

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

**TCVN 7391-1 : 2004
ISO 10993-1 : 2003**

Xuất bản lần 1

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –
PHẦN 1: ĐÁNH GIÁ VÀ THỬ NGHIỆM**

*Biological evaluation of medical devices –
Part 1: Evaluation and testing*

HÀ NỘI - 2008

Lời nói đầu

TCVN 7391-1 : 2004 hoàn toàn tương đương với ISO 10993-1 : 2003.

TCVN 7391-1 : 2004 do Tiểu ban kỹ thuật tiêu chuẩn TCVN/TC 210/SC1 *Trang thiết bị y tế* biên soạn, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng xét duyệt, Bộ Khoa học và Công nghệ ban hành.

Tiêu chuẩn này được chuyển đổi năm 2008 từ Tiêu chuẩn Việt Nam cùng số hiệu thành Tiêu chuẩn Quốc gia theo quy định tại khoản 1 Điều 69 của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật và điểm a khoản 1 Điều 6 Nghị định số 127/2007/NĐ-CP ngày 1/8/2007 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật.

Giới thiệu

ISO 10993-1 do Ban kỹ thuật ISO/TC 194 “Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế” soạn thảo.

ISO 10993 Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế, gồm các phần dưới đây:

- Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm.
- Phần 2: Yêu cầu bảo vệ động vật.
- Phần 3: Phép thử độc tính gen, độc tính gây ung thư, độc tính sinh sản.
- Phần 4: Lựa chọn các xét nghiệm tương thích máu.
- Phần 5: Phép thử độc tính tế bào bằng phương pháp *in vitro*.
- Phần 6: Phép thử tác động cục bộ sau khi cấy dưới da.
- Phần 7: Dư lượng tiệt trùng bằng etylen oxit.
- Phần 8: Lựa chọn và xác định tính chất của vật phẩm liên quan đến phép thử sinh học.
- Phần 9: Cơ cấu để nhận dạng và xác định số lượng sản phẩm phân huỷ tiềm tàng.
- Phần 10: Phép thử sự kích thích và tính nhạy cảm kiểu vi sai.
- Phần 11: Phép thử độc tính ngấm vào cơ thể.
- Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật phẩm liên quan.
- Phần 13: Nhận dạng và xác định số lượng sản phẩm phân huỷ từ trang thiết bị y tế polyme.
- Phần 14: Nhận dạng và xác định số lượng sản phẩm phân huỷ từ gốm sứ.
- Phần 15: Nhận dạng và xác định số lượng sản phẩm phân huỷ từ kim loại và hợp kim.
- Phần 16: Phác thảo độc tính động học cho sản phẩm phân huỷ và có thể lọc lấy nước.
- Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép đối với chất có thể lọc lấy nước.
- Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật phẩm.

Các phần tiếp theo sẽ đề cập đến các khía cạnh có liên quan khác của thử nghiệm sinh học.

Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm

*Biological evaluation of medical devices –
Part 1: Evaluation and testing*

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này qui định:

- a) nguyên tắc chung áp dụng cho việc đánh giá sinh học trang thiết bị y tế;
- b) phân loại trang thiết bị dựa trên bản chất và thời gian tiếp xúc với cơ thể;
- c) chọn lựa các thử nghiệm phù hợp.

Tiêu chuẩn này không bao gồm các thử nghiệm các nguyên liệu và trang thiết bị không tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể bệnh nhân và cũng không bao gồm các nguy hiểm sinh học nảy sinh từ hồng học cơ học bất kỳ.

CHÚ THÍCH: Các phần khác của TCVN 7391 (ISO 10993) bao gồm các phép thử riêng (xem thuyết minh ở A.2).

2 Thuật ngữ - định nghĩa

Tiêu chuẩn này áp dụng các thuật ngữ và định nghĩa sau đây:

2.1

Trang thiết bị y tế (medical device)

Bất kỳ một thiết bị, máy móc, trang thiết bị, nguyên liệu hoặc một đồ dùng khác, bao gồm cả phần mềm, được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp, do nhà sản xuất định sử dụng cho con người với mục đích:

- chẩn đoán, phòng ngừa, kiểm soát, chữa trị hoặc giảm nhẹ bệnh tật;
- chẩn đoán, kiểm soát, chữa trị, giảm nhẹ đối với người bị thương hoặc người tàn tật;

TCVN 7391-1 : 2004

- điều tra, thay thế hoặc sửa đổi giải phẫu hoặc một quá trình sinh lý;
- kiểm soát sự thụ thai;

và những loại trang thiết bị tuy không hoạt động đúng theo nguyên tắc trong hoặc trên cơ thể người bằng các phương tiện dược lý, miễn dịch học hoặc trao đổi chất, nhưng có thể trợ giúp hoạt động chức năng của cơ thể người.

CHÚ THÍCH:

- 1 Các trang thiết bị khác với thuốc và đánh giá sinh học của chúng yêu cầu phương pháp khác nhau.
- 2 Sử dụng thuật ngữ "trang thiết bị y tế" bao gồm cả trang thiết bị nha khoa.

2.2

Nguyên liệu (material)

Bất kỳ hợp chất cao phân tử tổng hợp hoặc tự nhiên, kim loại, hợp kim, gốm hoặc các chất khác, gồm cả mô chết, được sử dụng như một trang thiết bị y tế hoặc bất kỳ một bộ phận nào của nó.

2.3

Sản phẩm cuối (final product)

Trang thiết bị y tế "đã sẵn sàng sử dụng".

3 Nguyên tắc chung áp dụng cho đánh giá sinh học trang thiết bị y tế

3.1 Chọn lựa và đánh giá bất kỳ nguyên liệu hoặc trang thiết bị dùng cho con người cần một chương trình đánh giá có kết cấu.

Trong quá trình thiết kế, quyết định được công bố phải lập thành văn bản có cân nhắc giữa ưu điểm và nhược điểm của các phương án lựa chọn vật liệu và qui trình thử nghiệm khác nhau. Để bảo đảm rằng sản phẩm cuối cùng sẽ hoạt động như dự định và an toàn cho con người thì chương trình phải có phần đánh giá sinh học.

Đánh giá sinh học phải được lập kế hoạch, thực hiện và lập thành văn bản bởi những người có kinh nghiệm và hiểu biết có thể ra quyết định có tính chất thông tin dựa trên những ưu và nhược điểm của nguyên liệu và thủ tục thử nghiệm sẵn có.

3.2 Khi lựa chọn nguyên liệu để chế tạo trang thiết bị, trước hết phải xem xét sự phù hợp về các đặc trưng và tính chất của vật liệu, bao gồm tính chất hoá học, tính độc, tính chất vật lý, điện, hình thái học và cơ học.

3.3 Nên xem xét các phần sau đây liên quan đến đánh giá đồng bộ sinh học trang thiết bị y tế:

- a) nguyên liệu chế tạo;

- b) phụ gia sử dụng, các chất nhiễm và dư lượng của quá trình;
- c) chất có thể hoà tan;
- d) sản phẩm phân huỷ;
- e) thành phần khác và tương tác của chúng trong sản phẩm cuối cùng;
- f) đặc trưng và tính chất của sản phẩm cuối cùng.

CHÚ THÍCH: Nếu thích hợp nên phát hiện và xác định số lượng các thành phần hoá học có thể chiết tách được của sản phẩm cuối cùng trước khi đánh giá sinh học (xem ISO 10993-9).

3.4 Các phép thử sử dụng trong đánh giá sinh học, và diễn giải kết quả phép thử nên tính đến thành phần hoá học của nguyên liệu, bao gồm điều kiện tiếp xúc cũng như bản chất, mức độ, tần suất và thời gian tiếp xúc của trang thiết bị hoặc các bộ phận của nó với cơ thể. Theo nguyên tắc này, trang thiết bị có thể được phân loại để dễ dàng chọn lựa các phép thử phù hợp (xem điều 4). Tiêu chuẩn này liên quan đến các phép thử tiến hành trên nguyên liệu và/hoặc sản phẩm cuối.

Các nguy cơ sinh học tiềm tàng rất lớn và có thể bao gồm:

- a) các ảnh hưởng ngắn (ví dụ như độc tính cấp, làm tấy da, bề mặt mắt và niêm mạc, gây nhạy cảm, tan huyết và gây đông máu);
- b) tác động độc đặc hiệu hoặc kéo dài [ví dụ như tác động độc tính trường diễn hoặc tiền trường diễn, gây nhạy cảm, độc gen, gây ung thư (hình thành khối u) và những tác động đến sinh sản, bao gồm sinh quái thai].

3.5 Tất cả các nguy cơ sinh học tiềm tàng nên được xem xét cho từng nguyên liệu và sản phẩm cuối cùng nào, nhưng điều này không ám chỉ rằng thử nghiệm mọi nguy cơ tiềm tàng là cần thiết hoặc thực tế (xem điều 6).

3.6 Các thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* đều phải được thực hiện trong phòng thí nghiệm tốt và bởi những người có năng lực. Bất kỳ khi nào có thể thì việc sàng lọc *in vitro* nên được tiến hành trước khi bắt đầu thử nghiệm *in vivo*. Phải giữ lại các số liệu thử nghiệm đã hoàn thiện đến mức độ có thể phân tích độc lập (xem A.2, 3.6).

3.7 Nguyên liệu hoặc sản phẩm cuối cùng phải được xem xét để đánh giá lại về mặt sinh học nếu xảy ra các vấn đề sau:

- a) thay đổi về nguồn hoặc đặc trưng kỹ thuật của nguyên liệu dùng để chế tạo sản phẩm;
- b) các thay đổi về sự hình thành, quá trình, đóng gói ban đầu hoặc tiệt trùng sản phẩm;
- c) thay đổi trong sản phẩm cuối cùng khi lưu kho;
- d) thay đổi dự định sử dụng sản phẩm;

e) bằng chứng về sản phẩm có thể gây ảnh hưởng có hại khi sử dụng trên cơ thể người.

3.8 Đánh giá sinh học được tiến hành theo tiêu chuẩn này nên được xem xét kết hợp với bản chất và khả năng biến đổi của thành phần cấu thành nguyên liệu sử dụng để chế tạo trang thiết bị và thông tin khác, các thử nghiệm phi lâm sàng khác, nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa sản phẩm ra thị trường để đánh giá đồng bộ (xem A.2, 3.8).

4 Phân loại trang thiết bị y tế

4.1 Qui định chung

Theo nguyên tắc chung trong điều 3, trang thiết bị y tế có thể được phân loại để dễ dàng chọn lựa các phép thử phù hợp.

Thử nghiệm bất kỳ trang thiết bị nào không nằm trong cách phân loại được mô tả theo các nguyên tắc chung trong tiêu chuẩn này. Các trang thiết bị nhất định có thể nằm trong nhiều cách phân loại, trong trường hợp đó nên xem xét thử nghiệm nào phù hợp với mỗi cách phân loại.

Trang thiết bị y tế được phân loại theo bản chất và thời gian tiếp xúc với cơ thể như mô tả ở 4.2 và 4.3.

4.2 Phân loại theo bản chất tiếp xúc với cơ thể

4.2.1 Trang thiết bị không tiếp xúc

Trang thiết bị y tế không tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với cơ thể bệnh nhân không thuộc phạm vi áp dụng của tiêu chuẩn này.

4.2.2 Trang thiết bị tiếp xúc bề mặt

Bao gồm trang thiết bị y tế tiếp xúc với các bề mặt dưới đây:

- a) **da**: các trang thiết bị chỉ tiếp xúc với bề mặt da không bị tổn thương; ví dụ như điện cực, bộ phận giả bên ngoài, băng cố định, băng độn và các loại máy điều khiển;
- b) **màng nhày**: các trang thiết bị tiếp xúc với màng nhày còn nguyên vẹn; ví dụ như kính áp tròng, ống thông đường tiểu, trang thiết bị đặt âm đạo và các trang thiết bị đặt trong ruột (ống dạ dày, ống soi đại tràng sigma, ống soi ruột kết, ống soi dạ dày), ống đặt trong khí quản, ống soi phế quản, bộ phận giả nha khoa, trang thiết bị chỉnh răng và trang thiết bị đặt trong tử cung;
- c) **bề mặt bị thủng hoặc bị tổn thương**: các trang thiết bị tiếp xúc với bề mặt cơ thể bị thủng hoặc bị tổn thương; ví dụ như trang thiết bị băng bó hoặc chữa vết thương và các miếng băng hút cho mô loét, bỏng và kết hạt.

4.2.3 Trang thiết bị truyền ngoài

Bao gồm trang thiết bị y tế tiếp xúc với các vị trí sau:

- a) **đường máu, gián tiếp:** các trang thiết bị tiếp xúc với đường máu tại một điểm và đóng vai trò như ống dẫn vào hệ thống mạch; ví dụ như bộ truyền dịch, bộ kéo dài, bộ chuyển và bộ truyền máu;
- b) **mô/xương/men răng:** các trang thiết bị tiếp xúc với mô, hệ thống xương hoặc tuỷ/men răng; ví dụ như trang thiết bị để soi bụng, kính soi khớp, hệ thống ống dẫn lưu, bột hàn răng, vật liệu hàn răng và ghim kẹp da;
- c) **máu tuần hoàn:** các trang thiết bị tiếp xúc với máu tuần hoàn; ví dụ như ống thông tĩnh mạch, cực tim nhân tạo tạm thời, máy tạo ôxi, ống và phụ kiện tạo ôxi ngoại vi, máy thẩm tách, ống và phụ kiện thẩm tách, trang thiết bị hút máu và trang thiết bị hấp phụ miễn dịch.

4.2.4 Trang thiết bị cấy ghép

Bao gồm trang thiết bị y tế tiếp xúc với các vị trí sau:

- a) **mô/xương:**
 - 1) các trang thiết bị chủ yếu tiếp xúc với xương; ví dụ như ghim chỉnh hình, xương dẹt, khớp thay thế, xương giả, bột bó xương và trang thiết bị đặt trong xương;
 - 2) các trang thiết bị chủ yếu tiếp xúc với mô và các dịch mô; ví dụ như tim nhân tạo, trang thiết bị cung cấp thuốc, cảm biến và thiết bị mô phỏng cơ thần kinh, dây chằng thay thế, ghép vú, thanh quản nhân tạo, cấy ghép màng xương và ghim kẹp;
- b) **máu:** các trang thiết bị chủ yếu tiếp xúc với máu; ví dụ như cực tim nhân tạo, đường rò động mạch nhân tạo, van tim, miếng ghép mô, ống truyền thuốc bên trong và trang thiết bị trợ giúp tâm thất.

4.3 Phân loại theo thời gian tiếp xúc

Trang thiết bị y tế được phân loại theo thời gian tiếp xúc như sau:

- a) **tiếp xúc giới hạn (A):** các trang thiết bị sử dụng hoặc tiếp xúc một lần hoặc nhiều lần có thể lên tới 24 giờ;
- b) **tiếp xúc kéo dài (B):** các trang thiết bị sử dụng hoặc tiếp xúc kéo dài một lần hoặc nhiều lần có thể vượt quá 24 giờ nhưng không đến 30 ngày;
- c) **tiếp xúc vĩnh viễn (C):** các trang thiết bị sử dụng hoặc tiếp xúc kéo dài một lần hoặc nhiều lần vượt quá 30 ngày.

Nếu một nguyên liệu hoặc trang thiết bị được phân loại theo thời gian tiếp xúc từ hai cách trở lên thì nên áp dụng các yêu cầu thử nghiệm nghiêm ngặt nhất. Khi tiếp xúc nhiều lần với trang thiết bị, việc

quyết định cách phân loại của trang thiết bị nên tính đến ảnh hưởng tích lũy tiềm tàng và ghi nhớ thời gian tiếp xúc.

5 Thử nghiệm

5.1 Yêu cầu chung

Ngoài những nguyên tắc trong điều 3 cần áp dụng các nguyên tắc sau cho quá trình thử nghiệm sinh học các trang thiết bị y tế.

- a) Thử nghiệm phải được tiến hành trên sản phẩm cuối cùng hoặc mẫu đại diện xuất phát từ sản phẩm cuối cùng hoặc nguyên liệu được xử lý cùng biện pháp với sản phẩm cuối cùng.
- b) Khi chọn qui trình thử nghiệm phải tính đến:
 - 1) bản chất, mức độ, thời gian, tần suất và điều kiện tiếp cận hoặc tiếp xúc của người với trang thiết bị theo mục đích sử dụng bình thường;
 - 2) bản chất vật lý và hoá học của sản phẩm cuối cùng;
 - 3) tính độc của nguyên tố hoặc hợp chất hoá học để hình thành sản phẩm cuối cùng;
 - 4) các thử nghiệm chắc chắn (ví dụ như thử nghiệm được thiết kế để đánh giá tác động hệ thống) không được áp dụng tại vị trí các nguyên liệu có thể hoà tan bị loại đi hoặc tại các vị trí mà các chất này có độ độc cụ thể và có thể chấp nhận được;
 - 5) quan hệ của diện tích bề mặt trang thiết bị với kích thước cơ thể người nhận;
 - 6) thông tin hiện hành dựa trên tài liệu, kinh nghiệm và các thử nghiệm phi lâm sàng;
 - 7) bảo vệ con người là mục tiêu chủ yếu của tài liệu này; một mục tiêu thứ yếu là để đảm bảo sự an toàn cho động vật và để giảm thiểu thử nghiệm trên động vật.
- c) Nếu chất chiết các trang thiết bị này được chuẩn bị thì các dung môi và điều kiện chiết được sử dụng phải phù hợp với bản chất và mục đích sử dụng của sản phẩm cuối cùng.
- d) Khi cần thiết việc kiểm tra dương tính và âm tính được áp dụng.
- e) Các kết quả thử nghiệm không thể đảm bảo đã loại bỏ nguy cơ sinh học tiềm tàng, chính vì vậy nghiên cứu sinh học nên đi kèm với quan sát cẩn thận các phản ứng có hại không ngờ trên người khi sử dụng lâm sàng trang thiết bị này.

Thư mục tài liệu tham khảo và các hướng dẫn các phương pháp thử nghiệm phản ứng sinh học ghi ở phần cuối của tiêu chuẩn này.

5.2 Phép thử đánh giá ban đầu

5.2.1 Qui định chung

Các phép thử để xem xét phản ứng ban đầu được đề cập trong mục từ 5.2.2 đến 5.2.10.

5.2.2 Độ độc tế bào

Sử dụng kỹ thuật nuôi cấy tế bào để xác định sự tiêu huỷ tế bào (sự chết tế bào), ức chế sinh trưởng của tế bào và tác động khác lên tế bào do các trang thiết bị y tế, các nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng gây ra. Thử độ độc tế bào được mô tả trong ISO 10993-5.

5.2.3 Gây nhạy cảm

Phép thử này, sử dụng loại thích hợp ước tính khả năng gây nhạy cảm do tiếp xúc với trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng. Các phép thử này phù hợp vì tiếp xúc với thậm chí một lượng nhỏ các chất hoà tan tiềm tàng có thể gây ra phản ứng dị ứng hoặc nhạy cảm. Thử nhạy cảm được mô tả trong ISO 10993-10.

5.2.4 Gây kích thích

Phép thử này ước tính khả năng gây kích thích của trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng, sử dụng các vị trí phù hợp cho mô ghép như da, mắt và màng nhày trên một mẫu thích hợp. Phép thử được tiến hành phải phù hợp với tuyến (da, mắt, niêm mạc) và khoảng thời gian tiếp xúc để xác định tác động kích thích của trang thiết bị, nguyên liệu và các chất hoà tan tiềm tàng. Phép thử gây kích thích được mô tả trong ISO 10993-10.

5.2.5 Tính phản ứng trong da

Phép thử này đánh giá phản ứng mô cục bộ với chất chiết của trang thiết bị y tế. Phép thử này có thể áp dụng tại vị trí mà việc xác định tính gây kích thích bằng niêm mạc hoặc da là không phù hợp (ví dụ như trang thiết bị y tế tiếp cận với đường huyết). Phép thử này có ích tại vị trí các chất có thể chiết được có đặc tính ưa nước. Thử phản ứng da được mô tả trong ISO 10993-10.

5.2.6 Nhiễm độc (độc tính cấp)

Phép thử này ước tính tác động có hại tiềm tàng khi tiếp xúc hoặc là một lần hoặc nhiều lần trong thời gian ngắn hơn 24 giờ với các trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết trong động vật thí nghiệm. Phép thử này phù hợp tại vị trí mà quá trình tiếp xúc cho phép hấp thu tiềm tàng các chất hoà tan độc hoặc sản phẩm phân huỷ.

Phép thử gây sốt được bao gồm để phát hiện phản ứng gây sốt do nguyên liệu trung gian của các chất chiết của trang thiết bị y tế hoặc nguyên liệu. Không có phép thử đơn lẻ nào có thể phân biệt phản ứng gây sốt do nhiễm nội độc tố. Thử nhiễm độc được mô tả trong ISO 10993-11.

Thử miễn dịch độc tố chỉ có thể được cân nhắc đối với các trang thiết bị khi số liệu từ các nguồn khác đã thừa nhận tác dụng miễn dịch.

TCVN 7391-1 : 2004

Phép thử nhiễm độc có thể bao gồm trình tự thử độc tính cấp và tiền trường diễn, và trình tự thử cấy dưới da.

5.2.7 Độc tính cấp và tiền trường diễn

Phép thử này xác định các ảnh hưởng khi tiếp xúc một lần hoặc nhiều lần với các trang thiết bị y tế, các nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng trong khoảng thời gian không quá 24 giờ nhưng không lớn hơn 10 % tuổi thọ của động vật thí nghiệm (ví dụ như đến 90 ngày ở chuột). Phép thử này có thể được miễn cho các nguyên liệu có độc tính trường diễn. Lý do miễn thử phải được đề cập trong báo cáo cuối cùng. Phép thử này phải phù hợp với tuyến cũng như thời gian tiếp xúc. Thử tính độc tiền trường diễn được mô tả trong ISO 10993-11.

5.2.8 Độc tính cho gen

Phép thử này áp dụng kỹ thuật nuôi cấy mô tế bào động vật có vú hoặc động vật không có vú hoặc các kỹ thuật khác để xác định đột biến gen, những thay đổi số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể và độ độc đối với gen hoặc ADN do trang thiết bị y tế, nguyên liệu hoặc chất chiết của chúng gây ra. Thử độc tính cho gen được mô tả trong ISO 10993-3.

5.2.9 Cấy dưới da

Phép thử này đánh giá tác động bệnh lý cục bộ lên mô sống cả ở mức độ rất nhỏ lẫn mức độ tổng thể của một mẫu nguyên liệu hay sản phẩm cuối cùng được ghép phẫu thuật hoặc được đặt vào một vị trí cấy ghép hoặc mô phù hợp với ứng dụng đã định (ví dụ phép thử sử dụng răng đặc biệt). Phép thử này nên phù hợp với tuyến và thời gian tiếp xúc. Đối với một nguyên liệu thử nghiệm tương đương với các phép thử tính độc tiền trường diễn nếu các tác động hệ thống cũng được phát hiện. Phép thử cấy dưới da được mô tả trong ISO 10993-6.

Trình tự cấy dưới da có thể mở rộng bao gồm thử nhiễm độc, thử độc tính cấp và tiền trường diễn, thử độc tính trường diễn.

5.2.10 Khả năng tương thích máu

Thử nghiệm này đánh giá tác động lên máu hoặc các thành phần của máu do các trang thiết bị y tế hoặc các nguyên liệu tiếp xúc với máu. Thử nghiệm tương thích máu đặc hiệu có thể được thiết kế để mô phỏng hình học, các điều kiện tiếp xúc và động học dòng của trang thiết bị hoặc nguyên liệu trong các ứng dụng lâm sàng.

Xét nghiệm tan máu xác định mức độ dung giải hồng cầu và giải phóng hemoglobin do các trang thiết bị y tế, các nguyên liệu hoặc chất chiết *in vitro* của chúng gây ra. Thử tương thích của máu được mô tả trong ISO 10993-4.

5.3 Phép thử đánh giá bổ sung

5.3.1 Qui định chung

Phép thử đánh giá sinh học bổ sung được xem xét trong 5.3.1 đến 5.3.5.

5.3.2 Độc tính trường diễn

Phép thử này xác định tác động khi tiếp xúc một lần hoặc nhiều lần với các trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng trong khoảng thời gian ít nhất bằng 10 % tuổi thọ của động vật thí nghiệm (ví dụ như chuột là hơn 90 ngày). Phép thử như vậy phải phù hợp với tuyến và thời gian tiếp xúc. Thử độc tính trường diễn được mô tả trong ISO 10993-11.

Thử độc tính trường diễn có thể bao gồm trình tự thử độc tính cấp và tiền trường diễn, trình tự thử cấy dưới da.

5.3.3 Khả năng gây ung thư

Phép thử xác định khả năng hình thành khối u qua tiếp xúc với trang thiết bị y tế, vật liệu hoặc chất chiết của chúng trong một khoảng thời gian bằng phần chính của tuổi thọ động vật thử nghiệm. Phép thử này được thiết kế để kiểm tra độc tính trường diễn và sự hình thành khối u trong một nghiên cứu thực nghiệm đơn lẻ. Phép thử khả năng gây ung thư phải được tiến hành nếu có các số liệu gợi ý từ các nguồn khác. Phép thử này phải phù hợp với tuyến và khoảng thời gian tiếp xúc. Thử khả năng gây ung thư được mô tả trong ISO 10993-3.

5.3.4 Tính độc phát triển và tái sinh

Phép thử này đánh giá tác động tiềm tàng của trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết lên chức năng sinh sản, sự phát triển của phôi (sinh quái thai) và sự phát triển trước khi sinh và vừa mới sinh. Phép thử hoặc phương pháp sinh học thử tính độc tái sinh và phát triển nên được tiến hành khi các trang thiết bị có tác động tiềm tàng lên chức năng sinh sản của đối tượng. Nên xem xét đến vị trí ứng dụng của trang thiết bị. Thử tính độc tái sinh và phát triển được mô tả trong ISO 10993-3.

5.3.5 Phân huỷ sinh học

Tại vị trí có thể xảy ra sự tái hấp thu hoặc phân huỷ thì các phép thử tương ứng có thể xác định quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá sinh học và loại bỏ các chất hoà tan và sản phẩm phân huỷ của trang thiết bị y tế, nguyên liệu và/hoặc chất chiết của chúng. Thử phân huỷ sinh học được mô tả trong ISO 10993-9.

6 Lựa chọn phép thử đánh giá sinh học

Đánh giá có thể bao gồm cả nghiên cứu kinh nghiệm thích hợp và thử nghiệm thực sự. Một đánh giá như vậy có thể đưa đến kết luận rằng không cần một phép thử nào nếu nguyên liệu có lịch sử sử dụng có thể chứng minh được trong một vai trò cụ thể tương đương với vai trò của trang thiết bị đang thiết kế.

Bảng 1 xác định các phép thử đánh giá ban đầu phải được xem xét với mỗi trang thiết bị và cách phân loại theo thời gian tiếp xúc. Bảng 2 xác định các phép thử đánh giá bổ sung được xem xét cho mỗi loại trang thiết bị và cách phân loại thời gian tiếp xúc.

Do sự đa dạng của trang thiết bị y tế nên người ta nhận ra rằng không phải tất cả các phép thử được xác định trong một cách phân loại sẽ cần hoặc thiết thực cho bất kỳ một trang thiết bị nào. Không thể thiếu được thử nghiệm đối với mỗi trang thiết bị dựa trên giá trị vốn có của nó: có thể cần có phép thử bổ sung không chỉ ra trong bảng.

Các phép thử được xem xét và cơ sở chọn lựa và/hoặc bỏ các phép thử cần được ghi lại.

7 Bảo đảm của phương pháp thử

7.1 Bảo đảm phương pháp thử

Các phương pháp thử được sử dụng trong đánh giá sinh học phải nhạy, chính xác và thích hợp. Các kết quả thử phải đảm bảo độ tái lập (giữa các phòng thí nghiệm) cũng như độ lặp lại (trong phạm vi phòng thí nghiệm).

7.2 Bảo đảm liên tục

Bảo đảm rằng một nguyên liệu chấp nhận được lúc đầu với mục đích đã định trong một trang thiết bị y tế và có thể chấp nhận nguyên liệu đó liên tục trong thời gian dài là một khía cạnh của hệ thống quản lý chất lượng (xem A.2, 7.2).

CHÚ THÍCH: ISO 9001 : 2000 qui định các yêu cầu đối với hệ thống quản lý chất lượng như vậy. ISO 9004:2000 cung cấp các hướng dẫn chi tiết hơn để thiết kế và chế tạo sản phẩm.

Bảng 1 - Các phép thử đánh giá ban đầu để xem xét

Cách phân loại các trang thiết bị y tế theo			Tác động sinh học							
Cách phân loại	Tiếp xúc	Thời gian tiếp xúc (xem 4.3) A – giới hạn (< 24 giờ) B – kéo dài (24 giờ đến 30 ngày) C – vĩnh viễn (> 30 ngày)	Độc tế bào	Gây nhạy cảm	Gây kích thích hoặc phản ứng da	Nhiễm độc (cấp tính)	Độc tính tiên trường diễn	Độc gen	Cấy dưới da	Tương thích máu
Trang thiết bị bề mặt	Da	A	x	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x					
	Màng nhày	A	x	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x		x	x		
	Bề mặt bị thủng hoặc bị tổn thương	A	x	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x		x	x		
Trang thiết bị truyền ngoài	Đường huyết, gián tiếp	A	x	x	x	x				x
		B	x	x	x	x				x
		C	x	x		x	x	x		x
	Mô/xương/răng	A	x	x	x					
		B	x	x	x	x	x	x	x	
		C	x	x	x	x	x	x	x	
	Máu tuần hoàn	A	x	x	x	x				x
		B	x	x	x	x	x	x	x	x
		C	x	x	x	x	x	x	x	x
Trang thiết bị cấy ghép	Mô/xương	A	x	x	x					
		B	x	x	x	x	x	x	x	
		C	x	x	x	x	x	x	x	
	Máu	A	x	x	x	x	x		x	x
		B	x	x	x	x	x	x	x	x
		C	x	x	x	x	x	x	x	x

CHÚ THÍCH: Bảng này là khung để phát triển một chương trình đánh giá và không phải là danh mục kiểm tra (xem điều 6).

Bảng 2 – Phép thử đánh giá bổ sung để xem xét

Cách phân loại các trang thiết bị y tế theo		Tác động sinh học				
Cách phân loại	Tiếp xúc	Thời gian tiếp xúc (xem 4.3) A – Giới hạn (< 24 giờ) B – kéo dài (24 giờ đến 30 ngày) C – vĩnh viễn (>30 ngày)	Độc tính trường diễn	Gây ung thư	Sinh sản hay phát triển	Phân huỷ sinh học
Trang thiết bị bề mặt	Da	A				
		B				
		C				
	Màng nhày	A				
		B				
		C				
	Bề mặt bị thủng hay bị tổn thương	A				
		B				
		C				
Trang thiết bị truyền ngoài	Đường huyết, gián tiếp	A				
		B				
		C	x	x		
	Mô/xương/ răng	A				
		B				
		C	x	x		
	Máu tuần hoàn	A				
		B				
		C	x	x		
Trang thiết bị cấy ghép	Mô/xương	A				
		B				
		C	x	x		
	Máu	A				
		B				
		C	x	x		

CHÚ THÍCH: Bảng này là khung để phát triển một chương trình đánh giá và không phải là danh mục kiểm tra (xem điều 6).

Phụ lục A

(tham khảo)

Thuyết minh tiêu chuẩn

A.1 Tổng quan

Tiêu chuẩn này liên quan đến sự an toàn khi sử dụng trang thiết bị y tế và các nguyên liệu. Tiêu chuẩn này nhằm đánh giá các phản ứng sinh học của trang thiết bị và nguyên liệu như một phần của đánh giá và phát triển đồng bộ các trang thiết bị và nguyên liệu này. Giống như các công việc hiện hành khác về vấn đề này, tiêu chuẩn này xác định ảnh hưởng của trang thiết bị và nguyên liệu đến mô theo một cách tổng quát hơn so với các ứng dụng riêng rẽ cụ thể. Chính vì vậy tiêu chuẩn này phân loại các trang thiết bị y tế thành các cách phân loại rộng và chỉ ra các thử nghiệm sinh học theo cơ sở được xem là thích hợp khi xem xét cách phân loại mỗi trang thiết bị.

Trình tự thử mở rộng có thể kết hợp phép thử đánh giá ban đầu, ví dụ có thể là phép thử đơn lẻ về nhạy cảm, gây kích thích và phản ứng dưới da; hoặc thử nhiễm độc, độc tính cấp và tiền trường diễn, độc tính trường diễn và thử cấy dưới da.

Khoảng nguy cơ sinh học rất rộng. Tương tác giữa mô và một nguyên liệu không thể được xem xét tách biệt với thiết kế trang thiết bị đồng bộ. Vật liệu tốt nhất xét về khía cạnh tương tác với mô có thể gây ra một trang thiết bị kém chức năng hơn, tương tác với mô chỉ là một đặc trưng của một nguyên liệu. Nơi nào vật liệu dự định được dùng để tương tác với mô để trang thiết bị này thực hiện đúng chức năng thì đánh giá nên xem xét đến các kích thích được chỉ ra cụ thể trong tiêu chuẩn và hướng dẫn hiện hành.

Các phản ứng sinh học có hại cho một nguyên liệu trong ứng dụng này có thể không gây hại khi sử dụng trong ứng dụng khác. Thử nghiệm sinh học dựa vào động vật thử nghiệm và chính vì vậy một nguyên liệu không thể được chỉ ra một cách có thuyết phục là có cùng phản ứng mô như ở người. Ngoài ra sự khác nhau giữa các nhóm người gợi ý rằng một số bệnh nhân có thể có các phản ứng có hại thậm chí với một nguyên liệu đã có từ lâu.

Hiện nay, các thử nghiệm sinh học dựa vào động vật thí nghiệm. Tuy nhiên, do hiểu biết khoa học về các cơ chế cơ bản nên người ta thường thích sử dụng các mẫu *in vitro* hơn ở những vị trí mà các bằng chứng khoa học cung cấp thông tin thích hợp như nhau.

Đối với các trang thiết bị y tế và nguyên liệu, việc ứng dụng khắt khe các phương pháp thử và các tiêu chí cho qua/loại bỏ có thể gây ra hoặc hạn chế không cần thiết hoặc khả năng phán đoán sai về an toàn khi sử dụng. Nơi nào một ứng trang thiết bị thể được bảo đảm thì các chuyên gia trong

lĩnh vực sản phẩm hoặc ứng dụng có thể lựa chọn để thiết lập các thử nghiệm thích hợp và tiêu chí qui định trong tiêu chuẩn đặc hiệu sản phẩm.

Chính vì vậy, tiêu chuẩn này không dự định trình bày dứt khoát để các cá nhân không có kinh nghiệm và trình độ tuân theo. Phần này phải được các nhà chuyên môn thích hợp có trình độ và kinh nghiệm phù hợp đánh giá, xem xét các nhân tố tương ứng với trang thiết bị/ nguyên liệu, mục đích sử dụng và hiểu biết hiện có về trang thiết bị/nguyên liệu qua tài liệu tham khảo khoa học và kinh nghiệm lâm sàng từ trước.

A.2 Thuyết minh các điều cụ thể

Sau đây thuyết minh các điều cụ thể của tiêu chuẩn này với các số điều tương ứng với số điều của tiêu chuẩn.

Điều 3.1 Phải công nhận rằng có những đặc trưng nguyên liệu quan trọng hơn đặc trưng sinh học nên được tính đến trong thiết kế đồng bộ của trang thiết bị.

3.6 Đánh giá có thể bao gồm cả nghiên cứu kinh nghiệm liên quan và thử nghiệm thực tế. Một đánh giá như vậy có thể đưa đến kết luận rằng không cần một thử nghiệm nào nếu nguyên liệu có lịch sử sử dụng có thể chứng minh được trong một vai trò cụ thể tương đương với vai trò của trang thiết bị đang thiết kế.

Đánh giá phải xem xét đến tương tác đã định và chưa được định trước giữa nguyên liệu và mô.

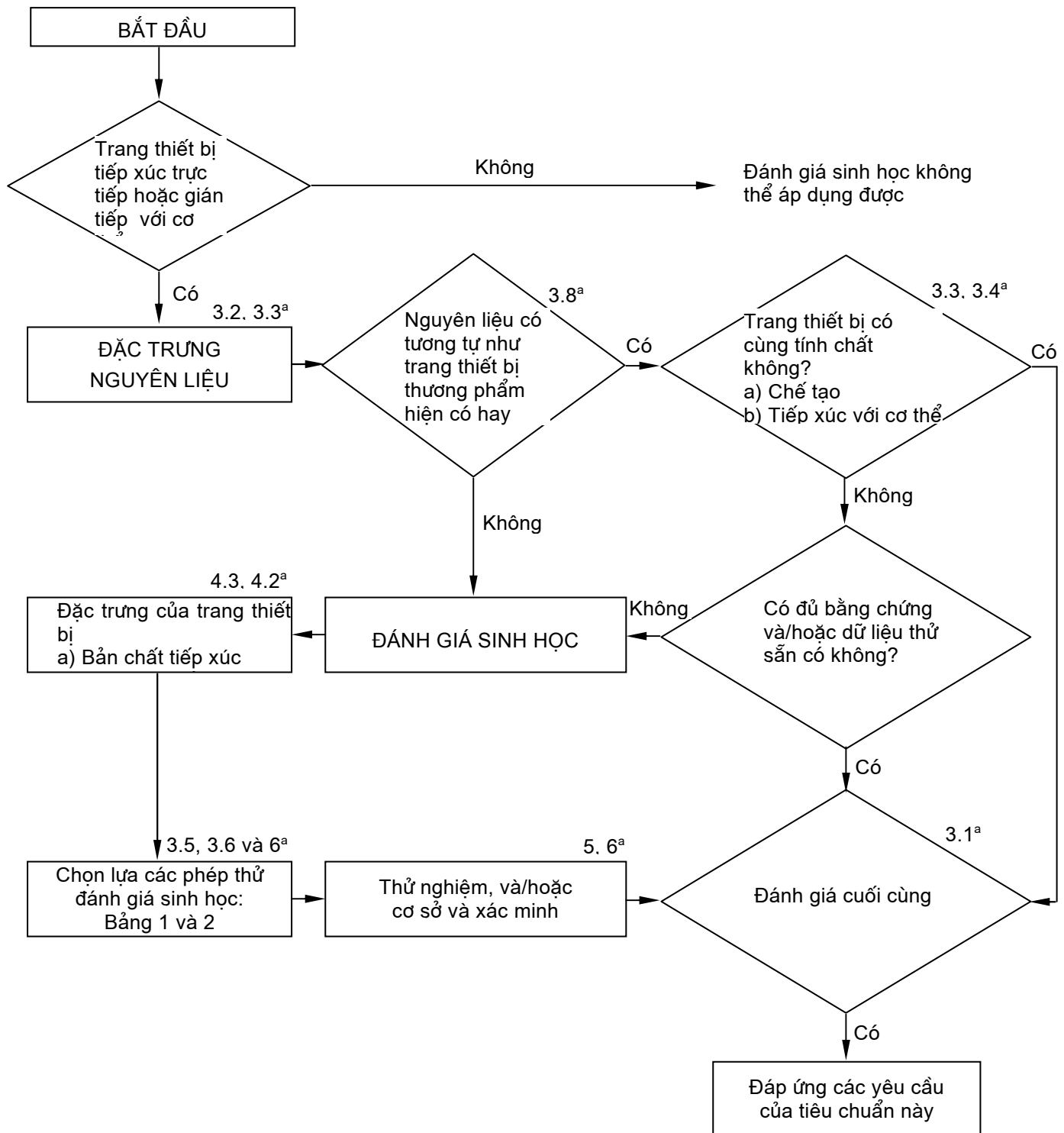
3.8 Điều khoản này là để tránh tiến hành các thử nghiệm thừa khi thông tin về nguyên liệu hoặc trang thiết bị có sẵn từ các nguồn khác.

7.2 Lựa chọn và đánh giá nguyên liệu sẽ tiếp xúc với mô cần một quá trình có tổ chức sao cho các nguyên liệu kết hợp với thiết kế cuối cùng góp phần bảo đảm đánh giá sinh học đồng bộ thiết kế.

Phụ lục B

(tham khảo)

Biểu đồ phát triển để trợ giúp cách đánh giá sinh học trang thiết bị y tế có hệ thống

^a Chỉ dẫn cho điều/khoản trong đề mục chính

Hình B.1 - Biểu đồ phát triển để trợ giúp cách đánh giá sinh học trang thiết bị y tế có hệ thống

Phụ lục C

(tham khảo)

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN ISO 9000:2000 (ISO 9000:2000) Hệ thống quản lý chất lượng – Cơ sở và từ vựng.
- [2] TCVN ISO 9001:2000 (ISO 9001:2000) Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu.
- [3] TCVN ISO 9004:2000 (ISO 9004:2000) Hệ thống quản lý chất lượng – Hướng dẫn cải tiến.
- [4] TCVN ISO/IEC 17025:2001 (ISO/IEC 17025:1999) Yêu cầu chung về năng lực của phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn.
- [5] ISO 7405:1997 Dentistry – Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry – Test methods for dental materials (Nha khoa – Đánh giá tiền lâm sàng tương thích sinh học của trang thiết bị y tế sử dụng trong nha khoa – Phương pháp thử vật liệu nha khoa).
- [6] ISO 10993-3:⁻¹⁾ Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 3: Phép thử độc tính gen, độc tính gây ung thư, độc tính sinh sản).
- [7] ISO 10993-4:2002 Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 4: Lựa chọn các xét nghiệm tương thích máu).
- [8] ISO 10993-5:1999 Biological evaluation of medical devices – Part 5: Test for in vitro cytotoxicity (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 5: Phép thử độc tính tế bào bằng phương pháp *in vitro*).
- [9] ISO 10993-6:1994 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 6: Phép thử tác động cục bộ sau khi cấy dưới da).
- [10] ISO 10993-9:1999 Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 9: Cơ cấu để nhận dạng và xác định số lượng sản phẩm phân huỷ tiềm tàng).

¹⁾ Sắp được xuất bản. (Soát xét ISO 10993-3:1992).

- [11] ISO 10993-10:2002 Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 10: Phép thử sự kích thích và tính nhạy cảm kiểu vi sai).
- [12] ISO 10993-11:1993 Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 11: Phép thử nghiệm độc tính ngấm vào cơ thể).
- [13] ISO 13485:2003 Medical devices – Quality systems – System requirements for regulatory purposes (Trang thiết bị y tế – Hệ thống chất lượng – Yêu cầu hệ thống cho mục đích điều chỉnh).
- [14] ISO 13488:1996 Quality systems – Medical devices – Particular requirements for the application of ISO 9002 (Hệ thống chất lượng – Trang thiết bị y tế – Yêu cầu riêng để áp dụng ISO 9002).
- [15] Guidelines for the testing of chemicals – Section 4: Health effects (Hướng dẫn thử hoá học – Phần 4: Ảnh hưởng sức khoẻ).
-