемодиафильтров или гемофильтров

Таблица 1 — Размеры соединителя полости крови

	E , мм	F , мм	G^a , мм	H , мм	J^b , мм	K^c , мм	P^d , мм	α , °	β , °	γ
Минимальный	10	9 или более	8	13	10,8	0,85	5,97	—	—	6:100
Номинальный	или			или	11,0	1,10	6,00	15	15	
Максимальный	более			более	11,3	1,35	6,03	—	—	

E – длина конического участка;
 F – длина конического участка;
 G – шаг резьбы;
 H – диаметр корня;
 J – диаметр гребня;
 K – ширина гребня резьбы;
 P – диаметр конуса;
 α – угол наклона профиля резьбы;
 β – угол наклона профиля резьбы;
 γ – конусность.

^a Двойной шаг резьбы
^b Изменен верхний допуск для соответствия различным компонентам и материалам.
^c Пересмотрены размеры и допуски, основанные на существующей производственной практике.
^d Исходная плоскость конуса: квадрат А. Этот размер измеряется как проекция на лицевую поверхность. См. рисунок 1 (Z).

4.4.4 Соединители полости диализирующего раствора гемодиализаторов и гемодиафильтров

За исключением случаев, когда гемодиализатор или гемодиафильтр и контур диализирующего раствора сконструированы как единая система, размеры соединителей полости диализирующего раствора должны соответствовать приведенным на рисунке 2 и в таблице 2.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.3.3.

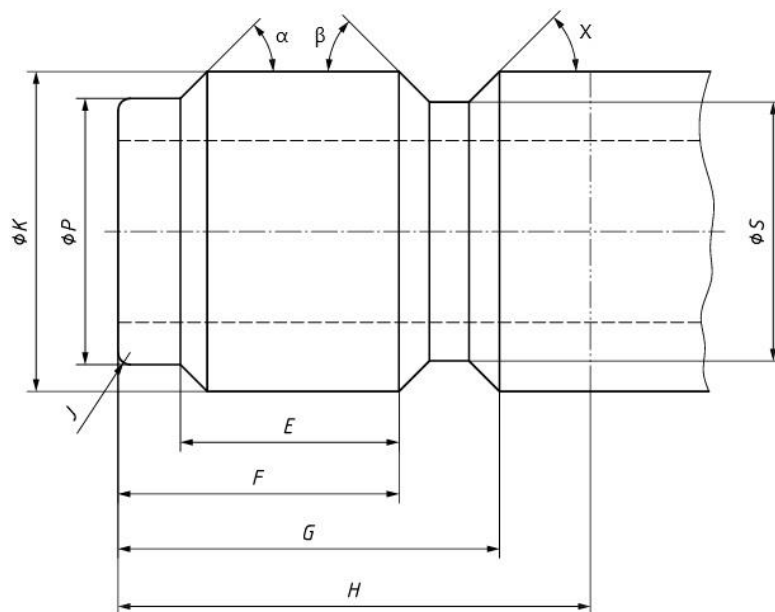


Рисунок 2 — Основные присоединительные размеры входного и выходного соединителей диализирующего раствора

Таблица 2 — Основные присоединительные размеры входного и выходного соединителей диализирующего раствора

	E , мм	F , мм	G , мм	H^a , мм	J , мм	K , мм	P^b , мм	S	α , °	β , °	X , °
Минимальный	10,1	13,0	17,8	22 или более	0,5	14,8	12,3	12,0			
Номинальный	10,2	13,1	17,8			14,9	12,4	12,1	45	45	45
Максимальный	10,3	13,2	18,1			14,9	12,5	12,2			

E – испытательная длина;

F – исходная длина;

G – диапазон длин испытаний;

H – диаметр конуса;

J – диаметр конуса;

K – диаметр конуса;

P – диаметр;

S – диаметр;

α – угол наклона уплотнительной поверхности;

β – угол наклона уплотнительной поверхности;

X – угол наклона уплотнительной поверхности.

^a Определяет необходимую длину и диаметр для соединения с гнездовыми соединителями контура диализирующего раствора.

^b Вместе с α определяет диаметр уплотнительной поверхности для соединителей для диализирующего раствора.

4.4.5 Соединители фильтрата гемофильтров

За исключением случаев, когда гемофильтр и контур фильтрата сконструированы как единая система, соединители фильтрата гемофильтров должны соответствовать

- a) конструкции, приведенной на рисунке 2, или
- b) конструкции соединителя Luer lock (рисунки В.1 и В.3 ISO 80369-7:2021).

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.3.4.

4.4.6 Соединители крови и фильтрата гемоконцентраторов

4.4.6.1 Соединители крови

Соединители крови и фильтрата гемоконцентраторов должны обеспечивать надежное соединение с трубками, которые будут использоваться с изделием.

Незащелкивающиеся соединители не должны разъединяться при воздействии осевого усилия 25 Н, приложенного в течение 15 с.

За исключением случаев, когда изделие и экстракорпоральный контур кровопроводящих магистралей сконструированы как единая система, размеры соединителей полости крови должны соответствовать приведенным на рисунке 1 и в таблице 1.

Соответствие размеров определяют посредством любого из следующих способов или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов, оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых датчиков или другого валидированного метода. Оценка соответствия размеров может включать разрушающие методы для получения доступа к объектам для измерения.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.3.5.

4.4.6.2 Соединители фильтрата

За исключением случаев, когда гемоконцентраторы сконструированы как единая система, конструкция соединителя фильтрата должна соответствовать

- a) конструкции, приведенной на рисунке 2, или
- b) незащелкивающемуся соединению для прямого присоединения трубки, или
- c) конструкции соединителя Luer lock (рисунки В.1 и В.3 ISO 80369-7:2021).

Если используются незащелкивающиеся соединители, то они не должны разъединяться при воздействии осевого усилия 25 Н, приложенного в течение 15 с.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.5.3.5.

4.5 Функциональные характеристики

4.5.1 Клиренс растворенных веществ для гемодиализаторов и гемодиафильтров

Клиренс мочевины, креатинина, фосфата и витамина В₁₂ определяют в соответствии с 5.6.1. Скорости потоков крови и диализирующего раствора должны соответствовать диапазону, указанному изготовителем.

Примечание – В качестве дополнения приведены результаты расчета коэффициента массопереноса мочевины (КоА).

4.5.2 Коэффициенты просеивания для гемодиализаторов, гемодиафильтров, гемофильтров и гемоконцентраторов

Для гемодиализаторов, гемодиафильтров и гемофильтров коэффициенты просеивания (SC) для альбумина, инулина и β_2 -микроглобулина или миоглобина определяют в соответствии с 5.6.2.

Кроме того, следующие белки со средней молекулярной массой имеют известный клинический интерес и представляют собой диапазон молекулярных масс в пределах среднего молекулярного спектра. Изготовитель может указать значение SC либо для этих соединений, либо для других белков со средней молекулярной массой, либо для обоих, чтобы обеспечить функциональные характеристики, если значение SC для этих белков больше или равно 0,1:

- свободные легкие цепи каппа (к-FLC, 23 кДа);
- фактор комплемента D (CFD, 24 кДа);
- альфа-1-микроглобулин (α 1-M, 33 кДа);
- хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40, 40 кДа);
- свободные легкие цепи лямбда (λ -FLC, 45 кДа).

Для гемоконцентраторов коэффициент просеивания для альбумина определяют в соответствии с 5.6.2.

4.5.3 Скорость ультрафильтрации

Скорость ультрафильтрации определяют, если изделие предназначено для конвекционной терапии в соответствии с 5.6.3.

4.5.4 Коэффициент ультрафильтрации

Коэффициент ультрафильтрации определяют в соответствии с 5.6.4.

4.5.5 Объем заполнения полости крови

Объем заполнения полости крови определяют в соответствии с 5.6.5.

Если объем заполнения полости крови стабилен или постоянен в клиническом диапазоне давлений, достаточно однократного измерения. Если объем заполнения полости крови изменяется в зависимости от давления, необходимо определить объем заполнения полости крови в клиническом диапазоне давлений.

4.5.6 Перепад давления в полости крови

Перепад давления в полости крови определяют в соответствии с 5.6.6.

4.5.7 Перенос эндотоксинов гемодиализаторов и гемодиафильтров

Изготовитель должен определить, является ли приемлемым риск для пациента с точки зрения пирогенной реакции вследствие переноса эндотоксина между путем циркуляции диализирующего раствора и кровопроводящим путем во время подготовки и терапии, а также с учетом результатов испытания на перенос эндотоксина.

Соответствие настоящему требованию устанавливают согласно 5.6.7.

4.6 Срок годности

Биологическая безопасность, стерильность, функциональные характеристики и механическая целостность изделия должны быть подтверждены после хранения в течение периода, соответствующего сроку годности. Срок годности может быть установлен с помощью валидированных ускоренных исследований стабильности и должен быть подтвержден данными о старении в режиме реального времени.

Соответствие устанавливают согласно пункту 6.

5 Методы испытаний

5.1 Общие положения

Требования, указанные в пункте 4, должны быть определены до вывода на рынок нового типа изделия и должны пересматриваться после внесения изменений в изделие, которые могут повлиять на его функциональные характеристики.

Если изделия маркированы как предназначенные многократного применения, они должны быть испытаны на конструкционную целостность, биологическую безопасность и функциональные характеристики после повторной обработки в соответствии с инструкциями изготовителя, чтобы определить воздействие рекомендованного чистящего средства и бактерицидного средства на функциональные характеристики мембраны.

Объем выборки изделий для испытаний должен определяться на основе риска и должен позволять продемонстрировать со статистической достоверностью, что

результаты испытаний соответствуют всему диапазону технических требований изготовителя.

Конфигурация образцов однократного применения, используемых для испытаний, должна соответствовать окончательной производственной конфигурации, включая стерилизацию.

Измерения проводят *in vitro* при температуре (37 ± 1) °С. Если зависимость между переменными является нелинейной, необходимо провести достаточное количество измерений для интерполяции данных. Методы измерений, представленные в настоящем стандарте, являются референтными. Допускается использование других методов испытаний при условии, что они были валидированы и показали свою точность и воспроизводимость.

Представленные испытательные системы не отражают всех необходимых деталей практически реализуемого испытательного оборудования. При проектировании и конструировании реальных испытательных систем, а также при их создании необходимо также учитывать факторы, влияющие на погрешность измерений, включая, помимо прочего:

- погрешности измерения давления из-за влияния статического напора и динамических перепадов давления;
- время стабилизации параметров;
- неконтролируемые колебания температуры при непостоянных скоростях потока;
- рН;
- деградацию испытательных веществ под воздействием тепла, света и времени;
- дегазацию испытательных жидкостей;
- захваченный воздух; и
- загрязнение системы инородными материалами, водорослями и бактериями.

Примечание – Пункт 5 содержит типовые испытания, проводимые перед выпуском нового изделия на рынок или при внесении изменений в изделие или его производственные процессы. Другие испытания носят характер контроля качества и проводятся регулярно в соответствии с требованиями системы менеджмента качества.

5.2 Биологическая безопасность и гемосовместимость

Биологическая безопасность гемодиализаторов, гемодиафильтров, гемофильтров и гемоконцентраторов, предназначенных для прямого или косвенного контакта с кровью пациента, должна оцениваться:

- на образцах каждого нового типа изделия перед его выходом на рынок, или
- после любых изменений в материалах, из которых изготовлены изделия этого типа, или
- после любого изменения метода стерилизации.

Если изделие промаркировано, как предназначенное для многократного применения, его безопасность должна быть подтверждена испытаниями перед первым использованием и после обработки в соответствии с инструкциями изготовителя. Испытания должны проводиться в соответствии с ISO 10993-1, ISO 10993-4, ISO 10993-7 или ISO 10993-11, соответственно.

5.3 Стерильность

Соответствие требованиям 4.2 должно быть подтверждено путем проверки записей, удостоверяющих, что изделие было подвергнуто процессу стерилизации, который был валидирован в соответствии с ISO 11737-2.

5.4 Апирогенность

Соответствие требованиям 4.3 должно быть подтверждено согласно ISO 10993-11.

Примечание – В ISO 10993-11 конкретно не рассматриваются требования к методам испытаний на пирогенность, опосредованную эндотоксинами, но содержится ссылка на ANSI/AAMI ST72.

5.5 Механические характеристики

5.5.1 Конструктивная целостность

5.5.1.1 Общие положения

Требования 4.4.1 должны быть подтверждены методами испытаний, указанными в 5.5.1.2 и 5.5.1.3.

5.5.1.2 Испытание положительным давлением

Полностью заполняют изделие дегазированной водой при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Закрывают все соединители, кроме того, к которому приложено давление. Создают положительное давление воздуха, в 1,5 раза превышающее максимальное давление, рекомендованное изготовителем, и герметизируют изделие. Через 10 минут регистрируют давление и визуально проверяют изделие на утечку.

В качестве альтернативы допускается создать постоянное давление воздуха (в 1,5 раза превышающее максимальное давление, рекомендованное изготовителем) и

погрузить изделие в воду для проверки на утечку воздуха.

5.5.1.3 Испытание отрицательным давлением

Полностью заполняют изделие дегазированной водой при температуре (37 ± 1) °С. Закрывают все соединители, кроме того, к которому приложено давление. Подвергают изделие воздействию максимального пониженного давления, в 1,5 раза превышающего максимальное давление, рекомендованное изготовителем, если только это пониженное давление не превышает 66,7 кПа (500 мм рт. ст.) или не указано. В этом случае создают пониженное давление не менее 66,7 кПа (500 мм рт. ст.). Герметизируют изделие. Через 10 минут регистрируют давление и визуально проверяют изделие на утечку.

В качестве альтернативы допускается создать постоянное отрицательное давление воздуха 66,7 кПа (500 мм рт. ст.) и погрузить изделие в воду для проверки на утечку воды.

5.5.2 Целостность полости крови

Соответствие 4.4.2 устанавливают путем анализа записей о валидации процедуры испытания.

5.5.3 Соединители

5.5.3.1 Общие положения

Все соединители должны обеспечивать безопасное соединение. В случае соединителей для крови, для обеспечения безопасного соединения необходимо избегать чрезмерной утечки воздуха извне или потери крови в окружающую среду, а в случае соединителей для диализирующего раствора – проникновения воздуха или утечки диализирующего раствора.

Допустимая скорость утечки, минимальное усилие разъединения, минимальный крутящий момент разъединения и максимальный крутящий момент соединения должны определяться в соответствии с процессом менеджмента риска изготовителя. Граничные параметры, используемые при испытаниях, такие как крутящие моменты, усилия соединения и разъединения, а также время выдержки и температура окружающей среды, должны учитываться и определяться в рамках оценки изготовителем применения изделия.

5.5.3.2 Соединители полости крови гемодиализаторов, гемодиафильтров и гемофильтров

Соответствие требованиям 4.4.3 определяют путем проверки размеров с учетом требований рисунка 1 и таблицы 1.

Соответствие размеров определяют посредством любого из следующих способов или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов,

оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых калибров или другого валидированного метода.

Функциональное соответствие подтверждают испытаниями и критериями приемлемости, разработанными в процессе менеджмента риска. При необходимости допускается ссылаться на ISO 80369-20, который определяет методы испытаний для оценки функциональных характеристик соединителей малого диаметра, используемых в здравоохранении.

Аналоговый калибр, представленный на рисунках 3–5, подходит для определения соответствия требованиям таблицы 1 по диаметру конуса P и конусности γ . На рисунке 3 показаны требуемые размеры и допуски калибра. На рисунке 4 показан эталонный гнездовой соединитель для измерения конуса. Калибр, показанный на рисунке 3, соответствует размерам и допускам эталонного гнездового соединителя. На рисунке 5 показан конус, соединенный с калибром, соответствующий требованиям таблицы 1 по диаметру конуса и конусности в пределах приемочных границ «а».

Примечание – Оценка размеров может включать разрушающие методы для получения доступа к объектам для измерения.

5.5.3.3 Соединители полости диализирующего раствора гемодиализаторов и гемодиалфильтров

Соответствие определяют путем контроля размеров, отвечающих требованиям, приведенным на рисунке 2 и в таблице 2, и посредством любого из следующих способов или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов, оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых калибров или другого валидированного метода.

Функциональное соответствие подтверждают испытаниями и критериями приемлемости, разработанными в процессе менеджмента риска.

Примечание – Оценка размеров может включать разрушающие методы для получения доступа к объектам для измерения.

5.5.3.4 Соединители фильтра гемофильтров

Для соединителей, имеющих конструкцию, показанную на рисунке 2, соответствие определяют путем контроля размеров и подтверждают соответствием требованиям, приведенным на рисунке 2 и в таблице 2, и посредством любого из следующих способов

или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов, оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых калибров или другого валидированного метода.

Функциональное соответствие подтверждают испытаниями и критериями приемлемости, разработанными в процессе менеджмента риска. При необходимости допускается ссылаться на ISO 80369-20, который определяет методы испытаний для оценки функциональных характеристик соединителей малого диаметра, используемых в здравоохранении.

Для соединителей, имеющих конструкцию соединителя Luer lock, описанную в ISO 80369-7, соответствие определяют путем контроля размеров на соответствие требованиям ISO 80369-7.

Соответствие размеров определяют посредством любого из следующих способов или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов, оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых калибров или другого валидированного метода.

Для требуемых испытаний необходимо использовать эталонный соединитель, представляющий наихудшие размеры соответствующего гнездового порта.

Примечание – Оценка размеров может включать разрушающие методы для получения доступа к объектам для измерения.

5.5.3.5 Соединители крови и фильтрата для гемоконцентраторов

Для соединителей, конструкция которых показана на рисунке 1, соответствие определяют путем контроля размеров и подтверждают соответствием требованиям, приведенным на рисунке 1 и в таблице 1. Для соединителей типа, показанного на рисунке 2, соответствие определяют путем контроля размеров и подтверждают соответствием требованиям, приведенным на рисунке 2 и в таблице 2.

Незащелкивающиеся соединения не должны разъединяться при воздействии осевого усилия 25 Н, приложенного в течение 15 с.

Для соединителей, имеющих конструкцию соединителя Luer lock, описанную в ISO 80369-7, соответствие определяют путем контроля размеров на соответствие требованиям ISO 80369-7.

Соответствие размеров определяют посредством любого из следующих способов или их комбинации: с использованием цифровых контактных измерительных приборов, оптических измерений, трехмерного рентгеновского изображения, аналоговых калибров

или другого валидированного метода.

Функциональные требования, испытания и критерии приемки должны использоваться в соответствии с оценкой риска изготовителя и условиями проверки и испытаний. При необходимости допускается ссылаться на ISO 80369-20, который определяет методы испытаний для оценки функциональных характеристик соединителей малого диаметра, используемых в здравоохранении.

Для соединителей типа, показанного на рисунке 1, аналоговый калибр, представленный на рисунках 3–5, подходит для определения соответствия требованиям таблицы 1 по диаметру конуса P и конусности γ . На рисунке 3 и в таблице 3 указаны требуемые размеры и допуски калибра. На рисунке 4 и в таблице 4 показан эталонный гнездовой соединитель и его размеры для измерения конуса. Калибр, показанный на рисунке 3, соответствует размерам и допускам эталонного гнездового соединителя. На рисунке 5 показан конус, соединенный с калибром, соответствующий требованиям таблицы 1 по диаметру конуса и конусности в пределах допустимого диапазона «а».

Примечание – Оценка размеров может включать разрушающие методы для получения доступа к объектам для измерения.

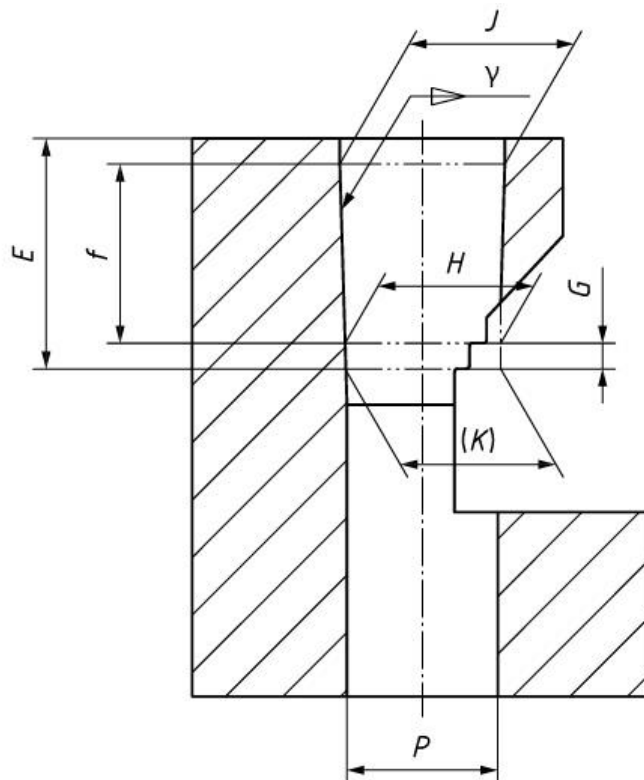


Рисунок 3 – Гнездовой конический калибр для испытания конуса соединителя крови

Таблица 3 — Размеры гнездового конического калибра

	E , мм	f , мм	G , мм	H , мм	J , мм	(K) , мм	P , мм	γ
Минимальный	9	—	0,990	6,025	6,444	5,970	—	6:100
Номинальный	—	7	1,000	6,030	6,449		—	
Максимальный	—	—	1,000	6,030	6,449		5,9	

E – испытательная длина;

f – эталонная длина;

G – испытательный диапазон длины;

H – диаметр конуса;

J – диаметр конуса;

(K) – диаметр конуса;

P – диаметр;

γ – конусность.

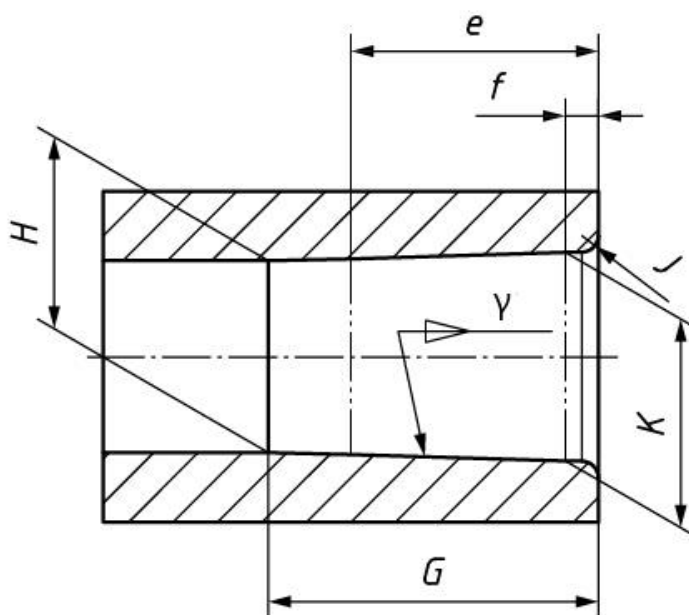
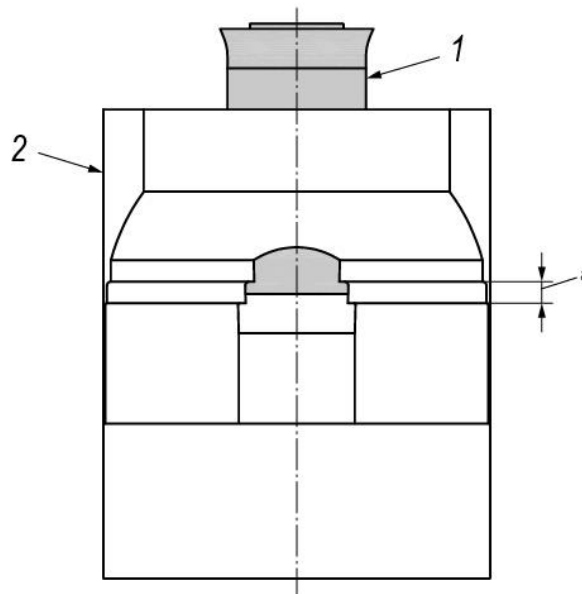


Рисунок 4 – Эталонный гнездовой соединитель для испытания конуса соединителя
крови

Таблица 4 — Размеры эталонного гнездового соединителя

	<i>e</i> , мм	<i>f</i> , мм	<i>G</i> , мм	<i>H</i> , мм	<i>J</i> , мм	<i>K</i> , мм	γ
Минимальный	—	—	10	5,911	—	6,301	6:100
Номинальный	7,5	1	—	5,916	—	6,306	
Максимальный	—	—	—	5,916	0,5	6,306	

e – эталонная длина для предела соединения с конусным соединителем;
f – эталонная длина для *K*;
G – минимальная длина конуса;
H – конус;
J – радиус
K – конус;
 γ – конусность.



1 – конус; 2 – калибр; ^a – испытательный диапазон размеров

Прикладывают калибр к коническому соединителю с общим осевым усилием 5 Н без крутящего момента. Снимают продольную нагрузку

Рисунок 5 – Конический калибр для испытания конусного соединителя крови

5.6 Функциональные характеристики

5.6.1 Клиренс растворенных веществ для гемодиализаторов и гемодиафильтров

5.6.1.1 Общие положения

Соответствие 4.5.1 определяют согласно 5.6.1.

5.6.1.2 Испытательный раствор

Промывают полость крови диализирующим раствором, физиологическим раствором, фосфатно-солевым буферным раствором или водой, содержащей одно или несколько испытательных веществ, перечисленных в таблице 5.

Промывают полость диализирующего раствора гемодиализаторов и гемодиафильтров диализирующим раствором, физиологическим раствором, фосфатно-солевым буферным раствором или водой.

Примечание – Предполагается, что раствор, используемый для перфузии полостей крови и диализирующего раствора, должен иметь одинаковую ионную силу.

Т а б л и ц а 5 — Эталонные концентрации испытательных растворов

Растворенное вещество	Молярная концентрация
Мочевина ^а	От 15 до 35 ммоль/л
Креатинин	От 500 до 1000 мкмоль/л
Фосфат	От 1 до 5 ммоль/л, доведенная до pH 7,4 ± 0,1
Витамин B ₁₂	От 15 до 40 мкмоль/л

^а Натрий схож с мочевиной по молекулярной массе, диффузионным и конвективным свойствам. В качестве заменителя мочевины можно использовать хлорид натрия. Если в качестве заменителя используется натрий, это должно быть указано в документации о продукте.

Примечание – Концентрации перечисленных растворенных веществ могут варьироваться в зависимости от процедуры испытания. Молярные концентрации растворенных веществ приведены исключительно для ознакомления.

5.6.1.3 Процедура испытания для определения клиренса

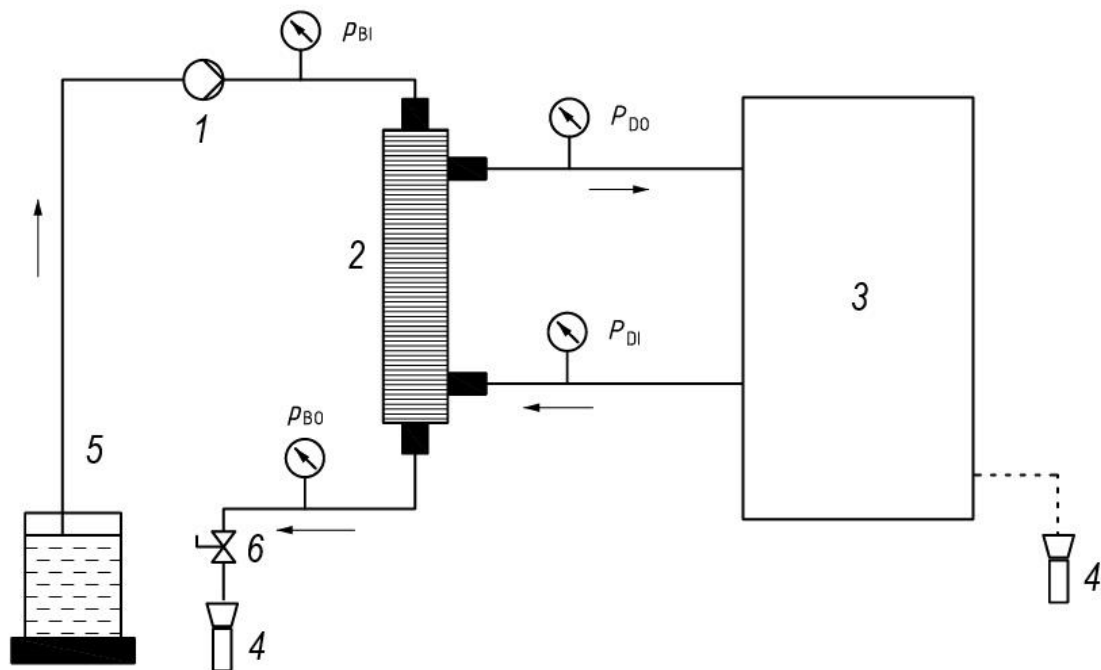
Настраивают испытательный контур, как показано на рисунке 6 (система с открытым контуром). Устанавливают стабильные условия (температуру, поток и давление) для скоростей потока крови, диализирующего раствора и фильтрата и убеждаются, что из гемодиализатора или гемодиафильтра удален весь воздух. Отбирают пробы для

испытания после достижения стабильного состояния концентраций, температуры и скоростей потока в указанном диапазоне скоростей потока. Скорость ультрафильтрации должна быть указана для каждого условия. Анализируют пробы и рассчитывают клиренс в соответствии с формулой (1). Если испытательная система включает линию замещающей жидкости, убеждаются, что отбор проб для c_{BI} в контуре для крови проводится до точки инфузии замещающей жидкости при предварительном разведении, а отбор проб для c_{BO} в контуре для крови проводится после точки инфузии замещающей жидкости при последующем разведении.

Примечание 1 – Хотя на рисунке 6 поток поступает в полость крови в верхней части гемодиализатора или гемодиафильтра, испытание допускается проводить и при потоке, поступающем в полость крови в нижней части гемодиализатора или гемодиафильтра, при условии, что потоки через полости крови и диализирующего раствора остаются противотоками. Испытание также допускается проводить и при горизонтальном положении гемодиализатора или гемодиафильтра, при условии, что такая конфигурация обеспечивает результаты, эквивалентные результатам, полученным при вертикальном положении гемодиализатора или гемодиафильтра.

Примечание 2 – Практическим методом подтверждения достоверности измерения является контроль погрешности баланса масс.

Примечание 3 – Гемодиализаторы требуют специальных характеристик в соответствующих условиях, если они используются в определенных режимах непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ), где скорость потока диализирующего раствора, q_D , ниже скорости потока крови, q_B .



1 – перфузионный насос; 2 – гемодиализатор или гемодиафильтр; 3 – система подачи диализирующего раствора с контролем ультрафильтрации; 4 – слив; 5 – резервуар для испытательного раствора; 6 – клапан контроля давления; p_{BI} – давление крови, вход; p_{BO} – давление крови, выход; p_{DI} – давление диализирующего раствора, вход; p_{DO} – давление диализирующего раствора, выход

Примечание – Для измерения клиренса во время гемодиафильтрации может быть предусмотрена инфузионная линия для замещающей жидкости.

Рисунок 6 — Схема системы с открытым контуром для измерения клиренса гемодиализатора или гемодиафильтра

5.6.1.4 Расчет клиренса

Клиренс для гемодиализа и гемодиафильтрации K можно рассчитать по формуле (1):

$$K = \left(\frac{c_{BI} - c_{BO}}{c_{BI}} \right) q_{BI} + \frac{c_{BO}}{c_{BI}} q_F, \quad (1)$$

где, c_{BI} – концентрация растворенного вещества на входе крови гемодиализатора или гемодиафильтра;

c_{BO} – концентрация растворенного вещества на выходе крови гемодиализатора или

гемодиализатора;

q_{BI} – скорость потока крови на входе в изделие;

q_F – скорость потока фильтрата (скорость ультрафильтрации).

Примечание – В формуле (1) q_F определяется как скорость ультрафильтрации. Согласно 3.23, скорость ультрафильтрации включает в себя весь поток жидкости через мембрану, обусловленный перепадом давления. Если испытательная система включает линию для замещающей жидкости, в формуле (1) для q_F необходимо учитывать только чистую скорость ультрафильтрации (скорость удаления избыточной жидкости).

Если $q_D < q_B$, например, для некоторых видов НЗПТ, клиренс можно рассчитать с помощью формулы (2):

$$K = \left(\frac{c_{DO}}{c_{BI}} \right) q_{DO}, \quad (2)$$

где, c_{BI} – концентрация растворенного вещества на входе крови гемодиализатора или гемодиализатора;

c_{BO} – концентрация растворенного вещества на выходе крови гемодиализатора или гемодиализатора;

c_{DO} – концентрация растворенного вещества на выходе диализирующего раствора гемодиализатора или гемодиализатора;

q_{BI} – скорость потока крови на входе в изделие;

q_{DO} – скорость потока диализирующего раствора на выходе гемодиализатора или гемодиализатора;

q_F – скорость потока фильтрата (скорость ультрафильтрации).

Примечание – В формулах (1) и (2) для c_{BI} , c_{BO} и c_{DO} требуются одни и те же единицы измерения.

5.6.2 Коэффициент просеивания гемодиализаторов, гемодиализаторов, гемофильтров и гемоконцентраторов

5.6.2.1 Общие положения

Соответствие 4.5.2 определяют в соответствии с испытанием, описанным в 5.6.2.

5.6.2.2 Испытательный раствор

Испытательный раствор представляет собой антикоагулированную человеческую или бычью плазму с концентрацией белка (60 ± 5) г/л.

Промывают полость крови испытательным раствором, содержащим одно или несколько веществ, перечисленных в 4.5.2.

Примечание – Допускается разведение или гемоконцентрация с целью регулирования концентрации белка и получения заданной концентрации (60 ± 5) г/л.

5.6.2.3 Процедура испытания для определения коэффициента просеивания

Настраивают испытательный контур, как показано на рисунке 7, в однопроходном [рисунок 7 б)] или рециркуляционном [рисунок 7 а)] режиме. Перед испытанием готовят изделия в соответствии с инструкциями изготовителя и убеждаются, что из контура удален весь воздух. Температура испытательного раствора должна поддерживаться на уровне (37 ± 1) °С в течение всей процедуры.

Во время подготовки и заполнения сливают промывочную жидкость, чтобы убедиться, что общая концентрация белка в плазме остается в диапазоне (60 ± 5) г/л. Убеждаются, что скорости потока, давление и температура соответствуют инструкциям изготовителя и остаются стабильными на протяжении всей процедуры. Регистрируют данные в ходе процедуры. Для расчета коэффициента просеивания отбирают пробы через входной и выходной соединители крови изделий, а также из фильтра.

Рассчитывают коэффициент просеивания по формуле (3).

Примечание – Хотя на рисунке 7 поток поступает в полость крови в нижней части изделия, испытание допускается проводить и при потоке, поступающем в полость крови в верхней части изделия. Испытание также допускается проводить, когда изделие находится в горизонтальном положении, при условии, что такая конфигурация изделия обеспечивает результаты, эквивалентные результатам, полученным при вертикальном положении изделия.

5.6.2.4 Расчет коэффициента просеивания:

Коэффициент просеивания S гемодиализатора, гемодиафильтра, гемофильтра или гемоконцентратора рассчитывают по формуле (3)

$$S = \frac{2c_F}{(c_{BI} + c_{BO})}, \quad (3)$$

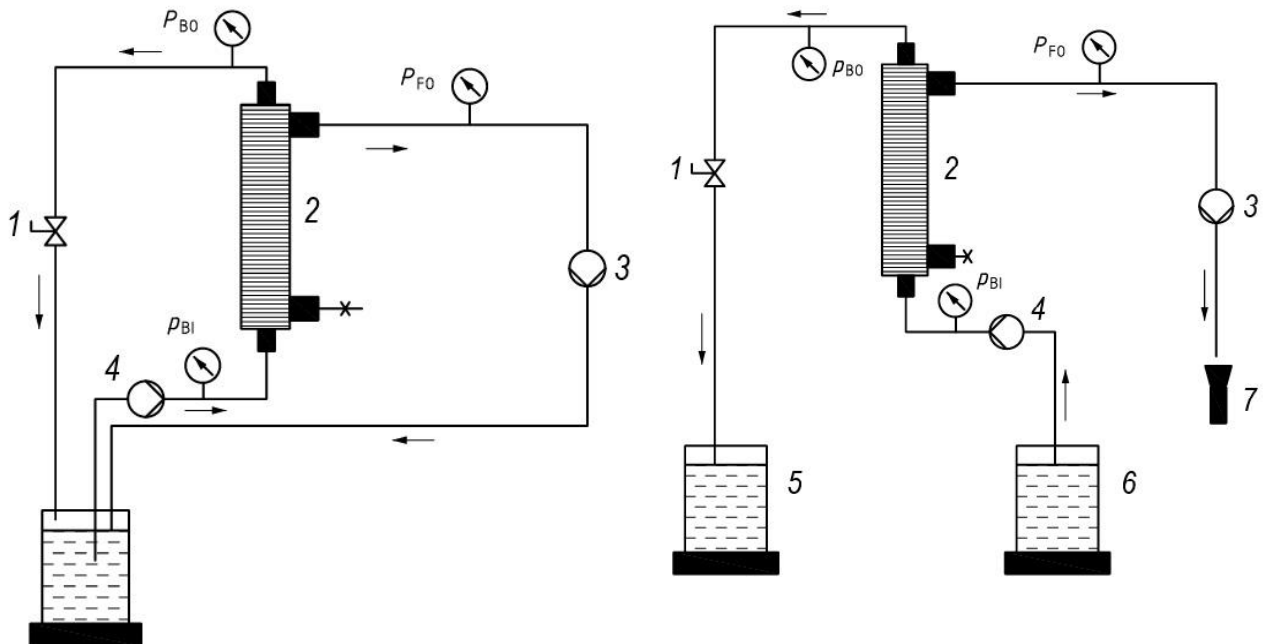
где, S – коэффициент просеивания;

$c_{ВI}$ – концентрация растворенного вещества на входе крови гемодиализатора, гемодиафилтра, гемофилтра или гемоконцентратора;

$c_{ВO}$ – концентрация растворенного вещества на выходе крови гемодиализатора, гемодиафилтра, гемофилтра или гемоконцентратора;

c_F – концентрация растворенного вещества на стороне фильтрата гемодиализатора, гемодиафилтра, гемофилтра или гемоконцентратора.

В формуле (3) необходимо использовать одинаковые единицы концентрации для $c_{ВI}$, $c_{ВO}$ и c_F .



а) Рециркуляционная система
(замкнутый контур)

б) Однопроходная система (открытый
контур)

1 – регулятор давления; 2 – гемодиализатор, гемодиафилтра, гемофилтра или гемоконцентратора; 3 – насос фильтрата; 4 – перфузионный насос; 5 – резервуар для испытательного раствора; 6 – резервуар для испытательного раствора; 7 – слив;
 p_{BO} – давление крови, выход; p_{BI} – давление крови, вход; p_{FO} – давление фильтрата на выходе изделия

Рисунок 7 — Схема систем для измерения коэффициентов ультрафильтрации и просеивания гемодиализатора, гемодиафилтра, гемофилтра или гемоконцентратора

5.6.3 Скорость ультрафильтрации

5.6.3.1 Испытательный раствор

В качестве испытательного раствора для определения скорости ультрафильтрации гемодиафильтров и гемофильтров используют антикоагулированную бычью или человеческую кровь с гематокритом (32 ± 3) % и концентрацией белка (60 ± 5) г/л. Для гемоконцентраторов допускается использовать испытательный раствор антикоагулированной бычьей или человеческой крови с гематокритом (25 ± 3) % и концентрацией белка (50 ± 5) г/л. Никакая жидкость не должна заполнять полость диализирующего раствора или фильтрата.

5.6.3.2 Процедура испытания для определения скорости ультрафильтрации

Готовят изделие в соответствии с инструкцией по эксплуатации, чтобы обеспечить удаление воздуха. Настраивают испытательный контур, как показано на рисунке 7, в однопроходном [Рисунок 7 б)] или рециркуляционном [Рисунок 7 а)] режиме. Измеряют зависимость между скоростью ультрафильтрации (UFR) и трансмембранным давлением (TMP) от низкой UFR до максимально достижимой точки UFR в указанном изготовителем диапазоне потока крови. Для изделий с меньшей площадью поверхности диапазон может потребовать корректировки для обеспечения сопоставимой точности.

При измерении перепада давления на мембране может потребоваться корректировка в зависимости от ориентации изделия и положения датчиков давления. Необходимо внести поправку на трансмембранное давление, обусловленное онкотическим давлением.

Примечание – Зависимость между UFR и TMP может отклоняться от линейной при высоком TMP и достигать максимального значения, которое остается постоянным, несмотря на увеличение TMP. Это плато соответствует максимальной скорости фильтрации для изделия.

5.6.4 Коэффициент ультрафильтрации

5.6.4.1 Испытательный раствор

В качестве испытательного раствора для перфузии полости крови гемодиализаторов, гемодиафильтров и гемофильтров используют антикоагулированную бычью или человеческую кровь с гематокритом (32 ± 3) % и концентрацией белка (60 ± 5) г/л. Для гемоконцентраторов допускается использовать испытательный раствор антикоагулированной бычьей или человеческой крови с гематокритом (25 ± 3) % и концентрацией белка (50 ± 5) г/л.

5.6.4.2 Процедура испытания для определения коэффициента ультрафильтрации

Готовят изделие в соответствии с инструкцией по эксплуатации, чтобы обеспечить удаление воздуха. Настраивают испытательный контур, как показано на рисунке 7, в однопроходном [Рисунок 7 б)] или рециркуляционном [Рисунок 7 а)] режиме. Обеспечивают стабильные условия (температуру, поток и давление) для потоков крови и фильтрата. Измеряют зависимость между UFR и TMP как минимум для четырех точек данных в диапазоне от 1 до 30 мл/мин/м² и рассчитывают наклон линейного участка кривой для получения коэффициента ультрафильтрации.

Примечание – Для изделий с меньшей площадью поверхности может потребоваться масштабирование диапазона измерений для обеспечения точности.

5.6.5 Объем заполнения полости крови

Для изделий из полых волокон объем заполнения полости крови можно рассчитать, используя размеры и количество волокон в пучке. Если известно, что мембрана значительно меняет размеры после смачивания, следует использовать следующий альтернативный метод.

В качестве альтернативы, полость крови заполняют жидкостью, которая легко удаляется, но не проходит через мембрану. Измеряют объем, необходимый для заполнения полости крови.

Если объем полости крови изделия изменяется в зависимости от давления, выполняют измерения в указанном диапазоне TMP, соответствующих ожидаемым клиническим давлениям.

5.6.6 Перепад давления в полости крови

5.6.6.1 Общие положения

Соответствие 4.5.6 определяют в соответствии с испытанием, описанным в 5.6.6.

5.6.6.2 Испытательные растворы

Заполняют полость крови испытательным раствором антикоагулированной бычьей или человеческой крови с гематокритом (32 ± 3) % и концентрацией белка (60 ± 5) г/л.

Заполняют полость диализирующего раствора или фильтрата обычной диализирующим раствором или физиологическим раствором.

5.6.6.3 Процедура испытания для определения перепада давления

Устанавливают скорость потока крови. Измеряют и записывают входное и выходное давления полости крови. Определяют перепад давления. Повторяют процедуру для диапазона скоростей потока крови, указанного изготовителем.

Для пластинчатых диализаторов также необходимо установить скорость потока диализирующего раствора и измерить давление в полости диализирующего раствора.

5.6.7 Перенос эндотоксинов гемодиализаторов и гемодиафильтров

5.6.7.1 Общие положения

Соответствие 4.5.7 подтверждают путем проверки записей о проведении оценки риска в соответствии с ISO 14971 с учетом результатов испытаний на перенос эндотоксинов.

5.6.7.2 Процедура испытания для определения переноса эндотоксинов

Испытание изделия необходимо проводить с использованием воды, физиологического раствора или диализирующего раствора с концентрацией эндотоксина, равной или превышающей максимально допустимый уровень, как указано в ISO 23500-5.

Перенос осуществляется как путем диффузии, так и конвекции, а также учитываются другие потенциальные факторы риска.

Пример метода приведен в приложении А.

6 Срок годности

Соответствие требованиям 4.6 может быть обеспечено путем ускоренного или проводимого в режиме реального времени испытания биологической безопасности, стерильности, функциональных данных и механической целостности изделия после хранения в течение периода, соответствующего сроку годности.

7 Маркировка

7.1 Маркировка на изделии

Маркировка изделия должна содержать следующую информацию:

- a) наименование изготовителя;
- b) фирменное наименование изделия;
- c) идентификационный код изготовителя (например, номер по каталогу или номер модели) для изделия;
- d) обозначение номера партии, серии или серийного номера;
- e) направление потока крови и потока диализирующего раствора, если применимо (можно использовать цветовую кодировку для установления отличия между входом в изделие и выходом из него);

- f) максимальное трансмембранное давление;
- g) срок годности, указанный в формате мм/гггг, гггг/мм или гггг-мм-дд, где гггг означает год, мм – месяц, а дд – день;
- h) метод стерилизации;
- i) заявление о том, что изделие предназначено для однократного применения, если это уместно.

Примечание – Если существуют символы, указанные в ISO 7000 или ISO 15223-1, или в обоих стандартах, их можно использовать в качестве альтернативы.

7.2 Маркировка на индивидуальной упаковке

На индивидуальной упаковке или сквозь нее должна быть видна как минимум следующая информация:

- a) наименование и адрес изготовителя;
- b) фирменное наименование изделия;
- c) идентификационный код изготовителя (например, номер по каталогу или номер модели) для изделия;
- d) обозначение номера партии, серии или серийного номера;
- e) срок годности, указанный в формате мм/гггг, гггг/мм или гггг-мм-дд, где гггг означает год, мм – месяц, а дд – день;
- f) метод стерилизации;
- g) заявление о том, что изделие предназначено для однократного применения, если это уместно;
- h) заявление о стерильности и апиrogenности; возможны три варианта:
 - 1) все содержимое упаковки стерильно;
 - 2) пути для жидкости (крови и диализирующего раствора) стерильны;
 - 3) стерильным является только кровопроводящий путь;
- i) заявление «Перед применением ознакомьтесь с инструкцией»;
- j) если применимо, заявление о том, что изделие должно использоваться с диализным аппаратом, включающим контроль ультрафильтрации.

Примечание – Если существуют символы, указанные в ISO 7000 или ISO 15223-1, или в обоих стандартах, их можно использовать в качестве альтернативы.

7.3 Маркировка на наружной упаковке

На наружной упаковке, которая обычно содержит ряд изделий, должна быть указана как минимум следующая информация:

- a) наименование и адрес изготовителя;
- b) наименование и адрес дистрибьютора, если они отличаются от информации, указанной в перечислении a), если применимо;

Примечание 1 – Могут применяться национальные требования.

- c) фирменное наименование изделия, описание содержимого и количество изделий, содержащихся в упаковке;
- d) идентификационный код изготовителя (например, номер по каталогу или номер модели) для изделия;
- e) обозначение номера партии, серии или серийного номера;
- f) заявление о стерильности и апиrogenности;
- g) инструкции и предупреждения по обращению и хранению;
- h) срок годности, указанный в формате мм/гггг, гггг/мм или гггг-мм-дд, где гггг означает год, мм – месяц, а дд – день;
- i) заявление «Если упаковка повреждена, внимательно проверьте содержимое упаковки, не использовать, если упаковка продукта повреждена».

Примечание 2 – Если существуют символы, указанные в ISO 7000 или ISO 15223-1, или в обоих стандартах, их можно использовать в качестве альтернативы.

7.4 Информация, которая должна быть указана в эксплуатационной документации

Эксплуатационная документация должна соответствовать ISO 20417 и размещаться в наружной упаковке, в которой транспортируются изделия. Она должна включать технические характеристики изделия и инструкцию по эксплуатации в форме брошюры или листовки. В каждую наружную упаковку должна быть помещена как минимум одна такая брошюра или листовка.

Если эксплуатационная документация доступна в электронном виде, изготовитель должен предоставить подробную информацию о порядке доступа к ней.

Должна быть предоставлена как минимум следующая информация:

- a) наименование и адрес изготовителя;

- b) фирменное наименование изделия;
- c) указания по применению:
 - 1) заявление о необходимости следовать инструкциям изготовителя аппарата (если таковые имеются) по ориентации изделия в опоре;
 - 2) расположение соединения экстракорпорального контура и, при необходимости, расположение соединений трубок для диализирующего раствора;
 - 3) рекомендуемые процедуры наполнения, промывания и завершения гемодиализа, гемодиафильтрации, гемофильтрации или гемоконцентрации;
 - 4) направление потока крови и потока диализирующего раствора, если применимо;
 - 5) типовая схема контура;
 - 6) необходимость применения антикоагулянтов и указание следовать предписаниям врача;
 - 7) подробная информация о любом необходимом вспомогательном оборудовании;
- d) предостережения и предупреждения:
 - 1) ограничения давления, если таковые имеются;
 - 2) ограничения скорости потока диализирующего раствора, если таковые имеются (применимо только к гемодиализаторам и гемодиафильтрам);
 - 3) ограничения скорости потока крови, если таковые имеются;
 - 4) инструкции по промывке и заполнению изделия перед эксплуатацией;
 - 5) необходимость использования какого-либо специального оборудования;
 - 6) перечень известных побочных реакций;
 - 7) перечень общих и специальных противопоказаний, например, «Не рекомендуется для применения в педиатрии» и «Не использовать в недеаэрированных системах подачи диализирующего раствора»;
 - 8) соответствующие предупреждения и противопоказания относительно снижения функциональных характеристик при использовании изделия со скоростями потока ниже определенных, с давлением ниже определенного или в определенных положениях (горизонтальном, вертикальном);
- e) идентификационный код изготовителя (например, номер по каталогу или номер модели) для изделия;
- f) заявление о стерильности и апирогенности; возможны три варианта:
 - 1) все содержимое упаковки стерильно;
 - 2) пути для жидкости (крови и диализирующего раствора) стерильны;

- з) стерильным является только кровопроводящий путь;
- г) метод стерилизации;
- h) заявление об однократном или многократном применении; если маркировка предусматривает многократное применение, заявление о том, где можно получить данные, подтверждающие многократное применение;

Примечание 1 – Национальные или региональные нормативные акты могут требовать, чтобы данные, подтверждающие повторное применение, содержались на листе-вкладыше в упаковку.

i) необходимо включить или сослаться на данные о функциональных характеристиках изделия; данные о функциональных характеристиках изделия должны включать площадь поверхности мембраны, клиренсы, коэффициент просеивания вместе со скоростью потока крови и фильтрации, используемые для их определения, а также время, в которое было произведено измерение после начала фильтрации, если изделие предназначено для конвекционной терапии, или если коэффициент просеивания для альбумина $> 0,01$, коэффициент ультрафильтрации (k_{uf}), информацию о связи между скоростью ультрафильтрации и трансмембранным давлением, если изделие предназначено для конвекционной терапии, перепад давления на стороне крови и объем заполнения полости крови для изделия; данные о функциональных характеристиках должны включать или давать ссылку на следующее:

- заявление, если это уместно, что результаты *in vitro*, вероятно, будут отличаться от результатов *in vivo*, с оценкой величины разницы, если она известна;
- заявление, если это уместно, о том, что функциональные характеристики могут изменяться в зависимости от продолжительности наблюдения;
- методы и условия испытаний, используемые для определения функциональных характеристик.

j) инструкция по повторной обработке гемодиализатора, если таковая имеется, должна соответствовать требованиям ISO 17664-1, и эта инструкция должна включать, помимо прочего:

- 1) инструкции по разборке, очистке и сборке коллектора и уплотнительного кольца, если применимо;
- 2) рекомендуемые средства и процессы очистки и обработки;
- 3) метод определения остатков химических веществ перед эксплуатацией;

- 4) инструкции по проведению функциональных испытаний, необходимых перед повторным использованием гемодиализатора;
- 5) предупреждение о недопустимости использования любого средства или процесса, которые, как известно, могут отрицательно повлиять на гемодиализатор;
- 6) если предусмотрено повторное применение, заявление о том, что гемодиализатор допускается использовать повторно только для одного и того же пациента;
- 7) заявление, если применимо, о влиянии повторного применения гемодиализатора на его функциональные характеристики;
- к) общее наименование и, если применимо, фирменное наименование мембраны;

Примечание 2 – Под общим наименованием мембраны подразумевается полное химическое наименование материала мембраны.

l) общее описание изделия; эта информация должна включать особые характеристики, такие как скорость фильтрации, требующая специальных регуляторов, или неблагоприятное воздействие пузырьков в диализирующем растворе;

м) соединители, рекомендуемые либо для соединителей диализирующего раствора, либо для соединителей фильтрации, либо для того и другого;

н) если соединители полости крови не соответствуют рисунку 1, необходимо указать тип соединителей для трубок крови, совместимых с изделием;

о) общие наименования материалов, из которых изготовлены изделия, предназначенные для прямого или косвенного контакта с кровью;

Примечание 3 – Если существуют символы, указанные в ISO 7000 или ISO 15223-1, или в обоих стандартах, их можно использовать в качестве альтернативы.

р) заявление «Не использовать изделие, если упаковка повреждена или отсутствуют защитные колпачки».

8 Упаковка

Упаковка должна соответствовать применимым требованиям ISO 11607-1 и ISO 11607-2.

Приложение А (справочное)

Оценка переноса эндотоксина

А.1 Введение и предыстория

Серия ISO 23500 представляет собой основу для обеспечения достижения и поддержания микробиологического качества диализирующего раствора. Предельно допустимые концентрации бактерий и эндотоксинов, указанные для стандартного и сверхчистого диализирующего раствора, не равны нулю, и во время гемодиализа в диализирующем растворе могут присутствовать эндотоксины, являющиеся пирогенными веществами, такими как липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны (ПГ) или бактериальная ДНК (бДНК). Они способны проникать в кровоток пациента через мембрану посредством диффузии и конвекции, поскольку молекулярная масса ЛПС составляет от 10 до более чем 1000 кДа. Пептидогликаны, образующиеся из клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, имеют молекулярную массу более 20 кДа, в то время как бактериальная ДНК обычно имеет молекулярную массу менее 5 кДа. Эти соединения обладают способностью стимулировать как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции и, как известно, активируют Toll-подобные рецепторы (TLR) в мононуклеарных клетках периферической крови, что приводит к высвобождению интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, которые способствуют микровоспалительному состоянию, часто присутствующему у пациентов, проходящих лечение диализом [17], [18].

Способность мембраны ограничивать проникновение этих соединений не может быть определена на основе обычно изучаемых функциональных характеристик, и требуются дополнительные испытания.

В настоящем приложении представлена справочная информация, позволяющая разработать такие испытания в соответствии с 5.6.6. Настоящее приложение не предписывает какой-либо конкретный метод оценки риска для пациента. Изготовитель имеет несколько вариантов выбора подхода к испытаниям, включая конструкцию изделия, инструкции по настройке и эксплуатации, а также выбор материалов для испытаний, реагентов и аналитических инструментов.

А.2 Методология испытания

А.2.1 Общие положения

Формулировка требуемой методологии испытания будет зависеть от информации, полученной в результате провокационного испытания, а именно от количества эндотоксина, которое мембрана способна удерживать, и от того, будет ли такое удержание достаточным для того, чтобы гарантировать, что пациент не подвергается риску во время ее использования. Такая

информация может быть получена в результате проведения исследования на изделии, подвергаемом воздействию водных растворов как со стороны крови, так и со стороны диализирующего раствора мембраны, при условиях потока, эквивалентных тем, которые были бы получены во время эксплуатации изделия. На рисунке A.1 показана сопоставимая экспериментальная установка, основанная на методе, использованном в [19]. Ее можно использовать в качестве отправной точки, в качестве альтернативы можно сделать ссылку на другие публикации, в которых описана подходящая экспериментальная установка. В подходе, использованном в [19], используется резервуар, содержащий испытательный раствор, из которого жидкость рециркулируется во время экспериментальной процедуры. Во время диффузионного испытания с замкнутым контуром кровообращения поток жидкости со стороны диализа на сторону крови (или поток в противоположном направлении) является функцией внутренней фильтрации мембраны, а также градиента трансмембранного давления по длине диализатора в результате встречных потоков жидкости.

Также использовались более сложные экспериментальные конфигурации, в которых испытуемое изделие подключалось к аппарату для гемодиализа [20]. Оба этих подхода допускают адаптацию для более сложных испытаний, таких как оценка роли образования слоя плазменного белка при переносе через мембрану или исследование переноса при наличии внутренней фильтрации (обратной фильтрации) [21], [22].

В ходе экспериментов по установлению переноса эндотоксина и его фрагментов со стороны диализирующего раствора при наличии внутренней или обратной фильтрации диализирующий раствор рециркулирует через полость диализирующего раствора изделия в обычном режиме. Полость крови заполняется, и входной соединитель герметичен. Внешний соединитель подключен к насосу, скорость потока которого установлена на уровне, соответствующем желаемой скорости внутренней фильтрации. Скорость обратной фильтрации сложно рассчитать, и для современных изделий она составляет от 30 до 50 мл/мин [23]. В отличие от этого, в экспериментах, описанных в [19], скорость обратной фильтрации для высокопоточных гемодиализаторов составляла 15 мл/мин, что основано на данных, полученных Лейпольдтом и соавторами [24].

Максимальное количество эндотоксина, контактирующего с мембраной во время процедуры диализа, можно оценить независимо от объема обратной фильтрации по общему объему диализирующего раствора, проходящего через диализатор.

A.2.2 Условия потока жидкости

Цель экспериментов — воспроизвести условия, которые, вероятно, возникнут при эксплуатации. При испытании полноразмерных изделий настройка, конфигурация потока и скорости потока должны соответствовать тем, которые, вероятно, возникнут при клиническом использовании. При использовании небольших испытательных модулей скорости потока должны быть соответствующим образом масштабированы относительно площади поверхности испытательного модуля.

А.2.3 Испытательные жидкости

А.2.3.1 Сторона крови

Заполнение полости крови испытуемого изделия следует проводить апиrogenным физиологическим раствором, выделив необходимое время для полной подготовки мембраны. Если исследования необходимо проводить после контакта мембраны с кровью или плазмой, это будет следующим этапом подготовки. Температуру раствора следует поддерживать на уровне, соответствующем температуре обработки (37 ± 1) °С.

А.2.3.2 Сторона диализирующего раствора

Изготовитель указывает качество диализирующего раствора для использования с диализатором. Это качество является отправной точкой для определения концентрации эндотоксина, используемого для проверки диализатора. Концентрация эндотоксина всегда должна быть не ниже, чем качество диализирующего раствора, одобренного для использования.

Следует отметить, что молекулы ЛПС несут отрицательные заряды от фосфатных групп в молекуле. Эти отрицательные заряды приводят к возникновению электростатических сил притяжения или отталкивания и влияют на формирование надмолекулярных структур. В частности, двухзарядные ионы, такие как Ca^{2+} или Mg^{2+} , в испытательной жидкости могут экранировать заряды в молекулах ЛПС и влиять на формирование надмолекулярных структур и удержание ЛПС мембраной.

Температура диализирующего раствора также влияет на формирование надмолекулярных структур ЛПС и скорость диффузии. Температура раствора должна поддерживаться на уровне, соответствующем условиям обработки (37 ± 1) °С.

А.3 Соображения, связанные с эндотоксинами

А.3.1 Общие положения

Для получения значимых данных концентрация интересующих соединений всегда должна превышать качество диализа, указанное в ISO 23500-5.

А.3.2 Решение задачи

Молекулы ЛПС неоднородны, они содержат переменную полисахаридную цепь, которая может различаться у разных видов бактерий. Это может влиять на формирование надмолекулярных структур и на то, как ЛПС удерживаются мембранами. Один из подходов заключается в выборе вида бактерий, то есть наиболее распространенного типа в диализирующем растворе, загрязненном микробами. Микробиологические исследования диализирующего раствора показали, что наиболее распространенным типом присутствующих бактерий является *Pseudomonas aeruginosa* [25], [26]. Эндотоксины, полученные из *P. aeruginosa*, имеют преимущество в том, что представляют собой наиболее типичные загрязнители. В качестве альтернативы, эндотоксины могут быть выделены из коммерчески доступных штаммов бактерий, таких как *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* или *Pelomonas saccharophila*. В этом случае эндотоксины необходимо приготовить после

культивирования микроорганизмов. Важно профильтровать бульон с эндотоксинами через фильтр с размером ячеек 0,45 мкм, чтобы удалить остатки крупных клеточных фрагментов и активные бактерии.

Некоторые поставщики предлагают очищенные эндотоксины, обычно ЛПС *Escherichia coli*, а также предоставляют сертификацию по стандарту и соответствующие реагенты для ЛАЛ-теста, подходящие для использования как с гель-тромб-методом, так и с кинетическим турбидиметрическим методом. Эндотоксин культивируется и смешивается со стерильной жидкостью для получения провокационного раствора.

А.3.3 Концентрации эндотоксинов в провокационных растворах

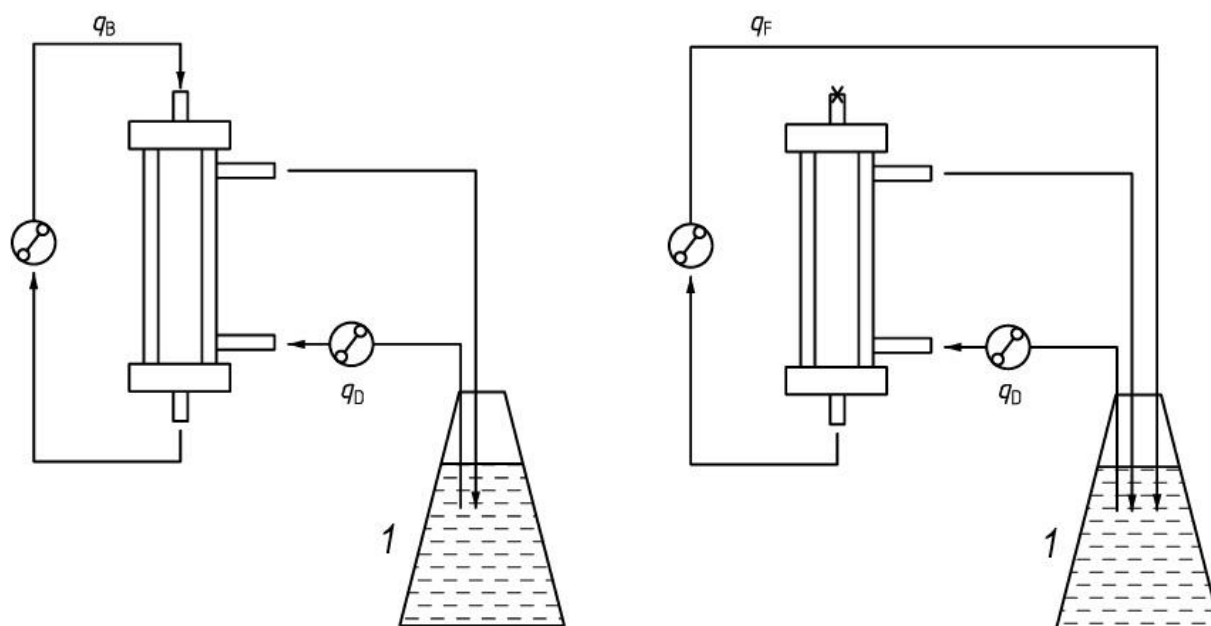
Концентрацию провокационного раствора можно корректировать в соответствии с предположениями, сделанными изготовителем диализатора, проводящим испытание. Например, провокационный раствор может отражать общее количество эндотоксина, поступающего в диализатор во время репрезентативной процедуры диализа, с учетом общего времени процедуры и потока потенциально загрязненного диализирующего раствора.

Концентрация эндотоксина в провокационном растворе должна превышать предельно допустимое значение, установленное для качества диализирующего раствора, указанного для испытываемого диализатора. Концентрация эндотоксина в провокационном растворе и общее количество эндотоксина в системе важны и должны учитываться.

Методология установления содержания эндотоксинов в провокационном растворе выходит за рамки настоящего руководства.

А.3.4 Анализ образцов

Содержание эндотоксинов в водных образцах, отобранных во время экспериментов, можно определить с помощью ЛАЛ-теста.



а) Диффузный перенос эндотоксина

б) Конвективный перенос эндотоксина

1 – провокационный раствор, содержащий эндотоксин; q_B – поток проходящий через путь диализирующего раствора (мл/мин); q_D – поток через кровопроводящие пути (мл/мин); q_F – скорость конвективного потока через кровопроводящие пути (мл/мин)

Адаптировано из статьи Вебера В., Линсбергера И., Россманита Э., Вебера К., Фалькенхагена Д. Перенос пирогенов через высоко- и низкпоточные гемодиализные мембраны. *Artif Organs*. 2004;28(2):210-7. PMID: 14961961. Воспроизведено с разрешения авторов.

Рисунок А.1 – Испытательные схемы для определения конвективного и диффузионного переноса эндотоксина

Приложение ДА
(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 10993-4	IDT	ГОСТ ISO 10993-4–2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью»
ISO 10993-7	IDT	ГОСТ ISO 10993-7–2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации»
ISO 10993-11	IDT	ГОСТ ISO 10993-11–2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия»
ISO 11737-2	–	*
ISO 11607-1	IDT	ГОСТ ISO 11607-1–2018 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам»
ISO 11607-2	IDT	ГОСТ ISO 11607-2–2018 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки»

ГОСТ ISO 8637-1–202_
(проект, RU, первая редакция)

Окончание таблицы ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 14971	IDT	ГОСТ ISO 14971–2021 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»
ISO 17664-1	–	*
ISO 20417	–	*
ISO 80369-7:2021	–	*

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.

Примечание – В настоящей таблице использовано следующее условное обозначения степени соответствия стандартов:

- IDT – идентичные стандарты.

Библиография

- [1] ISO 7000, Graphical symbols for use on equipment — Registered symbols
- [2] ISO 8637-2, Extracorporeal systems for blood purification — Part 2:
Extracorporeal blood and fluid circuits for haemodialysers, haemodiafilters,
haemofilters and haemoconcentrators
- [3] ISO 8637-3, Extracorporeal systems for blood purification — Part 3: Plasmafilter
- [4] ISO 11135, Sterilization of health-care products — Ethylene oxide —
Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization
process for medical devices
- [5] ISO 11137-1, Sterilization of health care products — Radiation — Part 1:
Requirements for development, validation and routine control of a sterilization
process for medical devices
- [6] ISO 11137-2, Sterilization of health care products — Radiation — Part 2:
Establishing the sterilization dose
- [7] ISO 11137-3, Sterilization of health care products — Radiation — Part 3:
Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control
- [8] ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements
for regulatory purposes
- [9] ISO 14937, Sterilization of health care products — General requirements for
characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine
control of a sterilization process for medical devices
- [10] ISO 15223-1, Medical devices — Symbols to be used with information to be
supplied by the manufacturer — Part 1: General requirements
- [11] ISO 15223-2, Medical devices — Symbols to be used with medical device labels,
labelling, and information to be supplied — Part 2: Symbol development, selection
and validation
- [12] ISO 17665-1, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1:
Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization
process for medical devices
- [13] ISO/TS 17665-2, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 2:
Guidance on the application of ISO 17665-1
- [14] ISO 23500-5, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and
related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related
therapies
- [15] ISO 80369-20, Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare
applications — Part 20: Common test methods

- [16] ANSI/AAMI ST72, Bacterial Endotoxins — Test Methods, Routine Monitoring, And Alternatives To Batch Testing in respect of such requirements
- [17] Cobo G., Lindholm B., Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35–iii40. PMID: 30281126
- [18] Glorieux G., Neiryck N., Veys N., Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Nov;27(11):4010-21. PMID: 22844107
- [19] Weber V., Linsberger I., Rossmann E., Weber C., Falkenhagen D. Pyrogen transfer across high- and low-flux hemodialysis membranes. *Artif Organs*. 2004;28(2):210-7. PMID: 14961961
- [20] Schepers E., Glorieux G., Eloit S., Hulko M., Boschetti-de-Fierro A., Beck W., Krause B., Van Biesen W. Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. *BMC Nephrol*. 2018 Jan 5;19(1):1. PMID: 29304774
- [21] Schneditz D., Zierler E., Vanholder R., Eloit S. Internal filtration, filtration fraction, and blood flow resistance in high- and low-flux dialyzers. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(3):455-69. PMID: 24254583
- [22] Chitalia V.C., Akintewe O.O., Edwards A., Wong J.Y. Determinants of Hemodialysis Performance: Modelling Fluid and Solute Transport in Hollow-Fibre Dialyzers. *Regen Eng Transl Med*. 2021 Sep;7(3):291-300. PMID: 34926787
- [23] Lorenzin A., Neri M., Lupi A., Todesco M., Santimaria M., Alghisi A., Brendolan A., Ronco C. Quantification of Internal Filtration in Hollow Fibre Hemodialyzers with Medium Cut-Off Membrane. *Blood Purif*. 2018;46(3):196-204. PMID: 29886489
- [24] Leyboldt J.K., Schmidt B., Gurland H.J. Measurement of backfiltration rates during hemodialysis with highly permeable membranes. *Blood Purif*. 1991;9(2):74-84. PMID: 1760145
- [25] Vanholder R., Van Haecke E., Veys N., Ringoir S. Endotoxin transfer through dialysis membranes: small- versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(4):333-9. PMID: 1317524
- [26] Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysate. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 5:17-20. PMID: 9623525

УДК 616.073.27:006.354

МКС 11.040.40

IDT

Ключевые слова: гемодиализаторы, гемодиафилтры, гемофилтры, гемоконцентраторы, требования, методы испытаний, маркировка, упаковка
