TCVN **TIÊU CHUẨN QUỐC GIA**

TCVN 7391–17 : 2007
ISO 10993–17 : 2002

Xuất bản lần 1

ĐÁNH GIÁ SINH HỌC ĐỐI VỚI TRANG THIẾT BỊ Y TẾ – PHẦN 17: THIẾT LẬP GIỚI HẠN CHO PHÉP CỦA CHẤT NGÂM CHIẾT

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

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 7

3 Thuật ngữ và định nghĩa 7

4 Nguyên tắc chung khi thiết lập giới hạn cho phép 11

5 Thiết lập liều vào có thể chịu được (TI) đối với chất ngâm chiết cụ thể 14

5.1 Quy định chung 14

5.2 Xem xét tiếp xúc để tính toán TI 14

5.3 Thu thập và đánh giá số liệu 15

5.4 Thiết lập TI cho các điểm cuối không ung thư 16

5.5 Thiết lập TI đối với điểm cuối ung thư 19

5.6 Thiết lập các mức độ tiếp xúc có thể chịu được (TCLs) 20

5.7 Đánh giá rủi ro hỗn hợp 22

6 Tính toán tiếp xúc có thể chịu được (TE) 23

6.1 Quy định chung 23

6.2 Quần thể tiếp xúc 23

6.3 Tính toán hệ số sử dụng từ dạng sử dụng đã định 24

6.4 Tiếp xúc có thể chịu được 25

7 Đánh giá tính khả thi 26

8 Đánh giá lợi ích 26

9 Các giới hạn cho phép 27

10 Yêu cầu báo cáo 27

Phụ lục A (tham khảo) Một số giả định điển hình đối với các tham số sinh học 28

Phụ lục B (tham khảo) Đánh giá rủi ro đối với hỗn hợp các chất ngâm chiết 31

Phụ lục C (tham khảo) Chuyển đổi các giới hạn cho phép đối với tiếp xúc hệ thống và tiếp xúc bề mặt cơ thể với liều cao nhất cho người bệnh từ một trang thiết bị y tế 32

Phụ lục D (tham khảo) Báo cáo phân tích rủi ro 34

Thư mục tài liệu tham khảo 35

Lời nói đầu

TCVN 7391–17 : 2007 hoàn toàn tương đương với ISO 10993–17:2002.

TCVN 7391–17 : 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

Xác định tính phù hợp của một trang thiết bị y tế cho mục đích sử dụng cụ thể liên quan đến việc cân bằng bất kỳ rủi ro đã xác định với lợi ích lâm sàng cho người bệnh sử dụng trang thiết bị này. Trong số các rủi ro được xem xét, có rủi ro xuất phát từ tiếp xúc với các chất ngâm chiết từ trang thiết bị y tế.

Rủi ro liên quan đến tiếp xúc với các chất ngâm chiết nguy hiểm được quản lý bằng cách xác định các chất ngâm chiết, định lượng các rủi ro liên quan và giới hạn tiếp xúc trong mức độ có thể chịu được. Tiêu chuẩn này cung cấp phương pháp để tính toán mức chịu đựng cao nhất từ các số liệu sẵn có về rủi ro cho sức khoẻ. Giới hạn cho phép dựa trên các rủi ro sức khoẻ có thể là hệ thống hoặc cục bộ, tức thời hoặc trì hoãn và dao động về độ nghiêm trọng từ các tác động có hại cục bộ đến các rủi ro có thể đe doạ đến sự sống. Các giới hạn cho phép theo tiêu chuẩn này được các nhà độc học hoặc mọi cá nhân có kinh nghiệm và hiểu biết, sử dụng để đưa ra các quyết định dựa trên số liệu khoa học và sự hiểu biết về trang thiết bị y tế.

Bất kỳ ai cũng có thể sử dụng giới hạn cho phép này. Ngoài tiêu chuẩn ISO sử dụng , các tổ chức tiêu chuẩn hoá khác, các cơ quan Chính phủ, các Bộ chuyên ngành và những người sử dụng khác thiết lập các giới hạn cho phép như là tiêu chuẩn hoặc quy chuẩn, các nhà sản xuất và chế tạo còn có thể sử dụng giới hạn cho phép này để tối ưu hoá các quá trình và hỗ trợ việc chọn lựa vật liệu để bảo vệ sức khoẻ người bệnh. Khi các rủi ro liên quan đến tiếp xúc với các chất ngâm chiết cụ thể không thể chấp nhận được thì có thể sử dụng tiêu chuẩn này để xác định vật liệu hoặc quá trình thay thế.

Xuất bản lần 1

Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 17: Thiết lập giới hạn cho phép đối với các chất ngâm chiết

Biological evaluation of medical devices –
Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định phương pháp xác định các giới hạn cho phép đối với các chất ngâm chiết từ các trang thiết bị y tế. Tiêu chuẩn này quy định các giới hạn chuẩn và giới hạn ước lượng khi không có tiêu chuẩn. Tiêu chuẩn này mô tả một quá trình hệ thống qua đó có thể định lượng các rủi ro đã xác định xuất phát từ các chất nguy hiểm độc hại có trong trang thiết bị y tế.

Tiêu chuẩn này có thể không áp dụng cho các trang thiết bị không tiếp xúc với người bệnh (ví dụ trang thiết bị chẩn đoán *in vitro*).

Tiếp xúc với một hoá chất cụ thể có thể xuất phát từ nguồn khác không phải từ trang thiết bị, ví dụ thực phẩm, nước hoặc không khí. Tiêu chuẩn này không đưa ra khả năng tiếp xúc từ các nguồn như vậy.

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 (ISO 10993-1) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm.

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này áp dụng các định nghĩa trong TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) và các định nghĩa sau.

3.1

Giới hạn cho phép (allowable limit)

AL

Lượng lớn nhất của một chất ngâm chiết được chấp nhận trên cơ sở hàng ngày đưa vào cơ thể qua tiếp xúc với trang thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH Các giới hạn cho phép được biểu thị theo liều cho người bệnh trong mỗi giai đoạn tiếp xúc. Đơn vị sử dụng là khối lượng trên đơn vị thời gian, ví dụ như miligam trên ngày. Các liều này đại diện cho rủi ro có thể chịu được đối với các trang thiết bị y tế sử dụng đã định.

3.2

Hệ số có lợi (benefit factor)

BF

Hệ số có tính đến lợi ích sức khỏe từ việc sử dụng các trang thiết bị y tế chứa chất ngâm chiết đang nói đến.

3.3

Hệ số tiếp xúc đồng phát (concomitant exposure factor)

CEF

Hệ số để tính toán cho tiếp xúc của người bệnh với nhiều trang thiết bị y tế chứa cùng một chất ngâm chiết.

CHÚ THÍCH Hệ số này được sử dụng để điều chỉnh sản phẩm của TI và sự giảm khối lượng cơ thể.

3.4

Mặc định (default)

Giá trị được sử dụng khi không có số liệu đối với một sự không chắc chắn hoặc hệ số khác dùng trong tính toán giới hạn cho phép.

3.5

Có hại cho sức khỏe (harm to health)

Tổn thương về thể chất và/hoặc phá huỷ sức khoẻ.

3.6

Có lợi cho sức khoẻ (health benefit)

Khả năng duy trì hoặc cải thiện sức khoẻ.

3.7

Nguy hiểm cho sức khoẻ (health hazard)

Nguồn tiềm tàng có hại cho sức khoẻ.

3.8

Rủi ro đối với sức khoẻ (health risk)

Sự kết hợp khả năng xảy ra tổn hại cho sức khoẻ và mức độ nghiêm trọng của tổn hại đó.

3.9

Phân tích rủi ro cho sức khoẻ (health risk analysis)

Sử dụng thông tin có sẵn để xác định các nguy hại cho sức khoẻ và ước lượng rủi ro cho sức khoẻ.

3.10

Chất ngâm chiết (leachable substances)

Chất thôi ra từ một trang thiết bị y tế do tác động của nước hoặc các chất lỏng khác liên quan đến việc sử dụng trang thiết bị.

VÍ DỤ: Các chất phụ gia, dư lượng chất tiệt trùng, dư lượng quá trình, sản phẩm phân huỷ, dung môi, chất làm dẻo, chất bôi trơn, chất xúc tác, chất ổn định, chất chống ôxi hoá, chất tạo màu, chất hàn và các monome, một số chất khác.

3.11

Mức độ tác động có hại thấp nhất được quan sát (lowest observed adverse effect level)

LOAEL

Nồng độ hoặc lượng thấp nhất của một chất được tìm thấy bằng thực nghiệm hoặc quan sát gây ra biến đổi có hại phát hiện được về hình thái, chức năng, sự tăng trưởng, phát triển hoặc tuổi thọ của sinh vật đích trong điều kiện tiếp xúc xác định

CHÚ THÍCH Những biến đổi về hình thái, chức năng, sự tăng trưởng, phát triển hoặc tuổi thọ của sinh vật đích có thể được phát hiện mà không bị xem là có hại.

3.12

Mức độ kích thích tối thiểu (minimally irritating level)

MIL

Lượng chất ngâm chiết gây kích thích thấp nhất cho người bệnh.

CHÚ THÍCH Mức độ này thường được biểu thị bằng miligam, mặc dù đôi khi là miligam trên mililít, trong trường hợp đó giá trị phải được nhân với thể tích (mililit) đã sử dụng để nhận được khối lượng (miligam).

3.13

Hệ số biến đổi (modifying factor)

MF

Tích số toán học của các hệ số không chắc chắn UF_1, UF_2 và UF_3.

3.14

Tiếp xúc nhiều lần (multiple exposure)

Nhiều hơn một lần tiếp xúc của cùng người bệnh với trang thiết bị chứa cùng chất ngâm chiết, đồng thời hoặc tại các thời điểm khác nhau.

3.15

Mức độ không gây kích thích (non-irritating level)

NIL

Lượng lớn nhất của một chất ngâm chiết không gây kích thích cho người bệnh.

CHÚ THÍCH Mức độ này thường được biểu thị bằng miligam, mặc dù đôi khi bằng miligam trên mililít, trong trường hợp đó giá trị phải được nhân với thể tích (mililit) đã sử dụng để nhận được khối lượng (miligam).

3.16

Mức độ tác động có hại không quan sát được (no observed adverse effect level)

NOAEL

Nồng độ hoặc lượng lớn nhất của một chất được tìm thấy bằng thực nghiệm hoặc quan sát gây ra biến đổi có hại không phát hiện được về hình thái, chức năng, độ tăng trưởng, phát triển hoặc tuổi thọ của sinh vật đích trong các điều kiện tiếp xúc xác định.

CHÚ THÍCH Những biến đổi về hình thái, chức năng, sự tăng trưởng, phát triển hoặc tuổi thọ của sinh vật đích có thể được phát hiện mà không xem là có hại.

3.17

Mô hình dược động học của thuốc trên cơ sở sinh lý học (physiologically based pharmacokinetic modeling)

PBPK modeling

Hệ thống mô hình tác động sinh học giải thích cho sự khác nhau về chuyển hoá và dược động học của thuốc tới cơ thể trong số các loài động vật.

CHÚ THÍCH Số liệu như vậy phải luôn được dùng khi nào có sẵn.

3.18

Hệ số tiếp xúc tỷ lệ (proportional exposure factor)

PEF

Hệ số đối với người bệnh khi tiếp xúc với một chất ngâm chiết để khẳng định trang thiết bị y tế không điển hình để sử dụng hàng ngày trong tất cả các cách tiếp xúc.

CHÚ THÍCH Hệ số này được sử dụng để điều chỉnh sản phẩm của TI và khối lượng cơ thể.

3.19

Sử dụng lặp lại (repeated use)

Sử dụng nhiều lần cùng một trang thiết bị cho cùng một người bệnh mà không cần xử lý lại.

3.20

Độ an toàn (safety)

Không có rủi ro không thể chấp nhận được đối với sức khoẻ.

3.21

Sử dụng đồng thời (simultaneous use)

Sử dụng nhiều hơn một trang thiết bị tại cùng một thời điểm cho cùng một người bệnh.

3.22

Mức độ tiếp xúc có thể chịu được (tolerable contact level)

TCL

Tiếp xúc có thể chịu được với một chất ngâm chiết gây ra do tiếp xúc với một trang thiết bị y tế.

CHÚ THÍCH Mức độ này thường được biểu thị bằng miligam trên centimét vuông bề mặt cơ thể.

3.23

Hệ số biến đổi TCL (TCL modifying factor)

MF_{TCL}

Sản phẩm toán học của các hệ số không chắc chắn UF_4, UF_5 và UF_6.

3.24

Tiếp xúc có thể chịu được (tolerable exposure)

TE

Sản phẩm liều vào có thể chịu được trên cơ sở khối lượng cơ thể và hệ số sử dụng.

CHÚ THÍCH: Giá trị này thường được biểu thị bằng miligam trên ngày với người bệnh.

3.25

Liều có thể chịu được (tolerable intake)

TI

Chất ước lượng đưa vào cơ thể trung bình hàng ngày trong một thời gian quy định theo khối lượng cơ thể và được xem là không có hại đáng kể cho sức khoẻ.

CHÚ THÍCH Giá trị này thường được biểu thị bằng miligam trên kilôgam khối lượng cơ thể cho một ngày. Giá trị này bắt nguồn như một phần của toàn bộ quá trình thiết lập giới hạn cho phép của một chất ngâm chiết trong một trang thiết bị y tế.

3.26

Rủi ro có thể chịu được (tolerable risk)

Rủi ro được chấp nhận trong một khung cảnh đã biết dựa vào các giá trị hiện hành của xã hội.

3.27

Hệ số không chắc chắn (uncertainty factor)

UF

Hệ số dự định tính đến những điều không chắc chắn vốn có khi ước lượng tác động tiềm tàng của một hoá chất lên người từ các kết quả nhận được trong các quần thể người hoặc các loài thay thế.

3.28

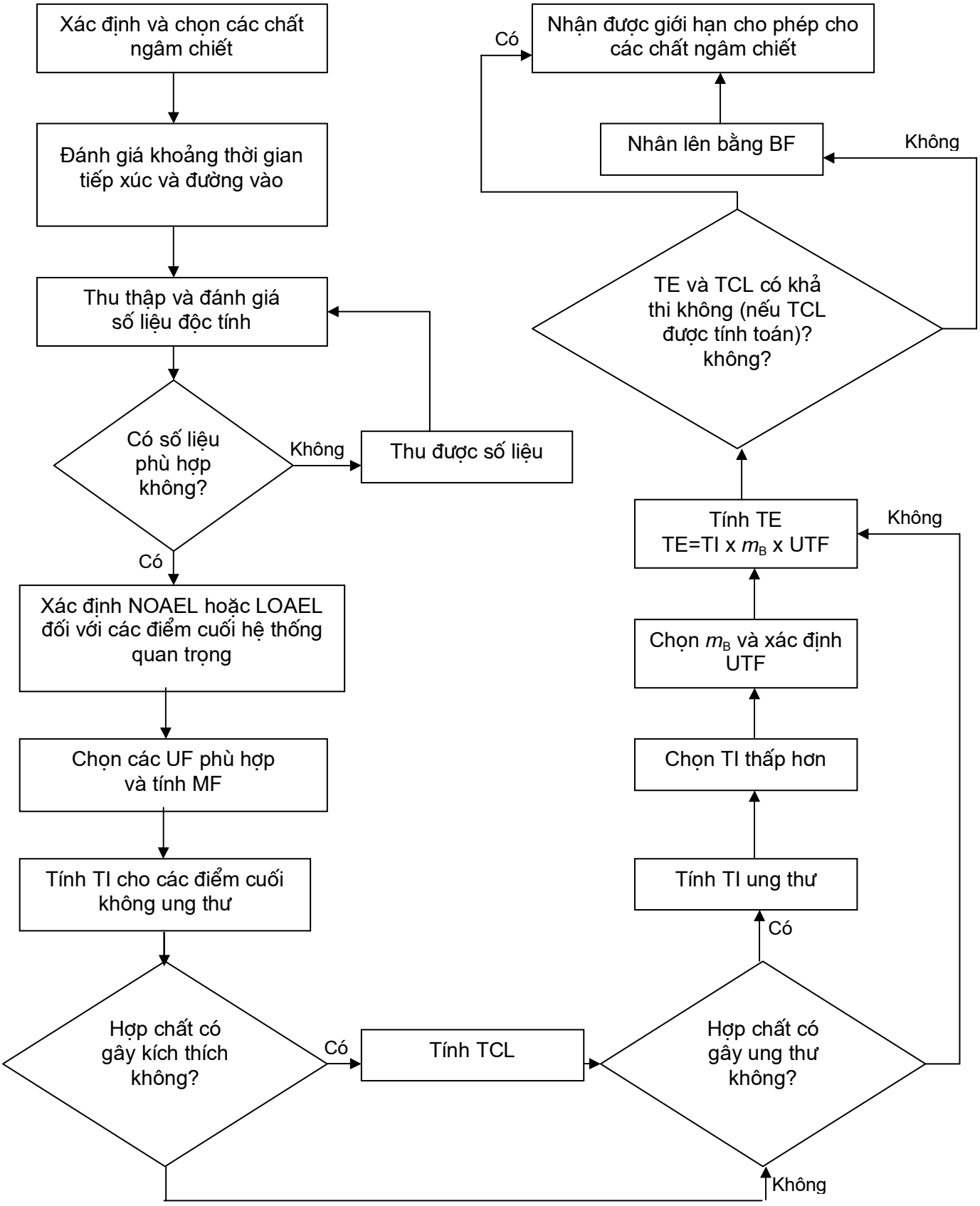
Hệ số sử dụng (utilization factor)

UTF

Hệ số bằng số dùng để tính việc sử dụng trang thiết bị về mặt tần suất sử dụng và sử dụng kết hợp với các trang thiết bị y tế khác có thể tiên đoán một cách hợp lý để chứa cùng một chất ngâm chiết.

4 Nguyên tắc chung khi thiết lập giới hạn cho phép

4.1 Quá trình thiết lập giới hạn cho phép (xem Hình 1) đối với một chất được xác định ngâm chiết từ các trang thiết bị y tế bao gồm:



Hình 1 – Thiết lập giới hạn cho phép đối với chất ngâm chiết

a) ước lượng rủi ro sinh học liên quan đến chất ngâm chiết (xem điều 5) bằng cách:

– thu thập số liệu và xác định các điểm cuối nguy cấp với sức khoẻ,

– xác định liều vào có thể chịu được (TI) đặc hiệu cho đường vào và khoảng thời gian tiếp xúc, và

– xác định mức độ tiếp xúc có thể chấp nhận được (TCL) nếu kích thích là một điểm cuối thích hợp;

b) xác định tiếp xúc có thể chịu được (TE) của người bệnh với chất ngâm chiết (xem điều 6) bằng cách:

– xác định khối lượng cơ thể người bệnh phù hợp (mB), và

– biến đổi sản phẩm liều vào có thể chịu được và khối lượng cơ thể dựa trên hệ số sử dụng trang thiết bị (UTF);

c) xác định tính khả thi và áp dụng lợi ích khi phù hợp. Nếu ước lượng tính khả thi xác định rằng TE khả thi cả kỹ thuật và kinh tế thì TE trở thành giới hạn cho phép. Trong trường hợp TE không khả thi kỹ thuật hoặc kinh tế (xem điều 7) thì biến đổi thêm TE dựa trên đánh giá lợi ích được tiến hành trên cơ sở từng trường hợp một để thiết lập giới hạn cho phép (xem điều 8).

4.2 Các cá nhân có kiến thức và kinh nghiệm và có thể đưa ra các quyết định thông báo dựa trên số liệu khoa học sẵn có sẽ thực hiện đầy đủ các yêu cầu của tiêu chuẩn này thông qua ứng dụng phán đoán chuyên môn. Quá trình này đòi hỏi kinh nghiệm giải thích số liệu độc học và đánh giá rủi ro độc học các trang thiết bị y tế, cùng với hiểu biết khi sử dụng và lợi ích của trang thiết bị y tế và tính khả thi để đạt được các giới hạn cho phép đã xác định.

4.3 Độ an toàn của các trang thiết bị y tế cần phải không gây rủi ro không thể chấp nhận được cho sức khoẻ. Phân tích rủi ro cho sức khoẻ do các chất ngâm chiết cụ thể gây ra cho phép thiết lập các giới hạn tiếp xúc dẫn đến một mức độ bảo vệ phù hợp khỏi nguy hại cho sức khoẻ trong trường hợp chất ngâm chiết có nguy cơ này được giải phóng vào cơ thể khi sử dụng lâm sàng trang thiết bị. Mức độ bảo vệ phù hợp trong bất kỳ tình huống nào phụ thuộc vào một số hệ số, như bản chất của nguy cơ xác định, tính thực tiễn của việc giảm rủi ro và tầm quan trọng của lợi ích có được từ việc sử dụng trang thiết bị y tế. Đánh giá khả năng chấp nhận một rủi ro cho sức khoẻ cần nghiên cứu và cân bằng một số nhân tố phức tạp. Sự quả quyết trong đánh giá rủi ro là chức năng định tính và định lượng của số liệu đã ước lượng

4.4 Theo nghĩa rộng nhất thì các chất ngâm chiết từ các trang thiết bị y tế có thể được đưa vào cơ thể bằng các đường khác nhau, từ hấp thụ qua da, tiêu hoá, hô hấp đến đưa thuốc vào cơ thể trực tiếp. Ngoài ra, các trang thiết bị có thể được xếp vào một trong ba nhóm theo khoảng thời gian sử dụng. Lần lượt, mỗi nhóm sử dụng có thể có nhiều giới hạn dựa trên nhiều đường tiếp xúc như quy định trong TCVN 7931-1 (ISO10993-1). Chính vì vậy, giới hạn cho phép tổng thể đối với một chất ngâm chiết có thể có đến ba thành phần, một giới hạn ngắn hạn, một giới hạn kéo dài và một giới

hạn suốt cuộc đời. Mỗi giới hạn này là cần thiết để bảo vệ khỏi các đường tiếp xúc. Để đạt được điều này, các giá trị liều vào có thể chịu được (TI) được tính toán riêng rẽ đối với mỗi đường tiếp xúc trong mỗi nhóm sử dụng có thể áp dụng được. Có thể có nhiều giá trị liều vào có thể chịu được TI, mà mỗi giá trị riêng cho một đường và cho một nhóm sử dụng đã định. Trong nhiều trường hợp số liệu độc học có thể có đủ độ nhất quán để cho phép sử dụng giá trị TI thấp nhất cho nhóm sử dụng hoặc đường vào sao cho đại diện tốt nhất các tác động độc của chất ngâm chiết đó.

4.5 Giai đoạn đầu khi thiết lập một giới hạn cho phép là xác định một chất có thể gây ra nguy cơ cho sức khoẻ. Khi một chất có nguy cơ được chọn thì quá trình thiết lập một giới hạn cho phép bắt đầu bằng thiết lập các đầu vào có thể chấp nhận được.

CHÚ THÍCH Các tiêu chuẩn như ISO 1497 hoặc các sơ đồ xác định nguy cơ khác có thể được sử dụng để xác định dư lượng nguy cơ tiềm tàng.

5 Thiết lập liều vào có thể chịu được (TI) đối với chất ngâm chiết cụ thể

5.1 Quy định chung

Việc xem xét số liệu độc học cung cấp thông tin cần thiết để thiết lập một "mức độ tác động có hại không quan sát được" (NOAEL). Sau đó áp dụng phương pháp biến đổi hệ số cho số liệu các điểm cuối không ung thư (xem 5.4) sao cho có thể thiết lập được giá trị liều vào có thể chịu được phù hợp. Có thể áp dụng phương pháp biến đổi hệ số hoặc định lượng để xác định liều vào có thể chịu được từ số liệu ung thư (xem 5.5). Biến đổi hệ số để tính toán cho loại, lượng và chất lượng số liệu đã đánh giá, độ nghiêm trọng của nguy cơ đã xác định, độ không chắc chắn vốn có trong đánh giá rủi ro và mức độ đảm bảo an toàn phù hợp trong số các xem xét khác.

Bản chất của nguy hiểm đã xác định phải được đặc trưng bằng cách ước lượng độ độc của loại chất theo tác động độc tính thấy được và liều lượng mà tại đó tác động độc xảy ra qua các đường tiếp xúc khác nhau.

5.2 Xem xét tiếp xúc để tính toán TI

5.2.1 Sử dụng số liệu

Số liệu sau được sử dụng vừa để tính toán giá trị TI trong điều 5 và để xác định khối lượng cơ thể phù hợp và các hệ số sử dụng để tính toán giới hạn cho phép trong điều 9:

a) khoảng thời gian tiếp xúc của người bệnh với chất ngâm chiết (xem 5.2.2);

b) đường tiếp xúc thông thường của người bệnh với chất ngâm chiết (xem 5.2.3).

5.2.2 Xem xét khoảng thời gian tiếp xúc

Khoảng thời gian tiếp xúc của một trang thiết bị cụ thể được phân nhóm theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1), của điều 4 và phân tích số liệu phù hợp.

Đối với các chất ngâm chiết theo TCVN 7391 [ISO 10993 (tất cả các phần)] thì giá trị TI có thể cần thiết đối với tiếp xúc vĩnh viễn, tiếp xúc kéo dài và tiếp xúc hạn chế, ví dụ dư lượng tiệt trùng bằng etylen ôxit. Nếu giá trị TI được thiết lập cho một chất ngâm chiết không có trang thiết bị cụ thể nào hoặc cho tất cả các trang thiết bị thì giá trị này đối với tiếp xúc vĩnh viễn được tính với những độ lệch như các áp lực liên kết đối với tiếp xúc kéo dài và hạn chế dựa trên tác động sinh học của dư lượng. Nếu một giá trị TI được thiết lập cho một chất ngâm chiết có trong trang thiết bị hoặc nhóm trang thiết bị với nhóm thời gian cụ thể thì giá trị TI được thiết lập cho nhóm đó với độ lệch thời gian ngắn hơn là cần thiết, dựa trên tác động sinh học của chất ngâm chiết này.

Nếu không có sẵn số liệu để thiết lập giá trị TI cho một nhóm cụ thể, ví dụ như khi không có sẵn số liệu trường diễn để thiết lập giá trị TI cho tiếp xúc vĩnh viễn, thì số liệu từ các nghiên cứu ngắn hạn hơn có thể được sử dụng với một hệ số biến đổi lớn hơn.

Nếu một trang thiết bị có thể được đặt vào một số nhóm thì giá trị TI sẽ dựa trên nhóm chính xác hơn.

5.2.3 Xem xét đường tiếp xúc

Khi các giá trị TI được thiết lập cho chất ngâm chiết không có đường tiếp xúc cụ thể hoặc bao trùm nhiều đường tiếp xúc, thì các giá trị này phải được tính toán cho mỗi đường tiếp xúc tiềm tàng trong một nhóm khoảng thời gian tiếp xúc đã cho đến một mức có thể theo TCVN 7391-1 (ISO 10993-1). Nếu giá trị TI cho các đường tiếp xúc khác nhau trong một nhóm khoảng thời gian tiếp xúc đã cho nằm trong hệ số 10, thì giá trị TI thấp nhất có thể được sử dụng như giá trị TI cho tất cả các đường tiếp xúc đối với toàn bộ nhóm khoảng thời gian tiếp xúc. Tuy nhiên, nếu các giá trị TI thay đổi lớn hơn 10 lần, thì có thể cần có nhiều hơn một giá trị TI cho nhóm khoảng thời gian tiếp xúc.

Khi thiết lập TI cho các chất ngâm chiết từ một trang thiết bị cụ thể hoặc nhóm các trang thiết bị, thì các giá trị TI được tính toán chỉ cho đường dự định sử dụng của trang thiết bị đối với mỗi nhóm khoảng thời gian tiếp xúc có thể áp dụng.

Khi không có sẵn số liệu cho một đường tiếp xúc cụ thể, các giá trị TI từ các đường khác với số liệu có thể được sử dụng cho đường không có số liệu. Phép ngoại suy định lượng từ đường này sang đường khác được khuyến khích, với bất kỳ độ không chắc chắn được bổ sung nào đã đưa vào tính toán như một phần của hệ số không chắc chắn 3 (UF_3).

5.3 Thu thập và đánh giá số liệu

Khi một chất ngâm chiết được chọn để đánh giá thì phải thu thập được các số liệu có sẵn liên quan. Các số liệu này bao gồm:

a) đặc điểm hoá lý,

b) xuất hiện và sử dụng,

c) dược lý,

d) động lực độc (hấp thụ, phân phối, trao đổi và thải loại),

e) độc học,

f) các tác động trong cơ thể người,

Số liệu đã sử dụng để thiết lập các giới hạn phải có chất lượng cao và thích hợp. Tất cả số liệu có sẵn phải được xem xét kỹ về độc tính tổng thể của chất đó. Phương pháp cơ bản dựa trên giả thuyết rằng số liệu cấp tính (ví dụ số liệu từ các nghiên cứu trong vòng 14 ngày hoặc ít hơn) nên được sử dụng để thiết lập tiếp xúc hạn chế hoặc các giới hạn ngắn hạn; số liệu tác động tiền trường diễn (ví dụ số liệu từ các nghiên cứu từ 1 đến 3 tháng) dùng làm cơ sở cho các giới hạn tiếp xúc kéo dài và số liệu trường diễn hoặc kéo dài cả cuộc đời (ví dụ số liệu từ các nghiên cứu trong khoảng thời gian 6 tháng hoặc lâu hơn) phù hợp hơn số liệu tiền trường diễn, hoặc ngắn hạn để thiết lập các giới hạn tiếp xúc vĩnh viễn cả đời. Số liệu dài hạn có thể có ích khi thiết lập các giới hạn ngắn hạn. Khi có sẵn thì số liệu trên người được ưu tiên sử dụng hơn số liệu trên động vật.

Số liệu phải được đánh giá để xác định các tác động có hại tới hạn và để thiết lập NOAEL cho các tác động này. Nếu số liệu không thích hợp để cho phép xác định được một NOAEL thì mức độ tác động có hại thấp (LOAEL) hoặc giá trị khác có thể được sử dụng cho các tính toán tiếp sau, miễn là điều chỉnh phù hợp cho độ không chắc chắn bổ sung được đưa vào. Khi có thể, phải nghiên cứu quan hệ phản ứng - liều để hỗ trợ cho việc xác định một NOAEL sao cho cường độ tiếp xúc có thể liên quan đến xác suất của các tác động độc xảy ra trong mô hình thực nghiệm. Số liệu từ các đường tiếp xúc, ví dụ tiếp xúc da, miệng hoặc mô, ngoài ruột và thở phải được đánh giá nếu có thể. Trong trường hợp tiếp xúc tiềm tàng từ một đường vào duy nhất, thì số liệu liên quan đến đường đó là thích hợp nhất, mặc dù cũng phải xem xét số liệu từ các đường khác.

Kể đến đường tiếp xúc dự định của người, các tác động có hại cho là thích đáng nhất như một cơ sở để đặt giới hạn phải được xác định cũng như liều lượng cần để tạo ra các tác động có hại này. Giá trị NOAEL thích đáng nhất, hoặc trong trường hợp ngoại lệ một giá trị LOAEL hoặc giá trị nào khác phải được chọn lựa để sử dụng trong tính toán một giới hạn cho phép dựa trên sức khoẻ. Chọn lựa này phản ánh một đánh giá tất cả các tác động có hại dựa trên phán xét chuyên môn. Chọn lựa này phải được dựa trên giá trị NOAEL cao nhất, hoặc mức độ tác động có hại thấp nhất đối với bất kỳ tác động độc nào được thấy, kể đến khả năng ứng dụng và độ tới hạn của các tác động độc, đường tiếp xúc thực nghiệm, sự khác nhau đã biết giữa các loài về độ mẫn cảm, độ tin cậy của số liệu thực nghiệm, đường và khoảng thời gian tiếp xúc trên người mong đợi và bất kỳ nhân tố nào khác được xem là liên quan. Cơ sở chọn mức độ liều phải được lập thành văn bản.

5.4 Thiết lập TI cho các điểm cuối không ung thư

5.4.1 Quy định chung

Đối với mỗi đường và khoảng thời gian tiếp xúc dự đoán thích hợp thì một giá trị TI phải được tính toán từ giá trị NOAEL, LOAEL hoặc giá trị khác đã xác định. Mỗi phép tính TI phải tính đến mức độ nghiêm trọng của nguy cơ đã xác định và độ không chắc chắn vốn có trong phân tích rủi ro.

Phải sử dụng phương pháp biến đổi hệ số bất kỳ khi nào có thể để tính toán giá trị TI. Phương pháp này kết hợp sử dụng các hệ số không chắc chắn được xác định dựa trên phán đoán chuyên môn để cung cấp giới hạn có thể chấp nhận về độ an toàn đối với các tác động có hại được quan tâm nhất.

Các giá trị TI, tính bằng miligam trên kilôgam khối lượng cơ thể trên ngày, sử dụng cách biến đổi hệ số được xác định theo công thức (1) sau:

$$TI = \frac{\text{NOAEL, LOAEL, v.v....}}{MF} \qquad (1)$$

trong đó hệ số biến đổi là $UF_1.UF_2.UF_3$ (xem 5.4.2 mô tả các hệ số không chắc chắn UF_1, UF_2 và UF_3).

Các giới hạn được thiết lập dựa trên việc ứng dụng bởi phần đông nhất của quần thể người sử dụng được dự đoán trước. Ví dụ, nếu những người sử dụng chủ yếu là đàn ông trưởng thành khoẻ mạnh thì ước lượng dựa trên tiếp xúc với những người đàn ông trưởng thành; nếu trang thiết bị dự định cho một quần thể cụ thể ví dụ như những người mang thai hoặc trẻ sơ sinh thì ước lượng phải dựa vào quần thể đó. Giả định tiêu biểu cho suất liều hô hấp, khối lượng cơ thể… được sử dụng trong tính toán này trình bày trong Phụ lục A.

5.4.2 Xác định các hệ số không chắc chắn

5.4.2.1 Quy định chung

Ước lượng hệ số không chắc chắn là kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau. Các hệ số này tính đến những điểm không chắc chắn vốn có khi ước lượng tác động tiềm tàng của một hoá chất đến con người từ các kết quả nhận được trong quần thể người hoặc các loài đại diện. Không có nghiên cứu nào trong số này là dễ để định lượng trong phân tích rủi ro. Hệ số không chắc chắn khi sử dụng với số liệu trên người là nhỏ hơn hệ số khi sử dụng số liệu trên động vật. Hệ số không chắc chắn là nhỏ hơn khi sử dụng số liệu trường diễn để xác định giá trị TI đối với tiếp xúc vĩnh viễn so với khi sử dụng số liệu tiền trường diễn. Hệ số này cũng nhỏ hơn khi sử dụng NOAEL so với khi sử dụng LOAEL. Giá trị hoặc mức độ ảnh hưởng đối với mỗi hệ số không chắc chắn phải được lập thành văn bản và giải thích rõ việc chọn lựa này. Một số nghiên cứu khi chọn lựa các hệ số không chắc chắn phù hợp bao gồm những biến đổi trong loài người, ngoại suy loài và các điểm không chắc chắn khác mô tả dưới đây.

5.4.2.2 Hệ số không chắc chắn 1 (UF_1)

UF_1 tính đến biến đổi giữa các cá thể trong loài người. UF_1 được xét đến khi nhận được một giá trị TI. Cần có số liệu thực để đánh giá biến đổi con người. Khi không có số liệu thực nghiệm để đặc trưng tính thay đổi cá thể ở người phản ứng với một tác nhân độc, thì hệ số không chắc chắn mặc định bằng 10 được sử dụng trước đây để cho phép phổ đầy đủ biến đổi ở người khi đánh giá độ an toàn dựa trên tác động được thông báo ở động vật. Do vậy, hệ số không chắc chắn giảm mạnh, có thể thậm chí là 1 thích hợp khi tác động có hại được nghiên cứu trong nhóm người bệnh được tiếp xúc.

Nếu biến đổi ở người được xét là thấp nhất thì nên lựa chọn một hệ số không chắc chắn đạt đến 1. Nếu biến đổi ở người được xét là có ý nghĩa thì nên lựa chọn một hệ số chắc chắn đạt đến 10. Nếu biến đổi ở người được xét là trung gian thì nên lấy một hệ số không chắc chắn trung gian. Đặc tính nhạy cảm thường không đóng vai trò làm cơ sở cho một giá trị TI. Do vậy, hệ số không chắc chắn đối với biến đổi giữa các cá thể ở người không cần tính cho cả tiểu quần thể đặc biệt mẫn cảm. Phương pháp xử lý vật liệu trong cơ thể cũng được xem xét trong thiết lập tính thích hợp và độ lớn của bất kỳ hệ số không chắc chắn nào.

5.4.2.3 Hệ số không chắc chắn 2 (UF_2)

UF_2 tính đến phép ngoại suy từ số liệu nhận được trong một loài không phải loài người. UF_2 tính đến sự khác nhau vốn có giữa các loài khác và con người. Nên có số liệu và hiểu biết chi tiết về quan hệ giữa con người và loài thử nghiệm.

Khi không có hiểu biết chi tiết của sự khác nhau về độ độc giữa các loài thì một hệ số an toàn gấp 10 lần có thể là phù hợp. Nếu biết rõ độ độc và động lực độc của chất và tương tự ở người và mô hình thực nghiệm thì nên sử dụng một hệ số không chắc chắn nhỏ hơn đối với sự khác nhau này. Tương tự, nếu sự khác nhau được xét là có ý nghĩa về mặt độc học thì nên sử dụng các hệ số không chắc chắn lớn hơn. Phương pháp xử lý vật liệu trong cơ thể cũng được xem xét trong thiết lập tính thích hợp và độ lớn của bất kỳ hệ số không chắc chắn nào.

5.4.2.4 Hệ số không chắc chắn 3 (UF_3)

UF_3 một hệ số không chắc chắn từ 1 đến 100 tính đến chất lượng và sự phù hợp của số liệu thực nghiệm. Nếu số liệu có chất lượng tốt và phù hợp thì sử dụng hệ số bằng 1. Hệ số (UF_3) dựa trên phán đoán chuyên môn tính đến chất lượng của số liệu và thiết kế nghiên cứu.

Các nghiên cứu này được tiến hành đối với các điều không chắc chắn nhưng không hạn chế với các tình huống sau đây:

a) nghiên cứu ngắn hạn được dùng cho phép ngoại suy với các tiếp xúc hoặc tác động dài hạn hơn;

b) chỉ có số liệu LOAEL thay vì số liệu NOAEL;

c) không có các nghiên cứu hỗ trợ;

d) sử dụng mô hình động vật không phù hợp với điểm cuối đang được đánh giá;

e) đường tiếp xúc không phù hợp;

f) suất liều tiếp xúc;

g) độ tin cậy của dữ liệu.

Mức độ bảo đảm an toàn cho thấy phù hợp xét về độ nghiêm trọng của nguy cơ đối với sức khoẻ cũng nên được xem xét khi thiết lập giá trị TI. Nếu nguy cơ đối với sức khoẻ là nguy cơ gây chết, tổn hại rất nghiêm trọng hoặc tác động cơ quan đích không thuận nghịch là một kết quả mong đợi hoặc được

sử dụng như một điểm cuối, thì xem xét cho phép bổ sung. Tương tự, nếu điểm cuối có ý nghĩa độc học hạn chế thì cần xem xét đến sự cho phép giảm thiểu. Phương pháp xử lý vật liệu trong cơ thể cũng được xem xét trong việc thiết lập tính thích hợp và độ lớn của bất kỳ hệ số không chắc chắn nào.

Nếu số lượng hoặc chất lượng của số liệu thích hợp sẵn có bị hạn chế thì phải chọn hệ số xấp xỉ hoặc bằng 100. Nếu các nghiên cứu đóng vai trò làm cơ sở cho giá trị TI được xét thấy là thiết kế chuẩn cho mục đích đã định của chúng và thực hiện đúng thì phải chọn một hệ số xấp xỉ hoặc bằng 1. Các tình huống trung gian nên chọn hệ số trung gian. Phổ trên của hệ số có thể mở rộng đến hơn 100 nếu số liệu động vật cấp là cơ sở duy nhất để tính giá trị TI cho tiếp xúc vĩnh viễn.

5.4.3 Xác định hệ số biến đổi

Hệ số biến đổi MF được tính là tích số của các hệ số không chắc chắn ($UF_1.UF_2.UF_3$) [xem công thức (2) dưới đây]. Hệ số biến đổi này làm cơ sở để xác định TI và lần lượt giá trị tiếp xúc có thể chịu được TE đối với nhóm sử dụng.

$$MF = UF_1.UF_2.UF_3 \qquad (2)$$

Trong hầu hết các trường hợp, một hệ số biến đổi từ 10 đến 1 000 có thể đủ để bảo vệ. Trong một số trường hợp, đặc biệt là nơi chỉ có số liệu nghèo nàn hoặc không phù hợp và xác định được các nguy cơ quan trọng, thì có thể cần đến một hệ số biến đổi cao đến 10 000. Trong một số trường hợp, có thể có đủ số liệu của phép thử trên người hoặc các điểm cuối đủ không đáng kể để lập luận cho một hệ số biến đổi nhỏ hơn 10. Nếu như chỉ có số liệu gây chết cấp thì có thể cần một hệ số biến đổi lớn hơn 10 000 để thiết lập giá trị TI cho tiếp xúc vĩnh viễn. Bất kỳ tình huống nào mà gây ra hệ số biến đổi lớn hơn 10 000 là biểu thị mức độ không chính xác trong phân tích và trong những trường hợp như vậy, cần phải xem xét đến mức độ cần thiết khẩn cấp về số liệu bổ sung. Để thay thế cho sử dụng UF_s mặc định, có thể sử dụng mô hình tác dụng hoá lý của thuốc với sinh lý cơ thể (PBPK) để giải thích cho các biến đổi giữa các cá thể trong loài người (UF_1) và để tiến hành ngoại suy giữa các loài (UF_2) trong một loài. Sử dụng mô hình PBPK có thể giảm độ không chắc chắn và tạo ra một MF khác.

5.5 Thiết lập TI đối với điểm cuối ung thư

5.5.1 Quy trình đối với chất ngâm chiết gây ung thư

Khi xác định giá trị TI đối với ung thư phải được đánh giá trong số các giá trị TI đối với các điểm cuối không gây ung thư để xác định giá trị TI tiếp xúc vĩnh viễn thích hợp cho sử dụng khi tính toán giá trị TE.

Đối với các chất ngâm chiết được xem là gây ung thư, phải áp dụng phép thử có bằng chứng rõ ràng để xác định phương pháp thích hợp xác định giá trị TI dựa trên ung thư. Phép thử có bằng chứng rõ ràng liên quan đến việc trả lời các câu hỏi sau:

- Vật liệu có phải là chất độc di truyền gây ung thư hay không?
- Các loại khối u có liên quan đến người hay không?

- Số liệu sắp xếp sinh học có sẵn hỗ trợ cho việc ngoại suy ở người hay không?

- Thông tin dịch tễ có hỗ trợ cho tính thích hợp với người hay không?

5.5.2 Chọn các chất đạt yêu cầu phép thử có bằng chứng rõ ràng

Nếu phép thử có bằng chứng rõ ràng chỉ ra rằng vật liệu là một chất gây ung thư gây độc di truyền thì các loại khối u quan sát trong các khảo sát sinh học ung thư là thích hợp với con người và sắp xếp sinh học và/hoặc thông tin dịch tễ hỗ trợ cho tính thích hợp với con người, sử dụng một trong hai cách sau đây:

a) Xác định giá trị TI gây ung thư dựa trên các quy trình đánh giá rủi ro định lượng sử dụng các mô hình thống kê với mức rủi ro đáng kể 10^{-4} hoặc

CHÚ THÍCH Nếu sử dụng một mô hình nhiều giai đoạn tuyến tính thì cần xem xét đến độ không tuyến tính có thể của các liều thấp và thậm chí ngưỡng sinh học có thể do có cơ chế sửa chữa ADN và các quá trình cân bằng nội tại khác.

b) Không xác định một giá trị TI gây ung thư. Giảm tiếp xúc với người bệnh thấp một cách có thể ứng dụng thích hợp và quản lý tích cực rủi ro ung thư sử dụng quy trình quản lý rủi ro.

CHÚ THÍCH Xem ISO 14971 để biết thêm thông tin.

5.5.3 Quy trình khi phép thử có bằng chứng rõ ràng không đạt hoặc đáng nghi ngờ

Nếu phép thử có bằng chứng rõ ràng không đạt thì có thể sử dụng phương pháp hệ số biến đổi. Nếu phép thử có bằng chứng rõ ràng đáng nghi ngờ thì cả hệ số biến đổi và kỹ thuật đánh giá rủi ro định lượng được dùng để xác định giá trị TI gây ung thư. Khi sử dụng phương pháp hệ số biến đổi thì phải tuân theo các phương pháp mô tả trong 5.3 đối với các phản ứng hình thành u bướu.

Bất kỳ khi nào có thể, việc sử dụng mô hình hoá tác dụng hoá lý của thuốc đối với cơ thể dựa trên sinh lý để ước lượng liều chuyển vào cơ quan đích đang quan tâm hơn là liều đã áp dụng. Sau đó liều được chuyển này được dùng để tính toán rủi ro hơn là liều đã áp dụng.

5.6 Thiết lập các mức độ tiếp xúc có thể chịu được (TCLs)

5.6.1 Quy định chung

Việc xem xét các số liệu về kích thích sẽ cung cấp thông tin cần thiết để quyết định sự cần thiết xem xét kích thích, để thiết lập mức độ không gây kích thích (NIL), nếu cần. Khi quyết định lấy một giá trị NIL, sử dụng phương pháp hệ số biến đổi sao cho xây dựng được mức độ tiếp xúc có thể chịu được. Dự đoán rằng TCLs chỉ cần thiết đối với một số chất ngâm chiết và chỉ cần cho một số trang thiết bị dùng trong các ứng dụng nhất định. TCL được dùng sẽ trở thành sự kiềm chế liên kết kép với các giới hạn cho phép trong các tình huống này. Hơn nữa, có thể có các tình huống trong đó việc ngăn ngừa kích thích đủ hạn chế các giới hạn cho phép dựa trên độ độc hệ thống là không cần thiết.

Phương pháp này không dự định để thu được các giá trị TCL dựa trên viêm da tiếp xúc dị ứng hoặc các hiệu ứng tại chỗ hơn là kích thích ở các cơ quan tách biệt về mặt giải phẫu hoặc tác dụng hoá lý của thuốc đối với cơ thể (ví dụ não, mắt).

5.6.2 Nghiên cứu tiếp xúc để tính toán giá trị TCL

Các mức độ tiếp xúc có thể chịu được (TCLs) yêu cầu đối với bất kỳ chất ngâm chiết tạo nên một phản ứng kích thích do tiếp xúc trực tiếp đối với mô cơ thể ví dụ như da, mắt, niêm mạc hoặc bề mặt bị chọc thủng từ dạng sử dụng trang thiết bị cụ thể. Phải xem xét đến quần thể người bệnh.

Mức độ tiếp xúc có thể chịu được (TCLs) yêu cầu đối với nhiều ứng dụng tiếp xúc mô. Ví dụ, một vật liệu có thể không gây kích thích ở một nồng độ đã nêu sau khi ứng dụng một lần, nhưng có thể gây kích thích sau khi ứng dụng lặp lại.

5.6.3 Thiết lập TCL đối với điểm cuối kích thích

5.6.3.1 Quy định chung

Đối với mỗi mô tiếp xúc thích hợp, một giá trị TCL được tính từ mức độ không kích thích (NIL), mức độ kích thích tối thiểu (MIL) hoặc mức độ tương tự khác. Mỗi phép tính giá trị TCL tính đến mức độ kích thích từ nhiều lần tiếp xúc với các nồng độ không kích thích bất kỳ khi nào có sẵn những số liệu này. Sử dụng phương pháp hệ số biến đổi để tính giá trị TCL. Phương pháp này kết hợp việc sử dụng các hệ số không chắc chắn được xác định trên cơ sở phán đoán chuyên môn để cung cấp một giới hạn có thể chấp nhận về độ an toàn đối với kích thích. Công thức tính TCL theo miligam trên centimet vuông sử dụng phương pháp hệ số biến đổi là:

$$TCL = \frac{\text{NIL hoặc MIL}}{MF_{TCL}.\ A} \qquad (3)$$

trong đó:

MF_{TCL} là hệ số biến đổi ($UF_4.UF_5.UF_6$);

NIL là mức độ không kích thích, tính bằng miligam;

MIL là mức độ kích thích tối thiểu, tính bằng miligam;

A là diện tích tiếp xúc bề mặt cơ thể, tính bằng centimet vuông.

Các giới hạn kích thích được thiết lập dựa trên phần rộng nhất của một quần thể người sử dụng cụ thể. Nếu dự định cho sử dụng khác với sử dụng chung thì sử dụng tiểu quần thể cho trang thiết bị đã định.

5.6.3.2 Xác định hệ số không chắc chắn

Các phương pháp sử dụng để xác định rủi ro sinh học của kích thích khác với phương pháp dùng cho độ độc hệ thống. Khác nhau chính là mức độ không chắc chắn. Thông thường, nếu kích thích không được

tạo ra trong một mô hình phép thử phù hợp thì kích thích sẽ không được tạo ra khi sử dụng cho người. Do vậy, có một cách sử dụng hạn chế hơn nhiều hệ số không chắc chắn và các giới hạn lớn của độ an toàn. Hơn nữa, chọn các hệ số không chắc chắn bao gồm một số nghiên cứu.

- **Hệ số không chắc chắn 4 (UF_4)**

  UF_4 tính đến biến đổi giữa các cá thể ở người. UF_4 được tính đến khi nhận được giá trị TCL. Luôn luôn ưu tiên có số liệu thực để đánh giá biến đổi ở người. Khi không có số liệu thực nghiệm để đặc trưng độ biến đổi cá thể ở người, phản ứng với một chất ngâm chiết kích thích thì phải sử dụng một hệ số không chắc chắn từ 3 đến 10.

- **Hệ số không chắc chắn 5 (UF_5)**

  UF_5 tính đến phép ngoại suy từ số liệu nhận được ở một loài không phải loài người. UF_5 tính đến sự khác nhau vốn có giữa các loài khác và loài người. Luôn luôn ưu tiên có số liệu và hiểu biết chi tiết về quan hệ giữa người và loài thử. Khi không có sự hiểu biết chi tiết, thì phải dùng hệ số không chắc chắn biến đổi giữa các loài (UF_5) bằng 3.

- **Hệ số không chắc chắn 6 (UF_6)**

  UF_6 tính đến chất lượng và độ phù hợp của số liệu thực nghiệm. Sử dụng giá trị MIL đối với giá trị NIL có thể yêu cầu hệ số không chắc chắn (UF_6) bằng 3 hoặc cao hơn. Tương tự, có thể áp dụng hệ số UF_6 đến 3 nếu các kết luận được rút ra dựa trên nghiên cứu được thiết kế nghèo nàn hoặc được thi hành hoặc nếu lượng số liệu thích hợp bị giới hạn. Chính vì vậy, UF_6 có thể là 9 hoặc cao hơn nếu cả tính thích hợp và chất lượng của số liệu đều nghèo.

5.6.3.3 Xác định hệ số biến đổi TCL

Hệ số biến đổi TCL (MF_{TCL}) được tính toán bằng tích số các hệ số không chắc chắn ($UF_4.UF_5.UF_6$) như nêu trong công thức (3). Hệ số biến đổi này đóng vai trò làm cơ sở cho TCL. Trong hầu hết các trường hợp một hệ số biến đổi tổng thể bằng 30 hoặc thấp hơn là đủ, nhưng có thể lớn hơn nếu nồng độ không gây kích thích không được thiết lập hoặc nếu chỉ có sẵn số liệu nghèo hoặc không thích hợp.

5.7 Đánh giá rủi ro hỗn hợp

Tiêu chuẩn này được sử dụng để nhận được các giới hạn cho phép đối với các chất ngâm chiết riêng biệt giải phóng từ trang thiết bị y tế. Tuy nhiên, một người bệnh hiếm khi tiếp xúc với một dư lượng tại một thời điểm. Một viễn cảnh là một tiếp xúc xảy ra với nhiều hợp chất được giải phóng từ trang thiết bị tại cùng thời gian. Đồng tiếp xúc với nhiều hợp chất khả năng làm tăng hoặc giảm độ độc của bất kỳ chất quan tâm đã cho. Tuy nhiên, khi suất liều có các hợp chất được giải phóng từ một trang thiết bị y tế là giá trị TI tương ứng cho các hợp chất này, sau đó rất có thể xuất hiện các tác động hỗ trợ xảy ra trong số các thành phần hỗn hợp là nhỏ. Các phương pháp đánh giá rủi ro hỗn hợp được nêu trong Phụ lục B.

6 Tính toán tiếp xúc có thể chịu được (TE)

6.1 Quy định chung

Tiếp xúc với một chất ngâm chiết đã cho có thể xuất hiện từ việc sử dụng một số trang thiết bị y tế. Khi các giá trị TI được phát triển cho một chất ngâm chiết, cần điều chỉnh giá trị TI thích hợp để xác định lượng tiếp xúc xảy ra mà có thể chịu được, tính đến cả cách sử dụng trang thiết bị và khả năng tiếp xúc với các nguồn trang thiết bị khác của chất ngâm chiết.

Phải đánh giá các hệ số sau để xác định khối lượng cơ thể thích hợp và sử dụng hệ số sử dụng (UTF) để xác định tiếp xúc có thể chịu được (TE):

a) quần thể riêng tiếp xúc với trang thiết bị;

b) khối lượng cơ thể ưu thế của quần thể tiếp xúc;

c) dạng sử dụng đã định của trang thiết bị;

d) khả năng người bệnh tiếp xúc với cùng chất ngâm chiết từ nhiều trang thiết bị.

Một giá trị TCL không được điều chỉnh để sử dụng, vì nó là một hiệu ứng tại chỗ không tăng hoặc giảm như thường lệ dựa trên việc sử dụng trang thiết bị. Hơn nữa, áp dụng giá trị TCL như một tiếp xúc có thể chịu được cho các kết hợp dư lượng/trang thiết bị khi kích thích là một nhân tố để thiết lập lên một giới hạn cho phép. Khi áp dụng, giá trị TCL này thường được coi như là một giá trị TE liên kết tương hỗ. Trong các trường hợp như vậy khi kích thích đại diện cho sự kiềm chế liên kết thì TCL trở thành TE, nhưng được biểu thị bằng miligam trên trang thiết bị, vì kích thích không thể chấp nhận được không thể chịu được thậm chí trong một ngày.

Các hệ số sử dụng phản ánh những đường thông thường dư lượng tiếp xúc với người bệnh từ trang thiết bị hoặc nhóm trang thiết bị. Nếu một giá trị TI đơn lẻ được chọn để đại diện cho tất cả các giá trị TI cho một nhóm tiếp xúc, thì một số vĩ độ nên được cho phép khi tính toán các hệ số sử dụng cho các trang thiết bị có đường vào riêng. Nếu sử dụng một giá trị TI cho tất cả các đường vào trong một nhóm khoảng thời gian đã cho thì một giá trị TI tách biệt có thể được tính cho đường vào của trang thiết bị riêng và sử dụng như cơ sở cho hệ số sử dụng đối với trang thiết bị hoặc nhóm trang thiết bị.

6.2 Quần thể tiếp xúc

6.2.1 Khối lượng cơ thể

Số lượng lớn các trang thiết bị y tế được sử dụng cho người trưởng thành. Chính vì vậy, khối lượng 70 kg được sử dụng để tính toán giá trị TE trừ khi trang thiết bị được dự định dùng cho quần thể khác. Trong trường hợp đó, giá trị TE được dựa trên khối lượng cơ thể thu được từ dạng sử dụng có ưu thế hơn với nghiên cứu đặc biệt cho các trang thiết bị chuyên dùng với các nhóm nhạy cảm độc nhất, ví dụ trẻ sơ sinh. Xem Phụ lục A cho các khối lượng cơ thể có thể sử dụng được.

6.2.2 Trang thiết bị dùng riêng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

Đối với trẻ sơ sinh phải xem xét đến khả năng chưa trưởng thành của các tuyến chính để bài tiết chất và khả năng tích luỹ cao hơn. Số liệu nhận được từ các nghiên cứu trong đó trẻ sơ sinh bị tiếp xúc với chất nguy hiểm thích hợp hơn khi tính giá trị TI đối với trang thiết bị y tế dự định sử dụng cho trẻ sơ sinh. Khi không có sẵn số liệu như vậy để tính toán giá trị TI, thì giá trị TI được tính từ số liệu của các cá thể trưởng thành có thể được dùng để tính TE.

Tính toán TE được tiến hành sử dụng khối lượng cơ thể 3,5 kg đối với trẻ sơ sinh và 10 kg đối với trẻ nhỏ như khối lượng cơ thể người cho trang thiết bị đó.

6.3 Tính toán hệ số sử dụng từ dạng sử dụng đã định

6.3.1 Quy định chung

Tích số của liều vào có thể chịu được TI và khối lượng cơ thể được điều chỉnh bằng cách nhân với hệ số sử dụng (UTF).

Dạng sử dụng thông thường của một trang thiết bị y tế, bao gồm việc sử dụng trang thiết bị đó như một phần của một hệ thống trị liệu, phải được xác định cho quần thể quan tâm. Nhận được các hệ số sử dụng bất kỳ nơi nào có thể, phải tính đến dạng sử dụng định trước của các trang thiết bị y tế. Điều này cho phép tính toán được một hệ số tiếp xúc đồng thời (CEF) và một hệ số tiếp xúc tỷ lệ (PEF). Các hệ số này được nhân với nhau để nhận được hệ số sử dụng (UTF) như trong công thức (4):

$$UTF = CEF.PEF \qquad (4)$$

6.3.2 Hệ số tiếp xúc đồng thời (CEF)

Đánh giá phạm vi tiếp xúc với một chất ngâm chiết xuất phát từ việc sử dụng nhiều trang thiết bị. Xác định một hệ số tiếp xúc đồng thời (CEF) từ 0,2 đến 1,0 trên cơ sở đánh giá này với các nguyên tắc sau đây.

a) Sử dụng một giá trị CEF bằng 0,2 nếu không biết hệ số sử dụng.

b) Nếu nhiều trang thiết bị y tế (ví dụ như ít nhất 5 % trang thiết bị được bán trong một năm dương lịch hoặc nhiều hơn năm trang thiết bị trong bất kỳ quy trình y tế nào) có thể giải phóng chất ngâm chiết thì giá trị CEF được tính như sau:

   1) tích số của TI và khối lượng cơ thể (m_B) chia cho tổng khối lượng của chất có thể được các trang thiết bị y tế giải phóng trong một quy trình như nêu trong công thức (5):

$$CEF = \frac{TI.m_B}{m_{proc}} \qquad (5)$$

   trong đó

   TI là liều vào có thể chịu được, tính bằng miligam trên kilôgam khối lượng cơ thể trên ngày;

   m_B là khối lượng cơ thể, tính bằng kilôgam;

   m_{proc} là tổng khối lượng chất ngâm chiết giải phóng trong một quy trình, tính bằng miligam trên ngày.

2) tích số của TI và m_B chia cho tiếp xúc hàng ngày trung bình mong muốn của một người trung bình với một chất ngâm chiết từ tất cả các trang thiết bị trong suốt cuộc đời như trong công thức (6)

$$CEF = \frac{TI.m_B}{\sum \frac{m_{life}}{25000 ngày}} \quad (6)$$

trong đó

TI là liều vào có thể chịu được, tính bằng miliggam trên kilôgam khối lượng cơ thể trên ngày;

m_B là khối lượng cơ thể, tính bằng kilôgam;

m_{life} là khối lượng chất ngâm chiết giải phóng trong suốt cuộc đời biểu thị như là tiếp xúc trung bình hàng ngày, tính bằng miligam.

3) giá trị mặc định bằng 0,2.

c) Nếu sử dụng ít trang thiết bị mà có thể giải phóng ra chất ngâm chiết (ví dụ ít hơn 5 % trang thiết bị được bán trong một năm dương lịch hoặc ít hơn năm trang thiết bị trong bất kỳ quy trình y tế nào) thì sử dụng giá trị CEF bằng 1,0.

6.3.3 Hệ số tiếp xúc tỷ lệ (PEF)

Hệ số sử dụng (UTF) có thể được điều chỉnh tăng lên để tính đến tình huống trang thiết bị không được sử dụng cho toàn bộ thời gian của một nhóm tiếp xúc. Để thúc đẩy quá trình này, hệ số tiếp xúc tỷ lệ PEF được tính là tỷ lệ của nhóm tiếp xúc trong đó tiếp xúc thực với thiết bị dự định xảy ra. Chính vì vậy, như chỉ ra trong công thức (7) giá trị PEF bằng số ngày trong nhóm tiếp xúc chia cho số lượng ngày một trang thiết bị được sử dụng trước khi bỏ đi.

$$PEF = \frac{n_{exp}}{n_{use}} \quad (7)$$

trong đó

n_{exp} là số ngày trong nhóm tiếp xúc;

n_{use} là số ngày sử dụng trang thiết bị.

Nếu số ngày sử dụng trang thiết bị thay đổi thì sử dụng giới hạn trên thích hợp. Nếu một giới hạn trên phù hợp không được xác định thì sử dụng giá trị PEF mặc định bằng 1.

6.4 Tiếp xúc có thể chịu được

Giá trị liều vào có thể chịu được TI được điều chỉnh để tính đến cách sử dụng trang thiết bị. Giá trị tiếp xúc có thể chịu được TE là tích số của giá trị liều vào có thể chịu được, khối lượng cơ thể và hệ số sử dụng.

$$TE = TI.m_B.UTF \quad (8)$$

trong đó:

TE là tiếp xúc có thể chịu được sau khi nghiên cứu cơ thể người bệnh và phân tích thành thừa số khi sử dụng trang thiết bị. Giá trị này thường được biểu thị bằng miligam trên ngày;

TI là liều vào có thể chịu được sau khi biến đổi dựa trên việc đánh giá trang thiết bị. Giá trị này thường được biểu thị bằng miligam trên khối lượng cơ thể kilôgam trên ngày;

m_B là khối lượng cơ thể đặc trưng cho quần thể người bệnh đã định. Khi không có thông tin cụ thể sử dụng m_B = 70 kg;

UTF là hệ số sử dụng được dùng để tính đến cả tần suất sử dụng của trang thiết bị và sử dụng cùng với các trang thiết bị y tế khác có thể tiên đoán thích hợp để chứa đựng cùng một chất ngâm chiết.

7 Đánh giá tính khả thi

7.1 Tính khả thi đề cập đến khả năng nhà sản xuất hoặc nhà chế tạo đạt được giá trị tiếp xúc có thể chịu được. Tính khả thi có hai thành phần:

a) khả thi về kỹ thuật; và

b) khả thi về kinh tế.

Tính khả thi về kỹ thuật đề cập đến khả năng đạt được giá trị tiếp xúc có thể chịu được đối với một trang thiết bị hoặc nhóm trang thiết bị không kể đến chi phí.

Tính khả thi về kinh tế đề cập đến khả năng đáp ứng tiếp xúc có thể chịu được không làm cho các dự liệu của trang thiết bị thành điều phi kinh tế. Quan hệ mật thiết của chi phí và tính kỹ thuật phải được xem xét khi chọn lựa các giới hạn cho phép tới mức mà các giới hạn này tác động đến việc bảo tồn, tăng cường hoặc cải thiện sức khoẻ con người.

7.2 Nếu đạt được tiếp xúc có thể chịu được là khả thi, không phải tiến hành việc đánh giá lợi ích, hệ số lợi ích mặc định đến 1 và giới hạn cho phép là tương tự như tiếp xúc có thể chịu được. Nếu giá trị này không khả thi về kinh tế hoặc kỹ thuật để đáp ứng tiếp xúc có thể chịu được thì phải tiến hành đánh giá lợi ích. Cơ sở để xem xét lợi ích phải được lập thành văn bản.

8 Đánh giá lợi ích

8.1 Mức độ bảo đảm an toàn cho là thích hợp đối với các trang thiết bị y tế thừa nhận thực tế là sử dụng tất cả các trang thiết bị y tế mang lại lợi ích sức khỏe. Lợi ích sức khỏe dự đoán từ việc sử dụng trang thiết bị y tế càng lớn thì rủi ro đối với sức khoẻ có thể chấp nhận được càng lớn. Tuy nhiên, đối với mục đích của tiêu chuẩn này, lợi ích chỉ được xem xét trên cơ sở từng trường hợp, nếu giá trị tiếp xúc có thể chịu được bị vượt quá. Chỉ trong trường hợp đó có thể đưa vào hệ số tính đến lợi ích sức khoẻ để

biến đổi giá trị tiếp xúc có thể chịu được (TE) nếu độ độc xuất phát từ các chất ngâm chiết có trong dụng cụ cho thấy có thể chấp nhận khi được làm cân bằng với lợi ích sức khoẻ dự đoán từ quá trình trị liệu, và miễn là các chất ngâm chiết đã được giảm thiểu đến mức thấp nhất có thể phù hợp với quá trình bảo tồn, thúc đẩy hoặc cải thiện sức khoẻ con người nói chung.

8.2 Khi áp dụng đánh giá rủi ro đối với một trang thiết bị y tế, mức cho phép mong đợi rằng bất kỳ quy trình y tế nào đều không có rủi ro đối với sức khoẻ và các rủi ro đó liên quan đến sử dụng trang thiết bị y tế được cân bằng với các lợi ích sức khoẻ xuất phát từ việc sử dụng trang thiết bị y tế này.

8.3 Trong các trường hợp các chất ngâm chiết là các hợp chất độc xuất phát từ các vật liệu hoặc quá trình không tránh được do sử dụng các vật liệu thay thế hoặc các phương pháp chế biến thì phải xem xét ý nghĩa của lợi ích xuất phát từ việc sử dụng thiết bị. Giải thích rõ sự cần thiết và độ lớn của hệ số lợi ích sử dụng trong tính toán giá trị giới hạn cho phép phải được lập thành văn bản. Trong các trường hợp như vậy, giới hạn cho phép là tích số của giá trị TE và hệ số lợi ích (BF).

9 Các giới hạn cho phép

9.1 Sau khi tính toán các giá trị TE và biến đổi các giá trị này dựa trên tính khả thi và lợi ích một giới hạn cho phép được tính toán đối với mỗi giá trị TE. Phải đáp ứng tất cả các giới hạn cho phép.

9.2 Mỗi giới hạn cho phép AL được tính theo công thức chung sau đây.

$$AL = TE.BF \qquad (9)$$

trong đó:

AL là lượng chất ngâm chiết lớn nhất được cho là có thể chấp nhận được trên cơ sở hàng ngày đưa vào cơ thể qua tiếp xúc với một trang thiết bị y tế (xem 3.1) được biểu thị bằng miligam trên ngày;

CHÚ THÍCH 1 Nếu dựa trên TCL, TE bằng TCL và giới hạn cho phép được biểu thị bằng miligam trên centimet vuông.

TE là tiếp xúc có thể chịu được tính bằng miligam trên ngày;

CHÚ THÍCH 2 Nếu dựa trên TCL thì giá trị này được biểu thị bằng miligam trên centimet vuông.

BF là hệ số lợi ích.

9.3 Các giới hạn cho phép cũng có thể được biểu thị bằng miligam trên trang thiết bị. Các phương pháp biến đổi được tìm thấy trong Phụ lục C đối với các giới hạn cho phép về mặt khối lượng trên dụng cụ (m_{dev}) dựa trên các giới hạn hệ thống tính bằng miligam trên ngày hoặc các giới hạn tiếp xúc của bề mặt cơ thể với các chất kích thích.

10 Yêu cầu báo cáo

Số liệu chính được xem xét và cơ sở chọn các hệ số phải được ghi lại. Xem Phụ lục D.

Phụ lục A

(tham khảo)

Một số giả định điển hình đối với các tham số sinh học

A.1 Quy định chung

Phụ lục này đưa ra các tham số mặc định để sử dụng trong đánh giá rủi ro. Phụ lục này quy định thời gian sống, lượng nước nhận vào hàng ngày, lượng khí nhận vào hàng ngày, khối lượng cơ thể, và thời kỳ thai nghén đối với người, chuột, chuột nhắt, chuột đồng, chuột lang, chó và thỏ. Đây là những loài phổ biến nhất có sẵn số liệu. Các số liệu mặc định này có thể đóng vai trò làm cơ sở cho các so sánh giữa các loài trừ khi các số liệu khác có thể cho thấy phù hợp hơn. Số liệu về loài thực sự biến đổi một chút trong thế giới thực.

A.2 Các giả định

A.2.1 Người

Các tham số mặc định đối với người:

- thời gian sống là 70 năm;
- nước uống nhận vào là 2 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 20 m^3/24 giờ ngày; 10 m^3/ngày, trong ngày làm việc 8 tiếng;
- khối lượng cơ thể là 70 kg đối với đàn ông trưởng thành; 58 kg đối với phụ nữ trưởng thành; 10 kg đối với trẻ em; 3,5 kg đối với trẻ sơ sinh (nhỏ hơn 1 tuổi);
- giai đoạn thai nghén 9 tháng.

A.2.2 Chuột lớn

Các tham số giả định đối với chuột lớn:

- thời gian sống là 2 năm;
- nước uống nhận vào là 0,025 lít/ngày đối với con đực; 0,020 lít/ngày đối với con cái;
- không khí nhận vào là 0,29 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 0,5 kg đối với con đực trưởng thành; 0,35 kg đối với con cái trưởng thành;
- giai đoạn thai nghén 22 ngày.

A.2.3 Chuột nhắt

Các tham số giả định đối với chuột nhắt:

- thời gian sống là 2 năm;
- nước uống nhận vào là 0,005 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 0,43 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 0,03 kg đối với con đực trưởng thành; 0,025 kg đối với con cái trưởng thành;
- giai đoạn thai nghén 20 ngày.

A.2.4 Chuột đồng

Các tham số giả định đối với chuột đồng:

- thời gian sống là 2 năm;
- nước uống nhận vào là 0,015 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 0,086 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 0,125 kg đối với con đực trưởng thành; 0,110 kg đối với con cái trưởng thành;
- giai đoạn thai nghén 15 ngày.

A.2.5 Chuột lang

Các tham số giả định đối với chuột lang:

- thời gian sống là 3 năm;
- nước uống nhận vào là 0,085 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 0,43 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 0,5 kg;
- giai đoạn thai nghén 68 ngày.

A.2.6 Chó

Các tham số giả định đối với chó:

- thời gian sống là 11 năm;

- nước uống là 0,5 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 7,5 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 16 kg;
- giai đoạn thai nghén 63 ngày.

A.2.7 Thỏ

Các tham số giả định đối với thỏ:

- thời gian sống là 7 năm;
- nhận vào nước uống là 0,33 lít/ngày;
- không khí nhận vào là 1,44 m^3/24 giờ ngày;
- khối lượng cơ thể là 3 kg;
- giai đoạn thai nghén 31 ngày.

Phụ lục B

(tham khảo)

Đánh giá rủi ro đối với hỗn hợp các chất ngâm chiết

Nếu các hợp chất ngâm chiết từ một trang thiết bị đưa sử dụng các tác động của các chúng thông qua một cơ chế hoạt động độc phổ biến hoặc tương tự nhau về cấu trúc (ví dụ ête phtalat, acrylat, metacrylat) và liều của các hợp chất này nhận được bởi một người bệnh trình bày dưới đây là giá trị TI tương ứng đối với mỗi hợp chất, có thể giả định rằng bất kỳ tác động nào xảy ra trong một mô hình bổ sung; đó là các tác động kết hợp của hai hoặc nhiều nhân tố bằng với tổng các tác động của mỗi nhân tố được đưa ra riêng rẽ. Do vậy một chỉ số nguy cơ (HI) có thể được dùng để ước tính khả năng các tác động có hại sẽ xảy ra sau khi tiếp xúc với hỗn hợp này. Một giá trị HI có thể được tính như sau:

$$HI = \sum_{i=1}^{n} \frac{dose_i}{TI_i} \qquad (B.1)$$

trong đó:

n là số lượng hợp chất của hỗn hợp;

$dose_i$ là liều của mỗi hợp chất nhận được bởi người bệnh, tính bằng miligam trên ngày;

TI_i là liều vào có thể chịu được, tính bằng miligam trên ngày của mỗi hợp chất.

Phụ lục C
(tham khảo)

Chuyển đổi các giới hạn cho phép đối với tiếp xúc hệ thống và tiếp xúc bề mặt cơ thể với liều cao nhất cho người bệnh từ một trang thiết bị y tế

C.1 Giới thiệu

Phụ lục này mô tả phương pháp tính lượng tối đa, ví dụ liều tối đa cho người bệnh của một chất ngâm chiết từ một trang thiết bị y tế, biểu thị bằng lượng, dựa trên giới hạn cho phép ISO đối với chất ngâm chiết.

Một chất ngâm chiết có thể có nhiều giới hạn cho phép. Có các giới hạn cho phép đối với tiếp xúc hệ thống bao gồm các giới hạn cho phép đối với một số hoặc tất cả ba nhóm tiếp xúc của TCVN 7391-1 (ISO 10993-1) có tên là tiếp xúc hạn chế, tiếp xúc kéo dài và tiếp xúc vĩnh viễn. Trong mỗi nhóm tiếp xúc này, có thể có nhiều giới hạn cho phép đối với các quần thể tiếp xúc riêng biệt, còn có giới hạn cho phép đối với các cá thể trưởng thành. Cũng có thể có các giới hạn khác nhau với đường vào cụ thể. Cuối cùng cũng có thể có các giới hạn cho phép đối với các chất ngâm chiết kích thích mô cơ thể.

Các giới hạn cho phép đối với tiếp xúc hệ thống được biểu thị bằng đơn vị khối lượng/ngày (miligam trên ngày). Các giới hạn cho phép đối với tiếp xúc bề mặt cơ thể được biểu thị bằng khối lượng/diện tích bề mặt (miligam trên centimet vuông).

C.2 Tính liều tối đa của một chất ngâm chiết từ một trang thiết bị y tế đối với người bệnh khi tiếp xúc hệ thống

C.2.1 Trang thiết bị tiếp xúc vĩnh viễn

Trang thiết bị y tế trong nhóm tiếp xúc vĩnh viễn có thể được sử dụng từ 31 ngày đến 25 000 ngày.

Công thức tính lượng tối đa của một chất có thể được ngâm chiết ra từ một trang thiết bị y tế trong nhóm tiếp xúc vĩnh viễn như sau:

$$m_{\text{dev perm}} = \text{AL}_{\text{perm}} \times 25\,000 \qquad \text{(C.1)}$$

trong đó:

$m_{\text{dev perm}}$ là khối lượng trên trang thiết bị, ví dụ liều tối đa với người bệnh, tính bằng miligam;

AL_{perm} là giới hạn cho phép đối với nhóm tiếp xúc vĩnh viễn, tính bằng miligam trên ngày.

C.2.2 Trang thiết bị tiếp xúc kéo dài

Trang thiết bị y tế trong nhóm tiếp xúc kéo dài có thể được sử dụng từ 2 ngày đến 30 ngày.

Công thức tính liều tối đa của một chất ngâm chiết từ một trang thiết bị y tế với người bệnh trong nhóm tiếp xúc kéo dài như sau:

$$m_{dev\ prol} = AL_{prol} \times 30 \qquad (C.2)$$

trong đó:

$m_{dev\ prol}$ là khối lượng trang thiết bị, ví dụ liều tối đa cho người bệnh, tính bằng miligam;

AL_{prol} là giới hạn cho phép đối với nhóm tiếp xúc kéo dài, tính bằng miligam trên ngày.

C.2.3 Trang thiết bị tiếp xúc giới hạn

Đối với các trang thiết bị y tế trong nhóm tiếp xúc giới hạn, ví dụ sử dụng lên đến 24 giờ (một ngày) giới hạn cho phép đối với chất ngâm chiết tính bằng các đơn vị miligam trên ngày trở thành liều tối đa với người bệnh của chất ngâm chiết tính bằng đơn vị miligam trên trang thiết bị.

$$m_{dev\ lmt} = AL_{lmt} \times 1 \qquad (C.3)$$

trong đó:

$m_{dev\ lmt}$ là khối lượng trên trang thiết bị, ví dụ liều tối đa đối với người bệnh, tính bằng miligam;

AL_{lmt} là giới hạn cho phép đối với nhóm tiếp xúc giới hạn, tính bằng miligam trên ngày.

C.3 Tính toán liều tối đa của một chất ngâm chiết từ các trang thiết bị y tế cho người bệnh khi tiếp xúc bề mặt cơ thể

Công thức tính sau đây:

$$m_{dev,\ BSC} = m_A \times A \qquad (C.4)$$

trong đó:

$m_{dev,\ BSC}$ là khối lượng trên trang thiết bị, ví dụ liều tối đa đối với người bệnh, tính bằng miligam;

m_A là mức độ tiếp xúc có thể chịu được, tính bằng miligam trên centimet vuông;

A là diện tích bề mặt của trang thiết bị y tế tiếp xúc với cơ thể, tính bằng centimet vuông.

Phụ lục D

(tham khảo)

Báo cáo phân tích rủi ro

D.1 Quy định chung

Bất kỳ tài liệu cụ thể nào về thông tin và cơ sở sử dụng để thiết lập giới hạn cho phép đối với các chất ngâm chiết từ trang thiết bị y tế là đủ. Tiếp theo là một báo cáo có thể. Một báo cáo có thể cho mỗi trang thiết bị, hoặc một báo cáo cho mỗi chất, hoặc bất kỳ báo cáo hợp lý dựa trên các trường hợp riêng biệt. Mong muốn là có thể giảm thiểu công việc giấy tờ đến mức độ nào đó.

D.2 Nội dung

Báo cáo bao gồm các thông tin sau:

a) xác định chất ngâm chiết;

b) mô tả ngắn gọn trang thiết bị quan tâm;

c) các giá trị NOAEL, LOAEL, NIL và/hoặc MIL hoặc các điểm cuối khác cho chất ngâm chiết. Mỗi mục phải được tham khảo; hệ số biến đổi được lựa chọn và giải thích rõ ràng (ví dụ giải thích cho UF_1, UF_2, UF_3,…);

d) giá trị TI không ung thư;

e) giá trị TI ung thư, nếu phù hợp;

f) TCL, nếu phù hợp;

g) UTF và giải thích giá trị này (ví dụ giải thích cho CEF và PEF);

h) TE và giải thích giá trị này;

i) tóm tắt đánh giá tính khả thi với các tham khảo cho tất cả các số liệu chính đã sử dụng;

j) nếu có thể áp dụng, giá trị BF được lựa chọn và giải thích giá trị này với tham khảo cho tất cả các số liệu chính đã sử dụng;

k) các giới hạn cho phép đối với dư lượng;

l) công bố tác động mà các giới hạn cho phép được tính sử dụng các phương pháp đã mô tả trong tiêu chuẩn này.

Thư mục tài liệu tham khảo

[1] TCVN 7391-7 (ISO 10993-7), Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 7: Dư lượng sau tiệt trùng bằng etylen ôxit

[2] ISO 14971, 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] Lehman, A.J. and Fitzhugh, R.G. (1954) 100-Fold margin of safety. Association of Food and Drug Officials. U.S.Q. Bull. 18, pp. 33-35

[4] Mumtaz, M.M. and Hertzberg, R.C. (1993) The status of interactions data in risk assessment of chemical mixtures. In J. Saxena, ed. Hazard Assessment of Chemical, Vol. 8, pp. 47-79. Hemisphere, Wasington, D.C.

[5] Mumtaz, M.M., Sipes, I.G., Clewell, H.J., anh Yang, R.S.H. (1993) Risk assessment of chemical mixtures: Biologic and toxicologic issues (sumposium overview). Fund. Appl. Toxicol. 21, pp. 258-269

[6] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) (1989). Procedures for setting limits for volatile organic solvents with methylene chloride as examples of the process. Committee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Wasington, D.C. Pharmacopeial Forum 15(6), pp. 5748-5759

[7] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) (1990). Procedures for setting limits for volatile organic solvents with chloroform, 1,4-dioxane, ethylene oxide and trichloroethylene as examples of the process. Committee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Wasington, D.C. Pharmacopeial Forum 15(3), pp. 541-582

[8] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) (1991). Procedures for setting limits for volatile organic solvents with benzene as an example of the process . Commettee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Wasington, D.C. Pharmacopeial Forum 17(1), pp. 1441-1458

[9] United States Pharmacopeial convention (USP) (2000) Vol.24,PP. 1877-1878. <467> Organic volatile impurities. USP, Rockville, Maryland

[10] Basketter, D.A. (1996) Individual ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of skin: The implications for a predictive human patch test. Contact Dermatitis 35, pp. 208-213

[11] Conine,D., Naumann,B. And Hecker,L. (1992) Setting Health-Based Residue Limits For Contaminants in Pharmaceuticals and Medical Devices. Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and the Law. 1(3), pp. 171-180

[12] Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogennicity, Department of Health Report on Health and Social Subjects No, 42, HMSO, London, 1991

[13] Dourson, M. and Stara, J (1983). Regulatory history and experimental support for uncertainty (safety) factors. Reg. Toxicol. Pharmaol. 3 pp. 224-238

[14] Crump, K. (1984) A new method for determining allowable daily intakes. Fund. Appl. Tixiclo. 4 pp. 854-871

[15] Judge, M.R. (1986) Variation in response of human skin to irritant challenge. Contact Dermatitis 34, pp.115-117

[16] Lewis, S., Lynch, J. and Nikiorov, A (1990) A new approach to deriving community exposure guidelines from no-observed-effect level. Reg. Toxicol. Pharmacol. 11, pp. 314-330

[17] Kadry, A., Skowronski, G. and Abel-Rahman, M. (1995). Evaluation of the Use of Uncertainty Factors in Deriving RfDs for Some Chlorinated Compounds. J. Toxicol. Environ. Health 45, pp. 83-95

[18] Seed, J., Brown, R.P. Olin, R.P. and Foran, J.A. (1995) Chemical mixtures: Curent rist assessment methodologies and future directions. Reg. Toxicol. Pharmacol. 22. pp. 76-94

[19] World Health Organization (WHO) (1994) Environmental Health Criteria 170. Assessuing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values For Health-Based Exposure Limits. World Health Organization. Geneva, Switzerland.