

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ШПРИЦІВ ІН'ЕКЦІЙНИХ

Т.Ф. Харченко, В.М. Левицька, С.С. Ісаєва, О.А. Харченко, А.М. Строй,
Н.В. Терещенко, Т.В. Юрченко, С.О. Хомак, Н.І. Бойко

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета. Визначення ризику застосування та оцінка безпечності шприців ін'єкційних одноразового використання для людини.

Матеріали і методи. Обґрунтування спектра факторів потенційного біологічного ризику застосування та вивчення показників безпеки шприців ін'єкційних з використанням хімічних, токсикологічних та статистичних методів досліджень.

Результати. На основі проведеної роботи обґрунтовано можливість застосування шприців ін'єкційних виробництва ВАР «Гемопласт» (Україна), «Medic-O-planet GmbH» (Німеччина), «Helm Medical GmbH» (Німеччина), «Anhui Easyway Medical Supplies» (Китай), «Medica Project LTD» (Велика Британія), «BD Fraga (Huesca) España» (Іспанія) та «B/Brown» (Німеччина).

Ключові слова: шприці ін'єкційні, методологія, директиви, законодавча база, стандарти.

Вступ. Серед виробів медичного призначення одне з провідних місць за обсягом застосування посідають вироби одноразового використання, які контактують із кровоносним руслом і служать провідником для входу до кровоносної системи (шприці ін'єкційні, набори для введення розчинів, набори для забору та переливання крові, внутрішньовенні катетери, тощо). Для їхнього виготовлення використовуються полімерні матеріали: поліетилен, поліпропілен, полівінілхлоридний пластикат, поліметилметакрилат, полістирол, поліефір, поліамід, фторопласт, латекс, медична гума та ін.

Дані літератури свідчать про встановлення багатьма дослідженнями, що при використанні виробів з полімерних матеріалів у медичній практиці, виникає можливість одночасного виділення з них цілого ряду хімічних сполук та їхньої комбінованої дії, що може спричинити негативний вплив на організм людини [1–7].

В Євросоюзі створено систему технічного регулювання, яка на даний час у світі розглядається, як найбільш ефективна модель для міжнародного співробітництва, оскільки створювалась для формування єдиного економічного простору.

У частині потенційного ризику застосування медичних виробів в Україні впроваджені технічні регламенти, які розроблені на основі директив:

- Директива 93/42/ЄЕС Ради Європи від 14 червня 1993 р. щодо медичних приладів [8].
- Директива 98/79/ЄС Європейського парламенту та Ради Євросоюзу від 27 жовтня 1998 р. щодо медичних виробів для діагностики in vitro [9].
- Директива 90/385/ЄЕС Ради Європи від 20 червня 1990 р. щодо зближення законодавчих актів держав-членів у галузі активних медичних приладів, які імплантуються [10].

Європейські директиви впроваджено в Україні в якості технічних регламентів. Технічний регламент, як нормативно-правовий акт, прийнятий органом державної влади, встановлює обов'язкові вимоги для усунення загрози в частині національної безпеки, захисту життя, здоров'я та майна людини, захисту тварин, рослин та довкілля та інших сфер. Технічні регламенти встановлюють єдині вимоги до медичних виробів та процедур з підтвердження відповідності цим вимогам, принципи маркування національним знаком відповідності в законодавчо регульованій сфері. Дотримання вимог технічних регламентів є обов'язковим.

Вимоги технічних регламентів забезпечуються за допомогою відповідних національних стандартів, які мають статус добровільного застосування, та інших нормативних документів, де встановлені конкретні норми та поло-

ження, дотримання яких гарантує виконання вимог відповідних технічних регламентів.

Мета роботи: Визначення ризику застосування та оцінка безпечності шприців ін'єкційних одноразового використання для людини.

Матеріали і методи дослідження. Шприці ін'єкційні, виробництва ВАР «Гемопласт» (Україна), «Medic-O-planet GmbH» (Німеччина), «Helm Medical GmbH» (Німеччина), «Anhui Easyway Medical Supplies» (Китай), «Medica Project LTD» (Великобританія), «BD Fraga (Huesca) España» (Іспанія), «B/Brown» (Німеччина).

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі питання:

- обґрунтування спектра факторів потенційного біологічного ризику застосування шприців ін'єкційних одноразового використання;
- вивчення показників безпеки шприців ін'єкційних одноразового використання.

Згідно з вимогами ДСТУ 4388-2005 «Класифікування залежно від потенційного ризику застосування. Загальні вимоги» [11] шприці ін'єкційні одноразового застосування стерильні відносяться до ІІа класу — медичні вироби зі середнім ступенем ризику (тривалість контакту — обмежений — до 24 годин). Відповідно до ДСТУ ISO 10993-1:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 1. Оцінювання та випробування» [12] медичні вироби ІІа класу небезпеки з середнім ступенем ризику досліджуються за наступними показниками небезпеки: визначення якісного та кількісного складу продуктів деградації та вилучування (ДСТУ EN ISO 10993-13:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 13. Якісний та кількісний аналіз продуктів деградації полімерних матеріалів медичних виробів» [13]), визначення залишків етиленоксиду («ДСТУ EN ISO 10993-7-:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 7. Залишки після стерилізації етиленоксиду» [14]), визначення гемолітичної дії (ДСТУ ISO 10993-4:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 4. Обирання випробувань на взаємодію з кров'ю» [15]), визначення цитотоксичності (ДСТУ ISO 10993-5:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 5. Випробування на цитотоксичність in vitro» [16]), випробування на системну токсичність (ДСТУ ISO 10993-11:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11.

Випробування на системну токсичність» [17]), випробування на подразнення та сенсibiliзацію (ДСТУ ISO 10993-10:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію» [18]) та визначення стерильності відповідно до Державної Фармакопеї України, ІІ видання (ДФУ 2.0) [20].

Результати та їх обговорення. Санітарно-хімічні дослідження вирішують такі питання, як вивчення процесів міграції компонентів та продуктів деструкції з матеріалів у модельні середовища, ідентифікацію складу мігруючих хімічних сполук, вивчення продуктів деструкції полімерів та обумовлюють обсяг подальших токсикологічних досліджень.

Ідентифікацію і кількісну оцінку продуктів деградації полімерів у модельне середовище зі шприців ін'єкційних проводили з використанням газорідинної хроматографії з використанням хроматографів «Цвет-164» та Shimadzu GC 2014, тонкошарової хроматографії, атомно-емісійної спектроскопії на JCPE-9820. Проби готували відповідно до вимог ДСТУ ГОСТ 24861-2009 «Шприці ін'єкційні одноразового використання. Загальні технічні умови» [19]. Результати хіміко-аналітичних досліджень наведені в табл. 1. Данні про концентрації шкідливих хімічних речовин, що мігрують зі шприців до модельного середовища, опрацьовані методом математичної статистики (ЕА-4/17 М:2008).

Результати хіміко-аналітичних досліджень свідчать про можливість міграції продуктів деградації полімерів та шкідливих хімічних елементів до модельного середовища, але їхні рівні не перевищують допустимих значень. Досліджені шприці ін'єкційні за результатами якісного та кількісного аналізу продуктів деградації відповідають вимогам ДСТУ ISO 10993-1:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 1. Оцінювання та випробування» [12] та ДСТУ EN ISO 10993-13:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 13. Якісний та кількісний аналіз продуктів деградації полімерних матеріалів медичних виробів» [13].

Визначали індекс токсичності (ІТ) водних екстрактів зі зразків експрес-методом «in vitro» на статевих клітинах великої рогатої худоби (сперма бика), які дуже чутливі до дії токсичних речовин і які еволюційно пристосовані до існування поза організмом.

**Результати хіміко-аналітичних досліджень витяжок зі шприців
ін'єкційних одноразового застосування**

Хімічна речовина	Фактичне значення, концентрація, мг/дм ³						
	Зразки						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Формальдегід	<0,01	0,015	0,01	<0,01	<0,01	0,013	0,03
Спирти С ₁ -С ₄	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Фенол	0,02	0,01	0,03	0,01	0,05	0,05	0,02
Діоктилфталат	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Анілін	0,08	0,06	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,04
Цимат	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Моноетиланілін	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Альтакс	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Оксид етилену	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Свинець	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Кадмій	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Цинк	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
Хром	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка: < – не визначено в межах чуттєвості методу.

Інтегральними показниками їхнього фізіологічного, біохімічного та морфологічного статусу є рухливість.

Результати визначення цитотоксичності, наведені в табл. 2, свідчать, що рівні індексу токсичності водних екстрактів зі шприців не перевищують граничного, який становить 70–120 %, водні екстракти зі шприців нетоксичні. За показником цитотоксичності дослідні зразки відповідають вимогам ДСТУ ISO 10993-5:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 5. Випробування на цитотоксичність «in vitro» [16].

Проведені дослідження по визначенню гемолітичної активності екстрактів зі шприців методом «in vitro», яким визначається гемоліз, індукований фізичним та хімічним контактом з еритроцитами. Гемоліз є важливим скринінг-тестом, у зв'язку з тим, що високий рівень гемоглобіну в плазмі, який є показником гемолізу, відображає реакцію лізису еритроцитів за контакту з матеріалами та виробами медичного призначення. Результати досліджень наведені в табл. 3.

Результати, наведені в табл. 3, свідчать, що водні екстракти зі шприців ін'єкційних вільні

Таблиця 2

Результати визначення цитотоксичності (ІТ) шприців ін'єкційних одноразового застосування

Індекс токсичності (М±м), %						
зразки						
№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
76,7	83,0	100,0	93,5	97,8	107,4	89,1

Таблиця 3

Результати визначення гемолітичної дії шприців ін'єкційних одноразового застосування

Гемолітична дія (M±m), %						
зразки						
№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0

від гемолітично діючих речовин. Відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-4:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 4. Обирання випробувань на взаємодію з кров'ю» [15] граничний рівень % гемолізу не повинен перевищувати 2 %.

Випробування на гостру системну токсичність шляхом однократної внутрішньочеревної ін'єкції проведені відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-11:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11. Випробування на системну токсичність» [17]. Оцінювали гостру системну токсичність водних екстрактів за одноразового внутрішньочеревого введення на лабораторних тваринах (мишах). Контрольним тваринам вводили розчинник. Екстракти готували відповідно до вимог ДСТУ ГОСТ 24861-2009 «Шприці ін'єкційні одноразового використання. Загальні технічні умови» [19]. Параметри токсичного ефекту оцінювали протягом 24 годин після ін'єкції. Водні екстракти випробних зразків №1–№7 не викликали змін в організмі піддослідних тварин, не зафіксовано достовірної зміни маси тіла, зовнішнього вигляду та поведінки тварин, змін рухомої активності, смертності та клінічних симптомів інтоксикації. При розтині тварин не виявлено макроскопічних пошкоджень внутрішніх органів і тканин, статистично достовірних відмінностей коефіцієнтів маси органів від аналогічних показників контрольних тварин. Токсична дія відсутня. Таким чином, водні екстракти випробних зразків №1–№7 не викликають гострої системної токсичності за однократного внутрішньочеревого введення піддослідним тваринам. За показниками гострої системної токсичності випробні зразки відповідають вимогам ДСТУ ISO 10993-11:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів.

Частина 11. Випробування на системну токсичність» [17].

Проведено дослідження з визначення стерильності шприців. Наявності аеробних та анаеробних бактерій, а також грибів у засівах з об'єктів досліджень не виявлено, вироби стерильні. Випробні зразки відповідають вимогам стерильності для медичних виробів відповідно до Державної Фармакопеї України, II видання (ДФУ 2,0) [20].

Беручи до уваги дані ідентифікації та кількісного аналізу продуктів деградації дослідних зразків, які свідчать про відсутність токсичних продуктів вилуговування, а також результати випробувань на цитотоксичність, гемолітичну дію та гостру системну токсичність, які підтверджують відсутність токсичної дії дослідних зразків, короточасне застосування виробів, потенційна подразнююча дія шприців не очікується. Випробування на подразнюючу дію відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993-10:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію» [18] не є необхідними для підтвердження безпечності виробів.

Висновки. Таким чином, на підставі аналізу продуктів вилуговування та деградації, результатів випробування на цитотоксичність, гемолітичну дію, гостру системну токсичність та стерильність, шприці ін'єкційні виробництва ВАТ «Гемопласт» (Україна), «Medic-O-planet GmbH» (Німеччина), «Helm Medical GmbH» (Німеччина), «Anhui Easyway Medical Supplies» (Китай), «Medica Project LTD» (Великобританія), «BD Fraga (Huesca) España» (Іспанія) та «B/Brown» (Німеччина), відповідають сучасним вимогам безпеки відповідно до ДСТУ ISO 10993-1:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 1. Оцінювання та випробування» [12].

ЛІТЕРАТУРА

1. Перова Н.М. Гигиеническая оценка медицинских полимерных материалов и изделий различного назначения / Н.М. Перова, А.А. Гойсинович. –М., 1986. –231 с.
2. Ланина С.Я. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор / С.Я. Ланина, Л.Я. Ивлев, З.Н. Вдовина. –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. — Т. XXX. — С. 461–464.
4. Сучасні вимоги до сертифікації медичних виробів // Матеріали конференції: «Безпека середовища життєдіяльності людини» / Л.Е. Патіота, Т.Ф. Харченко, В.М. Левицька, О.А. Харченко. – Київ, травень 2014 — січень 2015. –С. 24–29.
5. Анализ опасности для здоровья населения фталатных пластификаторов поливинилхлорида // Матеріали конференції: «Безпека середовища життєдіяльності людини» / Г.М. Балан, О.А. Бобылева, В.М. Левицька, О.А. Харченко. –Київ, травень 2014 — січень 2015. –С. 24–29.
6. Токсиколого-гігієнічна оцінка потенційного ризику призначених для контакту з кров'ю виробів одноразового застосування // Матеріали Четвертої Міжнародної конференції «Хімічна і радіаційна безпека: проблеми і вирішення». Праці та повідомлення / С.С. Ісаєва, О.А. Харченко, В.М. Левицька, А.М. Строй. –17–20 травня м. Київ, 2016 р. –С. 43.
7. Сучасні методичні підходи до гігієнічної регламентації виробів медичного призначення // Матеріали Четвертої Міжнародної конференції «Хімічна і радіаційна безпека: проблеми і вирішення. Праці та повідомлення / Т.Ф. Харченко, С.С. Ісаєва, О.А. Харченко [та ін.]. –17–20 травня. — м. Київ, 2016 р. –С. 44.
8. Директива 93/42/ЄЕС ради Європи від 14 червня 1993 р. щодо медичних приладів.
9. Директива 98/79/ЄС Європейського парламенту та ради Євросоюзу від 27 жовтня 1998 р. щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*.
10. Директива 90/385/ЄЕС ради Європи від 20 червня 1990 р. щодо зближення законодавчих актів Держав-членів в галузі активних медичних приладів, які імплантуються.
11. ДСТУ 4388-2005 «Вироби медичні. Класифікація залежно від потенційного ризику застосування. Загальні вимоги».
12. ДСТУ EN ISO 10993-1:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 1. Оцінювання та випробування». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
13. ДСТУ EN ISO 10993-13:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 13. Якісний та кількісний аналіз продуктів деградації полімерних матеріалів медичних виробів». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
14. ДСТУ EN ISO 10993-7-:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 7. Залишки після стерилізації етиленоксидом». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
15. ДСТУ ISO 10993-4:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 4. Обирання випробувань на взаємодію з кров'ю». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
16. ДСТУ ISO 10993-5:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 5. Випробування на цитотоксичність *in vitro*». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
17. ДСТУ ISO 10993-11:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11. Випробування на системну токсичність». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
18. ДСТУ ISO 10993-10:2004 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію». Київ, Держспоживстандарт України, 2006.
19. ДСТУ ГОСТ 24861-2009 «Шприці ін'єкційні одноразового використання. Загальні технічні умови».
20. Державна Фармакопея України, II видання.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ШПРИЦОВ ИНЪЕКЦИОННЫХ

Т.Ф. Харченко, В.Н. Левицкая, С.С. Исаева, О.А. Харченко, А.Н. Строй,
Н.В. Терещенко, Т.В. Юрченко, С.А. Хомак, Н.И. Бойко

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности
имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель. Определение риска применения и оценка безопасности шприцев инъекционных однократного применения для человека.

Материалы и методы. Обоснование спектра факторов потенциального биологического риска применения и изучение показателей безопасности шприцев инъекционных с использованием химических, токсикологических и статистических методов исследований.

Результаты. На основе проведенной работы обоснована возможность применения шприцев инъекционных производства ОАО «Гемопласт» (Украина), «Medic-O-planet GmbH» (Германия), «Helm Medical GmbH» (Германия), «Anhui Easyway Medical Supplies» (Китай), «Medica Project LTD» (Великобритания), «BD Fraga (Huesca) España» (Испания) и «B/Brown» (Германия).

Ключевые слова: шприцы инъекционные, методология, директивы, законодательная база, стандарты.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF INJECTION SYRINGES SAFETY

T. Kharchenko, V. Levytska, S. Isaieva, O. Kharchenko, A. Stroi, N. Tereshchenko,
T. Yurchenko, S. Khomak, N. Boiko

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology,
Food and Chemical Safety, Kyiv, Ukraine

SUMMARY. Aim. To determine the risk of usage of disposable injection syringes and assess their safety for human.

Materials and Methods. Determination of range factors of potential biological risk of injection syringes application and examination their safety with chemical, toxicological and statistical methods.

Results. According to the results of assessment of injection syringes manufactured «Hemoplast» (Ukraine), «Medic-O-planet GmbH» (Germany), «Helm Medical GmbH» (Germany), «Anhui Easyway Medical Supplies» (China), «Medica Project LTD» (UK), «BD Fraga (Huesca) España» (Spain) and «B/Brown» (Germany), the possibility of their use was proved.

Key Words: injection syringes, methodology, directives, legislative framework, standards.

Надійшла до редакції: 18.06.2018 р.