

TCVN 7391–16 : 2007

ISO 10993–16 : 1997

Xuất bản lần 1

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

Biological evaluation of medical devices –

Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

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 thiết kế nghiên cứu độc lực	10
5 Hướng dẫn phương pháp thử	11
5.1 Nghiên cứu chung	11
5.2 Hướng dẫn loại phép thử cụ thể.....	12
Phụ lục A (quy định) Các trường hợp cần nghiên cứu độc lực.....	15
Phụ lục B (tham khảo) Thư mục tài liệu tham khảo	16

TCVN 7391–16 : 2007

Lời nói đầu

TCVN 7391–16 : 2007 hoàn toàn tương đương với ISO 10993–16:1997.

TCVN 7391–16 : 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

Tiêu chuẩn này cung cấp hướng dẫn và yêu cầu về thiết kế và thực hiện các nghiên cứu độc lực.

Độc lực mô tả sự hấp thụ, phân bố, chuyển hóa và bài xuất các hợp chất ngoại lai trong cơ thể theo thời gian. Nghiên cứu độ bền của vật liệu *in vivo* và sản phẩm có khuynh hướng thải ra và phân huỷ là thiết yếu khi đánh giá độ an toàn của trang thiết bị y tế. Nghiên cứu độc lực có thể có giá trị khi đánh giá độ an toàn của vật liệu dùng trong nghiên cứu trang thiết bị y tế hoặc giải thích một cơ chế của các phản ứng có hại quan sát được. Sự cần thiết và phạm vi của các nghiên cứu như vậy phải được xem xét cẩn thận dựa trên bản chất và thời gian tiếp xúc của trang thiết bị với cơ thể.

Chất nguy hại tiềm ẩn gây ra bởi trang thiết bị y tế có thể lý giải cho tương tác của các thành phần hoặc các chất trao đổi của chúng với hệ thống sinh học. Các trang thiết bị y tế có thể giải phóng các chất ngấm chiết (ví dụ các dư lượng chất xúc tác, chất hỗ trợ xử lý, dư lượng monome, chất lọc, chất chống oxi hoá, chất hoá dẻo) và/hoặc các sản phẩm phân huỷ sinh ra từ vật liệu và có khả năng gây ra các tác động có hại trong cơ thể.

Phần chủ yếu của tài liệu đã xuất bản sử dụng các phương pháp độc lực để nghiên cứu số phận của các chất hoá học trong cơ thể (xem Phụ lục B). Các phương pháp và kỹ thuật dùng trong các nghiên cứu như vậy hình thành cơ sở hướng dẫn trong tiêu chuẩn này. Thuyết minh sử dụng tiêu chuẩn này được nêu trong Phụ lục A.

Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế –

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

Biological evaluation of medical devices –

Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này đưa ra các nguyên tắc thiết kế và tiến hành các nghiên cứu độc lực liên quan đến các trang thiết bị y tế. Phụ lục A mô tả các trường hợp cần nghiên cứu độc lực trong việc đánh giá sinh học các trang thiết bị y tế.

2 Tài liệu viện dẫn

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

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

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

Sản phẩm phân huỷ (degradation product)

Sản phẩm được tạo ra bởi sự tan rã hoặc phân huỷ hoá học của vật liệu.

3.2

Chất ngấm chiết (leachable)

Chất thôi ra, ví dụ các phụ gia, dạng monome hoặc oligome của vật liệu polyme.

3.3

Chất thử (test substance)

Sản phẩm phân huỷ hoặc ngâm chiết dùng cho nghiên cứu độc lực.

3.4

Sự hấp thụ (absorption)

Quá trình một chất đi vào máu và/hoặc hệ thống bạch huyết.

3.5

Sự phân bố (distribution)

Quá trình một chất hấp thụ và/hoặc chất trao đổi của nó tuần hoàn và phân chia trong cơ thể.

3.6

Chuyển hóa (metabolism)

Quá trình mà một chất hấp thụ bị thay đổi cấu trúc trong cơ thể do các phản ứng hoá học và/hoặc phản ứng do enzym xúc tác.

CHÚ THÍCH Các sản phẩm của phản ứng ban đầu có thể sau đó bị biến đổi bởi các phản ứng do enzym hoặc không do enzym trước khi bài xuất.

3.7

Bài xuất (excretion)

Quá trình một chất được cơ thể hấp thụ và/hoặc chất trao đổi và loại khỏi cơ thể.

3.8

Đáp ứng sinh học (bioavailability)

Qui mô hấp thụ hệ thống của chất thử còn nguyên vẹn.

3.9

Thải loại (clearance)

Tốc độ loại cơ chất khỏi cơ thể bởi quá trình chuyển hóa và/hoặc bài xuất.

3.10

Chu kỳ bán thải ($t_{1/2}$) [half-life ($t_{1/2}$)]

Thời gian để nồng độ của một nhóm phân tử cụ thể giảm được 50 % giá trị khởi điểm của chúng trong cùng dịch hoặc mô cơ thể.

3.11

Thời gian cư trú trung bình (mean residence time)

Thời điểm thống kê liên quan đến thời gian bán thải để ước đoán về sự tồn tại một cơ chất trong cơ thể.

3.12 **C_{\max}** (C_{\max})

Nồng độ tối đa của một chất trong huyết tương biểu thị bằng khối lượng trên đơn vị thể tích.

CHÚ THÍCH Khi nói đến nồng độ tối đa trong dịch lỏng hoặc mô phải có một nhân tố xác định, ví dụ $C_{\max, \text{gan}}$ và được biểu thị bằng khối lượng trên đơn vị thể tích hoặc đơn vị khối lượng.

3.13 **t_{\max}** (t_{\max})

Thời gian cơ chất đạt nồng độ tối đa.

3.14 **AUC_{0-t}** (AUC_{0-t})

Diện tích dưới đường cong biểu thị sự biến đổi nồng độ cơ chất trong huyết tương với thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm t sau một liều cơ chất.

CHÚ THÍCH t thường được ngoại suy đến vô cực.

3.15 **$AUMC_{0-t}$** ($AUMC_{0-t}$)

Diện tích nằm dưới đường cong đầu tiên biểu thị sự thay đổi nồng độ cơ chất trong huyết tương với thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm t sau một liều cơ chất.

CHÚ THÍCH t thường được ngoại suy đến vô cực.

3.16**Thể tích phân phối (V_d)** [volume of distribution (V_d)]

Thông số biểu thị thể tích cần có để toàn bộ cơ chất đưa vào cơ thể nếu cơ chất này được phân phối đều.

3.17**Dịch chiết** (extract liquid)

Dịch lỏng thu được từ quá trình chiết vật liệu thử.

3.18**Phân huỷ sinh học** (biodegradation)

Thay đổi trạng thiết bị y tế hoặc vật liệu sinh học làm mất tính nguyên vẹn và/hoặc thực hiện khi tiếp cận với một môi trường sinh lý hoặc mô phỏng.

3.19**Sự hấp thu lại sinh học** (bioresorption)

Quá trình một vật liệu sinh học bị phân huỷ trong môi trường sinh lý và sản phẩm thải ra và/hoặc được hấp thu.

4 Nguyên tắc thiết kế nghiên cứu độc lực

4.1 Nghiên cứu độc lực phải được thiết kế cho từng trường hợp.

4.2 Thủ tục nghiên cứu phải được viết trước khi bắt đầu nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu, bao gồm cả các phương pháp phải được xác định trong thủ tục này. Chi tiết của các vùng phải được xác định sẽ nêu dưới đây và trong điều 5.

4.3 Kết quả của các nghiên cứu ngâm chiết phải được xem xét để xác định các phương pháp dùng cho nghiên cứu độc lực. Thông tin về các chỉ tiêu hoá lý, hình thái bề mặt của vật liệu và các đặc điểm sinh hoá của bất kỳ chất ngâm chiết cũng phải được xem xét.

CHÚ THÍCH Phạm vi và suất liều giải phóng các chất ngâm chiết phụ thuộc vào nồng độ tại bề mặt, sự di trú đến bề mặt trong vật liệu, độ hoà tan và tốc độ dòng trong môi trường sinh lý.

4.4 Khuyến cáo tiến hành nghiên cứu độc lực với các chất ngâm chiết đặc trưng hoặc sản phẩm phân huỷ có thể gây độc. Tuy nhiên, thực hiện nghiên cứu độc lực trên các hỗn hợp có thể trong các điều kiện nhất định. Một dịch chiết [xem TCVN 7391–12 (ISO 10993–12)] hoặc dạng vật liệu hoặc dạng bột của vật liệu hoặc trang thiết bị có thể được dùng trong các trường hợp đặc biệt và phải giải thích trong thiết kế nghiên cứu.

4.5 Các phương pháp phân tích có thể phát hiện và đặc trưng các sản phẩm phân huỷ, các chất ngâm chiết và các chất trao đổi trong dịch lỏng và mô sinh học. Các phương pháp này phải được mô tả đầy đủ trong báo cáo thử nghiệm (xem 5.1.11). Các phương pháp phân tích định lượng phải cụ thể, nhạy, có thể tái lập được và đưa ra các số liệu cho thấy độ tuyến tính trong khoảng các nồng độ chất phân tích mong đợi. Trong báo cáo phải trình bày đánh giá phương pháp phân tích.

4.6 Thiết kế nghiên cứu phải công bố dịch lỏng sinh lý, mô hoặc chất bài xuất, trong đó xác định được mức độ chất phân tích.

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

4.7 Báo cáo nghiên cứu phải bao gồm các thông tin về gắn kết chất phân tích trong mẫu (ví dụ số lượng và ái lực) và chứng minh rằng điều này không dẫn đến đánh giá không đúng nồng độ chất phân tích.

4.8 Phải có đủ số liệu chỉ ra khoảng cách phù hợp để xác định các thông số động lực học. Về lý thuyết điều này phải đề cập đến một vài chu kỳ bán phân rã cuối cùng; trong thực tế, có thể phải thoả hiệp về những bắt buộc của phương pháp phân tích.

5 Hướng dẫn phương pháp thử

5.1 Nghiên cứu chung

5.1.1 Nghiên cứu phải được tiến hành trong một loài hoặc giới tính thích hợp. Động vật trưởng thành, khoẻ, được làm thích nghi với các điều kiện thử trong vòng ít nhất 7 ngày. Động vật phải được chuyển sang chuồng chuyển hóa riêng biệt, khi sử dụng, trong một giai đoạn thích nghi ít nhất 24 h. Các điều kiện môi trường như đã đề nghị trong hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật [xem TCVN 7391-2 (ISO 10993-2)]. Trong khi nghiên cứu, nước uống và thức ăn cho động vật thông thường phải có sẵn, trừ khi không có quy định khác trong phương pháp thử. Các động vật phải được lựa chọn ngẫu nhiên thành các nhóm cho mỗi giai đoạn nghiên cứu; phải sử dụng cỡ nhóm ít nhất là ba cho các động vật nhỏ và là hai cho các loài lớn hơn. Tại các thời điểm quy định động vật phải được gây chết nhân đạo.

5.1.2 Có thể sử dụng một chất thử không đánh dấu phóng xạ miễn là các quy trình đánh giá phù hợp với chất thử trong các mẫu tương ứng đang tồn tại và sự chuyển hóa của cơ chất thử được đặc trưng rõ ràng.

5.1.3 Nếu cần thiết cơ chất thử phải được đánh dấu phóng xạ trong một vị trí bền về mặt chuyển hóa, tốt nhất là ^{14}C hoặc ^3H và độ tinh khiết phù hợp (> 97 %). Khi sử dụng ^3H khả năng trao đổi triti phải được xem xét. Hợp chất đánh dấu phóng xạ phải được pha loãng, với chất không đánh dấu phóng xạ, khi thích hợp.

5.1.4 Khi sử dụng hợp chất đánh dấu phóng xạ phải biết hoạt tính riêng và độ tinh khiết hoá học phóng xạ của cơ chất thử.

5.1.5 Cơ chất thử phải được điều tiết bằng lộ trình thích hợp. Lộ trình này liên quan đến sử dụng trang thiết bị y tế. Cơ chất thử được chuẩn bị trong một mẫu thích hợp phù hợp với lộ trình điều tiết liều. Độ bền của mẫu trong điều kiện đã cho của quá trình điều tiết phải được biết và báo cáo.

CHÚ THÍCH Thiết kế nghiên cứu có thể cần có lộ trình khác để so sánh.

5.1.6 Trong nghiên cứu cân bằng liều, động vật chỉ được nuôi trong chuồng chuyển hóa.

5.1.7 Nước tiểu và phân phải được thu gom trong bình nhiệt độ thấp (hoặc trong bình chứa chất bảo quản không ảnh hưởng đến phân tích) để ngăn cản sự tích lũy vi sinh vật hoặc thay đổi tự phát. Máu để phân tích toàn phần hoặc phân tích huyết tương được lấy khi có dung dịch chống đông thích hợp.

5.1.8 Bất kỳ nơi nào có thể, phải lấy các đối chứng trước khi cho liều. Trong một số nghiên cứu việc thu gom đối chứng (ví dụ mô) không thể từ các động vật thử mà phải lấy từ một nhóm đối chứng.

5.1.9 Số lần thu gom phù hợp với loại nghiên cứu đang được tiến hành, và có thể thực hiện, nếu cần thiết qua các giai đoạn hàng phút, hàng giờ, hàng ngày, hàng tuần hoặc thậm chí hàng tháng. Đối với các nghiên cứu liên quan đến các chất bài xuất, giai đoạn thường là 24 h, trong ít nhất 96 h. Khi cần cần lấy mẫu máu, thì lấy máu theo quy định cụ thể từ phút đến giờ, suốt giai đoạn đến 72 h.

5.1.10 Nghiên cứu độc lực phải được tiến hành theo kỹ thuật phòng thí nghiệm phù hợp.

5.1.11 Báo cáo thử phải bao gồm các thông tin sau:

- a) chủng và nguồn động vật, điều kiện môi trường, khẩu phần ăn, tuổi, giới tính;
- b) cơ chất và mẫu thử, độ tinh khiết, độ bền, công thức, lượng điều tiết;
- c) điều kiện thử bao gồm đường điều tiết;
- d) phương pháp thử, chiết, thăm dò, đánh giá;
- e) phục hồi đồng bộ vật liệu;
- f) lập bảng các kết quả riêng biệt tại mỗi thời điểm;
- g) công bố sự phù hợp tiêu chuẩn chất lượng hoặc các kỹ thuật phòng thí nghiệm;
- h) thảo luận kết quả;
- i) giải thích kết quả.

5.2 Hướng dẫn loại phép thử cụ thể

5.2.1 Quy định chung

Nghiên cứu được thiết kế để cung cấp thông tin cần thiết cho đánh giá rủi ro và vì vậy, thường không cần kiểm tra tất cả các khía cạnh.

5.2.1.1 Các nghiên cứu hấp thụ, phân phối, chuyển hóa và bài xuất là một phổ các nghiên cứu có thể tiến hành hoặc riêng biệt, kiểm tra một trong số các khía cạnh này hoặc tập hợp, kiểm tra vài khía cạnh trong một nghiên cứu.

5.2.1.2 Phụ thuộc vào thiết kế nghiên cứu, số lượng các thông số động học có thể được xác định bao gồm tốc độ hấp thụ, tốc độ bài tiết, AUC_{0-t} , $AUMC_{0-t}$, c_{max} , t_{max} thời gian bán thải, thời gian cư trú trung bình, thể tích phân phối và bài xuất.

5.2.1.3 Các thông số động học có thể chỉ được xác định cho một nhóm phân tử cụ thể và vì vậy, thí nghiệm cần đặc trưng và thận trọng với nhóm phân tử này. Các thông số động lực đúng của một hợp chất tương ứng chỉ có thể được xác định sau khi điều tiết tĩnh mạch. Chính vì vậy, có thể cần gộp các nghiên cứu điều tiết tĩnh mạch hạn chế vào thiết kế các nghiên cứu thông số động học. Điều này cho phép chia nhỏ liều hấp thụ được tính toán và có vai trò hiệu chỉnh khi ước tính các thông số trong các nghiên cứu khác.

5.2.1.4 Sử dụng mô hình động học phù hợp để xác định các thông số động học. Một số chương trình máy tính dùng để ước tính các thông số động học. Phải đánh giá hiệu quả phần mềm này trước khi sử

dụng và đánh giá này phải được lập thành văn bản. Các giả định nhập vào chương trình và sự lựa chọn mô hình phải được lập thành văn bản.

5.2.2 Hấp thụ

Hấp thụ phụ thuộc vào đường điều tiết, dạng hoá lý của cơ chất thử và tá dược lỏng. Có thể ước tính được nồng độ máu, huyết thanh, chất tiết và mô. Có thể xem xét các nghiên cứu sự sẵn có sinh học toàn diện. Việc lựa chọn loại nghiên cứu thích hợp phụ thuộc vào thông tin cần thiết khác, sự sẵn có của vật liệu được đánh dấu phóng xạ và phương pháp thử. Trong một nghiên cứu thông số động học, hằng số suất liều hấp thụ có thể được ước tính tin cậy nếu lấy đủ mẫu trong pha hấp thụ.

CHÚ THÍCH Các phương pháp *in vitro* tồn tại có thể cung cấp thông tin quan trọng về hấp thụ dạ dày ruột và da của các chất hoá học.

5.2.3 Phân phối

5.2.3.1 Nghiên cứu phân phối nhìn chung cần có hợp chất được đánh dấu phóng xạ. Nghiên cứu có thể là:

- định lượng, xác định mức độ trong mô bị cắt ra,
- định lượng, sử dụng phóng xạ tự ghi toàn bộ cơ thể (WBA),
- bán định lượng, sử dụng các tiêu chuẩn phân loại WBA.

5.2.3.2 Nhìn chung, số lần lấy mẫu trong các nghiên cứu phân phối nên là t_{max} , 24 h và 168 h hoặc lâu hơn phụ thuộc vào việc thải loại cơ chất thử. Các thời điểm trung gian có thể sử dụng khi các số liệu bổ sung này cần thiết. Lấy mẫu thông thường tuần tự hơn trong pha khởi đầu của hấp thụ và thải loại; tuy nhiên, mẫu cần được nhận qua nhiều pha loại trừ càng tốt (lý tưởng là 3 đến 4 chu kỳ bán thải) để cung cấp ước tính tốt nhất các thông số động lực học. Yếu tố xác định chính thường là độ nhạy thử.

5.2.4 Chuyển hóa và bài xuất

5.2.4.1 Chuồng chuyển hóa cho phép thu gom riêng biệt nước tiểu và phân suốt thời kỳ nghiên cứu. Đối với các nghiên cứu kéo dài đến 14 ngày, nước tiểu và phân được thu riêng biệt tại thời điểm 24 h và sau đó cứ 24 h một lần đến khi kết thúc thực nghiệm. Trong một số thiết kế nghiên cứu, động vật có thể bị chết tại thời điểm trung gian. Mẫu có thể được thu trước 24 h khi cơ chất thử hoặc các chất trao đổi được bài xuất nhanh. Đối với các nghiên cứu dài hơn, lấy mẫu qua giai đoạn khởi đầu xảy ra như với các nghiên cứu ngắn hạn. Sau đó nhận được mẫu trong giai đoạn 24 h liên tục với mỗi giai đoạn đánh giá.

CHÚ THÍCH Sử dụng chuồng chuyển hóa cho các giai đoạn kéo dài có thể có hại cho sử dụng động vật. Vì vậy, tại thời điểm dài hơn, có thể thu gom các mẫu đại diện không liên tục và các kết quả này ngoại suy cho lấy mẫu liên tục.

5.2.4.2 Xác súc vật và/hoặc cơ quan đích của các động vật riêng biệt phải giữ lại để phân tích và máu thu để phân tích huyết tương và nồng độ toàn bộ máu. Sau khi thu mẫu từ chuồng chuyển hóa tại thời

điểm động vật bị chết, chuồng và bầy phải được rửa bằng dung môi phù hợp. Nước rửa có thể được gom lại và giữ lại một phần đại diện để phân tích.

5.2.4.3 Thu hồi hoặc thu hồi tính toán cơ chất thử có thể lý tưởng là (100 ± 10) % khi sử dụng hợp chất đánh dấu phóng xạ (xem Chú thích dưới đây). Lượng cơ chất thử trong mỗi phần được phân tích theo các quy trình đã được đánh giá phù hợp cho hợp chất đánh dấu phóng xạ hoặc không đánh dấu phóng xạ trong điều kiện thích hợp. Khi sử dụng một hợp chất đánh dấu phóng xạ, thì cả hợp chất gốc và chất trao đổi được đánh giá trừ khi sử dụng phương pháp thử riêng. Nếu hợp chất đánh dấu phóng xạ không thể thu hồi đủ trong chất bài xuất (phân và/hoặc nước tiểu) hoặc trong cơ thể thì phải xem xét việc thu gom khí thải ra.

CHÚ THÍCH Khoảng thu hồi đã quy định không thể đạt được trong tất cả các trường hợp, và nguyên nhân của bất kỳ độ lệch nào phải được trình bày và thảo luận trong báo cáo.

5.2.4.4 Mức độ hoạt tính phóng xạ trong điều kiện sinh học phải được xác định, ví dụ bằng cách tính dịch lỏng lấp lánh; tuy nhiên phải nhấn mạnh rằng điều này đại diện cho một nồng độ hỗn hợp của hợp chất và chất trao đổi và không nhận được thông số động học nào từ đó. Khi việc tách các chất trao đổi được xem là cần thiết thì có thể tính đến lượng chiết và các quy trình sắc ký (ví dụ sắc ký lỏng áp suất cao, sắc ký màng mỏng, sắc ký khí–lỏng) và vật liệu cuối cùng được đặc trưng bởi các phương pháp hoá học và một loạt các kỹ thuật hoá lý (ví dụ quang phổ khối, quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân).

CHÚ THÍCH Sử dụng mô, tế bào, các chất đồng chất và các enzym tách cho nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* được lập thành văn bản. Các phương pháp này xác định chuyển hóa tiềm ẩn mà có thể không xảy ra *in vivo* trừ khi hợp chất này không có sẵn tại vị trí thích hợp. Phạm vi và suất liều chuyển hóa *in vitro* so với *in vivo* thường khác nhau.

Phụ lục A

(quy định)

Các trường hợp cần nghiên cứu độc lực

A.1 Các chất nguy hại tiềm ẩn tồn tại khi sử dụng hầu hết các trang thiết bị y tế. Tuy nhiên, không cần thiết hoặc không thực tế khi tiến hành các nghiên cứu độc lực cho tất cả các sản phẩm phân huỷ và các chất ngấm chiết có thể xác định được hoặc cho tất cả các trang thiết bị y tế.

A.2 Sự cần thiết nghiên cứu độc lực là một phần của đánh giá sinh học một trang thiết bị y tế phải được xem xét tính đến sản phẩm thành phẩm và thành phần hoá học của nó bao gồm các sản phẩm phân huỷ và các chất ngấm chiết tiềm ẩn và thiết kế kết hợp với mục đích sử dụng của trang thiết bị.

A.3 Khi thích hợp, quá trình phân huỷ lý thuyết phải được nghiên cứu trước khi nghiên cứu độc lực bằng các phương tiện thực nghiệm *in vitro* (ví dụ mô, các chất đồng chất hoặc tế bào), không chỉ cho lý do sử dụng động vật nêu trong TCVN 7391-2 (ISO 10993-2) mà còn xác định các sản phẩm có thể phân huỷ.

A.4 Phải xem xét nghiên cứu độc lực nếu

- a) trang thiết bị được thiết kế cho tái hấp thụ sinh học, hoặc
- b) trang thiết bị là một vật cấy ghép tiếp xúc vĩnh viễn và phân huỷ sinh học hoặc ăn mòn đáng kể được biết hoặc có thể xảy ra, và/hoặc di trú của chất ngấm chiết từ trang thiết bị xuất hiện, hoặc
- c) số lượng đáng kể các sản phẩm phân huỷ hoặc các chất ngấm chiết phản ứng hoặc độc tiềm ẩn có thể hoặc đã biết được giải phóng từ một trang thiết bị y tế vào cơ thể khi sử dụng trong lâm sàng.

CHÚ THÍCH Nghĩa của thuật ngữ "số lượng đáng kể" phụ thuộc vào đặc điểm của các hoá chất đang đề cập đến.

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

- a) suất liều giải phóng các sản phẩm phân huỷ và các chất ngấm chiết đạt được từ một trang thiết bị hoặc vật liệu cụ thể đã đạt được mức độ an toàn để cung cấp cho các tiếp xúc lâm sàng sau khi tham khảo đến kinh nghiệm lịch sử quan trọng, hoặc
- b) đã có đủ số liệu độc học hoặc số liệu độc lực liên quan đến các sản phẩm phân huỷ và các chất ngấm chiết đã tồn tại.

A.6 Việc giải phóng các chất ngấm chiết và các sản phẩm phân huỷ từ kim loại, hợp kim và gốm thường quá thấp để giải thích các nghiên cứu độc lực.

Phụ lục B

(tham khảo)

Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN 7391–2:2005 (ISO 10993–2:1992) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật
- [2] TCVN 7391–12:2006 (ISO 10993–12:2002) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật liệu chuẩn
- [3] Andersen M.E, Clewell H,J, III, Gasgas M.L., Smith F.A. and Reitz R.H. Physiologically–based pharmacokinetics and the risk assesement process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54:100–116; 1987
- [4] Bogen D.K. Simulation sofwere for the Macintosh. *Science* 24: 138–142; 1989
- [5] F.D.A. Guidelines for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application. Department of Health and Human Services
- [6] Hattis D., White P., Mamorstein L. and Koch P. Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters and predictions for low–dese matabolism rates derived by different authos. *Risk Analysis* 10:449–458, 1990
- [7] International Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles of toxicokinetic studies. *Environmental Health Criteria* 57, World Health Organization, Geneva, 1986
- [8] ISO/TR 10993–9:1994 Biological evaluation of medical devices – Part 9: Degradation of materials related to biological testing.
- [9] Jollow D.J., Roberts S., Price V., Longacre S. and Smith C. Pharmacokinetic considerations in toxicity testing. *Drug Metab. Rev.* 13:983–1007,1982
- [10] Katzper M. The use of visual programming for pharmacokinetic and pharmacodinamic simulation. Centre for drug evalution and research, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville MD 20857
- [11] Lin C.S., Shoaf S.E., and Griffiths J.C. Pharmacokinetic data in the evaluation of the safety of food and colour additives. *Ref. Toxicol. Pharmacol* 15:62–72, 1992
- [12] Monro A.M. Interspecies comparisons in toxicology: The utility and futility of plasma concentrations of the test substance. *Reg. Toxicol. Pharmacol* 12:137–160, 1990

- [13] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals – No 417 Toxicokinetics. OECD Publications.
- [14] Reitz R. Distribution, persistence and elimination of toxic agents. In: Progress in Predictive Toxicology. Clayson D B at al. (eds.) Elsevier New York, 1990
- [15] Rowland M. and Tozer T.N. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications (2nd edition). Lea and Febiger, Philadelphia, 1989
- [16] Smith D.A., Humphrey M.J. and Charuel C. Design of toxicokinetics studies (Thiết kế nghiên cứu độc lực). Xenobiotica 20:1187–1199, 1990.
- [17] Speid L.H., Lumley C.E. and Walker S.R. Harmonisation of guidelines for toxicity testing of pharmaceuticals by 1992. Reg. Toxicol. Pharmacol 12:179–221, 1990.
- [18] Travis C.B. Pharmacokinetics, In: Carcinogen Risk Analysis. Traves C.B. (ed) Contemporary issues. In risk analysis, vol.3, Plenum Press, New York, 1988.
- [19] Warge J.G. Pharmacokinetics for pharmaceutical scientists. Technomic publishing Co. Inc., Lancaster, 1994.
- [20] Wartak J. Clinical Pharmacokinetics, A modern approach to individualised drug therapy. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series, Vol. 2. Praeger Publishers CBS Educational and Professional Publishing, 1983.
- [21] Weissinger . Nonclinical Pharmacologic and toxicologic considerations for evaluating biologic products. Reg. Toxicol. Pharmacol. 10: 255–263, 1989
- [22] Welling P.G. Pharmacokinetic processes and mathematics. ACS Monograph 185. American Chemical Society, Washington DC, 1986.
- [23] Welling P.G. De la Iglesia F.A. Drug toxicokinetics. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993.
- [24] Yacobi A., Skelly J.P. and Batra V.K. Toxicokinetics and new drug development, Pergamon Press. 1989
-