

# НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ХІМІЧНОГО ФАКТОРА ПОТЕНЦІЙНОГО РИЗИКУ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ ОДНОРАЗОВОГО ВИКОРИСТАННЯ, ЯКІ КОНТАКТУЮТЬ З КРОВ'Ю

Т.Ф. Харченко, к.мед.н., В.М. Левицька, к.біол.н., С.С. Ісаєва, к.хім.н., О.А. Харченко, С.О. Хомак, Т.І. Кругляк, Н.В. Терещенко

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** В статті наведені фактори потенційного ризику застосування виробів медичного призначення одноразового застосування та існуючі на сьогоднішній день методичні підходи до визначення їх безпечності. Автори обговорюють питання гармонізації вітчизняних методичних підходів до оцінки ступеня небезпеки медичних виробів та експериментально підтверджують можливість гармонізації вітчизняних методичних підходів з міжнародними, щодо моделювання експерименту для визначення якісного та кількісного складу хімічних речовин, які мігрують з медичних виробів одноразового застосування, контактуючих з кров'ю.

Ключові слова: вироби медичні, фактори потенційного ризику, хіміко-аналітичні дослідження, гармонізація, методичні підходи, моделювання.

**РЕЗЮМЕ.** В статье приводятся факторы потенциального риска применения изделий медицинского назначения однократного использования и действующие в настоящее время методические подходы к их оценке. Авторы обсуждают вопросы гармонизации отечественных методических подходов оценки степени опасности изделий медицинского назначения и экспериментально подтверждают возможность гармонизации отечественных методических подходов с международными, что касается моделирования эксперимента для определения качественного и количественного состава химических веществ, которые мигрируют из изделий медицинских однократного использования, контактирующих с кровью.

Ключевые слова: изделия медицинские, факторы потенциального риска, химико-аналитические исследования, гармонизация, моделирование, методические подходы.

**SUMMARY.** The article is about potential biological risk factors of using medical purpose products and technical approaches for their assessment. The authors discuss the problem of harmonization of national technical approaches and criteria of medico-biologic hazard evaluation of medical purpose products and experimentally prove capability of harmonization of national technical approaches with international ones, dealing with modeling of experiment for determination of qualitative and quantitative composition of chemical substances, which educes from medical purpose products, contacting with blood.

Key word: medical purpose products, of harmonization, modeling of experiment, hygienic regulations.

Експериментальні дані та клінічні спостереження в багатьох країнах свідчать, що пластики та еластомери, які застосовуються в медицині, можуть проявляти шкідливу дію на організм людини. Ступінь ризику небезпеки застосування виробів медичних визначається рядом факторів: чистотою, стандартністю та біологічними властивостями сировини, токсичністю мономерів та окремих інгредієнтів полімерної композиції, технологією виготовлення матеріалу, способом і режимом стерилізації, факторами старіння в процесі зберігання [1, 2, 3].

Серед виробів медичного призначення одне з провідних місць за обсягом застосування посідають вироби одноразового використання, які контактують із кровоносним руслом (ВМОЗ) і служать як провідник для входу в кровоносну систему (набори для введення розчинів, набори для забору та переливання крові), з циркулюючою кров'ю (внутрішньовенні катетери, оксигенатори, діалізатори, трубки для діалізаторів і додаткові пристрої до них). Для виготовлення ВМОЗ використовуються полімерні матеріали такі як: поліетилен, поліпропілен, полівінілхло-

ридний пластикат, поліметилметакрилат, полістирол, поліефір, поліамід, фторопласт, латекс, медична гума та ін.

Дані літератури свідчать про встановлення багатьма дослідженнями факту того, що при використанні ВМ з полімерних матеріалів, виникає можливість одночасного виділення цілого ряду хімічних сполук та їх комбінованої дії, що може спричинити негативний вплив на організм людини [1, 2, 3].

Методичні підходи до оцінки факторів потенційного ризику при застосуванні виробів медичних (ВМОЗ) мають свої особливості, які полягають в їх безпосередньому контакті з тканинами та внутрішнім середовищем організму людини в нормальних і патологічних умовах, а також стерилізацією виробів [1, 2, 3].

Разом з тим, при визначенні ступеня потенційного біологічного ризику застосування ВМОЗ у практичній діяльності виникає багато труднощів, пов'язаних з моделюванням, яке б повною мірою відображало умови їх застосування.

Основні діючі в даний час нормативні документи з оцінки потенційного ризику застосу-

вання ВМ "Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения" [4], "Регламент, устанавливающий порядок проведения санитарно-химических, токсикологических и биологических испытаний стерилизованных шприцев инъекционных однократного применения" [5], "Методические указания по санитарно-гигиенической оценке резиновых и латексных изделий медицинского назначения" [6] та Методичні вказівки "Токсиколого-гігієнічні та доклінічні дослідження полімерних матеріалів і виробів на їх основі медичного призначення" [7] не задовольняють вимогам, які пред'являються сучасним рівнем розвитку загальної та профілактичної токсикології. А саме, вони не включають уніфікованих методичних підходів до визначення безпечності, не охоплюють всього спектру сучасних тестів та методик, необхідних для вивчення безпеки виробів медичного призначення. Перелік груп матеріалів та виробів медичного призначення, які включені до "Сборника руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения" [4], вимагає значного доповнення у зв'язку з тим, що сучасні полімерні матеріали відрізняються іншим складом та виготовлені за новими технологіями, а також змінився та розширився спектр застосування та призначення медичних виробів. Крім того, у зв'язку з розвитком економічних відношень з країнами ЄС та СНГ, в даний час необхідна гармонізація вітчизняних методичних підходів та критеріїв гігієнічної регламентації полімерних виробів медичного призначення з Міжнародними стандартами.

Відсутність гармонізованих з міжнародними стандартами методичних підходів обумовило необхідність виконання досліджень з наукового обґрунтування моделі експерименту для визначення хімічного фактора потенційного ризику застосування медичних виробів одноразового використання, які контактують з кров'ю (ВМОЗ).

З метою гармонізації вітчизняних методичних підходів до оцінки ступеня безпеки ВМОЗ з Міжнародним стандартом ISO 10993 "Біологічна оцінка медичних виробів", нами були проведені дослідження на прикладі пристроїв для переливання крові, кровозамінників та інфузійних розчинів з використанням різних моделей експерименту. Експериментальними моделями були такі основні режими: режим 1 — статичні умови приготування витяжок відповідно до вимог "Сборника

руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения" [4], режим 2 — рециркуляційні умови приготування витяжок відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 1135-4 "Оборудование переливания для медицинского использования" [8]. При статичних умовах моделювання пристрої заповнювали дистильованою водою та витримували у термостаті протягом 1 доби при температурі 40°C або 70°C; при рециркуляційному режимі — використовували перистальтичний насос марки НП-1-М, з яким з'єднували 3 системи та переганяли 250 мл дистильованої води при температурі 40°C протягом 2 годин. Швидкість перегонки рідини та її кількість підбирали з урахуванням реального використання виробів. Беручи до уваги рекомендації ISO 1135-4 [8] щодо умов приготування витяжок в динамічному режимі та температурі 40°C, дослідження при статичному режимі були проведені також при умовах приготування витяжок при температурі 40°C та при рекомендованих 70°C [4] для порівняння одержаних результатів за різними умовами приготування витяжок.

Результати хіміко-аналітичних досліджень витяжок з пристроїв, одержаних в залежності від двох режимів моделювання, наведені в таблицях 1-5

Як свідчать дані, наведені у таблицях 1 — 5 результати санітарно-хімічних досліджень витяжок, які отримані при статичному режимі приготування, суттєво не відрізнялись від результатів, отриманих за умов динамічного режиму приготування витяжок. Разом з тим, необхідно відзначити, що приготування витяжок у динамічному режимі відображає більш реальні умови використання виробів одноразового застосування, які контактують з кров'ю. Рівні міграції хімічних речовин з пристроїв, які серійно випускаються та дозволені до застосування, в деяких випадках перевищували гігієнічні нормативи.

Таким чином, одержані результати підтверджують можливість гармонізації вітчизняних методичних підходів з міжнародними стандартами щодо моделювання експерименту для визначення якісного та кількісного складу хімічних речовин, які відображають ступінь ризику небезпеки ВМОЗ.

Отримані результати у подальшому будуть враховані при розробці методичних вказівок та санітарних норм і правил щодо визначення небезпеки виробів медичного призначення одноразового застосування, які контактують з кров'ю.

Таблиця 1

## Результати хіміко-аналітичних досліджень пристрою ПК 21-02, виробництва ВАТ "Гемопласт"

Хімічні речовини	Концентрації(М±т), мг/л		
	Умови приготування витяжок		
	статичний режим		динамічний режим
	40°C	70°C	40°C
Формальдегід	0,047±0,005	0,13±0,01	< 0,01
Спирти C <sub>1</sub> — C <sub>4</sub>	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Вуглеводні C <sub>5</sub> — C <sub>10</sub>	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Фенол	0,02±0,005	0,02±0,005	0,02±0,005
Капролактам	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Діоктилфталат	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Анілін	0,01±0,005	0,04±0,005	0,08±0,005
Цимат	< 0,025	< 0,025	< 0,025
Моноетиланілін	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Альтакс, каптакс	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Циклогексанон	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Тетрагідрофуран	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Окис етилену	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Таблиця 2

## Результати хіміко-аналітичних досліджень пристрою фірми Medic-O-planet GmbH

Хімічні речовини	Концентрації(М±т), мг/л		
	Умови приготування витяжок		
	статичний режим		динамічний режим
	40°C	70°C	40°C
Формальдегід	0,015±0,005	0,02±0,005	0,015±0,005
Фенол	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01
Капролактам	0,06±0,01	< 0,05	< 0,05
Діоктилфталат	0,1±0,01	< 0,1	< 0,1
Анілін	< 0,01	< 0,01	0,06±0,01
Цимат	< 0,025	< 0,025	< 0,025
Моноетиланілін	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Альтакс, каптакс	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Циклогексанон	>5,0	5,0±0,1	5,0±0,1
Тетрагідрофуран	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Окис етилену	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Результати хіміко-аналітичних досліджень пристрою фірми Medic-O-planet GmbH

Хімічні речовини	Концентрації(М±т), мг/л		
	Умови приготування витяжок		
	статичний режим		динамічний режим
	40 °С	70°С	40°С
Формальдегід	0,2±0,01	0,03±0,005	0,01±0,005
Фенол	12,0±0,01	>12,0	3,0±0,01
Капролактам	0,06±0,01	< 0,05	< 0,05
Діоктилфталат	0,15±0,05	0,15±0,05	< 0,1
Анілін	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Цимат	< 0,025	< 0,025	< 0,025
Моноетиланілін	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Альтакс, каптакс	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Циклогексанон	>9,0±0,1	>9,0±0,1	>9,0±0,1
Тетрагідрофуран	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Окис етилену	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Таблиця 4

Результати хіміко-аналітичних досліджень пристрою, виробництва фірми "Infusion set" (Китай)

Хімічні речовини	Концентрації(М±т), мг/л		
	Умови приготування витяжок		
	статичний режим		динамічний режим
	40 °С	70°С	40°С
Формальдегід	0,01±0,005	0,013±0,005	0,01±0,005
Фенол	0,05±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01
Капролактам	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Діоктилфталат	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Анілін	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Цимат	< 0,025	< 0,025	< 0,025
Моноетиланілін	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Альтакс, каптакс	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Циклогексанон	>10,0	>10,0	>10,0
Тетрагідрофуран	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Окис етилену	< 0,1	< 0,1	< 0,1

**Результати хіміко-аналітичних досліджень комплексу для гемодіалізу,  
виробництва фірми Б.Браун (Німеччина)**

Хімічні речовини	Концентрації(М±т), мг/л		
	Умови приготування витяжок		
	статичний режим		динамічний режим
	40 °С	70°С	40°С
Формальдегід	0,2±0,01	0,03±0,01	0,01±0,05
Фенол	12,0±0,1	>12,0±0,1	3,0±0,1
Капролактам	0,06±0,005	< 0,05	< 0,05
Діоктилфталат	0,15±0,01	0,15±0,01	< 0,1
Анілін	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Цимат	< 0,025	< 0,025	< 0,025
Моноетиланілін	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Альтакс, каптакс	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Циклогексанон	>9,0	>9,0	>9,0
Тетрагідрофуран	< 5,0	< 5,0	< 5,0
Окис етилену	< 0,1	< 0,1	< 0,1

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиеническая оценка медицинских полимерных материалов и изделий различного назначения. М., — 1986
2. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. М., — 1982
3. Лаппо В.Г. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения./В.Г. Лаппо, С.Я. Ланина, В.И. Тимохина //Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, том XXX, С. 461 — 464
4. "Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения" (М. 1987)
5. "Регламент, устанавливающий порядок проведения санитарно-химических, токсикологических и биологических испытаний стерилизованных шприцев инъекционных однократного применения" (М., 1991)
6. Методические указания по санитарно-гигиенической оценке резиновых и латексных изделий медицинского назначения — Минздрав СССР; утв. 25.12.86. — М.: 1988. — 136с.
7. Методичні вказівки "Токсиколого-гігієнічні та доклінічні дослідження полімерних матеріалів і виробів на їх основі медичного призначення"
8. ISO 1135-4 Міжнародний стандарт. Обладнання переливання для медичного використання., 2004.

Надійшла до редакції 23.11.2011 р.