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

# 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ МЕДИЦИНСКИХ КЛЕЕВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ МЯГКИХ И КОСТНОЙ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

*Методические указания вводятся взамен утвержденных 26 марта 1979 года*

## 3.1. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КЛЕЯМ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

3.1.1. Клей не должен оказывать раздражающего действия на месте введения и вызывать задержку репаративных процессов в тканях.

3.1.2. Клей не должен оказывать аллергенное и общетоксическое действие на организм.

3.1.3. Клей не должен оказывать токсическое действие на организм после стерилизации (если таковая предусматривается условиями применения).

## 3.2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

3.2.1. Санитарно-химические исследования.

3.2.2. Токсикологические исследования:

— исследования реакции окружающей ткани на имплантацию клея, исследование раздражающего действия и влияния на заживление ран;

— изучение аллергенного действия клеевой композиции;

— изучение общетоксического действия на организм.

## 3.3. САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ

3.3.1. Определяемые химические соединения и используемые методы.

В модельной среде определяют наличие органических соединений интегральными методами по количеству окисляющихся и бромирующихся веществ, pH, остаточные количества исходных продуктов синтеза, технологических добавок.

В случае, если известны (либо предполагаются) продукты деструкции, проводится их определение (например, для клеев на основе эфиров цианакриловой кислоты определяются формальдегид, муравьиная кислота).

Для определения мигрирующих в модельные среды веществ используются спектроскопические, хроматографические, колориметрические, полярографические, титрометрические и другие методы исследования. Конкретные методики определения веществ описаны в ряде руководств, приведенных в приложении к настоящему сборнику.

3.3.2. Условия приготовления вытяжек из клеевых композиций.

Модельная среда — дистиллированная вода.

Соотношение веса образца к объему модельной среды 1: 10 и 1: 100 г/мл.

Примечание: второе разведение применяется при выраженной способности клея к набуханию и невозможности получения вытяжек при первом соотношении.

Экспозиция: 7, 14, 21, 30, 60 суток.

Температурный режим экстракции: 40° С ± 1,0° С.

Режим приготовления вытяжек динамический: на каждом сроке вытяжки сливаются и анализируются. Тот же образец клеевой композиции заливается новой порцией модельной среды.

3.3.3. Оценка результатов санитарно-химических исследований.

При обнаружении миграции в модельную среду веществ, токсикологические характеристики которых известны, в количествах, выше порога хронического действия при пероральном введении (либо выше ДКМ веществ, мигрирующих из пластмасс, контактирующих с пищевыми продуктами), делается вывод о несоответствии клея гигиеническим требованиям, а дальнейшее исследование его не проводится.

Во всех остальных случаях (обнаружение уровней миграции ниже порога хронического действия веществ либо отсутствие достаточных данных о характере веществ, мигрирующих в модельную среду) проводятся токсикологические исследования.

### 3.4. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.4.1. Исследование реакции окружающей ткани на имплантацию клеевой композиции (исследование раздражающего действия и влияния на заживление ран).

3.4.1.1. Условия проведения экспериментов.

Опыты проводятся на белых крысах (самцах или самках).

Используются три группы животных: опытная, первая контрольная — «ложная операция» с введением клея МК-7, вторая контрольная — «ложная операция».

В каждой группе по 15 животных при изучении клеевой композиции для мягких тканей и по 27 животных при исследовании костных клеев (по 3 животных на каждый срок наблюдения).

Сроки наблюдений: 3, 7, 14, 21, 30 суток, для костного клея дополнительно 60, 90, 150, 180 суток.

Доза клея: 100 мг/кг веса тела.

Наркоз: нембуталовый, доза 40 мг/кг.

Техника операции: подопытным крысам в области шеи делается продольный разрез кожи и мышц. В рану вводится клей, края мышечной раны смыкаются и зашиваются одним шелковым швом. Кожа зашивается также шелковой нитью. Контрольным животным первой группы проводится та же операция с введением клея МК-7. Во второй группе проводится та же операция без введения клея.

В указанные выше сроки эфиром умерщвляется по три крысы из каждой группы.

На исследование берут кусочек мышечной ткани в области, непосредственно прилежащей к имплантированному клею. Проводится гистологическое изучение тканей, при котором определяют наличие раздражающего действия, характер репаративных процессов (скорость, наличие клеточных элементов, развитие гранулом инородного тела), скорость рассасывания клея.

Обязательным являются окраски гематоксилин-эозином (контроль общей реакции ткани) и окраска пикрофуксином по Ван-Гизону (контроль процесса развития коллагеновых волокон).

3.4.1.2. Оценка результатов изучения тканевой реакции на имплантацию клея.

При обнаружении значительного воспаления, замедления репаративных процессов в сравнении с контролями, развития обширных гранулом инородного тела применение клеевой композиции запрещается, а дальнейшие исследования не проводятся.

3.4.2. Изучение аллергенного действия клеевой композиции.

3.4.2.1. Условия проведения экспериментов.

Опыты проводятся на морских свинках. Используются две группы животных: опытная и контрольная.

В каждой группе не менее 7 животных.

Клеевая композиция оперативным путем в дозе 100 мг/кг веса тела вводится в мышцу левого бедра (техника операции описана в разделе 3.4.1.1.) Контрольным животным проводится «ложная» операция.

Через 14 дней повторяется та же процедура, но клеевая композиция имплантируется в мышцу правого бедра.

У животных до опыта, после первого и второго введения клеевой композиции исследуется реакция аггломерации лейкоцитов. 3.4.2.2. Оценка результатов изучения аллергической реакции на имплантацию клея.

При обнаружении аллергической реакции у подопытных животных применение клеевой композиции в медицинской практике запрещается, а дальнейшие исследования не проводятся.

3.4.3. Изучение общетоксического действия клеевой композиции.

3.4.3.1. Условия проведения экспериментов.

Вид животных: I — подопытная, II — контрольная с введением клея МК-7, III — контрольная «ложная операция».

Количество животных в группе — 10 голов.

Продолжительность экспериментов:

для клеев, соединяющих мягкие ткани — 4 месяца,

для костных клеев — 8 месяцев.

Сроки наблюдения: до операции, через 2 недели, 1, 2, 4, а для костных клеев 8 месяцев и 6 месяцев после имплантации.

Клеи для соединения мягких тканей имплантируются внутрибрюшинно, клеи для костных тканей внутримышечно. Техника операции при внутримышечной имплантации описана в разделе 3.4.1.1.

Техника внутрибрюшинной имплантации: под таким же наркозом (п. 3.4.1.1) крысам делается послойный разрез кожи, брюшных мышц и брюшины величиной в 1,5 см. По стенке брюшины вводится клеевая композиция. С правой стороны под визуальным наблюдением прослеживается процесс полимеризации (5 мин). По окончании полимеризации рана послойно зашивается шелковыми швами.

I контрольной группе животных вводится клей МК-7.

Контрольным — проводится оперативное вмешательство без введения клея.

У животных изучаются показатели состояния организма, характеризующие функции основных систем и органов: поведенческие реакции, общая реактивность, функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, белковый, углеводный, жировой обмен, состояние эндокринной системы, печени и почек. Рекомендуется использовать функциональные нагрузки для выявления скрытого периода развития интоксикации.

При наличии данных о миграции в модельную среду определенных химических соединений с известными токсическими свойствами, помимо перечисленных, исследуются те функции систем и органов, которые являются преимущественными точками приложения действия яда.

По окончании эксперимента проводится макро- и микроскопические исследования следующих внутренних органов и тканей: печени, почек, сердца, селезенки, надпочечников, брюшины (для клеев, соединяющих мягкие ткани).

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

3.4.3.2. Оценка результатов.

Оценка результатов исследований проводится аналогично материалам для имплантации (методические указания 2, п. 2.5).

## 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