

TCVN 7391–18 : 2007

ISO 10993–18 : 2005

Xuất bản lần 1

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC ĐỐI VỚI TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –
PHẦN 18: ĐẶC TRƯNG HOÁ HỌC CỦA VẬT LIỆU**

*Biological evaluation of medical devices –
Part 18: Chemical characterization of materials*

HÀ NỘI – 2007

Mục lục

Trang

Lời nói đầu	4
Lời giới thiệu	5
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	9
5 Nguyên tắc chung	10
6 Quy trình đặc trưng.....	11
6.1 Quy định chung	11
6.2 Bước 1 – Thông tin định tính.....	12
6.3 Bước 2 – Sự tương đương của vật liệu	13
6.4 Bước 3 – Thông tin định lượng.....	13
6.5 Bước 4 – Đánh giá rủi ro định lượng.....	13
6.6 Bước 5 – Tiếp xúc lâm sàng với hoá chất hiện có được ước lượng.....	13
7 Tham số và phương pháp đặc trưng hoá học.....	13
7.1 Quy định chung	13
7.2 Polyme	14
7.3 Kim loại và hợp kim	15
7.4 Gốm sứ.....	15
7.5 Đại phân tử tự nhiên	16
8 Báo cáo số liệu thu được	17
Phụ lục A (quy định) Sơ đồ tóm tắt các bước tạo số liệu đặc trưng hoá học sử dụng trong đánh giá rủi ro độc học.....	18
Phụ lục B (tham khảo) Nguồn thông tin về đặc trưng hoá học.....	20
Phụ lục C (tham khảo) Các nguyên tắc để đánh giá tính tương đương độc học.....	24
Thư mục tài liệu tham khảo	25

Lời nói đầu

TCVN 7391–18 : 2007 hoàn toàn tương đương với ISO 10993–18:2005.

TCVN 7391–18 : 2007 do Tiểu ban Kỹ thuật Tiêu chuẩn TCVN/TC210/SC2 *Trang thiết bị y tế* hoàn thiện trên cơ sở dự thảo đề nghị của Viện Trang thiết bị và Công trình y tế – Bộ Y tế, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng đề nghị, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

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

- TCVN 7391-1:2004 (ISO 10993-1:2003) Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm
- TCVN 7391-2:2005 (ISO 10993-2:1992) Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật
- TCVN 7391-3:2005 (ISO 10993-3:2003) Phần 3: Phép thử độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản
- TCVN 7391-4:2005 (ISO 10993-4:2002) Phần 4: Chọn phép thử tương tác với máu
- TCVN 7391-5:2005 (ISO 10993-5:1999) Phần 5: Phép thử độc tính tế bào *in vitro*
- TCVN 7391-6:2007 (ISO 10993-6:1994) 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 7391-10:2007 (ISO 10993-10:2002) Phần 10: Phép thử kích thích và quá mẫn muộn
- TCVN 7391-11:2007 (ISO 10993-11:2006) Phần 11: Phép thử độc tính toàn thân
- TCVN 7391-12:2007 (ISO 10993-12:2002) Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật liệu chuẩn
- TCVN 7391-14:2007 (ISO 10993-14:2001) Phần 14: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ từ gốm sứ
- TCVN 7391-15:2007 (ISO 10993-15:2000) Phần 15: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ từ kim loại và hợp kim
- TCVN 7391-16:2007 (ISO 10993-16:1997) Phần 16: Thiết kế nghiên cứu độc lực cho sản phẩm phân huỷ và ngâm chiết
- TCVN 7391-17:2007 (ISO 10993-17:2002) Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép của chất ngâm chiết
- TCVN 7391-18:2007 (ISO 10993-18:2005) Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu

Bộ tiêu chuẩn ISO 10993 với tên chung *Biological evaluation of devices*, còn có các phần sau:

- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization
- Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

Lời giới thiệu

TCVN 7391–1 (ISO 10993–1) là cơ sở cho chương trình đánh giá cấu trúc để đánh giá độ an toàn sinh học. Điều 3 của TCVN 7391–1 (ISO 10993–1) chỉ rõ rằng khi chọn vật liệu dùng để chế tạo trang thiết bị thì xem xét trước tiên phải phù hợp với mục đích. Vấn đề này liên quan đến các đặc trưng và đặc tính của vật liệu, bao gồm các đặc tính hoá học, độc học, vật lý, điện, hình thái và cơ học. Thông tin này cần thiết trước bất kỳ đánh giá sinh học nào. Điều 7.2 của TCVN 7391–1:2004 (ISO 10993–1:2003) chú ý rằng chấp nhận liên tục một đánh giá sinh học là một khía cạnh của hệ thống quản lý chất lượng.

ISO 14971 chỉ ra rằng phân tích rủi ro độc học nên tính đến bản chất hoá học của vật liệu.

Các yêu cầu quy định trong tài liệu này dự định đưa ra thông tin sau, có giá trị khi tiên đoán phản ứng sinh học của vật liệu:

- Thành phần hoá học của vật liệu sử dụng trong quá trình chế tạo, bao gồm quá trình xử lý các chất phụ gia và dư lượng, ví dụ các hoá chất dạng vết, các chất tẩy rửa, tiệt trùng và thuốc thử, axit và các chất ăn da.
- Đặc trưng của vật liệu được dùng trong sản xuất trang thiết bị y tế cũng như các trang thiết bị ở dạng thành phẩm.
- Xác định vật liệu cấu thành của trang thiết bị y tế.
- Tiềm năng của vật liệu trang thiết bị y tế giải phóng các chất hoặc các sản phẩm phân huỷ do quá trình chế tạo.
- Những thay đổi vật liệu cấu trúc gây ra những thay đổi trong quá trình chế tạo hoặc kiểm soát không đầy đủ quá trình chế tạo.

Nhà cung cấp vật liệu kiểm soát các đặc trưng kết cấu của vật liệu chế tạo. Tuy nhiên, yêu cầu phải đáp ứng cho trang thiết bị y tế thành phẩm cũng như các quá trình do nhà chế tạo trang thiết bị y tế đã sử dụng cũng ảnh hưởng đến các đặc trưng khác của thiết bị.

Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu

*Biological evaluation of medical devices –
Part 18: Chemical characterization of materials*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này mô tả cơ sở để nhận dạng vật liệu, nhận dạng và định lượng các thành phần hoá học của vật liệu. Thông tin đặc trưng hoá học có thể được sử dụng cho nhiều ứng dụng quan trọng, ví dụ như:

- Như một phần đánh giá tổng thể độ an toàn sinh học của trang thiết bị y tế [TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và ISO 14791].
- Đo mức độ của chất ngấm chiết ở một trang thiết bị y tế để cho phép đánh giá sự phù hợp với giới hạn cho phép của chất đó từ sự đánh giá rủi ro đối với sức khoẻ [(TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)].
- Đánh giá sự tương đương của một vật liệu đề xuất với vật liệu đã thiết lập về mặt lâm sàng.
- Đánh giá sự tương đương của một trang thiết bị thành phẩm với một trang thiết bị nguyên mẫu để kiểm tra sự phù hợp của số liệu đối với thiết bị nguyên mẫu được dùng để hỗ trợ đánh giá cho trang thiết bị thành phẩm.
- Lựa chọn ra các vật liệu mới tiềm năng phù hợp trong trang thiết bị y tế đối với một ứng dụng lâm sàng đề xuất.

Tiêu chuẩn này không nhằm vào việc nhận dạng hoặc định lượng các sản phẩm phân huỷ được đề cập trong ISO 10993-9, ISO 10993-13, TCVN 7391-14 (ISO 10993-14) và TCVN 7391-15 (ISO 10993-15).

Các tiêu chuẩn TCVN 7391 (ISO 10993) có thể áp dụng khi vật liệu hoặc trang thiết bị tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể [xem 4.2.1 của TCVN 7391-1:2004 (ISO 10993-1:2003)].

Tiêu chuẩn này áp dụng cho các nhà cung cấp vật liệu và các nhà chế tạo trang thiết bị y tế khi tiến hành đánh giá an toàn sinh học.

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau là rất cần thiết cho việc 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 (nếu có).

TCVN 7391–1:2004 (ISO 10993–1:2003) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm

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

ISO 14971:2000 Medical devices – Application of risk management to medical devices (Trang thiết bị y tế – Ứng dụng quản lý rủi ro đối với thiết bị y tế)

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này áp dụng các thuật ngữ và định nghĩa nêu trong TCVN 7391–1 (ISO 10993–1) và các thuật ngữ, định nghĩa sau đây.

3.1

Nhà cung cấp (supplier)

Người hoặc công ty chế tạo và/hoặc cung cấp vật liệu khởi đầu cơ bản được dùng trong chế tạo trang thiết bị y tế.

3.2

Nhà sản xuất (manufacturer)

Người hoặc đại diện hợp pháp có trách nhiệm thiết kế, chế tạo, đóng gói và dán nhãn một trang thiết bị y tế trước khi đưa ra thị trường với tên của chính họ, không kể đến hoạt động này được tiến hành bởi chính người đó hoặc bởi một bên thứ ba thay mặt người này.

3.3

Thành phần (component)

Chi tiết được sản xuất từ vật liệu khởi đầu cơ bản nhưng không phải là một trang thiết bị y tế hoàn chỉnh vì nó chỉ tạo thành một phần của một trang thiết bị y tế.

3.4

Nhà sáng chế (converter)

Người hoặc công ty sáng chế hoặc tạo ra một vật liệu thô cơ bản thành một bán thành phẩm (ví dụ chiều dài của tay đòn, ống hoặc phim phẳng).

3.5**Đặc trưng hoá học** (chemical characterization)

Nhận dạng một vật liệu cũng như nhận dạng và định lượng các hoá chất có trong vật liệu hoặc trang thiết bị y tế thành phẩm.

3.6**Chiết kỹ** (exhaustive extraction)

Quá trình chiết đến khi dư lượng trong một lần chiết tiếp theo ít hơn 10 % lượng đã chiết được trong lần chiết đầu tiên.

CHÚ THÍCH: Chiết là một quá trình phức tạp bị ảnh hưởng bởi thời gian, nhiệt độ, tỷ lệ diện tích bề mặt với thể tích, môi trường chiết và cân bằng pha của vật liệu. Cân bằng pha của một vật liệu kiểm soát lượng tương đối của các pha vô định hình và pha kết tinh xuất hiện. Đối với pha vô định hình, nhiệt độ biến đổi của thuỷ tinh, T_g , giải thích cho tính di động chuỗi polyme và tốc độ khuếch tán của pha. Thông thường tốc độ khuếch tán cao hơn T_g đáng kể so với tốc độ dưới đây. Tốc độ khuếch tán nhỏ nhất trong pha kết tinh.

Điều kiện chiết không biến đổi cân bằng pha của vật liệu. Biến đổi pha có thể tác động đến lượng và loại chất có thể chiết. Tác động của nhiệt độ cao hơn hoặc các điều kiện khác đến động học của quá trình chiết và xác định (các) chất chiết phải được xem xét cẩn thận nếu sử dụng quá trình chiết kỹ. Ví dụ có một số lo ngại khi sử dụng nhiệt độ tăng:

- a) năng lượng của nhiệt độ tăng có thể làm tăng liên kết chéo của một polyme và chính vì vậy giảm lượng monomer tự do sẵn có để di dời từ polyme;
- b) nhiệt độ tăng có thể gây biến dạng vật liệu không được tìm thấy ở dạng điển hình trong trang thiết bị thành phẩm trong các điều kiện sử dụng;
- c) nhiệt độ tăng có thể làm biến mất một chất ngậm chiết thường được tìm thấy trong trang thiết bị thành phẩm.

3.7**Chiết mô phỏng** (simulated extraction)

Quá trình chiết để đánh giá rủi ro tiềm ẩn đối với bệnh nhân hoặc người sử dụng trong quá trình sử dụng trang thiết bị bằng phương pháp chiết trong môi trường thích hợp mô phỏng quá trình sử dụng sản phẩm đó.

CHÚ THÍCH: Xem Chú thích ở 3.6.

4 Ký hiệu và thuật ngữ viết tắt

Các thuật ngữ viết tắt sau đây được sử dụng trong điều 7.

Bảng 1 – Các chữ viết tắt phương pháp học

Thuật ngữ viết tắt	Phương pháp phân tích
DMTA	Phân tích động học cơ nhiệt
DSC	Đo nhiệt lượng quét vi sai
EDX–SEM	Phân tích tia X phân tán điện tử – kính hiển vi điện tử quét
FTIR	Hồng ngoại biến đổi Furie (quang phổ)
GC	Sắc ký khí
MS	Quang phổ khối ^a
GPC	Sắc ký thẩm thấu gel
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
ICP	Plasma cặp đôi cảm ứng
IR	Hồng ngoại (quang phổ)
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân (quang phổ)
UV	Cực tím (quang phổ)
XPS	Quang phổ quang điện tia X
XRF	Huỳnh quang tia X
2D PAGE	Điện di gel polyacrilamít hai chiều

^a Quang phổ khối thường được kết hợp với các kỹ thuật sắc ký như GC–MS, LC–MS và MS–MS.

5 Nguyên tắc chung

Xem xét đặc trưng hoá học của vật liệu tạo thành một trang thiết bị y tế là một bước đầu tiên cần thiết khi đánh giá an toàn sinh học của trang thiết bị này. Điều này cũng quan trọng khi xem xét tính tương đương của

- một vật liệu đề xuất với vật liệu được thiết lập trong lâm sàng, và
- một trang thiết bị nguyên mẫu với trang thiết bị thành phẩm.

Tổng quan quy trình đặc trưng hoá học được tóm tắt trong tiêu chuẩn này và quan hệ của nó với đánh giá rủi ro được nêu trong Phụ lục A.

Số liệu định lượng thu được để mô tả thành phần hoá học của một vật liệu. Khi liên quan tới an toàn sinh học thì cũng phải nhận được số liệu định lượng. Đối với một số vật liệu, thông tin về thành phần có thể đã có sẵn như một phần của đặc điểm kỹ thuật vật liệu. Các vật liệu như polyme có thể có công thức phức tạp hơn và các thành phần chi tiết phải nhận được từ nhà cung cấp vật liệu. Khi không có các chi tiết như vậy thì phải áp dụng các kỹ thuật phân tích phù hợp cho vật liệu để thu được số liệu về thành phần.

Nhận dạng thành phần của vật liệu dự định dùng trong chế tạo một trang thiết bị y tế yêu cầu phải nghiên cứu độ độc vốn có của mỗi thành phần. Nhà chế tạo trang thiết bị y tế dự định sử dụng số liệu nhận được như một phần của quá trình đánh giá an toàn sinh học tổng thể của trang thiết bị y tế đó. Chính vì vậy, điều quan trọng là phải khống chế để ngăn cản nhà cung cấp vật liệu khỏi thay đổi thành phần của vật liệu cung cấp với tên thương mại riêng hoặc hợp đồng cung cấp không thông báo trước cho nhà chế tạo trang thiết bị y tế. Nhà chế tạo phải đánh giá được hậu quả của bất kỳ thay đổi được thông báo về an toàn sinh học của sản phẩm.

Bất kỳ thành phần nào của một vật liệu hoặc phụ gia sử dụng trong quá trình chế tạo trang thiết bị y tế phải có sẵn về mặt sinh học. Tuy nhiên, cần thiết nhận được thông tin chứng minh phạm vi thành phần sẽ có sẵn trong điều kiện sử dụng thực tế của sản phẩm thành phẩm để ước lượng rủi ro xuất phát từ chúng. Rủi ro này có thể được ước lượng từ các phép thử chiết trên vật liệu. Các điều kiện chiết phù hợp (chiết mô phỏng) được sử dụng để đảm bảo rằng bất kỳ thành phần có thể được giải phóng khi sử dụng sản phẩm thành phẩm sẽ được giải phóng vào môi trường chiết. Có thể phân tích định tính và/hoặc định lượng chất chiết nhận được để tạo ra số liệu có thể sử dụng trong đánh giá an toàn sinh học của trang thiết bị y tế.

Phạm vi đặc trưng hoá học đòi hỏi phải phản ánh được bản chất và thời gian tiếp xúc lâm sàng và được xác định bởi các nhà đánh giá rủi ro độc học dựa trên số liệu cần thiết để đánh giá an toàn sinh học của trang thiết bị. Phạm vi này cũng sẽ phản ánh dạng vật lý của vật liệu đã sử dụng như dạng lỏng, gel, polyme, kim loại, gốm sứ, composit hoặc các vật liệu có nguồn gốc sinh học.

Thực hiện đầy đủ đặc trưng hoá học đã phác thảo trong tiêu chuẩn này cần hợp tác chặt chẽ giữa các nhà khoa học vật liệu, hoá phân tích và đánh giá rủi ro độc học. Trong sự cộng tác này nhà khoa học vật liệu và nhà hoá học phân tích cung cấp số liệu định tính và định lượng cần thiết để nhà đánh giá rủi ro có thể sử dụng để xác định an toàn của trang thiết bị.

6 Quy trình đặc trưng

6.1 Quy định chung

Tạo ra số liệu đặc trưng hoá học là một quá trình từng bước liên kết với đánh giá rủi ro và biểu đồ gồm 5 bước được nêu trong Phụ lục A. Các yêu cầu đặc trưng hoá học và hướng dẫn ở mỗi bước được quy định trong 6.2 và 6.6. Các phương pháp phân tích được chọn để đưa ra thông tin cần thiết cho đánh giá độc học. Nếu không xác định được phương pháp thích hợp, phải phát triển các phương pháp mới phù hợp. Trước khi phát triển phương pháp mới, phải tham khảo các tiêu chuẩn hiện hành, các chuyên khảo, các bài báo khoa học hoặc các tài liệu khoa học có liên quan khác để kiểm tra các phương pháp thử phù hợp. Các phương pháp từ tài liệu tham khảo phải được sửa lại cho phù hợp và đánh giá trước khi sử dụng.

Các phương pháp phân tích đã dùng phải được đánh giá, giải thích rõ và báo cáo (xem điều 8). Đánh giá một phương pháp phân tích là quá trình qua đó khẳng định rằng các đặc điểm hiệu suất của phương pháp này đáp ứng các yêu cầu đối với các ứng dụng phân tích đã định. Các phương pháp phân tích phải được đánh giá phù hợp xét về các đặc điểm phân tích được giải thích sau đây:

- tính chính xác;
- tính đúng đắn;
- tính đặc hiệu;
- giới hạn phát hiện;
- giới hạn định lượng;
- độ tuyến tính;
- phổ;
- sự thô ráp;
- độ mạnh;
- tính phù hợp hệ thống.

Tại mỗi bước của quy trình đặc trưng, cần có quyết định về độ chính xác của số liệu nhận được như là cơ sở để phân tích rủi ro. Phương pháp này xem xét mỗi vật liệu dùng trong một trang thiết bị y tế bổ sung cho yêu cầu đối với đặc trưng hoá học của trang thiết bị thành phẩm.

CHÚ THÍCH 1: Các bước 2 và 4 trong 6.3 và 6.5 là một phần của quá trình đánh giá rủi ro và nằm ngoài phạm vi áp dụng tiêu chuẩn này. Chúng được đưa ra để thông tin chỉ rõ sự ảnh hưởng lẫn nhau quan trọng giữa đặc trưng hoá học và đánh giá rủi ro.

CHÚ THÍCH 2: Nhà cung cấp có thể là một nguồn hữu ích cung cấp các phương pháp phân tích phù hợp. Khi không có bất kỳ số liệu thành phần ban đầu thì phải đề xuất nghiên cứu tài liệu để lập nên bản chất có thể của vật liệu khởi đầu và bất kỳ phụ gia nào, để hỗ trợ việc chọn phương pháp phân tích phù hợp nhất cho vật liệu quan tâm.

Nếu vật liệu hoặc trang thiết bị tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể thì có thể áp dụng tiêu chuẩn này [xem 4.2.1 của TCVN 7391–1:2004 (ISO 10993–1:2003)].

6.2 Bước 1 – Thông tin định tính

Mô tả vật liệu/trang thiết bị và mục đích đã định của nó. Thành phần của trang thiết bị thành phẩm yêu cầu mô tả định tính bao gồm phụ gia và dư lượng quá trình đối với mỗi vật liệu đã dùng để chế tạo trang thiết bị [xem 3.3 và 4 của TCVN 7391–1 (ISO 10993–1) và Phụ lục B]. Mức độ của số liệu định tính đã cung cấp/yêu cầu phản ánh loại trang thiết bị y tế về mức độ xâm nhập và khoảng thời gian tiếp xúc lâm sàng cũng như bản chất của vật liệu và phải được giải thích rõ ràng.

Mô tả định tính, nếu có thể phải, bao gồm các chi tiết về lô sản xuất, nhà cung cấp và thông số kỹ thuật đối với mỗi vật liệu. Sử dụng vật liệu chuẩn, như TCVN 6795–1 (ISO 5832–1), với mục đích sử dụng đã định được xem là đáp ứng yêu cầu này.

Nhà chế tạo trang thiết bị y tế thường mong muốn nhận được thông tin định tính và định lượng thành phần từ nhà cung cấp vật liệu ban đầu. Thông tin định tính về bất kỳ phụ gia chế tạo bổ sung nào, ví dụ các chất giải phóng từ khuôn phải nhận được từ các thành viên phù hợp của dây chuyền sản xuất, bao gồm các nhà biến đổi và nhà chế tạo thành phần. Thành phần vật liệu phải tuân theo các tiêu chuẩn vật liệu có thể áp dụng hoặc nhà chế tạo phải quy định. Phải nhận đủ thông tin ở giai đoạn này để xác định tất cả các nguy cơ gây độc xuất phát từ các thành phần hoá học của vật liệu và được gửi đi để đánh giá rủi ro (xem 4.3 của ISO 14971:2000).

6.3 Bước 2 – Sự tương đương của vật liệu

Phải nhận được thông tin định tính đầy đủ cho phép so sánh để xác định xem liệu vật liệu tương đương với vật liệu dùng trong một trang thiết bị có cùng tiếp xúc/sử dụng lâm sàng và có cùng các quá trình chế tạo và tiệt trùng đã áp dụng, ví dụ sử dụng an toàn vật liệu đã thiết lập trong một sản phẩm được dùng tiếp xúc với da.

CHÚ THÍCH: Xem Phụ lục C những ví dụ về tương đương độc học.

6.4 Bước 3 – Thông tin định lượng

Khi phân tích định tính đơn thuần không cung cấp đủ số liệu về phân tích rủi ro độc học, phải thiết lập việc định lượng thành phần hoá học, được lập thành văn bản (xem B.6) và gửi đi đánh giá rủi ro. Đặc biệt định lượng thành phần hoá học biểu thị tổng lượng chất hoá học đã xác định có trong vật liệu.

6.5 Bước 4 – Đánh giá rủi ro định lượng

Phải nhận đầy đủ thông tin định lượng cho phép đánh giá rủi ro khi kết hợp với thông tin độc học hiện hành [xem TCVN 7391–17:2007 (ISO 10993–17) và 4.1 của ISO 14971:2000].

6.6 Bước 5 – Tiếp xúc lâm sàng với hoá chất hiện có được ước lượng

Nếu số lượng của bất kỳ hoá chất nào hiện có là mối lo ngại độc học trong dự đoán tiếp xúc lâm sàng thì phải đo suất liều tiếp xúc với hoá chất đó và tổng số liều phải được ước lượng. Các điều kiện chiết đã sử dụng phải được lập thành văn bản và giải thích rõ ràng.

CHÚ THÍCH 1 Mức độ chiết cần thay đổi theo bản chất của tiếp xúc với cơ thể và phạm vi tiếp xúc. Vì khoảng thời gian và độ xâm nhập của quá trình tiếp xúc tăng, nên một phân tích cung cấp thông tin về động học của quá trình chiết là cần thiết.

Chất chiết phải được phân tích bằng các phương pháp nhạy và chọn ngấm chiết và mức độ của hoá chất quan tâm phải được định lượng.

CHÚ THÍCH 2 Các chất ngấm chiết, trong một số trường hợp, được xác định bằng các mô hình toán học cũng như bằng các phép thử.

7 Tham số và phương pháp đặc trưng hoá học

7.1 Quy định chung

Điều 6 và Phụ lục A của tiêu chuẩn này chỉ ra các bước tạo nên số liệu định tính và định lượng đặc trưng hoá học sử dụng trong đánh giá rủi ro độc học. Các điều từ 7.2 đến 7.5 chỉ ra đối với mỗi lớp vật liệu chính của trang thiết bị y tế, các ví dụ về xác định tham số định tính và định lượng có thể thích hợp và các ví dụ về phương pháp được sử dụng.

Do tính đa dạng của trang thiết bị y tế, không phải tất cả các tham số xác định cho một vật liệu sẽ cần cho việc sử dụng tất cả/một số trang thiết bị. Như đã chú thích trong 6.2 phạm vi đặc trưng yêu cầu được xác định bằng độ xâm nhập và khoảng thời gian tiếp xúc lâm sàng khi sử dụng đã định.

Ở bước 1) và 3) của điều 6 (theo thứ tự 6.2 và 6.4) nhà khoa học vật liệu và nhà phân tích bàn bạc với nhà đánh giá rủi ro độc học xác định xem tham số nào liên quan đến đánh giá vật liệu hoặc trang thiết

bị y tế. Các lý do để bao gồm hoặc loại bỏ một tham số phải được lập thành văn bản. Số liệu đặc trưng cần cho tất cả các tham số liên quan.

7.2 Polyme

Bảng 2 – Tham số và phương pháp để phân tích polyme

Ví dụ tham số được phân tích	Phương pháp ví dụ (không bao hàm hoặc loại trừ)	Định tính	Định lượng
Cấu trúc hoá học	MS, NMR, FTIR	x	x
Cấu hình chuỗi hoá học:	Chuẩn độ	–	x
– Phân tích nhóm đối xứng	Quang phổ (NMR)	x	x
– Có các liên kết đôi	Quang phổ (IR/UV)	x	x
	Số lượng iốt	–	x
– Đặc trưng các đồng polyme	Quang phổ (IR/NMR)	x	x
Cấu hình chuỗi vật lý:	Quang phổ (¹³ C NMR)	x	x
– Độ ứng động	DSC	x	–
– Có liên kết chéo	Chiết Gel–dung dịch	x	–
	DMTA	–	x
– Phân nhánh	Quang phổ (NMR)	x	x
Các phụ gia, tàn dư quá trình, các chất dạng vết hoặc các chất không tinh khiết, ví dụ như:			
– Chất khử hoạt tính kim loại, chất ổn định ánh sáng/nhiệt, chất làm dẻo, chất bôi trơn, chất cải thiện độ nhớt, chất chống tĩnh, chất kháng sinh, chất liên kết chéo, chất giải phóng từ khuôn	HPLC, GC	x	x
– Chất chống ôxi hoá, chất làm phẳng	GC	–	x
	HPLC	x	x
– Chất làm chậm lửa và chất làm trắng	HPLC	x	x
	Nhiều xạ tia X	x	–
– Chất làm đầy	Dư lượng cháy	x	–
	Hoà tan XRF	x	x
Thành phần bề mặt	FTIR	x	x
	XPS	x	x
Dư lượng các monome	GC, HPLC	x	x
Dư lượng chất xúc tác, các chất khởi động	ICP	x	x
	HPLC	x	x
Khối lượng phân tử và/hoặc 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 dung dịch	–	x
	Đóng cặn	–	x

7.3 Kim loại và hợp kim

Bảng 3 – Tham số và phương pháp để phân tích kim loại và hợp kim

Ví dụ tham số được phân tích	Phương pháp ví dụ (không bao hàm hoặc loại trừ)	Định tính	Định lượng
Thành phần hoá học ^b	Huỳnh quang tia X Quang phổ phát ra chân không Phân tích sự cháy (C, S) Hấp thụ nguyên tử Hỗn hợp khí (N, O, H) <i>ICP</i> Chuẩn độ Đo trọng lực Điện giải Đo màu	x	x
Các pha tinh thể	Nhiều xạ tia X, nhiều xạ điện tử vùng đã chọn	x	—
Phân bố nguyên tố giữa các pha	<i>EDXISEM, XPS</i> Thăm dò hiển vi điện tử	x x	— x
Thành phần pha cụ thể hoặc bề mặt	<i>EDXISEM, XPS</i>	x	x
Cấu trúc vi mô/vĩ mô	Kim tương học	x	x
<p>^a Chọn phương pháp phân tích nên theo lời khuyên của các chuyên gia trong lĩnh vực này vì phương pháp tối ưu có thể phụ thuộc vào các kết hợp cụ thể của các nguyên tố trong hợp kim.</p> <p>^b Kim loại và hợp kim được cung cấp thường xuyên cùng với các thành phần hoá học được ghi trong tài liệu. Khi có sẵn phân tích sản phẩm thường không cần lặp lại phân tích các nguyên tố đã được công bố.</p>			

7.4 Gốm sứ

Bảng 4 – Tham số và phương pháp phân tích gốm sứ

Ví dụ tham số được phân tích ^a	Phương pháp ví dụ (không bao hàm hoặc loại trừ)	Định tính	Định lượng
Thành phần hoá học, các chất dạng vết	Huỳnh quang tia X, <i>ICP</i>	x	x
Các anion	Sắc ký ion	x	x
Hoá trị	Phân tích đo màu	x	—
Các pha	Nhiều xạ tia X	x	—
Cấu trúc vi mô	Hiển vi	—	x
Đặc trưng chiết của chất ngâm chiết	<i>ICP</i>	x	x
<p>^a Các loại chất phụ gia điển hình được xem xét khi phân tích bao gồm nhưng không hạn chế chất hỗ trợ nung kết, chất giải phóng từ khuôn, các chất kết dính, chất màu và chất phủ.</p>			

7.5 Đại phân tử tự nhiên

Đối với các đại phân tử tự nhiên, cần phải xác định rõ sinh vật gốc (loài) và giống/chủng như một bước đầu tiên.

CHÚ THÍCH 1: Tiêu chuẩn EN 12442 đề cập việc sử dụng an toàn mô động vật và các chất phát sinh khi chế tạo trang thiết bị y tế. EN 455-3 đề cập việc đánh giá rủi ro liên quan đến dư lượng protein trong cao su thiên nhiên.

Các đại phân tử tự nhiên sử dụng trong trang thiết bị y tế, bao gồm nhưng không hạn chế với các loại protein, glycoprotein, polysaccarit và gốm sứ. Các ví dụ bao gồm gelatin, chất keo, elastin, fibrin, albumin, alginat, xenlulo, heparin, chitosan, xương đã xử lý, san hô và cao su thiên nhiên. Các vật liệu này có thể đã được xử lý, tinh sạch và làm thay đổi đến các mức độ khác nhau.

CHÚ THÍCH 2: Chuyên khảo dược điển (Ph.Eur./USP/JP) hiện được dùng cho các vật liệu này và một số tiêu chuẩn ASTM F04 cũng đề cập đặc trưng các vật liệu này (xem Thư mục tài liệu tham khảo).

Bảng 5 – Tham số và phương pháp để phân tích các đại phân tử tự nhiên

Ví dụ tham số được phân tích	Phương pháp ví dụ (không bao hàm hoặc loại trừ)	Định tính	Định lượng	
Nhận dạng	Đo màu	X	–	
	<i>PAGE hai chiều</i>	X	X	
	<i>GPC</i>	X	–	
Cấu trúc hoá học	Phân tích và giải trình tự amino axit	X	X	
	<i>FTIR</i>	X	–	
	<i>NMR¹³C ¹H và ¹³C</i>	X	–	
Cấu hình chuỗi hoá học: – Phân tích nhóm đối xứng	Chuẩn độ	–	X	
	Quang phổ	X	X	
Cấu hình chuỗi vật lý:	1 Độ tiếp xúc	Quang phổ (<i>NMR ¹³C</i>)	X	X
		<i>DSC</i>	X	–
	2 Có mặt liên kết chéo	Chiết gel–dung dịch	X	–
		Phân tích liên kết Disulfít	X	X
	3 Phân nhánh	<i>DMTA</i>	–	X
		Quang phổ	X	X
Khối lượng phân tử và/hoặc phân bố khối lượng phân tử	<i>GPC</i>	–	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	
Không tinh khiết	<i>HPLC</i>	X	X	
	<i>GC</i>	X	X	
	<i>PAGE hai chiều</i>	X	X	
	Thẩm tích	X	X	

8 Báo cáo số liệu thu được

Số liệu báo cáo ở dạng có thể nhập được vào dữ liệu về vật liệu. Bất kỳ số liệu định lượng nào phải trình bày theo cách cho phép ước lượng được tiếp xúc của con người.

Báo cáo công bố rõ mục đích của đặc trưng hoá học được tiến hành và phải bao gồm các nội dung sau:

- a) mô tả vật liệu và các chi tiết;
- b) phương pháp phân tích và điều kiện chiết;
- c) số liệu định tính tạo ra;
- d) số liệu định lượng tạo ra;
- e) tiếp xúc lâm sàng với các hoá chất được xác định.

Phụ lục A

(quy định)

Sơ đồ tóm tắt các bước tạo số liệu đặc trưng hoá học sử dụng trong đánh giá rủi ro độc học

A.1 Quy định chung

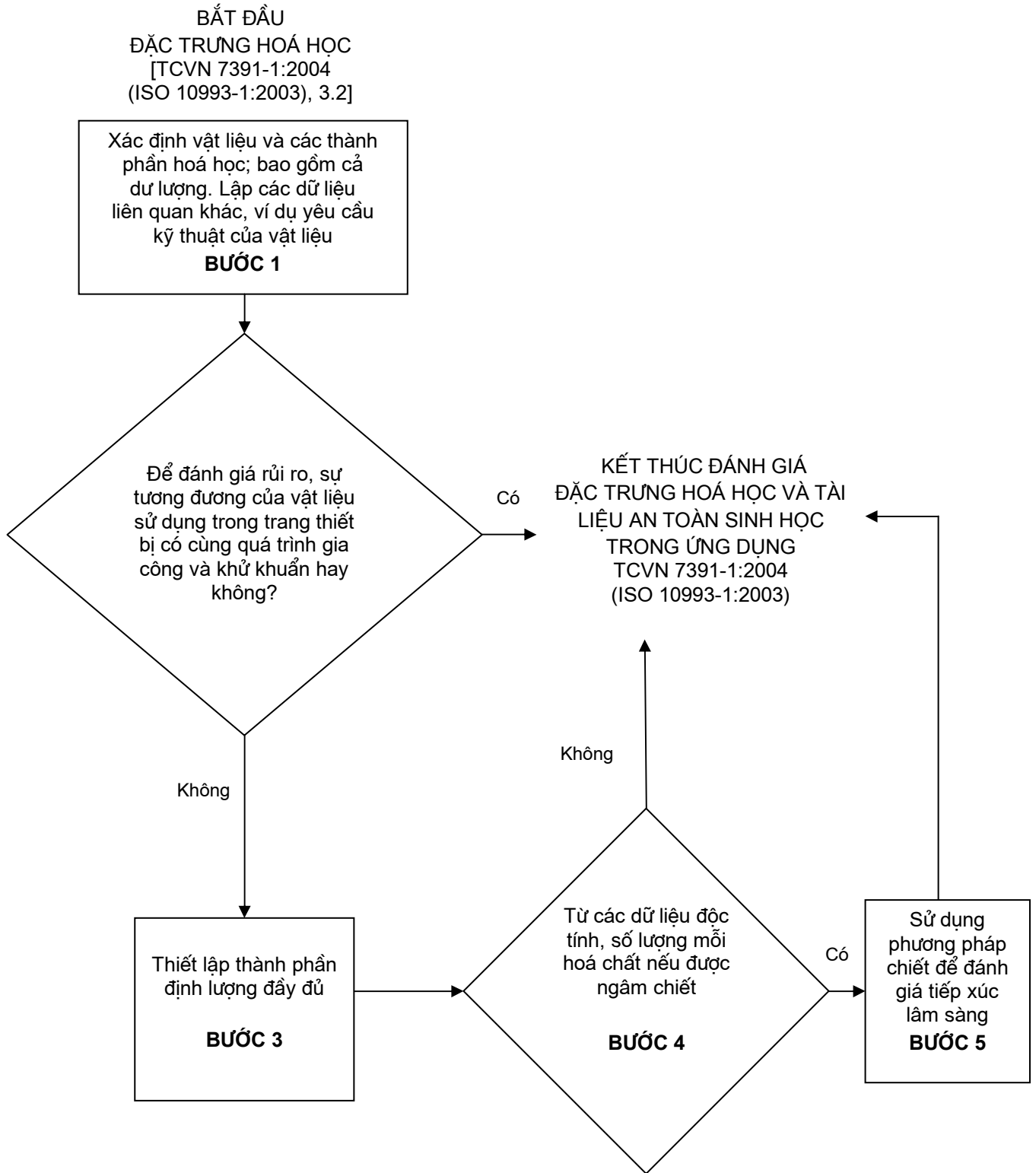
Phương pháp này chỉ có thể áp dụng cho vật liệu/trang thiết bị tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể [xem 4.2.1 của TCVN 7391–1:2004 (ISO 10993–1:2003)].

A.2 Cách tiến hành

Cách tiến hành bao gồm các bước sau được nêu trong sơ đồ ở Hình A.1:

- a) Bước 1: Thông tin định tính;
- b) Bước 2: Tương đương vật liệu;
- c) Bước 3: Thông tin định lượng;
- d) Bước 4: Đánh giá rủi ro định lượng;
- e) Bước 5: Tiếp xúc lâm sàng với hoá chất hiện có được ước lượng.

CHÚ THÍCH Bước 2) và 4) là một phần của quá trình đánh giá rủi ro và nằm ngoài phạm vi áp dụng của tiêu chuẩn này. Chúng được trình bày ở đây để cung cấp thông tin chỉ ra sự liên quan lẫn nhau quan trọng giữa đặc trưng hoá học và đánh giá rủi ro.



Hình A.1 – Sơ đồ

Phụ lục B

(tham khảo)

Nguồn thông tin về đặc trưng hoá học

B.1 Quy định chung

Như mô tả trong điều 5, mức độ đặc trưng hoá học yêu cầu phụ thuộc vào bản chất và khoảng thời gian tiếp xúc của trang thiết bị y tế với cơ thể bệnh nhân và các rủi ro của nó khi sử dụng lâm sàng. Do vậy, loại và mức độ chi tiết của thông tin đặc trưng yêu cầu phụ thuộc vào các điều kiện đó. Điều này có thể cần sử dụng nhiều nguồn thông tin như mô tả trong các điều từ B.2 đến B.8.

B.2 Tên riêng của vật liệu

Tên riêng của vật liệu phải được cung cấp tham khảo với tên hoá học cụ thể.

CHÚ THÍCH: Các tên riêng có thể bị hiểu nhầm. Ví dụ như POLYETYLEN đôi khi được hiểu là một đồng polyme của etylen, trong khi nó cũng được định nghĩa là một POLYOLEFIN tạo thành bởi các đơn vị etylen nhiều hơn tỷ lệ mol đã định.

B.3 Các danh pháp khác và mô tả hoá học của vật liệu

B.3.1 Quy định chung

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

B.3.2 Danh pháp IUPAC và công thức cấu trúc của các hoá chất polyme

Ủy ban Danh pháp đại phân tử của Liên đoàn quốc tế về Hoá học ứng dụng và tinh khiết (IUPAC) đã xuất bản các quy định về việc đặt tên các polyme. Đặt tên và mô tả các polyme theo các quy tắc trình bày một số đặc điểm chính xác của các chất hoá học polyme như đã định nghĩa. Ủy ban này không cung cấp thông tin về các polyme có sẵn thương mại thường chứa một số phụ gia.

CHÚ THÍCH Các quy định được đưa ra trong tài liệu tham khảo (xem Thư mục tài liệu tham khảo [12]).

B.3.3 Số đăng ký CAS, USAN và tên và/hoặc số đăng ký khác

Dịch vụ lý thuyết hoá học (CAS) và các tên được chấp nhận ở Hoa Kỳ (USAN) đưa ra số hiệu và tên riêng tương ứng với các hoá chất dạng polyme mới được phát hiện như các vật liệu sản xuất kính tiếp xúc. Khi vật liệu được dùng có tên riêng USAN và/hoặc số hiệu CAS thì nó dễ dàng được phân biệt với các vật liệu tương tự. Thông tin ngắn gọn về các thành phần hoá học có thể có sẵn từ USAN.

B.4 Thông tin chung liên quan đến bản chất hóa học của vật liệu

Một vài tham số thường có thể dùng để mô tả bản chất hoá học của vật liệu đã dùng. Các tham số này khác nhau bằng cách phân biệt nhóm vật liệu (xem B.2). Đối với các polyme tổng hợp, ví dụ về các tham số như vậy là khối lượng phân tử và sự phân bố của nó, nhiệt độ chuyển đổi thuỷ tinh, điểm nóng chảy, trọng lượng riêng, độ hoà tan và bản chất căng phồng của nó.

CHÚ THÍCH: Hướng dẫn của OECD 118:1996 là có ích đối với các polyme tổng hợp.

B.5 Thông tin từ nhà cung cấp vật liệu

Thông tin sau có ích để quy định vật liệu đã dùng và thông tin về thành phần đặc biệt là có ích để hỗ trợ đánh giá rủi ro định lượng:

- a) tên của nhà sản xuất vật liệu (nhà cung cấp);
- b) tên thương mại của vật liệu;

VÍ DỤ: silastic, dacron, tetoron, pellethane, nylon, teflon ...

- c) tên chính xác (IUPAC/CAS/USAN);

- d) mã và số hiệu sản phẩm

VÍ DỤ: Pellethane 2393-80AE, metylvinylpolysiloxane 0215, ...

- e) thông số kỹ thuật của nhà sản xuất vật liệu bao gồm ví dụ như độ tinh khiết, chất lượng, độ căng, độ cứng Rockwell, modul uốn cong, tính dẫn điện và thông số khác cùng với các tham số chung mô tả trong B.6.3;
- f) chi tiết về thành phần và công thức vật liệu (xem 6.2 và 6.4).

B.6 Phân tích hoá học

Tiếp theo điều 5, một số kiểu phân tích hoá học được mô tả trong các điều từ B.6.1 đến B.6.3.

B.6.1 Phân tích hoá học không đặc hiệu liên quan với đánh giá tiếp xúc

Phân tích hoá học không đặc hiệu được trình bày trong một số tiêu chuẩn quốc tế và các hướng dẫn hoặc tiêu chuẩn quốc gia để đảm bảo độ an toàn. Các phương pháp này thường có thể sử dụng để ước lượng sơ bộ các nguy cơ hoá học của trang thiết bị y tế mặc dù khả năng dự đoán về chúng là hạn chế. Một số ví dụ được đưa ra dưới đây:

VÍ DỤ 1 Hướng dẫn của OECD 120:1996^[13]

Phương pháp thử này^[13] mô tả quy trình xác định tác động dung dịch/chiết của các polyme trong nước ở nhiệt độ 20 °C, tại pH 2 và pH 9 và nhiệt độ 37 °C tại pH 7. Phân tích hàm lượng cacbon hữu cơ tổng số (TOC) được đề nghị để xác định tổng số nhóm polyme ở pha lỏng. Các phương pháp cụ thể hơn cũng được mô tả.

VÍ DỤ 2 JP XIV^[14], USP 26^[16] hoặc Ph.Eur.Ed. 4^[17].

Các phương pháp này^{[14], [16], [17]} bao gồm các phương pháp thử dư lượng, sự đốt cháy, kim loại nặng, các chất có thể chiết, ví dụ như các chất khử kali pemanganat và dư lượng của quá trình bay hơi.

B.6.2 Phân tích định tính

Nếu thành phần và/hoặc công thức vật liệu được yêu cầu nhưng được xem là không hoàn chỉnh hoặc không có sẵn thì cần phải phân tích thêm. Cộng hưởng từ hạt nhân (*NMR*), hệ số phản xạ tổng số bị giảm/quang phổ hồng ngoại biến đổi Furie (*ATR/FT-IR*) và sắc ký khí nhiệt phân/quang phổ khối là có ích để phân tích thành phần và công thức. Các nhóm hoá chất thành phần và công thức có thể chiết được phân tích bằng sắc ký lỏng cao áp (*HPLC*) kết hợp với quang phổ khối (*MS*). Phân tích Plasma kẹp đôi cảm ứng (*ICP*) là có ích khi phân tích thành phần vật liệu kim loại sau khi hoà tan trong nước cường.

B.6.3 Phân tích định lượng các chất độc riêng để đánh giá tiếp xúc

Khi muốn bệnh nhân tiếp xúc với chất hoá học độc riêng cần tiến hành phân tích độ nhạy, định lượng và đặc hiệu cho mỗi hoá chất như vậy. Chiết kỹ được dùng để đánh giá rủi ro khi tiếp xúc trong trường hợp xấu nhất. Chiết mô phỏng sử dụng để đánh giá mức độ tiếp xúc lâm sàng dự đoán. Tính đặc hiệu, độ nhạy và giới hạn về lượng của phương pháp phân tích phải đủ cho mức độ yêu cầu của đánh giá rủi ro.

B.7 Tiêu chuẩn và/hoặc sản phẩm quốc gia và quốc tế

Hầu hết các tiêu chuẩn này đều quy định chất lượng của vật liệu trong tiêu chuẩn liên quan đến mục đích sử dụng. Khi vật liệu sử dụng trong trang thiết bị đáp ứng một tiêu chuẩn như vậy và khi nhóm và khoảng thời gian tiếp xúc của bệnh nhân với trang thiết bị có thể so với những gì trong tiêu chuẩn với tên gọi và số hiệu tiêu chuẩn đủ để đặc trưng vật liệu. Khả năng áp dụng của các tiêu chuẩn này để đặc trưng hoá học phụ thuộc vào các nhân tố sau. Mức độ của các nhân tố này trong tiêu chuẩn càng cao thì mức độ đặc trưng hoá học đạt được theo tiêu chuẩn này càng cao.

- a) Tiêu chuẩn có quy định khoảng thời gian và tiếp xúc của bệnh nhân với trang thiết bị không?
- b) Tiêu chuẩn quy định vật liệu thuộc phạm vi nào nào (ví dụ vật liệu, nhóm vật liệu cụ thể)?
- c) Tiêu chuẩn có đặt bất kỳ giới hạn về mức độ của các hoá chất nhất định không? Các giới hạn như vậy có thể toàn diện, cụ thể (bao nhiêu), tổng quát hoặc tổng số không?
- d) Trang thiết bị hoặc vật liệu được tiêu chuẩn hoá có lịch sử sử dụng lâm sàng an toàn không?

B.8 Hồ sơ gốc của vật liệu

Hồ sơ gốc là bản đệ trình đến cơ quan có thẩm quyền cho phép bên thứ ba nộp thông tin được xem là một bí mật thương mại hoặc bảo mật thương mại để sử dụng nhân danh một công ty khác để xem xét một yêu cầu ứng dụng đang chờ phê chuẩn hoặc cho phép sử dụng thông tin bí mật của một trang thiết bị y tế cụ thể. Hồ sơ gốc cũng là nguồn tham khảo được nộp cho một cơ quan có thẩm quyền. Hồ sơ gốc có thể chứa thông tin chi tiết về một công thức vật liệu cụ thể, hoặc quá trình xử lý của nó được dùng trong một trang thiết bị y tế. Hồ sơ gốc là có ích khi xem xét độ tương đương của một vật liệu và tính phù hợp của một vật liệu cho một loại sử dụng cụ thể.

Phụ lục C

(tham khảo)

Các nguyên tắc để đánh giá tính tương đương độc học

Trong 6.3 (bước 2) số liệu đặc trưng hoá học được dùng trong đánh giá rủi ro để xem xét tính tương đương về độc học của một vật liệu được đề xuất với một vật liệu được thiết lập lâm sàng hiện có đối với cùng loại tiếp xúc lâm sàng. Nguyên lý then chốt được áp dụng để đưa ra đánh giá này là vật liệu đề xuất có độ an toàn độc học hoặc sinh học không kém hơn an toàn của vật liệu được thiết lập trong lâm sàng. Danh sách sau gồm các ví dụ tính tương đương độc học được đáp ứng và được cung cấp như hướng dẫn để hỗ trợ quá trình đánh giá rủi ro như phác thảo trong điều 5 và 6.

- a) Hồ sơ về thành phần và các chất có thể chiết của vật liệu đề xuất tương đương với một vật liệu đã thiết lập trong lâm sàng.
- b) Vật liệu đề xuất đáp ứng một tiêu chuẩn hiện hành với mục đích sử dụng đã định của nó và khoảng thời gian tiếp xúc và xâm nhập.
- c) Vật liệu đề xuất đã thiết lập với mức tiếp xúc xâm nhập nhiều hơn so với ứng dụng đề xuất xâm nhập ít hơn.
- d) Không có chất ngấm chiết nào từ vật liệu đề xuất nằm ngoài giới hạn cho phép được thiết lập sử dụng TCVN 7391–17 (ISO 10993–17).
- e) Vật liệu đề xuất chứa thành phần hoặc dư lượng hoá chất với độ an toàn độc học tốt hơn thành phần hoặc dư lượng thay thế ở một vật liệu thiết lập lâm sàng (giả sử độ tiếp xúc tương tự).
- f) Vật liệu đề xuất chứa thành phần hoặc dư lượng hoá chất với độ an toàn độc học tương tự thành phần hoặc dư lượng thay thế ở một vật liệu thiết lập lâm sàng (giả sử độ tiếp xúc tương tự).
- g) Sự khác nhau duy nhất giữa một vật liệu đề xuất và một vật liệu được thiết lập lâm sàng là loại trừ hoặc mức độ giảm của một chất phụ gia/lây nhiễm/dư lượng trong vật liệu đề xuất so với vật liệu được thiết lập lâm sàng, miễn là loại và số lượng thành phần chất chiết không thay đổi.
- h) Sự khác nhau duy nhất giữa một vật liệu đề xuất và một vật liệu được thiết lập lâm sàng là sự sử dụng các điều kiện gia công đối với vật liệu đề xuất do giảm mức độ ngấm chiết so với vật liệu được thiết lập lâm sàng, miễn là lượng tương đối không thay đổi.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] ISO 5725–1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions
- [2] TCVN 6795–1:2001 (ISO 5832–1:1997) Vật cấy ghép trong phẫu thuật – Vật liệu kim loại – Phần 1: Thép không gỉ gia công áp lực
- [3] TCVN 7391–2:2005 (ISO 10993–2:1992) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật
- [4] ISO 10993–9:1999 Framework for identification and quantification of degradation products (Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 9: Cơ cấu nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ tiềm ẩn)
- [5] ISO 10993–13:1998 Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices (Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 13: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ từ dụng cụ y tế polyme)
- [6] TCVN 7391–14:2007 (ISO 10993–14:2001) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 14: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ từ gốm sứ
- [7] TCVN 7391–15:2007 (ISO 10993–15:2000) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 15: Nhận dạng và định lượng sản phẩm phân huỷ từ kim loại và hợp kim
- [8] EN 455–3:1999 Medical gloves for single use – Part 3: Requirements and testing for biological evaluation (Găng tay y tế dùng một lần – Phần 3: Yêu cầu và thử nghiệm đánh giá sinh học)
- [9] EN 12442–1:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices – Part 1: Analysis and management of risk
- [10] EN 12442–2:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [11] EN 12442–3:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents
- [12] International Union of Pure and Applied Chemistry – Macromolecular division – Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W.V. Metanovski, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, 1991
- [13] OECD Guidelines 120:1996, Solution/extraction behaviour of polymers in water
- [14] JP XIV General test/plastic containers, 2001
- [15] OECD Guidelines 118:1996 Determination of the number-averaged molecular weight and molecular weight distribution of polymers using gel permeation chromatography
- [16] USP 26, 2003, <661> Containers
- [17] Ph. Eur. Ed. 4, 2002, Section 2.2.28, and Chapters 3.1 and 3.2