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

1. ОБЩИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Настоящие указания вводятся взамен утвержденных 1 ноября 1978 года

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1.1. Головной организацией по проведению токсикологических исследований и испытаний материалов и изделий медицинского назначения является Всесоюзный научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники (ВНИИИМТ) Минздрава СССР.

Допускается проведение токсикологических исследований в других НИИ и учреждениях, имеющих специализированные токсикологические подразделения или специалистов-токсикологов и санитарных химиков, по действующим нормативно-методическим документам или по программам, составленным совместно с ВНИИИМТ.

1.1.2. Токсикологическим исследованиям подлежат новые полимерные материалы и изделия на их основе на этапе создания лабораторных образцов, а также макетные образцы изделий (в случае, если токсикологические исследования лабораторных образцов не проводились). При этом определяется оптимальный в гигиеническом плане образец материала или изделия на его основе.

1.1.3. Токсикологическим испытаниям подлежат:

— макетные образцы изделий из новых материалов;

— серийно выпускаемые изделия в случае изменения их композиционного состава и технологии изготовления;

— серийно выпускаемые изделия в случае изменения способа и режима его стерилизации.

1.1.4. Контролю токсичности на производстве подлежат серийно выпускаемые изделия медицинского назначения. Номенклатура их определяется в соответствии с действующей НТД.

1.2. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБРАЗЦОВ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.2.1. Для проведения исследований и испытаний организации-разработчики материалов и изделий на основании утвержденных МТТ (ТЗ), а предприятия, серийно выпускающие изделия (в случаях, предусмотренных п. 1.1.3), обязаны

представить во ВНИИИМТ сводные заявки для согласования объема и сроков проведения исследований и испытаний не позднее 10 декабря каждого года, предшествующего планируемому.

1.2.2. Организации, осуществляющие заключение контрактов на закупку и поставку изделий иностранного производства крупными партиями, обязаны предварительно представить образцы изделий на токсикологические испытания в соответствии с порядком, установленным настоящим документом.

Запрещается применение в медицинской практике изделий иностранного производства без наличия положительного токсикологического заключения головной организации по испытаниям (ВНИИИМТ).

1.2.3. Сведения, указывающиеся в заявке на токсикологические исследования и испытания:

— наименование образцов новых изделий медицинского назначения с указанием даты утверждения МТТ (ТЗ) на них (или документа, являющегося основанием для проведения работы) и предполагаемых планом сроков поставки на производство;

— наименование комплектующих изделий и узлов приборов и аппаратов, имеющих непосредственный контакт с организмом человека, подлежащих токсикологическим исследованиям и испытаниям, с указанием даты утверждения МТТ (ТЗ) на приборы (или документа, являющегося основанием для проведения работы) и предполагаемых планом сроков постановки их на производство;

— наименование образцов серийно выпускаемых изделий в случаях, предусмотренных п. 1.1.3;

— перечень материалов, из которых предполагается изготавливать изделие;

— сроки представлений изделий на токсикологические исследования и испытания (помесячно);

1.2.4. На основании сводных заявок головная организация (ВНИИИМТ) составляет планы исследований и испытаний на токсичность изделий медицинского назначения из полимерных материалов, которые являются составной частью тематического плана института и утверждаются Управлением по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Минздрава СССР.

1.2.5. При проведении токсикологических исследований изделий медицинского назначения из полимерных материалов в других организациях организация-разработчик этих изделий должна согласовать сроки с головной организацией (ВНИИИМТ).

1.2.6. Выписки из утвержденного плана должны рассылаться организациям-разработчикам изделий из полимерных материалов в месячный срок после утверждения плана.

1.2.7. При направлении на исследования и испытания образ-

цов материалов и изделий организация-разработчик представляет документацию в соответствии с п. 1.3. настоящих указаний.

1.3. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАЦИИ, ПРЕДСТАВЛЯЕМОЙ РАЗРАБОТЧИКОМ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ НА МАТЕРИАЛ (ИЗДЕЛИЕ)

1.3.1. Представление (сопроводительное письмо).

1.3.2. Пояснительная записка с указанием следующих данных:

— наименование организации-изготовителя (разработчика) представляемых образцов материала (изделия);

— область и способ применения материала (изделия) с указанием характера и максимальной продолжительности контакта с организмом;

— медицинские требования к материалу (изделию) в соответствии с утвержденными МТТ или МТЗ;

— химический состав материала (рецептура, химические формулы ингредиентов, их количества в рецептуре);

— НТД (или копии НТД) на полимерные материалы и их ингредиенты;

— характеристика химических и физико-химических свойств материала (способ получения, молекулярная масса, наличие реакционноспособных групп, плотность, растворимость и др.);

— краткое описание технологии изготовления материала (изделия) с указанием технологических химических добавок, их количеств и температурных режимов переработки;

— рекомендуемый метод стерилизации или дезинфекции с указанием режимов (в соответствии с действующей НТД);

— предполагаемые условия транспортировки, продолжительности и режима хранения (в соответствии с утвержденными МТТ или МТЗ);

— дата изготовления (стерилизации) представляемых образцов материала (изделия).

1.3.3. Заключение медицинского соисполнителя о результатах экспериментальной проверки на животных и соответствии материала (изделия) МТТ.

В случае, если материал (изделие) подлежит дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации, в заключении указывается соответствие (стабильность) его функциональных свойств по МТТ или ТУ на материал после проведения указанных манипуляций.

1.3.4. Заключение медицинского соисполнителя об эффективности способа стерилизации или дезинфекции (если таковые предусмотрены МТТ или ТУ).

1.3.5. Образцы материалов (изделий) в количестве, согласованном с организацией, проводящей токсикологические исследования и испытания, представляются:

а) в упакованном и опечатанном виде с этикеткой и указанием наименования образца, организации, представляющей образец на испытания;

б) в стерилизованном виде с минимальным и максимальным количеством циклов, если в процессе эксплуатации предусматривается стерилизация;

в) за месяц до установленного срока проведения токсикологических испытаний (в случае, если в нормативно-технической документации предусмотрено кратковременное хранение изделий, срок представления их на испытания устанавливается в соответствии с учетом этих сроков).

1.4. ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ (ИЗДЕЛИЙ) МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, ПОДЛЕЖАЩИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ И ИСПЫТАНИЯМ

1.4.1. Материалы (изделия), контактирующие с внутренней средой организма, подразделяются на материалы (изделия) длительного (более 1 суток) контакта и кратковременного (до суток) контакта.

1.4.2. К материалам (изделиям), длительно контактирующим с внутренней средой организма, относятся:

— материалы для изготовления протезов сосудов кровеносных, клапанов сердца, различных внутренних органов и пластики тканей организма;

— материалы для соединения и склеивания тканей организма (изготовление штифтов, пленок, клеящих композиций);

— изделия для лечебных манипуляций (имплантируемые катетеры, оболочки имплантируемых датчиков и стимуляторов внутренних органов, контрацептивы).

1.4.3. К материалам (изделиям) кратковременно контактирующим с внутренней средой организма, относятся:

— материалы для изготовления катетеров, шунтов различного назначения;

— материалы для датчиков и электродов аппаратуры.

1.4.4. Материалы (изделия), контактирующие с кровью и лекарственными веществами, предназначенными для внутрисосудистого введения, подразделяются на материалы длительного или многократного контакта и кратковременного контакта.

1.4.5. Материалы длительного контакта с кровью и лекарственными веществами:

— материалы для контейнеров и их комплектов, емкостей для хранения крови, ее компонентов, сухих и жидких кровезаменителей;

— полупроницаемые мембраны к аппаратам «искусственная почка».

1.4.6. Материалы кратковременного контакта с кровью и лекарственными веществами:

— системы взятия, переливания крови и магистрали к оксигенаторам;

— мембраны для оксигенаторов, гемосорбенты, сорбенты для очистки инъекционных растворов.

1.4.7. Материалы (изделия), контактирующие с кожей или слизистыми оболочками, подразделяются на материалы длительного и кратковременного контакта.

1.4.8. Материалы (изделия), контактирующие с неповрежденной кожей или слизистыми оболочками длительного контакта:

— стоматологические материалы (базисы, зубы, коронки, пломбировочные материалы);

— материалы для фиксации, иммобилизации тканей и органов (пластыри, пленки, перевязочные материалы, эластичные бинты и др.);

— больничное белье.

1.4.9. Материалы (изделия), контактирующие с неповрежденной кожей и слизистыми оболочками кратковременного контакта:

— стоматологические слепочные материалы;

— хирургическое белье.

1.4.10. Материалы (изделия), контактирующие с поврежденной кожей или слизистыми оболочками (с раневой поверхностью), подразделяются на материалы длительного и кратковременного контакта.

1.4.11. Материалы (изделия), длительно контактирующие с поврежденной кожей или слизистыми оболочками (с раневой поверхностью):

— нити хирургические;

— перевязочные, противоожоговые, дренажные материалы;

— больничное белье.

1.4.12. Материалы (изделия), контактирующие с поврежденной кожей или слизистыми оболочками (с раневой поверхностью) кратковременно: текстильные и пленочные материалы для изделий, применяемых при оперативных вмешательствах и оказания первой помощи.

1.4.13. Материалы (изделия), контактирующие с лекарственными веществами или содержащие таковые длительного и кратковременного контакта.

1.4.14. Материалы (изделия) контактирующие с лекарственными веществами или содержащие таковые длительно:

— материалы, являющиеся основой или компонентами лекарственных препаратов (гидрогели, основы мазей, лекарственные пленки, микрокапсулы препаратов);

— материалы для упаковки и укупорки лекарственных средств (пленки, пробки, емкости).

1.4.15. Материалы (изделия), контактирующие с лекарственными веществами или содержащие таковые кратковременно;

— материалы для шприцов инъекционных;

— материалы для очистки лекарственных препаратов (ионообменные, фильтровальные и др.), аптечная посуда.

1.5. ТРЕБОВАНИЯ К ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

1.5.1. Программа токсикологической оценки полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения в пределах каждой группы перечня (п. 1.4.) должна быть разработана в зависимости от характера и продолжительности контакта их с организмом человека.

1.5.2. Этапы исследований, их последовательность, группы материалов (изделий), подлежащие тому или иному виду исследований.

1.5.2.1. Санитарно-химические исследования для всех групп.

1.5.2.2. Токсикологические исследования:

— определение острой токсичности для полимерных материалов, применяемых в виде жидкостей;

— определение местного раздражающего действия;

— определение сенсибилизирующего действия;

— определение реакции окружающей тканни на имплантацию материала (изделия) — «имплантационный тест»;

— изучение общетоксического действия материалов (изделий);

— определение отдаленных последствий воздействия полимерных материалов (изделий) на организм (канцерогенного, тератогенного, амбриотоксического и мутагенного эффектов).

1.5.2.3. Группы материалов (изделий), подлежащих тому или иному виду исследований, приведены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Вид токсикологического исследования	Группа материалов, изделий
1. Определение местного раздражающего действия	1. Материалы (изделия) контактирующие с кровью и лекарственными веществами, предназначенными для внутрисосудистого введения 2. Материалы (изделия), контактирующие с кожей или слизистыми оболочками 3. Материалы (изделия), контактирующие с лекарственными веществами или содержащие таковые
2. Определение сенсибилизирующего действия	Для всех групп материалов (изделий)
3. Определение реакции окружающей ткани на	1. Материалы длительного контакта с внутренней средой

Продолжение табл. 1.1

Вид токсикологического исследования	Группа материалов, изделий
имплантацию материала (изделия) — «имплантационный тест»	2. Стоматологические материалы (базисы протезов, зубы, коронки, пломбировочные материалы) 3. Материалы длительного контакта с поврежденной кожей и слизистыми оболочками (раневой поверхностью) 4. Материалы, длительно контактирующие с неповрежденной кожей и слизистыми оболочками
4. Определение отдаленных последствий воздействия полимерных материалов (изделий) на организм (канцерогенного, тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного эффектов)	1. Материалы (изделия), контактирующие с внутренней средой организма 2. Материалы (изделия), контактирующие с кровью и лекарственными веществами, предназначенными для внутрисосудистого введения 3. Стоматологические материалы (базисы протезов, зубы, коронки, пломбировочные материалы) 4. Нити хирургические
5. Определение влияния материала (изделия) на кровь «ин витро»	1. Материалы для изготовления протезов сосудов кровеносных, клапанов сердца, различных внутренних органов и пластики тканей организма 2. Изделия для лечебных манипуляций (имплантируемые катетеры, оболочки имплантируемых датчиков и стимуляторов и внутренних органов, контрацептивы) 3. Материалы (изделия), контактирующие с кровью и лекарственными веществами, предназначенными для внутрисосудистого введения
6. Изучение общетоксического действия материалов (изделий)	1. Материалы (изделия), контактирующие с кровью и лекарственными веществами, предназначенными для внутрисосудистого введения 2. Материалы (изделия), контактирующие с внутренней средой организма 3. Перевязочные материалы, длительно контактирующие с раневой поверхностью

1.5.2.4. К определению токсического действия рекомендуется привлекать экспресс-методы оценки действия вытяжек из материалов на изолированные органы, на культуры тканей и другие биологические объекты (см. часть III настоящего сборника).

1.5.2.5. Санитарно-химические и токсикологические исследования и испытания материалов и изделий, содержащих лекарственные препараты, проводятся по специальным программам, составляемым в каждом конкретном случае.

1.5.3. Условия проведения санитарно-химических исследований и оценка результатов.

1.5.3.1. Санитарно-химические исследования являются обяза-

тельными для всех групп изделий и предваряют токсикологический эксперимент.

1.5.3.2. Исследованиям подлежат вытяжки из материалов (изделий). Условия проведения химических исследований (виды модельных сред, продолжительность и температура экспозиции, соотношения поверхности или масса материала к объему модельной среды) выбираются в каждом конкретном случае в зависимости от предлагаемых условий применения.

В вытяжках определяют наличие химических соединений интегральными методами (по количеству окисляющихся и бромирующихся соединений); pH; остаточные количества продуктов синтеза, технологических добавок, продуктов деструкции.

1.5.3.3. Результаты санитарно-химического эксперимента определяют характер дальнейшего изучения материала (изделия): объем токсикологических исследований и его конкретные методы.

1.5.4. Условия проведения токсикологических исследований.

1.5.4.1. Определение острой токсичности. Эксперимент проводится на двух видах животных (белых мышах, крысах) по одному из общепринятых методов.

Определяется DL 50, регистрируются сроки гибели животных и картина отравления. Используется внутрибрюшинный путь введения вещества.

1.5.4.2. Определение раздражающего действия.

Эксперимент проводится на одном из видов животных (белые крысы, морские свинки, хомяки, кролики). В зависимости от назначения материала (изделия) в эксперименте моделируется непосредственный контакт его с кожей или слизистой. В отдельных случаях целесообразно использование накожных аппликаций вытяжек из материалов, их инъецирование или закапывание в конъюктивальный мешок глаза кролика. Используются две группы животных (опыт и контроль), численностью не менее 7 голов в каждой. Продолжительность эксперимента не менее 5 дней при ежедневном введении (аппликациях) вытяжек или контакте материала с кожей.

Результаты оцениваются по наличию гиперемии, отека, местной гипертермии, морфологическим изменениям кожи (слизистой).

1.5.4.3. Определение сенсибилизирующего действия. Эксперимент проводится на 1 виде животных (морские свинки или белые крысы). В эксперименте используются аппликация, подкожное или внутрикожное введение вытяжки из материала (изделия).

Опыты проводятся либо на фоне анафилактического шока, вызванного одним из общепринятых методов, либо с использованием теста агломерации лейкоцитов. В первом случае оценивается время наступления и степень шоковой реакции. Из

реакции местной анафилаксии используются феномены Артюса или Шварцмана.

1.5.4.4. Определение реакции окружающей ткани на имплантацию материала («имплантационный тест»).

Эксперимент проводится на одном типе животных (белые крысы или кролики). Материал имплантируется в мышечную ткань бедра или шеи. Используются две группы животных: опытная и контрольная. Животным контрольной группы проводится оперативное вмешательство (ложная операция) без имплантации материала либо известного материала, вызывающего минимальную реакцию окружающей тканей, являющийся стандартом (например, для нерассасывающихся имплантантов тефлон; для рассасывающихся нитей — кетгут; для клеев медицинского назначения — клей МК-8 и т. д.).

Местная реакция тканей оценивается по степени воспаления и характеру образования капсулы вокруг имплантанта.

Сроки наблюдений: 3, 7, 14, 21, 30, 60 суток, до 22 мес.

1.5.4.5. Определение влияния материала (изделия) на кровь «ин витро».

Исследованию подвергаются материалы или вытяжки из них при непосредственном контакте со стабилизированной кровью.

Оценивается травмирующее влияние на кровь по содержанию свободного гемоглобина в плазме («гемолитический тест»). Изменения свертывающей системы крови контролируются по показателям общей коагулирующей активности, образованию тромбина, фибрина и другим факторам.

1.5.4.6. Изучение общетоксического действия материалов (изделий) проводится на одном виде животных (белых крысах).

Материалы (изделия), длительно контактирующие с внутренней средой организма (п. 1. п. 2), стоматологические материалы (базисы протезов, зубы, коронки, пломбировочные материалы; нити хирургические) имплантируются в организм животных.

Материалы остальных групп изделий изучаются в виде вытяжек из них.

Область имплантации и пути введения вытяжек определяются конкретным назначением материала (изделия). Количество животных в опытной и контрольной группе должно составлять не менее 10 голов. Продолжительность экспериментов определяется сроками контакта с организмом (в случае биодеградабильных материалов сроками рассасывания); для имплантируемых на всю жизнь материалов — не менее года.

На протяжении эксперимента у животных не реже одного раза в месяц оцениваются следующие показатели функционального состояния организма:

— общее состояние животных;
— динамика веса тела;
— состояние центральной нервной системы;
— состояние системы крови;

— функция печени и почек;

— состояние лимфоидных органов (для имплантируемых материалов;

— состояние сердечно-сосудистой системы;

— состояние тканевых окислительно-восстановительных реакций и др.

Для обнаружения скрыто протекающих нарушений жизнедеятельности организма следует использовать «функциональные нагрузки», пробы с голоданием; нагрузки алкоголем; мышечно-динамические нагрузки и др.

На разных сроках хронического эксперимента обязательным является патоморфологическое изучение органов и тканей животных.

Методики исследований описаны в ряде монографий и руководств, приведенных в приложении к настоящему документу.

1.5.4.7. Определение отдельных последствий воздействия полимерных материалов (изделий) на организм (канцерогенного, тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного эффектов).

Изучению подлежат полимерные материалы (изделия), длительно контактирующие с организмом, а также содержащие компоненты, близкие по структуре к веществам, обладающим канцерогенной или другими видами отдаленных реакций.

Исследование проводится общепринятыми методами.

Конкретные программы токсикологической оценки каждой из групп (подгрупп) материалов приведенного выше перечня определяются научно-методическими документами, утвержденными Министерством здравоохранения СССР.

1.6. ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1.6.1. На основании проведенного комплекса исследований и испытаний головная организация ВНИИИМТ выдает заключение о наличии или отсутствии токсических свойств у материала (изделия).

1.6.1.1. В случае проведения исследований и испытаний на токсичность материалов и изделий в других организациях ими представляется отчет, который подписывается руководителем учреждения и руководителем подразделения, проводившего испытания, и направляется в головную организацию (ВНИИИМТ) для оформления заключения.

1.6.2. В заключении описываются результаты проведенных испытаний и отмечается:

— для новых изделий возможность представления на техническую приемку;

— для изделий из установочных партий или серийно выпускаемых — возможность представления в Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники

МЗ СССР для решения вопроса об изменении НТД и продолжения промышленного выпуска;

— для изделий зарубежного производства делается вывод о целесообразности закупки по признаку безвредности применения.

1.6.3. Токсикологическое заключение на новые материалы или изделия является необходимой частью документации, представляемой на межведомственную техническую комиссию по приемке изделий медицинского назначения.

1.6.4. Токсикологическое заключение является обязательным для решения вопроса об изменении НТД на серийно выпускаемую продукцию медицинского назначения (в случае изменения технологии производства, вида стерилизации, состава полимерной композиции).

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