ГОСТ Р ИСО 10993.16—99

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

Оценка биологического действия медицинских изделий

Часть 16

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИКОКИНЕТИКИ ПРОДУКТОВ ДЕСТРУКЦИИ И ВЫМЫВАНИЯ

Издание официальное

БЗ 1—2000/803

ГОССТАНДАРТ РОССИИ
Москва

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники (ВНИИИМТ)

ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий»

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Госстандарта России от 29 декабря 1999 г. № 862-ст

3 Настоящий стандарт представляет собой аутентичный текст международного стандарта ИСО 10993.16—97 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания»

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2000

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Госстандарта России

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Определения 1
4 Принципы планирования токсикокинетических исследований 2
5 Руководство по методам исследований 3
5.1 Общие положения 3
5.2 Руководство по специфическим методам исследований 4
Приложение А Условия, при которых рассматривается необходимость проведения токсикокинетических исследований. 6
Приложение Б Библиография 7

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ГОСТ Р ИСМО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление конкретных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие специальную подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты этой серии являются руководящими документами для прогнозирования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых образцов.

В стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993, имеющие групповой заголовок «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», входят следующие части:

- часть 1 — оценка и исследования;
- часть 3 — исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;
- часть 4 — исследование изделий, взаимодействующих с кровью;
- часть 5 — исследование на цитотоксичность: методы in vitro;
- часть 6 — исследование местного действия после имплантации;
- часть 7 — остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;
- часть 9 — основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции;
- часть 10 — исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;
- часть 11 — исследование общетоксического действия;
- часть 12 — приготовление проб и стандартные образцы;
- часть 13 — идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий;
- часть 16 — моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деструкции и вымывания.

Настоящий стандарт содержит руководство и требования по моделированию и выполнению токсикокинетических исследований. Пояснения по использованию настоящего стандарта изложены в приложении А.

Приложение А является неотъемлемой частью стандарта. Приложение Б носит справочный характер.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

Оценка биологического действия медицинских изделий

Часть 16

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИКОКИНЕТИКИ ПРОДУКТОВ ДЕСТРУКЦИИ И ВЫМЫВАНИЯ

Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 16.
Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

Дата введения 2002—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает принципы, в соответствии с которыми планируют и осуществляют исследования токсикокинетики, обусловленной медицинскими изделиями.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

В приложении А изложены соображения по включению токсикокинетических исследований в оценку биологического действия изделий медицинского назначения.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты, содержащие положения, которые могут рассматриваться как разделы настоящего стандарта.

ГОСТ Р ИСО 10993.1—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ГОСТ Р ИСО 10993.12—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы.

3 Определения

В настоящем стандарте используют термины, приведенные в ГОСТ Р ИСО 10993.1, а также следующие определения:

3.1 **продукт деструкции:** Продукт, образовавшийся в результате деструкции или химического распада материала.

3.2 **продукт вымывания:** Экстрагируемое вещество, такое как добавка, мономер или олигомер, входящие в состав полимерного материала.

3.3 **исследуемое вещество:** Продукт деструкции или вымывания, являющийся предметом токсикокинетических исследований.

3.4 **абсорбция:** Процесс, в результате которого вещество поступает в кровеносную и (или) лимфатическую систему.

3.5 **распределение:** Процесс, в результате которого абсорбируемое вещество и (или) его метаболиты циркулируют и распределяются внутри организма.

Издание официальное

3.6 **метаболизм:** Процесс, посредством которого абсорбированное вещество структурно изменяется в организме в результате химических и/или ферментативных реакций.

Примечание — Продукты первоначального взаимодействия могут впоследствии быть изменены путем любых ферментативных или неферментативных реакций перед их экскрецией.

3.7 **экскреция:** Процесс, посредством которого абсорбируемое вещество и/или его метаболиты удаляются из организма.

3.8 **биологическая доступность:** Величина общей абсорбции исходного вещества.

3.9 **клиренс:** Скорость очищения организма от вещества в результате метаболизма и/или экскреции.

3.10 **период полувыведения** ($t_{1/2}$): Время, необходимое для уменьшения концентрации молекул специфического вида на 50 % от его начального количества в жидкостях и тканях организма.

3.11 **среднее время пребывания:** Статистический момент, связанный с периодом полувыведения, в который проводят количественную оценку продолжительности присутствия вещества в организме.

3.12 **концентрация** C_{max}: Максимальная концентрация вещества в плазме, выраженная отношением массы к единице объема.

Примечание — Когда ссылаются на максимальную концентрацию в жидкости или ткани, ей присваивают обозначение (например, C_{max} печени) и выражают отношением единиц массы к единицам объема или единиц массы к единицам массы.

3.13 **время** t_{max}: Время, при котором достигается максимальная концентрация.

3.14 **площадь** $\mathbf{AUC_{0-t}}$**:** Площадь участка, ограниченного кривой изменения концентрации вещества в плазме от нуля до времени t, прошедшего после однократного введения вещества.

Примечание — t — это время, которое обычно экстраполируют на бесконечность.

3.15 **площадь** $\mathbf{AUMC_{0-t}}$**:** Площадь участка, ограниченного кривой изменения первоначальной концентрации вещества в плазме от нуля до времени t, прошедшего после однократного введения вещества.

Примечание — t — это время, которое обычно экстраполируют на бесконечность.

3.16 **объем распределения** (V_p): Показатель для отдельной модели, описывающей предполагаемый объем, в котором содержится общая сумма исследуемого вещества при его однородном распределении в организме.

3.17 **экстракт:** Жидкость, которая получается в результате процесса экстракции исследуемого материала.

3.18 **биодеградация:** Изменение медицинского изделия или биоматериала, заключающееся в потере целостности и/или способности функционировать при воздействии физиологической или модельной среды.

3.19 **биорезорбция:** Процесс, в результате которого биоматериал разрушается в физиологической среде, а продукт(ы), получающиеся при этом, выводятся и/или абсорбируются.

4 Принципы планирования токсикокинетических исследований

4.1 Токсикокинетические исследования планируют с учетом каждого конкретного изделия или материала.

4.2 Программу исследований составляют и оформляют до начала экспериментов. При этом в программу включают цель и методики исследований. Подробнее это изложено в разделе 5.

4.3 При выборе методов, при помощи которых будут проводиться токсикокинетические исследования, учитывают результаты изучения процесса вымывания. Кроме того, учитывают информацию о химических и физико-химических свойствах, структуре поверхности материала и биохимических свойствах любых продуктов вымывания.

Примечание — Количество и скорость выделения продуктов, получающихся в результате процесса вымывания, зависят от концентрации их на поверхности материала, скорости миграции этих продуктов на поверхность в самом материале, их растворимости и скорости движения продуктов в физиологической среде.

4.4 Токсикокинетические исследования рекомендуется проводить с тем продуктом процесса

вымывания и процесса деструкции, о котором известно, что он обладает потенциальным токсическим действием. Проведение токсикокинетических исследований на смесях нескольких химических ингредиентов возможно только при определенных условиях. В отдельных случаях допускается изучение экстрактов в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.12, а также гранул или порошков из материала медицинского изделия, но это должно быть обосновано при планировании исследований.

4.5 Выбранные аналитические методы должны обнаруживать и характеризовать продукты деструкции, вымывания, а также их метаболиты в биологических жидкостях и тканях. Они должны быть подробно описаны в исследовательских отчетах в соответствии с 5.1.11.

Количественные аналитические методы должны носить специфический характер, быть чувствительными, воспроизводимыми и линейными по всему предполагаемому диапазону концентраций исследуемого материала. В отчете должно быть представлено обоснование выбранного метода исследования.

4.6 При планировании исследований выбирают физиологическую жидкость, ткань или экскрет, в которых будут определяться уровни исследуемого вещества.

Примечание — Кровь часто используют для изучения кинетического параметра и абсорбции. При этом необходимо указать, на чем проводят анализ - на цельной крови, сыворотке или плазме, и обосновать этот выбор. Связывание с циркулирующими белками крови или эритроцитами можно определять методами in vitro.

4.7 Исследовательский отчет должен содержать информацию о характере связывания аналита в пробе (например, степень и характер сродства) и показывать, что это не приводит к недооценке анализируемой концентрации.

4.8 Должно быть достаточное число данных с допустимым разбросом для того, чтобы можно было определить кинетические параметры. Теоретически они должны составлять несколько периодов полувыведения вещества, а на практике ограниченность аналитических методов иногда вынуждает идти на компромисс.

5 Руководство по методам исследований

5.1 Общие положения

5.1.1 Исследования выполняют на животных соответствующего пола и вида. Здоровые молодые и половозрелые животные проходят акклиматизацию в лабораторных условиях по крайней мере в течение 7 сут. Если при исследовании метаболизма используют индивидуальные клетки, то животных переводят туда для акклиматизации не менее чем за 24 ч. Окружающие условия должны соответствовать рекомендациям по содержанию и использованию животных. В течение всего эксперимента животные получают обычный рацион и питьевую воду, если программа исследований не предусматривает каких-либо изменений в режиме их содержания.

Отбор животных в группы для каждого периода исследования носит произвольный характер. Используют не менее трех мелких животных и не менее двух животных более крупных видов. В заранее запланированное время животных забивают гуманным способом.

5.1.2 Как правило, используют вещества, не помеченные радиоактивными изотопами. Но при этом их метаболизм должен быть уже изучен.

5.1.3 При необходимости исследуемое вещество помечают радиоактивными изотопами, стабильными в отношении метаболизма. Предпочтительными являются радиохимически чистые (более 97 %) ^{14}C или ^{3}H. При использовании изотопа ^{3}H учитывают возможность замещения трития. Помеченное радиоизотопами вещество при необходимости разводят веществом, не содержащим радиоизотопов.

5.1.4 Когда используют вещество, помеченное радиоизотопами, учитывают его специфическую активность и радиохимическую чистоту.

5.1.5 Исследуемое вещество вводят дозами определенным путем. Путь введения определяют в зависимости от использования медицинского изделия по назначению. Исследуемое вещество готовят в виде пробы с учетом пути введения дозы. Необходимо знать и отразить в отчете стабильность пробы при выбранном пути введения.

Примечание — Программа исследований для сравнения может включать разные пути введения вещества.

5.1.6 При изучении сбалансированности при дозировании животных помещают в клетки, предназначенные для исследования метаболизма.

5.1.7 Мочу и фекалии сохраняют при низкой температуре или в емкостях, содержащих консерванты, не мешающие проведению анализов, чтобы предотвратить развитие постэкскреционных микробиологических процессов и самопроизвольное изменение. Кровь, предназначенную для исследования цельной крови или плазмы крови, сохраняют в присутствии соответствующих антикоагулянтов.

5.1.8 По возможности фоновые пробы собирают до начала эксперимента. В некоторых исследованиях невозможно собрать фоновые пробы у подопытных животных, поэтому их забирают у контрольной группы.

5.1.9 Время сбора (мочи, фекалий, крови) должно соответствовать типу исследования. Сбор осуществляют в течение периодов времени длительностью в несколько минут, часов, суток, недель или даже месяцев. Для исследований, включающих изучение продуктов выделения, обычно используют 24-часовые периоды по крайней мере в течение 96 ч. В исследованиях, требующих взятия проб крови, кровь собирают по специальной программе, в которой процесс взятия крови продолжается с интервалами от нескольких минут до нескольких часов в течение периода до 72 ч.

5.1.10 Требования образцовой лабораторной практики должны быть основой для токсикокинетических исследований.

5.1.11 Отчет об исследованиях должен включать следующую информацию:

- линия и источник поступления животных, условия окружающей их среды, их рацион, возраст и пол;
- исследуемое вещество и проба, их чистота, стабильность, химический состав и суммарное введенное количество;
- условия исследований, включая путь введения вещества;
- методы исследования, экстракции, определения и подтверждение;
- полное восстановление материала;
- индивидуальные результаты на каждом этапе исследования в виде таблицы;
- заявление о соответствии стандартам качества или образцовой лабораторной практике;
- обсуждение полученных результатов;
- интерпретация полученных результатов.

5.2 Руководство по специфическим методам исследований

5.2.1 Основные положения

Исследование планируют таким образом, чтобы получить информацию для оценки степени риска. Однако обычно нет необходимости в рассмотрении всех аспектов.

5.2.1.1 Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции проводят по отдельности, изучая один из перечисленных процессов, или одновременно.

5.2.1.2 Количество изучаемых кинетических параметров выбирают в зависимости от программы исследований. Среди них — скорость абсорбции, скорость выведения, AUC_{0-t}, $AUMC_{0-t}$, C_{max}, t_{max}, период полувыведения, среднее время длительности пребывания, объем распределения и клиренс.

5.2.1.3 Кинетические параметры могут быть определены только для особых видов молекул, и, следовательно, используют специфичные методы испытаний, чувствительные к этим молекулам. Истинные кинетические параметры каждого вещества могут быть определены только при его внутривенном введении. Поэтому при необходимости в программу включают исследования с внутривенным введением, но с ограничением числа введений. Это позволяет определить количество поглощаемого вещества, что служит для коррекции вычислений при оценке параметров, полученных в других исследованиях.

5.2.1.4 Для определения кинетических параметров используют соответствующую кинетическую модель. Существуют специальные компьютерные программы для вычисления этих параметров. Программное обеспечение утверждают до его использования и подтверждают это документально. Предложения, вводящиеся в программу, и выбор кинетической модели также подтверждают документально.

5.2.2 Абсорбция

Процесс абсорбции зависит от пути введения исследуемого вещества, его физико-химического состояния и экстрагирующей жидкости. Его оценивают по концентрации данного вещества в крови, в сыворотке, в выделениях и в тканях организма. Также рассматривают необходимость проведения исследования биологической доступности этого вещества. Выбор требуемого метода исследования

зависит от информации, которую нужно получить, возможности применения материала, меченного радиоизотопами, и используемого метода анализа. При исследовании кинетических параметров константа скорости процесса абсорбции может быть достоверно вычислена при условии, что в фазе абсорбции взято достаточное количество проб.

Примечание — Существуют методы in vitro, которые дают важную информацию о желудочно-кишечной и кожной абсорбции химических веществ.

5.2.3 Распределение

5.2.3.1 Для исследования процесса распределения, как правило, используют помеченное радиоизотопами вещество. Исследования могут быть:

- количественными, определяющими уровни вещества в срезах тканей;
- качественными, использующими общую ауторадиографию;
- полуколичественными, использующими струкцию по степеням ауторадиографических стандартов.

5.2.3.2 Обычно при изучении процесса распределения временем отбора проб является t_{max}, т. е. 24 ч и 168 ч или более, в зависимости от выведения исследуемого вещества. Отбор проб в промежуточные интервалы времени производят, когда требуются дополнительные данные. Более частый отбор проб обычно выполняют в ранних фазах абсорбции и выведения. При этом берут как можно больше проб в течение фазы выведения (теоретически 3—4 периода полувыведения) для того, чтобы обеспечить более точное определение параметров.

Основным решающим фактором является чувствительность метода.

5.2.4 Метаболизм и экскреция

5.2.4.1 Клетки для содержания животных при изучении метаболизма должны позволять производить отдельный сбор мочи и фекалий на всех этапах исследования. При длительности исследований до 14 сут мочу и фекалии отбирают отдельно через 24 ч и потом — через каждые 24 ч до конца эксперимента. Иногда план исследований может предусматривать забой животных на промежуточных стадиях. Пробы могут быть отобраны раньше 24 ч, когда есть вероятность быстрого выведения исследуемого вещества или его метаболитов. При длительных исследованиях отбор проб в начальном периоде производят так же, как для кратковременных исследований. Соответственно пробы отбирают непрерывно в течение 24 ч через установленный интервал времени.

Примечание — Использование клеток для изучения метаболизма при длительных исследованиях может быть вредным для здоровья животных. Поэтому при продолжительном эксперименте представительные пробы, полученные через определенные интервалы времени, собирают, и эти результаты экстраполируются как при непрерывном отборе проб.

5.2.4.2 Трупы животных и их органы-мишени сохраняют для исследований, а кровь этих животных забирают для определения концентрации веществ в плазме и цельной крови. После отбора проб в момент забоя клетки для исследований метаболизма, моче- и калосборники моют специальными растворителями. Полученные смывы сливают и репрезентативную часть сохраняют для анализов.

5.2.4.3 Когда используют вещество, помеченное радиоизотопами (см. примечание ниже), расчетное восстановление исследуемого вещества в норме должно быть (100±10) %. Количество исследуемого вещества в каждой фракции анализируют с помощью установленных процедур для каждого меченного или не меченного радиоизотопами вещества в соответствующей среде. При использовании веществ, меченных радиоизотопами, проводят оценку как первичного вещества, так и метаболитов, если при этом не были использованы специальные методики. Если вещество, меченное радиоизотопами, не восстанавливается в достаточном количестве в экскрете (фекалиях и/или моче) или в организме подопытного животного, рассматривают необходимость сбора выдыхаемого воздуха.

Примечание — Не во всех случаях достижима требуемая степень восстановления. Причины любых отклонений регистрируют и обосновывают в отчете об исследованиях.

5.2.4.4 Уровни радиоактивности в биологической среде определяют подсчетом, например методом сцинтилляции жидкости. Однако следует подчеркнуть, что в данном методе используется смешанная концентрация вещества и его метаболитов, поэтому на ее основе не могут быть определены кинетические параметры. Там, где необходимо отделение метаболитов, используют ряд процедур экстракции и хроматографических методов анализа (например, методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, хроматографии в тонком слое сорбента — тонкослойной хроматогра-

фии, газожидкостной хроматографии), а полученный материал характеризуют посредством ряда химических и физико-химических методов (например, масс-спектрометрический метод, спектроскопический метод ядерно-магнитного резонанса).

Примечание — Существует научная литература по применению культур тканей, клеток, гомогенатов и изолированных ферментов для изучения метаболизма в опытах in vitro. Эти методы позволяют прогнозировать пути метаболизма, что невозможно в методах in vivo, если вещество локализуется в недоступном для исследований месте. При сравнении бывают частые различия степени и скорости метаболизма в методах in vitro и in vivo.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

Условия, при которых рассматривается необходимость проведения токсикокинетических исследований

А.1 Использование большинства медицинских изделий связано с потенциальной опасностью. Однако нет необходимости и практически не всегда выполнимо проведение токсикокинетических исследований всех идентифицируемых продуктов деструкции и вымывания и всех медицинских изделий.

А.2 Рассматривая необходимость токсикокинетических исследований как части биологической оценки медицинских изделий, принимают во внимание конечный продукт, составляющие его химические вещества, потенциальные и моделируемые продукты деструкции и вымывания, а также назначение изделий.

А.3 Там, где возможны теоретические исследования процессов деструкции, они должны быть проведены до начала токсикокинетических исследований в опытах in vitro (например, на культурах тканей, клеток или гомогенатах). Это обусловлено не только требованием минимального использования животных в экспериментах, но также необходимостью определения наиболее вероятных продуктов деструкции.

А.4 Необходимость проведения токсикокинетических исследований рассматривается, если:

- изделие при применении по назначению подлежит рассасыванию под влиянием биологических факторов, или
- изделие имеет длительный контакт с организмом человека при имплантации, известна или предполагается его биодеградация или существенная коррозия изделия, и (или) имеет место выход из изделия продуктов, образующихся в результате процесса вымывания, или
- есть сведения или существует возможность образования значительных количеств потенциально токсичных или реакционноспособных продуктов деструкции и вымывания, мигрирующих из медицинских изделий в организм человека при клиническом применении.

Примечание — Значение термина «значительные количества» зависит от химических свойств вещества, о котором идет речь.

А.5 Токсикокинетические исследования не проводят, если:

- при достигаемой или предполагаемой скорости миграции и вымывания из изделий и материалов уровень продуктов этих процессов безопасен или есть данные о безопасном клиническом применении, или
- уже накоплены значительные токсикологические или токсикокинетические данные, относящиеся к продуктам деструкции и вымывания.

А.6 Миграция продуктов деструкции и вымывания из металлов, сплавов и керамики обычно очень незначительна и не является основанием для проведения токсикокинетических исследований.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)

Библиография

[1] ISO 10993-2:1992, Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements

[2] ISO 10993-12:1996, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample prepararation and reference materials

[3] Andersen M.E., Clewell H.J. III, Gargas M.L., Smith F.A. and Reitz R.H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 54: 100—116; 1987

[4] Bogen D.K. Simulation software for the Macintosh. Science 24: 138—142; 1989

[5] F.D.A. Guidelines for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application. Department of Health and Human Services

[6] Hattis D., White P., Mamorstein L. and Koch P. Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters and predictions for low-dose metabolism rates derived by different authors. Risk analysis 10: 449—458, 1990

[7] Internatinal Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles of toxicokinetic studies. Environmental Health Criteria 57, World Health Organization, Geneva, 1986

[8] ISO/TR 10993-9:1994 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Degradation of materials related to biological testing

[9] Jollow D.J., Roberts S., Price V., Longacre S. and Smith C. Pharmacokinetic considerations in toxicity testing. Drug Metab. Rev. 13: 983—1007, 1982

[10] Katzper M. The uze of visual programming for pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation. Centre for Drug Evaluation and Research, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville MD 20857

[11] Lin C.S., Shoaf S.E. and Griffiths J.C. Pharmacokinetic data in the evaluation of the safety of food and colour additives. Reg. Toxicol. Pharmacol. 15: 62—72, 1992

[12] Monro A.M. Interspecies comparisons in toxicology: The utilit and futility of plasma concentrations of the test substance. Reg. Toxicol. Pharmacol. 12: 137—160, 1990

[13] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals — No 417 Toxicokinetics. OECD Publications

[14] Reitz R. Distribution, Persistence and elimination of toxic agents. In: Progress in Predictive Toxicology. Clayson D B et al. (eds.), Elsevier, New York, 1990

[15] Rowland M. and Tozer T.N. Clinical pharmacokinetiks: concepts and applications (2nd edition). Lea and Febiger, Philadelphia, 1989

[16] Smith D.A., Humphrey M.J. and Charuel C. Design of toxicokinetic studies. Xenobiotica 20: 1187—1199, 1990

[17] Speid L.H., Lumley C.E. and Walker S.R. Harmonisation of guidelines for toxicity testing of pharmaceuticals by 1992. Reg. Toxicol. Pharmacol. 12: 179—211, 1990

[18] Travis C.B. Pharmacokinetics. In: Carcinogen Risk Analysis. Traves C.B. (ed) Contemporary issues. in risk analysis, vol. 3, Plenum Press, New York, 1988

[19] Wagner J.G. Pharmacokinetics for pharmaceutical scientists. Technomic publishing Co. Inc., Lancaster, 1994

[20] Wartak J. Clinical Pharmacokinetics, A modern approach to individualised drug therapy. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series, Vol. 2. Praeger Publishers CBS Educational and Professional Publishing, 1983

[21] Weissinger J. Nonclinical pharmacologic and toxicologic considerations for evaluating biologic products. Reg. Toxicol. Pharmacol. 10: 255—263, 1989

[22] Welling P.G. Pharmacokinetic processes and mathematics. ACS Monograph 185. American Chemical Society, Washington DC, 1986

[23] Welling P.G., De La Iglesia F.A. Drug toxicokinetics. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993

[24] Yacobi A., Skelly J.P. and Batra V.K. Toxicokinetics and new drug development, Pergamon Press, 1989

[25] ГОСТ Р 51148—98 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 01.140.20 Р20 ОКСТУ 9403

Ключевые слова: медицинское оборудование, медицинские изделия, материалы, токсичность, исследования, биологические исследования, определение, токсикокинетика

Редактор *В.П. Огурцов*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *В.Е. Нестерова*
Компьютерная верстка *Е.Н. Мартемьяновой*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 13.07.2000. Подписано в печать 28.09.2000. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 1,10. Тираж 168 экз. С 5927. Зак. 845.

ИПК Издательство стандартов, 107076, Москва, Колодезный пер., 14.
Набрано в Издательстве на ПЭВМ
Филиал ИПК Издательство стандартов — тип. “Московский печатник”, 103062, Москва, Лялин пер., 6.
Плр № 080102