



КонсультантПлюс
надежная правовая поддержка

"Общие методические указания к
токсиколого-гигиенической оценке полимерных
материалов и изделий на их основе для
медицины"
(утв. Минздравом СССР 27.11.1985)

Документ предоставлен **КонсультантПлюс**

www.consultant.ru

Дата сохранения: 24.09.2018

Источник публикации

"Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М., 1987

Примечание к документу

Взамен Методических указаний, утв. 1 ноября 1978 года.

Название документа

"Общие методические указания к токсиколого-гигиенической оценке полимерных материалов и изделий на их основе для медицины"
(утв. Минздравом СССР 27.11.1985)

Утверждены
Начальником Управления
по внедрению новых
лекарственных средств
и медицинской техники
Э.А.БАБАЯНОМ
27 ноября 1985 года

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

Вводятся взамен утвержденных
1 ноября 1978 года

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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.

1.2. 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.

1.3. 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 их стерилизации.

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

2. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБРАЗЦОВ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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).

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

- наименования 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;

- наименования 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;

- наименования образцов серийно выпускаемых изделий в случаях, предусмотренных п. 1.3;

- перечень материалов, из которых предполагается изготавливать изделие;

- сроки представлений изделий на токсикологические исследования и испытания (помесячно).

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.

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).

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

2.7. При направлении на исследования и испытания образцов материалов и изделий организация-разработчик представляет документацию в соответствии с п. 3 настоящих указаний.

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

3.1. Представление (сопроводительное письмо).

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 реакционно-способных 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).

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.

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

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 предоставления их на испытания устанавливается в соответствии с учетом этих сроков).

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

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

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).

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.

4.4. Материалы (изделия), контактирующие с кровью и лекарственными веществами,

предназначенными для внутрисосудистого введения, подразделяются на материалы длительного или многократного контакта и кратковременного контакта.

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".

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.

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

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.

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

- стоматологические слепочные материалы;
- хирургическое белье.

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

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

- нити хирургические;
- перевязочные, противоожоговые, дренажные материалы;
- больничное белье.

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.

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

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).

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.

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

5.1. Программа токсикологической оценки полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения в пределах каждой группы перечня (п. 4) должна быть разработана в зависимости от характера и продолжительности контакта их с организмом человека.

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

5.2.1. Санитарно-химические исследования для всех групп.

5.2.2. Токсикологические исследования:

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

- определение местного раздражающего действия;

- определение сенсibiliзирующего действия;

- определение реакции окружающей ткани на имплантацию материала (изделия) - "имплантационный тест";

- изучение общетоксического действия материалов (изделий);

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

5.2.3. Группы материалов (изделий), подлежащих тому или иному виду исследований, приведены в табл. 1.

Таблица 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 сенсibiliзирующего	Для всех групп материалов (изделий)

действия	
3. Определение реакции окружающей ткани на имплантацию материала (изделия) – "имплантационный тест"	1. Материалы длительного контакта с внутренней средой. 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

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.

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.

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

5.3.1. Санитарно-химические исследования являются обязательными для всех групп изделий и предваряют токсикологический эксперимент.

5.3.2. Исследования 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 бромлирующихся соединений); pH; остаточные количества продуктов синтеза, технологических добавок, продуктов деструкции.

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

5.4. Условия проведения токсикологических исследований.

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

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

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 инъектирование или закапывание в конъюнктивальный 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).

5.4.3. Определение сенсibiliзирующего 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 оцениваются время наступления и степень шоковой реакции. Из реакций местной анафилаксии используются феномены Артюса или Шварцмана.

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 с имплантацией известного материала, вызывающего минимальную реакцию окружающей тканей, являющегося стандартом (например, для нерассасывающихся имплантатов - 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 имплантата.

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

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.

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

Материалы (изделия), длительно контактирующие с внутренней средой организма (п. п. 1, 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 биodeградируемых 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 (не приводится) к настоящему документу.

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.

6. ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

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

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.

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.

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

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).
