



جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
سازمان ملی استاندارد ایران

Iranian National Standardization Organization



استاندارد ملی ایران
۲۱۶۶۷
چاپ اول
۱۳۹۵

INSO
21667

1st.Edition

2017
Identical with
ISO 17137: 2014

کاشتنی‌های قلبی عروقی و سیستم‌های
خارج بدن - کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل
جذب

Cardiovascular implants and
extracorporeal systems-
Cardiovascular absorbable implants

ICS: 11.040.40

سازمان ملی استاندارد ایران

تهران، ضلع جنوب غربی میدان ونک، خیابان ولیعصر، پلاک ۲۵۹۲

صندوق پستی: ۶۱۳۹-۱۴۱۵۵ تهران- ایران

تلفن: ۵-۸۸۸۷۹۴۶۱

دورنگار: ۸۸۸۸۷۰۸۰ و ۸۸۸۸۷۱۰۳

کرج، شهر صنعتی، میدان استاندارد

صندوق پستی: ۱۶۳-۳۱۵۸۵ کرج- ایران

تلفن: ۸-۳۲۸۰۶۰۳۱ (۰۲۶)

دورنگار: ۳۲۸۰۸۱۱۴ (۰۲۶)

رایانامه: standard@isiri.org.ir

وبگاه: <http://www.isiri.gov.ir>

Iranian National Standardization Organization (INSO)

No.1294 Valiasr Ave., South western corner of Vanak Sq., Tehran, Iran

P. O. Box: 14155-6139, Tehran, Iran

Tel: + 98 (21) 88879461-5

Fax: + 98 (21) 88887080, 88887103

Standard Square, Karaj, Iran

P.O. Box: 31585-163, Karaj, Iran

Tel: + 98 (26) 32806031-8

Fax: + 98 (26) 32808114

Email: standard@isiri.org.ir

Website: <http://www.isiri.gov.ir>

به نام خدا

آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

سازمان ملی استاندارد ایران به موجب بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

تدوین استاندارد در حوزه‌های مختلف در کمیسیون‌های فنی مرکب از کارشناسان سازمان، صاحب‌نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود و کوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانه صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و واردکنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیردولتی حاصل می‌شود. پیش‌نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی‌نفع و اعضای کمیسیون‌های مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادهای در کمیته ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

پیش‌نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان‌های علاقه‌مند و ذی‌صلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می‌کنند در کمیته ملی طرح، بررسی و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می‌شود. بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می‌شود که بر اساس مقررات استاندارد ملی ایران شماره ۵ تدوین و در کمیته ملی استاندارد مربوط که در سازمان ملی استاندارد ایران تشکیل می‌شود به تصویب رسیده باشد.

سازمان ملی استاندارد ایران از اعضای اصلی سازمان بین‌المللی استاندارد (ISO)^۱، کمیسیون بین‌المللی الکتروتکنیک (IEC)^۲ و سازمان بین‌المللی اندازه‌شناسی قانونی (OIML)^۳ است و به عنوان تنها رابط^۴ کمیسیون کدکس غذایی (CAC)^۵ در کشور فعالیت می‌کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی‌های خاص کشور، از آخرین پیشرفت‌های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین‌المللی بهره‌گیری می‌شود.

سازمان ملی استاندارد ایران می‌تواند با رعایت موازین پیش‌بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف‌کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست‌محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و/یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری کند. سازمان می‌تواند به منظور حفظ بازارهای بین‌المللی برای محصولات کشور، اجرای استانداردهای کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری کند. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده‌کنندگان از خدمات سازمان‌ها و مؤسسات فعال در زمینه مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدور گواهی سیستم‌های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه‌ها و مراکز واسنجی (کالیبراسیون) وسایل سنجش، سازمان ملی استاندارد این‌گونه سازمان‌ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می‌کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامه تأیید صلاحیت به آن‌ها اعطا و بر عملکرد آن‌ها نظارت می‌کند. ترویج دستگاه بین‌المللی یکاها، واسنجی وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این سازمان است.

1- International Organization for Standardization

2- International Electrotechnical Commission

3- International Organization for Legal Metrology (Organisation Internationale de Metrologie Legals)

4- Contact point

5- Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

« کاشتنی‌های قلبی عروقی و سیستم‌های خارج بدن - کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب »

رئیس:

سمت و/یا محل اشتغال:

کارشناس سازمان ملی استاندارد

ظهور رحمتی، لاله
(مدرک تحصیلی)

دبیر:

هیات علمی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

حق بین نظریاک، معصومه
(دکتری مهندسی پزشکی)

اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

کارشناس پژوهشی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

خویشکار، گلی
(لیسانس مهندسی شیمی)

هیات علمی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

زارعی نژاد، محمد
(دکتری مهندسی مکانیک)

کارشناس سازمان ملی استاندارد

فرجی، رحیم
(فوق لیسانس شیمی)

هیات علمی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

صولتی هاشجین، مهران
(دکتری مهندسی مواد)

کارشناس جهاد دانشگاهی دانشگاه علم و صنعت ایران

محمدپور مطلق، محمد حسین
(کارشناسی ارشد مهندسی مکانیک)

هیات علمی دانشگاه تهران

نورمحمدی، ژامک
(دکتری مهندسی پزشکی)

ویراستار:

کارشناس مسئول گروه پژوهشی مهندسی پزشکی
پژوهشگاه استاندارد

معینیان، سید شهاب
(فوق لیسانس شیمی)

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
و	پیش‌گفتار
ز	مقدمه
۱	۱ هدف و دامنه کاربرد
۲	۲ مراجع الزامی
۳	۳ اصطلاحات و تعاریف
۴	۴ ملاحظات کاشتنی
۱۱	۵ اعتباردهی و صحه‌گذاری طراحی - آزمون و تجزیه و تحلیل
۳۲	پیوست الف
۳۳	کتاب‌نامه

پیش‌گفتار

استاندارد « کاشتنی‌های قلبی عروقی و سیستم‌های خارج بدن - کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب » که پیش‌نویس آن در کمیسیون‌های مربوط بر مبنای پذیرش استانداردهای بین‌المللی/منطقه‌ای به عنوان استاندارد ملی ایران به روش اشاره شده در مورد الف، بند ۷، استاندارد ملی ایران شماره ۵ تهیه و تدوین شده، در ششصد و پنجاه و هشتمین اجلاس هیئت کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۹۵/۱۲/۲۱ تصویب شد. اینک این استاندارد به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

استانداردهای ملی ایران بر اساس استاندارد ملی ایران شماره ۵ (استانداردهای ملی ایران - ساختار و شیوه نگارش) تدوین می‌شوند. برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در صورت لزوم تجدیدنظر خواهند شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح یا تکمیل این استانداردها ارائه شود، در هنگام تجدیدنظر در کمیسیون فنی مربوط، مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی ایران استفاده کرد.

این استاندارد ملی بر مبنای پذیرش استاندارد بین‌المللی/منطقه‌ای زیر به روش «معادل یکسان» تهیه و تدوین شده و شامل ترجمه تخصصی کامل متن آن به زبان فارسی می‌باشد و معادل یکسان استاندارد بین‌المللی/منطقه‌ای مزبور است:

ISO 17137: 2014, Cardiovascular implants and extracorporeal systems- Cardiovascular absorbable implants

مقدمه

کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب، وسایل پزشکی هستند که کاربردهای بالینی متعددی در سیستم خونی قلبی عروقی انسان دارند. کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب طوری طراحی شده است که تمامی آن یا حداقل جزئی از آن در مدت زمان معین به محصولاتی تخریب می‌شود که توسط سوخت و ساز بدن جذب شده، ادغام شده و یا حذف شوند. این کاشتنی‌ها ممکن است از طریق جراحی یا مداخله پزشکی به محل درمان وارد شوند.

این استاندارد، الزامات مربوط به عملکرد مورد نظر، ویژگی‌های جراحی، مواد، ارزیابی طراحی، ساخت، سترون‌سازی، بسته بندی و اطلاعات عرضه شده توسط تولید کننده را مطرح می‌کند. بهتر است این استاندارد به همراه استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ که الزامات کلی عملکرد کاشتنی‌های جراحی غیرفعال را بیان می‌کند، در نظر گرفته شود. همچنین بهتر است این استاندارد به عنوان پیوست استانداردهای ویژه محصول (نظیر سری استانداردهای ۱۲۲۲۹) تعیین کننده الزامات کاشتنی‌های داخل عروقی در نظر گرفته شود، که در آنها جنبه‌های تخریب‌پذیری و سایر جنبه‌های وابسته به زمان مواد قابل جذب و پوشش‌ها لحاظ نشده است.

این استاندارد، در برگیرنده ارزیابی دارویی کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب نمی‌باشد. جزئیات بیشتر الزامات ایمنی و عملکرد عوامل دارویی کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب در استاندارد ISO/TS 12417 ارائه شده است.

فقط مباحث مربوط به جذب کاشتنی قلبی عروقی در این استاندارد ارائه شده است.

یادآوری - در خصوص مباحث مربوط به عملکرد مکانیکی کاشتنی قلبی عروقی، به استاندارد ملی مرتبط (کتابنامه) مراجعه شود.

کاشتنی‌های قلبی عروقی و سیستم‌های خارج بدن - کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد، ارائه ملاحظات تأیید و صحه گذاری طرح نهایی کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب است.

یادآوری - به دلیل تغییرات در طراحی این کاشتنی‌ها که اغلب به دلیل توسعه برخی از این کاشتنی‌هاست (نظیر استنت^۱ های قابل جذب)، آزمون‌های برون تنی استاندارد قابل قبول و نتایج بالینی همواره در دسترس نیست. بدیهی است پس از جمع‌آوری اطلاعات بالینی و علمی بیشتر، تجدید نظر این استاندارد ضروری است.

در این استاندارد «رگ و/یا فضای عروقی» به سیستم گردش خون کامل اشاره دارد که شامل قلب و تمامی عروق می‌باشد.

این استاندارد در خصوص کاشتنی‌هایی که در تماس مستقیم با سیستم قلبی عروقی هستند کاربرد دارد که در آن واکنش مورد نظر بر روی سیستم قلبی عروقی است.

این استاندارد در موارد زیر کاربرد ندارد:

- ارزیابی خاص مباحث در برگیرنده بافت زنده، سلول‌های زنده و/یا کاشتنی‌های حاوی مواد بیولوژیک غیر زنده و مشتقات آنها،

- روش‌های کار و وسایل مورد استفاده قبل و پس از ورود کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب (نظیر وسایل آنژیوپلاستی یا بالون) در صورتی که بر روی جنبه‌های جذب کاشتنی تأثیر نداشته باشند.

ممکن است کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب شامل موادی باشد که اگر جداگانه استفاده شوند، می‌توانند به عنوان یک محصول پزشکی/دارویی در نظر گرفته شوند، لیکن عملکرد ماده پزشکی تابع کاشتنی است و از مرحله اول واکنش کاشتنی حمایت می‌کند.

یادآوری - برخی جنبه‌های اجزای قابل جذب محصولات ترکیبی وسیله- دارو (نظیر پوشش‌ها) در ارتباط با جنبه‌های مربوط به دارو در ISO TS 12417 ارائه شده است.

۲ مراجع الزامی

در مراجع زیر ضوابطی وجود دارد که در متن این استاندارد به صورت الزامی به آن‌ها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب، آن ضوابط جزئی از این استاندارد محسوب می‌شوند.

در صورتی که به مرجعی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه‌ها و تجدیدنظرهای بعدی آن برای این استاندارد الزام‌آور نیست. در مورد مراجعی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدیدنظر و اصلاحیه‌های بعدی برای این استاندارد الزام‌آور است.

استفاده از مراجع زیر برای کاربرد این استاندارد الزامی است:

۱-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۳۷۰۵: سال ۱۳۸۹، بسته بندی نهایی وسایل پزشکی سترون شده- قسمت ۱: الزامات مواد، سیستم‌های حافظ سترونی و سیستم‌های بسته بندی

۲-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۴۳۶۱: سال ۱۳۹۰، بررسی بالینی وسایل پزشکی برای سوژه های انسانی- کاربست خوب بالینی

۳-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۸۱۸۸ : سال ۱۳۹۲، کاشتنی‌های جراحی غیرفعال- الزامات عمومی

۴-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶: سال ۱۳۸۸، وسایل پزشکی- کاربرد مدیریت ریسک در وسایل پزشکی

۵-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۲۲۲۹: سال ۱۳۸۸، کاشتنی‌های قلبی عروقی- وسایل داخل عروقی - قسمت ۲: استنت های عروقی

2-6 ISO 5840 (all parts), Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses

2-7 ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices

2-8 ISO 11135-1, Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

2-9 ISO 11137 (all parts), Sterilization of health care products — Radiation

2-10 ISO/TS 12417, Cardiovascular implants and extracorporeal systems—Vascular device-drug combination Products

2-11 ISO 14937, Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

یادآوری- استاندارد ملی ایران شماره ۷۸۲۰: سال ۱۳۸۳، سترونی محصولات پزشکی- الزامات کلی برای ویژگی عامل سترون کننده و توسعه صحه گذاری و کنترل جاری فرآیند سترونی برای لوازم پزشکی، با استفاده از استاندارد ISO 14937:2000 تدوین شده است.

2-12 ISO/TR 15499, Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process

2-13 ISO 17665-1, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

2-14 IEC 62366, Medical devices — Application of usability engineering to medical devices

یادآوری- استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۷: سال ۱۳۸۸، وسایل پزشکی- کاربرد مهندسی قابلیت استفاده در وسایل پزشکی، با استفاده از استاندارد IEC 62366:2007 تدوین شده است.

2-15 ASTM F2394-07(2013), Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد، اصطلاحات و تعاریف زیر به کار می‌روند:

۱-۳

جذب

absorb

فعالیت بیومواد یا مواد خارجی است که از میان سلول‌ها و/یا بافت‌ها عبور کرده و به مرور زمان جذب می‌شود.

۲-۳

محصول تخریب

محصول جانبی

degradation product

byproduct

هر گونه نتیجه نهایی یا واسطه تجزیه فیزیکی، سوخت و ساز و/یا شیمیایی یک ماده می‌باشد.

۳-۳

تخریب شدن

degrade

تجزیه فیزیکی، سوخت و ساز و/یا شیمیایی یک ماده می‌باشد.

۴-۳

قابل نشت

leachable

موادی که می‌توانند از یک وسیله یا ماده پزشکی در طی کاربرد کلینیکی آزاد شوند.

یادآوری - در وسایل قابل جذب، ممکن است مواد قابل نشت از محصول ساخته شده یا مواد حاصل از آن آزاد شود که نتیجه تخریب آن است (یعنی محصولات تخریب).

۴ ملاحظات کاشتنی

۴-۱ طبقه بندی

کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب هنگامی به عنوان یک وسیله پزشکی در نظر گرفته می‌شود که کاربرد و عملکرد بالینی مورد نظر را در دوره زمانی معین انجام دهد. یک کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب کاربرد بالینی مورد نظر را در دوره زمانی معین انجام می‌دهد و سپس طی دوره زمانی محدود، توسط بدن جذب می‌شود. طبیعت موقت کاشتنی به واسطه توانایی تخریب، توانایی سوخت و ساز محصولات حاصل، جذب شدن و یا دفع شدن (حذف) با گذشت زمان می‌باشد.

همچنین ممکن است کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب دارای یک ماده دارویی باشد. به هر حال در این استاندارد اگر فعالیت ماده دارویی در کنار عملکرد اولیه وسیله باشد، محصول یک کاشتنی جراحی در نظر گرفته می‌شود.

باید تولیدکننده در تمامی مراحل چرخه عمر محصول، قابل قبول بودن محصول را برای کاربرد بالینی تعیین کند.

۴-۲ عملکرد بالینی مورد نظر

باید عملکرد بالینی یک کاشتنی قابل جذب توصیف شود و با حداقل اطلاعات زیر با توجه خاص به ایمنی بیمار مستند سازی شود:

الف- هدف (اهداف) مورد نظر؛

ب- طول عمر مورد نظر.

۴-۳ کاربرد بالینی مورد نظر

محل کاربرد بالینی باید توسط یک یا چند تعریف زیر تعیین شود:

الف- آئورت شکمی؛

ب- شنت شریانی وریدی برای دسترسی عروقی؛

پ- شریان کاروتید؛

ت- عروق کرونر؛

ث- محفظه های کرونری قلبی؛

ج- شریان فمورال؛

چ- شریان ایلپاک؛

ح- شریان رکبی^۱؛

خ- شریان داخل مغزی؛

د- شریان کلیوی؛

ذ- آئورت صدری^۲؛

ر- آئورت پشت شکمی^۳؛

ز- شریان درشت نی؛

س- سایر شریان‌ها یا وریدها باید تعیین شوند.

۴-۴ مواد

باید الزامات بند ۶ استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ به کار گرفته شوند.

باید آزمون‌های اضافی مناسب انواع مواد (نظیر فلزات، پلیمرها و داروها) برای تعیین قابل قبول بودن ماده برای کاربرد در طراحی انجام شود. به عنوان مثال یک راهنمای عمومی برای ارزیابی کاشتنی‌های پلیمری قابل جذب در استاندارد ASTM F2902 ارائه شده است. به عنوان مثال، بهتر است برای مواد قابل جذب بر پایه خواص حافظه شکلی، آزمون‌هایی انجام شود که خواص تغییر شکل آنها را ارزیابی می‌کند. برای کاشتنی‌های قابل جذب آزاد کننده دارو، باید آزمون‌های تشخیص دارو، شامل تعیین ناخالصی‌ها و محصولات تخریب انجام شود. ممکن است برای ارزیابی توانایی الکتروشیمیایی فلزات مختلف (استنت‌ها، سیم‌های راهنما و سایر وسایل کمکی) انواع آزمون‌های خاص دیگری نیاز باشد.

۴-۵ بسته بندی، نشانه‌گذاری و سترون سازی

۴-۵-۱ بسته بندی

۴-۵-۱-۱ کلیات

الزامات بند ۱۰ استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ و استاندارد ملی ایران ۱-۱۳۷۰۵ باید به کار برده شود.

هر وسیله باید در یک محفظه واحد محافظ سترونی یا ترکیب محفظه واحد و یک محفظه بیرونی بسته‌بندی شود. ممکن است محفظه واحد (با محفظه بیرونی در صورت وجود) در طی حمل و نقل و ذخیره‌سازی در یک کانتینر حمل و نقل بسته‌بندی شود.

بهتر است شکل بسته‌بندی وسیله به گونه‌ای طراحی شود که از کاشتنی در شرایط عادی جابجایی، انبارش و حمل و نقل محافظت کند، به گونه‌ای که مشخصات وسیله حفظ شود.

1- Popliteal artery
2 - Thoracic aorta
3 - Thoraco-abdominal aorta

در مورد وسایلی که به صورت سترون انبارش می‌شوند، باید مانع سترونی به گونه‌ای حفظ شود که بتوان محتوا را در هنگام مصرف به صورت ضدعفونی ارائه کرد.

۴-۵-۱-۲ ملاحظات برای محصول قابل جذب

برای محصولات قابل جذب، ممکن است به منظور کاهش یا حذف تاثیر عوامل محیطی و حفظ ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و/یا مکانیکی کاشتنی، ویژگی‌های بسته‌بندی غیراستاندارد لازم باشد. در مواردی که محصول قابل جذب در معرض تخریب خوردگی یا هیدرولیزی قرار دارد، بهتر است ملاحظات در خصوص کنترل و/یا حذف رطوبت از بسته بندی داخلی (نظیر استفاده از مواد و/یا عوامل خشک کننده در بسته بندی مقاوم به رطوبت) در نظر گرفته شود. به علاوه، همچنین ممکن است محصولات قابل جذب در شرایط دمایی بالا در معرض تخریب فیزیکی، شیمیایی و/یا مکانیکی قرار گیرند. به عنوان مثال انبارش در دماهای نزدیک یا بالاتر از دمای شیشه‌ای شدن محصولات پلیمری قابل جذب، ممکن است تاثیر مخرب بر حالت فیزیکی و شیمیایی کاشتنی داشته باشد. بنابراین بهتر است شرایط انبارش به گونه‌ای تعیین شود که محدوده دمایی و زمانی در معرض قرار گرفتن را محدود سازد.

۴-۵-۲ نشانه گذاری

۴-۵-۲-۱ نشانه(ها)

هر محصول باید به همراه یک یا چند نشانه بر روی هر یک از محفظه‌ها عرضه شود. الزامات بند ۱۱ استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ باید به همراه اطلاعات زیر که جزئی از نشانه گذاری است، ذکر شود:

الف- نام یا نام تجاری وسیله؛

ب- توصیه‌هایی در خصوص انبارش وسیله است که محدوده انبارش واقعی را طراحی می‌کند که تعیین کننده قابل قبول بودن بسته‌بندی وسیله است که در آن خواص قابل جذب بودن وسیله یا اجزای وابسته به آن در نظر گرفته می‌شود؛

پ- توصیف و/یا فهرست محتوای بسته؛

ت- اندازه و نوع وسیله (در صورت کاربرد)؛

ث- ابعاد قابل استفاده برای کاربرد بالینی؛

ج- روش سترون سازی و ذکر کلمه "سترون" یا "STERILE" در صورت کاربرد؛

چ- در مورد کاشتنی‌هایی که به صورت سترون عرضه می‌شوند، هشدار در خصوص استفاده از قطعه در صورتی که بسته آسیب دیده است؛

ح- ارجاع به راهنمایی برای استفاده کاربر؛

خ- طبیعت شیمیایی هر محیط انبارش در محفظه واحد، با هشدار خطر مناسب.

۴-۵-۲-۲ راهنمایی برای استفاده^۱

باید الزامات بند ۱۱ استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ به همراه اطلاعات زیر در صورت کاربرد، ذکر شود:

الف- نام یا نام تجاری وسیله؛

ب- توصیه‌هایی در خصوص انبارش وسیله است که محدوده انبارش واقعی را طراحی می‌کند که تعیین کننده قابل قبول بودن بسته‌بندی وسیله است که در آن خواص قابل جذب بودن وسیله یا اجزای وابسته به آن در نظر گرفته می‌شود؛

پ- اعلام اینکه قطعه می‌تواند یا نمی‌تواند مجدداً سترون شود، شامل اعلام «سترون» یا "STERILE" «مجدداً سترون نشود» یا "DO NOT RESTERILIZE" به طور دائمی (در صورت کاربرد)؛

ت- اعلام «یکبار مصرف» یا "SINGLE USE ONLY" به طور دائمی (در صورت کاربرد)؛

ث- توصیف و/یا فهرست محتوای بسته؛

ج- اندازه‌ها و مدل‌های در دسترس قابل استفاده برای کاربرد بالینی مورد نظر؛

چ- شناسایی و شرح وسیله قابل جذب یا اجزای وابسته به آن؛

ح- موقعیت جزء قابل جذب وسیله، در صورتی که تنها یک جزء کاشتنی قابل جذب باشد؛

خ- توصیف کلی اجزای تخریب به همراه چارچوب زمانی مورد نظر برای از دست دادن خواص مکانیکی و جذب درون تنی کاشتنی؛

د- استفاده مورد نظر/موارد مصرف؛

ذ- موارد منع مصرف، هشدارها و اقدامات احتیاطی؛

ر- احتمال واکنش ماده قابل جذب با سایر مواد مورد استفاده در جابجایی، آماده سازی و قرار دادن کاشتنی، با در نظر گرفتن تماس مستقیم و تاثیر سیالات^۱؛

ز- عوارض جانبی احتمالی، شامل عوارض جانبی شناخته شده همراه کاشتنی یا اجزای وابسته به آن، فرآیند تخریب و/یا جذب درون تنی؛

س- روش‌های توصیه شده برای ارائه کاشتنی ضد عفونی و آماده‌سازی آن با در نظر گرفتن احتمال واکنش ماده قابل جذب با محیط یا مواد مورد استفاده؛

ش- روش‌های توصیه شده برای آماده‌سازی محل قرارگیری کاشتنی (در صورت کاربرد)؛

ص- توصیه‌هایی برای قابلیت مشاهده (در صورت کاربرد)؛

ض- اگر کاشتنی فلزی و هادی الکتریسیته، یا شامل فلزات یا اجزای هادی الکتریسیته است، باید اطلاعات ایمنی MRI^۲ ارائه شود که شامل هرگونه تاثیر احتمالی یک فرکانس رادیویی همراه^۳ (ناشی از افزایش دما) بر روی خواص قابلیت جذب کاشتنی یا اجزای وابسته به آن می‌باشد. اطلاعات ارائه شده ممکن است همچنین شامل دوره زمانی پس از قرارگیری کاشتنی باشد که پس از آن دیگر اقدامات احتیاطی ایمنی MRI کاربرد ندارد یا لازم نیست؛

ط- تاریخ یا ارجاع به متن چاپ شده مورد نظر که بیانگر تجدید نظر شدن متن باشد.

1 - Procedural fluids

2 - Magnetic Resonance Imaging

3 - Radio Frequency (RF)

۴-۵-۳ سترون سازی

۴-۵-۳-۱ کلیات

الزامات بند ۹ استاندارد ملی ایران ۱۸۱۸۸ باید رعایت شود.

باید یکپارچگی وسیله و بسته بندی با روش سترون سازی انتخاب شده سازگار باشد. در ادامه فهرست روش های متداول سترون سازی و خلاصه ای از کاربرد آنها در کاشتنی های قابل جذب یا اجزای وابسته به آنها ارائه شده است.

۴-۵-۳-۲ سترون سازی به روش تابش^۱

اگر وسایل با استفاده از اشعه گاما، پرتو الکترونی یا تابش پرتو ایکس سترون شوند، باید قسمت های ۱، ۲ و ۳ سری استانداردهای ملی ایران شماره ۶۹۴۶ به کار برده شوند، که در قسمت ۱ این سری استانداردها ویژگی های عملکردی محصول را برای طول عمر مورد نظر در حداکثر دوز قابل قبول ارائه می کند. یادآوری - سترون سازی تابشی (پلیمرها) معمولاً منجر به حضور باقیمانده رادیکال های آزاد و افزایش نرخ تخریب می گردد.

۴-۵-۳-۳ سترون سازی با اتیلن اکساید^۲

اگر وسایل با استفاده از گاز اتیلن اکساید سترون می شوند، باید الزامات قسمت ۱ استاندارد ملی ایران شماره ۳۸۴۶ رعایت شود که شامل شرایط ویژگی های عملکردی محصول در پارامترهای پرچالش است. فرآیند سترون سازی با اتیلن اکساید شامل قرارگیری در معرض عوامل حرارتی و رطوبتی می باشد که ممکن است بر روی خواص ماده قابل جذب و به نوبه خود بر روی ویژگی های عملکردی محصول تاثیر بگذارد.

۴-۵-۳-۴ سترون سازی با بخار^۳

اگر وسایل با استفاده از بخار سترون می شوند، باید الزامات قسمت ۱ استاندارد ملی ایران شماره ۱۳۹۲۰ رعایت شود. ممکن است روش بخار برای پلیمرهای هیدرولیز شونده روش سترون سازی مناسبی نباشد، زیرا این پلیمرها بسیار مستعد تخریب غیر قابل کنترل در شرایط اتوکلاو هستند.

۴-۵-۳-۵ سایر روش های سترون سازی^۴

اگر وسایل با استفاده از هر روش دیگری نظیر سترون سازی با گرمای خشک، سترون سازی با پراکسید هیدروژن، سترون سازی با دی اکسید نیتروژن یا ازن سترون می شوند، باید استاندارد ملی ایران شماره ۷۸۲۰ به کار برده شود.

1- Radiation sterilization

2-Ethylene oxide sterilization

3 -Steam sterilization

4 -Alternative sterilization

۴-۶ مدیریت ریسک

۴-۶-۱ کلیات

سازنده باید یک سیستم مدیریت ریسک را طبق استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ تعریف و پیاده‌سازی کند.

یکپارچگی سیستم برای کاربرهای مورد نظر، باید توانایی انجام عملکرد ایمن و موثر وظایف رویکردهای پیش از عمل، حین عمل و پس از عمل جراحی و حصول کلیه اهداف مورد نظر را فراهم سازد. این امر شامل ابزارآلات و لوازم جانبی است که کاربر مورد نظر برای تکمیل این رویکرد از آنها استفاده می‌کند.

یادآوری - برای راهنمایی در خصوص چگونگی تعیین و برقراری ویژگی‌های طراحی کاربرد سیستم در کاشتنی‌ها به استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۷ و استاندارد ANSI/AAMI HE74 مراجعه شود.

۴-۶-۲ حالت‌های شکست

سه گروه از حالت‌های شکست وجود دارد. مثال‌هایی در خصوص شکست‌های احتمالی در هر گروه، مختص کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب به شرح زیر می‌باشد:

مربوط به طراحی: شامل یک یا چند نقص در طراحی کاشتنی (به عنوان مثال مواد، ابعاد، ساختار) که ممکن است منجر به شکست غیرعمدی در عملکرد کاشتنی شود (به عنوان مثال انتخاب یک ماده قابل جذب که قبل از موعد مقرر تخریب می‌شود). به علاوه، بهتر است طراحی کاشتنی یک حاشیه ایمنی کافی برای فراهم ساختن یکپارچگی عملکرد در تمامی مقاصد بالینی فراهم سازد (به عنوان مثال اختلاف نیرو در عروق کرونر و شریان درشت نی).

مربوط به ساخت: شرایط نامناسب در فرآیند ساخت (به عنوان مثال رطوبت اضافی)، انبارش (به عنوان مثال بسته بندی معیوب) و/یا حمل و نقل (به عنوان مثال قرارگیری در معرض حرارت اضافی) می‌تواند به طور بالقوه منجر به عملکرد صحیح یا شکست در عملکرد کاشتنی شود.

مربوط به کاربرد/رابط کاربری: خطای غیرعمدی (غیر عادی) کاربر (به عنوان مثال انبساط بیش از حد که منجر به تولید ذرات/قطعات در قرارگیری کاشتنی می‌شود) که در استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۷ بیان شده است. خطای عمدی (درست) کاربر (به عنوان مثال قادر به توزیع قطعه از میان آناتومی پر پیچ و خم نباشد که در راهنمایی برای استفاده مستثنی شده است).

یادآوری - پیوست پ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۲۲۲۹ و پیوست ج استاندارد ملی ایران شماره ۳-۵۸۴۰ فهرستی از خطرات قلبی عروقی بالقوه که ممکن است منشاء تجزیه و تحلیل ریسک در یک کاشتنی قابل جذب باشند ارائه کرده است.

۳-۶-۴ کاهش ریسک

این ریسک‌ها را می‌توان به سه روش کاهش داد (به پیوست الف استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ مراجعه شود).

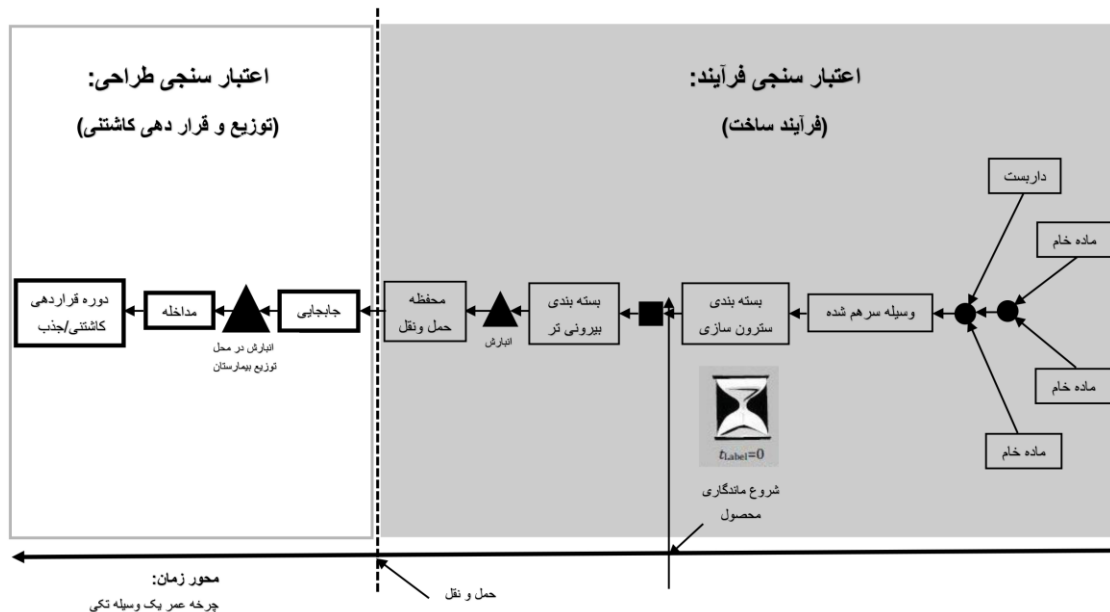
الف- ایجاد ایمنی ذاتی از طریق طراحی؛

ب- اقدامات حفاظتی در وسایل پزشکی یا در فرآیند ساخت؛

پ- اطلاعات ایمنی.

۴-۶-۴ جنبه‌های خاص کاشتنی‌های قابل جذب

رفتار کاشتنی‌های قابل جذب وابسته به زمان و حساس به دما و رطوبت است که به دلیل طبیعت خورنده/تخریب پذیر این مواد کاشتنی است. بنابراین بهتر است چرخه طول عمر کاشتنی از ماده خام تا جذب کامل کاشتنی به دقت تجزیه و تحلیل شود تا خطرات بالقوه مرتبط با تخریب زودهنگام در طی فرآوری، توزیع و قرارگیری کاشتنی تعیین شود (به شکل ۱ مراجعه شود). روش‌های بالقوه برای کاهش چنین خطراتی در موقعیت‌های مختلف در این استاندارد، ارائه شده است.



شکل ۱- چرخه طول عمر یک وسیله / کاشتنی

۵ اعتباردهی و صحه‌گذاری طراحی - آزمون و تجزیه و تحلیل

۵-۱ بررسی اجمالی

اعتباردهی یا صحه‌گذاری طراحی لازم است شامل خصوصیات کلی ترکیب کاشتنی، جنبه‌های ساختاری و خواص تخریب باشد. بهتر است خواص مکانیکی و مواد مناسب کاشتنی ساخته شده از مرحله اولیه، پیش از قرارگیری کاشتنی تا اندازه‌گیری کاشتنی تخریب شده مشخصه‌یابی شود که غیر عملی است. یک راهنمای بررسی ارزیابی به شرح زیر است:

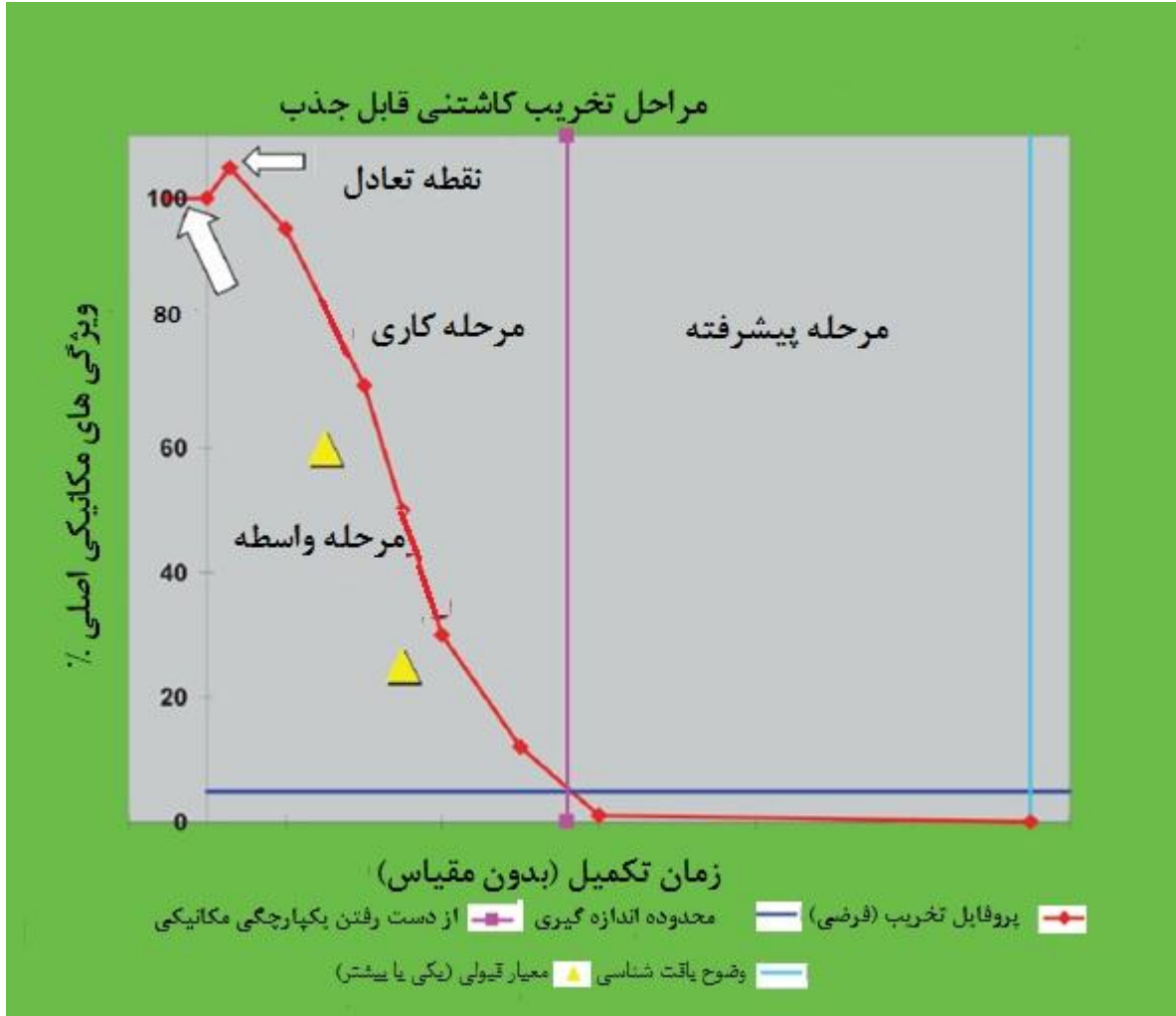
- زیربند ۵-۲ مراحل ارزیابی برون تنی را خلاصه نموده و ملاحظات عمومی و خصوصیات مرتبط پیش از آزمون و اصلاحات را بیان می‌کند.
- زیربند ۵-۳ راهنمایی در خصوص ارزیابی محصول از لحظه باز کردن بسته‌بندی از طریق شبیه‌سازی رگ بسته شده که شامل توزیع، قرارگیری و عملکرد اولیه وسیله (شرح داده شده در مرحله کاری^۱ شکل ۲).
- زیربند ۵-۴ خواص مناسب تغییرات مکانیکی، ابعادی، وزنی و شیمیایی پس از عمل جراحی را ارائه می‌کند که در کاشتنی (و هرگونه پوشش روی آن) که با محیط فیزیولوژیک تنظیم شده است اتفاق می‌افتد و به مرور زمان تخریب می‌شود (شرح داده شده در مرحله واسطه شکل ۲).
- زیربند ۵-۵ در خصوص برخی از مباحث و موانع موجود برای ایجاد ارتباط مطلوب بین نتایج برون تنی و درون تنی بحث می‌کند.
- زیربند ۵-۶ آزمون‌های زیست‌سازگاری کاشتنی‌های قابل جذب را ارائه می‌کند که شامل ارجاع به راهنمایی خاص برای آزمون بر طبق سری استانداردهای ایزو ۱۰۹۹۳ می‌باشد.
- زیربند ۵-۷ ویژگی‌های مربوط به قلبی عروقی و قابل جذب را در هنگام ارزیابی درون تنی پیش از کاربرد بالینی در بر می‌گیرد.
- زیربند ۵-۸ ویژگی‌های قابلیت جذب را در هنگام ارزیابی بالینی در بر می‌گیرد.
- زیربند ۵-۹ ملاحظات طول عمر و پیرشدگی^۲ محصول را در بر می‌گیرد.

در این مثال تصویری، شمای کاهش خواص مکانیکی با زمان (مرحله واسطه) در برابر چارچوب زمانی قرارگیری کاشتنی (مرحله کاری) و دوره زمانی بین کاهش یکپارچگی و حل شدن درون تنی کاشتنی (مرحله پیشرفته) ارائه شده است. ممکن است نمودار رفتار تخریب بعضی از مواد، روند متفاوتی داشته باشد، لیکن معمولاً شامل فروپاشی محدوده‌های اندازه‌گیری می‌باشد. بهتر است همچنین ویژگی‌های غیرمکانیکی مربوط در فواصل ارزیابی مربوطه (احتمالاً هم در مرحله ابتدایی و هم در مرحله پیشرفته تخریب) پیش

1- Procedural stage

2 - Aging

شوند. به علاوه باید به خاطر داشت که محدوده اندازه‌گیری و معیارهای پذیرش تصویر شده مقادیر فرضی هستند که بسته به روش‌های اندازه‌گیری، ویژگی‌های خاص محصول و الزامات عملکردی تغییر می‌کنند.



شکل ۲- شمای بیانگر مراحل تخریب یک کاشتنی جراحی

۲-۵ ملاحظات ویژگی‌ها و ارزیابی خواص مواد و کاشتنی

۱-۲-۵ ملاحظات کلی

فهرست غیر جامع ویژگی‌های مواد و کاشتنی که بهتر است برای ارزیابی‌های بعدی در نظر گرفته شوند، به شرح زیر است:

الف- خواص ترکیب/شیمیایی/خلوص (به عنوان مثال وزن مولکولی، ویسکوزیته ذاتی)، خواص حرارتی (به عنوان مثال دمای شیشه‌ای شدن پلیمر، نقطه ذوب) و ریز ساختار (به عنوان مثال درجه بلورینگی پلیمرها، اندازه ذرات فلزات، خصوصیات حفرات در ساختارهای متخلخل)؛

ب- ساز و کار تخریب/خوردگی و نمودار آهنگ تخریب شامل در نظر گرفتن متغیرهای بالقوه و/یا فعل و انفعالات مختلف مواد در محیط‌های کاربری مختلف (به عنوان مثال انبارش شدید یا شرایط درون تنی)؛

پ- تغییراتی که با در نظر گرفتن خواص شیمیایی، حرارتی و/یا فیزیکی (به عنوان مثال وزن مولکولی و جرم) در طول عمر کاشتنی اتفاق می‌افتد، همچنین رفتار مکانیکی کاشتنی و محصولات تخریب.

یادآوری ۱- محصولات تخریب ممکن است در بافت یا محیط آزاد شوند یا در داخل کاشتنی باقی بمانند. محصولات تخریب آزاد شده بهتر است قبل از استفاده محصول (یعنی در طی فرآوری یا ماندگاری محصول) یا در طی تخریب تولید می‌شوند، مشخصه‌یابی شوند (به عنوان مثال ماهیت شیمیایی، تعداد و سمیت). شناسایی محصولات تخریب ممکن است از طریق تجزیه و تحلیل شیمیایی کاشتنی یا تجزیه و تحلیل تئوری به دست آید. داده‌های مطالعاتی به دست آمده از کاشتنی‌ها از مواد قابل جذب دارای تاریخچه کاربرد بالینی ایمن (به عنوان مثال PGA^۱) ممکن است در موقعیت مورد نظر برای تعیین محصولات تخریب مورد انتظار و سمیت احتمالی آنها مفید باشد (اگر یکی بتواند بیان کننده استفاده از فرآیند ساخت معادل باشد). ارزیابی ریسک سمیت شناسی محصولات تخریب در طی زمان به همراه داده‌های سمیت مراجع مختلف ممکن است برای حمایت از حذف آزمون‌های زیست سازگاری در مراحل مختلف تخریب ماده (هم در طی انبارش محصول و هم در کاربرد بالینی) کافی باشند.

یادآوری ۲- راهنمایی در خصوص تعیین و ارزیابی محصولات تخریب شیمیایی و نشت آنها در قسمت‌های ۹ و ۱۷ استاندارد ایزو ۱۰۹۹۳ ارائه شده است.

ت- یکپارچگی کاشتنی در شرایط عادی و تشدید یافته جابجایی و انتظارات خدمات درون تنی؛

ث- تاثیر مورد انتظار روش‌های مشاهده بالینی استفاده شده (به عنوان مثال پرتو ایکس، MRI، ماوراء صوت، OCT^۲) بر روی ماده و/یا کاشتنی (به عنوان مثال تاثیرات میدان مغناطیسی). بهتر است ملاحظات در خصوص احتمال واکنش با سایر کاشتنی‌های استفاده شده متداول در نظر گرفته شود؛

الزامات بند ۷ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۸۱۸۸ در خصوص الزامات کلی کاشتنی‌های غیرفعال باید به کار برده شود.

باید منطق یا توجیهی برای حذف کامل یا جزئی از آزمون ویژگی‌های ساختاری، مکانیکی یا شیمیایی مربوط فراهم شود. به عنوان مثال، یک دلیل منطقی برای توجیه حذف آزمون ایمنی استنت در طی تخریب درون تنی لازم نیست، زیرا این ویژگی تنها مربوط به مرحله کاری است (می‌تواند حذف شود یا

1 - Poly Glycolic Acid

2 - Optical Coherence Tomography

به عنوان «کاربرد ندارد» تعیین شود). برعکس ممکن است یک دلیل منطقی برای مشخصه‌یابی نیروی شعاعی تنها در طی قسمتی از مرحله واسطه لازم باشد.

از آنجا که در نظر گرفتن تمامی تکنولوژی‌های حال و آینده غیر ممکن است، کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب که طبق الزامات پایه این ویژگی‌ها ارزیابی شده است نیز می‌تواند نیاز به آزمون‌های اضافی برای ارزیابی کافی یک سیستم وسیله داشته باشد. هنگام تصمیم‌گیری در خصوص نوع آزمون مورد نیاز، بهتر است ملاحظاتی در خصوص حالت‌های شکست وسیله و تاثیراتی که ممکن است بر روی کاشتنی و/یا اجزای آن داشته باشند لحاظ گردد. به علاوه، استانداردهایی نظیر استاندارد ISO/TS 12417 در خصوص محصولات ترکیبی دارو-وسیله و استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۲۲۲۹ در خصوص وسایل داخل عروقی باید در نظر گرفته شوند. هنگامی که تغییراتی در مواد، ساختار، شکل، کاربرد یا روش فرآوری انجام می‌شود، تجزیه و تحلیل مناسب در خصوص تاثیر بالقوه این تغییرات بر حالات شکست و عملکرد کاشتنی قابل جذب یا اجزای آن لازم است. هنگام ارزیابی ویژگی طراحی کاشتنی، بهتر است از نمونه کنترل برای مقایسه استفاده شود.

باید تمامی آزمون‌ها وسایل سترون شده نهایی کامل باشند. اگر آزمون‌ها شامل اجزای کاشتنی یا اجزای فرعی هستند که سترون نشده است یا با محصول نهایی فرق دارد، باید توجیهی برای آن ارائه شود.

استقرار عمر مفید محصول باید از طریق یک یا چند آزمون ویژگی عملکرد محصول مناسب بر روی محصول نهایی (به بند ۵-۹ مراجعه شود) انجام شود که به همراه توجیهاتی در خصوص روش انتخاب شده باشد. برای راهنمایی انتخاب آزمون‌های مناسب در خصوص تعیین عمر مفید وسایل داخل عروقی به استاندارد ASTM F2914 مراجعه شود. اگر از محصولات نهایی سازنده‌های مختلف استفاده می‌شود، بهتر است داده‌های آزاد سازی/پایداری بهر تولید شده، برای اطمینان از ثبات و تعادل محصول نهایی شامل ویژگی‌های عملکرد مناسب در همان محل ساخت باشد.

۲-۲-۵ ملاحظات واکنش دارو-وسیله

در محصولات ترکیبی دارو-وسیله برای یک جزء قابل جذب (پوشش و/یا ساختار) احتمال واکنش با هر ماده داروی همراه وجود دارد که ممکن است بر نرخ تخریب و/یا (توانایی) استحکام دارو، پایداری و/یا خلوص تاثیر بگذارد. در حالی که این استاندارد، راهنمایی‌هایی در خصوص ارزیابی مستقیم اجزای قابل جذب و خواص تخریب آنها در حضور یک دارو فراهم می‌کند، تاثیر آنها بر خواص دارویی یا آهنگ رهایش آن را بررسی نمی‌کند. راهنمایی کلی در خصوص جزئیات ارزیابی اجزای دارویی شامل محصولات ترکیبی دارو-وسیله قلبی عروقی در استاندارد ISO/TS 12417 ارائه شده است.

۳-۲-۵ خلاصه مراحل ارزیابی برون تنی

طرح نهایی مشخصه‌یابی کاشتنی به شرح زیر می‌باشد:

- بند ۳-۵ روش ارزیابی برون تنی؛
 - بند ۱-۳-۵ شرایط آزمونها:
 - بازکردن بسته بندی؛
 - آماده سازی قطعه در IFU.
 - بند ۲-۳-۵ ارزیابی توزیع و قرارگیری؛
 - قرارگیری از میان یک غلاف یا کاتر راهنما، اگر با مداخله وارد می شود.
 - دسترسی به ضایعه هدف؛
 - استفاده از مدل ردیابی عروقی؛
 - قرارگیری / موضع گیری کاشتنی.
 - بند ۳-۳-۵ ارزیابی عملکرد اولیه بعد از موضع گیری
 - شامل اطمینان از اینکه الزامات طراحی وسیله از طریق قرارگیری و مستقر شدن آن برآورده شده است (به عنوان مثال مقاومت به خرد شدن شعاعی کافی را فراهم می سازد).
 - بند ۴-۵ ارزیابی تخریب برون تنی (پس از قرارگیری^۱)
- یادآوری - در مواردی که تخریب می تواند در هر مرحله ای اتفاق بیافتد، حتی در طی ساخت و بعد از باز کردن بسته، این مرحله به دوره زمانی بعد از قرارگیری که در معرض محیط فیزیولوژیک قرار می گیرد، اشاره می کند که منجر به تخریب عمدی کاشتنی می شود.
- به طور خلاصه، این قسمت شامل مشخصه یابی خواص کاشتنی ساخته شده از مرحله اولیه پیش از قرارگیری کاشتنی تا زمان غیرعملی شدن پایش ویژگی مربوط در کاشتنی جزئی تخریب شده (به علت محدودیت های اندازه گیری) است. در زیر توصیف پیشرفت تخریب در کاشتنی قابل جذب، بعد از قرارگیری کاشتنی (شرح داده شده در شکل ۲) ارائه شده است. باید مشخصه یابی تخریب متناسب با ویژگی و چارچوب زمانی ارزیابی تکمیل شود.
- تعادل
 - تعادل در بر گیرنده تغییرات ایجاد شده از طریق قرارگیری در محیط فیزیکی است و شامل تغییرات حاصل از تخریب کاشتنی قابل جذب نمی شود. طول واقعی فرآیند تعادل، می تواند وابسته به کاشتنی، از آنی (یعنی طی موضع گیری کاشتنی) همانگونه که در کاشتنی های فلزی

1 - Post procedure

مورد نظر است تا روزها، همانگونه که در هیدراسیون کامل برخی پلیمرها اتفاق می‌افتد، در نظر گرفته شود. همچنین طول تعادل به خواص مکانیکی اندازه‌گیری شده وابسته است.

- سایر به غیر از تخمین آزمایشگاهی نقطه زمانی که تعادل (نقطه تعادل) رخ می‌دهد، برای سیستم مورد ارزیابی و خواص مربوط (نظیر استحکام) مشخصه‌یابی مستقیم دیگری لازم نیست.

- مرحله واسطه

- طول این مرحله تخریب از پایان مرحله کاری تا جایی که دیگر یکپارچگی کاشتنی قابل تشخیص نباشد، است.

- پیدا کردن فرکانس دوره زمانی ارزیابی برای حداقل برون یابی زمان تقریبی که در آن ویژگی‌های مکانیکی یک کاشتنی قابل اندازه‌گیری نیست، لازم است.

- مرحله پیشرفته

- طول این مرحله تخریب از نقطه زمانی که ویژگی‌های مکانیکی یک کاشتنی قابل اندازه‌گیری نیست، تا جذب کامل کاشتنی تعیین شده با فقدان قابل توجه ذرات تکه تکه شده، ژل یا سایر محصولات تخریب فیزیکی است (صرف نظر از اینکه کاشتنی درون تنی یا برون تنی ارزیابی می‌شود). هنگامی که ویژگی‌های مکانیکی کاشتنی تخریب شده ذاتاً مربوط به مرحله واسطه است، ممکن است مشخصه‌یابی مواد در مرحله پیشرفته تا هنگام غیرعملی شدن ارزیابی یا به دست آمدن داده‌های کمتر از حد کمی یا بی معنی بودن داده‌ها ادامه یابد.

۵-۳ روش ارزیابی برون تنی

۵-۳-۱ شرایط آزمون‌ها

شرایط دهی/پیش اصلاح آزمون‌ها بهتر است شبیه‌سازی مراحل کاری توصیف شده در راهنمای کاربر باشد و قبل از قرارگیری وسیله، اعمال شده باشد. این امر شامل کلیه اقدامات آماده‌سازی، از باز کردن بسته تا ورود به داخل عروق می‌باشد. اقدامات قرارگیری یا بعد از قرارگیری، شامل ردیابی در یک وسیله شبیه‌ساز عروقی و خارج کردن وسیله در زیربندهای زیر شرح داده شده‌اند.

۵-۳-۲ ارزیابی توزیع و قرارگیری

ارزیابی قابلیت وسیله برای آن که به طور قابل اعتماد در موقعیت قرار گیرد (از طریق دسترسی زیرجلدی یا قرارگیری به روش جراحی) نیاز به صحنه‌گذاری و اعتبار سنجی طراحی دارد. لازم است که ویژگی‌های طراحی، عملکرد مورد نظر یک مجموعه توزیع را به شرح زیر برآورده سازد:

الف- توانایی سیستم توزیع برای دسترسی پایدار، دقیق و ایمن به موقعیت مورد نظر؛

ب- توانایی سیستم توزیع برای قرارگیری پایدار، دقیق و ایمن و قرارگیری کاشتنی قابل جذب؛

پ- توانایی سیستم توزیع برای خروج پایدار، دقیق و ایمن تمامی وسایل کمکی لازم؛

ت- توانایی سیستم توزیع برای قابلیت مشاهده با فلورسانس یا سایر روش‌های تصویربرداری.

برای راهنمای کلی اضافی مجموعه توزیع کاشتنی‌های داخل عروقی به مراجع زیر مراجعه شود:

- راهنمای صنایع و کارکنان سازمان غذا و داروی آمریکا FDA، آزمون‌های مهندسی غیربالیونی و نشانه‌گذاری توصیه شده برای استنت‌های داخل عروقی و مجموعه توزیع همراه آن.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071863.htm>

- استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۲۲۲۹: سال ۱۳۸۸، کاشتنی‌های قلبی عروقی - وسایل داخلی عروقی - قسمت ۲: استنت‌های عروقی

- ASTM F2394-07(2013) Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular-Stent Mounted on Delivery System

۳-۳-۵ ارزیابی عملکرد اولیه کاشتنی پس از قرارگیری

بهرتر است بلافاصله بعد از قرارگیری کاشتنی، توانایی کاشتنی قابل جذب در برآورده ساختن ویژگی‌های عملکرد اولیه طراحی کاربردی ارزیابی شود. توانایی کاشتنی در قرارگیری با اطمینان، جایگیری و سپس باقی ماندن در موقعیت هدف اولیه برای موفقیت بالینی (صرفنظر از افزایش یا کاهش خواص مکانیکی) ضروری است. خصوصیات ساختاری کاشتنی بر روی وسایلی که از قبل به طور کامل طبق بند ۳-۵-۱ شرایط دهی شده‌اند، بلافاصله پس از قرارگیری، انجام می‌شود. ملاحظات در برگیرنده طراحی کاربردی ویژگی‌های عملکرد اولیه و خصوصیات کاشتنی قرار گرفته به شرح زیر می‌باشند:

الف- تأیید یکپارچگی ساختار مکانیکی پس از قرارگیری (به عنوان مثال، عدم هرگونه کاهش استحکام ناخواسته)؛

ب- شناسایی هر گونه شکست خمشی یا کنده شدن پوشش(ها)؛

پ- عدم تخریب یا رهائش محصولات تخریب/ خوردگی شامل ذرات، بیشتر از انتظارات طراحی؛

ت- عدم انقباض/ تورم محصول، بیشتر از انتظارات طراحی (به عنوان مثال از محتوای سیال یا عوامل فیزیکی شامل خزش در حین انبارش)؛

ث- تأیید توانایی تعیین موقعیت داخل عروقی کاشتنی قرارگرفته شده، پس از قرارگیری توسط رادیولوژی یا سایر روش‌های تصویربرداری.

یادآوری - طراحی کاربردی ویژگی‌های عملکرد اولیه ناکافی، می‌تواند منجر به ویژگی‌هایی در کاشتنی شود که منجر به حوادث بالینی می‌شوند.

۴-۵ ارزیابی تخریب در شرایط برون تنی

۴-۵-۱ کلیات

هدف از این زیر بند، ارائه راهنمایی برای مشخصه‌یابی تغییرات ساختاری، ابعادی، مکانیکی و شیمیایی رخ داده به مرور زمان در کاشتنی و/یا هر گونه پوشش آن (طبق شکل ۲) می‌باشد. خواص مربوط به کاشتنی ساخته شده از وضعیت کاشتنی قبل از قرارگیری (طبق بند ۵-۳) تا هنگامی که اندازه‌گیری مکانیکی کاشتنی تخریب شده، غیرعملی شود (با بزرگ‌نمایی کافی برای سنجش پدیده‌های بالینی مربوط) مشخصه‌یابی می‌شود. پیش از انجام ارزیابی‌های مذکور، لازم است که کاشتنی آماده‌سازی شود و به طور پایدار به روشی که با کاربرد بالینی (توصیف شده در بند ۵-۳) و شرح داده شده در مرحله کاری شکل ۲ ثابت باشد، قرار داده شود. تمامی آزمون‌ها بهتر است وسایل نهایی سترون باشند.

۴-۵-۲ یکپارچگی کاشتنی

۴-۵-۱-۲-۴-۵ ارزیابی مکانیکی

هنگام ارزیابی تخریب کاشتنی در طول زمان، لازم است تغییرات خواص مکانیکی و عملکردی مربوط در شرایط شبیه‌سازی شده شرایط درون تنی ارزیابی شوند. به این ترتیب، تخریب با غوطه‌وری در محلول آبی فیزیولوژیکی مرتبط دارای pH ثابت نگهداری شده در دمای °C (۲ ± ۳۷) شبیه‌سازی می‌شود (به استانداردهای ASTM F1635 و ISO 13781 مراجعه شود). با صحت‌گذاری و اعتبار سنجی کافی، ممکن است شرایط حرارتی غیر فیزیولوژیک برای تسریع تخریب به کار رود. در برخی از محیط‌های درون تنی مورد نظر، کاربر می‌تواند احتمال تداخل شرایط بارگذاری فیزیولوژیک مورد نظر بر تخریب را در نظر بگیرد.

اگر کاشتنی یا اجزای آن بعد از قرارگیری، متحمل بارگذاری حداقل می‌شوند، ممکن است ارزیابی مکانیکی بر روی آزمون‌های فاقد اعمال بار به همراه شرایط دهی انجام شود. برعکس، اگر کاشتنی در شرایط درون تنی متحمل بارگذاری مکانیکی می‌شود، در نظر گرفتن مشخصه‌یابی تاثیر بارگذاری استاتیک (ثابت) و یا خستگی (چرخه‌ای) احتمالی بر روی عملکرد مکانیکی کاشتنی در حال تخریب (تخریب مکانیکی) اهمیت دارد. لازم است نوع و میزان بارگذاری معرف شرایط فیزیولوژیکی مورد نظر باشند.

اگر بارگذاری تسریع شده اعمال می‌شود، بهتر است شرایط آزمون در برگیرنده همزمانی نرخ تخریب شیمیایی کاشتنی با نرخ بارگذاری تسریع یافته باشد. در صورت همزمان نبودن بارگذاری تسریع یافته و تخریب، بهتر است توجیهی ارائه شود. ممکن است آزمون‌های اضافی برای کمی سازی تاثیر بارگذاری تخریب بر روی خواص مکانیکی و/یا عملکرد کاشتنی انجام شوند (به عنوان مثال بارگذاری شعاعی استنت پس از بارگذاری خستگی در تعداد چرخه‌های مختلف). باید ارزیابی مکانیکی کاشتنی طبق الزامات ویژگی محصول

استاندارد مرتبط باشد (به عنوان مثال استاندارد ملی ایران شماره ۵۸۴۰ و سری استانداردهای ملی ایران شماره ۱۲۲۲۹).

ارزیابی مکانیکی باید در فواصل زمانی مناسب برای ویژگی‌ها و طول عمر کاشتنی(ها) انجام شود. مشخصه‌یابی دوره زمانی نقاط ارزیابی انتخابی در مرحله واسطه تخریب لازم است (به توضیح شکل ۲ مراجعه شود)، که از پایان مدت مرحله کاری تا زمانی که یکپارچگی مکانیکی کاشتنی یا اجزای آن قابل اندازه‌گیری نیست، می‌باشد. خواص مکانیکی کاشتنی در مرحله پیشرفته تخریب، بین از دست دادن یکپارچگی و تجزیه بافتی ارزیابی نمی‌شود.

در مواردی که از نظر منطقی عملی باشد، باید عملکرد مکانیکی آزمون مستقیماً در حالت غوطه‌وری کامل در دمای °C ۳۷ ارزیابی شود. در مورد آزمون‌های مکانیکی که در حالت غوطه‌وری کامل قابل انجام نیستند، ممکن است کاشتنی قبل از آزمون از شرایط محیطی خارج شود. به هر حال بهتر است اطمینان حاصل شود که آزمون‌ها دهیدراته نشده‌اند یا خواص آنها به دلیل از دست دادن آب در حین انجام آزمون تغییر نکرده است. باید توجهی در خصوص نیاز به ارزیابی آزمون‌های مکانیکی در شرایط خشک و دمای اتاق ارائه شود.

۵-۴-۲ دوام خستگی چرخه‌ای

ارزیابی دوام خستگی به منظور ارزیابی یکپارچگی طولانی مدت ساختار کاشتنی قابل جذب (یا اجزای آن) در شرایط بارگذاری چرخه‌ای فیزیولوژیک می‌باشد. این آزمون خستگی باید در شرایط برون تنی به مدت کافی برای مشخصه‌یابی عملکرد مورد نظر کاشتنی انجام شود که ممکن است بسته به ویژگی طراحی مورد ارزیابی تغییر کند. این دوره زمانی از مرحله قرارگیری (پایان مرحله کاری) شروع شده و تا مرحله واسطه ادامه می‌یابد (به شکل ۲ مراجعه شود). ارزیابی‌ها باید در شرایط غوطه‌وری مرتبط یا تسریع یافته انجام شوند.

۵-۴-۳ مشخصه‌یابی فیزیکی تخریب/خوردگی

لازم است ارزیابی تخریب فیزیکی کاشتنی در شرایط برون تنی که معرف شرایط کاربرد احتمالی درون تنی مورد انتظار است انجام شود.

راهنمایی احتمالی برای انتخاب روش ارزیابی مناسب به شرح زیر است:

- در مورد پلیمرها به استاندارد ISO 10993-13 مراجعه شود.
- در مورد سرامیک‌ها به استاندارد ISO 10993-14 مراجعه شود.
- در مورد فلزات و آلیاژها به استاندارد ISO 10993-15 مراجعه شود.

یادآوری ۱- تخریب فلزات می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلفی اتفاق بیافتد که شامل خوردگی سوراخی^۱، فرسایشی^۲، شکافی^۳ و گالوانیکی^۴ می‌باشد.

ارزیابی‌ها باید بر روی کاشتنی انجام شود که پس از سترون‌سازی و خروج از بسته، غوطه‌ور شده است و سپس در سیال و دمای فیزیولوژیک مربوط قرار گرفته است. در ارزیابی باید به موارد زیر توجه کافی شود:

الف- مدت زمان قرارگیری کاشتنی و حجم سیال کمکی تزریق شده (به عنوان مثال سالیین یا محیط‌های حاجب)؛

یادآوری ۲- لازم است در بررسی رفتار هیدراتاسیون کاشتنی قابل جذب و/یا اجزای آن هرگونه فعالیت آماده‌سازی بالینی مورد انتظار و طول غوطه‌وری در محلول در نظر گرفته شود.

ب- زمان تماس یا قرارگیری در محلول فیزیولوژیک مربوط (به عنوان مثال ماده حاجب، خون، سیال و/یا بافت بدن).

یادآوری ۳- علاوه بر پایش از دست دادن خواص فیزیکی و مورفولوژی کاشتنی، بهتر است هرگونه تخریب ترجیحی (یعنی غیر هموزن) نیز شناسایی شود. اگر تخریب غیرهموزن (به عنوان مثال به دلیل تمرکز تنش) وجود دارد و قابل توجه است، ممکن است در آن محدوده بررسی بیشتر خواص فیزیکی و شیمیایی نیاز باشد.

۵-۴-۲-۴ ارزیابی ترکیب مواد

ترکیب مواد کاشتنی و هرگونه زیر جزء مورد نظر (به عنوان مثال محصولات جانبی واکنشگر، فلزات کمیاب/کاتالیست‌ها) باید شناسایی شده و تاثیر آنها بر تخریب طبق راهنمایی استاندارد ISO 10993-18 بررسی شود. باید اهمیت تغییرات بالقوه ترکیب و/یا خواص شیمیایی کاشتنی در طول عمر خود ارزیابی شود، که شامل محدوده (اما نه محدود به) کاهش وزن مولکولی و خواص ترمو مکانیکی (به عنوان مثال در مورد پلیمرها درجه بلورینگی) می‌باشد. بهتر است محصولات تخریبی که به محیط یا بافت اطراف آزاد می‌شوند، مشخصه‌یابی شوند (به بند ۵-۲-۱ پ مراجعه شود). برای اطمینان از این که کاشتنی تخریب شده نهایی برای کاربرد مورد نظر مناسب است، هر جزء مورد نظر در یک سطح تحلیلی کمی‌سازی می‌شود.

۵-۴-۲-۵ سایر ارزیابی‌های خواص

۵-۴-۲-۵-۱ تخریب / خوردگی

زیست‌سازگاری ذرات محصولات تخریب قابل حل ایجاد شده در طی آزمون، در بند ۵-۶ ارائه شده است.

- 1- Pitting,
- 2 - Fretting
- 3 - Crevice
- 4 - Galvanic

اگرچه فلزات قابل جذب در اغلب شرایط آزمون برون تنی دچار خوردگی می‌شوند، در حال حاضر، هیچ ارتباطی بین نتایج آزمون در شرایط برون تنی و شرایط درون تنی واقعی وجود ندارد. بنابراین ارزیابی‌های خوردگی مرسوم (به عنوان مثال استاندارد ASTM F2129) برای کاشتنی‌های قابل جذب فلزی نامناسب است و لازم نیست. ارزیابی اولیه چارچوب زمانی تخریب کاشتنی فلزی قابل تخریب باید با روش‌های دیگر (به عنوان مثال مطالعه حیوانی) به دست آید.

۵-۴-۲-۵ ارزیابی بالینی با استفاده از روش‌های تصویربرداری مرتبط

ایمنی وسیله باید با استفاده از روش‌های تصویربرداری مرتبط ارزیابی شود.

۵-۴-۲-۵ رادیو اپک بودن^۱

برای تایید قابلیت مشاهده موقعیت وسیله در تجهیزات تصویربرداری فلوروسکوپی، باید رادیو اپک بودن وسیله در یک نقطه زمانی یا نقاط مرتبط با کاربرد وسیله ارزیابی شود. رادیو اپک بودن فلوروسکوپی فقط برای قرارگیری (مرحله کاری شکل ۲) به همراه ارزیابی اختیاری در مراحل بعدی تخریب لازم است.

۵-۴-۲-۵ سازگاری با MRI

باید سازگاری با MRI هر کاشتنی قابل جذب که قابلیت مغناطیسی بالقوه یا اجزای فلزی رسانای الکتریسیته دارد، تایید شود.

یادآوری- ارزیابی گرمایش ناشی از امواج رادیویی در طی MRI در استاندارد ASTM F2182 ارائه شده است. ارزیابی نیروی جابجایی ناشی از نیروی مغناطیسی در استاندارد ASTM F2052 ارائه شده است. ارزیابی گشتاور ناشی از مغناطیسی شدن در استاندارد ASTM F2213 ارائه شده است. ارزیابی تصویر حاصل^۲ در استاندارد ASTM F2119 ارائه شده است. توصیه‌هایی در خصوص نشانه‌گذاری MRI در استاندارد ASTM F2503 ارائه شده است.

۵-۵ ارتباط بین آزمون در شرایط برون تنی-درون تنی^۳

ارتباط بین نتایج تخریب در شرایط برون تنی-درون تنی ممکن است برای کاهش نیاز به مطالعات حیوانی پیش بالینی به همراه تغییرات بعدی وسیله در نظر گرفته شود. به هر حال در حال حاضر اطلاعات روش‌های محدودی برای یافتن ارتباط بین ویژگی‌ها و/یا مراحل مرتبط وجود دارد. به علاوه، ممکن است میزان ضرورت ارتباط بین اندازه‌گیری‌ها در شرایط برون تنی و درون تنی بسته به نوع کاشتنی و نشانه‌های بالینی تغییر کند.

ممکن است ارتباط در حوزه‌های زیر مشاهده شود:

1- Radiopacity
2- Image artifact
3 -In vitro-in vivo correlation (IVIVC)

- چارچوب زمانی و مکانیسم(های) تخریب؛
- اجزای دارویی، نرخ و مکانیسم رهایش دارو.

فلزات قابل جذب در اغلب آزمون‌ها در شرایط برون تنی دچار خوردگی می‌شوند که نرخ آن بسته به شرایط آزمون تغییر می‌کند؛ به هر حال هیچ ارتباط یا روش ترجیحی برای ارتباط نتایج آزمون‌ها در شرایط برون تنی و درون تنی وجود ندارد.

کاشتنی جزئی تخریب شده که از بدن خارج شده است ممکن است برای بررسی تحلیلی یا فیزیکی جداسازی شود که در این صورت نیاز به برش یا خروج بافت از طریق هضم شیمیایی^۱ دارد. هنگام خروج بافت به روش شیمیایی بهتر است در انتخاب حلال‌ها و عوامل هضم دقت شود که موجب تخریب بیشتر کاشتنی مورد نظر نشوند. به هر حال چنین ملاحظاتی ممکن است در مورد برخی مواد و/یا مراحل تخریب، غیر عملی یا غیرممکن باشد.

۵-۶ زیست‌سازگاری

۵-۶-۱ ملاحظات کلی

ارزیابی بیولوژیکی، بررسی توانایی یک وسیله، اجزای وسیله یا یک ماده برای حضور در بدن بدون ایجاد تاثیر سیستمی و/یا موضعی منفی بر روی سلول‌ها و/یا بافت‌های اطراف می‌باشد. ارزیابی بیولوژیکی یک کاشتنی قابل جذب طبق استاندارد ملی ایران شماره ۴۳۰۰ و سایر استانداردهای مربوط از سری ISO 10993 انجام می‌شود. برای راهنمایی کلی در خصوص ارزیابی وسایل طبق استانداردهای ISO 10993 به استاندارد ISO/TR 15499 مراجعه شود.

طراحی مواد قابل جذب فلزی، پلیمری و سرامیکی، ذاتاً در شرایط درون تنی، منجر به تولید محصولات با جرم اتمی یا مولی کم می‌شود. حضور نسبتاً بالای چنین محصولاتی در محیط کشت، می‌تواند به طور بالقوه بر روی برخی نتایج آزمون‌های زیست‌سازگاری تاثیر بگذارد. به عنوان مثال اگر نرخ تخریب یک ماده قابل جذب به اندازه کافی سریع باشد، ممکن است غلظت بالای یک یا چند محصول مورد نظر، pH و/یا اسمولالیتیه یک سیستم آزمون در شرایط درون تنی را تغییر دهد. از آنجا که شرایط درون تنی حضور تعادلی ترکیبی کربنات و پرفیوژن را فراهم می‌کند، هنگام ارزیابی مواد قابل جذب عمدی، در صورت لزوم، تنظیم pH محلول آزمون در شرایط برون تنی (با افزودن HCl یا NaOH) و/یا اسمولالیتیه (با رقیق سازی) قابل پذیرش است، به طوری که کشت سلول، شرایط فیزیولوژیک مربوط را نشان دهد (که اجازه ارزیابی سایر علت و معلول‌ها را بدهد و ارتباط موثر بین سیستم آزمون مستند شده در گزارش آزمون را فراهم سازد). به منظور اشاره به این آزمون‌ها و سایر ملاحظات، روش مختص مواد قابل جذب، فهرستی از احتیاط‌های مربوط

1 - Chemical digestion

به آزمون هر یک از قسمت‌های سری استانداردهای 10993 پیش بینی شده و در استاندارد ISO/TR 37137 ارائه شده است.

از آنجا که مواد قابل جذب به منظور تخریب می‌باشند، حضور بالقوه ذرات گذرا حین شکسته شدن کاشتنی وجود دارد. در حالی که درک تاثیر بالینی چنین تخریبی ضروری است، ممکن است ارزیابی زیست‌سازگاری جداگانه ذرات قابل جذب لازم نباشد (اگر نرخ تولید و جذب ذرات مشابه سایر مواد با همان شیمی دارای سابقه کاربرد ایمن در کاربرد بالینی مورد نظر باشد). راهنمایی لازم در خصوص شناسایی و/یا خاصیت ذرات در پیوست الف استاندارد ISO 10993-9:2009 ارائه شده است.

۵-۶-۲ ملاحظات سترون سازی

ارزیابی‌ها پس از سترون سازی هم به طور جداگانه و هم به عنوان جزئی از وسیله ساخته شده انجام می‌شوند. در حالی که می‌توان ارزیابی بیولوژیکی را بر روی هر وسیله در هر مرحله از فرآیند ساخت انجام داد، ارزیابی محصول نهایی پس از سترون سازی نهایی که در معرض دوز مشابه نمونه تجاری یا بیشتر از آن قرار گرفته باشد، انجام می‌شود. در حالی که دوره‌ها و شدت سترون سازی طولانی‌تر ارزیابی دقیق‌تری فراهم می‌کنند، باید در هنگام سترون سازی در شرایط تشدید یافته (نظیر دوز تابش بالاتر) دقت شود، زیرا ممکن است محصولات شیمیایی جانبی متفاوتی تولید شوند.

۵-۶-۳ ملاحظات محصولات ترکیبی وسیله- دارو

در مورد کاشتنی‌هایی که شامل افزودنی فعال دارویی^۱ می‌باشند، ممکن است حضور عامل دارویی بر روی پاسخ بیولوژیکی تاثیر بگذارد. اگر شکستی به دلیل عامل دارویی رخ دهد، بهتر است آزمون جداگانه‌ای بر روی محصول نهایی (فاقد جزء دارویی) انجام شود و نتایج آن در ارزیابی لحاظ شود. به علاوه، بهتر است هرگونه احتمال واکنش بین عوامل دارویی و محصول یا اجزای کاشتنی قابل جذب درک شده و تاثیر آن بر روی زیست‌سازگاری وسیله و جزء دارویی به تنهایی ارزیابی شود.

یادآوری- راهنمایی اضافی در خصوص ارزیابی محصولات ترکیبی دارو- وسیله در استاندارد ISO/TS 12417 ارائه شده است که برای وسایل پزشکی قلبی عروقی توسعه یافته است.

ارزیابی بیولوژیکی اجزای شیمیایی قابل تشخیص و از پیش مناسب تشخیص داده شده^۲ نظیر محصولات تخریب از مواد عمدا قابل جذب یا افزودنی‌های فعال دارویی در محصولات ترکیبی دارو- وسیله، ممکن است به طور اختیاری با یک ارزیابی سمیت شناسی مناسب جایگزین شود. ممکن است چنین توجیهی از خصوصیات شیمیایی عصاره وسیله در رابطه با ارزیابی خطر بیولوژیکی مواد شیمیایی خاص استنباط شود.

1 - API

2 - Previously well characterized

۷-۵ ارزیابی پیش بالینی در شرایط درون تنی

۷-۵-۱ هدف

یادآوری - به استاندارد ISO 10993-2 (الزامات بهزیستی حیوانات) و ISO 10993-6 (تاثیرات موضعی پس از کاشت) و استاندارد ملی ایران / ایزو ۱۷۰۲۵ (مدیریت کیفیت آزمایشگاه) و مقررات US-FDA GLP برای راهنمایی اضافی ارزیابی آزمایشگاهی پیش بالینی مناسب مراجعه شود.

هدف از آزمون پیش بالینی در شرایط درون تنی، شامل توزیع/ قراردهی (و استفاده از وسایل جانبی مربوط)، تخریب و ارزیابی پاسخ بیولوژیکی کاشتنی است. در مورد وسایل مداخله‌ای، شامل قراردهی، کارگذاری کاشتنی و متعاقب آن خروج از سیستم توزیع نیز می‌باشد. کاشتنی باید در نقطه پایان پیگیری مناسب ارزیابی شود که هم پاسخ میزبان و هم کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب تعیین شود. به طور خاص، آزمون پیش بالینی در شرایط درون تنی، باید اطلاعاتی مربوط به ایمنی ارائه کند و مناسب بودن کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب را برای منظور مورد نظر در بررسی بالینی ارزیابی کند. این قسمت بهتر است به عنوان پیوست آگاهی دهنده ارائه شده در استاندارد ISO 10993-2 (الزامات بهزیستی حیوانات) و ISO 10993-6 (تاثیرات موضعی پس از کاشت) در نظر گرفته شود.

۷-۵-۲ اهداف خاص

اهداف خاص مطالعه باید ذکر شوند که ممکن است شامل جزئیات ذکر شده در استانداردهای ملی ایران شماره‌های ۵۸۴۰ و ۱۲۲۲۹ مربوط به وسیله یا سایر استانداردهای کاربردی به همراه ملاحظات زیر (ویژه کاشتنی‌های قابل جذب) باشد:

الف- از آنجا که ممکن است روش فلوروسکوپی سنتی برای مشاهده کاشتنی‌های قابل جذب کافی نباشد، بهتر است مطالعه‌ای هم توانایی جایگیری کاشتنی و هم موقعیت داخل عروقی آن را از طریق استفاده از روش تصویربرداری مناسب تأیید کند؛

ب- پارامترهای آزمایشگاهی خون‌شناسی و بیوشیمی مناسب را ارزیابی کند؛

پ- یکپارچگی ساختاری و جذب کاشتنی را ارزیابی کند؛

ت- پاسخ بیولوژی موضعی (به عنوان مثال آسیب عروقی، رسوب ترومبوز، التهاب، اندوتلیالیزاسیون^۱، نکروز، تکثیر نئواینتمال^۲، تشکیل آنوریسم) و پایین دستی و تاثیرات سیستمی (به عنوان مثال آمبولی، آنفارکتوس) را از طریق ارزیابی بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی کاشتنی‌های خارج شده از بافت‌ها/ اندام‌های مربوط که این امر ممکن است مربوط به تخریب کاشتنی و/یا شستشوی دارو باشد.

1 - Endothelialization

2 - Neointimal proliferation

ث- ثبت اثرات ناخواسته و عوامل احتمالی دخیل در آن (به عنوان مثال کاشتنی در برابر مجموعه تحویل با کاتر).

ممکن است بیش از یک مطالعه برای بررسی اهداف خاص به کار رود. همانطور که می‌دانیم مطالعات حیوانی برای اثبات ایمنی طراحی شده‌اند و طراحی آنها برای توصیف بازدهی مناسب نیست. به همین دلیل ممکن است مطالعه‌ای برای ویژگی‌ها و نقاط مربوط به پاسخ بیولوژیکی موضعی طراحی شود (به عنوان مثال کاهش تکثیر نئواین تیمال، نرخ اندوتلیالیزاسیون بهبود یافته) که می‌تواند بیانگر مزایای کاربرد بالینی بالقوه باشد.

هنگام ارزیابی ارتباط بین درون تنی / برون تنی^۱ رهایش دارو از جزء قابل جذب، ارتباط بین ویژگی برون تنی یک شکل دوز آهسته رهش و پاسخ درون تنی (در صورت کاربرد) در نظر گرفته می‌شود. بهتر است این ارتباط توصیف‌کننده نرخ انحلال یا رهایش دارو در شرایط برون تنی و اثر درون تنی اندازه‌گیری شده (به عنوان مثال سطح بافتی دارو) باشد. به دلیل کاربرد موضعی، دوزهای پایین دارو و توانایی محتوای دارو در بافت، ارزیابی IVIVC رهایش دارو با اندازه‌گیری‌های سطح پلاسمای خون سیستمی ممکن است عملی نباشد. به علاوه، اغلب به دلیل تغییر پذیری اندازه‌گیری (نظیر کمی سازی ناپایدار و/یا موارد مربوط به آماده‌سازی نمونه)، نمی‌توان اندازه‌گیری‌های موضعی بافت را به دست آورد یا اعتبار سنجی کرد. در غیاب روش‌های مناسب نمونه‌برداری خون سیستمی یا بافت موضعی، ارزیابی مقدار داروی باقیمانده در کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب، می‌تواند برای تخمین نرخ رهایش در شرایط درون تنی استفاده شود.

۵-۷-۳ پروتکل

هر کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب، باید در محل رگ مورد نظر یا در محل مشابه آناتومی انسان (با ارائه توجیهی برای آن) آزمون شود. بهتر است در صورت امکان، مدل‌های حیوانی به گونه‌ای انتخاب شوند که شبیه‌سازی خوبی از محل بالینی و آناتومی عروق داشته باشند. تعداد حیوانات مورد استفاده نیز باید تعیین شود. تمامی کاشتنی‌های قلبی عروقی مورد استفاده باید تا جایی که محدودیت‌های مدل حیوانی اجازه می‌دهد، در ابعاد و کیفیت بالینی و طراحی مورد نظر برای کاربرد بالینی باشند.

بهتر است مطالعه نقاط زمانی پیگیری مدت زمان ماندگاری وسیله و اجزای حاوی داروی کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب را در نظر گیرد (به عنوان مثال شدید (> ۲۴ ساعت)، کوتاه مدت (> ۳۰ روز) یا دائم). کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب قرار گیرنده به مدت طولانی یا اجزای آن ممکن است نیاز به نقاط زمانی پیگیری بیشتری داشته باشند. بهتر است ارزیابی هدفمند این نقاط بر طبق الگوی تخریب مورد انتظار که منجر به تجزیه نهایی کاشتنی یا اجزای قابل جذب آن می‌شود، انجام گیرد. در صورتی که تخریب کامل رخ نمی‌دهد، ممکن است داده‌های جمع‌آوری شده و روند حاصل از آن، برای مشخصه‌یابی تاثیرات موضعی پس از قرارگیری کاشتنی کافی باشد که نشان دهنده جذب قابل توجه و ترمیم ساختار و عملکرد بافت

طبیعی می‌باشد. اگر ارزیابی ماکرو و میکروسکوپی پس از جذب کامل کاشتنی مورد نظر است؛ نمودار تخریب در شرایط درون تنی ماده قابل جذب و/یا محصولات تخریب آن برای بیان حالت حضور بافت شناسی قابل مشاهده محدود نیز می‌تواند قابل قبول در نظر گرفته شود. علاوه بر آن بررسی برگشت پذیری هرگونه آسیب شناسی مخرب آن لازم است ارزیابی شود. در نتیجه، مطالعات طولانی مدت که قسمت مشخص چارچوب زمانی تخریب کاشتنی را اندازه گیرد، توصیه می‌شود، مگر اینکه توجیهی برای مطالعه در زمان کوتاه‌تر ارائه شود.

در مورد کاشتنی‌های دارای جزء دارویی، بهتر است حداقل یک مطالعه (بر روی چندین حیوان)، تکمیل نمودار کامل شستشو در شرایط درون تنی (فارماکوکینتیک در شرایط درون تنی) را ارزیابی کند که شامل سطوح پلاسمایی دارو، سطوح بافتی دارو و باقیمانده داروی جا مانده در کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب باشد. مطالعات ایمنی کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب حاوی دارو بهتر است شامل ارزیابی تاثیرات وابسته به دوز، تاثیر اوردوز^۱ شدن (به عنوان مثال بدون دارو، دوز داروی اسمی و اوردوز سه برابر) باشد، مگر اینکه توجیهی برای حذف این نوع آزمون ارائه شود. بهتر است سمیت شناسی موضعی، ناحیه‌ای (پایین‌دستی) و سیستمی ارزیابی شود.

اگر بیماران به صورت بالینی با چند کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب درمان می‌شوند، ممکن است لازم باشد مباحث دوز اضافی و/یا سازگاری محصول در طراحی مطالعه حیوانی در نظر گرفته شوند.

تفسیر نتایج مطالعه حیوانی می‌تواند با استفاده از حداقل تعداد کمی کاشتنی کنترل به عنوان مقایسه، افزایش یابد. در صورت عدم استفاده از نمونه کنترل در مطالعه، بهتر است توضیحی ارائه شود. برای محصولات قرار گرفته شده، اگر انتظار می‌رود که زمینه در طول عمر کاشتنی باقی نماند، بهتر است آزمون‌های اضافی برای مواد پایه در نظر گرفته شود. اگر کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب پیشنهادی به منظور استفاده با یک کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب که قبلاً در بدن قرار گرفته است، می‌باشد (محصول دیگر)، ممکن است مباحث سازگاری محصول برای طراحی مطالعه حیوانی لازم باشد.

طبق اهداف خاص ذکر شده در زیربند ۵-۷-۲، بهتر است هدف مطالعه به وضوح در پروتکل تعریف شود. در طراحی آزمون در شرایط بالینی درون تنی، باید شامل مسیر و روش کار کاشتنی، روش‌های اندازه‌گیری، جایجایی بافت، الگوی ارزیابی آسیب‌شناسی و تجزیه و تحلیل داده‌ها تعیین شوند. به علاوه، انتخاب مدل حیوانی نظیر گونه، جنسیت، سن و ایجاد یا عدم ایجاد بریدگی باید توجیه داشته باشد و با اهداف مطالعه هماهنگ باشد. قرارگیری کاشتنی باید تا جایی که محدودیت‌های مدل حیوانی اجازه می‌دهد (شامل رویهم افتادن وسیله، در صورت کاربرد) با راهنمایی‌های توصیه شده برای کاربرد بالینی منطبق باشد. بهتر است هرگونه انحراف از راهنمایی استفاده وسیله توجیه شود. به علاوه بهتر است داروهای مربوط به قرارگیری

1 - Overdose

کاشتنی (به عنوان مثال درمان ضد پلاکتی) و مدیریت پس از جراحی (به عنوان مثال داروهای مسکن، آنتی‌بیوتیک‌ها) با ملاحظات مربوط به مدل حیوانی در کاربرد بالینی مورد نظر پیگیری شوند.

تمامی حیوانات مورد مطالعه باید به طور روزانه پایش شوند و طبق ضرورت تعیین شده توسط کارکنان دامپزشکی مناسب آزمون شوند. تمامی حیوانات باید پس از مرگ کالبدشکافی شوند که شامل هر گونه مرگ قبل از پایان برنامه‌ریزی می‌باشد. علت مرگ یا بیماری و میزان دخالت کاشتنی بر آن باید مشخص شود. ارزیابی بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی کاشتنی‌های خارج شده و بافت‌ها/ اندام‌های مناسب باید انجام شود. این امر شامل ارزیابی‌های آسیب بافتی پایین دستی به منظور ارزیابی تداخل بالینی احتمالی ذرات آزاد شده از کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب می‌باشد.

ارزیابی مورفولوژی کیفی و کمی ممکن است برای تجزیه و تحلیل آسیب بافتی مفید باشد. ممکن است میکروسکوپ الکترونی روبشی برای ارزیابی تکمیل اندوتلیالیزاسیون^۱ در طول و محیط رگ مفید باشد. ممکن است برای بررسی ترکیب نئواینتیمال^۲، رسوب فیبرین یا مینرالیزه شدن، لکه‌گذاری خاص ضروری باشد. ارزیابی آنژیوگرافی ممکن است برای پیگیری مشاهدات، بسته به نوع محصول مفید باشد.

تشخیص و ارتباط اقدامات احتیاطی مناسب مربوط به پرورش حیوان، ممکن است از خروجی ضعیف که مربوط به محصول نباشد جلوگیری کند. به راهنمای US-FDA، راهنمای مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی سازمان تحقیقات آزمایشگاهی حیوانی^۳ برای مطالعه قلبی عروقی حیوانی و راهنمای ISO/TS 12417 برای محصولات ترکیبی دارو- وسیله در مراجع کتاب‌نامه مراجعه شود. همچنین برای راهنمای اضافی در خصوص آزمون‌های آزمایشگاهی پیش بالینی به استانداردهای ISO 10993-2 (الزامات بهزیستی حیوانات) و ISO 10993-6 (تاثیرات موضعی پس از کاشت) مراجعه شود.

۵-۷-۴ استفاده از داده‌ها

حداقل داده‌های ذکر شده در قسمت مربوط به محصول سری استانداردهای ملی ایران شماره ۱۲۲۲۹ یا سایر استانداردهای کاربردی باید برای هر حیوان دریافت کننده کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب یا کنترل ثبت شود. استثنائات یا ملاحظات مربوط به کاشتنی‌های قابل جذب در زیربند ۵-۷-۳ ذکر شده‌اند. همچنین راهنمایی کلی در استاندارد ISO 10993-6 ارائه شده است.

۵-۷-۵ گزارش آزمون و اطلاعات اضافی

نتایج تمامی حیوانات عضو این مطالعه باید ثبت شده و حتی در صورت حذف از تجزیه و تحلیل نهایی، گزارش شود.

1 - Endothelialization
2 - Neointimal
3 - ILAR

گزارش آزمون باید شامل جزئیات ذکر شده در استانداردهای ملی ایران به شماره های ۱۲۲۲۹ و ۵۸۴۰ و/یا سایر استانداردهای کاربردی، با حذف یا افزودن ملاحظات مربوط به کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب ذکر شده در زیربند ۵-۷-۳ باشد.

۵-۸ ملاحظات بالینی خاص کاشتنی‌های قابل جذب

۵-۸-۱ هدف

هدف از ارزیابی بالینی، ارزیابی عملکرد سیستم رهایش (در صورت کاربرد) و ارزیابی ایمنی و بازدهی کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب است. در ارزیابی بالینی باید آزمون مناسب هر کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب در برگیرنده ویژگی طراحی که ایمنی و بازدهی آن قبلاً بیان نشده است، باشد. بررسی‌ها باید بر روی هر وسیله کاشتنی جدید یا کاربرد بالینی جدید یک وسیله قبل از تایید بازار، با استفاده از اصول استاندارد ملی شماره ۱۴۳۶۱ یا معادل آن انجام شود. کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب باید کلیه الزامات آزمون پیش بالینی مناسب این استاندارد را قبل از آغاز آزمون بالینی برآورده سازد. برای کاشتنی‌های قابل جذب دارای افزودنی فعال دارویی یا محصولات تخریبی زیست فعال، به استاندارد ISO 12417 مراجعه شود.

۵-۸-۲ اهداف خاص

اهداف خاص مطالعه باید بیان شود و شامل اهداف زیر مربوط به کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب، به روش مناسب، باشند:

الف- ارزیابی موقعیت، یکپارچگی ساختار و عملکرد کاشتنی بلافاصله پس از قرارگیری (و خارج کردن، اگر با مداخله قرار گرفته است) هم در نقاط زمانی مرتبط بالینی و هم در طی تخریب در مرحله واسطه و پیشرفته؛

ب- پایش تاثیرات سیستمی و موضعی (در طی زمان) به علت تخریب ماده؛

پ- ارزیابی بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی کاشتنی خارج شده و بافت‌ها/ اندام‌های مربوط برای تشخیص تاثیرات تخریب ماده.

۵-۸-۳ نقشه ارزیابی بالینی

باید مطالعه چندبعدی با توجیه آماری تعداد بیماران انجام شود. راهنمایی کلی برای انتخاب بیمار، مدت پیگیری، گروه‌های کنترل، نقاط پایانی بالینی، گزارش و تجزیه و تحلیل داده‌ها در استاندارد ISO/TS 12417 ارائه شده است. راهنمایی‌های کلی برای پایش بیماران در استاندارد ملی ایران شماره ۱۴۳۶۱ و استاندارد ISO/TS 12417 ارائه شده است.

مدت زمان پیگیری بیمار دارای کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب ممکن است با کاشتنی‌های قلبی عروقی دائمی متفاوت باشد. علاوه بر رعایت اهداف بررسی بالینی در طول آزمایش برای یک کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب، باید طول مورد انتظار جذب آن را در نظر گرفت. به خصوص، مدت زمان مطالعه بالینی بهتر

است با مطالعات شخصی و حیوانی انجام شود و بهتر است برای در بر گرفتن حوادث بالینی در نقاط زمانی کلیدی در طی و احتمالاً پس از تخریب کامل کاشتنی کافی باشد.

توجهی برای نقاط پیگیری لازم است، لیکن ممکن است بر پایه نقاط پایانی بالینی و/یا زمان تخریب مورد انتظار باشد.

ممکن است مطالعات اولیه برای مشخصه‌یابی جذب کاشتنی قابل جذب و افزودنی فعال دارویی قبل از آغاز آزمون بالینی لازم باشد. اگر بیماران به طور بالینی با چندین کاشتنی قلبی عروقی قابل جذب درمان می‌شوند، باید مباحث مربوط به دوز اضافی و/یا سازگاری محصولات تخریب و/یا هرگونه جزء دارویی که ممکن است در طراحی مطالعه بالینی لازم باشد، در نظر گرفته شود. به علاوه اگر محصولات تخریب زیست‌سازگار هستند، ممکن است مطالعات فارماکوکینتیک برای ارزیابی محصولات تخریب ضروری باشد.

۵-۸-۴ استفاده از داده‌ها

باید علاوه بر ویژگی‌های استفاده از داده‌های ارائه شده در استاندارد ملی ایران شماره ۱۴۳۶۱ و استاندارد ISO/TS 12417 داده‌های زیر برای هر بیمار مورد مطالعه ثبت شود:

الف- داروهای مرتبط مورد استفاده قبل و پس از جراحی، نظیر آنتی‌ترومبوتیک‌ها یا آنتی‌بیوتیک‌ها در طول اقامت در بیمارستان و تجویز شده در هنگام ترخیص. به دلیل اینکه ممکن است واکنش‌های پیش‌بینی نشده بین کاشتنی قابل جذب و داروهای مصرفی قبل و پس از جراحی وجود داشته باشد، به خصوص در آنهایی که شامل افزودنی فعال دارویی هستند، تمامی داروها را در نظر بگیرید.

ب- حوادث بالینی قابل ثبت که در پروتکل تعریف شده‌اند. بهتر است در هنگام داوری در مورد یک حادثه مخرب که به کاشتنی مربوط نیست، دقت خاص شود. به دلیل اینکه ممکن است تاثیرات تخریب‌گرها و/یا افزودنی فعال دارویی به صورت سیستمی در محل‌های دور از محل کاشتنی مشاهده شود.

۵-۸-۵ گزارش نهایی

علاوه بر مشخصات گزارش نهایی در استاندارد ملی ایران شماره ۱۴۳۶۱ و استاندارد ISO/TS 12417 باید ارتباطی برای نقاط پیگیری بیمار و ارزیابی در هر نقطه زمانی انتخابی بر پایه نمودار تخریب کاشتنی، ارائه شود.

۵-۸-۶ نظارت پس از بازار

برای بررسی آزمایش‌های پس از بازار به دست آمده از کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب با استفاده از اصول ارائه شده در استانداردهای ملی ایران به شماره‌های ۱۸۱۸۸ و ۱۲۱۳۶ یا استانداردهای معادل آنها باید یک روش نظام‌مند در نظر گرفته شود. در مورد کاشتنی‌های قلبی عروقی قابل جذب باید نظارت پس از بازار، دوره زمانی تخریب کاشتنی را در نظر بگیرید.

۵-۹ ملاحظات ماندگاری محصول^۱

۵-۹-۱ اطلاعات کلی

ماندگاری محصول، مدت زمانی است که انتظار داریم یک بسته محصول در شرایط خاص انبارش شود و خواص عملکرد بحرانی خود را حفظ کند. بهتر است ایجاد ماندگاری محصول با ارزیابی مستقیم و غیرمستقیم توانایی وسیله برای برآورده ساختن الزامات عملکردی خاص تا لحظه خارج کردن آن از بسته‌بندی پس از انبارش مناسب باشد. برای وسایل قابل جذب، شرایط انبارش (به عنوان مثال دما و رطوبت) می‌تواند بسیار حیاتی باشد و نیاز به توجه دقیق دارد. درک جزئیات آمادگی کاشتنی برای تخریب در شرایط انبارش مورد نظر برای برنامه ماندگاری موفق محصول، بسیار مهم است.

راهنمایی در مورد ایجاد ماندگاری محصول در استانداردهای ISO/IEC Guide 51, ISO/IEC Guide 63:2012, ISO 10993-1, ISO 11135-1 (به کتاب‌نامه مراجعه شود) ارائه شده است. اغلب ارزیابی تمامی ویژگی‌های محصول در نقطه زمانی صفر (یعنی بدون پیرشدگی) و شرایط انبارش مناسب برای ایجاد ماندگاری محصول غیرضروری است. راهنمایی برای تعیین ویژگی‌های مناسب به عنوان جزئی از ایجاد ماندگاری محصول در وسایل قلبی عروقی در استاندارد ASTM F2914 ارائه شده است. ممکن است پیرشدگی تسریع یافته برای ایجاد ماندگاری محصول در یک وسیله قابل جذب بدون صرف وقت مناسب باشد. راهنمایی در خصوص برنامه‌های پیرشدگی تسریع یافته در استاندارد AAMI TIR17 ارائه شده است و شامل بحث مختصری در خصوص نظریه پیرشدگی می‌باشد. همچنین راهنمایی در خصوص پارامترهای پیرشدگی تسریع یافته و رطوبت در استاندارد ASTM F1980 ارائه شده است. ماندگاری محصول وسیله قابل جذب نیاز به دقت خاصی دارد. راهنمایی در خصوص ماندگاری محصول کاشتنی‌های پلیمری قابل جذب در استاندارد ASTM F2902 ارائه شده است.

۵-۹-۲ پیرشدگی در زمان واقعی^۲

بهتر است ارزیابی ماندگاری محصولات قابل جذب بسته‌بندی و سترون شده شامل قرارگیری در معرض شرایط چالشی رطوبت و دما در زمان واقعی باشد که حداقل نشان دهنده محیط انبارش مورد نظر است.

راهنمایی در خصوص ارزیابی عملکرد مربوط به حمل و نقل در زیر بند ۴-۶ ارائه شده است.

آزمون ویژگی‌های بحرانی وسایل قابل جذب در زمان واقعی در شرایط مشابه شرایط انبارش واقعی، تعیین کننده‌ترین روش برای ارزیابی ماندگاری یک وسیله قابل جذب بسته‌بندی شده می‌باشد. برای کاهش خطری که از برآورده ساختن الزامات در نقاط زمانی بعدی به وجود می‌آید، چندین نقطه زمانی (به عنوان مثال، ۰/۵ و ۱ و ۲ سال) توصیه می‌شود.

1 - Shelf life

2 - Real time aging

۳-۹-۵ پیرشدگی تسریع یافته^۱

پیرشدگی تسریع یافته وسایل پزشکی برای متخصصان مراقبت بهداشتی این امکان را فراهم می‌سازد که ماندگاری محصول تعیین شده را بدون صرف وقت تعیین کنند. به هر حال پیرشدگی تسریع یافته می‌تواند منجر به ارزیابی نادرست ماندگاری محصول شود و خطرات اضافی برای بیمار ایجاد کند. بنابراین هنگام طراحی برنامه پیرشدگی تسریع یافته، رعایت محافظه‌کاری توصیه می‌شود. به منظور تأیید ماندگاری محصول تعیین شده در آزمون پیرشدگی تسریع یافته، بهتر است مطالعات پیرشدگی در زمان واقعی در کنار مطالعات پیرشدگی تسریع یافته انجام شوند.

بهتر است سازوکار تخریب کاشتنی در برنامه‌ریزی آزمون برای ایجاد ماندگاری مطلوب در یک وسیله قابل جذب با استفاده از شرایط تسریع یافته در نظر گرفته شود. بهتر است برای عوامل پیرشدگی تسریع یافته ارتباطی ارائه شود و محافظه کارانه انتخاب شوند. عوامل پیرشدگی تسریع یافته محافظه کارانه در استاندارد AAMI TIR17 ارائه شده است. ممکن است این عوامل محافظه کارانه برای وسایل قابل جذب مناسب نباشند و لذا باید به دقت انتخاب شوند.

قرارگیری در معرض رطوبت، تابش فرابنفش، آژن یا سایر گازها نیز می‌تواند برای ایجاد ماندگاری محصول قابل جذب استفاده شود، اگر نشان داده شود که فرآیند پیرشدگی ماده با این عوامل محیطی ارتباط دارد، بهتر است به خاطر بسپاریم که پیرشدگی می‌تواند با اعمال چندین فرآیند پیرشدگی تسریع یابد. باید به دقت اثر ترکیبی پیرشدگی تسریع یافته در ایجاد پروتکل این متغیرهای فرآیند پیرشدگی تعیین شود.

پیوست الف (آگاهی دهنده)

فهرست اصطلاحات جذب، تخریب و واژه‌های مربوط

کاشتنی‌های ساخته شده از پلی استرهای آلفا هیدروکسی قابل هیدرولیز به عنوان «قابل جذب» تعریف می‌شوند، زیرا در دهه ۱۹۷۰ اولین نخ‌های بخیه بر پایه پلی گلیکولید در امریکا تجاری‌سازی شدند. در آن زمان، هم نخ‌های بخیه بر پایه پلی گلیکولید (DEXON—Davis and Geck) و هم کوپلیمر پلی گلیکولید-کو-لاکتید (VICRYL—Ethicon) به عنوان «نخ جراحی قابل جذب» در فارماکوپه آمریکا (USP) و سازمان غذا و داروی آمریکا (US-FDA) طبقه‌بندی شدند، تعریفی که تاکنون باقی مانده است. بر خلاف «نخ جراحی غیر قابل جذب»، نخ‌های بخیه مصنوعی بر پایه پلی گلیکولید-لاکتید و کلاژن دچار بریدگی زنجیره تحریک شده هیدرولیتی و/یا آنزیمی می‌شوند که ایجاد محصولات تخریبی ایجاد می‌کند که متعاقباً در بدن جذب می‌شوند. از آنجا که در این طراحی، سایر واژه‌ها نظیر قابل تخریب و قابل جذب به جای یکدیگر برای توصیف کاشتنی قابل جذب به کار می‌روند، اغلب پیشوند «بیو» (زیستی) در تمامی این واژه‌ها استفاده می‌شود.

بر پایه تاریخچه کاربرد و سابقه نظارتی، این استاندارد از واژه‌های جذب/ قابل جذب برای توصیف پلیمرها و وسایل مصنوعی قابل هیدرولیز و قابل کاشت استفاده می‌کند. همچنین این واژه‌های یکسان برای پلیمرهای طبیعی (به عنوان مثال کلاژن) و فلزات متحمل خوردگی در شرایط درون تنی به کار می‌روند، زیرا هر محصول تخریب (اعم از پروتئینی یا یونی) به طور ذاتی توسط ارگانیسم میزبان جذب می‌شود. از پیشوند بیو در اینجا پرهیز می‌شود زیرا در کاربردهای کاشتنی‌ها اضافه است. از قابل جذب و مشتقات آن پرهیز می‌شود زیرا واژه‌های پذیرفته شده رایج برای توصیف فرآیند جذب طبیعی موجود در بافت دینامیک، نظیر دوباره‌سازی استخوانی تحریک شده با استئوکلاست هستند. از تخریب و مشتقات مختلف آن در هنگام اشاره به یک کاشتنی قابل جذب یا یک ماده خام پرهیز می‌شود، زیرا معمولاً در مورد کمپوست^۱ و سایر فرآیندهای طبیعی (شامل تابش فرابنفش) که باعث می‌شود مواد به طور عمد یا غیرعمد به اجزای شیمیایی و/یا ذرات شکسته شوند، کاربرد دارد. به هر حال استفاده از واژه تخریب و مشتقات آن هنگام اشاره به فرآیندهای شکست (به عنوان مثال بریدگی زنجیره، خوردگی) در مواد یا وسایل قابل کاشت قابل جذب قابل قبول است (به عنوان مثال کاشتنی قابل جذب از طریق هیدرولیز تخریب می‌شود، یا در طی اکستروژن، پلی گلیکولید قابل جذب دچار تخریب حرارتی می‌شود).

یادآوری - با استفاده از استاندارد ASTM F2902-12 تعریف و اصلاح شده است.

کتابنامه

International standards

- [1] ISO/IEC Guide 51:1999, Safety aspects – Guidelines for their inclusion in standards
- [2] ISO/IEC Guide 63:2012, Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices (as of 10th January 2012)
- [3] ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- [4] ISO 11607-1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- [5] ISO 11607-2, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- [6] ISO 13781, Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants – In vitro degradation testing
- [7] ISO/TR 14283:2004, Implants for surgery — Fundamental principles
- [8] ISO 15223-1, Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied — Part 1: General requirements
- [9] ISO/TR 15499, Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process
- [10] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [11] ISO 37137, Biological evaluation of medical devices – Guidance for absorbable implants

International guidelines

- [12] ICH Q4B Annex 3, Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter S1A Need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals
- [13] ICH S1B, Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals
- [14] ICH S1C(R2), Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals
- [15] ICH S2(R1), Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use
- [16] ICH S3A, Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies
- [17] ICH S3B PK, Guidance for repeated dose tissue distribution studies
- [18] ICH S4, Single-dose toxicity tests
- [19] ICH S5(R2), Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility
- [20] ICH S6, Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
- [21] ICH S6(R1), Addendum to ICH S6: preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals

ISO/TS 17137:2014(E)

- [22] ICH S7A, Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
- [23] ICH S7B, The preclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals
- [24] ICH S8, Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals
- [25] ICH M3(R2), Guidance on preclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals
- [26] European Medicines Agency EMA/INS/GMP/638479/ 2010, Concept paper on storage conditions during transport
- [27] European Commission: MEDDEV 2.12/1, Rev. 7 (March 2012): GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM
- [28] European Commission: MEDDEV 2.12/2, Rev. 2 (January 2012): POST MARKET CLINICAL

FOLLOW-UP STUDIES A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES

National standards

- [29] ANSI/AAMI HE74, Human factors design process for medical devices
- [30] AAMI TIR17, Technical Information Report: Compatibility of materials subject to sterilization
- [31] AAMI TIR42:2010, Evaluation of particulates associated with vascular medical devices
- [32] ASTM F1635-11, Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants
- [33] ASTM F1980-07, Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices
- [34] ASTM F2052-06e1, Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
- [35] ASTM F2119-07(2013), Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants
- [36] ASTM F2129-08, Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices
- [37] ASTM F2182-11a, Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging
- [38] ASTM F2213-06(2011), Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
- [39] ASTM F2503-08, Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment
- [40] ASTM F2743-11, Standard Guide for Coating Inspection and Acute Particulate Characterization of Coated Drug-Eluting Vascular Stent Systems
- [41] ASTM F2902-12, Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants
- [42] ASTM F2914-12, Standard Guide for Identification of Shelf-life Test Attributes for Endovascular Devices
- [43] USP <788>, Particulate Matter in Injections
- [44] USP <1788>, Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions

ISO/TS 17137:2014(E)

- [45] ASTM F2394-07(2013), Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System

National/local guidelines

- [46] FDA Draft Guidance for Industry N°6255, Coronary Drug-Eluting Stents— Nonclinical and Clinical Studies, March 2008
- [47] FDA Draft Guidance for Industry, Coronary Drug-Eluting Stents— Nonclinical and Clinical Studies, Companion Document, March 2008
- [48] FDA Guidance for Industry and FDA Staff, General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices, 29 July 2010
- [49] FDA GLP Regulations (US Code of Federal Regulations, Title 21, Part 58 - Good Laboratory Practices (GLP) for nonclinical studies)
- [50] PFSB/ELD/OMDE Notification No. 0301-20, Basic concepts for evaluating biological safety of medical devices required for application of manufacturing/marketing approval (1 March 2012)
- [51] Guidance for Industry and FDA Staff. General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, 2010 <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm220760.htm>
- [52] National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The National Academies Press, Washington, DC, Eighth Edition, 2011

NOTE This guide is authored by the Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council.

Scientific papers

[53] Nishio et al. (2012). Long-Term (>10 Years) Clinical Outcomes of First-In-Man Biodegradable Poly-l-lactic Acid Coronary Stents: Igaki-Tamai Stents. *Circulation*

[54] Fischer J. et al. Improved cytotoxicity testing of magnesium materials. *Mater. Sci. Eng. B.* 2011, **176** pp. 1773–1777 .