МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO/TS 21726— 2021

Изделия медицинские

СИСТЕМА ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий

[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]

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2021

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и общие правила проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 26 августа 2021 г. № 142-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2021 г. № 1469-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/TS 21726—2021 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 марта 2022 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TS 21726:2019 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Применение уровня предельно допустимого токсикологического воздействия для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий» [«Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents», IDT].

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5 (подраздел 3.6).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© ISO, 2019
© Оформление. ФГБУ «РСТ», 2021



В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 2
3 Термины и определения 2
4 Основные положения 2
4.1 Общие сведения 2
4.2 Применение порога токсической опасности для предотвращения канцерогенного и неканцерогенного действий компонентов медицинских изделий на организм человека 3
5 Применение порога токсической опасности для оценки биологического действия компонентов медицинских изделий 3
5.1 Общие положения 3
5.2 Выбор значения порога токсической опасности в зависимости от длительности воздействия компонентов медицинских изделий 3
5.3 Идентифицированные компоненты медицинских изделий из групп потенциально опасных или опасных соединений 4
5.4 Смеси химических веществ (многокомпонентные вещества) 5
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 6
Библиография 7

Введение

ISO (Международная организация по стандартизации) является федерацией национальных органов по стандартизации (органов-членов ISO). Работу по подготовке международных стандартов проводят через технические комитеты ISO. Каждая организация-член, заинтересованная в области деятельности, для которой создан технический комитет, имеет право быть представленной в данном комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в работе ISO. ISO тесно сотрудничает с Международной Электротехнической Комиссией (IEC) по вопросам стандартизации электротехнической продукции.

Процедуры, примененные при разработке настоящего стандарта, а также процедуры, предназначенные для его дальнейшей поддержки, приведены в Директиве ISO/IEC, часть 1. Следует учитывать наличие различных критериев утверждения для различных типов документов ISO. Настоящий стандарт составлен в соответствии с редакционными правилами Директив ISO/IEC, часть 2 (gost.e-ecolog.ru directives).

Следует учитывать, что некоторые элементы настоящего стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не несет ответственность за обозначение таких патентных прав. Сведения о патентных правах, обозначенных при разработке настоящего стандарта, будут указаны во введении и/или в перечне полученных патентных деклараций ISO (см. gost.e-ecolog.ru).

Любая торговая марка, упомянутая в настоящем стандарте, является информацией, приведенной для удобства пользования настоящим стандартом, и не является рекламой.

Для разъяснения добровольного характера применения стандартов, значений конкретных терминов ISO и выражений, связанных с оценкой соответствия, а также информации о приверженности ISO принципам ВТО по техническим барьерам в торговле (TBT), см. следующий URL: gost.e-ecolog.ru foreword.html.

Настоящий стандарт разработан техническим комитетом ISO/TC 194 «Биологическая и клиническая оценка медицинских изделий».

Поправка к ГОСТ ISO/TS 21726—2021 Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий

Дата введения — 2021—10—01

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

(ИУС № 3 2022 г.)

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

Изделия медицинские

СИСТЕМА ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий

Medical devices. Evaluation system of biological effects. Application of the threshold of toxicological concern for assessing biocompatibility of medical device constituents

Дата введения — 2022—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт представляет собой руководство по обоснованию, выбору и применению порога токсической опасности (ПТО) для оценки биосовместимости компонентов, присутствующих в медицинском изделии (МИ) или высвобождаемых из МИ. Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, допускается применять для:

- сравнения с допустимой максимальной концентрацией идентифицированного или неидентифицированного компонента в экстракте (см. ISO 10993-18);
- подтверждения токсикологической безопасности;
- сравнения максимальной дозы воздействия идентифицированного компонента при оценке биологического действия МИ (см. ISO 10993-17).

Примечание — Определение термина «компонент» приведено в 3.1.

Правила преобразования ПТО (мкг/день) в концентрацию (мкг/мл) установлены в ISO 10993-18.

Значения ПТО не применяют для оценки биосовместимости компонентов МИ с известными данными по токсичности, достаточными для определения значения толерантной дозы (ТД) (см. ISO 10993-17).

Значения ПТО установлены в настоящем стандарте с целью предотвращения клинического применения МИ, содержащих канцерогенные вещества в опасных количествах, в т. ч. системных токсичных агентов и репродуктивных токсических агентов (см. раздел 5).

Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, не следует применять в качестве биологических конечных точек в рамках оценки биологического действия МИ при проведении исследований в соответствии с ISO 10993-1, например на:

- цитотоксичность;
- раздражение;
- сенсибилизацию;
- гемосовместимость;
- пирогенность, опосредованную материалом;
- местные эффекты, происходящие в тканях в месте контакта МИ с организмом (например, наблюдаемые в исследованиях методами имплантации).

Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, не применяют к МИ, выделяющим газообразные потенциально опасные вещества, воздействующие на организм человека. Значения ПТО для оценки биосовместимости компонентов, присутствующих в подобных МИ или выделяемых ими, установлены в серии стандартов ISO 18562.

Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, не применяют для оценки безопасности группы потенциально опасных химических соединений веществ (см. 5.3).

Издание официальное

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 10993-1:2018, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в рамках процесса менеджмента риска)

ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substance (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений выщелачиваемых веществ)

ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

ISO и IEC ведут терминологические базы данных для использования в стандартизации по следующим адресам:

- Электропедия IEC доступна по ссылке: gost.e-ecolog.ru ;
- платформа онлайн-просмотра ISO доступна по ссылке: gost.e-ecolog.ru .

3.1 **компонент** (constituent): Химическое вещество или соединение, присутствующее в готовом МИ или материале, из которого оно изготовлено.

Примечания

1 Компоненты могут присутствовать в МИ преднамеренно (например, добавка, такая как антиоксидант) или непреднамеренно (например, примесь).

2 При применении ПТО для оценки биосовместимости экстрагируемого/выщелачиваемого вещества его рассматривают как компонент, который может оказывать воздействие на человека при использовании МИ.

3.2 **экстрагируемое вещество** (extractable): Химическое вещество, которое может мигрировать из МИ/материала в условиях лабораторной экстракции в экстрагирующую жидкость.

Примечание — При применении ПТО для оценки биосовместимости экстрагируемого вещества следует учитывать его количество, которое высвобождается в организм человека при контакте с МИ во время клинического применения, см. ISO 10993-17.

3.3 **идентифицированный компонент** (identified constituent): Компонент МИ с полностью описанной химической структурой.

3.4 **выщелачиваемое вещество** (leachable): Химическое вещество, которое может мигрировать из МИ и контактировать с организмом человека в условиях клинического применения.

Примечание — При применении ПТО для оценки биосовместимости выщелачиваемого вещества следует учитывать его количество, которое высвобождается в организм человека при контакте с МИ во время клинического применения, см. ISO 10993-17.

3.5 **порог токсической опасности;** ПТО (threshold of toxicological concern, TTC): Предел воздействия химических компонентов (веществ), ниже которого не существует значимого риска для здоровья человека [1].

4 Основные положения

4.1 Общие сведения

ПТО первоначально определен с целью проведения оценки токсикологического риска примесей, присутствующих в низких концентрациях, и о которых отсутствуют данные о токсичности [2]. ПТО определен для оценки токсикологического риска примесей, присутствующих в материалах, контактирующих с пищевыми продуктами, а затем адаптирован для оценки токсикологического риска примесей в фармацевтических продуктах [3]—[16], [20], [21]. В настоящем стандарте понятие «ПТО» применено в

качестве критерия для оценки биосовместимости компонентов, содержащихся или высвобождающихся в небольших количествах из МИ.

4.2 Применение порога токсической опасности для предотвращения канцерогенного и неканцерогенного действий компонентов медицинских изделий на организм человека

Отдельные значения ПТО установлены для оценки безопасности МИ с целью предотвращения канцерогенного и неканцерогенного действий компонентов МИ на организм человека. Значения ПТО для оценки биосовместимости компонентов МИ неканцерогенного действия разделены на категории по Крамеру — классы пороговых значений, идентифицированные компоненты МИ отнесены к определенному классу по Крамеру на основании их химической структуры [2], [16]. В некоторых схемах оценки биологического действия МИ используют значения ПТО для оценки биосовместимости компонентов МИ как канцерогенного, так и неканцерогенного действий. С целью удобного применения настоящего стандарта для оценки биосовместимости компонентов МИ в таблице 1 установлен только один набор значений ПТО для компонентов, которые могут мигрировать из МИ.

В настоящем стандарте значения ПТО установлены на основе допустимых норм суточных доз в соответствии с руководством ICH M7 (R1) (2017), применяемых для оценки безопасности отдельных мутагенных примесей в фармацевтических препаратах [9], [17]. Значение ПТО (1,5 мкг/сут), установленное Международной конференцией по гармонизации (ICH) для оценки безопасности мутагенных примесей при длительном воздействии, менее значения ПТО (90 мкг/день), установленного для оценки безопасности неканцерогенных веществ класса по Крамеру для предотвращения хронического воздействия неканцерогенных веществ на организм человека [2], [9].

Канцерогены вызывают онкологические заболевания через генотоксические или негенотоксические механизмы [19]. Значения ПТО, установленные в таблице 1, предназначены для оценки биосовместимости компонентов МИ с целью предотвращения канцерогенного и неканцерогенного действий компонентов МИ на организм человека посредством любого из указанных механизмов.

5 Применение порога токсической опасности для оценки биологического действия компонентов медицинских изделий

5.1 Общие положения

Значения ПТО, установленные ICH, применяют для оценки безопасности примесей мутагенных веществ с целью предотвращения применения МИ, оказывающих как потенциально канцерогенный, так и неканцерогенный эффекты, происходящие после воздействия его компонентов, высвобождаемых из МИ, на пациента. Значения ПТО, установленные в ICH M7, применяют для оценки безопасности материалов при пероральном или парентеральном путях введения, а также используемых для взрослых, детей и беременных женщин. Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, следует использовать для оценки биосовместимости МИ при клиническом применении [9].

Для оценки биосовместимости компонентов МИ выбирают соответствующее значение ПТО в зависимости от категории контакта МИ с организмом человека, см. 5.2.

Значения ПТО не применяют для оценки сильнодействующих токсичных веществ, т. е. компонентов из группы потенциально опасных и опасных соединений (см. 5.3). Руководство по применению ПТО для оценки биосовместимости смесей химических веществ приведено в 5.4.

5.2 Выбор значения порога токсической опасности в зависимости от длительности воздействия компонентов медицинских изделий

Значения ПТО, установленные в таблице 1, выбирают в зависимости от длительности физического контакта МИ с организмом человека. При оценке биосовместимости МИ кратковременного и длительного контактов рекомендуется использовать значение ПТО, равное 120 мкг/сут. Другие значения ПТО (т. е. 20 мкг/сут, 10 мкг/сут и 1,5 мкг/сут) применяют для оценки МИ, отнесенных к категории долговременного контакта. Если МИ отнесено к категории долговременного контакта, но при этом фактический контакт является неопределенным/вероятным/текущим, то следует выбирать значение ПТО, установленное для периода более 10 лет (1,5 мкг/сут). Выбор значения ПТО для оценки биосовместимости МИ в зависимости от продолжительности контакта должен быть обоснованным.

В таблице 1 приведены значения ПТО для оценки МИ двух категорий контакта (т. е. от 1 месяца до 12 месяцев и от 1 года до 10 лет), не установленные в ISO 10993-1:2018 (таблица А.1) и отличные

от тех, которые, как правило, используют для оценки биологического действия МИ. Значение ПТО для периода менее 10 лет (т. е. 10 мкг/сут или 20 мкг/сут) выбирают в зависимости от условий клинического применения МИ и с учетом длительности контакта МИ с организмом человека, ограничивая максимальную продолжительность контакта 12 месяцами или 10 годами.

Примечания

1 Максимальная продолжительность контакта МИ с организмом человека означает, что абсолютное или расчетное суммарное количество суток контакта ограничено соответствующими факторами (например, инструкциями по применению).

2 Для оценки биосовместимости МИ, контактирующего с организмом человека один раз в неделю в течение жизни (т. е. 9,9 лет = 1 контактные сутки/неделя × 52 недели/года × 70 лет — 365 сут/год), выбирают предельное значение ПТО, соответствующее 10 мкг/сут.

Если экспериментальные или полученные с помощью моделирования прогностические данные свидетельствуют о том, что канцерогенный эффект идентифицированного компонента МИ маловероятен (например, получены отрицательные данные по мутагенности или отрицательные результаты по меньшей мере в двух теоретических моделях, использующих различные подходы — системный и статистический), то рекомендуется (см. [2], [16], [23], [24]) отнести этот компонент к соответствующему классу по Крамеру и использовать соответствующее значение ПТО. Правила отнесения идентифицированного компонента МИ к конкретному классу по Крамеру, а также применение данного подхода для оценки системной токсичности, вызванной компонентом, и токсикологического риска для репродуктивной системы/развития потомства приведены в [2] и [16].

Таблица 1 — Значения ПТО [согласно ICH M7(R1), 2017] в зависимости от категории контакта МИ с организмом человека в соответствии с требованиями ISO 10993-1.

Категория контакта с МИ	Кратковременный (менее 24 ч)	Длительный (24 ч — 30 сут)	Долговременный[a] (более 30 суток)		
Продолжительность контакта	До 1 месяца включ.		От 1 до 12 месяцев	От 1 года до 10 лет	От 10 лет до пожизненной
Суточная доза, мкг/сут, любого одного компонента	120		20	10	1,5[b]

[a] В категорию долговременного контакта включают МИ, классифицируемые как долговременно контактирующие (см. ISO 10993-1).

[b] Значение 1,5 мкг/сут основано на 10^{-5} вероятности онкологического риска и 60 кг веса тела (взрослого человека) [6], [17].

5.3 Идентифицированные компоненты медицинских изделий из групп потенциально опасных или опасных соединений

5.3.1 Общие положения

Значения ПТО не применяют для оценки биосовместимости веществ, относящихся к классам, которые исключены из группы соединений, использованных для первоначального получения значений ПТО [2], [6]. Если компонент МИ идентифицирован как потенциально опасный или опасный путем сбора данных или аналитически в экстракте из МИ, то оценку биосовместимости проводят на основе данных о токсичности, специфичных для опасных соединений. Потенциально опасные и опасные соединения представляют собой сильнодействующие токсические вещества, для которых установлены конкретные значения ТД. Значения ТПО для потенциально опасных и опасных соединений должны быть существенно ниже значений ТПО, установленных для других соединений. Примеры химических соединений, содержащих опасные вещества:

- афлатоксиноподобные соединения;
- *N*-нитрозосоединения;
- азосоединения;
- полигалогенированные -дибензодиоксины, -дибензофураны и -бифенилы;
- соединения с напряженными гетероядерными циклами;
- тяжелые металлы (например, элементарные, ионные или их соединения);
- альфа-нитрофуриловые соединения;

- гидразины/триазены/азиды/азоксисоединения;
- полициклические амины;
- стероиды;
- фосфорорганические соединения.

Значения ПТО не применяют для оценки биосовместимости высокомолекулярных полимерных компонентов, частиц (включая наночастицы), керамики, белков и радиоактивных компонентов, так как указанные виды материалов не включены в исходные данные, использованные для установления значений ПТО.

Компоненты, включая потенциально опасные и опасные химические вещества (см. 5.3.2), идентифицируют путем сбора данных о производственных материалах, материалах изготовления, технологических процессах/этапах или химическом составе компонента (включая возможные примеси) МИ, компонента или материала.

5.3.2 Идентифицированные компоненты медицинских изделий из группы опасных соединений

Если полученная информация свидетельствует о том, что производственный материал или материалы изготовления МИ содержат компонент из опасных соединений, то последующую оценку биологического действия компонента МИ проводят в соответствии с ISO 10993-1, ISO 10993-17 и ISO 10993-18.

Примером опасных компонентов, заявленных в составе материала изготовления МИ, могут быть:

- *N*-нитрозамины — являются продуктами реакции между специфическими органическими молекулами-прекурсорами, вторичными аминами и нитрозирующим агентом. При производстве резины, как правило, образуются вторичные амины из определенных ускорителей вулканизации, таких как тиурамы и дитиокарбаматы [22].

5.4 Смеси химических веществ (многокомпонентные вещества)

При изготовлении, обработке и стерилизации МИ используют сложные компоненты, также МИ и материалы, применяемые для изготовления МИ, могут содержать и выделять сложные химические соединения веществ. Значения ПТО, установленные в настоящем стандарте, 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, экстрагируемой из МИ. При оценке биосовместимости МИ не требуется дополнительно учитывать совокупное воздействие на организм человека нескольких компонентов, присутствующих в смеси, так как при низких уровнях воздействия каждого компонента, соответствующих установленным значениям ПТО, общее токсическое воздействие смеси маловероятно [18].

Примечание — Руководство по оценке биологического действия смесей выщелачиваемых веществ приведено в ISO 10993-17.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:2018	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска»
ISO 10993-17	IDT	ГОСТ ISO 10993-17—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ»
ISO 10993-18	IDT	ГОСТ ISO 10993-18—2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов»
Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] Renwick A.G. 2004. Toxicology databases and the concept of thresholds of toxicological concern as used by the JECFA for the safety evaluation of flavoring agents. Toxicology Letters 149(1-3):223—224

[2] Kroes R., Renwick A., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., Van Schothorst F., and Vos J.G. 2004 Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology 42(1):65—83

[3] Munro I.C. 1990. Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop. Regul Toxicol Pharmacol. 12(1):2—12

[4] U.S. FDA. 1995 Food additives: Threshold of regulation for extractables used in food-contact articles (Final rule - 21 CFR Parts 5, 25, 170, 171, and 174, Docket Nos. 77P-0122 and 92N-0181). Fed Regist (US) 60(136):36582—36596

[5] Munro I.C., Ford R.A., Kennepohl E., and Sprenger J.G. 1996. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem Toxicol 34(9):829—867

[6] Cheeseman M., Machuga E., and Bailey A.A. 1999. A tiered approach to threshold of regulation. Food and Chemical Toxicology 37(4):387—412

[7] Kroes R., Kleiner J., Renwick A. 2005. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. Toxicol Sci 86(2):226—230

[8] Dewhurst I. and Renwick A.G. 2013 Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) — Challenges and approaches. Regulatory Toxicology and Pharmacology 65(1):168—177

[9] ICH. 2017 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Geneva, Switzerland: Available at gost.e-ecolog.ru

[10] SCCS. SCHER, SCENIHR. 2012. Joint Opinion on the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products. Report No. SCCP/1171/08. Available at gost.e-ecolog.ru

[11] EFSA-WHO. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. European Food Safety Authority and World Health Organization. EFSA Supporting publication 2016:EN-1006. Available at gost.e-ecolog.ru

[12] Rulis A.M. 2018. Chapter 2. De minimis and the threshold of regulation. In Food Protection and Technology (Editor Charles W. Felix). CRC Revivals. CRC Press. New York, NY

[13] Munro I.C., Renwick A.G., Danielewska-Nikiel. 2008. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. Toxicology letters 180(2):151—156

[14] EMEA. 2006. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA); London, UK. Available at gost.e-ecolog.ru

[15] U.S. FDA. 2007. Part 170—Food additives. Section §170.39— Threshold of regulation for extractables used in food-contact articles. In: U.S. Code of Federal Regulations Title 21: Food and Drugs. Food and Drug Administration (FDA). U.S. Government Printing Office (GPO); Washington DC, pp. 18—20. Available at gost.e-ecolog.ru

[16] Cramer G.M, Ford R.A., and Hall R.L. 1978. Estimation of toxic hazard — A decision tree approach. Food Cosmet Toxicol. 16(3):255—276

[17] Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep A., Ellison D., Fagerland J. 2006. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 44(3):198—211

[18] Alan Boobis, Robert Budinsky, Shanna Collie, Kevin Crofton, Michelle Embry, Susan Felter, Richard Hertzberg, David Kopp, Gary Mihlan, Moiz Mumtaz, Paul Price, Keith Solomon, Linda Teuschler, Raymond Yang, and Rosemary Zaleski, (2011). Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. Critical Reviews in Toxicology, 2011, 1—14

[19] Ashby J. and Tennant R.W. 1991. Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S. NTP. Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology. 257(3): 229—306

[20] KROES R., GALLI C., MUNRO I. Schilter, Tran L.-A., Walker R., and Würtzen G. (2000). Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. Food and Chemical Toxicology, 38(2):255—312

[21] Munro I., Kennepohl E., and Kroes R. (1999). A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. Food and Chemical Toxicology, 37(2):207—232

[22] Joseph A.M., George B., Madhusoodanan K.N., and Alex R. (2015). Current status of sulphur vulcanization and devulcanization chemistry: Process of vulcanization. Rubber Science. 28(1):82—121

[23] Roberts D.W., Aptula A., Schultz T.W., Shen J., Api A.M., Bhatia S., and Kromidas L. (2015). A practical guidance for Cramer class determination. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 73(3):971—984

[24] Bhatia S., Schultz T., Roberts D., Shen J., Kromidas L., and Marie Api A. (2015). Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 71(1):52—62

[25] ISO 18562 (all parts) Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications (Оценка биологической совместимости путей для дыхательных газов в здравоохранении)

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, система оценки биологического действия, порог токсической опасности, оценка биосовместимости компонентов медицинских изделий, идентифицированный компонент, экстрагируемое вещество

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *О.В. Лазарева*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 13.11.2021. Подписано в печать 08.12.2021. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,24.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «РСТ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

Поправка к ГОСТ ISO/TS 21726—2021 Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий

Дата введения — 2021—10—01

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

(ИУС № 3 2022 г.)

gost.e-ecolog.ru