

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

TCVN 7391-18:2023

ISO 10993-18:2020

WITH AMENDMENT 1:2022

Xuất bản lần 2

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –
PHẦN 18: ĐẶC TRƯNG HOÁ HỌC CỦA VẬT LIỆU
TRANG THIẾT BỊ Y TẾ TRONG PHẠM VI
MỘT QUÁ TRÌNH QUẢN LÝ RỦI RO**

*Biological evaluation of medical devices –
Part 18: Chemical characterization of medical device materials
within a risk management process*

HÀ NỘI - 2023

Mục lục

	Trang
Lời nói đầu	4
Lời giới thiệu.....	6
1 Phạm vi áp dụng.....	7
2 Tài liệu viện dẫn	8
3 Thuật ngữ và định nghĩa.....	8
4 Ký hiệu và thuật ngữ viết tắt	15
5 Quy trình đặc trưng	16
5.1 Yêu cầu chung	16
5.2 Thiết lập cấu hình trang thiết bị y tế và thành phần vật liệu	21
5.3 Đánh giá sự tương đương vật liệu/hóa học với vật liệu hoặc trang thiết bị y tế đã được thiết lập lâm sàng	23
5.4 Đánh giá sự thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định dựa trên tổng mức phơi nhiễm với các thành phần hóa học của trang thiết bị y tế.....	23
5.5 Thiết lập ngưỡng đánh giá phân tích	24
5.6 Ước tính lượng hóa chất thôi ra; thực hiện nghiên cứu chiết.....	25
5.7 Đánh giá sự thôi ra hóa chất ước tính (hồ sơ chất chiết).....	28
5.8 Xác định sự thôi ra hóa chất thực tế; thực hiện nghiên cứu ngâm chiết.....	28
5.9 Đánh giá sự thôi ra hóa chất thực tế (hồ sơ chất ngâm chiết)	30
5.10 Thoát khỏi quá trình đặc trưng hóa học	30
6 Các thông số và phương pháp đặc trưng hóa học	30
6.1 Yêu cầu chung	30
6.2 Thành phần vật liệu.....	31
6.3 Chất chiết và chất ngâm chiết	33
6.4 Thành phần cấu trúc hoặc cấu hình.....	35
6.5 Phương pháp phân tích.....	37
7 Báo cáo dữ liệu đặc trưng hóa học	38
Phụ lục A (tham khảo) Nguyên tắc chung về đặc trưng hóa học	39
Phụ lục B (tham khảo) Nguồn thông tin về đặc trưng hóa học	44
Phụ lục C (tham khảo) Nguyên tắc thiết lập tương đương sinh học.....	49
Phụ lục D (tham khảo) Nguyên tắc chiết mẫu	53
Phụ lục E (tham khảo) Tính toán và áp dụng ngưỡng đánh giá phân tích (AET).....	70
Phụ lục F (tham khảo) Đánh giá chất lượng các phương pháp phân tích được sử dụng cho các chất chiết/ngâm chiết	81
Phụ lục G (tham khảo) Báo cáo chi tiết đối với các phương pháp phân tích và dữ liệu hóa học ..	85
Thư mục tài liệu tham khảo.....	89

Lời nói đầu

TCVN 7391-18:2023 thay thế TCVN 7391-18:2007.

TCVN 7391-18:2023 hoàn toàn tương đương với ISO 10993-18:2020 và Sửa đổi 1:2022.

TCVN 7391-18:2023 do Ban kỹ thuật tiêu chuẩn quốc gia TCVN/TC194 *Đánh giá sinh học và lâm sàng trang thiết bị y tế* biên soạn, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng đề nghị, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

Bộ TCVN 7391 (ISO 10993), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018), *Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm trong phạm vi một quá trình quản lý rủi ro*
- TCVN 7391-2:2020 (ISO 10993-2:2006), *Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật*
- TCVN 7391-3:2020 (ISO 10993-3:2014), *Phần 3: Phép thử độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản*
- TCVN 7391-4:2020 (ISO 10993-4:2017), *Phần 4: Lựa chọn phép thử tương tác với máu*
- TCVN 7391-5:2020 (ISO 10993-5:2009), *Phần 5: Phép thử độc tính tế bào in vitro*
- TCVN 7391-6:2020 (ISO 10993-6:2016), *Phần 6: Phép thử hiệu ứng tại chỗ sau cấy ghép*
- TCVN 7391-7:2004 (ISO 10993-7:1995), *Phần 7: Dư lượng sau tiệt trùng bằng etylen oxit*
- TCVN 7391-9:2023 (ISO 10993-9:2019), *Phần 9: Khung nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy tiềm ẩn*
- TCVN 7391-10:2002 (ISO 10993-10:2007), *Phần 10: Phép thử kích thích và quá mẫn muộn*
- TCVN 7391-11:2020 (ISO 10993-11:2017), *Phần 11: Phép thử độc tính toàn thân*
- TCVN 7391-12:2023 (ISO 10993-12:2021), *Phần 12: Chuẩn bị mẫu và mẫu chuẩn*
- TCVN 7391-13:2023 (ISO 10993-13:2010), *Phần 13: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ trang thiết bị y tế polyme*
- TCVN 7391-14:2007 (ISO 10993-14:2001), *Phần 14: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ gốm sứ*
- TCVN 7391-15:2023 (ISO 10993-15:2019), *Phần 15: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ kim loại và hợp kim*
- TCVN 7391-16:2020 (ISO 10993-16:2017), *Phần 16: Thiết kế nghiên cứu độc lực cho sản phẩm phân hủy và ngâm chiết*

- TCVN 7391-17:2007 (ISO 10993-17:2002), *Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép của chất ngấm chiết*
- TCVN 7391-18:2023 (ISO 10993-18:2020), *Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu trang thiết bị y tế trong phạm vi một quá trình quản lý rủi ro*
- TCVN 7391-19:2023 (ISO/TS 10993-19:2020), *Phần 19: Đặc trưng hóa-lý, hình thái cấu trúc và hình thái bề mặt của vật liệu*

Bộ ISO 10993 còn các tiêu chuẩn sau:

- ISO/TS 10993-20:2006, *Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*
- ISO/TR 10993-22:2017, *Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials*
- ISO/TR 10993-23:2021, *Biological evaluation of medical devices – Part 23: Tests for irritation*
- ISO/TR 10993-33:2015, *Biological evaluation of medical devices – Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity – Supplement to ISO 10993-3*

Lời giới thiệu

TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) đóng vai trò như một khung để lập kế hoạch đánh giá sinh học, vì kiến thức khoa học nâng cao hiểu biết của con người về các cơ chế cơ bản của phản ứng mô, giảm thiểu số lượng và sự phơi nhiễm của động vật thử nghiệm. Ưu tiên đánh giá các đặc trưng hóa/lý và thử nghiệm với các mô hình *in vitro* trong các tình huống thuộc phạm vi quá trình đánh giá rủi ro. Các phương pháp này được sử dụng khi kết quả mang lại thông tin có liên quan như nhau với thông tin thu được từ các mô hình *in vivo*.

Quy trình đặc trưng và sơ đồ liên quan dựa trên các nguyên tắc trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1); cụ thể là quá trình đánh giá sinh học và đánh giá rủi ro là hiệu quả và hiệu quả nhất nếu dựa trên lượng thông tin hóa học cần thiết và tối thiểu chấp nhận được để thiết lập một trang thiết bị y tế có rủi ro đối với sức khỏe có thể chấp nhận được.

Điều 4.2 trong TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) quy định việc lựa chọn vật liệu được sử dụng trong sản xuất trang thiết bị y tế, đầu tiên phải xem xét tính phù hợp liên quan đến các đặc tính và tính chất của vật liệu, có thể bao gồm hóa học, độc học, vật lý, các tính chất điện, hình thái và cơ học. Hơn nữa, Điều 6.1 trong TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) quy định việc thu thập thông tin vật lý và hóa học trên trang thiết bị y tế hoặc thành phần là bước đầu tiên quan trọng trong quá trình đánh giá sinh học và quá trình liên quan đến đặc trưng vật liệu.

Cuối cùng, TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) và TCVN 8023 (ISO 14971) chỉ ra phân tích rủi ro sinh học phụ thuộc vào những điều đã biết về công thức vật liệu, dữ liệu về độc tính và an toàn phi lâm sàng và lâm sàng hiện có, cũng như bản chất và thời gian cơ thể tiếp xúc với trang thiết bị y tế.

Các yêu cầu quy định trong tiêu chuẩn này sẽ có giá trị trong việc đánh giá phản ứng sinh học đối với các vật liệu như thể hiện trong thành phẩm, nhằm cung cấp thông tin sau đây:

- Nhận dạng và định lượng vật liệu cấu tạo trang thiết bị y tế (cấu hình thiết bị), khi thích hợp.
- Nhận dạng và định lượng các thành phần hóa học trong từng loại vật liệu cấu tạo (thành phần vật liệu), khi thích hợp.
- Nhận dạng và định lượng các hóa chất được sử dụng trong quá trình sản xuất trang thiết bị y tế, bao gồm cả chất hỗ trợ và dư lượng chế biến, khi thích hợp.
- Khả năng trang thiết bị y tế và/hoặc vật liệu cấu tạo trang thiết bị y tế thải ra các hóa chất mà một người có khả năng bị ảnh hưởng có thể phơi nhiễm trong điều kiện sử dụng lâm sàng.

Thành phần vật liệu cấu tạo chủ yếu do nhà cung cấp các vật liệu này quyết định. Thành phần có thể thay đổi trong quá trình sản xuất trang thiết bị y tế. Các đặc tính khác của trang thiết bị y tế chủ yếu do các nhà cung cấp linh kiện hoặc nhà sản xuất thiết bị thiết lập để giải quyết các yêu cầu về tính năng và chất lượng mà trang thiết bị y tế thành phẩm phải đáp ứng cũng như quá trình sản xuất, bảo quản và phân phối mà trang thiết bị y tế đó phải trải qua.

Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu trang thiết bị y tế trong phạm vi một quá trình quản lý rủi ro

*Biological evaluation of medical devices –
Part 18: Chemical characterization of medical device materials
within a risk management process*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định một khung để nhận dạng, và nếu cần, định lượng các thành phần của trang thiết bị y tế, cho phép nhận dạng các nguy cơ sinh học, ước tính và kiểm soát các rủi ro sinh học từ các thành phần vật liệu, sử dụng cách tiếp cận chung từng bước để đặc trưng hóa học có thể bao gồm một hoặc nhiều nội dung sau:

- việc nhận dạng các vật liệu cấu tạo trang thiết bị y tế (cấu hình trang thiết bị y tế);
- đặc trưng của các vật liệu cấu tạo thông qua việc nhận dạng và định lượng các thành phần hóa học của chúng (thành phần vật liệu);
- đặc trưng của trang thiết bị y tế đối với các hóa chất được đưa vào trong quá trình sản xuất (ví dụ: chất loại bỏ nấm mốc, chất gây ô nhiễm trong quá trình, dư lượng tiệt khuẩn);
- ước tính (sử dụng các điều kiện chiết trong phòng thí nghiệm) về khả năng thôi ra các hóa chất trong điều kiện sử dụng lâm sàng của trang thiết bị y tế hoặc vật liệu cấu tạo của nó (chất chiết);
- phép đo các hóa chất thôi ra từ một trang thiết bị y tế trong điều kiện sử dụng lâm sàng của nó (chất ngâm chiết).

Tiêu chuẩn này cũng có thể được sử dụng để đặc trưng hóa học (ví dụ: nhận dạng và/hoặc định lượng) các sản phẩm phân hủy. Thông tin về các khía cạnh khác của đánh giá sự phân hủy được đề cập trong TCVN 7391-9 (ISO 10993-9), TCVN 7391-13 (ISO 10993-13), TCVN 7391-14 (ISO 10993-14) và TCVN 7391-15 (ISO 10993-15).

Bộ TCVN 7391 (ISO 10993) có thể áp dụng khi vật liệu hoặc trang thiết bị y tế có sự tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) để phân loại theo bản chất của sự tiếp xúc với cơ thể).

TCVN 7391-18:2023

Tiêu chuẩn này dành cho các nhà cung cấp vật liệu và nhà sản xuất trang thiết bị y tế, để hỗ trợ đánh giá sinh học.

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau đây là cần thiết để áp dụng tiêu chuẩn này. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm công bố thì áp dụng bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các sửa đổi, bổ sung (nếu có).

TCVN 7391-1 (ISO 10993-1), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm trong phạm vi một quá trình quản lý rủi ro*

TCVN 7391-17:2007 (ISO 10993-17:2002), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép của chất ngấm chiết*

TCVN 8023 (ISO 14971), *Trang thiết bị y tế – Áp dụng quản lý rủi ro đối với trang thiết bị y tế*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Trong tiêu chuẩn này, áp dụng các thuật ngữ, định nghĩa sau:

3.1

Chiết tăng tốc (accelerated extraction)

Chiết có thời gian ngắn hơn thời gian sử dụng lâm sàng nhưng điều kiện của nó không dẫn đến thay đổi hóa học đối với các chất được chiết.

CHÚ THÍCH 1: Xem thêm Phụ lục D.

3.2

Ngưỡng đánh giá phân tích (analytical evaluation threshold)

AET

Ngưỡng mà dưới ngưỡng này nhà phân tích không cần nhận dạng hoặc định lượng chất lỏng hoặc chất chiết hoặc báo cáo chúng để đánh giá độc tính tiềm ẩn.

CHÚ THÍCH 1: Xem Phụ lục E.

3.3

Phân tích nhanh (analytically expedient)

Tình huống mà môi trường chiết có thể được đánh giá trực tiếp bằng các phương pháp phân tích có sẵn nói chung với độ nhạy cảm và độ chọn lọc cần thiết để đạt được ngưỡng báo cáo được chỉ định như AET.

3.4**Phương pháp sàng lọc phân tích (analytical screening method)**

Phương pháp có mục đích là phát hiện, nhận dạng và ước tính bán định lượng nồng độ của tất cả các chất phân tích có liên quan trong mẫu thử trên ngưỡng báo cáo đã thiết lập (chẳng hạn như AET).

3.5**Phương pháp mục tiêu phân tích (analytical targeting method)**

Phương pháp có mục đích định lượng, với độ chính xác và độ chụm cao thích hợp, các chất phân tích được quy định trong một mẫu thử quy định trên một dải nồng độ quy định.

3.6**Đặc trưng hóa học (chemical characterization)**

Quá trình thu thập thông tin hóa học, được thực hiện bằng cách thu thập thông tin hoặc bằng cách tạo thông tin, ví dụ: bằng cách xem xét tài liệu hoặc thử nghiệm hóa học.

3.7**Thông tin hóa học (chemical information)**

Định tính và định lượng, nếu có, kiến thức liên quan đến cấu hình, thành phần và sản xuất của trang thiết bị y tế và/hoặc vật liệu cấu tạo trang thiết bị y tế, từ đó thiết lập nhận dạng và số lượng thành phần có trong vật liệu và thiết bị.

CHÚ THÍCH 1: Xem thêm 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3 và Phụ lục B.

CHÚ THÍCH 2: Thông tin hóa học có thể được sử dụng để thiết lập trường hợp giả định xấu nhất thời ra hóa chất từ trang thiết bị y tế, được dự đoán trong trường hợp tất cả các hóa chất có trong thiết bị được thời ra từ thiết bị trong điều kiện sử dụng lâm sàng.

3.8**Thiết lập lâm sàng (clinically established)**

Trang thiết bị y tế, thành phần hoặc vật liệu cấu tạo đã được sử dụng rộng rãi cho các mục đích lâm sàng đã được quy định và thiết lập mà tính tương thích sinh học đã được thiết lập.

3.9**Thành phần/linh kiện (component)**

Chi tiết tạo thành một phần của trang thiết bị y tế, nhưng bản thân nó không phải là trang thiết bị y tế.

3.10**Thành phần/cấu thành (constituent)**

Hóa chất có trong trang thiết bị y tế thành phẩm hoặc vật liệu cấu tạo của trang thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH 1: Các thành phần có thể tồn tại một cách có chủ ý (ví dụ: chất phụ gia như chất chống oxy hóa) hoặc không chủ ý (ví dụ: tạp chất hoặc chất phân hủy).

3.11

Nhà sàng chế (convertor)

Người hoặc công ty sàng chế hoặc chế tạo ra một vật liệu thô cơ bản thành một bán thành phẩm (ví dụ: chiều dài của tay đòn, ống hoặc các linh kiện bằng chất dẻo).

3.12

Phân hủy (digestion)

Quá trình hòa tan hoàn toàn một trang thiết bị y tế, một hoặc nhiều thành phần của trang thiết bị y tế hoặc một hoặc nhiều vật liệu cấu tạo của trang thiết bị y tế bằng cách chia nhỏ trang thiết bị y tế thành các đơn vị cấu trúc cơ bản, bao gồm các thành phần nguyên tố hoặc đơn vị đơn lượng của trang thiết bị y tế.

3.13

Hòa tan (dissolution)

Quá trình hòa tan hoàn toàn một trang thiết bị y tế, một hoặc nhiều thành phần của trang thiết bị y tế hoặc một hoặc nhiều vật liệu cấu tạo của trang thiết bị y tế, thông thường các cấu trúc phân tử của các thành phần đó được bảo tồn.

3.14

Chiết quá mức (exaggerated extraction)

Quá trình chiết tạo ra một lượng các thành phần hóa học được thôi ra so với lượng được tạo ra trong các điều kiện sử dụng lâm sàng.

CHÚ THÍCH 1: Điều quan trọng là phải đảm bảo việc chiết quá mức không dẫn đến sự thay đổi hóa học của vật liệu hoặc các chất được chiết.

3.15

Chiết kỹ (exhaustive extraction)

Tiến hành chiết nhiều bước cho đến khi lượng vật liệu được chiết trong bước chiết tiếp theo nhỏ hơn 10 % bằng phân tích trọng lượng (hoặc đạt được bằng các phương pháp khác) của lượng vật liệu được xác định trong bước chiết ban đầu.

3.16

Chất chiết (extractable)

Chất thôi ra từ trang thiết bị y tế hoặc vật liệu cấu tạo khi trang thiết bị y tế hoặc vật liệu được chiết bằng cách sử dụng các điều kiện và môi trường chiết trong phòng thí nghiệm.

3.17**Công suất chiết (extraction power)**

Khả năng của một môi trường chiết để chiết (hoặc ngâm chiết) các chất từ trang thiết bị y tế, thành phần hoặc vật liệu cấu tạo.

CHÚ THÍCH 1: Công suất chiết của môi trường chiết bị ảnh hưởng bởi các đặc tính hóa lý, bao gồm nhưng không giới hạn ở độ phân cực, pH và hằng số điện môi của môi trường chiết.

3.18**Môi trường chiết (extraction vehicle)**

Môi trường (dung dịch hoặc dung môi) được sử dụng để chiết (hoặc ngâm chiết) vật phẩm thử nghiệm nhằm mục đích thiết lập hồ sơ về chất chiết hoặc chất ngâm chiết của vật phẩm thử nghiệm.

CHÚ THÍCH 1: Ưu tiên các môi trường chiết phải có tính phân tích nhanh.

CHÚ THÍCH 2: Đối với một số trang thiết bị y tế (ví dụ: hệ thống truyền dịch) được dán nhãn để sử dụng với thuốc, môi trường chiết thích hợp nhất có thể là sản phẩm thuốc hoặc tá dược sản phẩm thuốc.

3.19**Nhận dạng (identification)**

Quá trình gán cấu trúc phân tử và tên hóa học cho hợp chất hữu cơ hoặc gán các nguyên tố cấu thành hoặc cấu trúc phân tử khi thích hợp và tên hóa học cho hợp chất vô cơ.

3.20**Thu thập thông tin (information gathering)**

Quá trình thu thập thông tin hóa học hiện có, bao gồm cả các kết quả thử nghiệm có sẵn, liên quan đến đặc trưng hóa học.

3.21**Tạo thông tin (information generation)**

Quá trình tạo ra thông tin hóa học thông qua thử nghiệm trong phòng thí nghiệm.

3.22**Chất ngâm chiết (leachable)**

Chất được thôi ra từ một trang thiết bị y tế hoặc vật liệu trong quá trình sử dụng lâm sàng.

CHÚ THÍCH 1: Đối với nhiều trang thiết bị y tế, nghiên cứu về chất ngâm chiết là không thực tế do những thách thức trong việc tái tạo các điều kiện lâm sàng thực tế, vì vậy các nghiên cứu chiết sử dụng mô phỏng thường được thực hiện để thay thế. Xem định nghĩa đối với chiết sử dụng mô phỏng.

TCVN 7391-18:2023

3.23

Nhà sản xuất (manufacturer)

Người hoặc đại diện hợp pháp có trách nhiệm sản xuất hoặc tân trang hoàn chỉnh trang thiết bị y tế hoặc là người đặt thiết kế, sản xuất hoặc tân trang hoàn chỉnh và lưu hành trang thiết bị y tế đó với tên hoặc tên thương mại của mình.

3.24

Thành phần vật liệu (material composition)

Danh sách các thành phần có trong vật liệu (định tính) và số lượng của từng chất trong vật liệu (định lượng).

CHÚ THÍCH 1: Thành phần của vật liệu thiết lập tính hướng giả định trong đó tổng lượng của tất cả các chất có trong trang thiết bị y tế được thôi ra trong quá trình sử dụng lâm sàng. Những lượng này có thể được lấy trực tiếp từ thành phần đã biết; bằng thực nghiệm, chúng có thể được rút ra từ quá trình phân hủy, hòa tan và trong nhiều trường hợp là các nghiên cứu chiết kỹ.

3.25

Vật liệu cấu tạo (material of construction)

Vật liệu thô riêng lẻ được sử dụng để sản xuất một linh kiện.

VÍ DỤ: Nhựa polyme.

3.26

Cấu hình trang thiết bị y tế (medical device configuration)

Danh sách các thành phần của trang thiết bị y tế (định tính), bao gồm danh sách các vật liệu cấu tạo của thành phần đó (định tính) và tỷ lệ của từng vật liệu trong mỗi thành phần (định lượng).

CHÚ THÍCH 1: Cấu hình thiết bị cũng phải tính đến hình dạng và cách sắp xếp tương đối của các bộ phận trong trang thiết bị y tế và đặc tính bề mặt (hình thái bề mặt và hóa học).

3.27

Người có khả năng bị ảnh hưởng (potentially affected individual)

Người có cơ thể tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với trang thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH 1: Xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) để phân loại theo bản chất của tiếp xúc với cơ thể.

3.28

Đánh giá chất lượng (qualification)

Quá trình thiết lập một phương pháp phân tích phù hợp với mục đích sử dụng của nó.

3.29**Phân tích định tính (qualitative analysis)**

Phương pháp phân tích ước tính nồng độ của chất phân tích bằng cách sử dụng phản ứng từ chất thay thế (hoặc các chất) được chọn mà không đề cập cụ thể hoặc xem xét các phản ứng tương đối của chất phân tích và các chất thay thế.

3.30**Định lượng (quantification)**

Quá trình ấn định nồng độ cho chất phân tích có trong mẫu.

CHÚ THÍCH 1: Có thể có một số cấp độ như thể hiện trong 3.31, 3.32 và 3.33.

3.31**Phân tích định lượng ước tính (estimated quantitative analysis)**

Phương pháp phân tích ước tính nồng độ của chất phân tích bằng cách sử dụng phản ứng từ chất thay thế được chọn mà không đề cập cụ thể hoặc xem xét các phản ứng tương đối của chất phân tích và chất thay thế.

3.32**Phân tích bán định lượng (semi-quantitative analysis)**

Phương pháp phân tích cung cấp nồng độ của chất phân tích bằng cách sử dụng phản ứng từ chất thay thế (hoặc các chất), đặc biệt tính đến các phản ứng tương đối của chất phân tích và chất thay thế.

3.33**Phân tích định lượng (quantitative analysis)**

Phương pháp tiếp cận phân tích thiết lập ước tính chính xác nhất về nồng độ của chất phân tích bằng cách sử dụng hàm đáp ứng (đường hiệu chuẩn) được tạo riêng cho chất phân tích thông qua việc sử dụng chất chuẩn đối chiếu.

CHÚ THÍCH 1: Phân tích định lượng ước tính thường kém chính xác hơn phân tích bán định lượng, mà phân tích bán định lượng thường kém chính xác hơn phân tích định lượng.

3.34**Ngưỡng an toàn (safety concern threshold)****SCT**

Ngưỡng mà dưới ngưỡng này chất ngấm chiết (hoặc chất chiết như một chất ngấm chiết) có liều lượng thấp đến mức gây ra mối lo ngại về an toàn không đáng kể do các tác động độc hại gây ung thư và không gây ung thư.

CHÚ THÍCH 1: Xem Tài liệu tham khảo [27].

3.35

Chiết sử dụng mô phỏng (simulated-use extraction)

Chiết bằng phương pháp mô phỏng việc sử dụng lâm sàng.

CHÚ THÍCH 1: Phép chiết sử dụng mô phỏng được thực hiện để ước tính loại và lượng chất dự kiến sẽ được thải ra khỏi trang thiết bị y tế trong quá trình sử dụng lâm sàng. Quá trình chiết sử dụng mô phỏng được thiết kế để tạo ra một hồ sơ chất chiết đại diện cho hồ sơ chất ngấm chiết trong trường hợp xấu nhất, có nghĩa là tất cả các chất ngấm chiết cũng là chất chiết và mức của tất cả các chất có thể chiết riêng biệt ít nhất bằng mức của tất cả các chất ngấm chiết riêng biệt.

3.36

Sự hòa tan (solubilisation)

Hành động hoặc quá trình sử dụng môi trường để hòa tan một phần hoặc toàn bộ vật phẩm thử nghiệm.

CHÚ THÍCH 1: Rửa sạch, chiết, hòa tan và phân hủy là các thể loại của quá trình hòa tan (tăng dần theo mức độ hoàn thiện).

3.37

Người đảm trách (sponsor)

Cá nhân hoặc tổ chức lập kế hoạch, được ủy quyền và chịu trách nhiệm thử nghiệm trang thiết bị y tế.

3.38

Nhà cung cấp (supplier)

Cá nhân hoặc công ty sản xuất hoặc cung cấp vật liệu cấu tạo hoặc các thành phần được sử dụng để sản xuất trang thiết bị y tế.

3.39

Ngưỡng quan tâm về độc tính (threshold of toxicological concern)

TTC

Mức độ phơi nhiễm của các thành phần, dưới mức đó sẽ không có rủi ro đáng kể đối với sức khỏe con người.

CHÚ THÍCH 1: Xem ISO/TS 21726 để biết ngưỡng cảnh đầy đủ.

3.40

Đánh giá rủi ro độc tính (toxicological risk assessment)

Hành động xác định khả năng gây ra tác dụng phụ của hóa chất dựa trên mức độ phơi nhiễm quy định.

4 Ký hiệu và thuật ngữ viết tắt

Trong tiêu chuẩn này, sử dụng các thuật ngữ viết tắt nêu trong Bảng 1.

Bảng 1- Các từ viết tắt của phương pháp phân tích

Các từ viết tắt	Phương pháp phân tích	
2D PAGE	Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis	Điện di trên gel polyacrylamide hai chiều
AES	Atomic emission spectroscopy	Quang phổ phát xạ nguyên tử
AET	Analytical evaluation threshold	Ngưỡng đánh giá phân tích
DMTA	Dynamic mechanical thermal analysis	Phân tích động học cơ nhiệt
DSC	Differential scanning calorimetry	Đo nhiệt lượng quét vi sai
FID	Flame ionization detection	Detector ion hóa ngọn lửa
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy	Quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
GC	Gas chromatography	Sắc ký khí
GPC/SEC	Gel permeation chromatography/size exclusion chromatography	Sắc ký thẩm thấu gel/sắc ký loại trừ kích thước
HPLC (hoặc LC)	High performance liquid chromatography (or liquid chromatography)	Sắc ký lỏng hiệu năng cao (hoặc sắc ký lỏng)
HS	Headspace sampling	Lấy mẫu pha hơi (Headspace)
IC	Ion chromatography	Sắc ký ion
ICP	Inductively coupled plasma	Plasma cặp cảm ứng
IR	Inductively coupled plasma	Quang phổ hồng ngoại
MS ^a	Mass spectrometry	Khối phổ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
NVOC	Non-volatile organic compound	Hợp chất hữu cơ không bay hơi
NVR	Non-volatile residue	Cặn không bay hơi
SEM-EDS hoặc SEM-EDX)	Scanning electron microscopy-energy dispersive X-ray spectroscopy	Kỹ thuật hiển vi điện tử quét-quang phổ tán sắc năng lượng tia X
SVOC	Semi-volatile organic compound	Hợp chất hữu cơ bán bay hơi
TOC	Total organic carbon	Tổng cacbon hữu cơ
UV	Ultraviolet spectroscopy	Phổ tử ngoại
VOC	Volatile organic compound	Hợp chất hữu cơ dễ bay hơi
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy	Quang phổ quang điện tử tia X
XRF	X-ray fluorescence	Huỳnh quang tia X

^a Phép đo khối phổ thường được kết hợp với các kỹ thuật khác (đặc biệt là sắc ký) trong các phương pháp kết hợp như GC-MS, LC-MS và MS-MS.

5 Quy trình đặc trưng

5.1 Yêu cầu chung

Thông tin về đặc trưng hóa học, được thu thập hoặc tạo ra và được bổ sung thêm thông tin hỗ trợ nếu thích hợp, có thể được sử dụng cho nhiều loại ứng dụng quan trọng, ví dụ:

- hỗ trợ an toàn sinh học tổng thể của trang thiết bị y tế (TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 8023 (ISO 14971));
- hỗ trợ an toàn sinh học của trang thiết bị y tế được tái xử lý;
- xác định lượng hóa chất có thể bị ngấm chiết từ một trang thiết bị y tế trong các điều kiện sử dụng lâm sàng, để hỗ trợ việc thực hiện đánh giá rủi ro độc tính (TCVN 7391-17 (ISO 10993-17));
- hỗ trợ sự tương đương của một trang thiết bị y tế được đề xuất với một thiết bị đã được thiết lập lâm sàng, được sử dụng cho cùng một loại phơi nhiễm lâm sàng, liên quan đến cấu hình của thiết bị hoặc các hồ sơ chất chiết/ngấm chiết của thiết bị và các đánh giá liên quan sau đó;
- hỗ trợ tính tương đương của trang thiết bị y tế đã được thiết lập lâm sàng, được sử dụng cho cùng một loại phơi nhiễm lâm sàng, sau những thay đổi trong quá trình sản xuất, (bao gồm nhưng không giới hạn, đối với những thay đổi trong quá trình tiệt khuẩn), địa điểm sản xuất, nhà cung cấp vật liệu hoặc thành phần, v.v...;
- hỗ trợ sự tương đương của vật liệu cấu tạo được đề xuất với vật liệu cấu tạo đã được thiết lập lâm sàng liên quan đến thành phần của vật liệu hoặc hồ sơ chiết của vật liệu và các đánh giá liên quan sau đó;
- hỗ trợ sự tương đương của trang thiết bị y tế thành phẩm với thiết bị nguyên mẫu liên quan đến việc sử dụng dữ liệu được bảo mật trên nguyên mẫu để hỗ trợ đánh giá thiết bị thành phẩm, đặc biệt xem xét thông tin liên quan như thành phần, cấu hình thiết bị và hồ sơ chất chiết nhận được đối với thiết bị hoặc vật liệu cấu tạo của thiết bị; hoặc
- sàng lọc các vật liệu mới tiềm năng về tính phù hợp của hóa chất trong trang thiết bị y tế cho một ứng dụng lâm sàng được đề xuất.

Mặc dù vậy, những ứng dụng quan trọng này, chỉ đặc trưng hóa học có thể không đủ để thiết lập tính tương đương hoặc tương thích của vật liệu và trang thiết bị y tế, và không thể đơn phương thay thế cho thử nghiệm sinh học. Tuy nhiên, việc đặc trưng hóa học kết hợp với đánh giá rủi ro có thể là một phần cần thiết để đánh giá sự tương đương hóa học và đánh giá tính tương thích sinh học, và nếu được tiến hành thích hợp có thể được sử dụng thay cho một số thử nghiệm sinh học nhất định.

Đặc trưng hóa học của trang thiết bị y tế cung cấp thông tin đầu vào cần thiết cho việc đánh giá sinh học và đánh giá rủi ro độc tính của thiết bị (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)). Sơ đồ quy trình mô tả quá trình đặc trưng hóa học chung được đưa ra trong Hình 1. Sơ đồ này thể hiện phần đặc trưng hóa học của quá trình đánh giá sinh học tổng thể như được thảo luận trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và được dùng để minh họa quá trình đặc trưng được mô tả trong điều này. Sơ đồ chung này được bổ sung với các sơ đồ bổ sung (xem Hình 2 đến Hình 4) cung cấp chi tiết hơn cho các bước cụ thể trong quá trình chung.

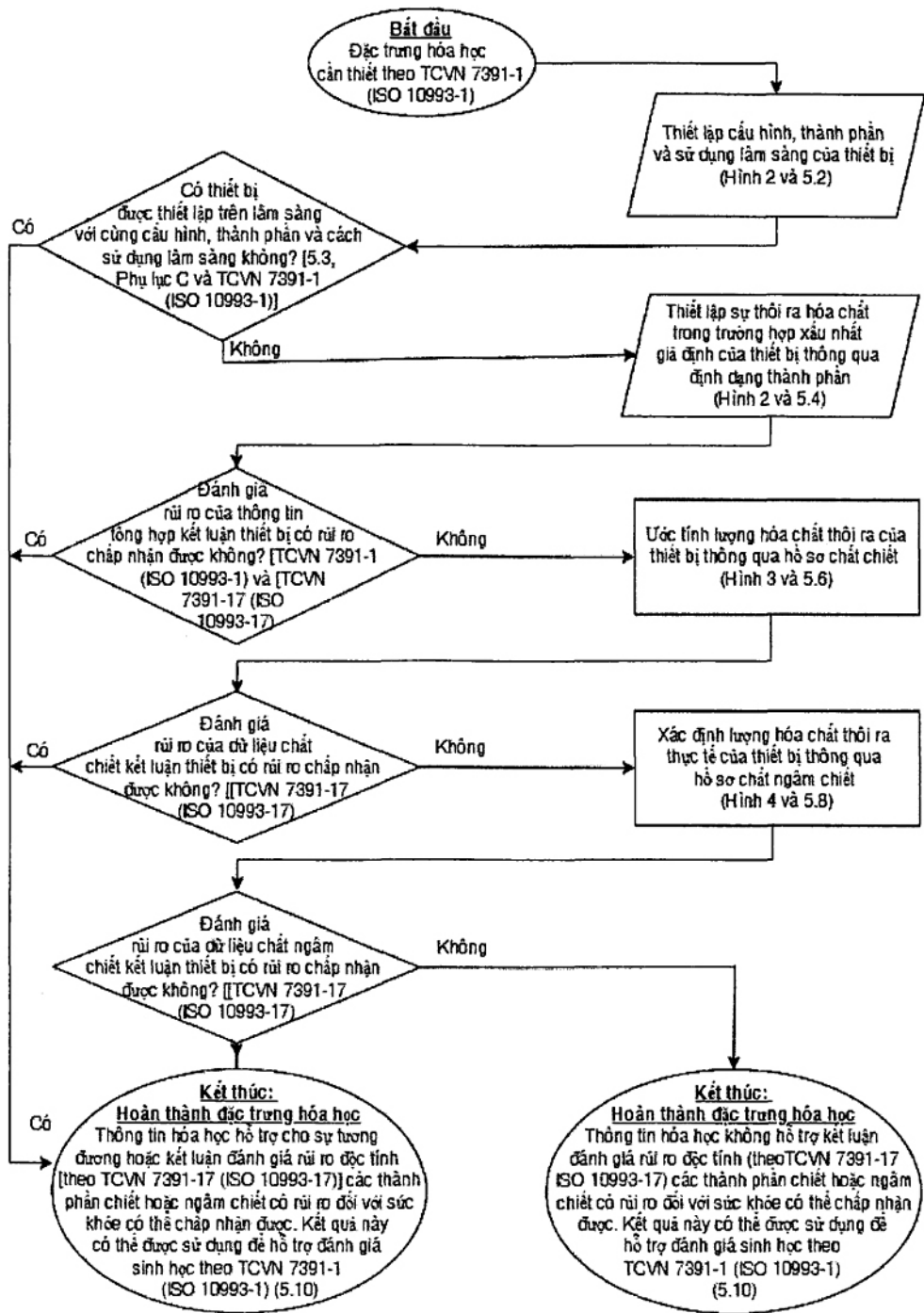
Các yêu cầu và hướng dẫn cho từng bước của quá trình đặc trưng hóa học được quy định trong 5.2 đến 5.10. Khi được quy định trong sơ đồ áp dụng, các cá nhân có kiến thức và kinh nghiệm phải tổng hợp thông tin hiện có liên quan đến đặc trưng hóa học (thu thập thông tin) và đánh giá tính đầy đủ của thông tin đó làm cơ sở cho việc đánh giá rủi ro độc tính của vật liệu/trang thiết bị y tế. Nếu thông tin hiện có không đủ để hoàn thành đánh giá, thông tin bổ sung sẽ được thu thập hoặc tạo ra bằng cách thử nghiệm (tạo thông tin) để cho phép đánh giá rủi ro độc tính.

Quy trình này cần xem xét từng vật liệu tiếp xúc trực tiếp và gián tiếp sử dụng trong cấu tạo trang thiết bị y tế ngoài yêu cầu về đặc trưng hóa học của trang thiết bị y tế thành phẩm. Vì bản chất hóa học của một trang thiết bị y tế có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình xử lý trong cấu tạo trang thiết bị y tế (ví dụ: tiệt khuẩn), ảnh hưởng của quá trình xử lý này đối với thiết bị phải được tính đến khi thiết kế và giải thích đặc trưng hóa học.

Tại mỗi bước của quy trình đặc trưng, sự đầy đủ của dữ liệu có sẵn làm cơ sở để thực hiện đánh giá rủi ro phải được thiết lập. Dữ liệu có sẵn có thể được coi là đầy đủ nếu phản ánh hoặc vượt quá các điều kiện sử dụng lâm sàng và việc đánh giá rủi ro dựa trên dữ liệu có sẵn có thể được hoàn thành. Những bất cập về dữ liệu có thể được giải quyết bằng cách lấp đầy những khoảng trống trong dữ liệu đó (ví dụ: tổng quan tài liệu) và/hoặc bổ sung dữ liệu thông qua thử nghiệm phân tích.

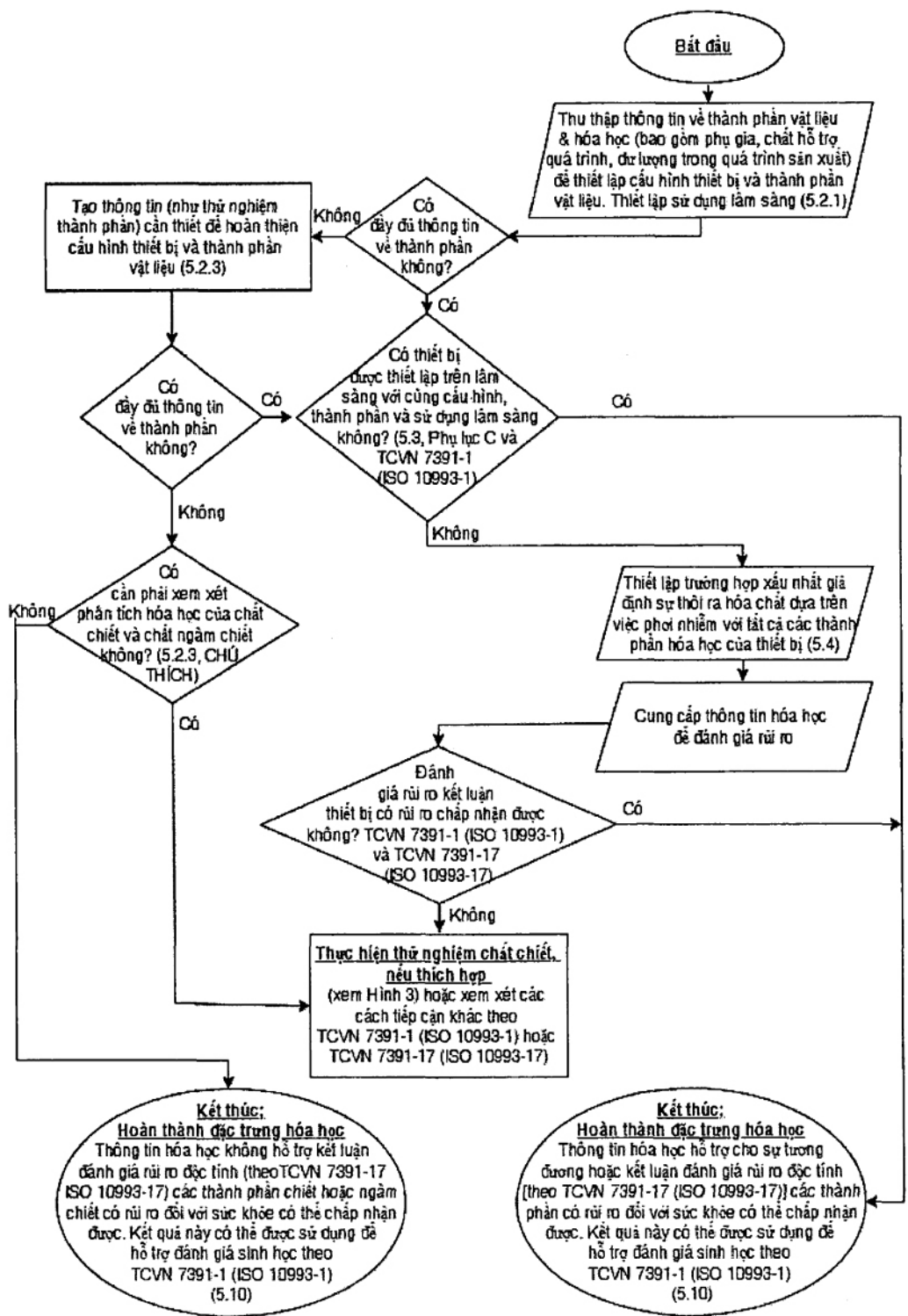
Sơ đồ có các loại bước của quá trình sau đây; bắt đầu/dừng, các điểm quyết định, thu thập/đánh giá thông tin và thử nghiệm phân tích. Mỗi loại bước được biểu diễn bằng một hình dạng hình học. Các bước bắt đầu/dừng được nhận dạng là hình bầu dục, bước quyết định được nhận dạng là hình thoi, bước thu thập/đánh giá thông tin được biểu thị dưới dạng hình bình hành và bước liên quan đến thử nghiệm phân tích được biểu thị dưới dạng hình chữ nhật.

Các bước và hành động được xác định trong 5.4.2, 5.7 và 5.9 là một phần của quá trình đánh giá rủi ro và thể hiện các điểm mà tại đó thông tin hóa học được cung cấp để đánh giá. Như vậy, chúng hầu hết nằm ngoài phạm vi đặc trưng hóa học, là trọng tâm của tiêu chuẩn này. Các bước này để chỉ ra mối liên hệ quan trọng giữa việc đặc trưng hóa học và đánh giá rủi ro (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1), TCVN 7391-17 (ISO 10993-17) và TCVN 8023 (ISO 14971)).



CHÚ THÍCH: Sơ đồ có thể được nhập vào và thoát ra tại nhiều điểm.

Hình 1 - Quá trình đặc trưng hóa học chung



Hình 2 – Quá trình định dạng thành phần

Quy trình đặc trưng và hệ thống sơ đồ liên quan dựa trên các nguyên tắc trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1); cụ thể là quá trình đánh giá sinh học và đánh giá rủi ro độc tính là hiệu quả và hiệu quả nhất nếu dựa trên lượng thông tin hóa học cần thiết và có thể chấp nhận được phù hợp (tối thiểu) để có thể thiết lập một trang thiết bị y tế có rủi ro đối với sức khỏe có thể chấp nhận được. Do đó, bước đầu tiên của quy trình là thiết lập cấu hình của trang thiết bị y tế và thành phần vật liệu cấu tạo của thiết bị để có thể so sánh với thiết bị đã được thiết lập lâm sàng hoặc được đánh giá dựa trên giả thuyết thối ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất (nghĩa là: "tất cả đều xuất hiện"). Đánh giá này phải bao gồm các chất gây ô nhiễm tiềm ẩn, chất phân hủy, chất hỗ trợ và phụ gia chế biến có thể được đưa vào trong quá trình sản xuất. Nếu việc đánh giá dựa trên giả thuyết về sự thối ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất dẫn đến kết luận có một rủi ro có thể chấp nhận được, thì quá trình này có thể được hoàn thành với việc thu thập hoặc tạo ra một lượng thông tin tối thiểu. Mặt khác, nếu không thể đưa ra kết luận về rủi ro cho sức khỏe có thể chấp nhận được, thì dữ liệu bổ sung phải được thu thập, theo quy trình từng bước từ xác định và đánh giá việc thối ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định của trang thiết bị y tế đến thối ra hóa chất thực tế trong điều kiện sử dụng lâm sàng. Trong bất kỳ và mọi trường hợp, thông tin thu thập được phải phản ánh (hoặc vượt quá) và được đánh giá tùy theo điều kiện sử dụng lâm sàng.

Khi sử dụng sơ đồ, không phải lúc nào cũng cần hoàn thành tất cả các bước trong toàn bộ trình tự; do đó, hệ thống sơ đồ có nhiều điểm thoát ra. Ví dụ: nếu một người có thể chứng minh việc phơi nhiễm giả định với tất cả các thành phần hóa học của một trang thiết bị y tế gây ra rủi ro cho sức khỏe có thể chấp nhận được, thì không cần thử nghiệm hóa học bổ sung, việc đặc trưng đã hoàn thành và các sơ đồ được thoát ra và tiếp tục đánh giá sinh học theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1).

Ngoài nhiều điểm thoát ra có thể có, hệ thống sơ đồ cũng có nhiều điểm nhập vào. Mặc dù các hành động đầu tiên được thực hiện trong sơ đồ có thể tạo điều kiện cho các hành động sau đó trong sơ đồ, nhưng chúng không nhất thiết phải là điều kiện tiên quyết cho những hành động tiếp theo. Ví dụ: mặc dù việc biết cấu hình của thiết bị và thành phần vật liệu (bao gồm cả các tạp chất tiềm ẩn) có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc thiết lập hồ sơ chất ngấm chiết của thiết bị, hồ sơ chất ngấm chiết có thể được mô tả mà không cần thông tin cấu hình và thành phần. Do đó, nếu một người đảm trách có lý do để tin việc đánh giá chất ngấm chiết sẽ là cần thiết hoặc phù hợp nhất (ví dụ: đối với một số trang thiết bị y tế tiếp xúc gián tiếp) để thiết lập chính xác và hoàn toàn rủi ro độc tính của trang thiết bị y tế, thì không cần tiến hành các nghiên cứu hồ sơ thành phần và chất chiết. Tương tự như vậy, kiến thức có sẵn về thành phần của trang thiết bị y tế có thể làm rõ một nghiên cứu về chất chiết có khả năng tạo ra chất chiết được trên ngưỡng chấp nhận được; trong trường hợp này, có thể phù hợp để bỏ qua nghiên cứu về các chất chiết và tiến hành trực tiếp đến nghiên cứu về chất ngấm chiết.

Phương pháp tiếp cận nhiều lần nhập vào và thoát ra này là phù hợp và hợp lý vì hệ thống sơ đồ được xây dựng sao cho mỗi bước tiếp theo tiến gần hơn đến việc thiết lập mức độ phơi nhiễm thực tế trên lâm sàng với chất ngấm chiết và do đó tiến gần hơn đến việc xác lập rủi ro thực tế. Nhập vào quá trình ở điểm trung gian vẫn có thể đảm bảo ước tính chính xác nhất về mức phơi nhiễm được tạo ra để đánh giá rủi ro độc tính. Phải chứng minh nếu sử dụng một mục nhập vào thay thế cho sơ đồ (nghĩa là khác với "bắt đầu từ đầu").

Hướng dẫn chung bổ sung về đặc trưng hóa học được cung cấp trong Phụ lục A.

5.2 Thiết lập cấu hình trang thiết bị y tế và thành phần vật liệu

5.2.1 Yêu cầu chung

Khả năng tương tác của trang thiết bị y tế với một người có khả năng bị ảnh hưởng cần có sự tiếp xúc, như được thiết lập trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1). Đối với các trang thiết bị y tế (hoặc bộ phận) không tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể, việc đặc trưng hóa học là không cần thiết. Thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định được thiết lập bởi cấu hình và thành phần của trang thiết bị y tế. Do đó, bước đầu tiên là tổng hợp tất cả thông tin hóa học cần thiết liên quan đến cấu hình và thành phần của trang thiết bị y tế và vật liệu cấu tạo của nó. Thông tin này được bảo mật từ một nguồn thích hợp (ví dụ: nhà cung cấp vật liệu) hoặc thông qua thử nghiệm thành phần thích hợp.

Trang thiết bị y tế phải được mô tả và cấu hình, mục đích dự kiến và việc sử dụng trang thiết bị y tế trong lâm sàng phải được lập thành văn bản. Điều này phải bao gồm các vật liệu cấu tạo trang thiết bị y tế riêng biệt, tỷ lệ của các vật liệu đó (ví dụ theo diện tích bề mặt hoặc trọng lượng) trong thiết bị và cấu trúc vật lý của nó (bao gồm các đặc tính bề mặt như hình thái bề mặt và hóa học, nếu có). Việc cung cấp sự phân bố hình học của các vật liệu bên trong trang thiết bị y tế (nghĩa là trang thiết bị y tế) là phù hợp vì mô tả cấu trúc thiết lập bản chất của sự tiếp xúc, nếu có, giữa các vật liệu cấu tạo riêng biệt và người có khả năng bị ảnh hưởng.

Khi cấu hình trang thiết bị y tế đã được thiết lập, mỗi vật liệu cấu tạo tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp phải được mô tả về mặt cấu tạo và thiết lập tương tác dự kiến của nó với các mô và chất lỏng của cơ thể. Cần có bản mô tả định tính, được lập thành văn bản về thành phần đã biết của từng loại vật liệu cấu tạo và các chất phụ gia đã biết cũng như dư lượng chế biến từ các hoạt động sản xuất. Hướng dẫn bổ sung về việc chuẩn bị mô tả định tính có thể được nêu trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và Phụ lục B. Số lượng chi tiết trong dữ liệu thành phần định tính và/hoặc định lượng được cung cấp/yêu cầu (ví dụ: mức phụ gia và dư lượng trong vật liệu) phải phản ánh rủi ro an toàn tiềm ẩn liên quan đến trang thiết bị y tế và vật liệu của nó (xem TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018, 6.1). Ví dụ: thiết bị tiếp xúc lâu dài cần chi tiết hơn thiết bị tiếp xúc hạn chế và thiết bị cấy ghép cần thiết bị bề mặt chi tiết hơn. Số lượng và chi tiết trong dữ liệu tổng hợp được cung cấp phải được chứng minh. Ảnh hưởng của quá trình xử lý (bao gồm cả tiệt khuẩn) vật liệu và trang thiết bị y tế phải được xem xét.

TCVN 7391-18:2023

Mô tả định tính của mỗi vật liệu phải bao gồm các chi tiết về tên thương mại hoặc số hiệu quy định kỹ thuật, tên nhà cung cấp và quy định kỹ thuật vật liệu (ví dụ: công bố công thức, chứng chỉ phân tích, bảng dữ liệu kỹ thuật, bảng dữ liệu an toàn) ở mức độ mà thông tin đó có thể được bảo mật và có liên quan. Việc sử dụng vật liệu được tiêu chuẩn hóa, ví dụ: Bộ TCVN 6795 (ISO 5832), theo mục đích sử dụng được coi là đáp ứng yêu cầu này.

5.2.2 Thu thập thông tin

Các nhà sản xuất trang thiết bị y tế nên ưu tiên lấy thông tin thành phần định tính và định lượng về vật liệu từ nhà cung cấp vật liệu ban đầu. Thông tin định tính về các phụ gia chế biến bổ sung, ví dụ: chất tháo khuôn, cũng cần được thu thập từ các thành viên thích hợp của chuỗi sản xuất, bao gồm cả nhà sáng chế và nhà cung cấp linh kiện. Trong trường hợp không có đủ thông tin về nhà cung cấp, thông tin đó phải được thu thập bằng cách thử nghiệm hóa học (ví dụ: thử nghiệm thành phần, chất chiết hoặc chất ngâm chiết). Thông tin thu được có thể đủ để nhận dạng tất cả các nguy cơ sinh học phát sinh từ các thành phần hóa học của vật liệu để đưa vào đánh giá rủi ro độc tính (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1)). Thông tin về việc liệu có bất kỳ thành phần nào từ nhóm quan tâm (xem E.6) có khả năng xuất hiện hay không là quan trọng nếu có thể lập kế hoạch thử nghiệm các chất chiết với phương pháp tiếp cận TTC (xem ISO/TS 21726).

Đánh giá sinh học xem xét dữ liệu từ một số bộ dữ liệu cùng với những bộ dữ liệu thu được từ đặc trưng hóa học. Do đó, việc không thể có được thông tin như vậy từ các nhà cung cấp chưa hẳn đã là cản trở cho việc đánh giá sinh học. Tuy nhiên, khi một nguy cơ độc tính đã được nhận dạng, các khoảng trống thông tin có thể ngăn cản việc đánh giá rủi ro độc tính phải được lấp đầy hoặc giải quyết theo cách khác.

Thành phần của vật liệu được sử dụng trong trang thiết bị y tế phải được lập thành văn bản phù hợp với các tiêu chuẩn vật liệu có thể áp dụng hoặc do nhà sản xuất trang thiết bị y tế quy định.

CHÚ THÍCH: Nhà cung cấp có thể là nguồn thông tin hữu ích về thành phần vật liệu thích hợp. Trong trường hợp không có các dữ liệu thành phần ban đầu, nên nghiên cứu tài liệu để thiết lập bản chất có thể có của vật liệu ban đầu và các chất phụ gia.

5.2.3 Tạo thông tin

Có thể cần thử nghiệm tổng hợp trang thiết bị y tế và/hoặc vật liệu cấu tạo của nó để bổ sung các khoảng trống thông tin và cung cấp thông tin định lượng cần thiết về vật liệu và thành phần hóa học.

CHÚ THÍCH: Như đã nêu trong 6.1 của TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) "Mức độ yêu cầu của đặc trưng vật lý và/hoặc hóa học phụ thuộc vào những gì đã biết về công thức vật liệu, dữ liệu về độc tính và an toàn phi lâm sàng và lâm sàng tồn tại, cũng như bản chất và thời gian tiếp xúc của cơ thể với trang thiết bị y tế. Ở mức tối thiểu, đặc trưng phải đề cập đến các hóa chất cấu thành của trang thiết bị y tế và các chất hỗ trợ hoặc phụ gia chế biến có thể còn dư lại được sử dụng trong quá trình sản xuất thiết bị đó".

5.3 Đánh giá sự tương đương vật liệu/hóa học với vật liệu hoặc trang thiết bị y tế đã được thiết lập lâm sàng

Khi được quy định trong sơ đồ, thông tin tổng hợp trong 5.2 phải được sử dụng để so sánh trang thiết bị y tế đang được xem xét với thiết bị khác đã được thiết lập lâm sàng. Cụ thể, thông tin được sử dụng để xác định xem trang thiết bị y tế được xem xét có tương đương, về cấu hình, thành phần, sản xuất, chế biến và mục đích sử dụng, với trang thiết bị y tế đã được thiết lập lâm sàng hay không. Phụ lục C và TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) trình bày các nguyên tắc đánh giá sự tương đương.

Trong một số trường hợp (ví dụ: thay đổi nhà cung cấp vật liệu cho một thành phần), có thể đủ để chứng minh sự tương đương của vật liệu. Phải thu thập đủ thông tin định tính và định lượng để xác định liệu một vật liệu đang được xem xét có tương đương, về thành phần (bao gồm cả tạp chất), các đặc tính vật lý và hóa học, quá trình chế biến và sử dụng, với một vật liệu đã được thiết lập lâm sàng hay không. Nếu một thiết bị hoặc vật liệu được xác định là tương đương với thiết bị hoặc vật liệu đã được thiết lập lâm sàng thì xác định đó phải được chứng minh và lập thành văn bản.

Khi một trang thiết bị y tế tương đương đã được thiết lập lâm sàng có thể được nhận dạng và chứng minh cho thiết bị đang được xem xét, thì quá trình đặc trưng hóa học phải được coi là đã hoàn thành. Khi trang thiết bị y tế tương đương đã được thiết lập lâm sàng không thể được thiết lập và chứng minh, thì các hệ số khác của đánh giá sinh học phù hợp với TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) phải được xem xét, bao gồm cả đặc trưng hóa học bổ sung, như được thiết lập bằng các bước bổ sung trong hệ thống sơ đồ.

Sự tương đương của vật liệu có thể dựa trên thành phần vật liệu hoặc dữ liệu hồ sơ chất chiết so với vật liệu đã được thiết lập lâm sàng, với điều kiện là các phương pháp phân tích được sử dụng để tạo ra dữ liệu là hợp lý.

Các đặc tính vật lý, hóa học, hình thái cấu trúc và hình thái bề mặt (xem ISO/TS 10993-19 và ISO/TR 10993-22 nếu có) cần được coi là phù hợp khi xác định sự tương đương của vật liệu.

5.4 Đánh giá sự thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định dựa trên tổng mức phơi nhiễm với các thành phần hóa học của trang thiết bị y tế

5.4.1 Thiết lập giả thuyết thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất

Tác động hóa học tiềm ẩn lớn nhất của một trang thiết bị y tế sẽ đạt được nếu toàn bộ thành phần của thiết bị được chuyển đến người có khả năng bị ảnh hưởng trong quá trình sử dụng lâm sàng. Điều này sẽ được thực hiện, ví dụ: nếu một trang thiết bị y tế cấy ghép được hòa tan trong quá trình sử dụng lâm sàng hoặc nếu một thiết bị giao tiếp bên ngoài đã bị ngâm chiết hoàn toàn trong quá trình sử dụng lâm sàng. Theo đó, dữ liệu định tính và định lượng được thu thập theo 5.2 về cấu hình vật liệu hoặc trang thiết bị y tế, vật liệu cấu tạo, dư lượng của quá trình và thông tin về

nhà cung cấp có thể được sử dụng để thiết lập giả thuyết thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất, ngay cả khi trường hợp xấu nhất này không chắc xảy ra dưới các điều kiện sử dụng lâm sàng. Các yếu tố bổ sung phải được xem xét khi thiết lập thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định, chẳng hạn như kích thước trang thiết bị y tế và khả năng sử dụng nhiều thiết bị trong lâm sàng.

5.4.2 Đánh giá sự thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định

Tác động đến sức khỏe của các thành phần hóa học riêng biệt của trang thiết bị y tế được đánh giá bằng cách cung cấp sự thôi ra hóa chất trong trường hợp xấu nhất giả định, được thiết lập trong 5.4.1 cho người đánh giá rủi ro để thiết lập tác động bất lợi tiềm ẩn mà các thành phần hóa học có thể có đối với sức khỏe của người có khả năng bị ảnh hưởng theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 7391-17 (ISO 10993-17).

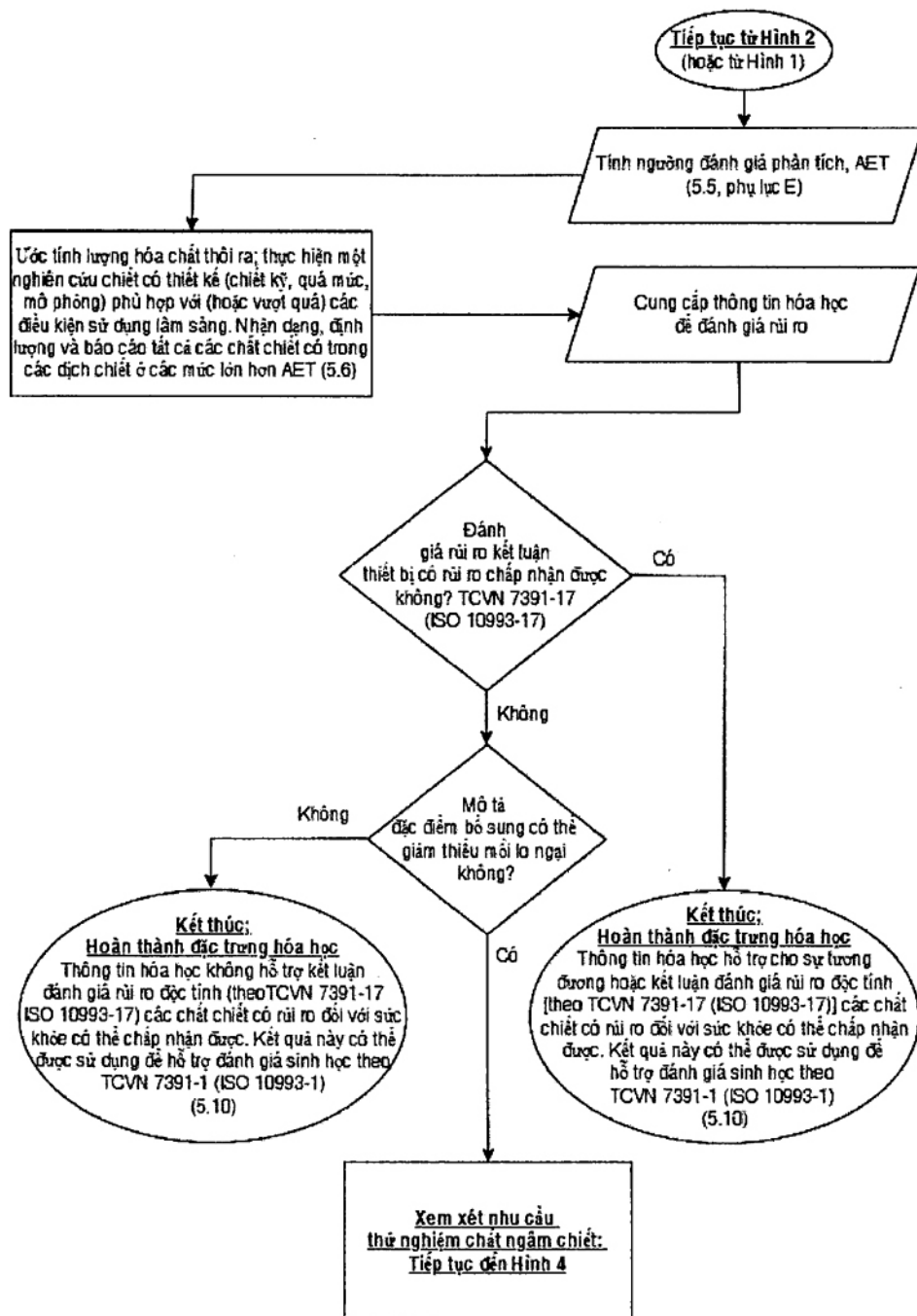
Khi việc tiếp xúc với toàn bộ thành phần của trang thiết bị y tế có thể được coi là có thể chấp nhận được (ví dụ bằng cách so sánh mức độ phơi nhiễm với ngưỡng an toàn được thiết lập trong 5.5), thì quá trình đặc trưng hóa học phải được coi là đã hoàn thành. Đánh giá sinh học sau đó có thể được hoàn thành theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1). Khi việc phơi nhiễm với toàn bộ thành phần của trang thiết bị y tế là không thể chấp nhận được, thì quá trình đặc trưng hóa học có thể được tiếp tục bằng cách chuyển sang bước tiếp theo (xem 5.5, 5.6 và Hình 3). Ngoài ra, có thể thích hợp quay lại TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) để tiếp tục đánh giá điểm cuối sinh học, nếu thông tin về đặc trưng không có khả năng cung cấp thêm lợi ích.

CHÚ THÍCH 1: Trong một số trường hợp, định dạng thành phần lý thuyết có thể không đủ (ví dụ: nếu có khả năng xảy ra các sản phẩm phân hủy và các chất nhiễm bẩn không mong muốn trong quá trình sản xuất).

CHÚ THÍCH 2: Có thể đánh giá tính an toàn sinh học của các thiết bị có mức độ phơi nhiễm rủi ro thấp (ví dụ: da lành lặn) dựa trên thông tin định tính về thành phần vật liệu, nếu thiết bị được làm bằng vật liệu được sử dụng phạm vi rộng rãi, có lịch sử sử dụng nhiều trong lâm sàng và được sản xuất bằng các phương pháp giống nhau (ví dụ: thép không gỉ cấp cấy ghép ISO và xử lý thụ động hóa thông thường và sau khi thụ động hóa). Trong những trường hợp này, phân tích hóa học và đánh giá rủi ro độc tính có thể không cần thiết.

5.5 Thiết lập ngưỡng đánh giá phân tích

Một AET phải được xác định và chứng minh (xem Phụ lục E). AET tốt nhất nên được lấy từ một ngưỡng dựa trên an toàn (chẳng hạn như TTC) nhưng nếu điều này không thể đạt được trên thực tế, một ngưỡng phân tích, chẳng hạn như Giới hạn Định lượng (LOQ) có thể được sử dụng làm ngưỡng báo cáo. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa AET và LOQ sẽ được xem xét trong đánh giá rủi ro độc tính và sự khác biệt phải được chứng minh.



Hình 3 - Quá trình định dạng chất chiết

5.6 Ước tính lượng hóa chất thải ra; thực hiện nghiên cứu chiết

Một nghiên cứu chiết có thể được thực hiện để nhận dạng và định lượng các chất chiết để đánh giá rủi ro độc tính theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17). Trong một số trường hợp (ví dụ: với quá trình chiết kỹ), thông tin về động học thải ra của các hóa chất chiết được có thể hữu ích. Các điều kiện chiết được sử dụng; Việc sử dụng chiết kỹ, quá mức hoặc mô phỏng phải được lập thành văn bản và chứng minh. Phụ lục D cung cấp hướng dẫn về nguyên tắc chiết.

Bản chất của việc sử dụng đối với một số trang thiết bị y tế (ví dụ: thiết bị tiếp xúc gián tiếp như túi truyền nước muối) có thể ngăn cản nhu cầu thử nghiệm chất chiết, vì các điều kiện sử dụng liên quan đến việc con người phơi nhiễm tối đa với chất ngâm chiết có thể được lặp lại và các dung dịch sử dụng trong lâm sàng có thể được đã phân tích một cách đơn giản. Trong những trường hợp như vậy, thử nghiệm chất chiết có thể được thay thế một cách hợp lý bằng thử nghiệm chất ngâm chiết.

CHÚ THÍCH 1: Trong một số trường hợp, các chất chiết có thể được dự báo thông qua các phương pháp tính toán và khoa học hợp lý, cũng như được xác định theo kinh nghiệm.

CHÚ THÍCH 2: Như đã nêu trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1), thử nghiệm sinh học hoặc thử nghiệm phân tích bổ sung có thể được sử dụng để giảm thiểu các mối liên quan tiềm ẩn do đặc trưng hóa học đặt ra.

Việc thiết kế nghiên cứu chiết cần tính đến bản chất của sự tiếp xúc (của thiết bị) với người dùng có khả năng bị ảnh hưởng; cũng có thể cần phải xem xét ảnh hưởng của (hoặc tương tác với) các chất khác như thuốc trong thiết bị truyền dịch.

Mục tiêu chính của quá trình chiết là tạo ra hồ sơ chất chiết ít nhất là toàn diện như hồ sơ chất ngâm chiết của thiết bị, có nghĩa là hồ sơ chất chiết bao gồm tất cả các chất ngâm chiết dưới dạng chất chiết và nồng độ của chất chiết ít nhất cũng lớn bằng nồng độ của chất ngâm chiết. Hồ sơ của các chất chiết được đánh giá quá cao so với hồ sơ của chất ngâm chiết, cụ thể bằng cách đánh giá quá cao nồng độ của chất chiết so với nồng độ của chất ngâm chiết, cung cấp thêm một biên độ cho sự không đảm bảo trong đánh giá rủi ro độc tính và có thể thích hợp trong nhiều trường hợp. Tuy nhiên, phải cẩn thận để hạn chế mức độ đánh giá quá cao, vì các điều kiện chiết quá tích cực có thể dẫn đến hồ sơ của các chất chiết bị thay đổi.

Trong nhiều trường hợp, các điều kiện chiết được khuyến nghị trong Bảng 2 sẽ cung cấp một đánh giá quá cao thích hợp. Tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, việc đánh giá quá cao các điều kiện chiết kỹ được khuyến nghị sẽ là quá mức và do đó các trường hợp chiết được khuyến nghị là không thích hợp. Đối với tất cả các phân loại thiết bị, các điều kiện chiết đáng tin cậy thay thế có thể được xem xét và sử dụng nếu thấy thích hợp. Việc sử dụng các điều kiện chiết thay thế phải được lập thành văn bản và chứng minh. Việc chiết được thực hiện cho các mục đích cụ thể khác ngoài việc nhận dạng và định lượng các chất chiết (ví dụ: xác định động học thải ra) có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các điều kiện chiết khác.

Bảng 2 - Các điều kiện chiết được khuyến nghị

Loại tiếp xúc	Các điều kiện chiết được khuyến nghị	Các giải pháp thay thế đáng tin cậy
Thiết bị tiếp xúc giới hạn	Điều kiện sử dụng được mô phỏng ^a	Điều kiện chiết quá mức
Thiết bị tiếp xúc kéo dài	Điều kiện chiết kỹ	Điều kiện chiết quá mức ^{b,c}
Thiết bị tiếp xúc lâu dài	Điều kiện chiết kỹ	Điều kiện chiết quá mức ^{b,c,d}

^a Lưu ý một số cơ quan có thẩm quyền (ví dụ: FDA Hoa Kỳ) có thể yêu cầu chiết quá mức, trừ khi có lý do khác.

^b Ví dụ về các trường hợp mà thông thường sẽ không yêu cầu chiết kỹ bao gồm:

- thiết bị sử dụng một lần được sử dụng trong thời gian ít hơn 24 h, trong đó việc sử dụng lặp lại một thiết bị mới mỗi ngày sẽ dẫn đến việc được phân loại là tiếp xúc kéo dài hoặc lâu dài;
- các thiết bị sử dụng một lần được sử dụng trong vài ngày, trong đó việc sử dụng lặp lại các thiết bị mới sẽ dẫn đến việc được phân loại là tiếp xúc kéo dài hoặc lâu dài;
- các thiết bị có thể tái sử dụng, trong đó bệnh nhân có thể phơi nhiễm với việc sử dụng nhiều lần cùng một thiết bị, dẫn đến được phân loại là tiếp xúc kéo dài hoặc lâu dài; khi chiết quá mức được sử dụng cho một thiết bị có thể tái sử dụng, việc chiết phải tính đến thời gian sử dụng của từng cá nhân.

^c Các điều kiện chiết quá mức có thể thích hợp cho các thiết bị tiếp xúc bề mặt giao tiếp bên ngoài hoặc không hấp thụ, với sự chứng minh.

^d Ví dụ: một thiết bị được làm hoàn toàn bằng kim loại không có khả năng hấp thụ (ví dụ: khung giá đỡ (stent) mạch máu), vì không thể di chuyển các thành phần từ bên trong vật liệu và các thành phần quan tâm chỉ liên quan đến bề mặt và chiết quá mức có thể đủ để tạo một hồ sơ chất chiết hoàn chỉnh.

Xem xét việc lặp lại các phân chiết, lặp lại một lần chiết duy nhất cho mỗi môi trường phải đủ trong những trường hợp có thể thiết lập sự thay đổi trong thành phần của vật phẩm thử nghiệm và/hoặc sự thay đổi trong quá trình chiết là thấp, chứng tỏ việc chiết đơn lẻ là đại diện thích hợp cho vật phẩm thử nghiệm và quá trình chiết. Trong trường hợp thông tin khác (ví dụ: thử nghiệm kỹ thuật) cho thấy sự biến thiên cao hơn trong hoặc trên các đơn vị hoặc lô vật phẩm thử nghiệm hoặc vốn có đối với quá trình chiết, có thể cần phải chiết nhiều lần (ví dụ: hai hoặc ba lần). Nhiều phép chiết cũng nên được thực hiện trong những trường hợp mà vật phẩm thử nghiệm và/hoặc sự biến thiên của phép chiết không được biết. Bất kể số lần chiết lặp lại được thực hiện là bao nhiêu, số lần chiết được tạo ra phải hợp lý.

CHÚ THÍCH: Nhiều lần chiết (ví dụ ba lần) trên mỗi dung môi có thể quan trọng đối với:

- Các thiết bị có khả năng hấp thụ, các thiết bị polyme hóa *in situ* và các sản phẩm kết hợp được kết hợp về mặt vật lý và hóa học. Đối với những loại thiết bị này, có thể có nhiều khả năng thay đổi giữa các thiết bị và những thay đổi nhỏ về hóa học khi sản xuất, quá hạn sử dụng hoặc khi đang sử dụng.
- Các thiết bị có tiêu chuẩn cụ thể hiện hành hoặc hướng dẫn cụ thể cho thiết bị yêu cầu nhiều lần chiết.

Các dịch chiết phải được phân tích bằng các phương pháp nhạy cảm và chọn lọc nhằm sàng lọc các dịch chiết để tìm các chất chiết, và các chất chiết được phát hiện trên ngưỡng đánh giá phân tích, AET (5.5 và Phụ lục E), phải được nhận dạng và định lượng. Độ phân giải sắc ký thích hợp là một ví dụ về cách chứng minh độ chọn lọc thích hợp. Các phương pháp phân tích phải được lựa chọn và kết quả phân tích được báo cáo phù hợp với AET. Bảng 4 thiết lập các phương pháp phân tích có thể áp dụng chung cho các nghiên cứu về chất chiết.

Quá trình phân tích nên được lặp lại bằng cách thử nghiệm nhiều phần của dịch chiết, để tính đến sự khác biệt trong phân tích. Mặc dù khuyến nghị sử dụng ba lần, nhưng một số lượng nhỏ các lần lặp lại có thể thực tế hơn, nếu hợp lý.

Thông tin từ nghiên cứu này sẽ được sử dụng để xác định rủi ro liên quan đến việc thôi ra hóa chất ước tính. Nếu đánh giá rủi ro độc tính xác định một hóa chất hoặc các hóa chất có thể là rủi ro đối với người có khả năng bị ảnh hưởng bằng cách sử dụng dữ liệu chất chiết, thì việc chiết có liên quan về mặt lâm sàng có thể được thực hiện để ước tính chính xác hơn lượng hóa chất hoặc các hóa chất thôi ra từ trang thiết bị y tế trong sử dụng lâm sàng (xem 5.8). Khi không thể chứng minh cho việc chiết phù hợp hơn về mặt lâm sàng, các phương án giảm thiểu rủi ro khác có thể bao gồm phân tích mục tiêu, thử nghiệm sinh học, giảm lượng hóa chất trong thiết bị và trong một số trường hợp, ghi nhãn như mô tả trong TCVN 8023 (ISO 14971), TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 7391-17 (ISO 10993 -17).

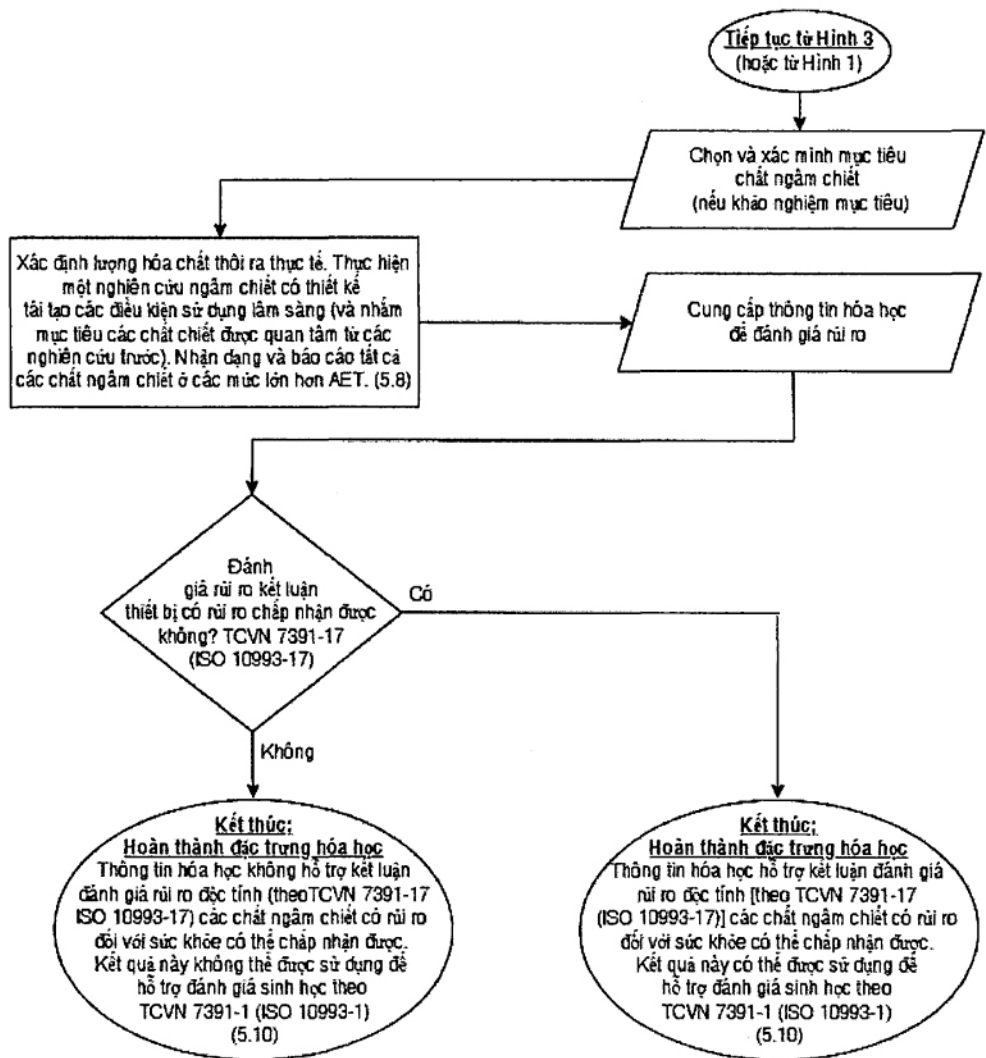
5.7 Đánh giá sự thôi ra hóa chất ước tính (hồ sơ chất chiết)

Kết quả của nghiên cứu chiết phải được báo cáo để có thể đánh giá các rủi ro liên quan đến từng chất chiết được nhận dạng theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17), TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 8023 (ISO 14971).

5.8 Xác định sự thôi ra hóa chất thực tế; thực hiện nghiên cứu ngâm chiết

Khi lượng chất chiết được thôi ra khỏi trang thiết bị y tế có thể gây ra nguy cơ tiềm ẩn về an toàn dựa trên sự thôi ra lâm sàng ước tính của chất chiết, thì một ước tính chính xác hơn về mức độ phơi nhiễm thực tế và trường hợp thôi ra hóa chất thực tế, hóa chất đó có thể được thiết lập bằng cách thực hiện đánh giá chất ngâm chiết của thiết bị bằng cách sử dụng các điều kiện chiết thực tế hoặc tăng tốc (ví dụ: sử dụng nhiệt độ cao) như được trình bày trong Hình 4. Nếu một nghiên cứu về chất ngâm chiết được thực hiện vì các chất cần quan tâm đã được nhận dạng trong một nghiên cứu về chất chiết, thì nghiên cứu mới nên tập trung vào những chất cần quan tâm. Các chất chiết không có mối quan tâm tiềm ẩn về độc tính theo lượng thôi ra lâm sàng ước tính đã được thiết lập là an toàn và đặc trưng là không cần thiết. Khi dự đoán có thể có các chất ngâm chiết bổ sung không được phát hiện là chất chiết, thì nghiên cứu chất ngâm chiết phải bao gồm cả việc sàng lọc các chất ngâm chiết bổ sung.

Ngoài ra, một người đảm trách có thể quyết định thực hiện một nghiên cứu về chất ngâm chiết mà trước đó không phải thực hiện các quá trình đặc trưng hóa học khác (ví dụ: định dạng chất chiết). Ví dụ: có thể dễ dàng thực hiện nghiên cứu ngâm chiết với một môi trường tiếp xúc có khả năng phân tích nhanh trong điều kiện sử dụng lâm sàng chính xác hoặc tăng tốc (ví dụ: đối với một trang thiết bị y tế dùng để cung cấp chất lỏng). Trong trường hợp như vậy, môi trường ngâm chiết phải được sàng lọc để tìm chất ngâm chiết theo cách tương tự và với các yêu cầu tương tự đối với sàng lọc chất chiết như đã thảo luận trong 5.6.



Hình 4 - Quá trình định dạng chất ngấm chiết

Các nghiên cứu về chất ngấm chiết bao gồm hai hành động; tạo ra dịch ngấm chiết và thử nghiệm dịch ngấm chiết. Ở giai đoạn này trong quá trình đánh giá hóa chất, các điều kiện ngấm chiết cần được đẩy nhanh hoặc sử dụng thực tế trên lâm sàng. Trong cả hai trường hợp, các điều kiện ngấm chiết được sử dụng để tạo ra dịch ngấm chiết phải được lập thành văn bản và chứng minh.

Dịch ngấm chiết phải được phân tích bằng các phương pháp nhạy cảm và chọn lọc, đồng thời định lượng mức độ mục tiêu hoặc chất ngấm chiết đã sàng lọc. Bảng 4 liệt kê các phương pháp phân tích thường được áp dụng để định lượng chất ngấm chiết.

Các phương pháp phân tích được sử dụng để định lượng chất ngấm chiết phải được đánh giá chất lượng cho mục đích đó (xem 6.5 và Phụ lục F để biết thêm thông tin liên quan đến đánh giá chất lượng phương pháp). Xây dựng mục tiêu các chất ngấm chiết và sử dụng các phương pháp phân tích được đánh giá chất lượng để định lượng chúng sẽ tạo ra một đánh giá chính xác hơn về mức độ phơi nhiễm của một người có khả năng bị ảnh hưởng so với đánh giá thu được bằng cách sử dụng dữ liệu sàng lọc có thể chiết được.

5.9 Đánh giá sự thôi ra hóa chất thực tế (hồ sơ chất ngấm chiết)

Kết quả của các nghiên cứu về chất ngấm chiết, bao gồm cả chất ngấm chiết được nhắm mục tiêu và chất ngấm chiết được phát hiện qua sàng lọc ở các cấp trên AET, phải được báo cáo để có thể đánh giá các rủi ro tiềm ẩn liên quan đến từng thành phần được thôi ra theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17), TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 8023 (ISO 14971).

5.10 Thoát khỏi quá trình đặc trưng hóa học

Nếu đặc trưng hóa học hỗ trợ sự tương đương, hoặc kết luận đánh giá rủi ro độc tính (theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)) mà các thành phần, chất chiết hoặc chất ngấm chiết có rủi ro đối với sức khỏe có thể chấp nhận được, thì quá trình đặc trưng hóa học đã được hoàn thành và kết quả này có thể được sử dụng để hỗ trợ đánh giá sinh học theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1).

Nếu việc đặc trưng hóa học không hỗ trợ cho kết luận đánh giá rủi ro độc tính (theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)) mà các thành phần, chất chiết hoặc nước ngấm chiết có rủi ro đối với sức khỏe có thể chấp nhận được, thì quá trình đặc trưng hóa học đã được hoàn thành nhưng không thể được sử dụng để hỗ trợ đánh giá sinh học. Sự cần thiết phải đánh giá thêm (ví dụ: thử nghiệm sinh học) hoặc hoạt động giảm thiểu khác phải được đánh giá theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 7391-17 (ISO 10993-17).

6 Các thông số và phương pháp đặc trưng hóa học

6.1 Yêu cầu chung

Điều 5 mô tả việc tạo từng bước dữ liệu đặc trưng hóa học định tính và định lượng để sử dụng trong đánh giá rủi ro. Các thông số đặc trưng được sử dụng phải phù hợp với vật liệu hoặc trang thiết bị y tế thành phẩm. Do sự đa dạng của các trang thiết bị y tế, thừa nhận không phải tất cả các thông số được nhận dạng cho một vật liệu sẽ được yêu cầu cho tất cả/một số mục đích sử dụng trang thiết bị y tế. Như đã đề cập trước đây, mức độ đặc trưng cần thiết được xác định bởi mức độ xâm lấn và thời gian phơi nhiễm lâm sàng theo mục đích sử dụng (xem 6.11 trong TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018)). Loại và số lượng dữ liệu mô tả phải nhất quán với tất cả các thông số được coi là có liên quan để đánh giá rủi ro của trang thiết bị y tế và nên xem xét ứng dụng lâm sàng.

Dữ liệu về đặc trưng hóa học có thể được thu thập bằng cách thu thập thông tin từ thông tin nhà cung cấp hoặc xem xét tài liệu, hoặc được tạo ra bằng cách tạo thông tin thông qua việc thử nghiệm trang thiết bị y tế hoặc vật liệu trực tiếp ở trạng thái tự nhiên của nó (ví dụ: phân tích IR của màng phim). Tuy nhiên, thông thường cần phải hòa tan toàn bộ hoặc một phần mẫu thử trước khi phân tích. Loại và mức độ hòa tan được sử dụng phải phù hợp với dự định và mục đích của thử nghiệm. Ví dụ: nếu mục đích là:

- tạo thông tin về thành phần của vật liệu (ví dụ: phụ gia, dư lượng), sau đó quá trình hòa tan thích hợp có thể liên quan đến việc hòa tan hoàn toàn hoặc chiết kỹ vật phẩm thử nghiệm;
- thiết lập sự có mặt của các tạp chất nguyên tố trong vật liệu, sau đó việc phân hủy vật liệu có thể thích hợp;
- thiết lập hồ sơ các chất chiết của vật phẩm thử nghiệm, sau đó việc hòa tan hoàn toàn là không phù hợp, và việc chiết kỹ, quá mức, tăng tốc hoặc sử dụng mô phỏng là phù hợp.

Ngoài ra, các môi trường được sử dụng để hòa tan cần được xem xét trong bối cảnh của các phương pháp được chọn để thử nghiệm các dịch chiết đó, vì các môi trường đó phải tương thích với các phương pháp thử nghiệm được sử dụng để phân tích các dịch chiết. Nếu các hạt hoặc kết tủa nhìn thấy được xuất hiện trong quá trình chiết và không được hòa tan, chúng cũng cần được phân tích bằng các phương pháp thích hợp.

Do sự đa dạng của các trang thiết bị y tế, vật liệu cấu tạo của chúng và điều kiện sử dụng trong lâm sàng, thừa nhận các điều kiện chiết phù hợp để mô phỏng, tăng tốc hoặc quá mức sử dụng trong lâm sàng sẽ khác nhau rất nhiều. Tuy nhiên, Phụ lục D đưa ra những xem xét trong việc xác định các thông số chiết cho các trang thiết bị y tế điển hình, bao gồm cả việc lựa chọn môi trường chiết, dựa trên loại tiếp xúc và thời gian phơi nhiễm.

Xem xét các phương pháp phân tích phù hợp với dữ liệu liên quan, 6.2 và 6.3 cung cấp các ví dụ về các thông số định tính và định lượng có thể liên quan để đánh giá cấu trúc và thành phần của vật liệu trang thiết bị y tế, đồng thời cung cấp các ví dụ về các phương pháp cụ thể có thể được sử dụng.

6.2 Thành phần vật liệu

Vì thành phần vật liệu của trang thiết bị y tế có liên quan đến tính tương thích sinh học của nó, nên cần phải xác định và xem xét các đặc tính của thiết bị tạo nên thành phần của thiết bị. Bảng 3 liệt kê một số đặc tính có thể liên quan, cùng với các ví dụ về cách tiếp cận phân tích thích hợp.

**Bảng 3 - Các phương pháp thử để thiết lập thành phần vật liệu
của các vật liệu trang thiết bị y tế**

Loại vật liệu	Đặc tính	Phương pháp ví dụ ^a	Định tính	Định lượng
Polyme tổng hợp	Dư lượng monome	GC, LC (*)	X	X
	Thành phần bề mặt	FTIR	X	X ^f
		XPS	X	X
	Dư lượng chất xúc tác, các chất khởi động	Quang phổ hấp thụ nguyên tử ^g (*)	X	X
		LC (*)	X	X
	Phụ gia, dư lượng quá trình, các chất dạng vết	GC, LC, IC (*)	X	X
	Tạp chất ^b	Nhiều xạ tia X	X	–
		Dư lượng trên quá trình đánh lửa	X	X ^g
		Huỳnh quang tia X	X	X
		GC, LC, IC (*)	X	X
	Cấu tạo hóa học	FTIR	X	X ^f
		¹³ C và ¹ H NMR (*)	X	X
Kim loại và hợp kim	Thành phần vật liệu ^c	Huỳnh quang tia X	X	X ^f
		EDX/SEM, XPS	X	X ^f
		Phân tích quá trình đốt cháy (C, S)	X	X
		Quang phổ hấp thụ nguyên tử ^g (*)	X	X
		Hỗn hợp khí (N, O, H)	X	X
		Chuẩn độ	X	X
		Đo trọng lượng	–	X
		Điện giải	X	X
		Đo màu	X	–
	Phân bố nguyên tố giữa các pha	EDX/SEM, XPS	X	X ^f
		Hiển vi điện tử	X	X
	Thành phần pha hoặc bề mặt	EDX/SEM, XPS	X	X
^a Không bao hàm hoặc loại trừ. Các phương pháp được ký hiệu bằng dấu (*) là các phương pháp được sử dụng phổ biến nhất cho mục đích được chỉ định. Trong một số trường hợp nhất định, các phương pháp khác được liệt kê trong bảng này có thể được sử dụng.				
^b Ví dụ có thể bao gồm: chất bôi trơn, chất liên kết chéo, chất thổi khuôn và tháo khuôn, và chất xúc tác.				
^c Kim loại và hợp kim thường xuyên được cung cấp với thành phần được lập thành văn bản. Khi đã có thông tin như vậy, thông thường không cần lặp lại phân tích.				
^d Ví dụ về các chất phụ gia cần được xem xét bao gồm các chất khử hoạt tính kim loại, chất ổn định ánh sáng/nhiệt, chất làm dẻo, chất bôi trơn, chất biến tính cải thiện độ nhớt, chất biến tính bền tác động, chất chống tĩnh điện, chất chống vi khuẩn, chất chống oxy hóa, chất chống cháy, chất làm trắng, chất độn, chất nung kết, chất tháo khuôn, chất kết dính, bột màu và chất phủ.				
^e Quang phổ hấp thụ nguyên tử bao gồm AA và quang phổ plasma ghép cảm ứng với phát hiện phát xạ quang học (ICP-AES) hoặc phát hiện khối phổ (ICP-MS).				
^f Bản chất của các phép phân tích này là sao cho các phép đo định lượng của chúng được đặc trưng bởi độ nhạy cảm giới hạn hoặc mức độ không chính xác tương đối cao.				
^g Phương pháp này định lượng tạp chất tổng số nhưng không định lượng tạp chất riêng lẻ.				

Bảng 3 (kết thúc)

Loại vật liệu	Đặc tính	Phương pháp ví dụ ^a	Định tính	Định lượng
Gốm	Truy vết các chất, bao gồm các chất phụ gia ^d	Huỳnh quang tia X	X	X ^f
		Quang phổ hấp thụ nguyên tử ^g (*)	X	X
		LC, GC (*)	X	X
	Anion	Sắc ký ion (IC)	X	X
	Thành phần vật liệu	Nhiều xạ tia X	X	–
Các đại phân tử tự nhiên	Nhận dạng	Đo màu	X	–
		2D PAGE (*)	X	X
		GPC/SEC	X	X
	Cấu tạo hóa học	Chuỗi axit amin	X	X
		FTIR	X	X ^f
		¹³ C và ¹ H NMR (*)	X	X

^a Không bao hàm hoặc loại trừ. Các phương pháp được ký hiệu bằng dấu (*) là các phương pháp được sử dụng phổ biến nhất cho mục đích được chỉ định. Trong một số trường hợp nhất định, các phương pháp khác được liệt kê trong bảng này có thể được sử dụng.

^b Ví dụ có thể bao gồm: chất bôi trơn, chất liên kết chéo, chất thổi khuôn và tháo khuôn, và chất xúc tác.

^c Kim loại và hợp kim thường xuyên được cung cấp với thành phần được lập thành văn bản. Khi đã có thông tin như vậy, thông thường không cần lặp lại phân tích.

^d Ví dụ về các chất phụ gia cần được xem xét bao gồm các chất khử hoạt tính kim loại, chất ổn định ánh sáng/nhiệt, chất làm dẻo, chất bôi trơn, chất biến tính cải thiện độ nhớt, chất biến tính bền tác động, chất chống tĩnh điện, chất chống vi khuẩn, chất chống oxy hóa, chất chống cháy, chất làm trắng, chất độn, chất nung kết, chất tháo khuôn, chất kết dính, bột màu và chất phủ.

^e Quang phổ hấp thụ nguyên tử bao gồm AA và quang phổ plasma ghép cảm ứng với phát hiện phát xạ quang học (ICP-AES) hoặc phát hiện khối phổ (ICP-MS).

^f Bản chất của các phép phân tích này là sao cho các phép đo định lượng của chúng được đặc trưng bởi độ nhạy cảm giới hạn hoặc mức độ không chính xác tương đối cao.

^g Phương pháp này định lượng tạp chất tổng số nhưng không định lượng tạp chất riêng lẻ.

6.3 Chất chiết và chất ngâm chiết

Các phương pháp thử nghiệm có thể được sử dụng trong các nghiên cứu sàng lọc chất chiết và chất ngâm chiết được liệt kê trong Bảng 4.

Việc phân tích các chất được chiết (hoặc ngâm chiết) nên xem xét cả thực thể hữu cơ và vô cơ.

Định tính chất chiết hữu cơ có thể được xếp thành ba loại dựa trên tính dễ bay hơi của chúng: VOC, SVOC và NVOC. Các kỹ thuật phân tích được sử dụng để sàng lọc các loại chất chiết hữu cơ này là khác nhau, mặc dù một loại hóa chất thường có thể được phát hiện bằng nhiều kỹ thuật khác nhau; ví dụ: sắc ký khí với lấy mẫu pha hơi (HS-GC) thường được sử dụng để phân tích VOC, sắc ký khí (GC) thường được sử dụng để phân tích SVOC và LC được sử dụng để phân tích NVOC. Các kỹ thuật sắc ký được sử dụng để sàng lọc được kết hợp với các phương pháp phát hiện độ nhạy cảm, có thể áp dụng rộng rãi và nhiều thông tin thích hợp để nhận dạng và

nồng độ của các chất chiết. Vì vậy, ví dụ: sự phân tách GC có thể được kết hợp với sự ion hóa ngọn lửa (FID) và đầu dò MS và sự phân tách LC có thể được kết hợp với sự hấp thụ bức xạ tia cực tím (UV) và đầu dò MS.

Bảng 4 - Phương pháp thử nghiệm đối với các chất chiết và ngâm chiết

Loại vật liệu	Đặc tính	Phương pháp ví dụ ^a	Định tính	Định lượng
Tất cả	Chất chiết hữu cơ, VOC	HS-GC hoặc GC với FID và/hoặc MS*	X	X
		Tổng cacbon hữu cơ (TOC) ^b	–	X
	Chất chiết hữu cơ, SVOC	HS-GC và GC, với FID và/hoặc MS*	X	X
		HPLC, với UV, CAD, ELSD và/hoặc MS*	–	–
		Tổng cacbon hữu cơ (TOC) ^b	–	X
		NMR	X	X
	Chất chiết hữu cơ, NVOC	HPLC, với UV, CAD, ELSD và/hoặc MS*	X	X
		NMR	X	X
		Tổng cacbon hữu cơ (TOC) ^b	–	X
		Cặn không bay hơi*	–	X
	Chất chiết nguyên tố	ICP-AES, ICP-MS ^{a,b}	X	X
	Anion và cation	Sắc ký ion b X	X	X

^a Không bao hàm hoặc loại trừ. Các phương pháp được ký hiệu bằng dấu (*) là phương pháp điển hình nhất và thường được sử dụng cho mục đích được chỉ định và thường được coi là đủ. Việc lựa chọn các phương pháp thích hợp phải được thực hiện bởi những người có trình độ chuyên môn, phù hợp với thành phần của vật liệu cấu tạo và chế tạo chúng.

^b Thường được sử dụng cho các dung môi chiết dạng nước (ví dụ: nước, nước muối).

Vì dịch chiết có thể chứa các hợp chất từ cả ba loại (VOC, SVOC và NVOC), nên một phương án thích hợp để sàng lọc toàn diện tất cả dịch chiết để tìm các chất chiết hữu cơ có thể liên quan đến việc áp dụng cả ba kỹ thuật sắc ký và các phương án phát hiện khác. Sự kết hợp chính xác của các phương án tách và phát hiện được sử dụng để thực hiện sàng lọc phụ thuộc vào bản chất của chất chiết hữu cơ, vì không có phương pháp sắc ký đơn lẻ nào có thể áp dụng cho nhiều loại chất chiết hữu cơ.

Mặc dù các phương pháp GC-MS và LC-MS là các công cụ chính được sử dụng để sàng lọc các chất chiết hữu cơ, các phương pháp bổ sung có thể được áp dụng khi cần thiết và thích hợp. Ví dụ: NMR có thể được áp dụng để tạo điều kiện nhận dạng các chất chiết hữu cơ.

Trong khi các phương pháp sắc ký sàng lọc các dung dịch cho các hợp chất hữu cơ được chiết, các phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử, bao gồm hấp thụ nguyên tử (AA), quang phổ phát xạ nguyên tử plasma ghép cảm ứng (ICP-AES) và các dung dịch sàng lọc khối phổ plasma

kết hợp cảm ứng (ICP-MS) cho các nguyên tố chiết có thể được kết hợp với các chất chiết hữu cơ hoặc vô cơ. Lưu ý phân tích ICP không chỉ giới hạn trong việc phân tích các chất chiết vô cơ, vì một số nguyên tố thường được đưa vào phân tích ICP có thể tồn tại ở cả dạng hữu cơ và vô cơ (ví dụ: S, Si, Zn).

Một thiếu sót tiềm ẩn trong phân tích ICP là không phát hiện được hình thức mà yếu tố tồn tại. Điều này có thể làm phức tạp việc đánh giá rủi ro độc tính của dữ liệu ICP trong một số trường hợp (nhưng không phải tất cả). Ví dụ: lưu huỳnh có thể được chiết dưới dạng lưu huỳnh nguyên tố, dưới dạng ion sunphat hoặc là một phần của chất chiết hữu cơ (chẳng hạn như mercaptobenzothiazole). Dạng hóa học của lưu huỳnh được phát hiện trong phân tích ICP có thể cần thiết để thực hiện đánh giá rủi ro độc tính, vì độc tính của lưu huỳnh có thể phụ thuộc vào dạng của nó.

IC có thể được áp dụng để sàng lọc các chất chiết để giải quyết các anion vô cơ chiết được (ví dụ: florua, clorua, sunphat) và các axit hữu cơ có trọng lượng phân tử thấp (ví dụ: axit axetic và formic).

Các phương pháp chung như NVR và TOC cung cấp các ước tính về tổng lượng các chất được chiết nhưng không cung cấp nhận dạng của các chất chiết cũng như nồng độ của các chất chiết riêng lẻ.

Các cuộc thảo luận sâu hơn về các phương án và phương pháp phân tích thích hợp cho việc sàng lọc và định dạng các chất chiết và chất ngấm chiết được nêu trong Tài liệu tham khảo [34] và [48].

Trong nhiều trường hợp, việc định dạng chất ngấm chiết liên quan đến việc định lượng các nguồn ngấm chiết đã biết và được nhắm mục tiêu riêng. Trong tình huống này, các phương pháp phân tích phù hợp với mục đích này phải được phát triển và được đánh giá chất lượng. Trong nhiều trường hợp, các phương pháp phân tích tương tự được sử dụng để sàng lọc các chất chiết có thể được tối ưu hóa cho mục đích phân tích các chất ngấm chiết được nhắm mục tiêu.

6.4 Thành phần cấu trúc hoặc cấu hình

Vì thành phần cấu trúc hoặc cấu hình của vật liệu trang thiết bị y tế có thể liên quan đến tính tương thích sinh học của nó, đặc biệt là trong trường hợp thiết lập và chứng minh cho các thiết bị thay thế, nên có thể thích hợp để thiết lập các đặc tính của thiết bị này. Bảng 5 liệt kê một số đặc tính có thể liên quan, cùng với các ví dụ về cách tiếp cận phân tích thích hợp.

Bảng 5 - Các phương pháp thử nghiệm có thể chấp nhận để đánh giá thành phần cấu trúc của vật liệu trang thiết bị y tế

Loại vật liệu	Đặc tính	Phương pháp ví dụ ^a	Định tính	Định lượng
Polyme tổng hợp	Cấu trúc thành phần	FTIR, Quang phổ Raman	X	X
	Độ kết tinh	DSC, X-ray nhiễu xạ, Raman	X	X
	Cấu hình, phân tích nhóm đối xứng	Chuẩn độ	–	X
		Quang phổ (NMR)	X	X
	Cấu hình, có các liên kết đôi	Quang phổ (IR/UV)	X	X
		Chỉ số iốt	–	X
	Cấu hình, đặc trưng các đồng trùng hợp	Quang phổ (IR/NMR)	X	X
	Cấu hình chuỗi, lập thể	Quang phổ (¹³ C NMR)	X	X
		DSC, TGA	X	–
	Cấu hình chuỗi, có các liên kết chéo	Chiết gel-dung dịch DMTA	X	–
		DMTA	–	X
	Phân nhánh chuỗi	Quang phổ (NMR)	X	X
	Cấu hình	Lưu biến	X	–
	Khối lượng phân tử và/hoặc sự phân bố khối lượng phân tử	GPC	–	X
		Phân tích nhóm kết thúc	–	X
		Đo độ thẩm thấu	–	X
		Phân tán ánh sáng tĩnh	–	X
		Đo độ nhớt của dung dịch	–	X
		Độ lắng	–	X
Kim loại và hợp kim	Các pha tinh thể	Nhiều xạ tia X	X	–
		Nhiều xạ điện tử	X	–
	Cấu trúc vi mô/vĩ mô	Kim tương học	X	X
Gốm sứ	Hóa trị	Phân tích đo màu	X	–
	Các pha	Nhiều xạ tia X	X	X
	Cấu trúc vi mô	Hiển vi	–	X
Các đại phân tử tự nhiên (xem CHÚ THÍCH)	Cấu hình, phân tích nhóm đối xứng	Chuẩn độ	–	X
		Quang phổ	X	X
	Cấu hình chuỗi, lập thể	Quang phổ (¹³ C NMR)	X	X
		DSC	X	–
	Cấu hình chuỗi, có các liên kết chéo	Chiết gel-dung dịch	X	–
		Phân tích liên kết Di-sulphide	–	X
	Cấu hình chuỗi, phân nhánh	DMTA	–	X
		Quang phổ	X	X

^a Không bao hàm hoặc loại trừ.

CHÚ THÍCH 1: Các đại phân tử tự nhiên được sử dụng trong các trang thiết bị y tế bao gồm nhưng không giới hạn ở protein, glycoprotein, polysaccharid và gốm sứ. Ví dụ: gelatin, collagen, elastin, fibrin, albumin, alginate, cellulose, axit béo (như axit stearic), heparin, chitosan, xương đã qua xử lý, san hô và cao su tự nhiên. Những vật liệu này có thể đã được xử lý, tinh chế và biến tính theo các mức độ khác nhau.

CHÚ THÍCH 2: Đối với các đại phân tử tự nhiên, điều cần thiết là sinh vật nguồn (loài) và giống/dòng được nhận dạng rõ là bước đầu tiên.

CHÚ THÍCH 3: Bộ TCVN 9858 (ISO 22442) đề cập đến việc sử dụng an toàn mô động vật và các dẫn xuất trong sản xuất trang thiết bị y tế. TCVN 13415-3 (BS EN 455-3) bao gồm việc đánh giá rủi ro liên quan đến dư lượng protein trong latex cao su thiên nhiên.

CHÚ THÍCH 4: Các chuyên khảo về dược điển (ví dụ: Ph. Eur./USP/JP) hiện có cho nhiều loại vật liệu này và một số tiêu chuẩn của Ban kỹ thuật ASTM F04 về Vật liệu và Trang thiết bị Y tế và Phẫu thuật cũng đề cập đến đặc tính của các vật liệu này (xem Thư mục tài liệu tham khảo).

CHÚ THÍCH 5: Đối với đặc trưng của vật liệu nano, xem ISO/TR 10993-22.

6.5 Phương pháp phân tích

Các phương pháp phân tích được sử dụng trong đặc trưng hóa học thường phục vụ một trong hai mục đích: sàng lọc mẫu cho các chất phân tích không được quy định và mẫu thử cho các chất phân tích đã quy định (được nhắm mục tiêu). Mục đích của phân tích sàng lọc là để phát hiện các chất phân tích có trong mẫu trên ngưỡng báo cáo liên quan (ví dụ: AET), để ước tính nồng độ của các chất phân tích đó và để đảm bảo nhận dạng của các chất phân tích đó. Mục đích của phân tích xây dựng mục tiêu là thiết lập một cách chính xác và độ chụm nồng độ của các chất phân tích được quy định (được nhắm mục tiêu) và nhận dạng trong mẫu.

Các phương pháp phân tích thích hợp phải được phát triển và được đánh giá chất lượng cho những mục đích này, trong đó việc đánh giá chất lượng được định nghĩa là quá trình mà một phương pháp được thiết lập để phù hợp với mục đích sử dụng của nó. Trước khi phát triển phương pháp mới, nên tham khảo các tiêu chuẩn hiện có, sách chuyên khảo, bài báo khoa học hoặc các tài liệu khoa học liên quan khác để kiểm tra các phương pháp thử phù hợp hiện có. Các phương pháp từ tài liệu có thể cần được điều chỉnh và được đánh giá chất lượng trước khi sử dụng. Nếu không nhận dạng được các phương pháp phù hợp thì phải phát triển các phương pháp mới thích hợp.

Vi trường hợp thông thường, một tập hợp các chất phân tích tiềm năng được xử lý bằng các phương pháp sàng lọc phân tích là lớn và đa dạng, một phương pháp duy nhất không thể được đánh giá chất lượng cho tất cả các chất phân tích tiềm năng và không thể có một phương pháp duy nhất tạo ra các ước tính nồng độ chính xác và độ chụm cao cho tất cả các chất phân tích tiềm năng. Do đó, các phương pháp phân tích được sử dụng để sàng lọc phải được đánh giá chất lượng, bất cứ khi nào có thể, sử dụng một tập hợp các chất phân tích thay thế đại diện cho toàn bộ tổng thể các chất phân tích có thể chấp nhận được. Ví dụ: khi một phương pháp phân tích được sử dụng để sàng lọc chất chiết cho các chất chiết được trên AET, thì phương pháp này phải được đánh giá chất lượng khi sử dụng một tập hợp các chất chiết tiềm năng làm chất phân tích thay thế. Cơ sở lý luận của việc lựa chọn chất phân tích thay thế phải được lập thành văn bản. Các yếu tố tiềm ẩn trong cơ sở lý luận như vậy có thể bao gồm kiến thức về các chất mong đợi từ thành phần vật liệu, thông tin nhóm chức từ MS hoặc sự tương đồng về thời gian lưu.

Ngoài ra, một phương pháp được sử dụng để phân tích một mẫu thử nhằm thiết lập các mức của chất phân tích mục tiêu thường được tối ưu hóa cho mục đích này và do đó, mặc dù có thể hy sinh phạm vi rộng (điều quan trọng trong các phương pháp sàng lọc), làm như vậy theo cách nâng cao các tính chất tính năng khác như độ chính xác và độ chụm. Vì phương pháp xây dựng mục tiêu nhắm mục tiêu đến một danh sách nhỏ và đã xác định các chất phân tích, đánh giá chất lượng của phương pháp đề cập đến tính năng của phương pháp cụ thể cho mỗi và mọi chất phân tích được nhắm mục tiêu.

Đánh giá chất lượng của một phương pháp phân tích được thảo luận trong Phụ lục F.

7 Báo cáo dữ liệu đặc trưng hóa học

Mục đích của báo cáo đánh giá hóa chất là cung cấp thông tin cho phép xem xét dữ liệu đặc trưng hóa học và hỗ trợ việc đánh giá rủi ro độc tính của thông tin này. Các báo cáo đó phải nêu rõ mục đích và mục tiêu của việc đánh giá hóa chất đã được thực hiện và phải bao gồm mô tả và giải thích cho những điều sau:

- a) mô tả vật phẩm thử nghiệm (vật liệu hoặc trang thiết bị y tế) và chi tiết của việc chuẩn bị mẫu;
- b) phương pháp phân tích và điều kiện chiết (ví dụ: lựa chọn môi trường chiết, thời gian và chu kỳ chiết, nhiệt độ chiết, tỷ lệ chiết/mẫu, phương pháp khuấy và tốc độ trong quá trình chiết);
- c) tài liệu về thử nghiệm tính phù hợp của hệ thống và kết quả của nó;
- d) giá trị và sự chứng minh của ngưỡng báo cáo (ví dụ: AET);
- e) dữ liệu định tính được tạo ra (ví dụ: nhận dạng chất chiết, bao gồm mô tả về quy trình nhận dạng);
- f) dữ liệu định lượng được tạo ra (ví dụ: nồng độ chất chiết, bao gồm mô tả các quy trình định lượng và cung cấp phân loại dữ liệu định lượng như phân tích định lượng ước tính, phân tích bán định lượng hoặc phân tích định lượng);
- g) thông tin cần thiết để ước tính mức độ tiếp xúc lâm sàng với hóa chất (ví dụ: lượng chất phân tích tính bằng μg /thiết bị).

Khi cần thiết và thích hợp, các chất được nhận dạng trong dung dịch thử nghiệm có thể được nhóm lại thành các nhóm hợp chất, dựa trên các điểm tương đồng về cấu trúc hoặc nhóm chức, để hỗ trợ trong các đánh giá rủi ro độc tính.

Thông tin hoặc dữ liệu hóa học hoặc thành phần thu được mà người đảm trách thiết bị không phải thực hiện thử nghiệm (ví dụ: dữ liệu do nhà cung cấp vật liệu cung cấp, dữ liệu có sẵn từ tài liệu hóa học) có thể được đưa vào báo cáo, nếu có liên quan và thích hợp. Yêu cầu báo cáo đối với dữ liệu thu được từ các nguồn bổ sung như vậy bao gồm các mục tương tự như đã nêu ở trên đối với dữ liệu thử nghiệm do người đảm trách tạo nhưng ngoài ra sẽ bao gồm thảo luận về mức độ liên quan của nó với việc đánh giá rủi ro độc tính.

Ngoài việc chứa đựng các chi tiết cần thiết liên quan đến thiết kế nghiên cứu và dữ liệu đánh giá hóa học liên quan và thích hợp, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc xem xét nghiên cứu và đánh giá rủi ro độc tính, một báo cáo phải chứa đầy đủ thông tin để thiết lập sự phù hợp của các quá trình phân tích được sử dụng. Thông tin như vậy sẽ liên quan đến việc thiết lập các quy trình phân tích phù hợp với mục đích sử dụng và được thực hiện một cách thích hợp tại thời điểm sử dụng của chúng.

Các loại thông tin có thể được đưa vào báo cáo để tạo điều kiện thuận lợi cho việc đánh giá rủi ro độc tính và xem xét các dữ liệu và quy trình phân tích được liệt kê trong Phụ lục G.

Phụ lục A (tham khảo)

Nguyên tắc chung của đặc trưng hóa học

A.1 Quá trình đặc trưng hóa học

Đặc trưng hóa học là quá trình thu thập thông tin hóa học về một trang thiết bị y tế, liên quan đến việc đánh giá sinh học của nó và các đánh giá rủi ro độc tính. Việc đặc trưng hóa học của một trang thiết bị y tế, các thành phần hoặc vật liệu cấu tạo của nó bao gồm nhiều quá trình, bao gồm cả việc thu thập và tạo ra thông tin, để:

- thiết lập thành phần vật liệu và cấu hình của thiết bị;
- nhận dạng và định lượng các chất chiết và/hoặc các chất ngấm chiết liên quan đến thiết bị.

Đặc trưng hóa học của một trang thiết bị y tế và/hoặc các thành phần và vật liệu cấu tạo của nó là một khía cạnh cần thiết để đánh giá tính an toàn sinh học của trang thiết bị y tế đó.

A.2 Việc sử dụng đặc trưng hóa học

Đặc trưng hóa học có thể tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình đánh giá an toàn sinh học theo một trong ba cách bằng cách cung cấp:

- thông tin hóa học cho phép so sánh giữa trang thiết bị y tế nghiên cứu và các trang thiết bị y tế đã được thiết lập lâm sàng (thiết lập sự tương đương),
- cơ sở hóa học để so sánh trang thiết bị y tế nghiên cứu với tiêu chuẩn vật liệu liên quan (xác nhận sự phù hợp), và
- thông tin hóa học làm cơ sở cho việc đánh giá rủi ro độc tính (cho phép đánh giá).

Trong một số trường hợp nhất định, tác động độc hại liên quan đến việc sử dụng trang thiết bị y tế có thể được đánh giá bằng cách so sánh thiết bị nghiên cứu với thiết bị đã được thiết lập lâm sàng. Trong những trường hợp như vậy, việc đặc trưng hóa học là rất quan trọng trong việc thiết lập sự tương đương hóa học, ví dụ giữa:

- một hạng mục được đề xuất (vật liệu, thành phần hoặc thiết bị) và một hạng mục đã được thiết lập lâm sàng (xem Phụ lục C),
- một trang thiết bị y tế thành phẩm và có thể bán trên thị trường và một thiết bị nguyên mẫu, và
- một vật liệu, thành phần hoặc trang thiết bị y tế sau khi thay đổi quá trình, vật liệu, ứng dụng hoặc sản xuất.

Các tiêu chuẩn bao gồm các yêu cầu về thành phần vật liệu hiện có đối với một số vật liệu trang thiết bị y tế [ví dụ: bộ TCVN 6795 (ISO 5832)]. Có thể vật liệu phù hợp với tiêu chuẩn như vậy sẽ không yêu cầu thêm đặc trưng hóa học để hỗ trợ đánh giá độc tính hoặc sinh học. Tuy nhiên, việc chuyển đổi vật liệu thành dạng thành phẩm của trang thiết bị y tế có thể tạo ra các chất gây ô nhiễm hoặc dư lượng quá trình. Những chất này có thể được ngấm chiết từ trang thiết bị y tế và liên quan về độc tính. Việc đánh giá trang thiết bị y tế thành phẩm cần xem xét và giải quyết những chất ngấm chiết như vậy. Ngoài ra, các đặc tính vật lý, hóa học, hình thái cấu trúc và hình thái bề mặt của một bộ phận được chế tạo bằng vật liệu này có thể cần được đánh giá để xác định mức độ an toàn tổng thể.

Cuối cùng và trong các trường hợp khác, đáng chú ý nhất là khi mới ra đời và trong trường hợp không có trang thiết bị y tế phù hợp được thiết lập lâm sàng, các tác động độc tính liên quan đến việc sử dụng thiết bị, bao gồm các thành phần hoặc vật liệu cấu tạo của nó, có thể được đánh giá bằng cách sử dụng cách tiếp cận đặc trưng hóa học. Cách tiếp cận như vậy có thể bao gồm thu thập dữ liệu, tạo dữ liệu (ví dụ: hồ sơ chất chiết hoặc chất ngấm chiết) và diễn giải dữ liệu.

Tổng quan về quy trình đặc trưng hóa học được nêu trong tiêu chuẩn này và mối quan hệ của nó với việc đánh giá rủi ro được nêu trong Điều 5. Quy trình này dựa trên những xem xét sau:

- a) Bước đầu tiên trong việc đặc trưng hóa học là thiết lập sự tiếp xúc theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1).
- b) Mức độ đặc trưng hóa học (ví dụ: liệu việc thu thập thông tin có thể đầy đủ hay không; thiết kế các nghiên cứu chiết, nếu được thực hiện) phải phản ánh:
 - 1) bản chất và thời gian phơi nhiễm lâm sàng;
 - 2) dạng vật lý của vật liệu được sử dụng (ví dụ: chất lỏng, gel, bột nhão, chất rắn hoặc vật liệu có nguồn gốc sinh học);
 - 3) lịch sử sử dụng của các vật liệu.

Hơn nữa, cần cung cấp đủ dữ liệu cần thiết để thiết lập tính an toàn sinh học của trang thiết bị y tế.

- c) Thiết lập cấu hình của trang thiết bị y tế, bằng cách mô tả vật liệu cấu tạo của nó, là bước đầu tiên cần thiết để thiết lập tính tương thích sinh học của thiết bị vì (a) việc sử dụng vật liệu cấu tạo thích hợp làm tăng khả năng thiết bị sẽ tương thích sinh học và (b) kiến thức về vật liệu cấu tạo có thể cung cấp điểm khởi đầu để thiết lập sự tương đương hóa học đối với một thiết bị đã được thiết lập lâm sàng.

Đối với một số trang thiết bị y tế, thông tin cấu hình và thành phần vật liệu có thể có sẵn cho nhà sản xuất thiết bị như một phần của thông số kỹ thuật thiết bị hoặc có thể thu thập được thông qua yêu cầu. Trong các trường hợp khác, thông tin đó có thể thu được bằng cách thử nghiệm

thiết bị thích hợp. Trong mọi trường hợp, chất hỗ trợ và phụ gia chế biến (xem Bảng 3, chú thích b và d) phải được đưa vào như một phần của thông tin thành phần này.

- d) Thiết lập thành phần vật liệu cấu tạo của trang thiết bị y tế là bước cần thiết để thiết lập tính tương thích sinh học của thiết bị, vì (a) thành phần của các vật liệu cấu tạo riêng biệt có thể dùng làm cơ sở để thiết lập sự tương đương hóa học với thiết bị đã được thiết lập lâm sàng, và (b) các thực thể hóa học có trong vật liệu cấu tạo có thể là nguồn chất chiết và chất ngấm chiết.
- 1) Dữ liệu thành phần bao gồm dữ liệu định tính, mô tả thành phần của vật liệu và thiết lập hóa chất nào có trong vật liệu và dữ liệu định lượng thiết lập nồng độ của các thành phần hóa học của vật liệu. Thông tin định lượng có thể cần thiết để đánh giá tính an toàn sinh học, vì nhận dạng và số lượng các thành phần cấu tạo của trang thiết bị y tế cho phép điều tra độc tính nội tại của từng thành phần. Dữ liệu thu được nhằm mục đích sử dụng bởi nhà sản xuất trang thiết bị y tế để hỗ trợ việc đánh giá sinh học của trang thiết bị y tế.
 - 2) Đối với một số vật liệu, thông tin về thành phần có thể có sẵn như một phần của quy định kỹ thuật vật liệu. Vì các vật liệu như polyme có thể có công thức phức tạp, các chi tiết về thành phần phải được yêu cầu từ nhà cung cấp vật liệu. Hơn nữa, một số thông tin liên quan có thể có sẵn trong tài liệu hóa học đã xuất bản (ví dụ: sự biến đổi điển hình trong thành phần hoặc hướng dẫn về các chất phân tích có thể quan tâm). Trong trường hợp không có các chi tiết như vậy, các kỹ thuật phân tích thích hợp có thể được áp dụng cho vật liệu để thu được dữ liệu thành phần.
- e) Xác định các hóa chất tiềm ẩn của trang thiết bị y tế trong điều kiện sử dụng lâm sàng có thể cung cấp cơ sở để hiểu và đánh giá tác động tiềm ẩn về an toàn của thiết bị. Mặc dù các chất trong vật liệu hoặc các chất phụ gia được sử dụng trong quá trình sản xuất trang thiết bị y tế có thể bị ngấm chiết từ thiết bị và do đó trở thành khả dụng sinh học, nhưng có thể cần phải có thông tin chứng minh mức độ mà các chất sẽ được ngấm chiết dưới các điều kiện sử dụng lâm sàng của thành phẩm để ước tính rủi ro phát sinh từ chúng. Điều này có thể được ước tính bằng cách thực hiện các nghiên cứu chiết của trang thiết bị y tế. Các điều kiện chiết thích hợp phải được thiết lập, chứng minh và sau đó được sử dụng để đảm bảo các chất có khả năng thôi ra trong quá trình sử dụng thành phẩm sẽ được thôi ra vào môi trường chiết (xem thêm Phụ lục D). Chiết có thể được sử dụng để xác định tổng lượng vật liệu có thể chiết có trong trang thiết bị y tế/vật liệu (chiết kỹ) hoặc tổng lượng vật liệu có thể chiết được (chiết sử dụng quá mức hoặc mô phỏng) để hoàn thành đánh giá rủi ro độc tính. Việc chiết kỹ nói chung là cần thiết để tạo ra đủ dữ liệu cho các trang thiết bị y tế tiếp xúc kéo dài hoặc lâu dài; chiết quá mức chỉ nên được sử dụng cho các thiết bị tiếp xúc lâu dài nếu được chứng minh một cách thích hợp.

Bất kể các biện pháp thu được dịch chiết là gì, dịch chiết được phân tích định lượng để tạo ra dữ liệu để sử dụng trong đánh giá rủi ro độc tính của trang thiết bị y tế (xem TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)).

Tùy thuộc vào bản chất và nguồn của thông tin hóa học được thu thập, việc hoàn thành thành công việc đặc trưng hóa học được nêu trong tiêu chuẩn này có thể yêu cầu chuyên môn về khoa học vật liệu hoặc hóa học phân tích để cung cấp dữ liệu định tính và định lượng cần thiết mà người đánh giá rủi ro có thể sử dụng để đánh giá an toàn trang thiết bị y tế. Kiến thức chuyên môn về độc tính có giá trị trong việc hiểu các loại hợp chất có thể liên quan về độc tính để các chuyên gia vật liệu và hóa học có thể thiết kế các thí nghiệm thích hợp.

Đặc trưng hóa học được nêu trong tiêu chuẩn này được thực hiện như một phần của quá trình đánh giá tính tương thích sinh học ban đầu của trang thiết bị y tế. Cần lưu ý độ an toàn sinh học của trang thiết bị y tế chỉ được suy ra theo thời gian trang thiết bị y tế có mặt trên thị trường miễn là vật liệu cấu tạo và quá trình sản xuất của thiết bị không thay đổi. Điều quan trọng là phải đưa ra các biện pháp kiểm soát để ngăn nhà cung cấp vật liệu thay đổi thành phần của vật liệu được cung cấp theo tên thương mại cụ thể hoặc thỏa thuận cung cấp mà không cần thông báo trước cho nhà sản xuất trang thiết bị y tế. Nhà sản xuất phải đánh giá và ghi lại hậu quả của các thay đổi đã được thông báo về tính an toàn sinh học của sản phẩm.

A.3 Ngưỡng đánh giá phân tích

Một khía cạnh quan trọng của phân tích chất chiết/chất ngâm chiết là thử nghiệm mẫu lỏng (ví dụ: dịch chiết, chất phân hủy) để phát hiện, nhận dạng và định lượng các chất đã được hòa tan (chiết hoặc ngâm chiết). Đối với mục đích đánh giá độc tính, các phương pháp thử nghiệm phân tích sẽ có khả năng phát hiện, nhận dạng và định lượng các chất hòa tan trong dịch chiết ở các mức có thể có ảnh hưởng đến sức khỏe của những người có khả năng bị ảnh hưởng khi tiếp xúc với trang thiết bị y tế. Tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, một số hoạt động đặc trưng hóa học thiết yếu, chẳng hạn như sự nhận dạng, không thể được thực hiện. Trong trường hợp không có nhận dạng đáng tin cậy hoặc không đủ thông tin độc tính cho các hợp chất đã nhận dạng, rủi ro có thể xảy ra thường có thể được suy ra thông qua việc áp dụng các khái niệm ngưỡng độc tính. Do đó, các chất thấp hơn ngưỡng như vậy không yêu cầu thêm đặc trưng hóa học, bao gồm cả nhận dạng và định lượng. Cần lưu ý các ngưỡng này tạo ngoại lệ cho các hợp chất trong trường hợp đặc biệt có độc tính cao đã biết.

Nếu một ngưỡng được biểu thị bằng liều lượng, thì không thể áp dụng trực tiếp cho việc đặc trưng phân tích của một mẫu thử chất lỏng. Tuy nhiên, các ngưỡng này có thể được chuyển đổi thành nồng độ thông qua phép chuyển đổi toán học thích hợp, có tính đến việc sử dụng lâm sàng của trang thiết bị y tế và các điều kiện thực nghiệm được sử dụng để lấy mẫu chất lỏng. Ngưỡng dựa trên nồng độ như vậy, được gọi là AET, trở thành ngưỡng mà trên ngưỡng đó nhà

hóa học phân tích phải cung cấp thông tin đó (nồng độ và nhận dạng) cần thiết để đánh giá rủi ro độc tính (ví dụ: áp dụng TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)). Một chất có trong mẫu lỏng ở nồng độ thấp hơn AET được thiết lập là có rủi ro độc tính có thể chấp nhận được mà không cần đánh giá thêm, có nghĩa là chất đó không cần phải được định lượng hoặc nhận dạng chính xác.

AET không áp dụng cho các phương pháp mục tiêu phân tích trong đó các chất phân tích được quy định là các hợp chất có đủ dữ liệu an toàn về độc tính để xử lý theo TCVN 7391-17 (ISO 10993-17).

Việc tính toán và áp dụng AET được thảo luận chi tiết hơn trong Phụ lục E.

A.4 Vai trò của đặc trưng hóa học trong phân tích sinh học

Mục tiêu chính của bộ TCVN 7391 (ISO 10993) là bảo vệ con người khỏi các rủi ro sinh học tiềm ẩn phát sinh từ việc sử dụng các trang thiết bị y tế. Mục tiêu này đạt được thông qua việc đánh giá sinh học các trang thiết bị y tế, bao gồm các biện pháp (quy trình thử nghiệm) để tạo ra dữ liệu sinh học và các biện pháp giải thích dữ liệu sinh học trong bối cảnh đánh giá rủi ro.

Nói chung, thông tin về tính tương thích sinh học có thể thu được từ hai loại đánh giá: (1) đặc trưng hóa học cùng với dữ liệu độc tính liên quan và (2) thử nghiệm sinh học. Nói chung, đánh giá rủi ro nên bao gồm sự kết hợp thích hợp của dữ liệu hóa học và sinh học, có thể thay đổi tùy theo từng trường hợp. Nếu thông tin từ cả hai loại đánh giá đề cập đến cùng một điểm cuối sinh học theo cách có thể so sánh được, thì thông tin từ một trong hai loại đánh giá có thể được sử dụng để giải quyết điểm cuối đó. Tuy nhiên, các thử nghiệm *in vitro* nên ưu tiên càng nhiều càng tốt (xem TCVN 7391-2 (ISO 10993-2)). Trong trường hợp thu được dữ liệu mâu thuẫn, thử nghiệm sinh học (với độ nhạy cảm chấp nhận được) phải có trọng lượng lớn hơn do có thể áp dụng trực tiếp cho các hệ thống sinh học.

Phân loại đánh giá sinh học chung có thể được chia nhỏ hơn nữa thành hai loại phụ: những loại thử nghiệm đó đánh giá tác dụng toàn thân (ví dụ: một loại phụ thuộc vào sự phân bố có hệ thống của các dịch chiết hoặc dịch ngâm chiết), và những loại đánh giá tác dụng cục bộ (nghĩa là những xảy ra ở vùng lân cận của trang thiết bị y tế). Các thử nghiệm đánh giá tác dụng toàn thân hoặc điểm cuối (ví dụ: độc tính toàn thân) có nhiều khả năng được giải quyết một cách thích hợp bằng đặc trưng hóa học hơn là các thử nghiệm đối với tác dụng tại chỗ (ví dụ: tác dụng kích ứng và cấy ghép). Các điểm cuối có cả tác động tại chỗ và toàn thân (ví dụ: sự nhạy cảm) có thể được giải quyết thông qua đặc trưng hóa học, nếu có đủ dữ liệu về độc tính.

Việc sử dụng đặc trưng hóa học thay cho thử nghiệm sinh học phải được lập thành văn bản và chứng minh.

Phụ lục B

(tham khảo)

Nguồn thông tin để đặc trưng hóa học

B.1 Yêu cầu chung

Kiến thức về thành phần vật liệu của trang thiết bị y tế là yếu tố đầu vào cần thiết để đánh giá sinh học và đánh giá rủi ro độc tính của thiết bị (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)). Loại và số lượng dữ liệu mô tả như được nêu trong 6.1 của TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018) phải nhất quán với tất cả các thông số được coi là có liên quan đến việc đánh giá rủi ro của trang thiết bị y tế và nên xem xét ứng dụng lâm sàng. Việc thu thập dữ liệu về đặc trưng hóa học có thể yêu cầu sử dụng nhiều nguồn thông tin như được mô tả trong B.2 đến B.4 và có thể bao gồm việc xem xét các tài liệu hóa học đã xuất bản hiện có.

B.2 Thông tin từ nhà cung cấp vật liệu

Thông tin sau đây, nếu có, sẽ hữu ích để chỉ rõ vật liệu được sử dụng (ví dụ: vật liệu ban đầu thô và cơ bản, chất hỗ trợ chế biến), và thông tin tổng hợp đặc biệt hữu ích để hỗ trợ đánh giá rủi ro định lượng:

a) tên của nhà sản xuất hoặc nhà cung cấp vật liệu;

b) tên thương mại vật liệu chung;

Ví dụ: Silastic®, Dacron®, Tetoron®, Pellethane®, Nylon, Teflon®¹⁾.

c) số nhận dạng hóa học (ví dụ số CAS) hoặc tên có hệ thống (ILIPAC/USAN) (xem B.5);

d) mã và số sản phẩm;

Ví dụ: Pellethane 2393-80AE, methylvinylpolysiloxane 0215.

e) quy định kỹ thuật của nhà sản xuất vật liệu, bao gồm, ví dụ: độ tinh khiết, nhận dạng và mức độ tạp chất, chất lượng, trọng lượng phân tử, phân bố trọng lượng phân tử, đặc tính nhiệt, độ bền kéo, độ cứng Rockwell, mô đun uốn, độ dẫn điện và những thông số khác ngoài các thông số chung được mô tả trong 5.2;

¹⁾ Silastice, Dacron, TetoronR, Pellethane, Nylon, Teflon® là những ví dụ về các sản phẩm phù hợp có sẵn trên thị trường. Thông tin này được cung cấp để tạo sự thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn này và không phải là sự chứng thực của ISO đối với các sản phẩm này.

- f) chi tiết về thành phần vật liệu và công thức (xem 5.2) chẳng hạn như số Chemical Abstract Service (CAS) (xem B.5.2), phần trăm khối lượng (%) của mỗi hóa chất trong công thức, chức năng của từng thành phần hóa học, cấu trúc và công thức của từng loại hóa chất;

CHÚ THÍCH: Đối với các thành phần cấp y tế thường được sử dụng trong các trang thiết bị y tế, có thể tìm thấy mô tả chi tiết trong tiêu chuẩn vật liệu [ví dụ: ASTM F136-13 Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (Quy định kỹ thuật tiêu chuẩn cho Hợp kim Titan-6Al nhôm-4Vanadium ELI (kẽ hở cực thấp) cho các ứng dụng cấy ghép phẫu thuật)] và đôi khi trong được đề cập.

- g) chứng chỉ phù hợp các bản trích yếu của khu vực và các quy định toàn cầu có liên quan (ví dụ: REACH, phụ gia thực phẩm gián tiếp).

B.3 Phân tích hóa học

B.3.1 Yêu cầu chung

Thêm vào Điều 6, một số phương thức phân tích hóa học được mô tả trong B.3.2 đến B.3.5.

B.3.2 Phân tích hóa học không đặc hiệu liên quan đến đánh giá phơi nhiễm

Các phân tích hóa học không cụ thể đã được đưa vào một số tiêu chuẩn quốc tế và các hướng dẫn hoặc tiêu chuẩn quốc gia nhằm đảm bảo an toàn. Các phương pháp này thường có thể sử dụng để ước tính không chính xác, trước hết về các nguy cơ hóa học của các trang thiết bị y tế, mặc dù mối quan hệ trực tiếp của chúng đối với sự an toàn còn hạn chế. Một số ví dụ được đưa ra dưới đây:

VÍ DỤ 1: Hướng dẫn của OECD; Thử nghiệm số 120^[17],

Thủ tục thử nghiệm này^[17] mô tả quy trình xác định dung dịch/hoạt động chiết của polyme trong nước tại nhiệt độ 20 °C tại pH 2 và pH 9 và tại nhiệt độ 37 °C tại pH 7. Nên phân tích tổng hàm lượng cacbon hữu cơ (TOC) để xác định tổng số loại polyme trong pha nước. Các phương pháp khác cụ thể hơn cũng được mô tả.

VÍ DỤ 2: JP XVII^[21], USP 41^[22] hoặc Ph. Eur. Ed. 9^[20].

Phương pháp JP và Ph. Eur (xem Tài liệu tham khảo^[21] và ^[20]) bao gồm các phương pháp thử và thông số kỹ thuật đối với cặn khi bắt lửa, kim loại nặng, các chất chiết được như chất khử kali pemanganat và cặn bay hơi. Các phương pháp USP (Tài liệu tham khảo^[22]) bao gồm các phương pháp thử nghiệm và thông số kỹ thuật về độ axit/kiềm, độ hấp thụ tia cực tím, tổng cacbon hữu cơ (TOC), kim loại chiết được, phụ gia polyme và tính tương thích sinh học.

B.3.3 Phân tích định tính

Nếu thành phần vật liệu và/hoặc công thức được yêu cầu nhưng thông tin định tính có sẵn được đánh giá là không đầy đủ hoặc không có sẵn, thì có thể cần thử nghiệm hóa học thêm. Tùy thuộc vào nhu cầu thông tin, thông tin định tính hoặc định lượng có thể được yêu cầu.

Nhiều phương pháp phân tích được sử dụng để đặc trưng hóa học có khả năng phân tích cả định tính và định lượng. Tuy nhiên, mục đích của phân tích định tính là cung cấp danh sách các thành phần hóa học được nhận dạng trong mẫu. Ngược lại, mục đích của phân tích định lượng là thiết lập mức độ hoặc số lượng của từng thành phần hóa học riêng lẻ trong một mẫu, cho dù thành phần đó có được nhận dạng hay không. Vì việc đánh giá rủi ro độc tính thường dựa trên cả nhận dạng (thiết lập khả năng gây độc của thành phần) và nồng độ (thiết lập mức độ phơi nhiễm), nên cả phân tích định tính và định lượng đều quan trọng và phù hợp.

CHÚ THÍCH: Các phương pháp bán định lượng có thể đủ để đánh giá rủi ro ban đầu và các phương pháp định lượng có thể cần thiết khi một rủi ro cụ thể đã được nhận dạng (nghĩa là mức an toàn không đủ được tìm thấy sau khi phân tích bán định lượng).

B.3.4 Phân tích định lượng các hóa chất độc hại cụ thể để đánh giá mức độ phơi nhiễm

Nếu các phép phân tích định tính nhận dạng các hóa chất có liên quan đến độc tính thì phải thực hiện phân tích định lượng và cụ thể. Độ đặc hiệu, mức độ nhạy cảm và giới hạn định lượng của phương pháp phân tích phải đủ cho mức độ đánh giá rủi ro cần thiết.

B.3.5 Phương pháp phân tích định tính và định lượng

NMR, phản xạ toàn phần bị suy giảm/quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (ATR/FT-IR) và sắc ký khí nhiệt phân/khối phổ là những phương pháp hữu ích cho phân tích thành phần và công thức. Các dịch chiết từ trang thiết bị y tế hoặc vật liệu có thể được phân tích bằng các phương pháp sắc ký kết hợp với các kỹ thuật phát hiện thích hợp (ví dụ: GC và LC, mỗi chất kết hợp với MS) để nhận dạng và định lượng các chất được chiết, nếu thích hợp. Phân tích OM huyết tương kết hợp cảm ứng rất hữu ích để thiết lập mức độ của các nguyên tố có trong dịch chiết hoặc phân hủy của trang thiết bị y tế hoặc vật liệu, mặc dù phương pháp này không thiết lập dạng hóa học của nguyên tố. Các phương pháp phân tích như vậy có thể được sử dụng để giải quyết các khoảng trống trong thành phần vật liệu và/hoặc công thức sản phẩm một cách đầy đủ và thích hợp.

B.4 Tiêu chuẩn vật liệu và/hoặc sản phẩm quốc gia và quốc tế

Hầu hết các tiêu chuẩn vật liệu và/hoặc sản phẩm quy định chất lượng vật liệu trong tiêu chuẩn liên quan đến mục đích sử dụng. Khi vật liệu được sử dụng trong trang thiết bị y tế đáp ứng tiêu chuẩn như vậy và khi loại và thời gian tiếp xúc của thiết bị tương đương với vật liệu trong

tiêu chuẩn, thì việc đưa ra tiêu đề và số hiệu của tiêu chuẩn có thể đủ để đặc trưng của vật liệu. Khả năng áp dụng của những tiêu chuẩn để đặc trưng hóa học phụ thuộc vào các yếu tố sau đây:

- Tiêu chuẩn có quy định trang thiết bị y tế và thời gian tiếp xúc không?
- Tiêu chuẩn có quy định vật liệu không (ví dụ: vật liệu cụ thể, loại vật liệu)? Nếu như vậy, đến mức độ nào?
- Tiêu chuẩn có đặt ra bất kỳ giới hạn nào về mức độ của một số hóa chất nhất định không? Các giới hạn đó là toàn diện, cụ thể, chung chung hay tổng số?
- Trang thiết bị y tế hoặc vật liệu được tiêu chuẩn hóa có lịch sử sử dụng lâm sàng an toàn không?

Mức độ đề cập đến các yếu tố này trong tiêu chuẩn xác định mức độ mà việc sử dụng chúng có thể đáp ứng các nhu cầu về đặc trưng hóa học.

CHÚ THÍCH: Việc sử dụng các tiêu chuẩn vật liệu có thể không đủ để giải quyết các ảnh hưởng mà quá trình sản xuất và chế biến có thể có đối với vật liệu khi được kết hợp vào thiết bị hoàn thiện. Ví dụ: quá trình sản xuất các trang thiết bị y tế được sản xuất từ vật liệu kim loại được mô tả trong tiêu chuẩn quốc gia và tiêu chuẩn quốc tế về vật liệu hoặc sản phẩm có thể có ảnh hưởng tiêu cực đến tính tương thích sinh học tổng thể, vì dư lượng dầu cắt gọt được sử dụng trong quá trình cắt CNC có thể không được loại bỏ đầy đủ.

B.5 Báo cáo mô tả hóa học của vật liệu

B.5.1 Tên chung của vật liệu

Tên chung phải được cung cấp với các tham chiếu đến tên hóa học cụ thể.

CHÚ THÍCH: Tên chung có thể bị hiểu nhầm. Ví dụ: "polyester" dùng để chỉ một loại polyme bao gồm các liên kết este, nhưng thường được dùng để chỉ poly (ethylene terephthalate).

B.5.2 Các danh pháp khác và mô tả hóa học của vật liệu

B.5.2.1 Yêu cầu chung

Có một số hệ thống danh pháp quy định các vật liệu chính xác hơn.

B.5.2.2 Danh pháp IUPAC và công thức cấu tạo của các hóa chất polyme

Liên minh Quốc tế về Hóa học và Hóa học Ứng dụng (IUPAC) Ủy ban Danh pháp Đại phân tử đã công bố các quy tắc đặt tên polyme^[37]. Đặt tên và mô tả polyme theo quy tắc trình bày một số đặc điểm chính xác của hóa chất polyme như đã xác định. Tuy nhiên, không cung cấp bất kỳ thông tin nào về các polyme có sẵn trên thị trường thường chứa một số chất phụ gia.

B.5.2.3 Số đăng ký CAS, USAN, REACH và tên và/hoặc số đăng ký khác

Chemical Abstract Service (CAS) và United States Adopted Name (USAN) đưa ra một con số và tên cụ thể tương ứng cho các hóa chất polyme mới được phát triển như vật liệu kính áp tròng. Khi vật liệu được sử dụng có Số CAS và/hoặc tên USAN đã cho, rất dễ dàng phân biệt với các vật liệu tương tự nhưng không giống nhau. Thông tin ngắn gọn về các thành phần/thành phần hóa học có thể có sẵn từ USAN.

Mặc dù số đăng ký REACH chủ yếu để chứng minh đăng ký REACH, nhưng nó cung cấp một liên kết đến cơ sở dữ liệu ECHA có thể chứa thông tin hữu ích như nhận dạng chất, độ tinh khiết, nhận dạng và mức độ tạp chất.

B.6 Báo cáo thông tin chung liên quan đến bản chất hóa học của vật liệu

Một số thông số thường có thể sử dụng để quy định bản chất hóa học của vật liệu được sử dụng. Các thông số này khác nhau tùy theo loại vật liệu. Đối với polyme tổng hợp, ví dụ về các thông số như vậy là khối lượng phân tử và sự phân bố của nó, nhiệt độ chuyển thủy tinh, điểm nóng chảy, khối lượng riêng, bản chất hòa tan và trương nở.

CHÚ THÍCH: Hướng dẫn của OECD, Phần 1, Thử nghiệm số 118:1996 có thể hữu ích cho các polyme tổng hợp^[18].

B.7 Bộ hồ sơ tổng thể vật liệu

Khi có thể được bảo mật, một bộ hồ sơ tổng thể có thể được sử dụng để xem xét đơn đăng ký đang chờ cấp phép lưu hành cho một trang thiết bị y tế cụ thể. Bộ hồ sơ tổng thể thường chứa thông tin chi tiết về một công thức vật liệu cụ thể hoặc quá trình chế biến, được sử dụng trong một trang thiết bị y tế. Đây là nguồn tham khảo cho phép bên thứ ba gửi thông tin đến cơ quan quản lý. Bộ hồ sơ tổng thể rất hữu ích để hỗ trợ tính tương đương của vật liệu hoặc tính phù hợp của vật liệu đối với một hạng mục sử dụng cụ thể. Nội dung của tệp được coi là thông tin bí mật thương mại hoặc bí mật thương mại.

Phụ lục C

(tham khảo)

Nguyên tắc thiết lập tương đương sinh học

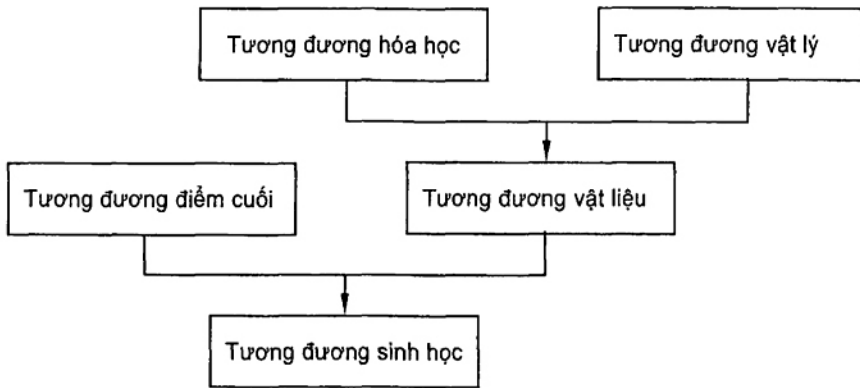
C.1 Yêu cầu chung

Như đã lưu ý trong 5.3, có thể thích hợp khi so sánh một trang thiết bị y tế (hoặc vật liệu) mới hoặc đã được sửa đổi với một trang thiết bị y tế (vật liệu) hiện có đã được thiết lập lâm sàng. Khi thuật ngữ trang thiết bị y tế được sử dụng trong phụ lục này thì các khái niệm tương tự cũng được áp dụng cho các vật liệu. Mục đích của việc so sánh như vậy là để thiết lập xem trang thiết bị y tế mới hoặc đã sửa đổi có tương đương về mặt sinh học với trang thiết bị y tế hiện có hay không vì nếu tương đương sinh học có thể được thiết lập thì tính tương thích sinh học của trang thiết bị y tế hiện tại có thể được mở rộng sang trang thiết bị y tế mới hoặc đã được sửa đổi.

C.2 Nguyên tắc tương đương sinh học

Khái niệm tương đương sinh học bao gồm các yếu tố sau (Hình C.1):

- Tương đương hóa học: tình huống trong đó các đặc trưng hóa học của hai vật liệu hoặc trang thiết bị y tế hoàn toàn giống nhau, sao cho thành phần và quá trình chế biến không dẫn đến các mối quan tâm về độc tính bổ sung hoặc khác nhau.
- Tương đương vật lý: tình huống trong đó các đặc tính vật lý của hai vật liệu hoặc trang thiết bị y tế hoàn toàn giống nhau, chẳng hạn như cấu hình, hình thái cấu trúc, hình thái bề mặt (theo ISO/TS 10993-19) và hình ảnh không dẫn đến các mối quan tâm về tính tương thích sinh học bổ sung hoặc khác nhau.
- Tương đương vật liệu: tình huống trong đó hai vật liệu hoặc trang thiết bị y tế thể hiện sự tương đương về hóa học và vật lý.
- Tương đương tiếp xúc: tình huống trong đó mục đích sử dụng lâm sàng của hai vật liệu hoặc trang thiết bị y tế đủ giống nhau đến mức các điểm cuối của đánh giá sinh học được nhận dạng là giống nhau theo A.1 trong TCVN 7391-1:2023 (ISO 10993-1:2018).
- Tương đương sinh học: tình huống trong đó hai vật liệu hoặc trang thiết bị y tế chứng minh sự tương đương về vật liệu và tiếp xúc.



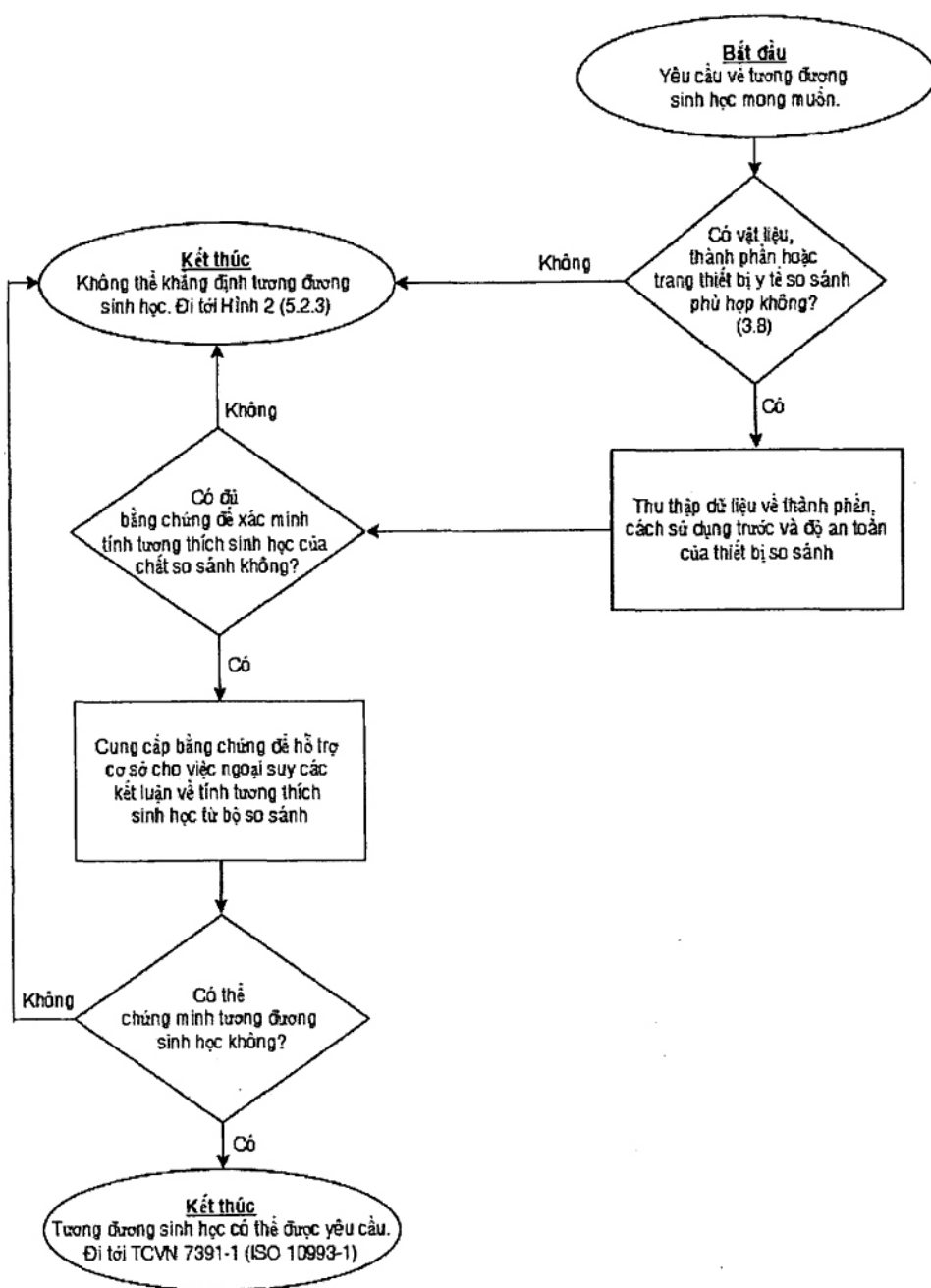
Hình C.1 - Sơ đồ mối quan hệ tương đương sinh học

C.3 Quá trình xác định tương đương sinh học

Hình C.2 mô tả quá trình xác định sự tương đương sinh học giữa hai trang thiết bị y tế.

Nếu tương đương sinh học được thiết lập, điều này hoàn thành một cách thỏa đáng việc đánh giá rủi ro sinh học của một trang thiết bị y tế mới hoặc đã được sửa đổi.

Nếu không thể thiết lập tương đương sinh học, thì tính tương thích sinh học của một trang thiết bị y tế mới hoặc đã được sửa đổi chỉ có thể được thiết lập dựa trên sự tiếp xúc của chính trang thiết bị y tế đó, các đặc tính hóa học, vật lý, độc học và sinh học.



Hình C.2 - Sơ đồ quá trình tương đương sinh học

C.4 Các ví dụ về tương đương hóa học

Danh sách các ví dụ sau đây được cung cấp để hỗ trợ thiết lập tương đương hóa học (theo 5.3), khi đáp ứng các yêu cầu về tương đương hóa học.

- a) Thành phần hoặc hồ sơ chiết của vật liệu được đề xuất tương đương với thành phần (nghĩa là cùng một hóa chất ở cùng cấp độ hoặc thấp hơn và không có hóa chất mới) với thành phần của một vật liệu đã được thiết lập lâm sàng và không có sự khác biệt đáng kể về các đặc tính vật lý, hóa học, hình thái cấu trúc và hình thái bề mặt có thể ảnh hưởng đến an toàn sinh học của trang thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH: Nếu có sự gia tăng nhẹ của bất kỳ hóa chất nào, có thể hợp lý để chứng minh cho sự tương đương của hóa chất trong sự biến thiên thống kê của các phương pháp bán định lượng đang được sử dụng. Việc sử dụng các chất chuẩn hiệu chuẩn trên nhiều loại hóa chất và nồng độ có thể hữu ích cho phương pháp này.

- b) Một vật liệu đã được thiết lập về mặt lâm sàng với mức độ tiếp xúc xâm lấn nhiều hơn được đề xuất sử dụng trong một ứng dụng có thể so sánh nhưng ít xâm lấn hơn, trong đó ít xâm lấn hơn được hiểu theo ngữ cảnh của TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) là có thời gian tiếp xúc ngắn hơn hoặc cần giải quyết loại tiếp xúc yêu cầu ít điểm cuối hơn.
- c) Một thành phần hoặc dư lượng hóa học trong vật liệu đã được thiết lập lâm sàng được thay thế trong vật liệu được đề xuất bằng thành phần hoặc dư lượng hóa học có hồ sơ an toàn về độc tính không kém hơn thành phần hoặc dư lượng mà nó đang thay thế, giả sử mức độ phơi nhiễm tương tự.
- d) Sự khác biệt duy nhất giữa vật liệu được đề xuất và vật liệu đã được thiết lập lâm sàng là vật liệu được đề xuất đã loại bỏ hoặc giảm mức độ của phụ gia/chất gây ô nhiễm/dư lượng có trong vật liệu đã được thiết lập lâm sàng.
- e) Sự khác biệt duy nhất giữa vật liệu được đề xuất và vật liệu đã được thiết lập lâm sàng là vật liệu được đề xuất được sản xuất bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý để duy trì hoặc giảm số lượng và/hoặc mức các chất chiết trong vật liệu đã được thiết lập lâm sàng.
- g) Cả vật liệu được đề xuất và vật liệu đã được thiết lập lâm sàng đều đáp ứng các thông số kỹ thuật thành phần nghiêm ngặt và có liên quan.

Phụ lục D

(tham khảo)

Nguyên tắc chiết mẫu

D.1 Yêu cầu chung

Việc tạo thông tin về đặc trưng hóa học của trang thiết bị y tế và/hoặc vật liệu cấu tạo của nó thường là một quá trình gồm hai bước, trong đó trang thiết bị y tế hoặc vật liệu được chiết và dịch chiết sau đó được phân tích hóa học để thiết lập các chất được chiết. Mục tiêu của quá trình chiết là tạo ra hồ sơ chất chiết bằng hoặc vượt quá chất chiết được tạo ra trong sử dụng lâm sàng nhưng không gây ra các tác động có hại cho vật liệu (chẳng hạn như sự phân hủy) hoặc hồ sơ chất chiết (chẳng hạn như thay đổi hóa học của chất chiết). Làm như vậy có thể cung cấp hồ sơ chất chiết ít nhất cũng đầy đủ như hồ sơ chất ngâm chiết của trang thiết bị y tế, có nghĩa là hồ sơ chất chiết ít nhất cũng đại diện cho các chất ngâm chiết và mức độ của chúng. Trong một số trường hợp nhất định (ví dụ: chiết kỹ), hồ sơ chất chiết có thể quá mức rất nhiều việc thôi ra hóa chất thực tế, có nghĩa là chất chiết đại diện cho tất cả các chất có thể ngâm chiết ở nồng độ cao nhất có thể của chúng. Tuy nhiên, cần lưu ý tất cả các chất ngâm chiết có thể không nhất thiết phải có trong hồ sơ chất chiết. Các nghiên cứu chất chiết khác biệt đáng kể so với các điều kiện sử dụng mô phỏng về tính chất dung môi và phương pháp chiết có thể không đại diện đầy đủ cho mọi hợp chất ngâm chiết được quan sát trong các điều kiện sử dụng mô phỏng. Điều này cần được tính đến khi thiết kế các nghiên cứu chất chiết và xác định khi nào đặc trưng hóa học đã hoàn tất (theo Hình 1).

Vì đặc trưng hóa học là một thuật ngữ chung mô tả một số hoạt động riêng lẻ với các mục tiêu khác nhau (ví dụ: phân tích thành phần, định dạng các chất chiết), rõ ràng là có rất nhiều biện pháp để thực hiện chiết, trong đó các biện pháp thực hiện chiết được liên kết chặt chẽ với mục tiêu của các đặc trưng. Do đó, việc chiết để hỗ trợ thiết lập thành phần của trang thiết bị y tế được thực hiện một cách nhất thiết và phù hợp khác với việc chiết được thực hiện để hỗ trợ thiết lập hồ sơ chất chiết của trang thiết bị y tế trong các điều kiện sử dụng lâm sàng điển hình của thiết bị.

Nói chung, có thể có bốn mục tiêu chiết để đặc trưng hóa học:

- để thiết lập các khía cạnh thành phần của cấu hình của một trang thiết bị y tế hoặc thành phần của vật liệu cấu tạo (phân hủy, hòa tan hoặc chiết kỹ);
- để thiết lập hồ sơ chất chiết trong trường hợp xấu nhất của một thiết bị y tế hoặc vật liệu dưới dạng tổng số chất chiết trong trang thiết bị y tế (chiết kỹ) hoặc lượng tối đa có thể chiết trong các điều kiện thực nghiệm xác định làm quá mức các điều kiện sử dụng lâm sàng của thiết bị (chiết quá mức hoặc tăng tốc);

TCVN 7391-18:2023

- để thiết lập hồ sơ chất chiết của một trang thiết bị y tế hoặc vật liệu trong điều kiện sử dụng lâm sàng của nó (chiết mô phỏng);
- để tương quan dữ liệu hóa học với kết quả của thử nghiệm sinh học được thực hiện như được mô tả ở những phần khác trong bộ TCVN 7391 (ISO 10993).

Mỗi trường hợp này sẽ được xem xét chi tiết hơn trong các điều khoản tiếp theo liên quan đến việc thiết lập các điều kiện chiết thích hợp phù hợp với mục tiêu của trường hợp đó.

Bất kể hình thức chiết được thực hiện là gì, chiết là một quá trình phức tạp chịu ảnh hưởng của các khía cạnh bao gồm thời gian, nhiệt độ, tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích, môi trường chiết và đặc điểm phân vùng của các chất trong mẫu thử liên quan đến môi trường chiết. Nói chung, các điều kiện chiết không được làm thay đổi vật phẩm thử nghiệm, trừ khi được chứng minh, vì việc thay đổi vật phẩm thử nghiệm có thể làm thay đổi số lượng và/hoặc loại chất chiết từ vật phẩm thử nghiệm. Do đó, các tính chất hóa học của vật liệu cũng có thể cần được xem xét khi lựa chọn các môi trường chiết, ví dụ: để tránh hoặc tăng cường (ví dụ: trong các nghiên cứu về độ hòa tan) sự hòa tan của vật liệu cơ bản.

Như đã nêu trong 3.8 của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), các điều kiện chiết được mong đợi ít nhất cũng có hiệu quả tương đương với các điều kiện sử dụng trong lâm sàng. Tuy nhiên, đối với các nghiên cứu chất chiết và chất ngấm chiết, tránh sử dụng các dung môi chiết có thể gây phồng rộp đáng kể và/hoặc làm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của mẫu thử. Sự trương nở đáng kể có thể làm giảm dung môi chiết tự do, điều này có thể ảnh hưởng đến nồng độ của chất chiết được và dẫn đến tính toán phân tích không chính xác. Về hao hụt do bay hơi có thể xảy ra trong quá trình chiết, không nên bù lượng dung môi bị hao hụt bằng cách thêm dung môi bổ sung sau khi chiết xong; thay vào đó, cần thực hiện các bước để giảm hao hụt do bay hơi (ví dụ bằng cách đậy các vật chứa mẫu), hoặc thể tích dịch chiết cuối cùng phải được đo để tính toán sau này trên thiết bị chiết. Việc đo thể tích dung môi để bù lại lượng dung môi bị hao hụt do trương nở cần được thực hiện thận trọng, vì lượng dung môi làm trương nở một vật phẩm thử nghiệm có thể không biết và khó đo. Trong cả hai trường hợp, thể tích chiết cuối cùng phải được đo và báo cáo cho các tính toán sau này về các chất chiết được trên mỗi thiết bị. Hơn nữa, sự trương nở do phá hủy có thể gây ra sự phân hủy vật liệu/trang thiết bị y tế và dẫn đến các mảnh vụn dạng hạt, và các chất chiết và chất ngấm chiết mà nếu không thì không có; điều này có thể gây trở ngại cho việc phân tích.

Mặc dù việc lựa chọn môi trường chiết sẽ phụ thuộc vào các mục tiêu chiết cụ thể, nhưng nói chung thích hợp cho các cấy ghép dài hạn là sử dụng tối thiểu hai dung môi chiết có phân cực khác nhau; ví dụ: môi trường phân cực và không phân cực phù hợp với TCVN 7391-12 (ISO 10993-12). Đối với các trang thiết bị y tế có tiếp xúc gián tiếp, có thể thích hợp sử dụng một dung môi chiết duy nhất tái tạo chất lỏng tiếp xúc dự kiến. Trong mọi trường hợp, việc lựa chọn các môi trường chiết phải hợp lý.

CHÚ THÍCH: Đối với một số khu vực quy định, chẳng hạn như Hoa Kỳ, ba dung môi (ví dụ: phân cực, không phân cực và bán phân cực) được khuyến nghị cho việc cấy ghép lâu dài, trừ khi được chứng minh.

Ví dụ về các môi trường chiết có thể sử dụng được trình bày trong Bảng D.1. Việc đưa các dung môi này vào Bảng D.1 chỉ đóng vai trò là điểm khởi đầu cho việc lựa chọn môi trường dung môi và không phải là lý do đầy đủ cho việc sử dụng chúng.

THẬN TRỌNG AN TOÀN – Nếu sử dụng các dung môi nguy hiểm, cần tuân thủ các yêu cầu về sức khỏe nghề nghiệp.

Bảng D.1 - Các thông số của dung môi thường được sử dụng để chiết các trang thiết bị y tế/vật liệu polyme

	Dung môi ^a	Chỉ số phân cực ^[50]	Điểm sôi (°C) ^b
Cực	Nước ^c	10,2	100
Bán phân cực	Dimetyl sulfoxit	7,2	189
	Acetonitril	5,8	82
	Metanol	5,1	65
	Axeton	5,1	56
	Ethanol ^d	4,3	78
	Tetrahydrofuran	4,0	65
	Rượu <i>n</i> -propyl	4,0	97
Không phân cực	<i>i</i> -Propyl alcohol	3,9	82
	Dichlorometan	3,1	41
	Toluen	2,4	111
	Cyclohexan	0,2	81
	Heptan	0,1 ^e	98
	<i>n</i> -Hexan	0,1	69

a Những dung môi này chỉ đóng vai trò là điểm khởi đầu để lựa chọn môi trường dung môi và việc đưa chúng vào đây không phải là lý do đầy đủ cho việc sử dụng chúng.

b Không liên quan nhất quán đến độ phân cực của dung môi (ví dụ: Tài liệu tham khảo^[49]), nhưng có giá trị thực tế khi dung môi được làm bay hơi khỏi dịch chiết (ví dụ: trong các cách tiếp cận thông thường đối với NVR trong chiết kỹ).

c Nước muối sinh lý và hệ đệm dung dịch như nước muối đệm phosphat (PBS) cũng được coi là dung môi phân cực. Mặc dù các giá trị cụ thể cho chỉ số phân cực của chúng chưa được phát triển, sự có mặt của một lượng tương đối nhỏ các muối hòa tan được cho là sẽ không làm thay đổi rõ rệt khả năng chiết của chúng.

d Dung dịch nước của etanol sẽ có sự phân cực giữa etanol nguyên chất và nước; chỉ số phân cực của chúng có thể được ước tính theo Công thức (D.1). Ví dụ: dung dịch ethanol_{aq} 20 % sẽ có chỉ số phân cực ước tính là 9,0.

e Xem Tài liệu tham khảo^[32].

Chỉ số phân cực do Snyder phát triển được lấy theo kinh nghiệm từ dữ liệu về hỗn hợp dung môi thường được sử dụng trong sắc ký (pha tĩnh GC và pha động LC)^[49]. Các phương án phân loại khác đã được đề xuất để phân loại công suất chiết dung môi. Ví dụ: Hansen^[35] đã mở rộng thông số độ hòa tan Hildebrand ' δ '^[36], cố gắng tính đến các ảnh hưởng của lực phân tán, mômen lưỡng cực và liên kết hydro. Khi các thông số về độ hòa tan của Hansen có sẵn cho cả vật liệu và dung môi, chúng có thể cung cấp ước tính về mức độ tương tác giữa vật liệu và dung môi; các vật liệu có các thông số hòa tan tương tự có thể tương tác với nhau, dẫn đến độ hòa tan, khả năng trộn lẫn hoặc trương nở. Một trong hai thang đo này có thể góp phần tạo cơ sở cho việc lựa chọn môi trường chiết trong đặc trưng hóa học. Stults, et al.^[52] đã tổng hợp một số thông tin về khả năng tương thích của nhựa và chất đàn hồi với một số dung môi phổ biến.

Độ phân cực của hỗn hợp nhị phân có thể được ước tính bằng cách tính đến độ phân cực (P) và phần mol (ϕ) của mỗi dung môi của hỗn hợp^[49] và được tính như trong Công thức (D.1):

$$P_{\text{mix}} = (\phi_A \times P_A) + (\phi_B \times P_B) \quad (\text{D.1})$$

Trong đó:

ϕ_A là phần mol của dung môi A;

P_A là độ phân cực của dung môi A;

ϕ_B là phần mol của dung môi B;

P_B là độ phân cực của dung môi B.

D.2 Phương pháp tiếp cận để thiết lập các khía cạnh thành phần cấu hình của một trang thiết bị y tế hoặc thành phần của vật liệu cấu tạo

Các thuật ngữ thành phần áp dụng cho vật liệu và cấu hình áp dụng cho trang thiết bị y tế đề cập đến cùng một khái niệm ở chỗ chúng đều thiết lập các thực thể hóa học có trong vật phẩm thử nghiệm và lượng chúng có mặt. Mặc dù có một số phương pháp thử không phá hủy nhất định để thiết lập thành phần và cấu hình, nhưng thường thì cả hai đều yêu cầu hòa tan vật phẩm thử nghiệm sau đó là thử nghiệm hóa học của dung dịch thu được. Khi quá trình hòa tan được sử dụng, có thể được thực hiện theo nhiều cách khác nhau bao gồm phân hủy hoặc hòa tan.

Để thiết lập thành phần nguyên tố của vật phẩm thử nghiệm bằng gốm, kim loại hoặc polyme, nên phân hủy bằng hóa chất thích hợp (ví dụ: axit mạnh, bazơ hoặc enzym). Khi phân hủy vật phẩm thử nghiệm, dạng hóa học của các thành phần của nó phần lớn bị phá vỡ và các thành phần thường được chuyển đổi thành dạng nguyên tố của chúng. Mặc dù việc sử dụng phân hủy thường không thích hợp để đánh giá các chất chiết, nhưng có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu thập thông tin không có sẵn về thành phần vật liệu và thiết lập tổng số thực thể nguyên tố tuyệt đối và tối đa có trong một vật phẩm thử nghiệm.

Để thiết lập công thức hóa học, sự hòa tan thường được áp dụng cho các sản phẩm thử nghiệm polyme hoặc đại phân tử tự nhiên thông qua việc sử dụng dung môi hữu cơ thích hợp và thường được thực hiện để thiết lập các thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ nguyên vẹn trong vật phẩm thử nghiệm. Sau khi chất thử được hòa tan bằng một môi trường thích hợp, việc phân tích dung dịch hòa tan được thực hiện. Trong nhiều trường hợp, quá trình phân tích được thực hiện thuận lợi sau khi bản thân polyme đã được kết tủa lại với chất chống phân hủy và được lọc bỏ. Mặc dù việc sử dụng chất hòa tan không thích hợp để đánh giá mức độ phơi nhiễm trên lâm sàng, trừ khi trang thiết bị y tế hoặc vật liệu được đánh giá hòa tan trong sử dụng lâm sàng, có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu thập thông tin không có sẵn về thành phần vật liệu và thiết lập tổng số tuyệt đối và nhóm tối đa của các thành phần trong một vật phẩm thử nghiệm. Nếu thực hiện bước này, cần xem xét khả năng đồng kết tủa của các thành phần không phải là polyme cơ bản.

Các kết hợp dung môi/kháng dung môi có thể có cho các polyme phổ biến được liệt kê trong Bảng D.2 và có thể được nêu trong tài liệu ^{[28] [29] [30] [31] [33] [43]}.

Khác với phần thảo luận chung này, phụ lục này không cung cấp thêm thông tin chi tiết về việc thực hiện quá trình hòa tan và phân hủy, vì các cách tiếp cận được áp dụng để thực hiện quá trình hòa tan hoặc phân hủy khác nhau đáng kể trong từng trường hợp cụ thể.

Khái niệm chiết kỹ được thảo luận trong Phụ lục D của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12). Quá trình chiết kỹ thiết lập lượng tối đa các chất chiết có thể được loại bỏ (chiết) khỏi trang thiết bị y tế hoặc vật liệu và do đó xác định giới hạn trên về lượng chất ngấm chiết có thể được thiết bị hoặc vật liệu thải ra trong quá trình sử dụng lâm sàng/trộn vòng đời. Trong nhiều trường hợp, chiết kỹ sẽ đạt được kết quả tương tự như phân hủy hoặc hòa tan, nhưng không có sự hòa tan của trang thiết bị y tế.

Đối với các trang thiết bị y tế được cấy ghép lâu dài, nên chiết kỹ. Nếu sử dụng phương pháp chiết quá mức, thì việc sử dụng nó nên được chứng minh. Cũng cần nhận thấy là nếu tổng số chất chiết từ quá trình chiết kỹ (hoặc chiết quá mức hợp lý) của một trang thiết bị y tế cấy ghép dài hạn vượt quá mức phơi nhiễm hàng ngày cho phép, thì động học chiết (ví dụ để xác định lượng thải ra hàng ngày tối đa) có thể cần được đánh giá (ví dụ: bằng cách phân tích lặp lại quá trình chiết được mô phỏng theo thời gian), hoặc thực hiện nghiên cứu chất ngấm chiết, nếu có thể. Một chuyên gia về chất độc có thể được tư vấn để thiết lập các dữ liệu cụ thể cần thiết để hỗ trợ đánh giá rủi ro khi cần hiểu động học của quá trình thải ra.

Bảng D.2 - Các kết hợp dung môi/chất chống dung môi có thể có cho các polyme phổ biến

Polyme	Dung môi ^a	Chống dung môi ^a
Polyetylen (tỷ trọng cao)	Xylene ^b , Decaline ^b , TCB ^b	Axeton, MeOH, ête
Polyetylen (tỷ trọng thấp)	Toluene	MeOH, ACN
Polypropylene (chung)	Toluene	MeOH, ACN
Polypropylene (atactic)	Các hydrocacbon chung	EA, iPrOH
Polypropylene (isotactic)	Xylene ^b , Decaline ^b , TCB ^b	Axeton, MeOH, ête
Polybutadiene	Hydrocacbon, benzen	Xăng, rượu, este, xeton
Polyisoprene	Benzen	Xăng, rượu, este, xeton
Polyamit	HFIP, axit formic, DMF, m-cresol	MeOH, ACN
Polyurethanes	DMF	MeOH, ête
Polyeste (trừ PET)	Toluen, cloroform, benzen	MeOH, EtOH, iPrOH, ête
PET	THF, m-Cresol, o-Chlorophenol	MeOH, axeton
Polycarbonate	THF, DCM	MeOH, EtOH, ACN
Poly (metyl metacrylat)	Toluen, cloroform, axeton, THF	MeOH, EtOH, ACN, ête dầu mỏ
Poly (vinyl clorua)	Toluen, THF, DMF	MeOH, EtOH, hexan, ACN
Poly (vinylidene clorua)	THF, dioxan, xeton, butylacetat	Hydrocacbon, rượu, phenol
Poly (rượu vinyl)	Nước, formamide	Xăng, hydrocacbon thơm, rượu
Polystyrene	Toluen, cloroform, xyclohexanone, DCM	MeOH, EtOH, ACN
Styrenics (ABS)	Toluen, axeton	MeOH, EtOH, ACN
Polysulphone	THF	THF-nước gradient
Cao su	Toluen, hydrocacbon clo hóa	MeOH, ACN, xeton, este
Este xenluloza	Axeton, este	Hydrocacbon béo
^a Các chữ viết tắt bao gồm: ABS = poly(acrylonitrile-butadien-styren); ACN = axetonitril; AE = etyl axetat; DCM = diclometan; DMF = dimetylami; HFIP = hexafluoroisopropanol; PET = poly(etylen terephthalate); TCB = trichlorobenzen; THF = tetrahydrofuran; MeOH = metanol; EtOH = etanol; iPrOH = rượu isopropyl. ^b Thực hiện ở nhiệt độ cao (> 130 °C).		

Theo định nghĩa trong 3.15, chiết kỹ bao gồm chiết liên tiếp vật phẩm thử nghiệm trong các điều kiện chiết liên quan và bằng môi trường chiết liên quan và đạt được khi mức chất chiết được theo phương pháp trọng lực (hoặc phép phân tích khác) trong bước chiết tiếp theo nhỏ hơn 10 % của cùng một chất chiết được trong dịch chiết ban đầu. Việc đạt được mức 10 % cần thiết cho mỗi chất chiết riêng biệt có thể là một thách thức về mặt phân tích và thực tế (ví dụ: khi mức 10 % thấp hơn LOQ của phương pháp, do đó, có thể cần phải xác định mức chiết 10 % đã được thiết lập bằng các biện pháp thay thế (ví dụ: tổng diện tích pic, TOC, cặn không bay hơi). Các biện pháp thay thế như vậy cần được chứng minh. Trong một số trường hợp, mức 10 % không thể đạt được trong một số lần chiết theo trình tự thực tế. Trong những trường hợp này, nhà phân tích nên xem xét quá trình chiết thay thế (ví dụ: sử dụng môi trường chiết có công suất chiết lớn hơn) để có thể đạt được mức 10 % trong một số lần chiết liên tiếp hợp lý. Cũng có thể ước tính mức phơi nhiễm trọn vòng đời từ các lượng liên tiếp được chiết, ngay cả khi không đạt được mức 10 %.

Ngoài ra, Phụ lục D của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), mô tả một tập hợp các môi trường chiết [metanol, axeton, isopropanol-hexan (50:50) và hexan] có thể được sử dụng, nếu thích hợp, trong các thí nghiệm sơ bộ có mục đích tối ưu hóa trình tự chiết và thảo luận về nhu cầu sử dụng các điều kiện chiết và môi trường chiết (bao gồm cả những điều kiện được mô tả ở trên) không dẫn đến sự thay đổi hóa học của vật phẩm thử nghiệm hoặc thực thể hóa học được chiết. Bất kể các thông số chiết cụ thể được chọn là gì, mỗi bước của quá trình chiết kỹ phải sử dụng các thông số chiết đồng nhất.

Các biện pháp để thực hiện các bước chiết riêng biệt trong quá trình chiết kỹ liên tiếp là rất nhiều và rất đa dạng. Kỹ thuật chiết chất lỏng cho polyme trải qua một thế kỷ phát triển và sử dụng và có thể được chia thành hai loại "truyền thống" và "hiện đại". Các kỹ thuật truyền thống, bao gồm chiết Soxhlet, đun sôi dưới điều kiện hồi lưu, chiết trong bình lắc, và hiệu ứng sóng siêu âm được sử dụng rộng rãi ngay cả ngày nay và ít nhiều đơn giản để thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị phòng thí nghiệm cơ bản. Vì các kỹ thuật truyền thống đã được sử dụng trong một thời gian dài, nên khả năng và tính năng của chúng đã được nhiều người biết đến và ghi nhận. Tuy nhiên, chúng có thể có những thiếu sót thực tế đáng kể bao gồm hiệu suất chiết thấp, thời gian chiết lâu và việc sử dụng số lượng lớn các môi trường chiết không phù hợp với môi trường. Những thiếu sót như vậy, ở một mức độ nhất định, được giải quyết bằng các kỹ thuật chiết hiện đại hơn, bao gồm chiết có sự hỗ trợ của vi sóng, chiết chất lỏng có áp suất và chiết chất lỏng ở trạng thái siêu tới hạn, thường sử dụng các phương tiện dụng cụ để tăng nhiệt và/hoặc áp suất tại đó quá trình chiết xảy ra hoặc công suất của môi trường chiết^{[26][51]}. Tuy nhiên, thực tế là các kỹ thuật "hiện đại" hơn không làm cho chúng vượt trội. Việc sử dụng bất kỳ kỹ thuật nào, "truyền thống" hay "hiện đại", nên xem xét cẩn thận và đầy đủ các hạn chế về kỹ thuật và thực tế cũng như mức độ phù hợp của chúng với việc sử dụng lâm sàng các trang thiết bị y tế.

Từ quan điểm thực tế, chiết liên tiếp được tạo điều kiện thuận lợi khi trình tự chiết bao gồm số bước chiết ít nhất có thể trong khi không làm giảm chất phụ gia và thành phần.

Việc chiết kỹ cho thấy các thành phần của một vật phẩm thử nghiệm và mức độ của các thành phần này. Việc chiết kỹ đề cập đến các chất chiết và chất ngâm chiết theo nghĩa của sự ngâm chiết toàn bộ, có nghĩa là một hồ sơ về chiết kỹ đề cập đến tình trạng sử dụng lâm sàng của "tất cả các thành phần (chất chiết) được ngâm chiết toàn bộ". Mặc dù hồ sơ chiết kỹ như vậy có thể liên quan đến việc sử dụng lâm sàng của một số trang thiết bị y tế (ví dụ: cấy ghép dài hạn như đã đề cập trước đây), trong nhiều trường hợp, quá trình ngâm chiết lâm sàng của các trang thiết bị y tế là không đầy đủ và do đó một quá trình chiết thay thế, chẳng hạn như chiết quá mức hoặc mô phỏng, tạo ra hồ sơ chiết kỹ thích hợp hơn cho mục đích đánh giá rủi ro độc tính. Hơn nữa, sử dụng lâm sàng, trong một số trường hợp nhất định (chẳng hạn như các trang thiết bị y tế có khả năng hấp thụ) thúc đẩy quá trình chuyển đổi hóa học của các thành phần thành các chất liên quan như sản phẩm phân hủy hoặc sản phẩm phụ. Nếu sự chuyển đổi tương tự này không xảy ra trong quá trình nghiên cứu chiết (ví dụ: chiết kỹ/hòa tan), thì quá trình chiết kỹ không phải là đại diện chính xác đầy đủ về sự tiếp xúc lâm sàng của một người có khả năng bị ảnh hưởng với các hóa chất có trong quá trình sử dụng trang thiết bị y tế. Trong những trường hợp như vậy, có thể cần kiến thức về các sản phẩm hóa chất trung gian và cuối cùng, bao gồm cả các sản phẩm phân hủy, kết hợp với dữ liệu đặc trưng hóa học và dữ liệu cấy ghép để đánh giá độ an toàn của sản phẩm. Kiến thức về quá trình/sản phẩm phân hủy phải được đưa vào các đánh giá rủi ro độc tính liên quan, ngay cả khi không quan sát thấy các chất phân hủy trong dịch chiết.

D.3 Chiết quá mức để ước tính hồ sơ chất chiết trong trường hợp xấu nhất của một trang thiết bị y tế hoặc vật liệu

Như đã nêu trong 3.16 các chất chiết được định nghĩa là các chất được thôi ra ra từ trang thiết bị y tế hoặc vật liệu cấu tạo bằng các môi trường chiết và/hoặc các điều kiện chiết trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, rõ ràng là các điều kiện chiết được sử dụng để thiết lập cấu hình và thành phần thường khắc nghiệt hơn nhiều so với các điều kiện sử dụng lâm sàng của trang thiết bị y tế, và do đó các chất chiết được phát hiện trong các nghiên cứu về thành phần ít có khả năng xuất hiện dưới dạng chất ngâm chiết từ thiết bị trong điều kiện sử dụng lâm sàng của nó. Tuy nhiên, như đã thảo luận trong Điều 5, việc đánh giá trường hợp xấu nhất đối với việc ngâm chiết trang thiết bị y tế là xem xét tình huống mà tất cả các thành phần và chất phụ gia bị ngâm chiết khỏi trang thiết bị y tế một cách nguyên vẹn. Nếu đánh giá rủi ro độc tính trong trường hợp xấu nhất này thiết lập rủi ro liên quan đến tổng lượng thành phần và phụ gia có thể chấp nhận được thì việc đánh giá về cơ bản đã hoàn tất và trang thiết bị y tế được chấp nhận là phù hợp với mục đích sử dụng mà không cần thử nghiệm hóa chất nữa.

Tuy nhiên, nếu việc đánh giá rủi ro độc tính thiết lập trường hợp xấu nhất do chiết kỹ có thể gây ra vấn đề an toàn, thì một ước tính quá mức ít khắc nghiệt hơn, thực tế hơn về các đặc tính ngâm chiết của trang thiết bị y tế là cần thiết và thích hợp. Ước tính như vậy thu được bằng cách sử dụng các điều kiện chiết quá mức hợp lý mà phần nào phản ánh gần hơn các điều kiện

lâm sàng của việc sử dụng. Tất nhiên, chiết quá mức cũng có thể hữu ích cho các mục đích khác, chẳng hạn như giải quyết các trang thiết bị y tế có thời gian hạn chế và kéo dài.

Mục đích của việc chiết quá mức là để tạo ra một hồ sơ chất chiết ít nhất là hoàn chỉnh và phức tạp như hồ sơ chất ngâm chiết trong trường hợp xấu nhất. Điều này có nghĩa là các chất chiết quá mức bao gồm tối thiểu tất cả các chất ngâm chiết và các mức của các chất chiết quá mức đáp ứng hoặc vượt quá các mức cao nhất mà chất ngâm chiết đạt được. Quá trình chiết quá mức thiết lập trong một lần chiết lượng cao nhất của chất chiết mà trang thiết bị y tế hoặc vật liệu có nhiều khả năng sẽ được thôi ra bên ngoài dưới dạng chất ngâm chiết trong quá trình sử dụng lâm sàng. Việc chiết quá mức được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện chiết, theo một hoặc nhiều thứ nguyên, được quá mức so với các điều kiện sử dụng lâm sàng. Ví dụ: một quá trình chiết quá mức có thể được thực hiện khi xem xét một hoặc nhiều điều kiện dưới đây:

- Ở nhiệt độ vượt quá nhiệt độ sử dụng lâm sàng (thường được gọi là chiết tăng tốc, xem D.4);
- Với thời gian vượt quá thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng;
- Với môi trường có công suất chiết vượt quá công suất của dung dịch làm trung gian tiếp xúc lâm sàng giữa trang thiết bị y tế và người có khả năng bị ảnh hưởng;
- Ở tỷ lệ diện tích/thể tích bề mặt vượt quá mức tiếp xúc sử dụng trong lâm sàng;
- Thông qua việc sử dụng chiết kỹ (liên tiếp) cho các trang thiết bị y tế tiếp xúc hạn chế hoặc kéo dài.

Việc xác định và chứng minh cho các điều kiện chiết quá mức có thể là một bài tập thách thức về mặt kỹ thuật và cần hết sức thận trọng để đảm bảo cơ sở khoa học cho các điều kiện quá mức là chặt chẽ và đúng đắn. Mặc dù một số điều kiện quá mức nhất định có thể phù hợp và chính đáng cho một số tình huống nhất định, chúng có thể không được áp dụng phổ biến cho tất cả các tình huống.

Nếu một quá trình chiết quá mức không thể được chứng minh hoặc xác minh bằng thực nghiệm, thì việc sử dụng nó để tạo ra thông tin hóa học làm cơ sở cho việc đánh giá rủi ro độc tính không được khuyến khích.

Khi sử dụng chiết quá mức, cần tính đến tính quá mức cả khi thiết kế chiết và giải thích kết quả của nghiên cứu chiết. Một biện pháp để tính toán mức độ quá mức là thông qua hệ số quá mức (một hệ số ước tính mức độ mà việc chiết quá mức làm khuếch đại các điều kiện sử dụng lâm sàng, mặc dù các biện pháp khác có thể được hình dung và sử dụng. Bất kể biện pháp nào, mức độ quá mức được thiết lập bằng cách đánh giá nghiêm ngặt việc chiết và các điều kiện sử dụng lâm sàng và kiến thức về mức độ quá mức có thể được sử dụng để điều chỉnh kết quả của quá trình chiết quá mức nhằm cho phép đánh giá rủi ro độc tính của các chất chiết. Do đó, ví dụ: nếu số lượng trang thiết bị y tế được chiết tăng gấp đôi so với số lượng được sử dụng trong lâm sàng, hoặc diện tích bề mặt tiếp xúc của thiết bị với tỷ lệ thể tích dung dịch tiếp xúc của

quá trình chiết tăng gấp đôi mức độ quá mức này cần được tính đến khi dữ liệu về chất chiết được báo cáo để đánh giá rủi ro độc tính. Cần lưu ý tỷ lệ diện tích bề mặt/thể tích dung dịch được làm quá mức lên có thể không tạo ra các hồ sơ chất chiết quá mức theo tỷ lệ, làm cho việc tính toán mức độ quá mức trở nên khó khăn hơn. Hơn nữa, bất kỳ định lượng nào về mức độ quá mức chiết đều phải giải quyết liệu nồng độ của các chất chiết đã đạt đến mức cân bằng dựa trên trạng thái cân bằng hay chưa (nghĩa là các điều kiện chìm đã được duy trì).

Do có rất nhiều trang thiết bị y tế và các điều kiện sử dụng khác nhau trong phạm vi của tiêu chuẩn này, nên việc cung cấp hướng dẫn cụ thể ở đây là không thực tế. Tuy nhiên, những điểm cần lưu ý trong việc thiết lập các điều kiện quá mức được nêu như sau.

Các thử nguyên cần xem xét khi thiết lập và chứng minh cho môi trường chiết quá mức bao gồm độ pH (đối với môi trường lỏng) và độ phân cực (đối với môi trường hữu cơ hoặc "giống hữu cơ"). Xem xét pH của môi trường chiết, cần lưu ý pH là một thử nguyên quá mức chỉ đối với các chất chiết có tính axit hoặc bazơ (nghĩa là việc chiết các chất chiết trung tính hoặc không ion hóa phần lớn không bị ảnh hưởng bởi độ pH của môi trường chiết). Đối với các chất chiết có tính axit (ví dụ: axit stearic), thường xảy ra trường hợp môi trường chiết có độ pH cao hơn độ pH của dung dịch tiếp xúc lâm sàng sẽ chiết quá mức. Đối với chất chiết cơ bản (ví dụ: dibenzylamine), thường xảy ra trường hợp môi trường chiết có độ pH thấp hơn độ pH của dung dịch tiếp xúc lâm sàng sẽ chiết quá mức. Mức độ tích lũy chất chiết trung tính sẽ không bị ảnh hưởng bởi pH trừ khi hợp chất trung tính đó phản ứng như một hàm số của pH.

Đối với các chất chiết trung tính, phân cực môi trường chiết có thể là một thử nguyên quá mức. Ví dụ: việc tăng nồng độ cồn của môi trường chiết so với dung dịch tiếp xúc lâm sàng thường sẽ dẫn đến chiết quá mức.

Việc sử dụng nhiệt độ như một thử nguyên quá mức được đề cập trong D.4.

Các điều kiện chiết quá mức không được làm thay đổi hồ sơ của chất chiết. Ví dụ: việc sử dụng nhiệt độ khắc nghiệt như một biện pháp để thực hiện quá trình làm quá mức có thể dẫn đến sự phân hủy của các chất chiết hoặc làm thay đổi vật liệu của trang thiết bị y tế (ví dụ: đóng rắn, liên kết chéo hoặc sự phân hủy vật liệu polyme của thiết bị về cấu trúc, trạng thái vật lý thay đổi theo nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh), bất kỳ điều nào trong số đó có thể dẫn đến thay đổi hồ sơ chất chiết.

Khi quá trình chiết được làm quá mức bằng cách sử dụng nhiều thử nguyên (ví dụ: cả nhiệt độ và diện tích bề mặt), tác động tổng hợp của nhiều thử nguyên cần được xem xét và chứng minh, mặc dù việc làm như vậy có thể là một thách thức về mặt khoa học.

Vì có thể thu được các hồ sơ của các chất chiết bị thay đổi khi sử dụng các điều kiện chiết quá mức lên, do đó nên giữ mức độ quá mức nhỏ đến mức cần thiết, giảm thiểu các tác động phức tạp có thể xảy ra như sự phân hủy. Vì sự quá mức được chứng minh trong bối cảnh mà nó được sử dụng, việc xác định xem sự quá mức là phù hợp hay vượt quá được thực hiện trên cơ

sở từng trường hợp và rất khó để đưa ra các hướng dẫn chung về thời điểm sự quá mức không còn phù hợp và trở nên vượt quá. Tuy nhiên, các điều kiện được làm quá mức cao có thể đến mức làm cho hồ sơ các chất chiết được làm quá mức trở nên kém tương quan với hồ sơ các chất chiết được sử dụng trong lâm sàng. Việc chứng minh cho bất kỳ sự quá mức nào, nhưng đặc biệt là sự quá mức đáng kể nên xem xét khuynh hướng của chiết quá mức là làm thay đổi vật lý hoặc hóa học của mẫu thử và/hoặc các chất được chiết, vì không được phép chiết làm thay đổi mẫu thử hoặc các chất được chiết.

Bất kể sự quá mức được giải thích bằng cách nào, việc sử dụng sự quá mức trong đánh giá rủi ro độc tính cần được chứng minh một cách chặt chẽ và lập thành văn bản. Mặc dù sự chứng minh như vậy có thể được bắt nguồn từ những nguyên tắc khoa học đầu tiên, nhưng biện pháp chính xác nhất để chứng minh cho sự quá mức là xác minh sự quá mức bằng dữ liệu thực nghiệm.

Bất kỳ sự quá mức nào do quá trình chiết hoặc việc thử nghiệm các dịch chiết đều phải được mô tả rõ ràng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc đánh giá rủi ro an toàn chính xác và đúng đắn và để đảm bảo sự quá mức được tính đúng trong đánh giá rủi ro an toàn.

D.4 Chiết được mô phỏng hoặc tăng tốc để thiết lập hồ sơ chất chiết sử dụng trong lâm sàng

Việc chiết quá mức tạo ra một đánh giá trường hợp xấu nhất thực tế về sự ngấm chiết của một trang thiết bị y tế. Như đã thảo luận trong Điều 5, nếu việc đánh giá rủi ro độc tính trong trường hợp xấu nhất thực tế này thiết lập rủi ro liên quan đến các chất chiết chấp nhận được thì việc đánh giá rủi ro về cơ bản đã hoàn thành và trang thiết bị y tế được chấp nhận là phù hợp về mặt hóa học với mục đích sử dụng mà không cần thử nghiệm hóa chất nữa.

Tuy nhiên, nếu việc đánh giá rủi ro độc tính cho thấy trường hợp xấu nhất thực tế có thể gây ra rủi ro, thì một ước tính thực tế hơn về các đặc tính ngấm chiết của trang thiết bị y tế là cần thiết và thích hợp. Ước tính thực tế hơn này có được bằng cách sử dụng các điều kiện chiết mô phỏng phản ánh rất chặt chẽ các điều kiện sử dụng lâm sàng hoặc các điều kiện chiết tăng tốc mà thời gian sử dụng ngắn hơn so với sử dụng trong lâm sàng.

Mục đích của chiết mô phỏng là tạo ra hồ sơ chất chiết phù hợp chặt chẽ với hồ sơ chiết trường hợp lâm sàng. Chiết sử dụng mô phỏng thiết lập lượng thực tế của các chất chiết sẽ được trang thiết bị y tế hoặc vật liệu thải ra dưới dạng chất lỏng trong quá trình sử dụng lâm sàng/trộn vòng đời. Việc chiết mô phỏng được thực hiện trong những trường hợp không thể đạt được các điều kiện sử dụng lâm sàng trong phòng thí nghiệm hoặc khi việc sử dụng các điều kiện lâm sàng tạo ra một dung dịch để thử nghiệm không thể phân tích theo cấu trúc để tìm các chất ngấm chiết. Nếu các điều kiện sử dụng lâm sàng có thể được lặp lại trong phòng thí nghiệm và nếu dung dịch thu được có thể được phân tích theo cấu trúc để tìm các chất ngấm chiết, thì giá trị của

việc thực hiện chiết mô phỏng sẽ giảm đi và sẽ là hợp lý khi đề xuất chiết mô phỏng được thay thế bằng một nghiên cứu chất ngâm chiết thực tế.

Việc chiết mô phỏng được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện chiết (nghĩa là nhiệt độ và thời gian) bắt chước các điều kiện sử dụng lâm sàng. Ngoài ra và khi thích hợp, quá trình chiết mô phỏng có thể được thực hiện với một môi trường có công suất chiết tương đương với công suất của dung dịch làm trung gian tiếp xúc lâm sàng giữa trang thiết bị y tế và người có khả năng bị ảnh hưởng. Khía cạnh của việc quy định một môi trường chiết mô phỏng đã được thảo luận trước đây khi xem xét các phép chiết quá mức (xem D.3). Xem xét khía cạnh này cụ thể hơn để mô phỏng chiết, có thể cung cấp hướng dẫn cho các danh mục trang thiết bị y tế nhất định xem xét bản chất của tiếp xúc cơ thể và vị trí ứng dụng. Ví dụ: nếu ứng dụng lâm sàng của thiết bị:

- liên quan đến việc tiếp xúc với máu, thì hỗn hợp etanol trong nước có thể là một môi trường mô phỏng thích hợp. Nếu hỗn hợp etanol/nước được sử dụng, cần chứng minh để chiết các mức tương đương của chất ngâm chiết đích đối với máu (ví dụ: Tài liệu tham khảo^[38]). Có thể sử dụng các môi trường mô phỏng khác nếu hợp lý;
- sao cho trang thiết bị y tế kết nối với người có khả năng bị ảnh hưởng thông qua dung dịch nước, sau đó môi trường mô phỏng thích hợp là nước muối sinh lý, được điều chỉnh và đệm đến độ pH liên quan hoặc dung dịch nước muối được điều chỉnh độ pH thích hợp có thành phần phù hợp. Nếu ứng dụng lâm sàng của trang thiết bị y tế liên quan đến việc tiếp xúc với nhiều dung dịch có độ pH khác nhau (ví dụ: bộ truyền dịch), thì phạm vi pH phải được đặt trong khung đúng bởi hai môi trường mô phỏng, một môi trường được điều chỉnh đến pH bằng 2 và môi trường kia được điều chỉnh và đệm để pH bằng 10 (xem Tài liệu tham khảo^[40]). Nếu phạm vi pH của các dung dịch khi sử dụng lâm sàng nhỏ hơn phạm vi này, có thể sử dụng các dung dịch chiết mô phỏng trong phạm vi nhỏ hơn;
- sao cho trang thiết bị y tế giao tiếp với người có khả năng bị ảnh hưởng thông qua một dung dịch có đặc tính ưa béo (ví dụ: nhũ tương lipid, các sản phẩm thuốc có chứa chất hòa tan như polysorbate 80) thì một môi trường mô phỏng thích hợp phải được nhận dạng và chứng minh một cách khoa học. Trong nhiều tình huống, hỗn hợp cồn/nước có tỷ lệ cồn so với nước là hợp lý, có thể dùng như một môi trường mô phỏng phù hợp. Tài liệu tham khảo^[38] chứa thông tin có thể tạo thuận lợi cho việc nhận dạng và chứng minh các tỷ lệ như vậy đối với một số dung dịch "giống hữu cơ" nhất định.

Thông tin về dung môi có thể được sử dụng để mô phỏng chất lỏng cơ thể đã được công bố^{[24] [44] [47]}. Mô phỏng các môi trường chiết liên quan đến trang thiết bị y tế tiếp xúc bề mặt hoặc thiết bị tiếp xúc với mô/xương/ngà răng không được quy định trong tiêu chuẩn này. Bất kỳ việc sử dụng dung môi mô phỏng nào cũng phải được thiết lập và chứng minh cho từng trường hợp cụ thể.

Các thông số thiết kế khác thường được khớp giữa chiết mô phỏng và các điều kiện sử dụng lâm sàng. Do đó, trong chiết mô phỏng, tỷ lệ diện tích bề mặt/thể tích được sử dụng là tỷ lệ tương tự

trong quá trình sử dụng lâm sàng, nếu có thể. Ví dụ: đối với hệ thống truyền dịch, có thể sử dụng diện tích bề mặt thiết bị và thể tích dịch truyền. Ngược lại, thường sẽ khó xác minh tỷ lệ diện tích/thể tích bề mặt cho các thiết bị được cấy ghép, vì có thể khó thiết lập thể tích chất lỏng sinh lý tiếp xúc với thiết bị theo thời gian cấy ghép. Hơn nữa, chiết liên tiếp nói chung không thích hợp cho các ca chiết mô phỏng, ngoại trừ các trang thiết bị y tế có thể tái sử dụng hoặc sử dụng nhiều lần.

Trong một số trường hợp nhất định (chẳng hạn như đối với các trang thiết bị y tế có thời gian tiếp xúc lâu dài), một phép chiết mô phỏng có thể được thực hiện trong các điều kiện tăng tốc. Ví dụ: chiết tăng tốc có thể được thực hiện ở nhiệt độ vượt quá nhiệt độ sử dụng lâm sàng và thời gian ngắn hơn nhiệt độ sử dụng lâm sàng. Tuy nhiên, quá trình chiết tăng tốc phải được thực hiện theo cách mà các điều kiện tăng tốc và điều kiện sử dụng lâm sàng khiến thiết bị phải phơi nhiễm với cùng một mức nhiệt (nghĩa là cùng một sự truyền nhiệt năng). Ngoài ra, việc tăng tốc có thể được thực hiện bằng cách lắc trong quá trình chiết hoặc sử dụng các môi trường chiết tuần hoàn hoặc dòng chảy. Tuy nhiên, mức độ tăng tốc của các phương pháp này có thể là một thách thức để định lượng.

Trong một số trường hợp nhất định, chẳng hạn như khi quá trình chiết tăng tốc có thể thích hợp để mô phỏng thời gian dài hơn và sự xâm lấn lớn hơn của tiếp xúc, một phân tích cung cấp thông tin về động học của quá trình chiết có thể cần thiết để thiết lập và chứng minh cho quy trình chiết thích hợp.

Xem xét sự tăng tốc của các điều kiện chiết, việc đẩy nhanh thời gian tiếp xúc giới hạn dưới 24 h là rất ít có ý nghĩa và trong những trường hợp như vậy, các điều kiện sử dụng thực tế trên lâm sàng được sử dụng trong quá trình chiết mô phỏng. Một logic tương tự áp dụng cho khoảng thời gian tiếp xúc kéo dài từ 3 d trở xuống. Tuy nhiên, đối với thời gian tiếp xúc dài hơn 3 d và đối với tất cả thời gian tiếp xúc lâu dài, có thể mong muốn tăng tốc để tạo điều kiện chiết thích hợp.

Giống như trường hợp chiết quá mức đã thảo luận trước đây, các điều kiện chiết tăng tốc phải được chứng minh đầy đủ và chặt chẽ. Mặc dù một số điều kiện tăng tốc nhất định có thể hợp lý trong một số trường hợp nhất định, nhưng điều kiện tăng tốc tương tự hoặc cùng một cách chứng minh có thể không áp dụng được cho các tình huống khác.

Các điều kiện chiết tăng tốc không thuộc phạm vi của tiêu chuẩn này và tình trạng khoa học tốt hiện nay đã cung cấp hướng dẫn cụ thể về cách thiết lập và luận giải cho việc chiết tăng tốc cũng như cách tính toán các hệ số tăng tốc phù hợp và hợp lý cho tất cả các thiết bị y tế và điều kiện sử dụng lâm sàng của chúng. Tuy nhiên, việc xem xét cẩn thận các tài liệu hóa học có thể gợi ý các biện pháp để thực hiện các tính toán và luận giải đó.

Cần thận trọng trong việc lựa chọn các điều kiện tăng tốc và ảnh hưởng của nhiệt độ cao hơn hoặc các điều kiện tăng tốc khác lên động học chiết và cần xem xét cẩn thận nhận dạng của các chất chiết được nếu sử dụng quá trình chiết tăng tốc. Điều kiện tăng tốc thích hợp là những điều

kiện làm giảm thời gian chiết đến một giá trị ngắn hơn thời gian sử dụng lâm sàng nhưng không dẫn đến sự thay đổi hóa học của chính thiết bị hoặc đối với loại và lượng chất được chiết. Bất kỳ mô hình hoặc khái niệm nào được sử dụng để thiết lập các hệ số tăng tốc hoặc quá mức phải được chứng minh và lập thành văn bản.

D.5 Chiết được thực hiện để đặc trưng hóa học tương quan với thử nghiệm sinh học

Thông thường, có hai lý do giải thích mối tương quan giữa đặc trưng hóa học với thử nghiệm sinh học:

- để làm rõ lý do hóa học của một kết quả xét nghiệm sinh học cụ thể;
- để thiết lập kết quả thử nghiệm sinh học của một hóa chất hoặc bộ hóa chất.

Khi đặc trưng hóa học tương quan, rất có thể là định dạng các chất chiết, với thử nghiệm sinh học, lý tưởng nhất là khi thử nghiệm hóa học và thử nghiệm sinh học xảy ra trên cùng một dịch chiết, vì như vậy sẽ tạo ra mối tương quan chặt chẽ. Các phương pháp chiết thích hợp để thử nghiệm hóa học và sinh học tương quan được nêu trong TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), cụ thể là trong Điều 10 và Phụ lục C. Khi có thể, các điều kiện chính xác được sử dụng để tạo ra dịch chiết cho phép thử sinh học cũng phải được sử dụng để tạo ra dịch chiết cho đặc trưng hóa học. Khuyến nghị này thường dễ đạt được hơn đối với các thông số chiết như diện tích bề mặt đến thể tích, thời điểm chiết và khoảng thời gian chiết. Tuy nhiên, có thể khó thực hiện theo khuyến nghị này hơn khi xem xét môi trường chiết. Như đã lưu ý trong C.7 của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), "các môi trường được chọn làm môi trường chiết (để thử nghiệm sinh học) phải phù hợp để sử dụng trong các hệ thống thử nghiệm sinh học cụ thể". Mặc dù khuyến nghị như vậy chắc chắn tạo điều kiện thuận lợi nhất cho việc thử nghiệm sinh học, nhưng trong một số trường hợp nhất định, lại gây trở ngại cho việc thử nghiệm hóa học, vì một môi trường chiết thích hợp để thử nghiệm sinh học có thể không phù hợp với thử nghiệm hóa học. Trong những trường hợp như vậy, cần tìm một môi trường chiết thay thế để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thử nghiệm hóa học hoặc dịch chiết để thử nghiệm sinh học nếu sử dụng để có thể phân tích được. Nếu sử dụng môi trường chiết thay thế thì môi trường chiết thay thế như vậy, ngoài khả năng phân tích, lý tưởng phải có các đặc tính chiết tương tự như môi trường chiết được sử dụng để thử nghiệm sinh học. Nếu sử dụng thao tác hóa học (ví dụ tạo dẫn xuất) đối với dịch chiết, cần cẩn thận để tránh sự thay đổi hóa học của một hoặc nhiều chất chiết.

Điều 10.3.5 của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), thiết lập các môi trường chiết thích hợp để thử nghiệm sinh học, bao gồm:

- các môi trường chiết phân cực như nước, nước muối sinh lý, môi trường nuôi cấy không có huyết thanh;
- các môi trường chiết không phân cực như dầu thực vật mới tinh luyện;

- các môi trường chiết bổ sung như ethanol/nước, etannlisaline, polyethylene glycol 400 (pha loãng đến áp suất thẩm thấu sinh lý), dimethylsulphoxide và môi trường nuôi cấy với huyết thanh.

Một số môi trường chiết này có thể dễ dàng thích hợp để thử nghiệm hóa học và do đó nên được sử dụng cho cả thử nghiệm sinh học và hóa học khi mong muốn có sự tương quan giữa hai phương pháp này. Môi trường chiết như vậy có thể bao gồm nước, nước muối sinh lý, ethanol/nước, etanol/nước muối và dimethylsulphoxit.

Các môi trường chiết khác được liệt kê trước đây có thể có hoặc có thể không khả thi về mặt phân tích từ quan điểm đặc trưng hóa học. Nếu có thể thiết lập một môi trường chiết như vậy có thể phân tích được từ khía cạnh hóa học, thì môi trường đó phải được sử dụng cho cả thử nghiệm sinh học và hóa học. Nếu môi trường không thể phân tích được, thì môi trường thay thế nên được sử dụng để thử nghiệm hóa học.

Do mục đích của việc sử dụng môi trường thay thế là để tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát hiện ra các tác nhân hóa học chịu trách nhiệm cho kết quả xét nghiệm sinh học, nên bất kỳ môi trường thay thế nào hoàn thành mục tiêu này đều là dung môi thay thế thích hợp. Các môi trường chiết thay thế tiềm năng có thể được sử dụng để thử nghiệm hóa học và đáp ứng các yêu cầu kép về công suất chiết gần đúng và tạo thuận lợi cho thử nghiệm phân tích được nêu trong Bảng D.3. Mặc dù việc sử dụng các môi trường thay thế này không đảm bảo cuộc điều tra hóa chất sẽ thành công, nhưng chúng thể hiện một điểm khởi đầu tốt cho một cuộc điều tra như vậy và việc sử dụng chúng thường sẽ dẫn đến kết quả tích cực mong muốn. Cần cung cấp sự chứng minh cho các môi trường chiết thay thế đã chọn. Việc chứng minh nên bao gồm thử nghiệm sinh học xác nhận các hóa chất bị cáo buộc thực sự gây ra sự thất bại của thử nghiệm sinh học, cũng có thể xác nhận mối quan hệ nhân quả với thông tin từ các tài liệu.

Cần lưu ý các khuyến nghị về môi trường thay thế này chỉ có liên quan cho mục đích tương quan với các kết quả thử nghiệm sinh học và hóa học và không nhất thiết phải được quy định cho mục đích rộng hơn là tạo ra một hồ sơ chiết cho mục đích đánh giá rủi ro độc tính. Vì sự phù hợp của các môi trường thay thế có thể thay đổi đôi chút tùy theo tình huống, các môi trường thay thế khác với những môi trường được đề xuất ở trên có thể được sử dụng nếu chúng đáp ứng hai tiêu chí đã lưu ý trước đó, chúng có thể đáp ứng được các thử nghiệm hóa học dự kiến và các đặc tính làm tan của chúng đã được thiết lập tương tự như các đặc tính của môi trường chiết mà người đại diện sẽ thay thế.

Bảng D.3 - Các môi trường chiết thay thế tiềm năng để tạo mối tương quan giữa hóa chất với chất thử sinh học

Môi trường chiết để thử nghiệm sinh học	Môi trường chiết thay thế tiềm năng để thử nghiệm hóa học
Nước ^f	Nước
Nước muối sinh lý ^f	Nước muối sinh lý
Ethanol/nước ^f	Ethanol/nước
Ethanol/nước muối ^f	Ethanol/nước muối
Dimethylsulphoxide ^f	Dimethylsulphoxide
Môi trường nuôi cấy không có huyết thanh	1/9 (v/v) ethanol/nước muối ^a
Dầu thực vật	1/1 (v/v) ethanol/nước ^b (Tài liệu tham khảo ^[25])
Polyetylen glycol 400 ^c	1/3 (v/v) ethanol/nước ^c (Tài liệu tham khảo ^[38])
Môi trường nuôi cấy có huyết thanh	2/3 (v/v) ethanol/nước muối ^d (Tài liệu tham khảo ^[38])
^a Thông thường, môi trường nuôi cấy chứa tất cả các yếu tố mà hầu hết vi khuẩn cần để phát triển, bao gồm: nguồn cacbon (chẳng hạn như glucose), nước, các loại muối khác nhau, và nguồn axit amin và nitơ (ví dụ: thịt bò, chiết nấm men). Để tính hàm lượng muối của môi trường nuôi cấy, nước muối được sử dụng trong môi trường thay thế. Để tính đặc tính hữu cơ của môi trường nuôi cấy, 10 % (theo thể tích) phần ethanol được sử dụng trong môi trường thay thế. ^b Khuyến nghị này dựa trên các môi trường chiết thay thế được quy định và sử dụng rộng rãi với bao bì thực phẩm. Môi trường chiết thay thế này (1/1 ethanol/nước) được chấp nhận đối với hầu hết các polyme; tuy nhiên, đối với polyolefin phù hợp với 21 CFR 177.1520 và đồng trùng hợp etylen - vinyl axetat phù hợp với 21 CFR 177.1350, nên xem xét môi trường chiết thay thế 95 % hoặc ethanol tuyệt đối. ^c Nghiên cứu đã được công bố lưu ý "glycol (như polyetylen glycol và propylen glycol) là chất hòa tan yếu và có thể được mô phỏng bằng hỗn hợp ethanol/nước có chứa 25 % ethanol hoặc ít hơn". Vì vậy, hỗn hợp 1/3 ethanol/nước được khuyến nghị làm môi trường mô phỏng thích hợp cho polyetylen glycol 400. ^d Dựa trên nghiên cứu đã được công bố, hỗn hợp ethanol/nước 40 % (theo thể tích) được coi là chất thay thế thích hợp cho máu và các chất liên quan đến máu, bao gồm cả huyết thanh. Do đó, phần 40 % (theo thể tích) của môi trường thay thế (ethanol) được sử dụng để tính huyết thanh. ^e Và các hỗn hợp nước liên quan của nó. ^f Những môi trường này có thể phân tích nhanh và có thể dễ dàng được sàng lọc để tìm các chất chiết. Do đó, các môi trường thay thế không được bảo hành. CHÚ THÍCH 1: Cần nhấn mạnh về các ví dụ đối với môi trường chiết được cung cấp trong Bảng D.3 chỉ nhằm mục đích tương quan giữa các kết quả của thử nghiệm sinh học và hóa học. Các ví dụ này không nhằm mục đích áp dụng cho việc lựa chọn và chứng minh các môi trường chiết được sử dụng cho mục đích định dạng chất chiết hoặc chất ngâm chiết, mặc dù trong một số trường hợp nhất định, các môi trường này có thể phù hợp cho các mục đích đó. Hơn nữa, cần lưu ý mặc dù những môi trường này có thể được áp dụng cho một số lượng lớn các trang thiết bị y tế, nhưng không có môi trường ngâm chiết nào có thể áp dụng cho mọi trang thiết bị y tế và mọi tình huống sử dụng lâm sàng. Do đó, việc sử dụng những môi trường này hoặc bất kỳ môi trường nào khác nên được đánh giá và xác minh trên cơ sở từng trường hợp. CHÚ THÍCH 2: Việc đưa các môi trường vào đây không hoàn toàn chứng minh cho việc sử dụng chúng trong các phép so sánh hóa học-sinh học.	

Điều 10.3.5 của TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), Chú thích 1, quy định “các môi trường chiết khác phù hợp với tính chất và công dụng của trang thiết bị y tế hoặc các phương pháp nhận dạng nguy cơ cũng có thể được sử dụng (để thử nghiệm sinh học) nếu tác động của chúng lên vật liệu và hệ thống sinh học được biết đến”. Nếu các môi trường chiết khác này có thể đáp ứng được cả thử nghiệm sinh học và hóa học thì các môi trường này nên được sử dụng cho cả thử nghiệm sinh học và hóa học. Nếu các môi trường chiết khác này không đủ khả năng để thử nghiệm hóa học, thì môi trường thay thế phải được nhận dạng và chứng minh.

Với mức độ nhạy cảm có thể khác nhau đối với thử nghiệm sinh học so với hóa học, các điều kiện chiết khác, chẳng hạn như diện tích bề mặt chiết với tỷ lệ thể tích dung dịch chiết, có thể cần được điều chỉnh để tạo điều kiện tạo ra mối tương quan hữu ích.

Phụ lục E
(tham khảo)

Tính toán và áp dụng ngưỡng đánh giá phân tích (AET)

E.1 Thảo luận

Các phương pháp phân tích được sử dụng để sàng lọc dịch chiết cho các chất được chiết phải thực hiện bốn chức năng:

- a) phải phát hiện ra các chất chiết;
- b) phải phân biệt giữa các chất chiết để mỗi chất chiết cung cấp một phản hồi duy nhất;
- c) phải cung cấp thông tin làm rõ nhận dạng của chất chiết;
- d) phải cung cấp thông tin để có thể thiết lập nồng độ của chất chiết.

Xem xét các phương pháp sắc ký được sử dụng để sàng lọc các dịch chiết cho các chất chiết hữu cơ, các phương pháp này có thể có nhiều khả năng phát hiện các chất chiết hơn là nhận dạng chính xác hoặc định lượng chính xác các chất chiết.

Khi phát hiện một chất chiết, cần phải xem xét tác động an toàn mà chất chiết có thể có như một chất ngấm chiết. Tuy nhiên, nếu không thiết lập được nhận dạng của chất chiết, thì không thể thực hiện được đánh giá rủi ro độc tính của chất chiết này, như mô tả trong TCVN 7391-17 (ISO 10993-17). Hơn nữa, nếu chất chiết được định lượng không chính xác, thì kết quả của các đánh giá rủi ro độc tính cũng có thể không chính xác.

Mục đích của phụ lục này là giải quyết khía cạnh định lượng của sàng lọc các chất chiết, đặc biệt xem xét vấn đề AET.

Các ngưỡng như TTC thiết lập liều lượng chất ngấm chiết (và các tạp chất độc hại tiềm ẩn khác) mà dưới đó không có đủ số lượng để gây ra độc tính, bất kể nhận dạng của các chất. Điều quan trọng cần lưu ý là một số chất có độc tố cao (nghĩa là nhóm quan tâm) bị loại trừ khỏi phương pháp tiếp cận TTC và cần loại trừ sự có mặt của chúng (xem TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)) trước khi AET được áp dụng. Bất kỳ phân tích nhằm mục tiêu cụ thể nào cần quan tâm đến trang thiết bị y tế cụ thể cũng phải được đánh giá riêng lẻ, độc lập với AET.

Chất ngấm chiết có mặt ở các mức bên dưới TTC được coi là an toàn thích hợp và không cần đánh giá thêm (nhận dạng và định lượng). Về bản chất, các ngưỡng này (ví dụ: TTC) kết hợp với một yếu tố thích hợp giải quyết độ không đảm bảo của phương pháp phân tích, trở thành ngưỡng nhận dạng, vì các chất được định lượng bằng và trên ngưỡng cần được nhận dạng để cho phép đánh giá độ an toàn của chúng - trong khi các chất được định liều dưới ngưỡng được coi là có rủi ro an toàn độc tính thấp có thể chấp nhận được mà không cần nhận dạng.

Khái niệm ngưỡng có thể được áp dụng cho các chất chiết trong trường hợp các chất chiết được sử dụng để dự đoán trường hợp xấu nhất thòi ra chất ngấm chiết từ các trang thiết bị y tế.

Việc áp dụng khái niệm ngưỡng yêu cầu ngưỡng dựa trên liều lượng (TTC) được chuyển đổi thành ngưỡng dựa trên nồng độ (AET), vì sự chuyển đổi như vậy sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho các quyết định đánh giá chất chiết dựa trên nồng độ của chất chiết được trong dịch chiết.

Một ngưỡng phân tích như vậy đã được gọi là AET. Theo định nghĩa, AET thiết lập một ngưỡng cho việc đánh giá rủi ro độc tính của các chất chiết hoặc chất ngấm chiết. Các chất chiết có nồng độ cao hơn AET nên được nhận dạng và định lượng như một điều kiện tiên quyết để đánh giá rủi ro độc tính của chúng, vì có đủ khả năng các chất chiết có thể gây độc. Mặt khác, các chất chiết có nồng độ thấp hơn AET không cần phải nhận dạng hoặc định lượng để đánh giá rủi ro độc tính.

Mặc dù PDE cho các kim loại riêng đã được thiết lập^[19], nhưng ngưỡng dựa trên liều lượng (DBT) áp dụng cho tất cả các kim loại vẫn chưa được thiết lập. Do đó, nói một cách thực tế, AET chỉ được áp dụng cho các chất chiết hoặc chất ngấm chiết hữu cơ.

Mối quan hệ giữa AET và các giới hạn phân tích thường gặp, chẳng hạn như giới hạn phát hiện (LOD) và LOQ, như sau đây. Vì AET là ngưỡng yêu cầu hợp chất chịu trách nhiệm cho phản ứng phân tích phải được nhận dạng và định lượng, nên rõ ràng là phản ứng phân tích phải rõ ràng trên nhiều phân tích (được phát hiện) trước khi hợp chất nguồn của nó có thể được nhận dạng. Vì vậy, AET phải lớn hơn hoặc bằng LOD vì AET thấp hơn LOD sẽ chỉ ra phương pháp phân tích không có khả năng tạo ra các phản ứng phân tích ở các mức nồng độ cần thiết cho các hợp chất liên quan. Mặc dù LOD có thể không xác định được đối với các hợp chất được phát hiện trong quá trình sàng lọc, nhưng LOD của một hoặc nhiều chất thay thế hoặc chuẩn thay thế có liên quan có thể được sử dụng để đại diện cho LOD của phương pháp cho tất cả các hợp chất mà phương pháp phù hợp. Cũng rõ ràng là nếu một mục đích của thử nghiệm phân tích là định lượng thì AET phải cao hơn hoặc bằng LOQ. Tuy nhiên, cần hiểu là các ước tính nồng độ bán định lượng thu được trong quá trình sàng lọc không thể đáp ứng độ chính xác nghiêm ngặt và mong đợi về độ chụm vốn có trong LOQ và do đó có thể có trường hợp các nghiên cứu sàng lọc cung cấp ước tính nồng độ khi AET thấp hơn LOQ được xác định nghiêm ngặt. Các ước tính nồng độ thấp hơn LOQ đã thiết lập của một phương pháp có thể không đủ chính xác để hỗ trợ cho việc đánh giá rủi ro độc tính hợp lệ. Cuối cùng, quan sát thấy AET cũng là một ngưỡng nhận dạng và quá trình nhận dạng yêu cầu phản hồi chứa thông tin phức tạp và/hoặc nâng cao hơn so với quá trình định lượng (nghĩa là định lượng thường có thể được thực hiện ở nồng độ thấp hơn nồng độ cần thiết để nhận dạng). Trong trường hợp này, AET có thể cao hơn LOQ nhưng vẫn không thể đảm bảo nhận dạng cho chất phân tích có trong mẫu tại AET.

E.2 Tính toán AET

Việc chuyển đổi từ ngưỡng dựa trên liều lượng (ví dụ: TTC) sang ngưỡng dựa trên nồng độ (AET) yêu cầu các đầu vào bao gồm:

- tần suất và thời gian sử dụng trang thiết bị y tế trên lâm sàng;
- các điều kiện chiết khác nhau được sử dụng để tạo ra hồ sơ chất chiết;
- độ không đảm bảo của phương pháp phân tích.

Thời gian sử dụng lâm sàng của trang thiết bị y tế có thể quy định giá trị thực tế được sử dụng cho ngưỡng dựa trên liều lượng (ví dụ: TTC theo giai đoạn dựa trên thời gian)⁽¹⁸⁾ trong khi tần suất sử dụng lâm sàng thiết lập mức độ phơi nhiễm lâm sàng. AET tính bằng µg/mL có thể được tính như đã nêu trong Công thức (E.1):

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF} \quad (E.1)$$

Trong đó:

- A là số lượng trang thiết bị y tế đã được chiết để tạo ra dịch chiết;
- B là thể tích của dịch chiết, tính bằng mL;
- C là mức độ phơi nhiễm lâm sàng với trang thiết bị y tế (số lượng thiết bị mà người dùng sẽ phơi nhiễm trong một ngày trong điều kiện thực hành lâm sàng bình thường);

DBT là ngưỡng dựa trên liều lượng (ví dụ: TTC hoặc SCT), tính bằng µg/d, (nhà độc chất học nên được tư vấn để chọn một ngưỡng cụ thể có thể hỗ trợ đánh giá rủi ro);

UF là hệ số không đảm bảo có thể được áp dụng để tính đến độ không đảm bảo phân tích của các phương pháp sàng lọc được sử dụng để ước tính nồng độ của chất chiết trong dịch chiết (xem E.3 để thảo luận về cách xác định giá trị thích hợp để gán cho UF).

Quá trình xử lý chiết (ví dụ: các bước pha loãng hoặc nồng độ) cần được xem xét trong quá trình tính toán nồng độ phân tích và việc tính toán giá trị AET được điều chỉnh cho phù hợp.

Một số ví dụ về xác định AET được cung cấp trong E.4 để minh họa quá trình trong các cài đặt khác nhau. Các ví dụ này sử dụng các giá trị cho các đầu vào khác nhau (ví dụ: UF) đã được chọn cho các mục đích minh họa và lựa chọn này không có nghĩa là giá trị chính xác được sử dụng nên được áp dụng đơn phương trong mọi trường hợp.

CHÚ THÍCH: Việc áp dụng Công thức (E.1) cho việc cấy ghép lâu dài có thể yêu cầu kiến thức và xem xét động học thải ra của các thành phần cần quan tâm.

E.3 Xác định hệ số không đảm bảo

Việc định lượng trong định dạng các chất chiết được thực hiện bằng nhiều biện pháp khác nhau đối với độ chính xác của nồng độ ước tính và được báo cáo, trong đó độ chính xác có thể thay đổi đáng kể tùy thuộc vào biện pháp định lượng được sử dụng. Ví dụ: việc định lượng có thể liên quan đến việc sử dụng chất chuẩn thay thế để chuẩn hóa các phản ứng thu được đối với tất cả các chất phân tích liên quan. Theo cách tiếp cận như vậy, người ta ước tính nồng độ của mỗi chất phân tích dựa trên giả thiết đơn giản hóa là tất cả các chất phân tích đều phản ứng tương tự, giữa chúng và đối với chất chuẩn đại diện (nghĩa là tất cả các chất đều có cùng hệ số đáp ứng). Tùy thuộc vào giá trị của giả thiết đơn giản hóa này, các ước tính nồng độ thu được do đó có thể có độ không đảm bảo và mức độ chính xác khác nhau. Nếu giả thiết đơn giản hóa là đúng và các hệ số đáp ứng không đổi, thì ước tính nồng độ thu được cho tất cả các chất phân tích sẽ có độ chính xác cao. Nếu giả định đơn giản hóa là sai và các hệ số đáp ứng khác nhau nhiều, thì ước tính nồng độ thu được cho các chất phân tích sẽ có độ chính xác rất khác nhau và độ chính xác của ước tính nồng độ cho mỗi chất phân tích sẽ thay đổi tương ứng với sự khác biệt giữa hệ số đáp ứng của chất phân tích và hệ số đáp ứng của chất chuẩn thay thế.

Các biện pháp định lượng khác có thể tạo ra các ước tính nồng độ chính xác cao. Ví dụ: nếu việc định lượng đạt được thông qua việc sử dụng các đường chuẩn được tạo ra thông qua việc phân tích các chất chuẩn xác thực được sử dụng trong các phương pháp phân tích đủ điều kiện, thì ước tính nồng độ thu được đối với các chất phân tích được đánh giá chất lượng sẽ có độ chính xác cao. Như đã nói ở trên, nếu các hệ số đáp ứng là không đổi, thì việc định lượng bằng chuẩn thay thế cũng sẽ có độ chính xác cao.

Các phương án định lượng khác có thể tạo ra các ước tính nồng độ có độ chính xác nằm ở đâu đó giữa hai thái cực này; độ chính xác cao hơn so với việc sử dụng hệ số đáp ứng của chất chuẩn thay thế nhưng độ chính xác thấp hơn so với việc sử dụng đường hiệu chuẩn được tạo với chuẩn tham chiếu xác thực. Ví dụ: hệ số đáp ứng tương đối có thể thu được đối với chất chiết, trong đó hệ số đáp ứng tương đối là tỷ số giữa phản ứng của chất chiết so với chuẩn thay thế ở nồng độ bằng nhau của chất chiết và chất chuẩn thay thế. Sử dụng các hệ số đáp ứng tương đối trong tài khoản định lượng và điều chỉnh sự khác biệt trong các hệ số đáp ứng, chất chiết so với chất chuẩn thay thế.

Nhận thức được các hệ số đáp ứng đối với các chất chiết và các chất chuẩn thay thế có thể khác nhau, AET được điều chỉnh để tính đến các chất phân tích có phản ứng kém hơn. Việc điều chỉnh như vậy làm tăng khả năng ngay cả một chất phân tích phản ứng kém cũng có thể được công nhận là ở trên AET khi nó có mặt trong mẫu ở các mức lớn hơn hoặc bằng AET. Việc điều chỉnh được thực hiện bằng cách thêm hệ số không đảm bảo (UF) vào tính toán của AET để tính đến sự thay đổi của hệ số đáp ứng. Sử dụng UF giống như nguyên tắc tính toán AET cuối cùng từ AET ước tính (ví dụ: xem Tài liệu tham khảo^[45]). Về bản chất, việc sử dụng UF điều chỉnh AET xuống

giá trị thấp hơn, đảm bảo các hợp chất phản ứng kém được đánh dấu thích hợp là bằng hoặc cao hơn AET và do đó có thể được báo cáo.

Trong trường hợp sự thay đổi của hệ số đáp ứng được biết là thấp có thể chấp nhận được, thì giá trị UF bằng 1 có thể được chứng minh. Ví dụ về các trường hợp này là các phương pháp có hệ số đáp ứng có thể so sánh được giữa các chất chiết được mong đợi và các chất chuẩn thay thế được áp dụng, các phương pháp được đánh giá chất lượng cho các chất chiết được nhắm mục tiêu và sử dụng hợp chất phản ứng kém làm chuẩn thay thế. Mặt khác, giá trị của hệ số không đảm bảo dựa trên đánh giá về phương pháp phân tích mà AET được áp dụng. Ví dụ: giá trị UF bằng 2 đã được đề xuất^{[39][45]} là thích hợp, trong một số tình huống nhất định, để sàng lọc các dịch chiết cho các chất chiết hữu cơ thông qua GC-FID hoặc GC-MS, như các hệ số đáp ứng FID hoặc MS phân tích cho chất chiết có phần nhất quán, có thể chiết thành chất chiết. Ngoài ra, UF đối với các phương pháp phân tích khác được sử dụng để sàng lọc các chất chiết, chẳng hạn như HPLC-MS, có thể cao hơn, do có sự thay đổi thường xuyên về hệ số đáp ứng giữa các chất chiết theo phương pháp này. Tại thời điểm hiện tại, không có hướng dẫn chung nào đề xuất một giá trị cụ thể cho UF cho các phương pháp này; tuy nhiên, người dùng nên xác minh các giá trị UF đã chọn.

Một cách tiếp cận để thiết lập và chứng minh cho một UF cụ thể là phân tích thống kê cơ sở dữ liệu về các hệ số đáp ứng cụ thể đối với phương pháp phân tích đang được xem xét và tập hợp các chất chiết mà phương pháp đó có thể áp dụng được. Trong cách tiếp cận này, giá trị của UF được liên kết với độ lệch chuẩn tương đối của các hệ số đáp ứng theo Công thức (E.2):

$$UF = \frac{1}{(1-RSD)} \quad (E.2)$$

trong đó: RSD là độ lệch chuẩn tương đối của các hệ số đáp ứng từ cơ sở dữ liệu tham chiếu. Công thức (E.2) giả định sự phân bố bình thường nhiều hơn hoặc ít hơn của các hệ số đáp ứng, điều này không được hiển thị cho tất cả các phương pháp phát hiện sắc ký. Cơ sở dữ liệu về các hệ số đáp ứng được sử dụng để tính toán UF theo công thức này cần được mô tả và xem xét lại để thiết lập xem liệu UF thu được có đủ bảo toàn để tính đúng các chất phân tích hệ số đáp ứng thấp hay không. Trong một số trường hợp nhất định, các phương thức thay thế để thiết lập UF có thể được xem xét và chứng minh nếu được thông qua.

Công thức (E.2) tương đương với các công thức do PQRI và Jordi đề xuất (xem Tài liệu tham khảo [41] và [46]).

Khi sự thay đổi trong các hệ số đáp ứng lớn so với hệ số đáp ứng trung bình (ví dụ: độ lệch chuẩn = 0,9 X trung bình), thì sự thay đổi trong các hệ số đáp ứng lớn đến mức mặc dù có thể tính được UF, giá trị khoa học của nó trở nên đáng nghi ngờ. Ví dụ: mặc dù có thể tính được UF > 10, nhưng thực tế của UF lớn đến 10 (hoặc lớn hơn) là phương pháp định lượng đang được sử dụng vốn không chính xác và do đó có thể không phù hợp với mục đích tạo ra dữ liệu làm

nền tảng của việc đánh giá rủi ro độc tính. Ngoài ra, việc sử dụng một giá trị lớn cho UF có thể tạo ra AET điều chỉnh nhỏ đến mức không thể đạt được bằng phương pháp phân tích cụ thể; nghĩa là, giới hạn phát hiện (LoD) của phương pháp lớn hơn AET. Trong những trường hợp này, mặc dù có thể thiết lập AET điều chỉnh, nhưng làm như vậy là không phù hợp. Không nên áp dụng khái niệm AET trong những trường hợp này và cần xem xét cải tiến thêm phương pháp này trước khi nó được sử dụng cho mục đích định lượng hỗ trợ đánh giá rủi ro độc tính.

Trong trường hợp độ lệch chuẩn lớn hơn hoặc bằng giá trị trung bình (nghĩa là: $RSD \geq 1$), UF không thể được tính bằng Công thức (E.2), vì kết quả là vô cùng hoặc là số âm. Rõ ràng một phương pháp phân tích với nhiều sự thay đổi trong các hệ số đáp ứng không phải là tối ưu cho mục đích báo cáo dữ liệu là nền tảng của đánh giá rủi ro độc tính. Cần xem xét việc tối ưu hóa phương pháp để giảm sự thay đổi của hệ số đáp ứng.

Trong trường hợp không thể thiết lập được sự khác biệt về hệ số đáp ứng giữa các giá trị chất chiết hoặc khi sự thay đổi được thiết lập là lớn, giá trị của UF có thể quá lớn (ví dụ: giá trị UF bằng 10 hoặc lớn hơn) đến mức AET được điều chỉnh thấp đến mức khái niệm AET có ít giá trị thực tế (ví dụ: LoD hoặc LoQ của phương pháp phân tích lớn hơn AET). Trong những trường hợp như vậy, cần phải nhận dạng và định lượng tất cả các hợp chất liên quan đến tất cả các phản ứng phân tích quan sát thu được từ các phép phân tích sàng lọc, vì tất cả các phản ứng phân tích quan sát được có thể lớn hơn AET. Việc tối ưu hóa phương pháp để giảm sự thay đổi của hệ số đáp ứng cần được xem xét trong những trường hợp như vậy.

Cần lưu ý việc sàng lọc các chất chiết thường được thực hiện thông qua việc sử dụng các phương pháp phân tích trực giao và bổ sung, ví dụ: GC-MS và LC-MS. Việc sử dụng nhiều phương pháp phân tích có thể làm giảm sự thay đổi của hệ số đáp ứng và có thể được xem xét trong việc xác định UF cần thiết mà sau đó được áp dụng cho tất cả các phương pháp bổ sung. Xem Tài liệu viện dẫn [56] và [57].

Trong bất kỳ trường hợp nào và trong mọi trường hợp, việc sử dụng hệ số không đảm bảo, giá trị của hệ số không đảm bảo được sử dụng và biện pháp thiết lập hệ số không đảm bảo phải luôn được chứng minh.

E.4 Các ví dụ xác định AET

VÍ DỤ A:

Xem xét một trang thiết bị y tế tiếp xúc hạn chế (ví dụ: ống thông có bóng nóng) trong đó một thiết bị duy nhất được sử dụng trong lâm sàng và liệu pháp được hoàn thành trong vòng chưa đầy 1 ngày. Trong nghiên cứu chiết, một thiết bị duy nhất được chiết trong 9,0 mL môi trường chiết. Dịch chiết thu được không được pha loãng cũng không bị cô đặc. GC-FID được sử dụng làm phương pháp phân tích; do đó, hệ số không đảm bảo bằng 2 được coi là phù hợp.

TCVN 7391-18:2023

Trong trường hợp này, giá trị của DBT được đặt thành ICH M7 TTC cho các tạp chất có khả năng gây đột biến^[18], và $DBT = TTC = 120 \mu\text{g/ngày}$ (thời gian điều trị 24 h).

- $A = 1$ thiết bị
- $B = 9,0 \text{ mL}$
- $C = 1$ thiết bị/ngày
- $UF = 2$

và AET được tính theo cách áp dụng Công thức (E.1):

$$AET (\mu\text{g/mL}) = \{120 \mu\text{g/ngày} \times [1 \text{ thiết bị} / (1 \text{ thiết bị/ngày} \times 9,0 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$AET (\mu\text{g/mL}) = 6,6 \mu\text{g/mL}$$

VÍ DỤ B:

Hãy xem xét một trang thiết bị y tế được sử dụng trong một liệu pháp được hoàn thành trong 7 ngày. Vào mỗi ngày trị liệu, cần có 2 thiết bị. Trong nghiên cứu chiết, 4 thiết bị được chiết trong 100 mL môi trường chiết. Dịch chiết thu được không được pha loãng cũng không bị cô đặc. Phương pháp phân tích được hỗ trợ bởi cơ sở dữ liệu hệ số đáp ứng, cơ sở dữ liệu này thiết lập các hệ số đáp ứng là nhất quán chấp nhận được giữa các dữ liệu chất chiết. Trong trường hợp này,

- $DBT = TTC = 120 \mu\text{g/ngày}$ (đánh giá M7 cho các tạp chất có khả năng gây đột biến, thời gian điều trị < 1 tháng),
- $A = 4$ trang thiết bị y tế,
- $B = 100 \text{ mL}$,
- $C = 2$ trang thiết bị y tế/ngày,
- $UF = 1$

và AET được tính theo cách áp dụng Công thức (E.1):

$$AET (\mu\text{g/mL}) = \{120 \mu\text{g/ngày} \times [4 \text{ thiết bị} / (2 \text{ thiết bị/ngày} \times 100 \text{ mL})]\} \div 1$$

$$AET (\mu\text{g/mL}) = 2,4 \mu\text{g/mL}$$

VÍ DỤ C.1:

Hãy xem xét một trang thiết bị y tế được cấy ghép vĩnh viễn (ví dụ: khung giá đỡ (stent) tim mạch) và một thiết bị duy nhất được sử dụng. Trường hợp này là mô cấy vĩnh viễn đòi hỏi nghiên cứu chiết phải đầy đủ. Trong nghiên cứu chiết, 20 thiết bị được chiết trong 33,3 mL môi trường chiết. Quá trình chiết kỹ được thực hiện trong 2 lần chiết liên tiếp, có nghĩa là các mức chất chiết được có trong lần chiết thứ hai nhỏ hơn 10 % mức có trong lần chiết thứ nhất. Dịch chiết thu được

không được pha loãng cũng không bị cô đặc. Phương pháp phân tích có một cơ sở dữ liệu hệ số đáp ứng thiết lập %RSD của các hệ số đáp ứng là 25 %, gợi ý giá trị UF bằng 2 là phù hợp.

VÍ DỤ C.2:

Trong trường hợp này, vấn đề quan trọng là thiết lập DBT thích hợp. Vì thiết bị là thiết bị cấy ghép vĩnh viễn, trường hợp có khả năng bị ngâm chiết cao nhất là tất cả các chất chiết có trong trang thiết bị y tế sẽ bị ngâm chiết ra khỏi thiết bị trong quá trình tiếp xúc với thiết bị/bệnh nhân. Đây là lý do tại sao nghiên cứu chiết thích hợp để cấy ghép vĩnh viễn là một cuộc chiết kỹ. Xem xét các chất chiết có khả năng gây đột biến, DBT bằng 120 µg/ngày là phù hợp, bất kể động học ngâm chiết, như được minh họa bên dưới.

Cần xem xét một chất gây đột biến, được phát hiện sau khi chiết kỹ với mức 120 µg/ngày, tương ứng với 120 µg/thiết bị trong ví dụ trên dựa trên một thiết bị duy nhất.

- Nếu 120 µg/thiết bị được lọc trong 1 ngày, lượng lọc được bằng 120 µg/ngày, là TTC cho loại thời lượng này trên ICH M7.
- Nếu 120 µg/thiết bị ngâm chiết được trong 31 ngày (1 tháng), lượng ngâm chiết được bằng $120/31 = 3,9$ µg/ngày, thấp hơn 20 µg/ngày, TTC cho loại thời lượng này trên mỗi ICH M7.
- Nếu 120 µg/thiết bị ngâm chiết được trong 365 ngày (1 năm), lượng ngâm chiết được bằng $120/365 = 0,33$ µg/ngày, thấp hơn 10 µg/ngày, TTC cho loại thời lượng này trên mỗi ICH M7.
- 120 µg/thiết bị ngâm chiết được trong 3 650 ngày (10 năm), lượng ngâm chiết được bằng $120/3\ 650 = 0,033$ µg/ngày, thấp hơn 1,5 µg/ngày, TTC cho loại thời gian này trên mỗi ICH M7.

Lưu ý 20 µg/ngày trong 31 ngày sẽ là mức phơi nhiễm 620 µg, 10 µg/ngày trong 365 ngày sẽ là mức phơi nhiễm 3 650 µg và 1,5 µg/ngày trong 3 650 ngày sẽ là mức phơi nhiễm 5 475 µg. Do đó, mỗi cách tiếp cận nghiêm ngặt lý thuyết này sẽ được ước lượng ít hơn.

Trong trường hợp này, việc tính toán AET tiến hành như sau:

- DBT = TTC = 120 µg/ngày (Tuy nhiên, lưu ý DBT này được "phân bổ" qua cả hai bước chiết; do đó, DBT cho mỗi bước chiết là $120 \mu\text{g/ngày} \div 2$ dịch chiết = 60 µg/ngày),
- A = 20 trang thiết bị y tế,
- B = 33,3 mL,
- C = 1 trang thiết bị y tế/ngày,
- UF = 2.

và AET được tính theo cách áp dụng Công thức (E.1):

$$\text{AET } (\mu\text{g/mL}) = \{60 \mu\text{g/ngày} \times [20 \text{ thiết bị} / (1 \text{ thiết bị/ngày} \times 33,3 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$\text{AET } (\mu\text{g/mL}) = 18 [\mu\text{g/mL}]$$

VÍ DỤ C.3:

Vi thiết bị đã được chiết kỹ để sàng lọc các hóa chất độc hại mà bệnh nhân có thể phơi nhiễm, việc áp dụng 1,5 µg/ngày mà không cần sửa đổi là cách tiếp cận thận trọng nhất có thể được áp dụng để tất cả các hóa chất độc hại có trong/trên thiết bị sẽ được nhận dạng/định lượng và đánh giá rủi ro độc tính. Theo cách tiếp cận rất thận trọng này, DBT dự kiến sẽ thành TTC bằng 1,5 µg/ngày và việc tính toán AET tiến hành như sau:

- DBT = TTC = 1,5 µg/ngày (Tuy nhiên, lưu ý DBT này được "phân bổ" qua cả hai bước chiết; do đó, DBT cho mỗi bước chiết là 1,5 µg/ngày ÷ 2 dịch chiết = 0,75 µg/ngày)
- A = 20 trang thiết bị y tế,
- B = 33,3 mL,
- C = 1 trang thiết bị y tế/ngày,
- UF = 2.

và AET được tính như đã cho bằng cách áp dụng Công thức (E.1):

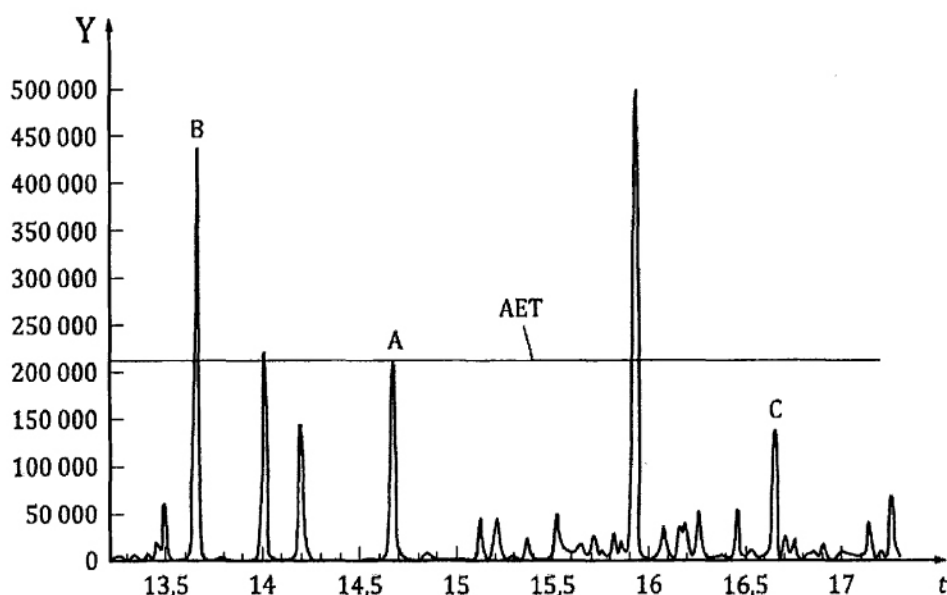
$$\text{AET } (\mu\text{g/mL}) = \{0,75 \mu\text{g/ngày} \times [20 \text{ thiết bị} / (1 \text{ thiết bị/ngày} \times 33,3 \text{ mL})]\} \div 2$$

$$\text{AET } (\mu\text{g/mL}) = 0,23 \mu\text{g/mL}$$

CHÚ THÍCH: Dữ liệu thiết lập động học thải ra thực tế của chất ngấm chiết có thể là đầu vào thiết yếu để thiết lập một DBT bảo toàn thích hợp. Nếu động học thải ra thực tế của chất ngấm chiết cho thấy thời gian phơi nhiễm với chất chiết dưới 10 năm, thì dữ liệu động học có thể hỗ trợ giá trị DBT cao hơn (xem ISO/TS 21726).

E.5 Sử dụng AET

Việc chuyển đổi DBT thành AET cho phép một nhà hóa học phân tích giải quyết câu hỏi liệu một chất chiết cụ thể có cần được nhận dạng và định lượng hay không. Tuy nhiên, các phương pháp phân tích không tạo ra nồng độ một cách trực tiếp mà là một phản ứng theo đơn vị nên được chuyển đổi thành nồng độ. Ví dụ: đầu ra của phép phân tích sắc ký của một mẫu là một sắc ký đồ trong đó các chất chiết hiện dưới dạng các pic trên sắc ký đồ (xem Hình E.1). Trong trường hợp này, pic A tương ứng với chất phân tích có trong mẫu thử ở nồng độ bằng với AET. Do đó, một đường AET nằm ngang có thể được vẽ trên sắc ký đồ bằng cách sử dụng điểm cao nhất của A làm điểm tham chiếu. Các pic có phản ứng nằm trên đường như vậy (ví dụ: pic B) có trong mẫu ở các mức trên AET và chất chịu trách nhiệm về pic B phải được nhận dạng và báo cáo để đánh giá rủi ro độc tính. Các pic có phản ứng nằm dưới vạch (ví dụ: pic C) có trong mẫu ở các mức dưới AET và không cần nhận dạng để đánh giá rủi ro độc tính.



Hình E.1 - Ứng dụng của AET trong phân tích sắc ký

Mặc dù Hình E.1 minh họa ứng dụng của AET về chiều cao pic, diện tích pic cũng có thể được sử dụng để so sánh các pic chất chiết riêng lẻ với AET và có thể thích hợp hơn. Hơn nữa, trong khi ví dụ và minh họa này liên quan cụ thể đến phân tích sắc ký, khái niệm AET có thể áp dụng rộng rãi cho nhiều kỹ thuật phân tích.

E.6 Các loại ngoại trừ đối với AET; nhóm quan tâm

Thuật ngữ "nhóm quan tâm" đã được áp dụng cho những tập hợp hợp chất có các nhóm cấu trúc có hiệu lực cao đến mức lấy vào thậm chí thấp hơn TTC sẽ có khả năng gây ra rủi ro đáng kể về an toàn cho bệnh nhân, bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn ở, rủi ro gây ung thư. Các loại hợp chất bao gồm các nhóm quan tâm được mô tả trong ISO/TS 21726. Một số chất màu cũng có thể có khả năng liên quan và cần được xem xét để loại trừ AET. Xem thêm Tài liệu tham khảo [42] và TCVN 7391-17 (ISO 10993-17).

Quy ước đã được thiết lập trước đây là các chất chiết dưới AET được coi là an toàn về mặt độc tính học bất kể nhận dạng của chúng rõ ràng là không áp dụng cho một nhóm quan tâm, vì theo định nghĩa, nhóm có thể gây ra rủi ro ngay cả ở nồng độ thấp hơn AET. Vì AET vừa là ngưỡng nhận dạng và định lượng, nên các nhóm quan tâm đưa ra một tình huống khó phân tích theo nghĩa là không thể biết liệu một hợp chất có nồng độ nhỏ hơn AET có phải là từ một nhóm quan tâm hay không trừ khi hợp chất được nhận dạng tại mức độ mà cấu trúc phân tử của nó có thể được thiết lập đủ chi tiết để cho phép đánh giá rủi ro độc tính. Mặc dù có một số lựa chọn để

điều chỉnh AET với các nhóm nghiên cứu tiềm năng cần quan tâm, nhưng một số lựa chọn không thực tế. Ví dụ: việc bác bỏ khái niệm AET dựa trên khả năng có thể có một nhóm quan tâm có thể là một phản ứng thận trọng quá mức đối với một trường hợp xác suất tương đối thấp. Thay vào đó, quyết định là có chấp nhận rủi ro thấp của một nhóm quan tâm và áp dụng AET cho tất cả các phản hồi phân tích hay thực hiện thử nghiệm với mục đích thiết lập liệu một hoặc nhiều chất từ một nhóm quan tâm có thể có mặt hay không. Để tạo thuận lợi cho quá trình ra quyết định, cách tiếp cận sau đây được khuyến nghị.

- Khi có bằng chứng thực nghiệm hoặc lý do cơ bản để nghi ngờ có thể có một nhóm quan tâm, thì sự vắng mặt chung của các nhóm quan tâm phải được thiết lập bằng cách thu thập thông tin và tài liệu thích hợp, hoặc các chất chiết phải được sàng lọc để tìm các chất tiềm năng được nhắm mục tiêu từ nhóm quan tâm. Trong trường hợp không có nhóm quan tâm, AET có thể được áp dụng cho tất cả các phản hồi phân tích. Nếu có các nhóm quan tâm thì AET chỉ có thể được áp dụng cho các phản hồi phân tích không thuộc nhóm quan tâm. Các phản hồi phân tích liên quan đến một chất thuần tập phải được đánh giá an toàn dựa trên nồng độ của chất thuần tập và dữ liệu an toàn về độc tính của nó.
- Khi không có bằng chứng thực nghiệm hoặc một lý do tổng hợp nào cho thấy có thể có một chất thuần tập, thì có thể kết luận khó có thể có một nhóm quan tâm và AET có thể được áp dụng cho tất cả các phản hồi phân tích.

Phụ lục F

(tham khảo)

**Đánh giá chất lượng các phương pháp phân tích được sử dụng
cho các chất chiết/ngâm chiết**

Một phương pháp phân tích được đánh giá chất lượng để thiết lập phù hợp với mục đích đã định. Trong các nghiên cứu về chất chiết/ngâm chiết, các phương pháp phân tích phục vụ một trong hai mục đích; sàng lọc mẫu đối với chất phân tích không được quy định và mẫu thử đối với chất phân tích được quy định (được nhắm mục tiêu). Vì những mục đích này khá khác nhau, nên việc đánh giá chất lượng sẽ khác nhau là điều hợp lý.

Đánh giá chất lượng của một phương pháp phân tích được ghi lại trong một thủ tục đánh giá chất lượng, trong đó thiết lập:

- các thông số đánh giá chất lượng liên quan;
- các biện pháp thử nghiệm mà qua đó các thông số đánh giá chất lượng sẽ được đánh giá;
- kỳ vọng về tính năng cho từng tham số.

Các thông số đánh giá chất lượng liên quan cụ thể đến các phương pháp sàng lọc bao gồm:

- độ nhạy cảm, vì dự kiến LOQ của phương pháp nhỏ hơn hoặc bằng ngưỡng báo cáo (lưu ý kỳ vọng này được thảo luận chi tiết hơn trong Phụ lục E);

CHÚ THÍCH 1: Trong trường hợp ngưỡng báo cáo rất thấp, có thể không đạt được LOQ nhỏ hơn hoặc bằng ngưỡng báo cáo. Trong những trường hợp như vậy, nên sử dụng LOQ thấp nhất có thể đạt được một cách hợp lý và tất cả các chất phân tích trên LOQ này phải được báo cáo. Nếu LOQ cao hơn AET, điều này cần được giải thích và chứng minh.

- tính đặc hiệu, là khả năng đánh giá rõ ràng chất phân tích khi có các thành phần khác có thể được mong đợi trong mẫu;
- độ chính xác, được coi là khả năng tạo ra một phản hồi có thể so sánh với giá trị thực (ví dụ: nồng độ đo được trong dịch chiết có chất tăng vọt tương đương với lượng tăng vọt). Độ chính xác của các xét nghiệm sàng lọc thường được thực hiện bằng cách sử dụng các chất thay thế đại diện cho các chất chiết;
- độ chụm, được coi là sự thay đổi trong các phép phân tích lặp lại của cùng một dịch chiết hoặc một dung dịch tiêu chuẩn có chứa chất chiết hoặc chất ngâm chiết;

- dải động, được coi là dải nồng độ mà phản ứng và nồng độ chất phân tích tạo ra phản ứng đó có thể liên quan được bằng một hàm toán học đơn giản. Dải động có thể được thiết lập bằng cách phân tích các dung dịch thay thế hoặc dung dịch chuẩn ở các nồng độ khác nhau.

CHÚ THÍCH 2: Các mục tiêu của tham số này có thể đạt được trong quá trình thiết lập LOQ cùng với các kết quả về tính phù hợp của hệ thống.

CHÚ THÍCH 3: Có thể cần pha loãng nếu chất phân tích quan tâm rõ ràng nằm ngoài dải.

Các thông số đánh giá chất lượng có liên quan cụ thể đến các phương pháp xây dựng mục tiêu bao gồm:

- độ nhạy cảm, có liên quan trong trường hợp phạm vi của phương pháp bao gồm hoặc gần với LOQ;
- tính đặc hiệu, như được mô tả cho các phương pháp sàng lọc;
- độ chính xác, như được mô tả cho các phương pháp sàng lọc; tuy nhiên, trái ngược với các thử nghiệm sàng lọc, độ chính xác trong việc xác định mục tiêu được thực hiện với các chất thực sự được nhắm mục tiêu;

CHÚ THÍCH 4: Các mẫu tạo gai có thể giúp xác định độ thu hồi.

- độ chụm, như được mô tả cho các phương pháp sàng lọc;
- dải động, được coi là dải nồng độ trong đó phản ứng và nồng độ chất phân tích tạo ra phản ứng đó có thể liên quan được bằng một hàm toán học đơn giản. Dải động có thể được thiết lập bằng cách phân tích các dung dịch chuẩn ở các nồng độ khác nhau;
- Độ phù hợp, được coi là mức độ mà một hàm toán học đơn giản có thể biểu thị mối quan hệ giữa nồng độ của chất phân tích trong chất chuẩn và phản ứng của phương pháp thu được khi chất chuẩn được phân tích. Mặc dù hàm toán học mong muốn nói chung là một hàm tuyến tính, các hàm đơn giản, phi tuyến tính có thể được sử dụng nếu chúng có thể đáp ứng các tiêu chí chấp nhận về độ phù hợp.

Đánh giá chất lượng một phương pháp là chắc chắn có liên quan cho cả phương pháp sàng lọc và xây dựng mục tiêu.

Các thông số tính năng bổ sung có thể được bao gồm trong đánh giá chất lượng theo quyết định của người sử dụng phương pháp và với lý do thích hợp. Các thông số bổ sung này có thể bao gồm: độ bền, hiệu quả (đối với phép tách sắc ký, điều này có thể bao gồm độ phân giải), hiệu ứng nền, độ ổn định của mẫu và chất chuẩn.

Với mục đích và chức năng khác nhau, các quá trình đánh giá tiêu chuẩn của một phương pháp sàng lọc hoặc xây dựng mục tiêu sẽ khác nhau, ngay cả khi các tiêu chí đủ điều kiện nói chung là giống nhau. Ví dụ: trong khi cả hai phương pháp sàng lọc và xây dựng mục tiêu đều được đánh

giá chất lượng về độ chính xác, bản chất của hoạt động đánh giá chất lượng là khác nhau. Mặc dù độ chính xác được thiết lập trong một phương pháp xây dựng mục tiêu cụ thể cho các chất phân tích được quan tâm, trong một phương pháp sàng lọc, độ chính xác được thiết lập một cách tổng quát hơn bằng cách xem xét một nhóm các chất phân tích thay thế, Ngoài ra, khi các phương pháp sàng lọc cung cấp ước tính nồng độ, tiêu chí chấp nhận cho độ chính xác là ít khắt khe hơn tiêu chí chấp nhận về độ chính xác trong phân tích mục tiêu, trong đó nồng độ tính toán được mong đợi là định lượng cao.

Khái niệm tương tự cũng được áp dụng cho độ chụm, vì thường chấp nhận kỳ vọng về độ chụm đối với phương pháp xây dựng mục tiêu khắt khe hơn kỳ vọng về độ chụm đối với phương pháp sàng lọc.

Tính đặc hiệu rất quan trọng trong phương pháp sàng lọc vì việc nhận dạng các chất chiết riêng lẻ thuận lợi nếu pic sắc ký liên quan đến chất chiết chỉ được tạo ra bởi chất chiết đó. Trong phương pháp xây dựng mục tiêu, độ đặc hiệu cho hợp chất được nhắm mục tiêu, nghĩa là pic sắc ký của hợp chất đích là tinh khiết, là cần thiết để cung cấp mức độ chính xác và độ chụm cần thiết. Vì chất được nhắm mục tiêu được thiết lập trước khi thực hiện phương pháp, tính cụ thể có thể được thiết lập trước. Tuy nhiên, vì không thể thiết lập trước những gì chất phân tích có thể được phát hiện trong quá trình sàng lọc, nên tính đặc hiệu của các phương pháp sàng lọc thường được thiết lập tại thời điểm sử dụng. Do đó, độ đặc hiệu có thể được đo và đánh giá khá khác nhau trong sàng lọc so với xây dựng mục tiêu.

Một phương pháp được coi là đủ điều kiện (nghĩa là phù hợp với mục đích sử dụng của nó) khi:

- đã thiết lập được phương pháp có thể đáp ứng thường xuyên các kỳ vọng về tính năng có trong thủ tục đánh giá chất lượng và
- tính phù hợp của hệ thống thích hợp đã được thiết lập.

Ngoài việc có các khả năng hoạt động được lập thành văn bản, các phương pháp phân tích được đánh giá chất lượng cần có các biện pháp kiểm soát bổ sung có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

- tài liệu về phương pháp dưới dạng quy trình vận hành chuẩn (SOP) được kiểm soát trong hệ thống thay đổi tài liệu;
- Phạm vi đã được phê duyệt và quy định, được ghi lại trong SOP của phương pháp;
- mô tả khoa học chi tiết và giải thích của phương pháp, thiết lập tính phù hợp của nó đối với mục đích sử dụng;
- yêu cầu phương pháp đủ điều kiện được thực hiện bởi một đội ngũ nhân viên có trình độ và được đào tạo thích hợp;

- yêu cầu phương pháp được đánh giá chất lượng được thực hiện trên thiết bị đo được hiệu chuẩn/được đánh giá chất lượng.

Xem xét cụ thể tính phù hợp của hệ thống, thiết lập tính phù hợp của hệ thống là đánh giá thời gian sử dụng nhằm giải quyết ba khía cạnh hoạt động của phương pháp:

- a) phương pháp đã được thiết lập và thực hiện đúng cách;
- b) phương pháp như đã thiết lập có khả năng thực hiện ở cùng cấp độ đã thực hiện trong quá trình đánh giá chất lượng;
- c) phương pháp đã hoạt động được chấp nhận trong suốt quá trình sử dụng.

Đánh giá tính phù hợp của hệ thống nên tập trung vào số lượng các đặc tính tính năng tối thiểu mà từng đặc tính riêng biệt và tổng hợp chứng tỏ ba tiêu chí tính năng này đã đạt được. Các thông số về tính phù hợp của hệ thống cần được đánh giá và các tiêu chí chấp nhận liên quan của chúng phải đủ nghiêm ngặt để đảm bảo phương pháp tạo ra dữ liệu có chất lượng chấp nhận được nhưng không quá khắt khe đến mức các lần chạy phân tích có thể chấp nhận được thường xuyên bị từ chối. Dữ liệu về tính phù hợp của hệ thống được thu thập và đánh giá thống kê một cách thích hợp có thể cung cấp bằng chứng chẩn đoán về sự thất bại của phương pháp sắp xảy ra.

Tài liệu tham khảo [23] có thể cung cấp thông tin hữu ích khi thiết lập và thực hiện quá trình đánh giá chất lượng phương pháp. Báo cáo về thông tin đánh giá chất lượng phương pháp, ở một mức độ nhất định, được nêu trong Phụ lục G.

Phụ lục G

(tham khảo)

Báo cáo chi tiết đối với các phương pháp phân tích và dữ liệu hóa học

G.1 Yêu cầu chung

Điều 7 đưa ra các hướng dẫn chung về loại thông tin hóa học và thành phần cần được báo cáo, tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng thông tin trong đánh giá rủi ro độc tính. Người sử dụng nên nhận ra các chi tiết bổ sung có thể cần thiết để xem xét theo quy định đối với các phương pháp phân tích và dữ liệu hóa học. Thông tin đó bao gồm:

G.2 Báo cáo dữ liệu phân tích để tạo điều kiện đánh giá rủi ro độc tính

- Tính toán dữ liệu định tính được tạo ra (ví dụ: nhận dạng chất chiết).
- Tính toán dữ liệu định lượng được tạo ra (ví dụ: nồng độ của chất chiết, bao gồm thảo luận về cách tiếp cận định lượng và cung cấp phân loại dữ liệu định lượng dưới dạng phân tích định lượng ước tính, phân tích bán định lượng hoặc phân tích định lượng).
- Thảo luận và giải thích về ngưỡng báo cáo và mức độ liên quan của nó với việc đánh giá rủi ro độc tính (ví dụ: ngưỡng an toàn).
- Danh sách các hợp chất hóa học trên ngưỡng báo cáo. Danh sách như vậy có thể được cung cấp dưới dạng bảng và bảng phải chứa các hợp chất hóa học bao gồm khối lượng của chúng, cấu trúc đề xuất, công thức hóa học, tên hóa học IUPAC, tên hóa học thông thường) và các chữ viết tắt, số đăng ký CAS, trạng thái nhận dạng của chúng (ví dụ: đã xác nhận, tin cậy, dự kiến, suy đoán) và các mức đo được của chúng trong các mẫu liên quan. Thông tin bổ sung, chẳng hạn như cấu trúc hóa học, có thể được cung cấp trong tài liệu. Khi tìm thấy nhiều nhận dạng (ví dụ: một nhóm hợp chất như thường được báo cáo trong các nhận dạng dự kiến), tất cả đều phải được báo cáo.
- Thông tin về việc sử dụng lâm sàng của thiết bị, khi kết hợp với dữ liệu hóa học, cho phép tính toán lượng hóa chất trong trường hợp xấu nhất theo các đơn vị thích hợp (ví dụ: $\mu\text{g}/\text{trang}$ thiết bị y tế) có thể được sử dụng để dàng trong đánh giá rủi ro độc tính (thiết lập con người phơi nhiễm hàng ngày).
- Các số liệu, sơ đồ, v.v... thích hợp minh họa dữ liệu phân tích và/hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc xem xét và/hoặc giải thích dữ liệu (ví dụ: sắc ký đồ được dán nhãn, đường cong di chuyển).
- Phương pháp tiếp cận và giải quyết cơ sở của nhóm các chất cần quan tâm (xem E.5).

Lưu ý việc báo cáo dữ liệu phân tích phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc tính toán mức độ phơi nhiễm ước tính trên lâm sàng với các hóa chất được báo cáo, vì đây là một khía cạnh thiết yếu của việc đánh giá rủi ro độc tính. Bản thân các báo cáo phân tích không cần thiết phải chứa các mức phơi nhiễm ước tính này.

Mặc dù thông tin nêu trên là đủ để cho phép đánh giá rủi ro độc tính, nhưng thông thường không đủ để chỉ rõ và chứng minh đầy đủ các phương pháp tiếp cận thử nghiệm và phân tích đã được sử dụng để thực hiện một nghiên cứu cụ thể nhằm tạo ra dữ liệu và thông tin cụ thể. Thông tin quan trọng này được sử dụng để thiết lập tính hợp lệ của thiết kế thử nghiệm, khả năng áp dụng của phương pháp phân tích và tính phù hợp của các phương pháp phân tích cụ thể được sử dụng cho mục đích dự kiến của chúng, chẳng hạn như trong quá trình xem xét theo quy định. Do đó, một báo cáo nên bao gồm một số thông tin sau để cung cấp bối cảnh thích hợp liên quan đến thiết kế thử nghiệm, cách tiếp cận thử nghiệm và phương pháp thử nghiệm.

G.3 Chi tiết về việc chuẩn bị vật phẩm thử nghiệm (sự chiết)

- Mô tả thích hợp và đầy đủ về vật phẩm thử nghiệm, bao gồm các chi tiết xử lý liên quan (ví dụ: tiệt khuẩn, rửa sạch) và các bộ phận được loại bỏ, nếu có;
- Phương pháp chiết có chứng minh (ví dụ: phương pháp chiết quang, bình kín);
- Danh sách các môi trường chiết có chứng minh;
- Tỷ lệ môi trường chiết/mẫu chiết (ví dụ: tỷ lệ diện tích bề mặt được chiết với thể tích dung dịch chiết);
- Thời gian và nhiệt độ chiết;
- Số chu kỳ chiết (ví dụ: chiết đơn lẻ so với chiết kỹ);
- Các phương pháp xác định khi nào đạt được các điểm cuối chiết kỹ (nếu thích hợp);
- Mô tả các thay đổi đối với môi trường hoặc vật phẩm thử nghiệm (ví dụ: trạng thái bị y tế) sau khi chiết, bao gồm trạng thái vật lý, hình dáng, màu sắc, độ trong hoặc sự có mặt của các hạt;
- Nếu các hạt có trong dịch chiết, mô tả cách xử lý chúng, bao gồm các biện pháp tách hạt ra khỏi dịch chiết trước khi phân tích và các biện pháp đặc trưng hạt về mặt hóa học, nếu thực hiện.

G.4 Chuẩn bị chiết để phân tích

- Mô tả các độ pha loãng, nồng độ và các bước xử lý quan trọng khác (ví dụ: trao đổi môi trường).
- Chứng minh cho tất cả các bước xử lý quan trọng.

- Mô tả các quá trình lọc mẫu/tách hạt đã được thực hiện.
- Mô tả các điều kiện bảo quản và thời hạn của chất chiết, nếu được bảo quản trước khi phân tích.

G.5 Mô tả các phương pháp phân tích để thử nghiệm các chất chiết đã chuẩn bị (bao gồm tất cả các phương pháp áp dụng)

- Chứng minh cho sự lựa chọn.
- Các điều kiện vận hành liên quan (ví dụ: pha động sắc ký, các phương pháp, lưu lượng, thời gian chạy gradient, nhiệt độ cột).
- Cột phân tích; Các thứ nguyên và pha tĩnh được sử dụng.
- Nhà sản xuất thiết bị phân tích, mô hình, các thành phần chính.
- Đối với các phương pháp sử dụng phát hiện khối phổ:
 - kỹ thuật ion hóa (APCI, ESI)
 - chế độ phân cực (dương, âm),
 - phạm vi khối lượng (hoặc khối lượng cụ thể được phân tích cho dữ liệu ICP-MS),
 - độ phân giải khối lượng danh nghĩa.
- Đối với các phương pháp sử dụng phát hiện tia cực tím, bước sóng phát hiện.
- Đối với các phương pháp phát hiện khác, các tham số hoạt động chính.
- Các tiêu chuẩn thay thế được sử dụng, với sự chứng minh và hệ số đáp ứng kết quả được áp dụng trong phân tích định lượng.
- Phương pháp tiếp cận định lượng được áp dụng, với lý do:
 - điểm cuối phân tích nào được sử dụng để định lượng (ví dụ: tín hiệu MS hoặc phản ứng UV);
 - mô tả về cách các chất thay thế và chuẩn thay thế được áp dụng để định lượng các chất phân tích cụ thể (ví dụ: thời gian lưu gần nhất, sự tương đồng về hóa học giữa chất chuẩn đối chiếu và chất phân tích, hoặc việc sử dụng "trường hợp xấu nhất", nghĩa là hệ số đáp ứng thấp nhất hoặc sử dụng giá trị trung bình hệ số đáp ứng).
- Mô tả về cách xác định và ấn định độ tin cậy đối với các nhận dạng (ví dụ: định nghĩa của các thuật ngữ phân loại hoặc điểm đối sánh), kèm theo sự chứng minh;
- Các biện pháp được sử dụng để giải quyết các ẩn số (ví dụ: thử nghiệm phân tích bổ sung để nhận dạng hoặc giảm thiểu rủi ro theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1));
- Xác định, chứng minh và áp dụng các ngưỡng báo cáo (chẳng hạn như AET).

G.6 Các chỉ số đo lường đánh giá chất lượng cho các phương pháp phân tích

Tính phù hợp của hệ thống (theo thủ tục đánh giá chất lượng trong Phụ lục F) bao gồm:

- LOD và LOQ (bao gồm cả cách LOQ được thiết lập);
- Độ tuyến tính (các đường hiệu chuẩn);
- Tính đặc hiệu;
- Tính phù hợp của hệ thống;
- Độ thu hồi (độ chính xác);
- Độ chụm;
- Dải động;
- Các thông số liên quan khác nếu thích hợp.

Thư mục tài liệu tham khảo

Tài liệu tham khảo chung có liên quan

- [1] TCVN 6910-1 (ISO 5725-1), *Độ chính xác (độ đúng và độ chụm) của phương pháp đo và kết quả đo - Phần 1: Nguyên tắc và định nghĩa chung*
- [2] TCVN 6795-1 (ISO 5832-1), *Vật cấy ghép trong phẫu thuật - Vật liệu kim loại - Phần 1: Thép không gỉ gia công áp lực*
- [3] TCVN 7391-2 (ISO 10993-2), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế - Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật*
- [4] TCVN 7391-9 (ISO 10993-9), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế - Phần 9: Khung nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy tiềm ẩn*
- [5] TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế - Phần 12: Chuẩn bị mẫu và mẫu chuẩn*
- [6] TCVN 7391-13 (ISO 10993-13), *Phần 13: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ trang thiết bị y tế polyme*
- [7] TCVN 7391-14 (ISO 10993-14), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế - Phần 14: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ gốm sứ*
- [8] TCVN 7391-15 (ISO 10993-15), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế - Phần 15: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân hủy từ kim loại và hợp kim*
- [9] TCVN 13415-3 (BS EN 455-3), *Găng tay y tế sử dụng một lần - Phần 3: Yêu cầu và thử nghiệm đánh giá sinh học*
- [10] TCVN 9858-1 (ISO 22442-1), *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất - Phần 1: Áp dụng quản lý rủi ro*
- [11] TCVN 9858-2 (ISO 22442-2), *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất - Phần 2: Kiểm soát việc lập nguồn, thu thập và xử lý*
- [12] TCVN 9858-3 (ISO 22442-3), *Thiết bị y tế sử dụng mô động vật và các dẫn xuất - Phần 3: Đánh giá xác nhận việc loại trừ và/hoặc bất hoạt virus và các tác nhân gây bệnh xoắn não lây truyền (TSE)*
- [13] USP 41, 2018, [1663] *Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems*
- [14] USP 41, 2018, [1664] *Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems*

- [15] Use of International Standard ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process — Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [viewed 2019-01-29]. Available from:

<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>

Tài liệu tham khảo được viện dẫn trong tiêu chuẩn

- [16] OECD, 1996, Test No. 118: Determination of the Number-Average Molecular Weight and the Molecular Weight Distribution of Polymers using Gel Permeation Chromatography, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.
- [17] OECD, 2000, Test No. 120: Solution/Extraction Behaviour of Polymers in Water, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris.
- [18] ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use Draft Consensus Guideline, M7. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Current Step 2 version; 6 February 2013.
- [19] ICH Guideline for Elemental Impurities [viewed 2019-01-29]. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step2b.pdf
- [20] Eur Ph., Ed. 9, 2016, Section 2.2.28, and Chapters 3.1 and 3.2.
- [21] JP XVII, 2017 General tests/plastic containers
- [22] USP 41, 2018, [661] Plastic packaging systems and their materials of construction
- [23] USP 41, 2018, [1058] Analytical instrument qualification
- [24] ASTM F2129–17b, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices
- [25] Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. April 2002; December 2007
- [26] Arias M., Penichet I., Ysambert F. et al., Fast supercritical fluid extraction of low-and high-density polyethylene additives: comparison with conventional reflux and automatic Soxhlet extraction. Journal of Supercritical Fluids. 2009; 50(1): 22-28
- [27] Ball D., Blanchard J., Jacobson-Kram D. et al., Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation. Toxicological Sciences. 2007; 97: 226–236

- [28] Bart J.C.J., Additives in Polymers — Industrial Analysis and Applications, John Wiley & Sons, Inc., New York, (2005). (ISBN 0-470-85062-0)
- [29] Bataillard P., Evangelista L., Thomas M., in *Plastics Additive Handbook*, Zweifel E., (ed), Hanser Publishers, Munich pp. 1047-1083 (2000)
- [30] Brandrup J, Immergut E.H., Grulke EA., (eds). *Polymer Handbook*, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1999)
- [31] Braun D., *Simple Methods for Identification of Plastics*, Hanser Publishers, Munich (1996)
- [32] Burdick & Jackson Laboratories, *Solvent guide*. Published by Burdick and Jackson Laboratories; McGaw Park, IL (1986)
- [33] Freitag W., in *Kunststoff-Additive*, Gachter R., Muller H., (eds), Hanser Publishers, Munich, pp. 909-946 (1990)
- [34] Gad-McDonald S., Gad C.S., *Leachables and Extractables from Medical Devices*, in *Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products*, CRC Press: 419-468. (2015)
- [35] Hansen C.M., *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*, 2nd edn. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton Florida (2007)
- [36] Hildebrand J.H., Scott R.L., *The solubility of nonelectrolytes*. New York: Dover Publications (1964)
- [37] International Union of Pure and Applied Chemistry — Macromolecular division — Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W. V. Metanowski, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford (1991)
- [38] Jenke D., Liu N., Hua Y. et al., A means of establishing and justifying binary ethanol/water mixtures as simulating vehicles in extractables studies. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015; 69(3): 366-382. Doi: 10.5731/pdajpst.2015.01046
- [39] Jenke D., Odufu A., Utilization of internal standard response factors to estimate the concentration of organic compounds leached from pharmaceutical packaging systems and application of such estimated concentrations to safety assessment. *J. Chromatogr. Sci.* 2012;50:206-212
- [40] Jenke D., Establishing the proper pH of simulating solvents used in organic extractables assessments for packaging systems and their materials of construction used with aqueous parenteral drug products. *Pharm Outsourcing.* 2014; 15(4):20, 22, 24-27
- [41] Jordi M.A., Khera S., Roland K. et al., Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection. *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2018;150:368-376

- [42] Koster S. et al., Food and Chem Tox. 2011;49:1643–1660
- [43] Krause A., Lange A., Ezrin M., Plastics Analysis Guide, Chemical and Instrumental Methods, Hanser Publishers, Munich (1983)
- [44] Marques M.R.C., Loebenberg R., Almukainzi M., Simulated Biological Fluids with Possible. Dissolution Technologies [Viewed 2019-01-29] Available from: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201108Articles/DT201108_A02.pdf
- [45] Mullis J.O., Granger A., Quin C., Norwood D.L., The analytical evaluation threshold (AET) concept, sensitivity and analytical uncertainty. Conference Proceedings, Leachables and Extractables. Smithers Rapra, Dublin, Ireland, March, 2008
- [46] Norwood D.L., Nagao L.M., Stults C.L.M, Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables "Safety Thresholds and Best Practices" Recommendations for Inhalation Drug Products, PDA J Pharm Sci and Tech 2013, 67 413-429
- [47] Oyane A., Kim H-M., Furuya T. et al., Preparation and assessment of revised simulated body fluids, J Biomed Mater Res, 2003; 65A: 188 –195
- [48] Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products, PQRI Leachables and Extractables Working Group, September 9, 2006 [viewed 2019-01-29] Available from: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf
- [49] Snyder LR, Chapter 1 Theory of chromatography, Editor(s): E. Heftmann, In Journal of Chromatography Library, Elsevier, Volume 51, Part A, 1992, Pages A1-A68
- [50] Snyder LR, Classification of the solvent properties of common liquids. J Chromatogr Sci 1978;16:223-234
- [51] Strandberg D., Albertsson A.C., Chromatographic analysis of antioxidants in polymeric materials and their migration from plastics into solution. Adv Poly Sci. 2007; 211: 117-157
- [52] Stults C.L.M., Creasey J.M., Development, optimization, and validation of methods for routine testing, Editors: DJ Ball, DL Norwood, CLM Stults, LM Nagao in Leachables and Extractables Handbook, John Wiley & Sons, Pages 449-506(2012)
- [53] ISO/TS 10993-19, Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- [54] ISO/TR 10993-22, Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials
- [55] ISO/TS 21726, Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents

approaches are therefore less conservative. Bibliography Add the following references:

- [56] JENKE D., CHRISTIAENS P., BEUSEN J.M., VERLINDE P., BAETEN J., A practical derivation of the uncertainty factor applied to adjust the extractables/leachables analytical evaluation threshold (AET) for response factor variation. PDAJ Pharm Sci Technol. 2021 [Online ahead of print] Available from <https://journal.pda.org/content/early/2021/11/15/pdaipst.2021.012692>
- [57] JORDI M.A., ROWLAND K., LIU W., CAO X. , ZONG J., REN Y., LIANG Z., ZHOU X., LOUIS M., LERNER K. Reducing relative response factor variation using a multidetector system for extractables and leachables (E&L) analysis to mitigate the need for uncertainty factors. J. Pharm. Biomed. Anal. 2020; 186:1-14 Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708520304283?via%3Dihub>
-