ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ГОСТ Р 58484— 2019**

## Имплантаты хирургические неактивные

# ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

## Стандартное руководство по определению характеристик гиалуроновой кислоты как основы медицинских изделий

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

## Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»), Обществом с ограниченной ответственностью «Центр сертификации и декларирования» (ООО «ЦСД») и Отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 453 «Имплантаты в хирургии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. № 481-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, оформление, 2019

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 . . . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . . . 1
3 Термины и определения . . . . . 2
4 Общие положения . . . . . 2
5 Физико-химические методы испытаний . . . . . 3
6 Биобезопасность . . . . . 5
Приложение А (справочное) Обоснование применения методов, приведенных в настоящем стандарте . . . . . 6
Библиография . . . . . 8

## Введение

Гиалуроновая кислота, в рамках настоящего стандарта включающая и ее водорастворимые солевые формы, является самым простым из гликозаминогликанов. Гиалуроновая кислота растворяется в воде, образуя высоковязкие растворы, встречается повсеместно в организме как часть внеклеточного матрикса тканей и находится в больших концентрациях в синовиальной жидкости, стекловидном теле, коже и хрящах.

Гиалуроновую кислоту и ее производные можно получить из нескольких источников животного (петушиный и куриный гребни, синовиальная жидкость или стекловидное тело жвачных животных, пуповина человека) и неживотного (ферментационная обработка с помощью *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*) происхождения. Ответственность за предоставление информации об источнике получения лежит на производителе, так как применяется в препаратах, улучшающих скольжение суставных поверхностей (лечение остеоартрита), при профилактике послеоперационных спаек, а также в области офтальмологии и косметической хирургии.

В настоящее время появляются новые формы и способы применения, такие как скаффолды, используемые в тканевой инженерии.

В настоящем стандарте не рассматриваются вопросы безопасности, связанные с его применением. Пользователь настоящего стандарта несет ответственность за соблюдение техники безопасности и охрану здоровья при проведении самостоятельных испытаний.

Цель настоящего стандарта заключается в идентификации основных характеристик при разработке новых коммерческих способов применения гиалуроновой кислоты в биомедицинской и фармацевтической промышленности.

Настоящий стандарт могут использовать в своей работе органы контроля.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Имплантаты хирургические неактивные**

**ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**Стандартное руководство по определению характеристик гиалуроновой кислоты как основы медицинских изделий**

Non-active surgical implants. Implants based on hyaluronic acid. Standard guide to determining characteristics and conducting trials of hyaluronic acid, as an incipient basis for medical devices

**Дата введения — 2020—05—01**

## 1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на гиалуроновую кислоту, предназначенную для использования в биомедицинских и/или фармацевтических целях, в т. ч. в тканевой инженерии.

Настоящий стандарт предназначен для определения методов и видов исследования гиалуроновой кислоты, которые необходимы для ее надлежащей характеристики и оценки в процессе конкретного применения, а также для установления подходов к определению чистоты гиалуроновой кислоты, включая ее основные характеристики.

## 2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ ISO 10993-1 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ГОСТ ISO 10993-7 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации

ГОСТ ISO 10993-9 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции

ГОСТ ISO 10993-17 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений вымываемых веществ

ГОСТ ISO 11737-1 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов в изделиях

ГОСТ ISO 11737-2 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации

ГОСТ ISO 14160 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих средств

ГОСТ Р ИСО 13408-1 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования

ГОСТ Р ИСО 22442-1 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска

ГОСТ Р ИСО 22442-3 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии

**Издание официальное**

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

## 3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **расщепление/деполимеризация:** Структурные изменения гиалуроната из-за воздействия экологических, химических или термических факторов, которые сопровождаются уменьшением степени полимеризации и могут происходить в процессе автоклавирования, приводя к существенным изменениям в свойствах гиалуроната.

3.2 **деградация:** Изменение химической структуры, физических свойств или внешнего вида материала, которое может происходить при воздействии высоких температур, щелочи, ферментативной обработки (в частности, гиалуронидазой).

Примечание — Деградация полисахаридов, как правило, происходит путем расщепления гликозидных связей кислотно-каталитическим гидролизом. Важно отметить, что деградация не является синонимом деполимеризации.

3.3 **молекулярная масса (средний молекулярный вес):** Средняя статистическая величина относительных молекулярных масс макромолекул, составляющих полимер $M_w$.

Примечание — Наиболее распространенными способами выражения $M_w$ являются среднечисловая $\overline{M}_n$ и среднемассовая молекулярная масса $\overline{M}_w$. Отношение $\overline{M}_w/\overline{M}_n$ именуется «коэффициент полидисперсности» и находится в диапазоне от 1,2 до 3,0 для промышленного гиалуроната. В полидисперсной макромолекуле гиалуроната соотношение $\overline{M}_w > \overline{M}_n$ справедливо.

3.4 **степень полимеризации:** Число мономерных звеньев в молекуле полимера или олигомера.

3.5 **олигомер:** Молекула в виде цепочки из небольшого количества одинаковых составных звеньев.

## 4 Общие положения

4.1 Некоторые характеристики гиалуроновой кислоты могут изменяться при переработке и изготовлении медицинского изделия (далее — МИ), например: при стерилизации, которая необходима при производстве препарата или МИ, так как может происходить как поперечное сшивание макромолекул, так и их деструкция. В связи с чем следует проводить оценку свойств готовых форм этого полимера посредством проведения испытаний, в ходе которых подтверждаются безопасность и эффективность применения МИ.

В настоящем стандарте содержится список параметров, которые непосредственно связаны с эксплуатационными свойствами гиалуроновой кислоты и ее производных, как основы МИ.

4.2 В биомедицинских изделиях для использования в тканеинженерных МИ или имплантируемых устройствах доставки лекарственных препаратов гиалуронаты, описанные в настоящем стандарте, могут находиться в форме высоковязкого раствора или в сшитом состоянии (имеющем трехмерную сетку), которые получены при помощи различных технологических приемов, что определяют при тестировании их физико-химических свойств и биосовместимости.

4.3 Рекомендации, содержащиеся в настоящем стандарте, не должны интерпретироваться как гарантия клинического успеха применения МИ или доставки лекарственных средств.

## 5 Физико-химические методы испытаний

5.1 Идентификационные характеристики гиалуроновой кислоты можно установить несколькими способами, приведенными в 5.1.1, 5.1.2.

**5.1.1 Инфракрасная спектроскопия с использованием преобразования Фурье (FT-IR)**

Почти все органические химические соединения поглощают инфракрасное излучение на частотах, которые характерны для функциональных групп в соединении. Анализ гиалуронового порошка с помощью спектроскопии Фурье является наиболее простым способом. Типичные частоты, $см^{-1}$, для натриевой соли гиалуроновой кислоты: 3275—3390, 1615, 1405, 1377, 1150, 1077, 1045, 946, 893. Обозначения пиков: острый, сильный, средний, слабый, широкий. Типичный спектр Фурье представлен на рисунке 1.

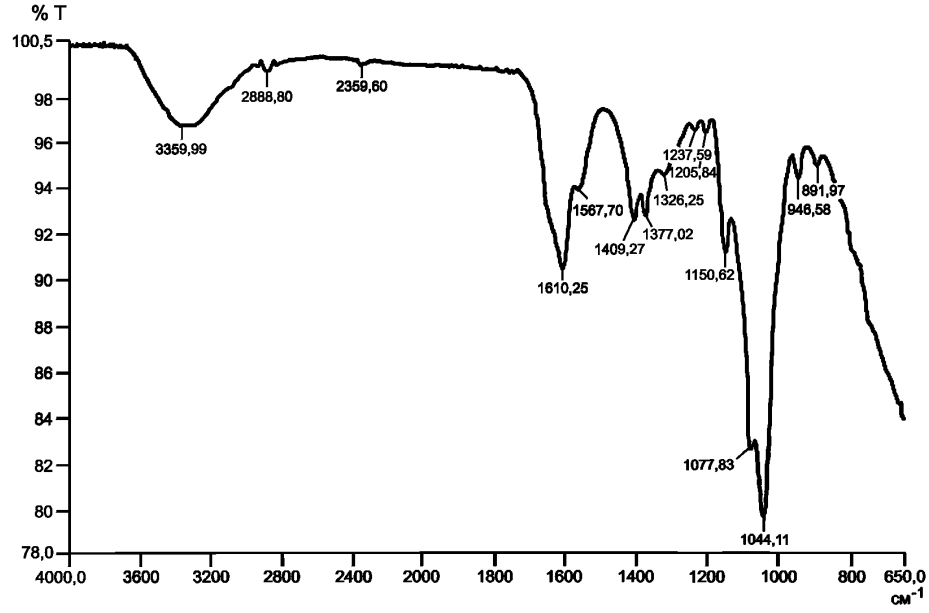



Рисунок 1 — ИК-спектр гиалуроновой кислоты с преобразованием Фурье, натриевая соль с использованием нарушенного полного внутреннего отражения

**5.1.2 Состав и последовательность структуры гиалуроновой кислоты**

Состав и последовательность структуры гиалуроновой кислоты можно определить при помощи ядерной магнитно-резонансной (ЯМР) спектроскопии с высоким разрешением 1Н и 13С. На рисунке 2 представлен типичный ЯМР-спектр с разрешением 1Н. Литературные ссылки, касающиеся определения состава и структуры гиалуронатов, приведены в [1]—[4].

5.2 Молекулярная масса (молекулярный вес) будет определять эксплуатационные характеристики МИ, такие как вязкость и/или прочность геля.

Молекулярная масса может быть определена с помощью методов, приведенных в 5.2.1—5.2.3.

**5.2.1 Определение молекулярной массы по характеристической вязкости**

Характеристическая вязкость описывает способность гиалуроновой кислоты образовывать водные растворы и является прямопропорциональной величине средней молекулярной массы полимера (М), не зависит от концентрации полимера и вычисляется в капиллярном вискозиметре по уравнению Марка-Куна-Хаувинка:

$$[\eta] = KM^{a}. \quad (1)$$

Для натриевой соли гиалуроновой кислоты константа К составляет 0,00057, показатель $\alpha$ — 0,75 при следующих условиях: 0,15М NaCl в фосфатном буфере, pH 7,5, температура 20 °С [5].

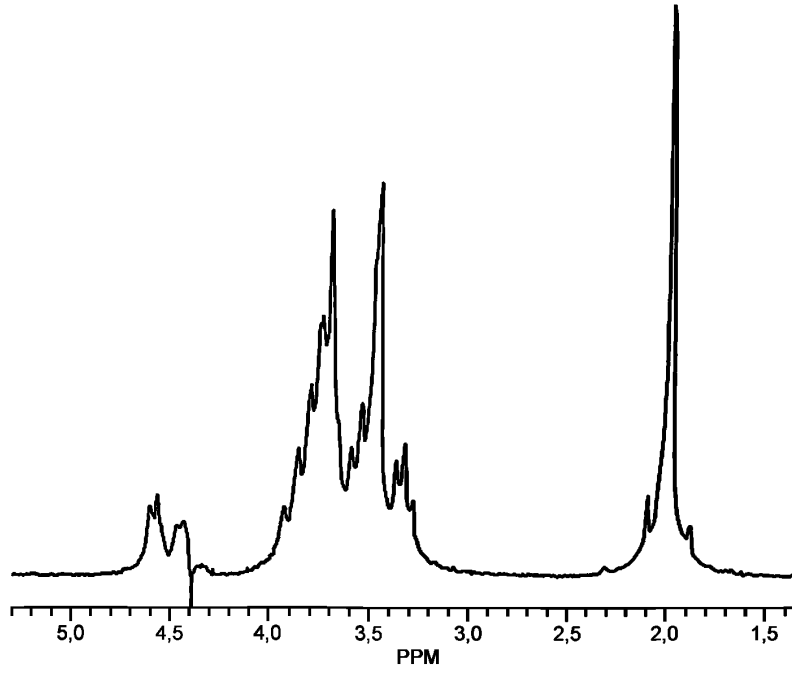



Рисунок 2 — 1Н ЯМР-спектр гиалуроната из петушиного гребня ($M_w$ ~ 700 000)

**5.2.2 Определение молекулярной массы по закону капиллярного течения Пуазейля**

Перепад давления $\Delta P$ жидкости, протекающей через капилляр, измеренный датчиком перепада давления, прямо пропорционален вязкости и вычисляется по соотношению:

$$\Delta P = \eta Q R, \quad (2)$$

где $\eta$ — вязкость;

$Q$ — скорость течения жидкости;

$R$ — радиус капилляра.

Удельная вязкость $\eta_{уд}$ взаимосвязана с относительной вязкостью $\eta_{отн}$ и вычисляется по соотношению:

$$\eta_{уд} = \eta_{отн} - 1. \quad (3)$$

Характеристическую вязкость $\eta_x$ вычисляют по соотношению:

$$[\eta] = \lim (h_{уд}/C) \text{ при } C \to 0, \quad (4)$$

где $C$ — концентрация раствора.

По значениям характеристической вязкости можно рассчитать молекулярный вес с использованием уравнения Марка-Куна-Хаувинка.

**5.2.3 Определение молекулярной массы и полидисперсности**

Определение молекулярной массы и полидисперсности разделением гиалуроновой кислоты на молекулярно-массовые фракции можно осуществить с помощью размерной эксклюзивной хроматографии с детектированием рассеяния угловых лазерных лучей [6].

5.3 Испытания по оценке качества гиалуроновой кислоты и МИ на ее основе могут включать определение характеристик, приведенных в 5.3.1—5.3.4.

**5.3.1 Вязкость водного раствора**

Величина измеряемой вязкости будет зависеть от условий проведения испытаний, зависящих:

- от молекулярной массы;

- температуры, при которой выполняется измерение. Повышение температуры в большинстве случаев, если полимер не сильно поперечно сшит, приводит к уменьшению вязкости. Рекомендуемые температуры — 20 °С, 25 °С или 37 °С;

- концентрации гиалуроновой кислоты;
- ионной силы. Вязкость раствора гиалуроновой кислоты чувствительна к среде, в которой производят измерение. Как правило, измерения вязкости должны проводить в среде с заранее установленной ионной силой;
- скорости сдвига. Следует проводить измерение вязкости при нескольких значениях скорости сдвига или путем снятия вязко-скоростных кривых течения.

Возможно использование различного оборудования: ротационных вискозиметров, реометров «конус—пластина».

**5.3.2 Водородный показатель pH**

Гиалуроновая кислота, как правило, менее устойчива при pH менее 7. Раствор гиалуроновой кислоты при ее концентрации 0,5 % должен быть нейтральным.

5.3.3 В случаях сильно сшитых полимеров, используемых для получения МИ, может потребоваться проведение испытаний на исследование вязкоупругих свойств, т. е. определение динамического модуля упругости.

**5.3.4 Состав примесей**

Основными видами примесей являются:

- эндотоксины. Так как эндотоксины являются повсеместно распространенными в природе, стабильными веществами, имеют небольшие размеры, свободно проходя через стерилизационные фильтры, загрязнение эндотоксинами трудно предотвратить. Наиболее простой и легкий метод испытаний — это качественный и количественный гель-тромб-тест (ЛАЛ-тест);
- нуклеиновые кислоты. Возможно содержание нуклеиновых кислот или нуклеотидов. Появление этих примесей обнаруживают спектрофотометрическим путем оценки спектров поглощения при длине волны 260 нм;
- белки. Для определения концентрации белков применяют оптические, колориметрические и азотометрические методы;
- сульфатированные гликозаминогликаны. Возможно содержание сульфатированных гликозаминогликанов, таких как хондроитинсульфат, другие мукополисахаридные сульфаты, определяемые спектрометрическим путем;
- металлы, содержание которых можно определить аналитическим методом, позволяющим установить их присутствие на уровне 80 ppm, а именно:
  - железо,
  - тяжелые металлы: свинец, ртуть, висмут, мышьяк, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь и молибден.

Суммарная концентрация всех растворенных частиц определена таким показателем, как осмоляльность.

## 6 Биобезопасность

При рассмотрении новых МИ или изменении свойств существующих форм в биомедицинских, фармацевтических, тканеинженерных применениях следует подтвердить их биобезопасность в соответствии с действующей нормативной документацией, например ГОСТ ISO 10993-1, ГОСТ ISO 10993-9, ГОСТ ISO 10993-17, ГОСТ Р ИСО 22442-1, ГОСТ Р ИСО 22442-3, уделив особое внимание следующим характеристикам:

- микробиологическая безопасность, проведение микробиологических испытаний которой описано в действующих стандартах, например: ГОСТ ISO 11737-1, ГОСТ ISO 11737-2, ГОСТ Р ИСО 13408-1;
- стерильность: стерилизация может быть осуществлена различными альтернативными методами. Метод стерилизации может влиять на физические, химические и функциональные свойства, поэтому следует обратиться к соответствующим стандартам относительно стерилизации МИ, например ГОСТ Р ИСО 10993-7, ГОСТ ISO 14160;
- стабильность свойств МИ, которая при хранении должна быть подтверждена, так как условия хранения могут влиять на эксплуатационные свойства МИ.

**Приложение А**
**(справочное)**

## Обоснование применения методов, приведенных в настоящем стандарте

А.1 Использование природных биополимеров в биомедицинских, фармацевтических тканеинженерных целях постоянно увеличивается.

Знание физических и химических свойств, например молекулярной массы, поможет конечным пользователям выбрать оптимальный состав для конкретного применения изделий медицинского назначения, запрашивать и получать материалы и информацию от поставщиков МИ.

### А.2 Основные сведения

#### А.2.1 Состав гиалуроната

Гиалуроновая кислота (в том числе ее водорастворимые соли, водорастворимые гиалуронаты) представляет собой неразветвленный полисахарид, является простейшим гликозаминогликаном, состоит из чередующихся соединений глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина и не имеет сульфатных групп (см. рисунок А.1). Длина полимерной цепи — достаточно продолжительная в нативной форме, но может уменьшаться в процессе изготовления.

Гиалуроновая кислота не связана с белком, поэтому не считается протеогликаном, являясь составной частью всех жидкостей и тканей организма, в более высоких концентрациях содержится в стекловидном теле глаза и синовиальной жидкости в суставах. Растворы гиалуроновой кислоты могут быть очень густыми. Молекулярная масса может варьироваться от 100 000 до 3 000 000 г/моль, что соответствует степени полимеризации, приблизительно равной 2500 и выше [6]. Так как молекула полимера в организме, как правило, существует в промежуточной полианионной форме, некоторые авторы считают возможным использование термина «гиалуронат».

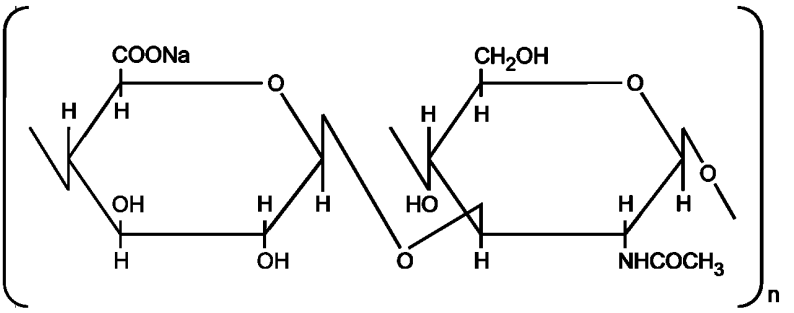



Рисунок А.1 — Повторяющееся звено глюкуроната натрия-β-1,3-N-ацетилглюкозамина со связями β-1,4

#### А.2.2 Сырье для производства гиалуроната

Гиалуронат в промышленных масштабах производят либо из тканевых экстрактов, либо ферментативным путем.

А.2.2.1 Источники тканей

К источникам тканей относятся петушиные и куриные гребни, стекловидное тело и синовиальная жидкость жвачных животных. Гиалуронат, полученный из этих источников, может быть в комплексе с протеогликанами.

Кроме того, гиалуронат можно извлечь из пуповины человека.

А.2.2.2 Бактериальная ферментация

Микроорганизмом, используемым при ферментации гиалуроната, является *Bacillus subtilis*. Существуют и другие микроорганизмы, которые могут синтезировать гиалуронат.

#### А.2.3 Обмен веществ

А.2.3.1 Период полураспада гиалуроната в крови короткий — всего несколько минут.

А.2.3.2 Гиалуронат синтезируется и катализируется такими клетками, как хондроциты в хряще. Период полураспада в хряще составляет от 2 до 3 нед. Кератиноциты в эпидермисе также синтезируют и катализируют гиалуронат. В коже период полураспада составляет около одного дня.

А.2.3.3 Ткани в суставах, клетки, выстилающие капсулу коленного сустава, синтезируют гиалуронат и высвобождают его в синовиальную жидкость. Синовиальная жидкость через лимфатическую систему попадает в кровь.

А.2.3.4 Ретикулоэндотелиальные клетки, выстилающие лимфатическую систему, активно удаляют почти 90 % гиалуроната до того, как оставшаяся часть достигнет сосудистой системы.

А.2.3.5 Подсчитано, что почти одна треть общего гиалуроната в организме человека метаболически удаляется и заменяется каждые 24 ч.

**А.2.4 Функциональные свойства и применение гиалуроната**

А.2.4.1 Функциональные свойства гиалуроната, имеющие первостепенное значение в большинстве случаев применения в биомедицинских целях, связаны с молекулярной массой. Широко используются такие характеристики, как концентрация, растворимость, способность к набуханию, вязкоупругие свойства, осмоляльность, содержание эндотоксинов, тяжелых металлов.

А.2.4.2 Карбоксильные группы гиалуроновой кислоты полностью ионизируются при pH 7.

А.2.4.3 Функциональные группы гиалуроновой кислоты образуют водородные связи с соседними карбоксильными и N-ацетильными группами, что приводит к способности полимера связывать воду.

**А.2.5 Применение гиалуроната**

А.2.5.1 Офтальмология

Гиалуронат используют в офтальмологической хирургии, обеспечивая защиту и поддерживая форму передней камеры глаза во время операции.

А.2.5.2 Остеоартрит

Гиалуронат можно использовать для дополнения синовиальной жидкости в остеоартрических суставах, тем самым облегчая боль, которую испытывает пациент.

А.2.5.3 Антиадгезия

Гиалуронат используют для снижения частоты и тяжести послеоперационных спаек.

А.2.5.4 Тканевая инженерия

Гиалуронат используют в качестве матрицы для восстановления костной ткани/костно-графтированных продуктов. Для образования каркасов используют поперечно-сшитый гиалуронат. При этом сшивание представляет собой химическую реакцию, которая модифицирует гиалуронат путем введения чужеродных молекул (спейсеров). Полученный в результате поперечно-сшитый гиалуронат может потребовать дополнительного испытания способами, которые не описаны в настоящем стандарте.

А.2.5.5 Косметологические и дермальные способы применения

Внутридермальные имплантаты на основе гиалуроната используют для увеличения губ или устранения недостатков контура, таких как морщины или рубцы. Способность гиалуроната связывать воду используют также во многих смягчающих средствах.

## Библиография

[1] Бочек С. М., Дарке А. Г., Велти Д. и Риис Д. А. Спектры ЯМР 13С гиалуронатов и хондроитинсульфатов//Eur. J. Biochem., 1980, 109, с. 447—456

[2] Скотт Дж. Э., Хитли Ф., Мооркрофт Д. и Олавенсен А. Г. Вторичные структуры гиалуронатов и хондроитинсульфатов//Biochem. J., 1981, 199, с. 829—832

[3] Скотт Дж. Е., Хитли Ф. и Халл В. Э. Вторичная структура гиалуроната в растворе// Biochem. J., 1984, 220, с. 197—205

[4] Тоффанин Р., Квам Б. Дж., Флаибани А., Атдзори М., Бивино Ф. и Паолетти С. ЯМР-исследования олигосахаридов, полученных из гиалуроната: полная передача спектров ЯМР 1Н и 13С водных ди- и тетрасахаридов и сравнение химических сдвигов олигосахаридов с повышенной степенью полимеризации//Carbhydrate Res., 1993, 245, с. 113—128

[5] Тербоевич М., Козани А., Палумбо М. и Прегнолато Ф. Структурные свойства гиалуроновой кислоты в умеренно концентрированных растворах//Carbohydrate Res., 1986, 149, с. 363—377

[6] Химические, биологические и медицинские аспекты применения гиалуроната и его производных/Т. С. Laurent, ed. — Колчестер: Portland Press, 1998 г.

УДК 615.46:006.354 ОКС 11.040.40

Ключевые слова: имплантаты для хирургии, биоматериалы, биополимер, гиалуронат, полисахарид, методы испытаний, тканевая инженерия

БЗ 5—2019/22

Редактор *Л.С. Зимилова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 12.08.2019. Подписано в печать 20.08.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,12.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru