МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

УПРАВЛЕНИЕ ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

# СБОРНИК РУКОВОДЯЩИХ МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Москва 1987

gost.e-ecolog.ru

*Утверждено начальником Управления*
*по внедрению новых лекарственных средств*
*и медицинской техники*
*Э. А. Бабаяном от 27 ноября 1985 года*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э. А. Бабаян, В. Г. Лаппо, С. Я. Ланина, Т. И. Носкова, В. И. Тимохина.

Научно-методические документы разработаны и внедрены в практику токсиколого-гигиенической оценки материалов и изделий медицинского назначения сотрудниками ВНИИИ медицинской техники Минздрава СССР — **В. Г. Лаппо** (зав. отделом токсикологии), **В. И. Тимохиной, Н. М. Перовой, С. Я. Ланиной, В. И. Долгополовым, Н. М. Каминской, Н. Г. Тышковской, Р. И. Каюмовым, Л. А. Самариной, Н. Б. Емельяновой, Т. М. Винокурской, Т. В. Селаври**; сотрудниками Института органической химии АН УССР — **Г. А. Пхакадзе, Н. А. Галатенко**; Киевского медицинского института — **В. П. Яценко**; сотрудниками Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко — **В. П. Марковым, И. Ю. Лебеденко.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

**Часть I.** **Научно-методические документы по токсиколого-гигиеническим исследованиям новых полимерных, других материалов и изделий на их основе для медицины.**

1. Общие методические указания к токсиколого-гигиенической оценке полимерных материалов и изделий на их основе для медицины . 7
2. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных материалов и изделий для эндопротезирования 18
3. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию медицинских клеев, предназначенных для соединения мягких и костной тканей организма . . . . . 25
4. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию материалов, узлов и аппаратов по замене функций внутренних органов . . . . . 29
5. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию шовных хирургических нитей и перевязочных материалов . . 34
6. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных пломбировочных материалов стоматологического назначения . . . . . 46
7. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию металлических сплавов для протезирования в ортопедической стоматологии . . . . . 58

**Часть II.** **Унифицированная методика контроля токсичности серийно выпускаемых полимерных изделий медицинского назначения однократного применения**

1.1. Общие положения . . . . . 62
1.2. Порядок отбора изделий . . . . . 63
1.3. Условия приготовления экстрактов из изделий . . . . . 63
1.4. Санитарно-химические испытания изделий . . . . . 70
1.5. Гемолитический тест . . . . . 73
1.6. Токсикологические испытания на мышах . . . . . 73
1.7. Оценка результатов . . . . . 74

**Часть III.** **Экспресс-методы определения токсичности полимерных материалов и изделий медицинского назначения**

1. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов на культуре тканей . . . . . 77

2. Методика определения гемолитического действия вытяжек из материалов и изделий «ин витро» . . . . . 83
3. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов и изделий на изолированном сердце лягушки . . . . . 86
4. Методика определения биосовместимости полимерных материалов и изделий для эндопротезирования по их влиянию на лимфоидную ткань . . . . . 88
5. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов и изделий на половых клетках крупного рогатого скота . 94
Перечень литературы и справочных источников . . . . . 96

ЧАСТЬ I

# НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НОВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

# 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ МАТЕРИАЛОВ, УЗЛОВ АППАРАТОВ ПО ЗАМЕНЕ ФУНКЦИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

## 4.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие методические указания распространяются на функциональне элементы аппаратов: массообменные мембраны и волокна для АИП, сорбенты для гемосорбции и указанные аппараты в целом.

Исследования проводятся в два этапа:

I — исследование функциональных элементов;

II — исследование конструкций в целом (АИК, АИП, аппарат гемосорбции).

## 4.2. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ И АППАРАТАМ

4.2.1. Материалы и конструкции в целом не должны оказывать на организм общетоксического, аллергенного, гемолитического действия.

## 4.3. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАССООБМЕННЫХ МЕМБРАН, ВОЛОКОН, СОРБЕНТОВ И ИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

4.3.1. Санитарно-химические исследования.

4.3.2. Изучение гемолитического действия «ин витро».

4.3.3. Токсикологические исследования.

## 4.4. ИССЛЕДОВАНИЕ АИК, АИП И АППАРАТОВ ГЕМОСОРБЦИИ ПРОВОДИТСЯ В ТОЙ ЖЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ (п.п. 4.3.1; 4.3.2. и 4.3.3)

## 4.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ АППАРАТОВ

4.5.1. При исследовании функциональных элементов аппаратов обязательным является определение миграции в модельную среду продуктов разрушения полимерных композиций (окисляе-

мость, бромируемость интегральными методами), pH вытяжки, а также остаточных количеств исходных продуктов синтеза, технологических добавок и стерилизующих (дезинфицирующих) агентов.

При исследовании углеродных сорбентов (естественных или пирролизных углей) обязательным является определение миграции в модельную среду ароматических углеводородов (типа 3,4-бензпирена) и микроэлементов, присутствующих в углях.

4.5.1.1. Условия приготовления вытяжек.

Модельная среда — дистиллированная вода.

Соотношение поверхности пленки или волокна и объема модельной среды определяется по формуле

$$\frac{S}{V} = \frac{S_{max}}{V} \times K, \qquad (1)$$

где S — максимальная поверхность мембраны или волокон в $см^2$;

V — объем крови в организме в $см^3$ (взрослого человека 5000 $см^3$, ребенка — в зависимости от возраста);

K — коэффициент аггравации, равный 10.

Соотношение массы сорбента и объема модельной среды определяется по формуле

$$\frac{P}{V} = \frac{P_{max}}{V} \times K, \qquad (2)$$

где P — максимальное количество сорбента, необходимое для одного сеанса гемосорбции, г;

V — объем крови в организме человека, $см^3$ (взрослого человека 5000 $см^3$, ребенка — в зависимости от возраста);

K — коэффициент аггравации, равный 10.

Экспозиция : 3 суток.

Температурный режим экстракции: $40 \pm 1{,}0°$ С.

4.5.1.2. Оценка результатов санитарно-химических исследований.

В случае обнаружения миграции из материала в модельную среду веществ с известной токсикологической характеристикой в количествах выше порога хронического действия при пероральном введении (или выше допустимых количеств миграции веществ, мигрирующих из пластмасс, контактирующих с пищевыми продуктами, если таковые известны) делается вывод о несоответствии материала гигиеническим требованиям. Дальнейшее его исследование не проводится.

При обнаружении уровня миграции ниже порога хронического действия веществ (или ниже ДКМ) либо при отсутствии достаточных данных о характере биологического действия веществ, мигрирующих в модельную среду, проводятся токсикологические исследования.

4.5.2. Гематологические исследования влияния вытяжек из материалов на кровь «ин витро» (определение гемолитического действия проводится в соответствии с методикой, изложенной в разделе 2 части 3 сборника).

4.5.3. Изучение общетоксического действия.

Условия проведения эксперимента.

Вид животных: белые крысы самцы весом 180—200 г.

Группы животных: опытная и контрольная.

Количество животных в группе: 10 голов.

Животным вводится вытяжка, приготовленная по п.5.1., доведенная NaCl до физиологического раствора. Контрольной группе вводится раствор физиологический.

Путь введения — внутрибрюшинный.

Объем вводимой вытяжки — 5 мл.

Кратность введения: а) при изучении материалов, используемых в оксигенаторах, и гемосорбентов вытяжка вводится 10 раз через сутки; б) при изучении материалов, используемых в АИП, вытяжка вводится 20 раз через сутки.

Сроки наблюдений: до начала эксперимента, 1,2 недели и спустя неделю после прекращения введения (восстановительный период). Выбор методов изучения функционального состояния организма животных определяется в зависимости от состава материалов, технологии изготовления и способа подготовки его к работе в аппарате, а также в соответствии с результатами санитарно-химических исследований.

Обязательным является изучение поведенческих реакций, общей реактивности, функций ЦНС, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, белкового обмена, системы крови.

Через неделю от начала затравок необходимо провести спиртовую нагрузку, по окончании — нагрузку гексеналом (нембуталом).

Конкретные методики определения указанных параметров состояния организма животных приведены в ряде руководств и справочных материалах, указанных в приложении к сборнику.

По окончании эксперимента проводятся макро- и микроскопические исследования тканей брюшины на месте введения вытяжки и следующих органов: печени, сердца, селезенки, почек.

Оценивается гистоархитектоника внутренних органов (окраска гематоксилин-эозином), наличие жировой дистрофии (окраска Суданом-3), состояние волокнистых структур (окраска по Ван-Гизону).

Полученные результаты количественных определении подлежат статистической обработке (определяется средняя арифметическая, стандартное отклонение и стандартная ошибка вариационных рядов, а также производится сравнение показателей опытной и контрольной группы по критерию «t» Стьюдента). Руководства по статистической обработке данных медицин-

ских исследований приведены в приложении к настоящему методическому сборнику.

4.5.3.1. Изучение аллергенного действия вытяжек.

Для установления аллергенных свойств используют многократные эпикутанные воздействия вытяжек из изделий, конъюнктивальные пробы, а также аллергодиагностику «ин витро».

Методики выявления сенсибилизирующих свойств описаны в источниках, приведенных в приложении к настоящему сборнику.

4.5.4. Оценка результатов исследования функциональных элементов.

Функциональный элемент (мембраны, полые волокна, сорбенты) считается нетоксичным, если он не вызывает гемолитического действия, не вызывает статистически достоверных изменений изучаемых функций на протяжении эксперимента; применение нагрузочных проб не вызывает срыва компенсаторных механизмов; не обнаружено патологических изменений внутренних органов при гистологических исследованиях.

Функциональный элемент считается токсичным, если из него в модельную среду мигрируют химические соединения в количествах, превышающих порог хронического действия веществ при пероральном введении или выше ДКМ, если таковые известны. Аналогичный вывод делается при обнаружении гемолитического или аллергенного действия вытяжки из материала «ин витро». В случае обнаружения статистически достоверных изменений ($P<0,05$ при $t=2,1$) результатов количественных определений, наличия изменений поведенческих реакций животных вывод о возможности использования материала в качестве газо- или массообменного элемента в АИК и АИП и гемосорбента делается на основании комплексной оценки указанных исследований.

## 4.6. ИССЛЕДОВАНИЕ АППАРАТУРЫ ПО ЗАМЕНЕ ФУНКЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Допускается исследование аппаратов, функциональные узлы которых прошли исследование по п. 4.5. и соответствуют гигиеническим требованиям.

Исследование аппаратуры (АИП, АИК, аппарат гемосорбции) проводится на стенде в условиях, имитирующих работу аппаратов в клинике *.

4.6.1. Условия приготовления вытяжек.

Модельная среда: дистиллированная вода.

Температура экстракции: $40 \pm 1°$ С.

Продолжительность экстракции: 3 часа.

Объем циркулирующей жидкости: 1 литр.

---

* Вытяжки готовятся в замкнутом контуре в режиме рециркуляции по схеме, указанной на рис. 1 и 3 на с. 67,69.

Примечание:
При исследовании диализаторов с повышенной ультрафильтрацией допускается увеличение объема до 2,0 л.

Скорость циркуляции модельной среды:

а) для диализаторов и аппаратов гемосорбции — 200 мл/мин;

б) для оксигенаторов — в зависимости от конструктивных особенностей.

При исследовании оксигенаторов предусматривается подача в систему аппарата кислорода с расходом, обусловленным конструкцией аппарата.

Дальнейшие санитарно-химические и токсикологические исследования вытяжек из аппаратов проводятся в соответствии с п. 4.5.1.-4.5.3. Оценка результатов по п. 4.5.4.

## ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ И СПРАВОЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ


1. Алексеева О. Г., Петкевич А. И. и др. Оценка некоторых методов «ин витро» для выявления аллергии к химическим веществам // Гигиена и санитария, 1975, № 7.

2. Алексеева О. Г., Дуева Л. А. Аллергия к промышленным химическим соединениям.— М.: Медицина, 1978.

3. Бернет Ф. Клеточная иммунология.— М.: Мир, 1971.

4. Брауде Н. И. Феномен трансформации малых лимфоцитов в бласты как иммунологическая проблема // Успехи современной биологии, 1969, т. 67, вып. 3.

5. Быховская М. С., Гинзбург С. Л. и др. Методы определения вредных веществ в воздухе и других средах.— М.: Медицина, 1961.

6. Ветеринарное акушерство и гинекология.— М.: Колос, 1977.

7. Вопросы гигиенического нормирования и изучения отдаленных последствий воздействия промышленных веществ.— М.: Медицина, 1972.

8. Вильямс Д. Ф., Роуд Р. Имплантаты в хирургии.— М.: Медицина, 1978.

9. ГОСТ 12.1.007—76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

10. Гадаскина И. Д., Филов В. А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме.— Л.: Медицина, 1971.

11. Гадаскина И. Д., Гадаскина Н. Д., Филов В. А. Определение промышленных неорганических ядов в организме.— Л.: Медицина, 1975.

12. Тезисы докладов V Всесоюзной конференции «Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза».— Л., 1975

13. Тезисы докладов VI Всесоюзной конференции «Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза».— Киев, 1976.

14. Гигиеническая оценка медицинских полимерных материалов и изделий различного назначения // Научный обзор ВНИИМИ.— М., 1983.

15. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение методов непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях.— М.: Медицина, 1978.

16. Зауголышков С. Д., Качанов М. М. и др. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ.— М.: Медицина, 1978.

17. Измеров М. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии.— М.: Медицина, 1977.

18. Комиссарова И. А., Сура В. В. Цитохимические изменения лейкоцитов в периферической крови при иммунологической стимуляции в эксперименте // Бюл. экспрес экспер. биологии и медицины, 1969, т. 68, № 11.

19. Кисели Д. **Практическая микротехника и гистохимия.**— Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1963.

20. Луппа Х. **Основы гистохимии.**— М.: Мир, 1980.

21. Мартынова А. П. **Гигиена труда в производстве и переработке синтетических волокон.**— М.: Медицина, 1977.

22. Меркулов Г. А. **Курс патогистологической техники.**— М.: Медицина, 1961.

23. **Методические указания по санитарно-химическому исследованию детских резиновых и латексных сосок.**— М., Минздрав СССР, 1974.

24. **Методические указания по санитарно-гигиенической оценке полимерных строительных материалов, предназначенных для применения в строительстве жилых и общественных зданий.**— М.: Минздрав СССР, 1976.

25. **Методы определения токсичности и опасности химических веществ.**— М.: Медицина, 1970.

26. **Методические указания к постановке исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов.**— М.: Минздрав СССР, 1978.

27. **Методические указания по гигиенической оценке одежды и обуви из полимерных материалов.**— М.: Минздрав СССР, 1977.

28. **Методические указания к постановке исследований по выявлению сенсибилизирующих свойств и установлению порогов аллергенов действия промышленных химических веществ.**— М.: Минздрав СССР, 1975.

29. **Методические и методологические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения** // Научный обзор ВНИИМИ.— М., 1982.

30. Мороз В. Г. **Влияние малых концентраций некоторых веществ на время переживания сперматозоидов «ин витро» и их энергетический обмен.**— Автореф. канд. дисс.— Л., 1969.

31. Новиков Ю. В., Ласточкина К. О., Болдина З. Н. **Методы определения вредных веществ в воде водоемов.**— М.: Медицина, 1981.

32. **Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи** // Методические указания. Минздрав СССР — М., 1980.

33. Нарциссов Р. П. **Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии.**— Автореф. дисс.— М., 1970.

34. Перегуд Е. А. **Санитарная химия полимеров.**— М., 1967.

35. Пирс З. **Гистохимия.**— М.: Медицина, 1967.

36. Пиотровский Е. **Использование кинетики метаболизма и выведение токсичных веществ в решении проблем промышленной токсикологии.**— М.: Медицина, 1976.

37. Покровская М. И., Макарова М. С. **Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран.**— М.: Медгиз, 1962.

38. **Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде.**— Л.: Химия, 1972.

39. **Принципы предельно допустимых концентраций.**— М.: Медицина, 1970.

40. **Профилактическая токсикология** // Сб. учебно-методических материалов. Программа ООН по окружающей среде. Центр международных проектов ГКНТ.— М., 1984, т. I и т. II.

41. Левицкая Л. А., Лаппо В. Г. **Экспресс-метод сравнительной оценки полимерных материалов для изделий, контактирующих с кровью, по их гемолитическому действию «ин витро».**— Рационализаторское предложение № 19 от 20.02.81 г.

42. Ромейс В. **Микроскопическая техника.**— М.: Иностранная литература, 1953.

43. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте.— М.; Л.: Медицина, 1964.

44. Синтетические полимеры медицинского назначения // Сб. лекций и материалов I Всесоюзной школы-семинара по медицинским полимерам.— Ташкент: Изд-во «Фан» УзССР, 1984.

45. Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений.— М.: Медицина, 1975.

46. Соколов В. В., Нарциссов Р. П., Иванова Л. А. Цитохимия ферментов в профпатологии.— М.: Медицина, 1975.

47. Сосонкин И. Е. Агглюмерация лейкоцитов при диагностике аллергии, вызванной химическими и лекарственными соединениями // Лабораторное дело.— 1968.— № 12, С. 707.

48. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм.— М.: Медицина, 1979.

49. Трахтенберг И. И., Сова Р. Е., Шефтель В. О. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте.— М.: Медицина, 1978.

50. Токсикология новых промышленных веществ.— М.: Медицина, 1961—1975, вып. 2—14.

51. Шевченко М. Г., Генель С. В., Феофанов В. Д. Гигиенические требования к полимерным материалам, применяемым в пищевой промышленности.— М.: Медицина. 1972.

52. Шефтель В. О. Полимерные материалы. Токсические свойства: Справочник.— Л.: Химия, 1982.

53. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ.— М.: Медицина, 1978.

Редактор Галахова В. И.
Технический редактор Передерий С. П.

П-57177 Подписано к печати 11.08.86
Тираж 500. Зак. 27.

Типография Академии МВД СССР, Москва

gost.e-ecolog.ru