

**TCVN 7391-12 : 2007  
ISO 10993-12 : 2002**

Xuất bản lần 1

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC ĐỐI VỚI TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –  
PHẦN 12: CHUẨN BỊ MẪU VÀ VẬT LIỆU CHUẨN**

*Biological evaluation of medical devices –  
Part 12: Sample preparation and reference materials*

HÀ NỘI – 2007



## Lời nói đầu

TCVN 7391-12 : 2007 hoàn toàn tương đương với ISO 10993-12 : 2002.

TCVN 7391-12 : 2007 do Tiểu ban Kỹ thuật Tiêu chuẩn TCVN/TC210/SC2 *Trang thiết bị y tế* biên soạn, 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 TCVN 7391 (ISO 10993) với tên chung *Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 7391-1:2004 (ISO 10993-1:2003) Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm
- TCVN 7391-2:2005 (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 7391-11:2007 (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

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

- Part 9: Framework for identification and quantification of quantification of potential degradation products
- Part 10: Tests for irritation and delayed –type hypersensitivity
- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- Part 18: Chemical characterization of materials
- 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 quy định các phương pháp chuẩn bị mẫu và lựa chọn các vật liệu chuẩn trong đánh giá sinh học các trang thiết bị y tế. Do TCVN 7391 (ISO 10993) mô tả nhiều hệ thống thí nghiệm sinh học khác nhau, nên các phần riêng biệt cần được tư vấn để bảo đảm những đề nghị này là phù hợp cho các hệ thống thí nghiệm cụ thể.

Các phương pháp chuẩn bị mẫu phải phù hợp cho cả các phương pháp đánh giá sinh học và vật liệu được đánh giá. Mỗi phương pháp thử sinh học cần chọn vật liệu, dung môi và các điều kiện chiết.

Tiêu chuẩn này dựa trên các thông số kỹ thuật, quy định và các tiêu chuẩn quốc gia và quốc tế hiện hành. Tiêu chuẩn này phải được soát xét và sửa đổi theo định kỳ.

## Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật liệu chuẩn

*Biological evaluation of medical devices –  
Part 12: Sample preparation and reference materials*

### 1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu và quy trình chuẩn bị mẫu và chọn vật liệu chuẩn để thử nghiệm trang thiết bị y tế trong hệ thống sinh học phù hợp với một hoặc một số phần của bộ tiêu chuẩn TCVN 7391 (ISO 10993).

Cụ thể là tiêu chuẩn này trình bày các vấn đề:

- chọn vật liệu thử;
- chọn phần đại diện từ một trang thiết bị;
- chuẩn bị mẫu thử;
- chất đối chứng thực nghiệm;
- chọn và yêu cầu đối với vật liệu chuẩn; và
- chuẩn bị dung dịch chiết.

Khả năng ứng dụng của tiêu chuẩn này phải được đánh giá cẩn thận cho vật liệu có thể hấp thụ, vật liệu polyme hoá *in situ*, sản phẩm y tế kỹ thuật mô và vật liệu có nguồn gốc sinh học.

### 2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau là rất cần thiết cho việc áp dụng tiêu chuẩn. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm ban hành thì áp dụng bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm ban hành thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các bản 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.

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

### **3 Thuật ngữ và định nghĩa**

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

#### **3.1**

##### **Chiết nhanh** (accelerated extraction)

Việc chiết để đưa ra một phép đo khả năng gây độc hại của trang thiết bị hoặc vật liệu bằng cách sử dụng các điều kiện để làm giảm thời gian tiết các chất vào môi trường.

CHÚ THÍCH 1 Ví dụ các điều kiện chiết nhanh là nhiệt độ tăng, khuấy, thay đổi môi trường v.v...

CHÚ THÍCH 2 Chiết nhanh sẽ không gây ra sự thay đổi hoá học của chất chiết.

#### **3.2**

##### **Dung dịch trắng** (blank)

Môi trường chiết không chứa vật liệu thử, giữ lại trong một bình giống hệt với bình giữ vật liệu thử và chịu cùng điều kiện với vật liệu thử khi chiết.

CHÚ THÍCH Mục đích của dung dịch trắng là để đánh giá các tác động làm hỏng có thể xảy ra do bình chiết, tá chất và quá trình chiết.

#### **3.3**

##### **Vật liệu chuẩn được chứng nhận** [certified reference material]

##### **CRM**

Vật liệu chuẩn đi kèm với một chứng chỉ, với một hoặc nhiều giá trị đặc tính đã được chứng nhận bởi một quy trình thiết lập khả năng truy tìm nguồn gốc sự thực hiện chính xác các giá trị đặc tính đã thể hiện, và đối với từng giá trị đã chứng nhận được kèm theo độ không ổn định ở mức độ tin cậy đã công bố.

[ISO Guide 30]

CHÚ THÍCH Vật liệu chuẩn chuẩn (SRM) là thương hiệu của Viện Tiêu chuẩn và công nghệ quốc gia, Gaithersburg, MD, USA.

#### **3.4**

##### **Chiết quá mức** (exaggerated extraction)

Quá trình chiết tạo ra một lượng lớn thành phần hoá học được tách ra so với lượng phát sinh trong điều kiện sử dụng mô phỏng.

CHÚ THÍCH Chiết quá mức không tạo ra thay đổi hoá học của vật liệu hoặc chất được chiết (xem 10.3).

**3.5****Chất đối chứng thực nghiệm (experimental control)**

Chất có các phản ứng đặc trưng rõ ràng, được dùng trong một hệ thống thử riêng để trợ giúp đánh giá liệu hệ thống thử có phản ứng theo cách có thể tái lập và thích hợp không.

**3.6****Dung dịch chiết (extract)**

Chất lỏng hình thành từ quá trình chiết vật liệu thử hoặc vật liệu đối chứng.

**3.7****Tính đồng nhất (homogeneous)**

Đặc tính của vật liệu và mối liên quan của nó với một điểm cuối sinh học, mà có cấu trúc hoặc thành phần đồng nhất để phù hợp hoặc không phải là một phản ứng sinh học riêng.

CHÚ THÍCH Vật liệu chuẩn được cho là đồng nhất nếu phản ứng sinh học với một phép thử riêng được phát hiện nằm trong giới hạn của độ không đảm bảo đã quy định cho phép thử, không kể đến lô vật liệu từ đó mẫu thử được lấy ra.

**3.8****Chất đối chứng âm tính (negative control)**

Vật liệu có đặc trưng rõ ràng mà khi thử bằng một quy trình riêng, chứng minh được sự phù hợp của quy trình để tạo ra phản ứng có thể tái lập, âm tính thích hợp, không phản ứng hoặc phản ứng tối thiểu trong hệ thống thử.

CHÚ THÍCH Trong thực tế, đối chứng âm tính bao gồm dung dịch trắng, tá chất/dung môi và các vật liệu chuẩn.

**3.9****Chất đối chứng dương tính (positive control)**

Vật liệu có đặc trưng rõ ràng, khi được đánh giá bằng một phương pháp thử riêng, chứng minh được sự phù hợp của hệ thống thử để tạo ra phản ứng có thể tái lập, dương tính thích hợp hoặc phản ứng lại trong hệ thống thử nghiệm.

**3.10****Vật liệu chuẩn (reference material)****RM**

Vật liệu có một hoặc nhiều giá trị thuộc tính có thể tái lập một cách đầy đủ và tin cậy cho phép sử dụng vật liệu hoặc vật chất để hiệu chỉnh một thiết bị, đánh giá của một phương pháp đo hoặc để ấn định giá trị cho vật liệu.

[ISO Guide 30]

CHÚ THÍCH Do mục đích của tiêu chuẩn này, vật liệu chuẩn là bất kỳ vật liệu hoặc chất có đặc trưng rõ ràng, khi thử bằng một quy trình đã mô tả, chứng minh được sự phù hợp của quy trình để tạo ra được phản ứng có thể tái lập, có thể tiên đoán. Phản ứng có thể là âm tính hoặc dương tính.

**3.11**

**Chiết mô phỏng** (simulated-use extraction)

Chiết một vật liệu hoặc mẫu thử với một môi trường thích hợp và trong điều kiện mô phỏng sản phẩm, nhằm đánh giá mối nguy hiểm tiềm tàng của nó đối với bệnh nhân hoặc người sử dụng trong quá trình sử dụng lâm sàng hàng ngày.

**3.12**

**Độ ổn định của giá trị thuộc tính** (stability of property values)

Khả năng duy trì một phản ứng sinh học riêng đã công bố của một vật liệu trong các giới hạn quy định và trong một khoảng thời gian cụ thể, khi bảo quản trong các điều kiện quy định.

[ISO Guide 30]

**3.13**

**Vật liệu thử** (test material)

Vật liệu, trang thiết bị, bộ phận hoặc thành phần của trang thiết bị dùng để thử nghiệm sinh học.

**3.14**

**Mẫu thử** (test sample)

Vật liệu thử hoặc dung dịch chiết dùng để thử nghiệm sinh học.

**4 Chất đối chứng thực nghiệm**

Chất đối chứng thực nghiệm được sử dụng trong đánh giá sinh học để công nhận một quy trình thử và/hoặc để so sánh các kết quả giữa các vật liệu. Phụ thuộc vào phép thử sinh học, đối chứng âm tính, dung dịch trắng và/hoặc chất đối chứng dương tính được sử dụng phù hợp với phép thử.

CHÚ THÍCH Cùng một kiểu đối chứng có thể áp dụng cho các phép thử khác nhau và có thể cho phép tham khảo chéo với các vật liệu và các phương pháp thử đã biết khác. Hướng dẫn bổ sung về chọn chất đối chứng thực nghiệm được nêu trong Phụ lục A. Sử dụng chất đối chứng dương tính cho thử nghiệm *in vivo* có thể bị tác động bởi các quy định sử dụng động vật.

**5 Vật liệu chuẩn**

**5.1 Khái quát**

Các phòng thí nghiệm riêng biệt thiết lập vật liệu chuẩn (RM). Phòng thí nghiệm riêng biệt xác định phạm vi đặc trưng hoá học, vật lý và sinh học. Các thương phẩm có sẵn có thể được dùng làm RM.



Vật liệu chuẩn đã chứng nhận (CRM) được chọn lọc có độ tinh khiết cao, đặc điểm quan trọng, sự phù hợp cho mục đích đã định và độ sẵn có của chúng. Ba hoặc nhiều phòng thí nghiệm hợp tác thử nghiệm để xác định các đặc trưng hoá học, vật lý và sinh học.

**CHÚ THÍCH** Điều mong muốn của người sử dụng là nhận được cam kết từ nhà cung cấp RM hoặc CRM rằng những vật liệu này có sẵn cho người sử dụng trong vòng ít nhất 5 năm. Điều thứ hai nhưng ít mong muốn hơn, là công bố một “công thức mở” cho vật liệu nguồn RM hoặc CRM, tức là công bố vật liệu nguồn và các chi tiết chế biến cần thiết để bảo đảm các lô RM là đồng đều.

## **5.2 Chứng nhận RM cho thử nghiệm an toàn sinh học**

**5.2.1** Xác định tính chất của một RM là một quy trình thiết lập giá trị số lượng hoặc chất lượng của phản ứng sinh học của vật liệu trong điều kiện thử đã quy định, bảo đảm độ tái lập của phản ứng trong và/hoặc giữa các phòng thí nghiệm. Dải các phản ứng sinh học liên quan đến vật liệu phải được thiết lập thông qua các phép thử phòng thí nghiệm.

**5.2.2** Các nhà cung cấp RM tiến hành chứng nhận vật liệu. Nhà cung cấp phải tiến hành xác định các đặc trưng hoá lý của vật liệu chuẩn. Các phòng thí nghiệm riêng biệt có sử dụng RM nhận biết đặc trưng sinh học cần thiết để xác định tính chất RM cho một phép thử riêng hoặc quy trình riêng. Các vật liệu có giá trị thương phẩm có thể được dùng làm RM miễn là chúng đã được chứng nhận và có đủ phẩm chất.

**5.2.3** Chứng nhận một RM là một quy trình thiết lập giá trị số lượng hoặc chất lượng của phản ứng sinh học của vật liệu trong các điều kiện thử đã quy định. Quá trình này phục vụ để xác nhận thử nghiệm vật liệu cho phản ứng đặc biệt đó và dẫn đến việc cấp phép một chứng chỉ. Phản ứng sinh học của vật liệu phải được thiết lập thông qua các phép thử giữa các phòng thí nghiệm.

## **6 Sử dụng RM như chất đối chứng thực nghiệm**

**6.1** RM hoặc CRM được sử dụng trong các phép thử sinh học như các vật liệu chuẩn để chứng minh tính phù hợp của một quy trình tạo ra một phản ứng có thể tái lập được, ví dụ phản ứng dương tính hoặc/và âm tính. Bất kỳ vật liệu nào sử dụng trong cách này phải được đặc trưng với mỗi quy trình thử sinh học cần thiết để sử dụng vật liệu này. Một vật liệu được đặc trưng và sau đó được chứng nhận cho một phương pháp thử tham khảo hoặc phản ứng, ví dụ phản ứng siêu nhạy dạng trì hoãn, thì không được sử dụng làm vật liệu chuẩn cho vật liệu khác mà không có đánh giá bổ sung, ví dụ độ độc tế bào.

Sử dụng RM có thể tạo thuận lợi để so sánh phản ứng giữa các phòng thí nghiệm và hỗ trợ đánh giá độ tái lập của phép thử trong các phòng thí nghiệm riêng biệt. Để so sánh phản ứng sinh học, điều mong muốn là sử dụng các RM có một phổ phản ứng, ví dụ thấp nhất, trung bình hoặc nghiêm trọng.

## **TCVN 7391-12 : 2007**

**6.2** Các RM sử dụng làm chất đối chứng thực nghiệm phải đáp ứng các quy trình bảo đảm chất lượng đã thiết lập của nhà chế tạo và phòng thí nghiệm thử. Các vật liệu này phải được nhận biết theo nguồn, nhà chế tạo, hạng và loại. Các RM được xử lý phù hợp với điều 8.

**6.3** Khi RM được dùng làm chất đối chứng thực nghiệm, thì chúng phải cùng loại vật liệu như mẫu thử, tức là polyme, gốm, kim loại, keo v.v... Tuy nhiên, các hoá chất tinh khiết có thể được dùng làm chất đối chứng thực nghiệm cho các quy trình thử trên cơ sở cơ giới hoá, ví dụ như các khảo nghiệm độc tính di truyền và phản ứng siêu nhạy dạng trì hoãn miễn dịch.

## **7 Chọn vật liệu thử**

**7.1** Thử nghiệm phải được tiến hành trên thành phẩm hoặc mẫu đại diện của thành phẩm, hoặc vật liệu đã xử lý với cùng cách như thành phẩm [xem TCVN 7391-1 (ISO 10993-1)].

**7.2** Áp dụng cùng một quy trình chọn vật liệu thử khi cần một chất chiết.

## **8 Mẫu thử và chuẩn bị RM**

**8.1** Mẫu thử và RM phải được xử lý cẩn thận để ngăn ngừa sự lây nhiễm. Bất kỳ dư lượng nào từ các quá trình chế tạo phải được xem xét trọn bộ với trang thiết bị, bộ phận hoặc thành phần của trang thiết bị.

CHÚ THÍCH Hướng dẫn bổ sung về chuẩn bị, xem Phụ lục B.

**8.1.1** Mẫu thử từ trang thiết bị và RM đã tiệt trùng phải được xử lý vô trùng nếu thích hợp với quy trình thử.

**8.1.2** Mẫu thử từ một trang thiết bị được cung cấp thường không vô trùng, nhưng cần tiệt trùng mẫu trước khi sử dụng, thì phải tiệt trùng bằng phương pháp được nhà chế tạo khuyến cáo và xử lý vô trùng nếu phù hợp với quy trình thử.

**8.1.3** Nếu các mẫu thử được làm sạch trước khi tiệt trùng, thì ảnh hưởng của quá trình làm sạch và chất làm sạch phải được xem xét khi chọn và xử lý mẫu thử.

**8.2** Nếu các mẫu thử vô trùng là yêu cầu đối với quy trình thử, thì phải xem xét ảnh hưởng của quá trình tiệt trùng hoặc tiệt trùng lại đến mẫu thử và RM.

**8.3** Khi mẫu thử và RM cần cắt thành miếng như mô tả trong 10.3.2.2, thì phải xem xét ảnh hưởng của bề mặt không bị tiếp xúc trước đây, ví dụ như lumen hoặc bề mặt cắt. Công cụ dùng để cắt trang thiết bị y tế thành các phần đại diện để thử nghiệm phải sạch để tránh lây nhiễm.

## 9 Chọn các phần đại diện từ một trang thiết bị

**9.1** Nếu một trang thiết bị không thể thử được như một mẫu nguyên vẹn, thì mỗi vật liệu riêng trong thành phẩm phải được đại diện theo tỷ lệ trong mẫu thử.

**9.1.1** Mẫu thử của trang thiết bị có bao phủ bề mặt phải gồm cả vật liệu bao phủ và chất nền.

**9.1.2** Mẫu thử phải gồm một phần đại diện của chỗ nối và/hoặc chỗ gắn kín, nếu có sử dụng keo, miếng ngăn tần số radio (RF) hoặc miếng ngăn dung môi được sử dụng trong chế tạo một phần của trang thiết bị tiếp xúc với bệnh nhân.

**9.2** Vật liệu composit phải được thử như các vật liệu thành phẩm.

**9.3** Khi trong một trang thiết bị có các vật liệu khác nhau, thì phải xem xét khả năng phối hợp và tương tác khi lựa chọn mẫu thử.

**9.4** Mẫu thử phải được chọn để hệ thống thử tiếp xúc nhiều nhất với các thành phần của một trang thiết bị đã biết có khả năng gây ra phản ứng sinh học.

## 10 Chuẩn bị chất chiết của mẫu

### 10.1 Khái quát

Nếu các chất chiết của trang thiết bị cần cho một quy trình thử, thì môi trường chiết và điều kiện sử dụng để chiết phải thích hợp với bản chất và việc sử dụng thành phẩm và với mục đích của phép thử, ví dụ như xác định độc hại, ước lượng rủi ro, hoặc đánh giá rủi ro. Khi chọn các điều kiện chiết phải xem xét các đặc điểm lý hoá của vật liệu trang thiết bị, các chất có thể tiết ra hoặc dư lượng.

CHÚ THÍCH Đối với hướng dẫn bổ sung về chiết mẫu, xem Phụ lục C.

### 10.2 Hộp chứa chất chiết

**10.2.1** Phải tiến hành chiết trong các hộp sạch, trơ về hoá học và kín với khoang rỗng ở trên là nhỏ nhất.

**10.2.2** Để đảm bảo bình chiết không pha trộn chất chiết của vật liệu thử, bình chiết phải là:

a) ống thủy tinh borosilicat có nắp được lót lớp trơ [ví dụ poly(tetrafluoroetylen)],

b) các bình chiết trơ khác như đã yêu cầu cho vật liệu riêng và/hoặc các quy trình chiết.

### 10.3 Điều kiện và phương pháp chiết

10.3.1 Điều kiện chiết dựa trên các thực hành chung như sau (xem C.5):

- a)  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  trong  $(24 \pm 2)$  giờ;
- b)  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  trong  $(72 \pm 2)$  giờ;
- c)  $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$  trong  $(72 \pm 2)$  giờ;
- d)  $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$  trong  $(24 \pm 2)$  giờ;
- e)  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$  trong  $(1 \pm 0,1)$  giờ.

Các điều kiện chiết mô tả ở trên đã được dùng để cung cấp một phép đo khả năng gây độc hại đối với ước lượng rủi ro của trang thiết bị hoặc vật liệu dựa trên tiền lệ đã có. Các điều kiện khác mô phỏng quá trình chiết xảy ra trong khi sử dụng lâm sàng hoặc cung cấp một phép đo thích hợp về khả năng gây độc hại có thể được sử dụng, nhưng phải được mô tả và chứng minh.

Chiết là một quá trình phức tạp bị ảnh hưởng bởi thời gian, nhiệt độ, tỷ số giữa diện tích bề mặt với thể tích, môi trường chiết và sự cân bằng pha<sup>1)</sup> của vật liệu. Phải xem xét cẩn thận các tác động của nhiệt độ cao hơn hoặc các điều kiện khác lên chiết động lực học và xác định các chất chiết nếu dùng quá trình chiết nhanh hoặc quá mức.

Ví dụ, hai khả năng tồn tại khi sử dụng nhiệt độ tăng:

- năng lượng của nhiệt độ tăng lên có thể gây ra liên kết chéo tăng lên và/hoặc sự trùng hợp của polyme và vì vậy, giảm lượng monome tự do có sẵn để di chuyển từ polyme;
- nhiệt độ tăng lên có thể sinh ra các vật liệu phân huỷ mà không tìm ra đặc trưng trong các trang thiết bị hoàn chỉnh dưới các điều kiện sử dụng.

10.3.2 Diện tích bề mặt chuẩn có thể được dùng để xác định thể tích chất chiết cần thiết. Diện tích này bao gồm diện tích kết hợp của cả hai mặt của mẫu và không tính đến những bất thường bề mặt không xác định được. Khi không thể xác định được diện tích bề mặt do hình dạng mẫu, thì phải sử dụng khối lượng/thể tích của dung dịch chiết. Xem Bảng 1.

---

<sup>1)</sup> Sự cân bằng pha của một vật liệu trong khi điều khiển chiết có số lượng tương đối của các pha vô định hình và tinh thể. Đối với pha vô định hình, nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh,  $T_g$  là sự di chuyển chuỗi polyme và tốc độ khuếch tán trong pha này. Thường thì tốc độ khuếch tán cao hơn  $T_g$  so với tốc độ dưới đây. Tốc độ khuếch tán là thấp nhất trong pha tinh thể. Các điều kiện chiết thường không thay đổi cân bằng pha của vật liệu. Thay đổi pha có thể tác động đến số lượng và loại chất có thể chiết.

**Bảng 1 - Diện tích bề mặt chuẩn và thể tích dịch chiết**

| <b>Độ dày<br/>mm</b>  | <b>Tỷ lệ chiết</b><br>(diện tích bề mặt hoặc khối lượng/thể tích)<br>$\pm 10 \%$ | <b>Dạng vật liệu</b>                         |
|---|--|--|
| < 0,5   | 6 cm <sup>2</sup> /ml  | Dạng phim, tấm, thành ống                    |
| 0,5 đến 1,0   | 3 cm <sup>2</sup> /ml  | Thành ống, phiến,<br>dạng khuôn nhỏ          |
| > 1,0   | 1,25 cm <sup>2</sup> /ml   | Dạng khuôn lớn hơn                           |
| Trang thiết bị rắn<br>có hình dạng không đều                        | 0,2 g/ml   | Dạng bột, viên, bọt,<br>không hấp thụ, khuôn |
| Trang thiết bị xốp có hình dạng<br>không đều (vật liệu mật độ thấp) | 0,1 g/ml   | Dạng màng                                    |

**CHÚ THÍCH** Khi không có sẵn các phương pháp chuẩn để thử nghiệm các chất hấp thụ và keo nước, thì gợi ý phương pháp sau:  
Xác định "khả năng hấp thụ" của vật liệu, tức là số lượng dịch chiết đã hấp thụ trên gam vật liệu. Mẫu thử là 0,1 g/ml ngoài dung tích hấp thụ của vật liệu.

**10.3.2.1** Tỷ số giữa diện tích bề mặt với thể tích chiết khác, ví dụ tỷ số liên quan đến việc đánh giá vật liệu xốp, có thể được sử dụng nếu chúng mô phỏng các điều kiện trong khi sử dụng lâm sàng hoặc thể hiện trong phép đo khả năng gây độc hại.

**10.3.2.2** Vật liệu được cắt thành miếng nhỏ trước khi chiết để đảm bảo ngập hoàn toàn trong môi trường, loại trừ khi có qui định khác (ví dụ xem 10.3.3). Đối với polyme các miếng có kích thước xấp xỉ 10 mm x 50 mm hoặc 5 mm x 25 mm là thích hợp.

**10.3.3** Các chất đàn hồi, vật liệu được phủ, composit, vật liệu dát mỏng v.v... phải được thử nguyên vẹn bất kỳ khi có thể, bởi vì có sự khác nhau về các đặc điểm chiết giữa bề mặt nguyên và bề mặt bị cắt.  
**CHÚ THÍCH** Do các quá trình chế tạo, nhiều chất đàn hồi có thể có đặc điểm bề mặt khác so với bề mặt của vật liệu lớn.

**10.3.4** Quá trình chiết phải tiến hành có sử dụng cả dung môi có cực và không cực. Ví dụ về môi trường chiết:

- môi trường có cực: nước, muối sinh lý; môi trường nuôi cấy không huyết thanh;
- môi trường không cực: dầu thực vật mới tinh chế (ví dụ dầu hạt bông hoặc dầu vừng) có chất lượng quy định trong dược điển khác nhau;
- môi trường bổ sung: cồn/nước, cồn/muối, polyetylen glycol 400 (pha loãng thành áp suất thẩm thấu sinh lý), dimetyl sulfoxit và môi trường nuôi cấy có huyết thanh.

**CHÚ THÍCH** Ở một số nước, các môi trường khác mà đã biết ảnh hưởng của nó đến vật liệu và hệ thống sinh học, và phù hợp với bản chất và sự sử dụng của trang thiết bị hoặc phương pháp xác định độc hại, có thể được xem là môi trường thay thế được chấp nhận.

**10.3.5** Quá trình chiết phải được tiến hành cùng với khuấy. Khi chiết dưới các điều kiện tĩnh được xem là phù hợp thì phương pháp này phải được xác minh, quy định và báo cáo.

**10.3.6** Nếu có thể, dịch chiết phải được sử dụng ngay sau khi chuẩn bị để ngăn cản sự thấm hút bề mặt vào hộp chiết hoặc các thay đổi khác trong thành phần. Nếu một chất chiết được bảo quản lâu hơn 24 giờ, thì phải kiểm tra lại độ ổn định và tính đồng nhất của phần chiết trong điều kiện bảo quản.

**10.3.7** Không được điều chỉnh độ pH của dịch chiết trừ khi có cơ sở hợp lý.

**10.3.8** Chất chiết không được xử lý thông thường bằng lọc, ly tâm hoặc các phương pháp khác để loại bỏ các hạt lơ lửng. Tuy nhiên, nếu các quá trình xử lý như vậy là cần thiết, thì cơ sở hợp lý phải được lập thành văn bản.

**10.3.9** Để nhận biết nguy hại, phải xem xét các điều kiện chiết quá mức để tăng liều tiếp xúc của chất có thể lọc. Dung môi và điều kiện chiết phải được chọn trên cơ sở đặc tính lý hoá của vật liệu và/hoặc các hoá chất đã biết có phân tử lượng thấp có thể chiết được.

**10.3.10** Bất kỳ dung môi nào dùng trong chiết một vật liệu trùng hợp hoặc trang thiết bị không được gây ra sự phân huỷ của liên kết polyme. Không được xảy ra nhiều hơn một quá trình làm mềm nhẹ của vật liệu polyme khi có dung môi bay hơi (ví dụ phân huỷ ít hơn 10 %). Dung môi phải bị loại bỏ (trước khi dùng cho khảo nghiệm sinh học) tới mức độ mọi dư lượng không còn gây tác động có hại đến khảo nghiệm sinh học (ví dụ như gây biến tính protein hoặc kích thích da).

#### **10.4 Điều kiện chiết để nhận biết nguy hại và ước lượng rủi ro trong điều kiện sử dụng quá mức**

**10.4.1** Khi thiết kế, chuẩn bị mẫu thử và chuẩn bị chất chiết trang thiết bị, phải xem xét các nguy hại phát sinh từ những thay đổi trong quá trình chế tạo hoặc kiểm soát không đủ quá trình chế tạo phù hợp với ISO 14971. Phải đặc biệt chú ý đến các dư lượng, ví dụ nguyên tố vết và các tác nhân làm sạch và tẩy rửa của các quá trình chế tạo này.

**10.4.2** Khi khả năng gây độc được chỉ ra trong yêu cầu đối với sản phẩm thử bằng quá trình chiết quá mức, thì không cần thử trang thiết bị bằng quá trình chiết mô phỏng.

**10.4.3** Mẫu thử của vật liệu đông cứng *in situ* (ví dụ như xi măng, chất kết dính và các hỗn hợp pre-polyme) phải đại diện cho các điểm đông cứng tại đó vật liệu được đặt *in situ* và thời gian đông cứng tối đa trong khi sử dụng *in situ* (tức là mô phỏng sự đông cứng tối đa và tối thiểu khi sử dụng lâm sàng).

Khi sử dụng chất chiết trong các phương pháp thử để đánh giá vật liệu đông cứng *in situ*, thì khởi đầu của quá trình chiết sẽ xảy ra từ điểm đông cứng mà tại đó vật liệu được đặt *in situ*.

Đối với các phương pháp thử sử dụng các vật liệu này trực tiếp, ví dụ như độc tính tế bào tiếp xúc trực tiếp hoặc phủ aga, cấy ghép, một số phép thử độc tính di truyền, và tan máu tiếp xúc trực tiếp, thì vật liệu phải được sử dụng như trong lâm sàng với đồng cứng *in situ* trong hệ thống thử.

CHÚ THÍCH Biến đổi của hệ thống chuyển lâm sàng có thể là phù hợp, sao cho kích thước hoặc khối lượng đã chọn của vật liệu được giao cho thử nghiệm.

## 11 Ghi chép

Tài liệu về mẫu và quá trình chuẩn bị mẫu bao gồm nhưng không giới hạn với các vấn đề như:

- a) loại và thành phần vật liệu, nguồn vật liệu, trang thiết bị, bộ phận hoặc thành phần trang thiết bị, nếu đã biết;

CHÚ THÍCH Một mô tả thành văn bản, bản vẽ, hình ảnh hoặc các phương pháp khác có thể đạt được tất cả hoặc một phần của yêu cầu này.

- b) lô hoặc số lô khi thích hợp;
- c) mô tả quá trình chế tạo, làm sạch hoặc tẩy rửa, nếu thích hợp; và
- d) kỹ thuật chiết phù hợp, bao gồm tài liệu của môi trường chiết, tỷ lệ chiết, điều kiện chiết, phương tiện khuấy, cũng như bất kỳ biến đổi nào từ các điều kiện đã quy định trong tiêu chuẩn này, ví dụ như lọc chất chiết hoặc môi trường chiết.

**Phụ lục A**

(tham khảo)

**Chất đối chứng thực nghiệm**

**A.1** Vật liệu được liệt kê trong đoạn sau có thể đáp ứng các tiêu chí cho một chất đối chứng thực nghiệm thích hợp trong các phép thử đã chọn. Trách nhiệm của các nhà nghiên cứu là tạo ra sự lựa chọn phù hợp (xem Bảng A.1).

**Bảng A.1 - Tóm tắt các RM và các chất đối chứng có sẵn cho những phép thử trong TCVN 7391 (ISO 10993) không có yêu cầu RM hoặc chất đối chứng riêng**

| Phép thử        | Chất đối chứng dương tính <sup>a</sup> | Chất đối chứng âm tính <sup>a</sup> | RM <sup>a</sup>      |
|-----------------|--|-------------------------------------|----------------------|
| Cấy ghép        | PVC-org. Sn                            | PE                                  |                      |
|                 | SPU-ZDEC                               | Silicon                             |                      |
|                 | Latex cao su thiên nhiên               | Nhôm oxit                           |                      |
|                 |  | Thép không rỉ                       |                      |
| Độc tính tế bào | PVC-org. Sn                            | PE                                  |                      |
|                 | SPU-ZDEC                               |                                     |                      |
|                 | SPU-ZBEC                               |                                     |                      |
|                 | Latex cao su thiên nhiên               |                                     |                      |
|                 | Polyuretan                             |                                     |                      |
| Tương thích máu |  |                                     | PVC 7506<br>PUR 2541 |

<sup>a</sup> Các từ viết tắt trong bảng này đề cập đến vật liệu cụ thể có sẵn từ nguồn đã nêu trong A.2 và A.3.

**A.2** Vật liệu được dùng làm chất đối chứng âm tính hoặc RM, ví dụ polyetylen mật độ cao<sup>2) 3) 4) 5)</sup>, polyetylen mật độ thấp<sup>6)</sup>, polydimethylsiloxan không có silic<sup>7) 8)</sup>, polyvinylclorua<sup>9)</sup>, polyeteuretan<sup>10)</sup>, polypropylen<sup>11)</sup>, thanh sứ nhôm oxit, thép không rỉ và hợp kim titan tinh khiết thương phẩm (cp).

**A.3** Vật liệu được dùng làm chất đối chứng dương tính, ví dụ polyvinylclorua chứa các phụ gia hữu cơ<sup>12)</sup>, phim polyuretan phân đoạn chứa kẽm dietyl<sup>13) 14)</sup> hay dibutyl-đithio-carbamat<sup>15)</sup>, các công thức latex nhất định, dung dịch muối kẽm và đồng. Các chất được dùng làm chất đối chứng dương tính cho các mẫu chiết là các dịch pha loãng của phenol và nước.

2) Polyetylen mật độ cao (Chất dẻo đối chứng âm tính RS) có thể nhận được từ Dược điển US (Rockville, MD, USA). Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn này và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.



- 3) Phim HDPE: RM-C, Viện nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn này và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 4) Tấm HDPE: RM-D Viện nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 5) Thanh HDPE: RM-E Viện nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 6) Ống PE 140: AG, D-8673 Rehau, Đức. Phim PE có sẵn từ Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Đức. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 7) Chương trình vật liệu sinh học, Chi nhánh Trang thiết bị và công nghệ, Viện Tim, phổi và máu quốc gia, NIH, 312 Federal Building, 7550 Wisconsin Ave., Bethesda, MD 20892, USA. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 8) Ống SIK 8363: Rehau AG, D-8673 Rehau, Đức. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 9) Ống PVC 7506 và PVC 7536: Rehau AG, D-8673 Rehau, Đức. Phim PVC-DEHP và PVC-TEHTM có sẵn từ Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Đức. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 10) Ống PUR 2541: Rehau AG, D-8673 Rehau, Đức. Phim PU có sẵn từ Frontline Filmbiasning, S-60003 Norrkoping, Thụy Điển. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 11) Ống PP 146 có sẵn từ Rehau AG, D-8673 Rehau, Đức. Phim PE có sẵn từ Hoechst AG, D-6230 Frankfurt 80, Đức. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 12) Vật liệu đối chứng dương tính, mã 499-300-000-000: Portex Limited [tương tự như RS đối chứng dương tính có thể nhận được từ Dược điển US]. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 13) Phim polyuretan – ZDEC: RM-A; Viện nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 14) Thanh polyuretan – ZDEC: RM-F; Viện nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.
- 15) Phim polyuretan – ZDEC: RM-B; Viện Nghiên cứu Hatano/Trung tâm An toàn thực phẩm và thuốc, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523 Nhật Bản; Tel 81-463-82-4751, FAX: 81-463-82-9627, E-mail: RM. Office@fdsc.or.jp. Thông tin này đưa ra để thuận tiện cho người sử dụng tiêu chuẩn và không phải là uỷ nhiệm xác nhận của ISO về sản phẩm này.

## Phụ lục B

(tham khảo)

### Nguyên tắc chung và thực hành chuẩn bị vật liệu thử và chọn mẫu

Vật liệu dùng trong khảo nghiệm sinh học phải đại diện cho các đặc điểm thành phần và bề mặt của thành phẩm và của các quá trình đã dùng trong chế tạo vật liệu đó. Xem 7.1 và TCVN 7391-1 (ISO 10993-1, 5.1 a).

Tài liệu về thành phần của các vật liệu chất dẻo hoặc cao su phải bao gồm cả sự xác định resin, polyme, và bất kỳ phụ gia nào. Mô tả công thức phải quy định lịch sử của vật liệu, ví dụ như thông tin về quá trình nhiệt, vật liệu là nguyên gốc hoặc nghiền lại, nếu là nghiền lại thì thông số kỹ thuật của quá trình nghiền lại có thể cho phép ở mức tối đa.

Vật liệu có thể được tiệt trùng lại bằng cùng một phương pháp hoặc các phương pháp thay thế phải được thử sau khi xử lý bằng cách tiệt trùng nhiều lần. Ví dụ, một vật liệu được tiệt trùng bằng tia bức xạ và tiệt trùng lại bằng etylen oxit phải được thử sau khi

a) chiếu tia, và

b) chiếu tia cùng xử lý bằng etylen oxit.

Với sự chứng minh thích hợp, nếu xác định thấy sự tiếp xúc trong “trường hợp tồi tệ nhất”, thì có thể tiến hành thử nghiệm sau khi tiếp xúc với xử lý này.

Lý tưởng là tất cả các phép thử sinh học đều sử dụng một vật liệu cắt ra từ một trang thiết bị, một thành phần của chính trang thiết bị đó làm vật liệu thử, hoặc chất chiết chuẩn bị từ chúng, phải được tiến hành với bề mặt vật liệu đã tiếp xúc với các hệ thống thử môi trường tế bào/sinh học. Phương pháp thay thế cho việc cắt bề mặt là chế tạo vật thu nhỏ của trang thiết bị sử dụng cùng quá trình (đùn ép, nhúng...), nhiệt độ, thời gian, khí quyển, các chất thoát ra, ủ luyện, đông cứng, làm sạch, tiệt trùng v.v... đã sử dụng trong chế tạo trang thiết bị. Hỗ trợ này đánh giá bất kỳ tác động liên quan đến diện tích bề mặt, đặc điểm bề mặt, nồng độ chất có thể lọc, bề mặt và hình dáng vật liệu.

Kim loại dùng trong phép thử sinh học phải là từ vật liệu có cùng nguồn cung cấp dùng để chế tạo trang thiết bị, sử dụng cùng quá trình gia công, nghiền, đánh bóng, ôxy hoá chống rỉ, xử lý bề mặt và tiệt trùng đã dùng trong chế tạo sản phẩm thành phẩm.

Vật liệu gốm dùng trong phép thử sinh học phải được chế tạo từ nguyên liệu dự trữ dạng bột có cùng nguồn cung cấp, sử dụng cùng các quá trình như đổ khuôn, đúc, thiêu kết, tạo bề mặt và tiệt trùng đã dùng trong chế tạo trang thiết bị.

Vật liệu giả sinh học, tức là vật liệu lấy từ mô động vật, phải được thử sau khi bảo quản với số lần qui định cho phép tối đa và tối thiểu của nhà chế tạo để thay đổi sự xâm nhập của thuốc hãm.

Thay vì chiết vật liệu kim loại sau khi ứng dụng chất chiết vào hệ thống thử, thử nghiệm dung dịch với các nồng độ khác nhau của muối kim loại riêng đã nhận biết trong trang thiết bị phải được xem xét để xác định độc hại của các ion kim loại và để biết các mức độ không có tác động cao nhất.

**CHÚ THÍCH** Nguyên tắc này có thể áp dụng cho vật liệu hữu cơ khi đã xác định các hoá chất trong trang thiết bị.

Khi thiết kế phép thử trên vật liệu, phải xem xét các điều kiện chiết đối với vật liệu cấy ghép có thể dẫn đến sự hình thành hạt *in vivo* trong quá trình sử dụng lâm sàng. Tác động của các quy trình chiết phải được xem xét khi thiết kế phép thử của một vật liệu, nếu các hạt được hình thành do các điều kiện chiết.

Số lượng vật liệu và diện tích bề mặt từ đó phải phù hợp với sự kiểm chế sinh học và vật lý của hệ thống thử. Trong thực tế, đã khuyến cáo sử dụng một cỡ mẫu chuẩn cho một khảo nghiệm cụ thể.

Sự chú ý của người sử dụng tiêu chuẩn này được hướng đến việc bàn luận “sử dụng đúng” hoặc “lạm dụng” của CRM trong giới thiệu đến ISO Guide 33. Bàn luận này chỉ ra các lĩnh vực tiềm tàng khi sử dụng và sử dụng quá nhiều RM và CRM. Người sử dụng tiêu chuẩn này cũng chú ý rằng, có thể chấp nhận việc sử dụng các vật liệu hiệu chỉnh để đánh giá phản ứng sinh học của vật liệu khi nghiên cứu trong một phòng thí nghiệm đơn lẻ.

## Phụ lục C

(tham khảo)

### Nguyên tắc chiết vật liệu thử

**CẢNH BÁO – Áp dụng các phương pháp thử TCVN 7391 (ISO 10993) cho các trang thiết bị chứa protein phải rất cẩn trọng.**

**C.1** Mục đích chiết của một trang thiết bị y tế là cung cấp một mẫu thử phù hợp để xác định phản ứng sinh học của bất kỳ chất có thể lọc nào trong hệ thống sinh học, để chứng minh khả năng gây độc hại (xác định độc hại) của chất có thể lọc và để sử dụng trong tiến hành đánh giá rủi ro sức khỏe con người của chất có thể lọc. Nếu chất chiết của trang thiết bị đã được chuẩn bị, thì môi trường và điều kiện sử dụng để chiết phải thích hợp với bản chất và sử dụng của sản phẩm thành phẩm cũng như với khả năng tiên đoán (ví dụ như mục đích thử, cơ sở, độ nhạy v.v...) của phương pháp thử. Chính vì vậy, các điều kiện chiết và ứng dụng chất chiết vào hệ thống thử phải phản ánh đúng không chỉ điều kiện sử dụng thực sự của sản phẩm mà còn cả mục đích và khả năng tiên đoán của phép thử.

Các phép thử sinh học được tiến hành để xác định độc hại và ước lượng rủi ro của độc hại trong điều kiện sử dụng quá mức và/hoặc sử dụng thực tế. Quá trình chiết khác nhau đối với mục đích thử khác nhau:

- a) chiết quá mức thì phù hợp đối với nhận biết độc hại, và
- b) chiết mô phỏng có thể áp dụng để tạo một nhân tố an toàn sử dụng trong đánh giá rủi ro sức khỏe con người.

**C.2** Tiêu chuẩn này thừa nhận rằng số lượng chất có thể chiết liên quan đến khoảng thời gian chiết, nhiệt độ, tỷ số giữa diện tích bề mặt của vật liệu với thể tích chất chiết và bản chất của chất chiết.

**C.3** Thời gian chiết phải đủ để cực đại hoá số lượng vật liệu chiết. Trong thực tế, sử dụng các điều kiện chuẩn về thời gian và nhiệt độ chiết được giới thiệu thay cho các điều kiện không có hiệu lực hoặc không chuẩn khác.

**C.4** Một thực hành thay thế là chiết lặp lại theo nồng độ để nhận được đủ chất chiết. Thực hành này có thể áp dụng để nhận biết độc hại.

**C.5** Nhiệt độ chiết có thể thay đổi đối với các vật liệu thử khác nhau. Chiết không khởi đầu quá trình phân huỷ quan trọng của vật liệu. Nhiệt độ chiết phụ thuộc vào đặc điểm hoá lý của vật liệu tạo thành trang thiết bị. Nhiệt độ chiết lựa chọn cho polyme, ví dụ nằm dưới nhiệt độ chuyển tiếp của thuỷ tinh. Nếu nhiệt độ chuyển tiếp thuỷ tinh nằm dưới nhiệt độ sử dụng, thì nhiệt độ chiết phải thấp hơn nhiệt độ nóng chảy. Các điều kiện khuyến cáo được nêu trong 10.3.1.

Các ví dụ sau đây để minh hoạ giải thích của 10.3.1.

VÍ DỤ 1 Vật liệu có điểm nóng chảy hoặc hoá mềm thấp hơn  $(121 \pm 2)$  °C được chiết ở nhiệt độ tiêu chuẩn thấp hơn điểm nóng chảy (ví dụ polyetylen mật độ rất thấp).

VÍ DỤ 2 Vật liệu trải qua quá trình thủy phân được chiết tại nhiệt độ làm giảm đến mức thấp nhất lượng thủy phân [ví dụ polyamit được chiết ở  $(50 \pm 2)$  °C].

VÍ DỤ 3 Vật liệu được xử lý tiệt trùng bằng hơi nước và chứa một chất lỏng khi cất trữ được chiết ở  $(121 \pm 2)$  °C (ví dụ như chất thẩm tách trước lọc).

VÍ DỤ 4 Vật liệu chỉ được dùng ở nhiệt độ cơ thể được chiết ở nhiệt độ cung cấp chất lọc tối đa không phân huỷ vật liệu [ví dụ như collagen được chiết ở  $(37 \pm 1)$  °C trong khi đó bộ phận cấy ghép gồm có thể được chiết ở  $(121 \pm 2)$  °C].

VÍ DỤ 5 Chiết ở  $(37 \pm 1)$  °C trong  $(24 \pm 2)$  h [xem 10.3.1] trong muối hiem khi được chấp nhận cho các trang thiết bị cấy ghép.

#### **C.6 Tỷ số giữa diện tích bề mặt của trang thiết bị với thể tích chất chiết hoặc dung môi phải đủ để**

- a) nhận được số lượng tối đa các chất có thể chiết trong một thể tích liều phù hợp cho thử nghiệm sinh học (ví dụ như thể tích liều trong giới hạn sinh lý) hoặc phân tích hoá học,
- b) chứng minh khả năng gây độc hại cho người khi sử dụng trang thiết bị,
- c) bao trùm vật liệu trong thể tích dung môi.

Trong thực tế, sử dụng một diện tích chuẩn và thể tích dung môi theo 10.3.2 được giới thiệu thay cho các thông số riêng của trang thiết bị. Một số phương pháp thử yêu cầu nồng độ chất chiết để tăng độ nhạy của phép thử.

CHÚ THÍCH Nồng độ chất chiết có thể dẫn đến mất vật liệu bay hơi, ví dụ etylen oxit.

#### **C.7 Dung môi được chọn làm chất chiết phải:**

- a) phù hợp để sử dụng cho các hệ thống thử sinh học riêng,
- b) mô phỏng quá trình chiết xảy ra khi sử dụng lâm sàng của trang thiết bị, và/hoặc
- c) cực đại hoá số lượng chất chiết.

Trong thực tế, dùng các dung môi chuẩn có cực hoặc không cực như quy định trong 10.3.5 được giới thiệu thay cho các dung môi cụ thể.

CHÚ THÍCH Tiêu chuẩn hoá các thông số nêu trong C.5 và C.6 cho phép sử dụng số liệu nhận được từ các phép thử sinh học của trang thiết bị y tế cho các loại ứng dụng khác, ví dụ để ước lượng rủi ro và phát triển dữ liệu tiêu chuẩn hoá.

**Thư mục tài liệu tham khảo**

- [1] ISO Guide 30, Terms and definitions used in connection with reference materials (Thuật ngữ và định nghĩa đã sử dụng trong mối quan hệ với vật liệu chuẩn)
- [2] ISO Guide 31, Reference materials – Contents of certificates and labels (Vật liệu chuẩn – Nội dung giấy chứng nhận và ghi nhãn)
- [3] ISO Guide 33, Uses of certified reference materials (Sử dụng vật liệu chuẩn đã chứng nhận)
- [4] ISO Guide 35, Certification of reference materials – General and statistical principles (Chứng nhận vật liệu chuẩn – Nguyên tắc chung và thống kê)
- [5] TCVN 7391-3 (ISO 10993-3), Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 3: Phép thử độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.
- [6] TCVN 7391-4 (ISO 10993-4) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 4: Chọn phép thử tương tác với máu
- [7] TCVN 7391-5 (ISO 10993-5) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 5: Phép thử độc tính tế bào *in vitro*
- [8] TCVN 7391-6 (ISO 10993-6) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 6: Phép thử hiệu ứng tại chỗ sau cấy ghép
- [9] 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 oxit
- [10] ISO 10993-10 Biological evaluation of devices – Part 10: Tests for irritation and delayed –type hypersensitivity (Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 10: Phép thử sự kích thích và độ nhạy cảm loại vi sai)
- [11] TCVN 7391-11 (ISO 10993-11) Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 11 : Phép thử độc tính toàn thân
- [12] ISO 10993-18 Biological evaluation of devices – Part 18: Chemical characterization of materials (Đánh giá sinh học đối với trang thiết bị y tế – Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu)
- [13] Braybrook, J.H. và Mackay, G.A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing (*Chiết chất lỏng trên hạn của phụ gia polyme để sử dụng trong thử nghiệm sinh học*). Polymer Intenmat., 27 (1992). Trang 157-164.
- [14] NFS 90701, 1988, Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices. Methods for Extraction (Thiết bị phẫu thuật y tế, Tương thích sinh học của vật liệu và trang thiết bị y tế, Phương pháp chiết)
- [15] Uphill, P.F. và Christopher, D.H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials (Sự phát triển chất đối chứng dương tính để thử nghiệm độc tính tế bào của vật liệu trang thiết bị y tế): Medical device technology, Nov/Dec, (1990) trang 24-27.

- [16] United State Pharmacopoeia/National Formulary; <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo (Thử nghiệm phản ứng sinh học, *In Vivo*)
- [17] Guidelines for Basic Biological Tests of Medical Materials and Devices (Hướng dẫn các phép thử sinh học cơ bản của vật liệu và trang thiết bị y tế); MWH Notification; Yakuki No.99
-