

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

*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. Тышковой, 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 пломбирочных 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:

— исследование 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 бромлирующих веществ, рН, 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, титриметрические 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: $40^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$.

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 гранул 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.

Контрольный — 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 vitro» 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 blasts 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. Заугольников 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. Агломерация 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.

Л-57177.

Подписано к печати 11.08.86

Тираж 500.

Зак. 27.

Типография Академии МВД СССР, Москва