

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

TCVN 7391-16:2020

ISO 10993-16:2017

Xuất bản lần 2

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –
PHẦN 16: THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU ĐỘC LỰC CHO
SẢN PHẨM PHÂN HUỶ VÀ CHẤT NGÂM CHIẾT**

Biological evaluation of medical devices –

Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

HÀ NỘI - 2020

Mục lục

	Trang
Lời nói đầu	4
Lời giới thiệu.....	6
1 Phạm vi áp dụng	7
2 Tài liệu viện dẫn	7
3 Thuật ngữ và định nghĩa	7
4 Nguyên tắc thiết kế nghiên cứu độc lực	10
5 Hướng dẫn phương pháp thử	11
5.1 Xem xét chung	11
5.2 Hướng dẫn về các loại thử nghiệm cụ thể	12
5.2.1 Quy định chung	12
5.2.2 Sự hấp thụ	13
5.2.3 Phân bố	13
5.2.4 Chuyển hóa và bài tiết	13
Phụ lục A (quy định) Bối cảnh khi xem xét nghiên cứu độc lực	15
Thư mục tài liệu tham khảo	17

Lời nói đầu

TCVN 7391-16:2020 thay thế cho TCVN 7391-16:2007.

TCVN 7391-16:2020 hoàn toàn tương đương với ISO 10993-16:2017.

TCVN 7391-16:2020 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 7391-1:2004 (ISO 10993-1:2003), *Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm*
- 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 7391-10:2002 (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 7391-12:2002 (ISO 10993-12:2007), *Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật liệu chuẩn*
- TCVN 7391-14:2001 (ISO 10993-14:2007), *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 7391-16:2020 (ISO 10993-16:2017), *Phần 16: Thiết kế nghiên cứu độc lực cho sản phẩm phân huỷ và ngâm chiết*
- TCVN 7391-17:2002 (ISO 10993-17:2007), *Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép của chất ngâm chiết*
- TCVN 7391-18:2005 (ISO 10993-18:2007), *Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu*

Bộ ISO 10993 còn các tiêu chuẩn sau:

- ISO 10993-9:2019, *Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*
- ISO 10993-13:2010, *Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*
- ISO/TS 10993-19:2020, *Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*
- 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 10993-33:2015, *Biological evaluation of medical devices – Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity – Supplement to ISO 10993-3*

Lời giới thiệu

Độc lực mô tả sự hấp thụ, phân phối, chuyển hóa và bài tiết, theo thời gian, các hợp chất lạ trong cơ thể. Điều cần thiết để đánh giá độ an toàn của một trang thiết bị y tế là xem xét tính ổn định của các vật liệu *in vivo* và việc xử lý các chất ngậm chiết và sản phẩm phân hủy dự kiến cũng như ngoài ý muốn. Các nghiên cứu về độc lực có thể có giá trị trong việc đánh giá độ an toàn của các vật liệu được sử dụng trong quá trình phát triển trang thiết bị y tế hoặc làm rõ cơ chế của các phản ứng có hại quan sát được. Các nghiên cứu về độc lực cũng có thể áp dụng cho các trang thiết bị y tế có chứa các thành phần hoạt tính, trong trường hợp đó, phải xem xét luật được. Sự cần thiết và mức độ của các nghiên cứu độc lực cần được xem xét cẩn thận dựa trên bản chất và thời gian tiếp xúc của thiết bị với cơ thể (xem A.2). Các tài liệu hiện có về độc chất và dữ liệu về độc lực có thể đủ cho việc xem xét này.

Mối nguy tiềm ẩn do trang thiết bị y tế gây ra có thể do tương tác của các thành phần hoặc chất chuyển hóa của chúng với hệ thống sinh học. Các trang thiết bị y tế có thể giải phóng các chất ngậm chiết (ví dụ: chất xúc tác còn sót lại, chất hỗ trợ xử lý, monome còn sót lại, chất độn, chất chống oxy hóa, chất làm dẻo, v.v...) và/hoặc các sản phẩm phân hủy di chuyển từ vật liệu và có khả năng gây ra các tác động bất lợi cho cơ thể.

Có rất nhiều tài liệu đã được xuất bản về việc sử dụng các phương pháp độc lực để nghiên cứu các chất hóa học trong cơ thể (xem Thư mục tài liệu tham khảo). Các phương pháp luận và kỹ thuật được sử dụng trong các nghiên cứu này là cơ sở của hướng dẫn trong tiêu chuẩn này. Phụ lục A cung cấp cơ sở lý luận cho việc sử dụng tiêu chuẩn này.

Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế –

Phần 16: Thiết kế nghiên cứu độc lực cho sản phẩm phân hủy và chất ngấm chiết

Biological evaluation of medical devices –

Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này cung cấp các nguyên tắc về thiết kế và thực hiện các nghiên cứu độc lực liên quan đến các trang thiết bị y tế. Phụ lục A mô tả các cân nhắc để đưa các nghiên cứu độc lực vào đánh giá sinh học của các trang thiết bị y tế.

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 quy trình quản lý rủi ro*

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Trong tiêu chuẩn này, áp dụng các thuật ngữ, định nghĩa nêu trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và các thuật ngữ, định nghĩa sau:

3.1

sự hấp thụ (absorption)

quá trình hấp thụ chất vào hoặc qua mô, máu và/hoặc hệ bạch huyết

3.2

sinh khả dụng (bioavailability)

tốc độ và mức độ hấp thụ (3.1) của chất được quy định vào cơ thể

3.3

phân hủy sinh học (biodegradation)

phân hủy do môi trường sinh học

CHÚ THÍCH: Phân hủy sinh học có thể được mô hình hóa bằng các thử nghiệm *in vitro*.

3.4

tái hấp thụ sinh học (bioresorption)

quá trình một vật liệu sinh học bị phân hủy trong môi trường sinh lý và sản phẩm thải ra và/hoặc hấp thụ

3.5

thải loại (clearance)

tốc độ loại bỏ một chất quy định khỏi cơ thể hoặc các bộ phận của cơ thể bằng cách chuyển hóa (3.14) và/hoặc bài tiết (3.9)

3.6

C_{max}

nồng độ tối đa của một chất được quy định trong huyết tương

CHÚ THÍCH: Khi nồng độ tối đa trong chất lỏng hoặc mô được đề cập, cần có một định danh thích hợp, ví dụ: $C_{max, gan}$ và được biểu thị bằng khối lượng trên một đơn vị thể tích hoặc đơn vị khối lượng.

3.7

sản phẩm phân hủy (degradation product)

sản phẩm của vật liệu có nguồn gốc từ sự phân hủy hóa học của vật liệu ban đầu

3.8

sự phân bố (distribution)

quá trình một chất được hấp thụ và/hoặc các chất chuyển hóa của nó tuần hoàn và phân chia trong cơ thể

3.9

bài tiết (excretion)

quá trình một chất được cơ thể hấp thụ và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được loại bỏ khỏi cơ thể

3.10

dịch chiết (extract)

dịch lỏng thu được từ quá trình chiết chất thử (3.15) hoặc kiểm soát

3.11**chu kỳ bán phân hủy (half-life)** $t_{1/2}$

thời gian để nồng độ của một chất được quy định giảm đến 50 % giá trị ban đầu của nó trong cùng dịch hoặc mô cơ thể

3.12**chất ngấm chiết (leachable)**

hóa chất có thể tách ra khỏi một thiết bị hoặc thành phần trong điều kiện bảo quản hoặc điều kiện sử dụng

CHÚ THÍCH: Một chất ngấm chiết (ví dụ: các phụ gia, dạng monome hoặc oligome của vật liệu polyme) trong điều kiện phòng thí nghiệm mô phỏng các điều kiện tiếp xúc thông thường.

3.13**thời gian cư trú trung bình (mean residence time)**

thời điểm thống kê liên quan đến chu kỳ bán phân hủy (3.11) để ước tính định lượng về sự tồn tại của một chất được quy định trong cơ thể

3.14**chuyển hóa (metabolism)**

quá trình mà một chất hấp thụ bị thay đổi cấu trúc trong cơ thể do các phản ứng do enzym và/hoặc không do enzym

CHÚ THÍCH: Các sản phẩm của phản ứng ban đầu sau đó có thể được biến đổi bởi các phản ứng do enzym hoặc không do enzym trước khi bài tiết (3.9).

3.15**chất thử (test substance)**

sản phẩm phân hủy (3.7) hoặc chất ngấm chiết (3.12) được sử dụng cho nghiên cứu độc lực

3.16 t_{max}

thời gian quan sát được c_{max} (3.6)

3.17**thể tích phân bố (volume of distribution)** V_d

thông số đối mô tả thể tích biểu kiến chứa lượng chất thử (3.15) trong cơ thể nếu chất thử được phân bố đồng đều với một mô hình ngăn đơn

4 Nguyên tắc thiết kế nghiên cứu độc lực

4.1 Các nghiên cứu về độc tính nên được thiết kế trên cơ sở từng trường hợp cụ thể, xem Phụ lục A.

4.2 Thủ tục nghiên cứu phải được viết trước khi bắt đầu nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu, bao gồm các phương pháp, phải được xác định trong thủ tục này. Chi tiết về các khu vực xác định được nêu trong 4.3 đến 4.7 và tại Điều 5.

4.3 Cần xem xét kết quả của các nghiên cứu chiết (xem TCVN 7391-12 (ISO 10993-12) và TCVN 7391-18 (ISO 10993-18)) để xác định các phương pháp được sử dụng cho nghiên cứu độc lực. Thông tin về các tính chất hóa học và hóa lý, hình thái bề mặt của các tính chất vật liệu và sinh hóa của bất kỳ chất ngấm chiết nào cũng cần được xem xét.

CHÚ THÍCH: Mức độ và tốc độ giải phóng của các chất ngấm chiết phụ thuộc vào nồng độ tại bề mặt, sự di trú đến bề mặt trong vật liệu, độ hòa tan và tốc độ dòng trong môi trường sinh lý.

4.4 Nên thực hiện các nghiên cứu độc lực với một sản phẩm chất ngấm chiết hoặc phân hủy đặc trưng có khả năng gây độc. Tuy nhiên, hiệu suất của các nghiên cứu độc lực trên hỗn hợp có thể trong các điều kiện nhất định. Một dịch chiết (xem TCVN 7391-12 (ISO 10993-12)), hoặc dạng nghiền hoặc dạng bột của vật liệu hoặc thiết bị, có thể được sử dụng trong các trường hợp đặc biệt và phải được chứng minh trong thiết kế nghiên cứu.

4.5 Phương pháp phân tích phải có thể phát hiện và mô tả các sản phẩm phân hủy, chất ngấm chiết và chất chuyển hóa trong dịch lỏng và mô sinh học.

Đối với phương pháp phân tích, các phần khác của bộ TCVN 7391 (ISO 10993) phải được sử dụng khi có liên quan. Các phương pháp phải được mô tả đầy đủ trong báo cáo nghiên cứu (xem 5.1.10). Phương pháp phân tích định lượng phải cụ thể, nhạy và có thể tái lập (xem TCVN 7391-18 (ISO 10993-18)). Giới hạn phát hiện/định lượng phải được xác định và chứng minh.

Đánh giá xác nhận/kiểm định chất lượng của phương pháp phải được thực hiện.

4.6 Thiết kế nghiên cứu phải công bố dịch lỏng sinh lý, mô hoặc chất bài tiết, trong đó phải xác định được mức độ chất phân tích. Thu hồi phân tích từ ma trận phải được ghi lại.

CHÚ THÍCH: Máu là thuận tiện để lấy mẫu và do đó thường là dịch lỏng được lựa chọn cho các thông số động lực học và nghiên cứu hấp thụ. Cần quy định xem phân tích là trên toàn bộ máu, huyết thanh hoặc huyết tương và để cung cấp đánh giá xác nhận của sự lựa chọn này. Liên kết với protein tuần hoàn hoặc hồng cầu có thể được xác định *in vitro*.

4.7 Cần có đủ các điểm dữ liệu với các khoảng thời gian thích hợp để cho phép xác định các thông số động lực học. Về lý thuyết, điều này cần bao gồm một số chu kỳ bán phân hủy đầu cuối; trong thực tế, có thể cần phải có sự thỏa hiệp về các ràng buộc của phương pháp phân tích.

5 Hướng dẫn phương pháp thử

5.1 Xem xét chung

5.1.1 Nghiên cứu nên được thực hiện trên một giới tính và loài thích hợp; xem xét sử dụng cùng một loài được sử dụng cho các nghiên cứu độc lực toàn thân. Các điều kiện phức lợi động vật nên được khuyến nghị trong các hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật (xem TCVN 7391-2 (ISO 10993-2)).

5.1.2 Có thể sử dụng một chất thử không có phóng xạ miễn là các quy trình khảo nghiệm được đánh giá xác nhận hợp lệ đối với chất thử trong các mẫu liên quan đang tồn tại và sự chuyển hóa của chất thử được đặc trưng rõ ràng.

5.1.3 Nếu cần, chất thử nên được phóng xạ ở vị trí ổn định về mặt chuyển hóa, tốt nhất là với ^{14}C hoặc ^3H và có độ tinh khiết hóa học phóng xạ thích hợp (> 97 %). Khi sử dụng ^3H , nên xem xét khả năng trao đổi triti. Hoạt tính cụ thể và độ tinh khiết hóa học phóng xạ của chất thử phải được biết và báo cáo.

5.1.4 Chất thử nên được truyền theo một đường thích hợp. Đường truyền này nên liên quan với việc sử dụng trang thiết bị y tế. Chất thử nên được chuẩn bị trong một tá được lỏng phù hợp có tính đến các tính chất hóa lý của chất thử (sản phẩm chất ngậm chiết hoặc phân hủy) bằng cách sử dụng đường truyền và liều lượng thích hợp. Độ ổn định của chất thử trong tá được lỏng phải được biết và báo cáo.

CHÚ THÍCH: Thiết kế nghiên cứu có thể cần có các đường truyền khác để so sánh tỷ lệ phần trăm sự hấp thụ.

5.1.5 Trong các nghiên cứu cân bằng liều, động vật chỉ nên được nhốt trong buồng chuyển hóa.

5.1.6 Nước tiểu và phân nên được thu gom trong các bình ở nhiệt độ thấp (hoặc trong các bình chứa chất bảo quản không ảnh hưởng đến phân tích) để ngăn chặn vi khuẩn sau loại bỏ hoặc tự biến đổi. Máu để phân tích toàn phần hoặc phân tích huyết tương nên được lấy khi có dung dịch chống đông máu phù hợp.

5.1.7 Bất cứ khi nào có thể, nên lấy các đối chứng trước khi cho liều. Trong một số nghiên cứu, việc thu gom đối chứng (ví dụ: mô) không thể từ các động vật thử và các đối chứng này nên được lấy từ một nhóm đối chứng.

TCVN 7391-16:2020

5.1.8 Số lần thu gom nên phù hợp với loại nghiên cứu đang được thực hiện và có thể được thực hiện khi cần thiết trong các khoảng thời gian vài phút, giờ, ngày, tuần hoặc thậm chí vài tháng. Đối với các nghiên cứu liên quan đến bài tiết, đây thường là khoảng thời gian 24 h trong ít nhất 96 h. Khi cần lấy mẫu máu, máu được lấy theo một lịch trình quy định từ vài phút đến vài giờ trong khoảng thời gian lên tới 72 h.

5.1.9 Các nghiên cứu độc lực nên được thực hiện phù hợp với tiêu chuẩn thực hành tốt trong phòng thí nghiệm.

5.1.10 Báo cáo nghiên cứu phải bao gồm các thông tin sau, nếu có liên quan:

- a) chủng và nguồn động vật, tuổi, giới tính (nếu con cái biểu thị trạng thái sinh sản), điều kiện môi trường, chế độ ăn uống;
- b) chất thử và mẫu, độ tinh khiết, độ ổn định, công thức, lượng dùng;
- c) điều kiện thử nghiệm, bao gồm cả đường truyền;
- d) phương pháp khảo nghiệm, chiết, thăm dò, đánh giá xác nhận;
- e) thu hồi toàn bộ vật liệu;
- f) lập bảng kết quả riêng biệt tại mỗi thời điểm;
- g) công bố sự phù hợp tiêu chuẩn chất lượng hoặc thực hành tốt trong phòng thí nghiệm;
- h) trình bày và thảo luận về kết quả;
- i) giải thích kết quả.

5.2 Hướng dẫn về các loại thử nghiệm cụ thể

5.2.1 Quy định chung

5.2.1.1 Nghiên cứu nên được thiết kế để cung cấp thông tin cần thiết để đánh giá rủi ro và do đó thường không cần thiết phải kiểm tra tất cả các khía cạnh.

5.2.1.2 Các nghiên cứu hấp thụ, phân bố, chuyển hóa và bài tiết là một loạt các nghiên cứu có khả năng được thực hiện riêng biệt, kiểm tra một trong những khía cạnh này, hoặc gọi chung là xem xét một số khía cạnh trong một nghiên cứu.

5.2.1.3 Tùy thuộc vào thiết kế của nghiên cứu, một số thông số động lực học có thể được xác định bao gồm tốc độ hấp thụ, diện tích nồng độ huyết tương dưới đường cong thời gian, diện tích nồng độ huyết tương thời điểm đầu dưới đường cong thời gian, thể tích phân bố, C_{max} , t_{max} , chu kỳ bán phân hủy, thời gian cư trú trung bình, tỷ lệ loại bỏ và thải loại.

5.2.1.4 Các thông số động lực học chỉ có thể được xác định cho một loài phân tử cụ thể và do đó khảo nghiệm cần phải cụ thể và nhạy với loài phân tử này. Các thông số động lực học thực sự của một hợp chất có liên quan chỉ có thể được xác định sau khi truyền tĩnh mạch. Do đó, có thể cần phải bao gồm một nghiên cứu tiêm truyền tĩnh mạch hạn chế trong thiết kế các nghiên cứu thông số động lực học. Điều này cho phép phần nhỏ của liều hấp thụ được tính toán và đóng vai trò hiệu chỉnh trong việc ước tính các thông số trong các nghiên cứu khác.

Trong một số trường hợp, truyền nội động mạch nên được xem xét vì một số hợp chất được biết là được làm sạch thông qua hệ thống phổi.

5.2.1.5 Mô hình động lực học thích hợp nên được sử dụng để xác định các thông số động lực học. Một số chương trình máy tính tồn tại để ước tính các thông số động lực học. Phần mềm nên được đánh giá xác nhận trước khi sử dụng và đánh giá xác nhận này phải được ghi lại. Các giá trị được đưa vào chương trình và các lựa chọn trong mô hình hóa phải được ghi lại.

5.2.2 Sự hấp thụ

Sự hấp thụ phụ thuộc vào đường truyền, dạng hóa lý của chất thử và tá dược lỏng. Sự hấp thụ có thể ước tính được từ máu, huyết thanh, chất bài tiết và nồng độ mô. Nghiên cứu sinh khả dụng có thể được xem xét. Việc lựa chọn loại nghiên cứu thích hợp phụ thuộc vào các thông tin cần thiết khác, tình sẵn có của vật liệu phóng xạ và phương pháp khảo nghiệm. Hằng số tốc độ hấp thụ có thể được ước tính một cách đáng tin cậy chỉ khi lấy đủ mẫu trong giai đoạn hấp thụ.

CHÚ THÍCH: Phương pháp *in vitro* tồn tại có thể cung cấp thông tin quan trọng về sự hấp thụ hóa chất qua đường tiêu hóa và qua da.

5.2.3 Phân bố

5.2.3.1 Các nghiên cứu phân bố thường yêu cầu các hợp chất phóng xạ. Các nghiên cứu có thể là:

- định lượng, xác định mức độ trong các mô bị mổ xé,
- định tính, sử dụng chụp X-quang tự động toàn thân (WBA) hoặc
- bán định lượng, sử dụng liều tham chiếu WBA được phân loại.

5.2.3.2 Nói chung, thời gian lấy mẫu trong các nghiên cứu phân bố có thể dựa trên dữ liệu động lực học và sẽ phụ thuộc vào việc loại bỏ mẫu thử. Có thể sử dụng nhiều lần lấy mẫu. Lấy mẫu thường là thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu của sự hấp thụ và loại bỏ; tuy nhiên, các mẫu cần phải được lấy càng nhiều trong giai đoạn loại bỏ càng tốt. Yếu tố quyết định chính thường là độ nhạy của khảo nghiệm.

5.2.4 Chuyển hóa và bài tiết

5.2.4.1 Buồng chuyển hóa nên cho phép thu gom nước tiểu và phân riêng biệt trong suốt quá trình nghiên cứu. Việc sử dụng các buồng chuyển hóa được thiết kế để thu gom CO₂ và các chất

chuyển hóa dễ bay hơi nên được xem xét nếu có liên quan đến bài tiết. Đối với các nghiên cứu kéo dài đến 14 ngày, nước tiểu và phân nên được thu gom riêng biệt trong khoảng thời gian 24 h cho đến khi kết thúc thực nghiệm. Trong một số thiết kế nghiên cứu, động vật có thể bị chết tại thời điểm trung gian. Các mẫu có thể được thu gom trước 24 h khi có thể chết thử hoặc chất chuyển hóa của nó phải được bài tiết nhanh chóng. Đối với các nghiên cứu lâu hơn, lấy mẫu trong khoảng thời gian ban đầu nên xảy ra như đối với các nghiên cứu ngắn hạn. Sau đó, các mẫu phải được lấy trong khoảng thời gian 24 h liên tục trên mỗi giai đoạn đánh giá.

CHÚ THÍCH: Việc sử dụng buồng chuyển hóa trong thời gian dài có thể gây bất lợi cho phúc lợi động vật. Do đó, tại thời điểm dài hơn, có thể thu gom các mẫu không liên tục đại diện và những kết quả này được ngoại suy để lấy mẫu liên tục.

5.2.4.2 Xác súc vật và/hoặc các cơ quan đích của từng động vật nên được giữ lại để phân tích và lấy máu để phân tích nồng độ trong huyết tương và nồng độ trong toàn bộ máu. Sau khi thu gom các mẫu từ các buồng chuyển hóa tại thời điểm động vật bị chết, các chuồng và bẫy của chúng phải được rửa bằng dung môi thích hợp. Dịch rửa có thể được gom lại và một phần đại diện được giữ lại để phân tích.

5.2.4.3 Độ thu hồi hoặc thu hồi được tính toán của chất thử lý tưởng là (100 ± 10) % khi sử dụng hợp chất phóng xạ. Phạm vi thu hồi được quy định có thể không đạt được trong mọi trường hợp và lý do cho bất kỳ sai lệch nào cần được nêu và thảo luận trong báo cáo. Lượng chất thử trong mỗi phần phải được phân tích bằng các quy trình được đánh giá xác nhận phù hợp đối với hợp chất phóng xạ hoặc không phóng xạ trong môi trường thích hợp. Khi sử dụng hợp chất phóng xạ, cả hợp chất gốc và chất chuyển hóa đều được đánh giá trừ khi sử dụng khảo nghiệm cụ thể.

5.2.4.4 Mức độ hoạt tính phóng xạ trong môi trường sinh học cần được xác định, ví dụ, bằng phương pháp đếm dịch lỏng lấp lánh; tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng điều này thể hiện nồng độ hỗn hợp của các hợp chất và các chất chuyển hóa, và không có thông số động lực học nào có thể được lấy từ nó. Khi việc phân lập các chất chuyển hóa được coi là cần thiết, điều này có thể liên quan đến một số quy trình chiết và sắc ký (ví dụ sắc ký lỏng cao áp, sắc ký màng mỏng, sắc ký khí-lỏng) và vật liệu thu được phải được đặc trưng bằng phương pháp hóa học và nhiều loại kỹ thuật hóa học vật lý (ví dụ: quang phổ khối, quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân).

5.2.4.5 Việc sử dụng các mô, tế bào, các chất đồng chất và các enzym tách ly để nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* đã được chứng minh rõ ràng. Những phương pháp này xác định sự chuyển hóa tiềm năng có thể không xảy ra *in vivo* trừ khi hợp chất có sẵn tại vị trí thích hợp. Mức độ và tốc độ chuyển hóa *in vitro* so với *in vivo* thường sẽ khác nhau.

Phụ lục A

(quy định)

Bối cảnh khi xem xét nghiên cứu độc lực

A.1 Các mối nguy tiềm ẩn tồn tại trong việc sử dụng hầu hết các trang thiết bị y tế. Đặc tính hóa học xác định các mối nguy hóa học (đối với các rủi ro tiềm ẩn, xem TCVN 7391-18 (ISO 10993-18) và TCVN 8023 (ISO 14971)) và nên ưu tiên các cân nhắc về độc lực. Tuy nhiên, không cần thiết và cũng không thực tế khi tiến hành các nghiên cứu độc lực đối với tất cả các sản phẩm phân hủy và phân hủy có chủ đích và không lường trước, cũng như cho tất cả các trang thiết bị y tế.

A.2 Sự cần thiết phải nghiên cứu độc lực như là một phần của đánh giá sinh học của trang thiết bị y tế phải được xem xét có tính đến sản phẩm cuối cùng và các hóa chất cấu thành của nó, các sản phẩm ngâm chiết, phân hủy dự định và ngoài ý muốn kết hợp với mục đích sử dụng của thiết bị, ví dụ tính chất và thời gian tiếp xúc. Tương tác độc tính có thể có giữa các hoạt chất và chất lỏng và/hoặc các sản phẩm phân hủy cũng cần được xem xét.

A.3 Các phương pháp *in vitro*, được đánh giá xác nhận hợp lệ, hợp lý và thực tế có sẵn, đáng tin cậy và có thể tái sản xuất, phải được xem xét để sử dụng ưu tiên cho các thử nghiệm *in vivo* (xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1)). Khi thích hợp, các thí nghiệm *in vitro* (ví dụ như mô, các chất đồng chất hoặc tế bào) nên được tiến hành để điều tra có thể xảy ra thay vì các sản phẩm phân hủy có thể. TCVN 7391-2 (ISO 10993-2) áp dụng cho mọi thử nghiệm *in vivo* đang được xem xét.

A.4 Các nghiên cứu về độc lực phải được xem xét nếu đáp ứng các điều kiện sau:

- a) trang thiết bị được thiết kế để trải qua quá trình tái hấp thụ sinh học;
- b) trang thiết bị là vật cấy ghép tiếp xúc vĩnh viễn và sự ăn mòn đáng kể (của vật liệu kim loại) hoặc phân hủy sinh học được biết hoặc có khả năng, và/hoặc di trú các chất ngâm chiết từ trang thiết bị xảy ra;
- c) số lượng đáng kể các sản phẩm phân hủy có khả năng độc hại và các chất ngâm chiết có khả năng hoặc được biết là được giải phóng từ một trang thiết bị y tế vào cơ thể trong quá trình sử dụng lâm sàng;
- d) số lượng đáng kể các nguyên tố/thành phần hoạt động có khả năng hoặc được biết là được giải phóng ra từ một trang thiết bị y tế;
- e) số lượng đáng kể các vật thể nano có khả năng hoặc được biết là được giải phóng từ một trang thiết bị y tế vào cơ thể trong quá trình sử dụng lâm sàng.

TCVN 7391-16:2020

CHÚ THÍCH 1: Nghĩa của thuật ngữ "Số lượng đáng kể" phụ thuộc vào các tính chất của hóa chất/vật thể nano được đề cập.

CHÚ THÍCH 2: Xem ISO/TR 10993-22 để biết thông tin về các nghiên cứu độc lực trên vật thể nano.

A.5 Không cần xem xét các nghiên cứu độc lực nếu:

- a) đủ dữ liệu độc lực hoặc dữ liệu độc lực liên quan đến các sản phẩm phân hủy và chất ngấm chiết đã tồn tại;
- b) đủ dữ liệu độc lực hoặc dữ liệu độc lực liên quan đến các thành phần hoạt động đã tồn tại;
- c) tỷ lệ đạt được hoặc dự kiến giải phóng ra các sản phẩm phân hủy và chất ngấm chiết từ một trang thiết bị cụ thể đã được đánh giá (xem TCVN 7391-17 (ISO 10993-17)) để chứng minh mức độ phơi nhiễm lâm sàng an toàn;
- d) phơi nhiễm lâm sàng các sản phẩm phân hủy và chất ngấm chiết từ rác được ghi nhận là an toàn với tham chiếu đến kinh nghiệm lịch sử.

A.6 Một nghiên cứu độc lực thường không khả thi trong trường hợp nguyên liệu phức tạp và chứa các sản phẩm là nội sinh hoặc chúng tương tự như các sản phẩm nội sinh đến mức không thể phân biệt được về mặt phân tích.

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN 7391-2 (ISO 10993-2), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật*
- [2] TCVN 7391-12 (ISO 10993-12), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 12: Chuẩn bị mẫu và tài liệu tham khảo*
- [3] TCVN 7391-17 (ISO 10993-17), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép đối với các chất có thể lọc được*
- [4] TCVN 7391-18 (ISO 10993-18), *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 18: Đặc tính hóa học của vật liệu*
- [5] ISO/TR 10993-22, *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 22: Hướng dẫn về vật liệu nano*
- [6] TCVN 8023 (ISO 14971), *Trang thiết bị y tế – Áp dụng quản lý rủi ro đối với trang thiết bị y tế*
- [7] Vogel H.G. eds. *Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays.* Springer Verlag, Berlin, 2006
- [8] EURL ECKVAM. *Toxicokinetics.* <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance/toxicokinetics/toxicokinetics> (2015-09-14)
- [9] FDA guideline for industry. *Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies.* Fed. Regist. 1995, 60 pp. 11274–11275
- [10] Harmonised Tripartite Guideline — *Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies*, ICH S3A, 1994
- [11] Harmonised Tripartite Guideline — *Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies*, ICH S3B, 1994
- [12] ICH S3A *Toxicokinetic guidance reference — Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicity Studies (CPMP/ICH/384/95.)*
- [13] International Programme On Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 57: Principles of toxicokinetic studies.* World Health Organization, Geneva, 1986
- [14] OECD Guideline for Testing of Chemicals, 417: *Toxicokinetics*, Adopted: 22 July 2010
- [15] Afzelius L. *State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions: Comparative analysis, mechanistic insights and future applications.* Drug Metab. Rev. 2007, 39 pp. 61–86
- [16] Baillie T.A. *Contemporary Issues in Toxicology: Drug Metabolites in Safety Testing*, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2002, 182 pp. 188–196

- [17] Winter M.E. ed. Basic clinical pharmacokinetics. Lippincott, Williams & Wilkins, Fifth Edition, 2009
- [18] Beatty D.A., & Piegorsch W.W. Optimal statistical design for toxicokinetic studies. *Stat. Methods Med. Res.* 1997, 6 pp. 359–376
- [19] Bokkers B.G., & Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. *Crit. Rev. Toxicol.* 2007, 37 pp. 355–373
- [20] Boobis A.R. Interlaboratory comparison of the assessment of P450 activities in human hepatic microsomal samples. *Xenobiotica.* 1998, 28 pp. 493–506 1) Under preparation. Stage at the time of publication: ISO/PRF TR 10993-22:2017.
- [21] Bouvier d'Yvoire M., Prieto P., Blaauboer B.J., Bois F.Y., Boobis A., Brochot C. Physiologically-based Kinetic Modelling (PBK Modelling): meeting the 3Rs agenda. The report and recommendations of ECVAM Workshop 63. *Altern. Lab. Anim.* 2007, 35 pp. 661–671
- [22] Coecke S., Blaauboer B.J., Elaut G., Freeman S., Freidig A., Gensmantel N. Toxicokinetics and metabolism. *Altern. Lab. Anim.* 2005, 33 pp. 147–175
- [23] Coecke S., Peikonen O., Leite S.B., Bernauer U., Bessems J.G., Bois F.Y. Toxicokinetics as key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicol. In Vitro.* 2012, 27 pp. 1570–1577
- [24] Clark D.E. (Theme ed), Computational methods for the prediction of ADME and toxicity. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 4 pp. 253–451
- [25] Cosson V.F., Fuseau E., Efthymiopoulos C., Bye A. Mixed Effect Modeling of Sumatriptan Pharmacokinetics During Drug Development. I, Interspecies Allometric Scaling. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 1997, 25 pp. 149–167
- [26] Cross D.M., & Bayliss M.K. A commentary on the use of hepatocytes in drug metabolism studies during drug discovery and drug development. *Drug Metab. Rev.* 2000, 32 pp. 219–240
- [27] Dixit R. Toxicokinetics: Fundamentals and applications in drug development and safety assessment. In: *Biological Concepts and Techniques in Toxicology.* Marcel Dekker, 2006, pp. 117–60
- [28] Dorne J.L., Walton K., Renwick A.G. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food Chem. Toxicol.* 2005, 43 pp. 203–216

- [29] Dorne J.L., Walton K., Slob W., Renwick A.G. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism, is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food Chem. Toxicol.* 2002, **40** pp. 1633–1656
- [30] Dorne J.L. Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment. *J. Appl. Toxicol.* 2007, **27** pp. 411–420
- [31] Dorne J.L. Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004, **18** pp. 609–620
- [32] Forkert P.-G. Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug Metab. Rev.* 2001, **33** pp. 49–80
- [33] Frantz S.W. et al., Pharmacokinetics of ethylene glycol II. Tissue distribution, dose dependent elimination, and identification of urinary metabolites following single intravenous, peroral or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1® mice, *Xenobiotica*, 26, pp. 1195-1220, 1996
- [34] Fuhr U. Induction of Drug Metabolising Enzymes: Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, **38** pp. 493–504
- [35] Guengerich F.P., & Rendic S. eds. Human cytochrome P450 enzymes, a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors – 1st update. Special issue on Human cytochromes P450 (Human CYPs), *Drug Metab. Revs.*, 34, pp. 1-450, 2002
- [36] Gundert-Remy U., & Sonich-Mullin C. IPCS Uncertainty and Variability Planning Workgroup and Drafting Group. (International Program on Chemical Safety). The use of toxicokinetic and toxicodynamic data in risk assessment: an international perspective. *Sci. Total Environ.* 2002, **288** pp. 3–11
- [37] Kwon Y. ed. Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists. Springer Verlag, 2001
- [38] Hansch C., Mekapati S.B., Kurup A., Verma R.P. QSAR of Cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 2004, **36** pp. 105–156
- [39] Hedaya M.A. Basic pharmacokinetics. CRC Press pharmacy education series. CRC Press, Boca Raton, FL, 2007
- [40] Heinonen M., Oila O., Nordström K. Current issues in the regulation of human tissue engineering products in the European Union. *Tissue Eng.* 2005, **11** pp. 1905–1911
- [41] Hengstler J.G. et al., Cryopreserved primary hepatocytes as a constantly available in vitro model for the evaluation of human and animal drug metabolism and enzyme induction. *Drug Metab. Revs.*, 32, pp. 81-118, 2000

- [42] Houston J.B., & Galetin A. Progress towards prediction of human pharmacokinetic parameters from in vitro technologies. *Drug Metab. Rev.* 2003, **35** pp. 393–415
- [43] Tozer T.N., & Rowland M. eds. *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006
- [44] Keegan G.M., Learmonth I.D., Case C.P. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. A review of current knowledge and future strategies. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2007, **89-B** pp. 567–573
- [45] Kirman C.R., Sweeney L.M., Corley R., Gargas M.L. Using physiologically-based pharmacokinetic modeling to address nonlinear kinetics and changes in rodent physiology and metabolism due to aging and adaptation in deriving reference values for propylene glycol methyl ether and propylene glycol methyl ether acetate. *Risk Anal.* 2005, **25** pp. 271–284
- [46] Krishnan K., & Johanson G. Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models in cancer risk assessment, *J. Environ. Sci. Health, Part C. Environ. Carcinogen. Ecotox. Rev.* 2005, **23** pp. 31–53
- [47] Lewis D.F.V., & Dickins M. Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P450 associated with drug metabolism. *Drug Metab. Rev.* 2003, **35** pp. 1–18
- [48] Linhart I. Stereochemistry of styrene biotransformation. *Drug Metab. Rev.* 2001, **33** pp. 353–368
- [49] Lipscomb J.C., & Ohanian E.V. eds. *Toxicokinetics and risk assessment*. Informa, 2006
- [50] Mahmood I., Green M.D., Fisher J.E. Selection of the first-time dose in humans: comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. *J. Clin. Pharmacol.* 2003, **43** pp. 692–697
- [51] McLanahan E.D., El-Masri H.A., Sweeney L.M., Kopylev L.Y., Clewell H.J., John F. Wambaugh, J.F. and Schlosser P.M., Physiologically Based Pharmacokinetic Model Use in Risk Assessment—Why Being Published Is Not Enough. *Toxicol. Sci.* 2012, **126** pp. 5–15
- [52] Meek B., Renwick A., Sonich-Mullin C. International Programme on Chemical Safety: Practical application of kinetic data in risk assessment — an IPCS initiative. *Toxicol. Lett.* 2003, **38** pp. 151–160
- [53] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab. Rev.* 2003, **35** pp. 99–107
- [54] Nestorov I. Whole Body Pharmacokinetic Models: Review Article. *Clin. Pharmacokinet.* 2003, **42** pp. 883–908

- [55] Poulin P., & Theil F.-P. Prediction of pharmacokinetics prior to In Vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *J. Pharm. Sci.* 2002, **91** pp. 1358–1370
- [56] Roffey S.J., Obach R.S., Gedge J.I., Smith D.A. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabelled drugs. *Drug Metab. Rev.* 2007, **39** pp. 17–44
- [57] Rosso F., Marino G., Giordano A., Barbarisi M., Parmeggiani D., Barbarisi A. Smart materials as scaffolds for tissue engineering. *J. Cell. Physiol.* 2005, **203** pp. 465–470
- [58] Scarfe G.B. et al., 19F-NMR and directly coupled HPLC-NMR-MS investigations into the metabolism of 2-bromo-4-trifluoromethylaniline in rat: a urinary excretion balance study without the use of radiolabelling, *Xenobiotica*, 28, pp. 373-388, 1998
- [59] Schroeder K., Bremm K.D., Alépée N. Bessems J.G.M., Blaauboer B. Report from the EPAA workshop: In vitro ADME in safety testing used by EPAA industry sectors. *Toxicol. In Vitro.* 2011, **25** pp. 589–604
- [60] Sheiner L.B., & Steimer J.-L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in drug development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000, **40** pp. 67–95
- [61] Shepard T., Scott G., Cole S., Nordmark A., Bouzom F. Physiologically Based Models in Regulatory Submissions: Output From the ABPI/MHRA Forum on Physiologically Based Modeling and Simulation. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2015, **4** pp. 221–225
- [62] Skordi E., Wilson I.D., Lindon J.C., Nickolson J.K. Characterization and quantification of metabolites of racemic ketoprofen excreted in urine following oral administration to man by 1H-NMR spectroscopy, directly coupled HPLC-MS and HPLC-NMR, and circular dichroism. *Xenobiotica.* 2004, **34** pp. 1075–1089
- [63] Slatter J.G. et al., Pharmacokinetics, toxicokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog, *Xenobiotica*, 32, pp. 907-924, 2002
- [64] Smith D.A., Walker D.K., van de Waterbeemd H. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. *Methods and principles in medicinal chemistry*, 31. Wiley-VCH, Weinheim, 2006
- [65] Sun H.F., Mei L., Cunxian S., Cui X., Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based-implant. *Biomaterials.* 2006, **27** pp. 1735–1740
- [66] Tonnelier A., Coecke S., Zaldivar J.M. Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arch. Toxicol.* 2012, **86** pp. 393–403
- [67] Tozer T.N., & Rowland M. *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics — The Quantitative Basis of Drug Therapy.* Lippincott, Williams & Wilkins, 2006
- [68] Venkatakrisnan K., Von Molte L.L., Greenblatt D.J. Human drug metabolism and

TCVN 7391-16:2020

- cytochromes P450: Application and relevance of in vitro models. *J. Clin. Pharmacol.* 2001, **41** pp. 1149–1179
- [69] Wagner C., Zhao P., Pan Y., Hsu V., Grillo J., Huang S.M. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2015, **4** pp. 226–230
- [70] Walker D.K. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, **58** pp. 601–608
- [71] Yacobi A., Skelly J.P., Batra V.K. *Toxicokinetics and new drug development.* Pergamon Press, 1989
- [72] Yan Z., & Caldwell G.W. Metabolism profiling, and cytochrome P450 inhibition & induction in drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001, **1** pp. 403–425
- [73] Yannas I.V. *Synthesis of Tissues and Organs.* ChemBioChem. 2004, **5** pp. 26–39
-