

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель Министра –  
Главный государственный  
санитарный врач  
Республики Беларусь

С.В.Нечай

2024 г.

Регистрационный № *028-1124*



**МЕТОД УСТАНОВЛЕНИЯ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ  
ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

инструкция по применению

**УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:** Государственное учреждение  
«Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного  
здоровья»

**АВТОРЫ:** к.м.н. Петрова С.Ю., к.м.н. Ильюкова И.И., Гомолко Т.Н.,  
Малиновская С.А., Евсеенкова Е.А.

Минск, 2024

## **ГЛАВА 1 НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. В настоящей инструкции по применению (далее – Инструкция) изложен метод установления пороговых значений для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий (далее – веществ).

Метод может быть использован для установления пороговых значений потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий (далее – изделий) различных категорий по длительности и способу контакта медицинских изделий с организмом человека с целью оценки риска здоровью различных категорий населения.

2. Настоящая Инструкция предназначена для органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор, организаций здравоохранения, государственных медицинских научных организаций, государственных учреждений образования, осуществляющих подготовку, повышение квалификации и (или) переподготовку специалистов с высшим или средним специальным медицинским образованием.

3. Настоящая Инструкция вступает в силу с момента утверждения.

## **ГЛАВА 2 ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

4. Для целей настоящей Инструкции используются общепринятые термины и их определения, установленные законодательством в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, основополагающими методическими документами в области оценки рисков здоровью человека, а также следующие термины и их определения:

анализ риска здоровью – использование существующей информации для идентификации опасности для здоровья и определения риска для здоровья;

безопасность медицинского изделия – отсутствие недопустимого риска для здоровья;

вред здоровью – физическое повреждение и/или ущерб здоровью;

значение по умолчанию – значение, используемое при отсутствии данных, для фактора неопределенности или другого фактора, используемого в вычислении допустимого уровня;

коэффициент использования (КИ) – числовое значение, которое используется для учета частоты использования медицинского изделия и применения в сочетании с другими медицинскими изделиями, в которых можно предположить наличие того же потенциально токсичного

химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия;

минимальный наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия (LOAEL) – минимальная концентрация или количество химического вещества, обнаруженная путем исследования или наблюдения, вызывающая обнаруживаемое неблагоприятное изменение морфологии, функциональности, роста, развития или продолжительности жизни изучаемого организма при определенных условиях воздействия;

минимально раздражающий уровень (МРУ) – наибольшее количество вещества, оказывающее минимальное раздражающее воздействие на пациента. Обычно выражается в миллиграммах, но иногда в миллиграммах на миллилитр, в этом случае значение должно быть умножено на объем (миллилитры), используемый для получения массы (миллиграммы);

многократное воздействие – более чем один контакт одного и того же пациента с медицинскими изделиями, содержащими одинаковое потенциально токсичное химическое вещество, мигрирующее из медицинских изделий, одновременно или в разное время;

модифицирующий фактор (МФ) – арифметическое произведение факторов неопределенности ФН1, ФН2 и ФН3;

не раздражающий уровень (НРУ) – наибольшее количество вещества, не вызывающее раздражения кожных покровов у пациента. Выражается в миллиграммах, но иногда в миллиграммах на миллилитр, в этом случае значение должно быть умножено на объем (миллилитры), используемый для получения массы (миллиграммы);

одновременное использование – использование более, чем одного медицинского изделия, тем же пациентом одновременно;

опасность для здоровья – потенциальный источник вреда для здоровья;

переносимое воздействие (ПВ) – произведение толерантной дозы, массы тела и коэффициента использования, выражаемое в миллиграммах в день на пациента;

переносимый уровень контакта (ТСЛ) – переносимое контактное воздействие вещества в результате контакта пациента с медицинским изделием, выражаемое в миллиграммах на квадратный сантиметр поверхности тела;

повторное использование – использование того же медицинского изделия тем же пациентом более чем один раз без повторной обработки;

польза для здоровья – вероятность сохранения или улучшения здоровья в результате применения медицинского изделия;

пороговое значение (допустимый уровень) (ПЗ (ДУ)) – наибольшее количество вещества, поступающее в тело пациента путем воздействия медицинского изделия, признанное допустимым на ежедневной основе,

выраженное в дозе на пациента на каждый соответствующий период воздействия, которые отражают переносимый риск медицинского изделия в условиях предназначенного применения, выражаемое в миллиграммах в день;

порог токсической опасности (ПТО) – предел воздействия вещества, ниже которого не существует значимого риска для здоровья человека;

ТСЛ-модифицирующий фактор, МФ(ТСЛ) – арифметическое произведение факторов неопределенности ФН4, ФН5 и ФН6;

толерантная доза (ТД) – ожидаемое среднее ежедневное поступление вещества в организм пациента с учетом его массы тела, которое считается не причиняющим вреда здоровью (мг/кг массы тела в день);

уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия (NOAEL) – максимально возможная концентрация или количество потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, обнаруженная путем исследования, не вызывающая обнаруживаемого неблагоприятного изменения морфологии, функциональности, роста, развития или продолжительности жизни изучаемого организма при определенных условиях воздействия;

фактор полезности (ФП) – числовой фактор, принимающий во внимание пользу для здоровья вследствие применения медицинского изделия, содержащего потенциально токсичное химическое вещество, способное мигрировать;

фактор пропорционального контакта (ФПК) – числовой фактор контакта пациента с потенциально токсичным химическим веществом, мигрирующим из медицинского изделия, учитывающий, что медицинское изделие обычно не используется каждый день в течение всей категории воздействия;

фактор неопределенности (ФН) – фактор, предназначенный для учета неопределенности, свойственной оценке потенциальных эффектов химического вещества на человека, на основании результатов, полученных в группах населения или в экспериментах на животных;

фактор сопутствующего воздействия (ФСВ) – числовое значение, учитывающее воздействие на пациента нескольких медицинских изделий, содержащих одно и то же вещество, который используется для нисходящей корректировки результата толерантной дозы и массы тела;

химическое вещество, мигрирующее из медицинского изделия – химическое вещество, мигрирующее из медицинского изделия под действием воды или других жидкостей, связанных с использованием изделия, например: добавки, остатки стерилизующего средства, остатки обработки, продукты деградации, растворители, смягчители, смазочные вещества, катализаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, красители,

наполнители и мономеры, и другие.

### ГЛАВА 3 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5. Метод основан на анализе токсикологической характеристики потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, расчете толерантной дозы или переносимого уровня контакта с последующим определением их пороговых значений (допустимых уровней).

6. Установление пороговых значений потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, состоит из следующих этапов:

установление толерантной дозы для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий на основе полученных данных о токсичности вещества с учетом длительности и пути воздействия медицинского изделия на организм пациента, а также с учетом модифицирующего фактора, полученного путем произведения релевантных факторов неопределенности;

установление переносимых уровней контакта для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, для веществ, обладающих раздражающим действием на кожные покровы;

вычисление переносимого воздействия для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий с учетом коэффициента использования, принимающим во внимание массу тела пациента и длительность применения медицинского изделия;

вычисление допустимого уровня для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, с учетом фактора полезности;

применение порога токсической опасности для химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий в зависимости от длительности контакта медицинского изделия с организмом пациента.

7. Информация о токсикологической характеристике веществ может быть получена путем исследований на экспериментальных животных *in vivo*, либо путем использования сведений из национальных и авторитетных международных баз данных.

Основные и дополнительные информационные источники национальных и авторитетных международных баз данных приведены в приложении 1 к настоящей Инструкции.

8. Потенциально токсичные химические вещества, мигрирующие из медицинских изделий, могут попадать в организм человека различными

путями: заглатыванием, вдыханием, абсорбцией кожей, прямым системным введением.

Медицинские изделия относятся к одной из трех категорий в зависимости от продолжительности их применения: кратковременного контакта, длительного и постоянного. Поэтому, каждая категория применения может иметь несколько допустимых уровней, основанных на нескольких путях введения.

## **ГЛАВА 4**

### **УСТАНОВЛЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОЙ ДОЗЫ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

#### 9. Сбор и анализ данных

9.1. На основании анализа сведений о материалах, применяемых для изготовления медицинских изделий, а также данных результатов санитарно-химических исследований проводится идентификация потенциально токсичного химического вещества, способного мигрировать из медицинского изделия. После идентификации потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, собирают соответствующие доступные данные:

физико-химические параметры: точка кипения; давление паров; растворимость в воде; коэффициент распределения *n*-октанол / вода ( $\log K_{ow}$ );

данные токсикологического профиля: острая токсичность при пероральном, накожном и ингаляционном путях поступления, раздражение кожи и слизистых оболочек глаз, возможность разъедающего действия (коррозии), способность к сенсибилизации, субхроническая и хроническая токсичность, отдаленные последствия действия – канцерогенность, мутагенность, токсичность для репродуктивной функции и развития, а также абсорбция, метаболизм, распределение и выделение вещества. По результатам полученной информации готовится краткий обзор исследований в форме таблицы с разделением на результаты исследований *in vivo*, *in vitro* и *in silico*;

данные о влиянии на человека, полученных в эпидемиологических исследованиях, которые, при наличии, также представляются в форме таблицы.

9.2. Данные анализируются для определения критических неблагоприятных эффектов и установления уровней NOAEL для этих эффектов.

Если данные не достаточны для определения значения NOAEL, в дальнейших вычислениях можно использовать LOAEL.

### 9.3. Критерии использования токсикологических данных:

данные эксперимента по изучению острого токсического действия (данные исследований длительностью 14 дней) могут использоваться для установления ДУ кратковременного контакта;

данные субхронического эксперимента (данные исследований длительностью от одного до трех месяцев) могут использоваться для установления ДУ длительного контакта;

данные хронического или пожизненного эксперимента (данные исследований длительностью шесть месяцев или более) могут использоваться для установления ДУ пожизненного контакта;

данные исследований более длительного периода могут использоваться при установлении ДУ более краткосрочных уровней;

данные, полученные на человеке, предпочтительнее данных, полученных на животных.

9.4. Соответствующие результаты исследований (например, средняя смертельная доза/концентрация (LD<sub>50</sub>, CL<sub>50</sub>), NOAEL, LOAEL, условия испытаний (например, острое, субхроническое, хроническое воздействие, путь введения: пероральный, кожный, ингаляционный) и другая информация предоставляются в международных признанных единицах измерения.

Выбирают наиболее подходящий уровень NOAEL или, в исключительных случаях, LOAEL для использования при вычислении допустимого уровня, основанного на влиянии на здоровье, который отражает оценку всех неблагоприятных эффектов и основывается на уровне высшего значения NOAEL, учитывая применимость и критичность токсических эффектов, путь экспериментального воздействия, известные межвидовые различия в восприимчивости, уверенность в экспериментальных данных, ожидаемые пути введения и длительность применения человеком, а также любые другие факторы, считающиеся релевантными.

9.5. Для установления значения толерантной дозы для химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, не обладающих канцерогенным действием, к NOAEL применяют подход модифицирующего фактора.

9.6. Для определения толерантной дозы для химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, обладающих канцерогенным действием, можно использовать либо модифицирующий фактор, либо количественный подход.

9.7. Модифицирующий фактор учитывает тип, количество и качество оцениваемых данных, серьезность установленной опасности, неопределенность, свойственную оценке риска, уровень обеспечения безопасности, признанный допустимым.

10. Для вычисления толерантной дозы и в дальнейшем для вычисления допустимого уровня используют:

длительность воздействия на пациента потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия;

обычные пути введения пациенту потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия.

#### 10.1. Учет длительности воздействия

Для потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, может быть необходимо установление толерантной дозы постоянного контакта, длительного контакта и кратковременного контакта.

Если толерантная доза вещества устанавливается безотносительно определенного изделия или для всех изделий, вычисляется толерантная доза постоянного контакта с отклонениями как обязательными ограничениями для длительного и кратковременного контактов по необходимости.

Если данных для установления толерантной дозы для конкретной категории не существует, например, если нет хронических данных для установления толерантной дозы постоянного контакта, данные более краткосрочных исследований могут быть использованы с более высоким модифицирующим фактором.

Если изделие может быть отнесено к более чем одной категории, толерантная доза основывается на более строгой категории.

#### 10.2. Учет пути воздействия

При установлении уровня толерантной дозы для потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, безотносительно определенного пути воздействия изделия или для нескольких путей, уровни толерантной дозы вычисляются для каждого пути потенциального воздействия в рамках данной категории длительности применения.

Если уровни толерантной дозы для различных путей воздействия находятся в рамках значения фактора 10, то самое минимальное значение толерантной дозы может использоваться как значение толерантной дозы для всех путей воздействия, для всех категорий длительности применения.

Если уровни значения толерантной дозы отличаются более, чем в 10 раз, для категории постоянного применения уровень толерантной дозы определяется отдельно.

Если уровни значения толерантной дозы устанавливаются для потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из конкретного медицинского изделия или класса изделий, толерантную дозу вычисляют только для предназначенного способа применения изделия для каждой подходящей категории длительности применения.

11. Установление толерантной дозы для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, не обладающих канцерогенным действием

ТД должна быть вычислена для каждого релевантного ожидаемого пути введения и длительности применения, используя NOAEL, LOAEL или другое определенное значение. Каждое вычисление ТД должно принимать во внимание степень серьезности идентифицированного риска и неопределенность, свойственную анализу риска.

Для вычисления уровней ТД используется подход модифицирующего фактора при любой возможности, который объединяет использование факторов неопределенности, по формуле 1:

$$ТД = \frac{NOAEL(LOAEL)}{МФ} \quad (1)$$

где МФ – модифицирующий фактор.

Устанавливаются допустимые уровни для каждой возрастной категории пользователей. Например, если пользователями являются преимущественно взрослые мужчины, расчеты основываются на воздействии на взрослых мужчин; если изделие предназначено для особой группы населения, такой как беременные женщины или новорожденные, расчеты производятся для такой группы. Средние данные по частоте дыхания, массе тела, которые могут использоваться в таком расчете, приведены в приложении 2 к настоящей Инструкции.

12. Установление факторов неопределенности

Факторы неопределенности учитывают:

межвидовые различия (различия между данными о токсичности для животных и воздействием на человека);

внутривидовую экстраполяцию (различия по чувствительности к токсическому воздействию в человеческой популяции из-за биологических факторов);

экстраполяцию по длительности воздействия (подострые – 28 дней или субхронические – 90 дней исследования на животных часто

используются для оценки воздействия хронической экспозиции (1 – 2 годовые исследования);

экстраполяцию от пути воздействия (возможна только для системных эффектов и не подходит для веществ с местным / локальным механизмом действия (коррозионные, сенсибилизирующие вещества, где повреждение тканей больше зависит от концентрации местного воздействия, чем от дозы). Путь воздействия определяет скорость всасывания, метаболизма, выведения веществ и коэффициент неопределенности по умолчанию используется 2 (в случае экстраполяции от перорального воздействия к ингаляционному по умолчанию считается 50 % всасывания для перорального и 100 % всасывания для ингаляционного путей воздействия);

Значения факторов неопределенности приведены в приложении 3 к настоящей Инструкции.

12.1. Фактор неопределенности 1 (ФН1). ФН1 учитывает внутривидовую экстраполяцию (различия по чувствительности к токсическому воздействию в человеческой популяции из-за биологических факторов).

Для оценки вариации по чувствительности к токсическому воздействию в человеческой популяции предпочтительнее опираться на экспериментальные данные.

При отсутствии экспериментальных данных для характеристики индивидуальной вариабельности человеческого ответа на токсичный агент по умолчанию используется фактор неопределенности со значением 10.

Идиосинкратическая гипервосприимчивость не может служить основой значения ТД.

12.2. Фактор неопределенности 2 (ФН2). ФН2 учитывает межвидовые различия (различия между данными о токсичности для животных и воздействием на человека). По умолчанию предполагается, что люди более чувствительны, чем экспериментальные животные.

При отсутствии знаний о межвидовых различиях по токсичности по умолчанию используется фактор, равный 10.

12.3. Фактор неопределенности 3 (ФН3). ФН3, фактор неопределенности между 1 и 100, относится к качеству и соответствию данных исследований.

Если данные релевантные, используется значение равное 1.

Если количество или качество подходящих данных ограничено, используется значение фактора равное 100.

Если данные, полученные в остром опыте на животных, служат единственной основой вычисления значений ТД для постоянного воздействия значение фактора равно 100.

13. Определение модифицирующего фактора

Модифицирующий фактор вычисляется как произведение факторов неопределенности (ФН1, ФН2, ФН3) по формуле 2:

$$МФ = ФН1 \times ФН2 \times ФН3 \quad (2)$$

Модифицирующий фактор между 10 и 1000 обосновывается.

При наличии только неудовлетворительных или неподходящих данных и установлении значительных факторов опасности, используется модифицирующий фактор равный 10000.

При наличии только данных смертности в остром опыте для установления ТД постоянного контакта используется модифицирующий фактор 10000.

При наличии достаточных клинических данных или результатов испытаний общепризнанными методами используется модифицирующий фактор равный 10.

14. Установление толерантной дозы потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, обладающих канцерогенным и мутагенным действием.

Для потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, обладающих канцерогенным и мутагенным действием, применяют исследование совокупности доказательств для определения подходящего метода установления ТД путем сбора информации по следующим вопросам:

является ли материал генотоксичным канцерогеном или мутагеном?

релевантны ли виды опухолей для человека?

возможна ли экстраполяция на человека существующих данных локализации в организме?

релевантна ли эпидемиологическая информация для человека?

Если исследование совокупности доказательств показывает, что материал является канцерогеном или мутагеном, виды опухолей, наблюдаемых в раковых биопробах, существенны для человека, а локализация в организме и/или эпидемиологическая информация подтверждают релевантность для человека определяют ТД для канцерогенов/мутагенов, основываясь на процедурах оценки количественного риска, используют статистические модели с уровнем значимости риска  $10^{-4}$ .

Если исследование совокупности доказательств неоднозначно, применяют методы как модифицирующего фактора, так и количественной оценки риска для определения ТД для веществ, обладающих канцерогенным действием.

Если исследование совокупности доказательств не является удовлетворительным, применяют подход модифицирующего фактора.

15. Если потенциально токсичные химические вещества, мигрирующие из медицинских изделий, оказывают эффект путем известного токсического механизма действия или структурно схожи между собой (например, эфир фталевой кислоты, акрилаты, метакрилаты), а доза этих соединений, получаемая пациентом, значительно ниже соответствующих значений ТД для каждого соединения, можно предположить, что любые эффекты произойдут кумулятивно; то есть общий эффект двух или более агентов будет равен сумме эффектов каждого вещества поодиночке.

В результате для оценки вероятности того, что воздействие веществ вызовет неблагоприятный эффект, можно использовать подход индекса опасности (ХИ) по формуле 3:

$$\text{ХИ} = \sum_{i=1}^n n \frac{\text{доза}_i}{\text{ТД}_i} \quad (3)$$

где  $n$  – число соединений в смеси;

$\text{доза}_i$  – доза каждого потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, получаемая пациентом, в миллиграммах в день;

$\text{ТД}_i$  – переносимое потребление, в миллиграммах в день, каждого соединения.

## **ГЛАВА 5**

### **УСТАНОВЛЕНИЕ ПЕРЕНОСИМЫХ УРОВНЕЙ КОНТАКТА ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

16. Анализ данных по раздражению предоставляет информацию, необходимую для решения, нужен ли учет раздражения, и, если необходимо, для установления нераздражающего уровня. После решения, что нераздражающий уровень следует вычислить, используется подход модифицирующего фактора для разработки уровня переносимого контакта.

Ожидается, что переносимые уровни контакта будут нужны только для некоторых потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, причем только в некоторых изделиях, используемых при определенном применении. В таких ситуациях переносимые уровни контакта при использовании станут двойными обязательными ограничениями вместе с допустимыми уровнями.

Кроме того, возможны ситуации, при которых предотвращение раздражения является настолько ограничивающим, что допустимые уровни, основанные на системной токсичности, не являются необходимыми.

Данный подход не предназначается для вычисления значений переносимых уровней контакта на основании аллергического контактного дерматита или местных эффектов, за исключением раздражения в анатомически или фармакокинетически изолированных органах (например, мозг, глаза).

#### 17. Учет воздействия при вычислении переносимых уровней контакта

Переносимые уровни контакта могут потребоваться для любого потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, которое вызывает раздражение в результате прямого контакта с тканями тела, например, кожей, глазами, слизистыми оболочками или поверхностями, поврежденными в результате способа применения определенного изделия.

Переносимые уровни контакта могут потребоваться для многократного применения при контакте с тканями. Например, материал может не являться раздражителем в данной концентрации при однократном применении, но может стать раздражителем после повторного применения.

#### 18. Установление переносимых уровней контакта при раздражении

Для каждой соответствующей контактирующей ткани необходимо вычислить переносимый уровень контакта исходя из не раздражающего уровня (НРУ), минимально раздражающего уровня (МРУ).

Каждое вычисление переносимого уровня контакта учитывает степень раздражения при многократном воздействии не раздражающих концентраций, если такие данные существуют.

Для вычисления переносимого уровня контакта используют подход модифицирующего фактора, который включает в себя использование факторов неопределенности, по формуле в миллиграммах на квадратный сантиметр (формула 4):

$$ТСЛ = \frac{НРУ(МРУ)}{МФ(ТСЛ) \times А} \quad (4)$$

где МФ(ТСЛ) – модифицирующий фактор ТСЛ;

НРУ – не раздражающий уровень, в миллиграммах;

МРУ – минимально раздражающий уровень, в миллиграммах;

А – площадь поверхности контакта с телом, в квадратных сантиметрах.

Границы раздражения должны быть установлены, основываясь на самом широком сегменте определенной группы пользователей.

Если назначением не является широкое употребление, используют подгруппу населения, для которой предназначается изделие.

#### 19. Определение факторов неопределенности

19.1. Фактор неопределенности 4 (ФН4). ФН4 отвечает за индивидуальные вариации от человека к человеку.

Для оценки вариации от человека к человеку всегда предпочтительнее опираться на клинические данные.

При отсутствии клинические данных для характеристики индивидуальной вариабельности клинического ответа на раздражающее химическое вещество, мигрирующее из медицинских изделий, используют фактор неопределенности в диапазоне от 3 до 10.

19.2. Фактор неопределенности 5 (ФН5). ФН5 отвечает за экстраполяцию данных, полученных от экспериментальных животных, на человека.

Предпочтительно иметь данные и детальное знание соотношений между человеком и экспериментальным видом животного.

При отсутствии такого детального знания необходимо использовать фактор неопределенности межвидовой вариации (ФН5) со значением 3.

19.3. Фактор неопределенности 6 (ФН6). ФН6 отвечает за качество и релевантность опытных данных.

При использовании значения МРУ вместо НРУ применяют фактор неопределенности (ФН6) со значением 3.

Если количество подходящих данных было ограниченным ФН6 применяют со значением 3.

ФН6 может быть 9, если и соответствие, и качество данных неудовлетворительны.

20. Модифицирующий фактор переносимого уровня контакта определяют по формуле 5:

$$МФ(ТСЛ) = ФН4 \times ФН5 \times ФН6 \quad (5)$$

В большинстве случаев общий модифицирующий фактор со значением 30 или менее является достаточным, но он может быть и выше, если не раздражающие концентрации не были установлены или при наличии только низкокачественных или несоответствующих данных.

## **ГЛАВА 6**

### **ВЫЧИСЛЕНИЕ ПЕРЕНОСИМОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ (ПВ) ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

21. Воздействие потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, может произойти в результате использования ряда медицинских изделий. После разработки уровней ТД для потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, следует откорректировать соответствующие ТД для определения ПВ, с учетом способа применения изделия и воздействие других источников потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий.

22. Оценивают следующие факторы, применяемые для вычисления переносимого воздействия:

- определенная группа населения, использующая изделие;
- средняя масса тела группы пользователей;
- предполагаемая схема использования изделия;
- возможность воздействия на пациента потенциально токсичного химического вещества, мигрирующего из нескольких изделий медицинского назначения.

23. ТСЛ не корректируется для применения медицинского изделия, так как это местный эффект, который обычно не изменяется в связи с применением изделия.

ТСЛ будет применяться как переносимое воздействие для таких изделий, в которых раздражение является фактором при установлении допустимого уровня.

В случаях, когда раздражение является лимитирующим показателем, ТСЛ становится предельным уровнем, но выражается в миллиграммах на изделие, так как неприемлемое раздражение не допускается даже на один день.

24. Группа пользователей

24.1. Масса тела

Для вычисления ПВ для взрослых мужчин применяется масса тела 70 кг. Если изделие предназначается для применения другой группой населения, например новорожденные, для вычисления ПВ необходимо использовать среднюю массу тела для этой группы населения (приложение 2 к настоящей Инструкции).

24.2. Изделия, специально предназначенные к использованию у новорожденных и детей.

Для вычисления уровней ТД для медицинских изделий, предназначенных к применению у новорожденных, предпочтительны данные, полученные из исследований, в которых представлены дескрипторы доз, приемлемые для новорожденных.

При отсутствии таких данных для вычисления уровней ТД уровни ТД, вычисленные по данным взрослых, могут использоваться для вычисления ПВ.

Вычисления ПВ следует проводить с использованием массы тела 3,5 кг для новорожденных и 10 кг для детей, как массы тела человека для данного изделия.

25. Вычисление коэффициента использования от предполагаемого применения (КИ)

Коэффициент использования является произведением фактора сопутствующего воздействия (ФСВ) и фактора пропорционального контакта (ФПК) (формула 6):

$$\text{КИ} = \text{ФСВ} \times \text{ФПК} \quad (6)$$

26. Фактор сопутствующего воздействия (ФСВ)

Определяют степень воздействия конкретного химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, в результате использования нескольких изделий.

Определяют фактор сопутствующего воздействия значением между 0,2 и 1,0, руководствуясь следующими принципами:

26.1. используют ФСВ со значением 0,2, если фактор амортизации неизвестен;

26.2. если, более чем из пяти медицинских изделий в любой отдельной медицинской процедуре, может мигрировать одно и то же химическое вещество ФСВ вычисляют следующим образом:

26.2.1. произведение ТД и массы тела (м), разделенное на общее количество химического вещества, которую медицинские изделия ожидаемо выделяют во время процедуры (формула 7):

$$\text{ФСВ} = \frac{\text{ТД} \times \text{м}}{\text{м (суб)}} \quad (7)$$

где ТД – толерантная доза

м – масса тела, в килограммах;

м(суб) – общее количество химического вещества, которую медицинские изделия ожидаемо выделяют во время процедуры, в миллиграммах в день;

26.2.2. произведение ТД и м, поделенное на ожидаемое среднее ежедневное воздействие химического вещества, мигрирующего из всех изделий в течение жизни на обычного пользователя (формула 8):

$$\text{ФСВ} = \frac{\text{ТД} \times \text{м}}{\sum_{25550 \text{ дней}} \frac{\text{mlife}}{\text{дней}}} \quad (8)$$

где ТД – толерантная доза, в миллиграммах на килограмм массы тела в день;

м – масса тела, в килограммах;

*mlife* – среднее ежедневное воздействие химического вещества, мигрирующего из всех изделий, выделенной в течение жизни, выраженной в виде среднего ежедневного воздействия в миллиграммах

25550 дней – средняя продолжительность жизни человека, считающаяся равной 70 годам (25550 дней).

27.2.3. значение по умолчанию 0,2;

27.3. если менее, чем из пяти медицинских изделий в любой отдельной медицинской процедуре, может мигрировать одно и то же химическое вещество используют ФСВ со значением 1,0.

28. Фактор пропорционального контакта (ФПК)

28.1. Коэффициент использования (КИ) может быть откорректирован в восходящем направлении для учета ситуации, при которой устройство не используется в течение всей длительности категории воздействия. Для этого необходимо вычислить фактор пропорционального контакта (ФПК) как пропорцию категории воздействия, во время которого ожидается реальный контакт с изделием (формула 9):

$$\text{ФПК} = \frac{n}{n(\text{use})} \quad (9)$$

где n – число дней в категории воздействия;

n(use) – число дней использования изделия.

Таким образом, ФПК равняется числу дней в категории воздействия, разделенному на число дней использования изделия до его удаления.

28.2. Если число дней использования изделия варьируется, необходимо использовать разумный верхний предел. Если разумный верхний предел невозможно определить, используют значение ФПК, равное 1 по умолчанию.

29. Переносимое воздействие (ПВ)

Переносимое воздействие является произведением переносимого потребления, массы тела и фактора амортизации (формула 10):

$$ПВ = ТД \times m \times КИ \quad (10)$$

где ПВ – переносимое воздействие после учета массы тела пациента и амортизации изделия. Обычно выражается в миллиграммах в день;

ТД – толерантная доза после модификации, основанной на оценке изделия, в миллиграммах на килограмм массы тела в день;

m – масса тела, присущая предполагаемой группе пациентов. При отсутствии точной информации используют 70 кг;

КИ – коэффициент использования.

## **ГЛАВА 7**

### **ВЫЧИСЛЕНИЕ ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ (ДУ) ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

#### **30. Оценка полезности**

Степень гарантии безопасности, считающаяся соответствующей для медицинских изделий, признает тот факт, что использование всех медицинских изделий имеет пользу для здоровья. Чем больше польза здоровью, ожидаемая от применения изделия, тем выше приемлемый риск для здоровья.

Польза рассматривается в каждом индивидуальном случае только при превышении переносимого воздействия. Только в этом случае может быть введен учитывающий пользу для здоровья фактор для коррекции переносимого воздействия, притом, что токсичность, возникающая в результате воздействия потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий признана приемлемой при сопоставлении с определенной пользой здоровью, ожидаемой от терапии, и что количество потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинского изделия, было сокращено до наиболее возможного минимума в соответствии с охраной, поддержанием и улучшением здоровья человека в целом.

Применяя оценку риска к медицинскому изделию, необходимо сделать допущение на то, что не существует медицинской процедуры без риска для здоровья и что риск, связанный с применением медицинских изделий, находится в соотношении с пользой для здоровья в результате их использования.

31. В случаях, когда воздействия на организм потенциально токсичных химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, невозможно избежать путем использования альтернативных материалов

или методов обработки, необходимо рассмотреть значительность пользы, происходящей от применения изделия.

В таких случаях пороговое значение является произведением ПВ и фактора полезности (ФП).

При отсутствии данных, по умолчанию, значение фактора полезности принимается равным 1.

### 32. Допустимые уровни

После вычисления всех ПВ и их модификаций, основываясь на целесообразности и полезности, допустимый уровень вычисляется для каждого ПВ.

Каждый допустимый уровень (далее – ДУ) вычисляется, используя следующую общую формулу (11):

$$\text{ДУ} = \text{ПВ} \times \text{ФП} \quad (11)$$

где ДУ – наибольшее количество химического вещества, мигрирующего из медицинского изделия, признанное допустимым при поступлении ежедневно в тело путем воздействия медицинского изделия, выражаемое в миллиграммах в день.

ПВ – переносимое воздействие, в миллиграммах в день;

ФП – фактор полезности.

33. Допустимые уровни также можно выразить в миллиграммах на изделие. Методы конверсии для допустимых уровней в выражении массы на изделие (mdev), основанных либо на системных ограничениях, в миллиграммах в день, либо ограничениях контакта с поверхностью тела для раздражающих химических веществ, мигрирующих из медицинского изделия, приведены в приложении 4 к Настоящей Инструкции.

## ГЛАВА 8

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПОРОГА ТОКСИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МИГРИРУЮЩИХ ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

34. В случае невозможности установить предельные уровни для химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, применяют порог токсической опасности (ПТО).

ПТО определен с целью проведения оценки риска химических веществ, присутствующих в низких концентрациях, и о которых отсутствуют данные о токсичности.

Значения ПТО установлены для оценки безопасности медицинских изделий с целью предотвращения канцерогенного и неканцерогенного

действия химических веществ, мигрирующих из медицинских изделий, на организм человека.

35. Значения ПТО, приведенные в приложении 5 к настоящей Инструкции, выбирают в зависимости от длительности контакта медицинских изделий с организмом человека, за исключением ингаляционного пути поступления.

36. Значения ПТО применяют для оценки биосовместимости отдельных компонентов независимо от того, присутствуют ли они единично в экстракте или в качестве одного из нескольких компонентов в сложной смеси веществ, мигрирующих из медицинских изделий.

При оценке биосовместимости медицинского изделия не требуется дополнительно учитывать совокупное воздействие на организм человека нескольких веществ, присутствующих в смеси, так как при низких уровнях воздействия каждого вещества, соответствующих установленным значениям ПТО, общее токсическое воздействие смеси маловероятно.

37. Для веществ, мигрирующих из медицинских изделий и поступающих в организм человека с газами, подаваемыми пациенту, установлены следующие ПТО: 360 мкг/сутки (ограниченная продолжительность воздействия), 120 мкг/сутки (длительная продолжительность воздействия) и 40 мкг/сутки (постоянное воздействие).

Приложение 1  
к Инструкции по  
применению «Метод  
установления пороговых  
значений потенциально  
токсичных химических  
веществ, мигрирующих из  
медицинских изделий»  
(Справочное)

## Информационные источники токсикологических данных о химических веществах

**Таблица 1 – Основные информационные источники**

Наименование источника	Режим доступа
Глобальный портал информации Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) о свойствах химических веществ eChemPortal	<a href="https://www.echemportal.org/echemportal/index.action">https://www.echemportal.org/echemportal/index.action</a>
Платформа TOXNET Databases	<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/">https://toxnet.nlm.nih.gov/</a>
Платформа INCHEM	<a href="http://www.inchem.org/">http://www.inchem.org/</a>
Портал объединенного исследовательского центра Европейского союза ChemAgora	<a href="http://chemagora.jrc.ec.europa.eu/chemagora/index.htm">http://chemagora.jrc.ec.europa.eu/chemagora/index.htm</a>
Он-лайн информация Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ	<a href="http://www.rpohv.ru/online/">http://www.rpohv.ru/online/</a>
База данных Европейского химического агентства ECHA	<a href="https://www.echa.europa.eu/">https://www.echa.europa.eu/</a>
База данных HSDB	<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm">https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm</a>
База данных существующих веществ ОЭСР	<a href="https://hpvchemicals.oecd.org/ui/SponsoredChemicals.aspx">https://hpvchemicals.oecd.org/ui/SponsoredChemicals.aspx</a>
Перечень канцерогенных факторов Международного агентства по изучению рака (МАИР)	<a href="http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/">http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/</a>
База данных PubChem	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
База данных: DART	<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm">https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm</a>
База данных ECOTOX	<a href="https://cfpub.epa.gov/ecotox/">https://cfpub.epa.gov/ecotox/</a>
База данных свойств химических веществ GESTIS	<a href="http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates&amp;f2n=default.htm&amp;vid=gestiseng:sdbeng">http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates&amp;f2n=default.htm&amp;vid=gestiseng:sdbeng</a>
База данных по токсикологии Агентства США по токсичным веществам и регистрам заболеваний	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp">https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp</a>
PPDB (Pesticide Properties DataBase)-база данных свойств действующих веществ пестицидов Британского университета Хартфордшира	<a href="http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm">http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm</a>
Беспроводная информационная система для аварийно-спасательных служб WISER	<a href="https://webwiser.nlm.nih.gov/knownSubstanceSearch.do">https://webwiser.nlm.nih.gov/knownSubstanceSearch.do</a>

**Таблица 2 – Дополнительные информационные источники**

Наименование источника	Режим доступа
Международные карты химической безопасности ICSC Института промышленной безопасности, охраны труда и социального партнёрства	<a href="http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_113134/lang--fr/index.htm">http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_113134/lang--fr/index.htm</a>
Автоматизированная распределенная информационно-поисковая система (АРИПС) «Опасные вещества».	<a href="http://demo.rosreg.info/">http://demo.rosreg.info/</a>

<b>Наименование источника</b>	<b>Режим доступа</b>
База данных RTECS	<a href="https://www.cdc.gov/niosh/docs/97-119/">https://www.cdc.gov/niosh/docs/97-119/</a>
База данных по канцерогенности CPDB	<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/cpdb.htm">https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/cpdb.htm</a>
Отчет о потенциальных канцерогенах (the Report on Carcinogens), подготовленный в рамках национальной программы США по токсикологии	<a href="https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html#toc1">https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html#toc1</a>
База данных США, созданная в рамках национальной программы по токсикологии – включает информацию о токсичных свойствах веществ и способности вызывать отдаленные эффекты	<a href="https://ntpsearch.niehs.nih.gov/Home">https://ntpsearch.niehs.nih.gov/Home</a>
ChemIDplus	<a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp</a>
База данных Haz-Map	<a href="https://hazmap.nlm.nih.gov/">https://hazmap.nlm.nih.gov/</a>
GENE-TOX	<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/genetox.htm">https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/genetox.htm</a>
Банк данных EnviChem	<a href="http://www.ymparisto.fi/en-US/Maps_and_statistics/Data_systems/Data_bank_of_Environmental_Properties_of(30591)">http://www.ymparisto.fi/en-US/Maps_and_statistics/Data_systems/Data_bank_of_Environmental_Properties_of(30591)</a>
CICADS. Concise International Chemical Assessment Document – краткий документ по международной оценке химических веществ	<a href="http://www.inchem.org/pages/cicads.html">http://www.inchem.org/pages/cicads.html</a>
Интегрированная система с информацией о риске химических веществ Агентства США по защите окружающей среды	<a href="https://www.epa.gov/iris">https://www.epa.gov/iris</a>
База данных Агентства по охране труда США	<a href="https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/toc/toc_chemsamp.html">https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/toc/toc_chemsamp.html</a>
Японская база данных с результатами классификации опасности химических веществ J-GHS	<a href="http://www.safe.nite.go.jp/english/ghs/all_fy_e.html">http://www.safe.nite.go.jp/english/ghs/all_fy_e.html</a>
Европейский перечень существующих химических веществ (EINECS)	<a href="https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/ec-inventory">https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/ec-inventory</a>
Перечень существующих промышленных веществ Австралии (AICS)	<a href="https://www.nicnas.gov.au/chemical-inventory-AICS">https://www.nicnas.gov.au/chemical-inventory-AICS</a>
Перечень существующих химических веществ Японии	<a href="http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp">http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp</a>
Регистр номеров CAS химической реферативной службы Американского химического агентства	<a href="https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances">https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances</a>
База данных reaxys.com	reaxys.com
База данных scifinder.cas.org	scifinder.cas.org
Портал по подбору веществ-аналогов SUBSPORT (Substitution Support Portal)	<a href="https://www.subsport.eu/">https://www.subsport.eu/</a>
Программный продукт ОЭСР QSAR Toolbox по прогнозированию свойств химического вещества на основе его структуры (модель «структура-активность»)	<a href="http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm">http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm</a>
Программный продукт ЕМKG-Expo Tool Федерального института Германии по безопасности и гигиене труда для предсказания ингаляционного воздействия твердых и жидких веществ на рабочем месте	<a href="https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/en/Exposure/Exposure.html">https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/en/Exposure/Exposure.html</a>
Программный инструмент АМБИТ, разработанный Европейским советом химической промышленности (CEFIC), для предсказания опасных свойств химических веществ по структурным аналогам, метода Крамера и др.	<a href="https://ambitlri.ideaconsult.net/tool2">https://ambitlri.ideaconsult.net/tool2</a>
Программный инструмент BIOTS, разработанный CEFIC, для предсказания потенциала биотрансформации химических веществ	<a href="http://cefic-lri.org/toolbox/biots">http://cefic-lri.org/toolbox/biots</a>

Приложение 2  
к Инструкции по применению  
«Метод установления  
пороговых значений  
потенциально токсичных  
химических веществ,  
мигрирующих из  
медицинских изделий»  
(Справочное)

**Средние параметры человека для использования при оценке риска \***

Показатель	Значение
продолжительность жизни	70 лет
потребление питьевой воды	2 л/сутки
потребление воздуха	20 м <sup>3</sup> /24 ч 10 м <sup>3</sup> /сутки за 8-часовой рабочий день
масса тела взрослых мужчин	70 кг
масса тела взрослых женщин	58 кг
масса тела детей	10 кг
масса тела новорожденных до 1 года	3,5 кг
период беременности	9 месяцев (приблизительно 280 дней)

\* - Адаптировано от 09.2024: ISO 10993-17:2023 Biological evaluation of medical devices Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents: <https://www.iso.org/ru/standard/75323.html>

Приложение 3  
к Инструкции по применению  
«Метод установления  
пороговых значений  
потенциально токсичных  
химических веществ,  
мигрирующих из  
медицинских изделий»  
(Справочное)

**Факторы неопределенности, используемые для расчета  
толерантной дозы**

Фактор неопределенности	Вид экстраполяции	ФН для системных эффектов	ФН для локальных эффектов
Межвидовая экстраполяция	Коррекция метаболического фактора Остальные различия	4 (крыса–человек) 7 (мышь–человек)	
Внутривидовая экстраполяция	Население		
Экстраполяция по длительности воздействия	Подострое – субхроническое Субхроническое–хроническое Подострое–хроническое		
Экстраполяция от маршрута к маршруту воздействия	Оральное–ингаляционное Ингаляционное–оральное Дермальное–оральное Оральное–дермальное		не применимо
Надежность установленной дозы в зависимости от тяжести воздействия	L В зависимости от тяжести воздействия E	≥	≥
Надежность базы данных	Полнота данных Надежность альтернативных данных	≥ ≥	≥ ≥

Приложение 4  
к Инструкции по применению  
«Метод установления  
пороговых значений  
потенциально токсичных  
химических веществ,  
мигрирующих из  
медицинских изделий»  
(Справочное)

**Преобразование пороговых значений при системном воздействии и контакте с поверхностью тела в максимальную дозу для пациента при применении медицинских изделий\***

4.1. Вычисление максимальной дозы химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, при системном воздействии на пациента

4.1.1. Изделия постоянного применения

Медицинские изделия в категории постоянного применения могут использоваться от 31 до 25000 суток.

Вычисление максимального количества химического вещества, которое может мигрировать из медицинского изделия, в категории постоянного применения проводится по формуле 4.1:

$$mdev.perm = ДУperm \times 25000 \quad (4.1)$$

где  $mdev.perm$  – масса на изделие, т.е. максимальная доза пациенту в миллиграммах;

$ДУperm$  – допустимый уровень для категории постоянного применения, в миллиграммах в день.

4.1.2. Изделия длительного применения

Медицинские изделия категории длительного применения могут использоваться от 2 до 30 суток.

Ниже приведена формула для вычисления максимальной дозы химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, в категории длительного применения (формула 4.2):

$$mdev.prol = ДУprol \times 30 \quad (4.2)$$

где  $mdev.prol$  – масса на изделие, т.е. максимальная доза пациенту в миллиграммах;

ДУ<sub>rgol</sub> – допустимый уровень для категории длительного применения, в миллиграммах в день.

#### 4.1.3. Изделия кратковременного применения

Для медицинских изделий в категории кратковременного применения, т.е. до 24 ч (одни сутки), допустимый уровень для химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, в миллиграммах в день становится максимальной дозой химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, на пациента в миллиграммах (на изделие) (формула 4.3):

$$mdev.int = DU_{int} \times 1 \quad (4.3)$$

где  $mdev.int$  – масса на изделие, т.е. максимальная доза пациенту в миллиграммах;

$DU_{int}$  – допустимый уровень для категории кратковременного применения, в миллиграммах в день.

4.2. Вычисление максимальной дозы химического вещества, мигрирующего из медицинских изделий, при контакте с поверхностью тела пациента производится по формуле 4.4:

$$mdev.BSC = mA \times A \quad (4.4)$$

где  $mdev.BSC$  – масса на изделие, т.е. максимальная доза в миллиграммах на пациента;

$mA$  – переносимый уровень контакта, в миллиграммах на квадратный сантиметр;

$A$  – площадь поверхности медицинского изделия в контакте с телом, в квадратных сантиметрах.

\* - Адаптировано от 09.2024: ISO 10993-17:2023 Biological evaluation of medical devices Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents: <https://www.iso.org/ru/standard/75323.html>.

Приложение 5  
к Инструкции по применению  
«Метод установления  
пороговых значений  
потенциально токсичных  
химических веществ,  
мигрирующих из  
медицинских изделий»  
(Справочное)

**Значения порога токсической опасности в зависимости от  
длительности контакта медицинского изделия с организмом  
человека\***

Категория контакта медицинского изделия с организмом человека	Кратковременный (менее 24 ч)	Длительный (24 ч – 30 суток)	Долговременный (более 30 суток)		
			от 1 до 12 месяцев	от 1 года до 10 лет	от 10 лет до пожизненного
Продолжительность контакта	Менее 1 месяца включительно		от 1 до 12 месяцев	от 1 года до 10 лет	от 10 лет до пожизненного
Суточная доза любого одного компонента, мкг/сутки	120		20	10	1,5**
** значение 1,5 мкг/сутки основано на $10^{-5}$ вероятности онкологического риска и 60 кг веса тела взрослого человека					

\* - Адаптировано от 09.2024: ISO/TS 21726:2019, Biological evaluation of medical devices – Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents, IDT: <https://www.iso.org/ru/standard/71514.html>