



جمهوری اسلامی ایران

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

شماره استاندارد ایران

4687



آزمون حساسیت زایی وسایل پزشکی از طریق تماس مستقیم وصله

چاپ اول

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران تنها سازمانی است در ایران که بر طبق قانون میتواند استاندارد رسمی فرآوردهها را تعیین و تدوین و اجرای آنها را با کسب موافقت شورای عالی استاندارد اجباری اعلام نماید. وظایف و هدفهای موسسه عبارتست از:

(تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی - انجام تحقیقات بمنظور تدوین استاندارد بالا بردن کیفیت کالاهای داخلی، کمک به بهبود روشهای تولید و افزایش کارائی صنایع در جهت خودکفائی کشور - ترویج استانداردهای ملی - نظارت بر اجرای استانداردهای اجباری - کنترل کیفی کالاهای صادراتی مشمول استانداردهای اجباری و جلوگیری از صدور کالاهای نامرغوب به منظور فراهم نمودن امکانات رقابت با کالاهای مشابه خارجی و حفظ بازارهای بین المللی کنترل کیفی کالاهای وارداتی مشمول استاندارد

اجباری به منظور حمایت از مصرف کنندگان و تولیدکنندگان داخلی و جلوگیری از ورود کالاهای نامرغوب خارجی راهنمایی علمی و فنی تولیدکنندگان، توزیع کنندگان و مصرف کنندگان - مطالعه و تحقیق درباره روشهای تولید، نگهداری، بسته بندی و ترابری کالاهای مختلف - ترویج سیستم متریک و کالیبراسیون وسایل سنجش - آزمایش و تطبیق نمونه کالاها با استانداردهای مربوط، اعلام مشخصات و اظهارنظر مقایسه‌ای و صدور گواهی‌نامه‌های لازم).

مؤسسه استاندارد از اعضای سازمان بین المللی استاندارد می باشد و لذا در اجرای وظایف خود هم از آخرین پیشرفتهای علمی و فنی و صنعتی جهان استفاده می نماید و هم شرایط کلی و نیازمندیهای خاص کشور را مورد توجه قرار می دهد. اجرای استانداردهای ملی ایران به نفع تمام مردم و اقتصاد کشور است و باعث افزایش صادرات و فروش داخلی و تأمین ایمنی و بهداشت مصرف کنندگان و صرفه جویی در وقت و هزینه ها و در نتیجه موجب افزایش درآمد ملی و رفاه عمومی و کاهش قیمت‌ها می شود.

کمیسیون استاندارد روش آزمون حساسیت زایی وسایل پزشکی از طریق تماس مستقیم وصله

رئیس

وزیری کاشانی - مژگان دکترای پزشکی -
پاتولوژیست
انستیتو پاستور سرپرست بخش پاتولوژی

اعضاء

| | | |
|------------------------|-----------------------|--|
| اکبرزاده خویی - تابنده | لیسانس بیولوژی | شرکت سوپا - سرپرست آزمایشگاه کنترل بیولوژی |
| زمانی - عباس | دکترای تغذیه | مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران |
| مایل - مژگان | لیسانس میکروبیولوژی | شرکت سها - سرپرست آزمایشگاه کنترل کیفی |
| مختاری - فهیمدخت | فوق لیسانس ایمینولوژی | مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران |

دبیر

رزق دوست -
غلامحسین
لیسانس بیولوژی
مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

فهرست مطالب

روش آزمون حساسیت زائی وسایل پزشکی از طریق تماس مستقیم وصله

مقدمه

هدف

دامنه کاربرد

تعاریف و اصطلاحات

مواد لازم

وسایل لازم

حیوانات و نگهداری آنها

آماده کردن آزمون

روش کار

مشاهده و بررسی حیوانات

ارزیابی نتایج

بیان نتایج

بسمه تعالی

پیشگفتار

استاندارد روش آزمون حساسیت زائی وسایل پزشکی از طریق تماس مستقیم وصله بوسیله کمیسیون فنی مربوطه تهیه و تدوین شده و در بیست و پنجمین کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ 1377/5/5 مورد تائید قرار گرفته ، اینک به استناد بند 1 ماده 3 قانون اصلاحی قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران مصوب بهمن ماه 1371 به عنوان استاندارد رسمی ایران منتشر میگردد .

برای حفظ همگامی و هماهنگی با پیشرفتهای ملی و جهانی در زمینه صنایع و علوم ، استانداردهای ایران در مواقع لزوم مورد تجدید نظر قرار خواهند گرفت و هر گونه پیشنهادی که برای اصلاح یا تکمیل این استانداردها برسد در هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه واقع خواهد شد .

بنابراین برای مراجعه به استاندارد ایران باید همواره از آخرین چاپ و تجدید نظر آنها استفاده نمود .

در تهیه و تدوین این استاندارد سعی شده است که ضمن توجه به شرایط موجود و نیازهای جامعه حتی‌المقدور بین این استاندارد و استانداردهای کشورهای صنعتی و پیشرفته هماهنگی ایجاد شود .

لذا با بررسی امکانات و مهارتهای موجود و اجرای آزمایشهای لازم این استاندارد با استفاده از منبع زیر تهیه گردیده است :

ISO 10993 – 10 – 1995

Biological evaluation of medical devices .

Part 10 :

Tests for irritation and sensitization .

روش آزمون حساسیت زائی وسایل پزشکی از طریق تماس

مستقیم وصله

0 – مقدمه

وسایل پزشکی به دلیل مصارف گسترده و متنوع انسانی ، بایستی از جنبه‌های مختلف بیولوژیک مورد ارزیابی قرار گیرند . یکی از عمومیت‌ترین آزمونهای ارزیابی بیولوژیک ، آزمونهای حساسیت زایی میباشد که انجام آنها برای اغلب وسایل پزشکی توصیه شده است .

برای انجام آزمونهای حساسیت زایی ، رعایت ترتیب و اولویت در اجرای تمام و یا هر یک از مراحل زیر پیشنهاد میشود .

الف : بازنگری اطلاعات و دانستههای قبلی

ب : آزمونهای Invitro

ج : آزمونهای Invivo

د : آزمونهای غیر تهاجمی انسانی¹ یا آزمونهای بالینی²

مرحله بازنگری اطلاعات و دانستههای قبلی ، بایستی شامل ارزیابی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و همچنین اطلاعات در مورد ساختمان مواد و یا مواد شیمیایی باشد که از نظر ساختمانی با ماده مورد آزمون شباهت دارند در صورت عدم اطلاع از pH و pKa مواد (مایع ، محلول یا ماده استخراجی از مواد) موارد فوق بایستی قبل از انجام آزمونهای Invivo یا Invitro اندازهگیری شوند .

مرحله دوم شامل ارزیابی آزمونهای Invitro میشود . انجام این آزمونها نسبت به آزمونهای Invivo ارجحیت دارند . در مواردی که آزمونهای جدید Invitro اعتبار لازم

را پیدا کرده و قابل دسترسی و انجام باشند ، بایستی آنها را جایگزین آزمونهای Invivo نمود .

در مرحله سوم مطالعات حاد Invivo برای آزمایش موادی انجام میشوند که به عنوان حساسیت زای قوی³، از طریق موارد الف و ب همین بند ، طبقه بندی نشده‌اند . در مواردی که قابلیت شدید حساسیت زایی در ماده مورد آزمون مشاهده شود ، میتوان با مواجهات مکرر⁴ آن ماده را مورد بررسی بیشتر قرار داد .

استفاده از شاهد مثبت در تمامی آزمونهای Invivo ضروری نمیباشد . یک شاهد مثبت بایستی به صورت ادواری ، برای تأیید اعتبار سیستم آزمون و نمایش پاسخ مثبت بکار برده شود .

در صورتی که ارزیابی از طریق مراحل فوق امکانپذیر نباشد ، بایستی توجه را به انجام آزمونهای غیر تهاجمی در انسان معطوف داشت .

در حال حاضر هیچ آزمون معتبر Invitro (به غیر از غربالگریهای ساده) برای شناسایی مواد حساسیت زا وجود ندارد . برای این منظور فقط میتوان از آزمونهای Invivo در گونه‌های غیرانسانی استفاده کرد .

روشهای مختلف Invivo برای تشخیص حساسیت زایی پوستی ، با استفاده از خوکچه هندی وجود دارد . دو روش عمده معمول عبارتند از روش بیشینسازی⁵ (تشدید حساسیت با افزون مرحله القا داخل جلدی به مرحله القا موضعی) و روش تماس مستقیم و صله⁶ . استفاده از یکی از این دو روش کفایت میکند . آزمون بیشینسازی ، دارای بالاترین میزان دقت بوده و بخصوص در مواردی که مواد استخراجی ، جهت ارزیابی مورد نظر باشند ، نسبت به سایر روشها ارجحیت دارد .

در طراحی و انتخاب آزمونها ، عوامل زیر بایستی در نظر گرفته شوند :
خصوصیات بیوشیمیایی و فیزیکی مواد مورد آزمون ممکن است در انتخاب آزمون تأثیر داشته باشند . همانطور که ذکر شد آزمون بیشینسازی مستلزم تزریق داخل جلدی میباشد . اگر مواد مورد آزمون قابل تزریق به داخل جلد نباشند ، بایستی روش تماس مستقیم و صله و یا روش جایگزین دیگری مورد استفاده قرار گیرد .

حلالی که انتخاب میکنید ، بایستی از طریق قابلیت حل کردن و نفوذ ، بتواند میزان مناسبی از ماده مورد آزمون را در معرض بافت قرار دهد . در انتخاب غلظت ماده مورد آزمون ، بالاترین غلظتی را که تأثیر سوء در تفسیر نتایج نداشته باشد ، در نظر بگیرید . در کاربردهای موضعی⁷ ، غلظت ماده مورد آزمون در سطح پوست اهمیت دارد نه حجم کل آن .

در مواردی که همیار کامل فروند⁸ به داخل پوست تزریق میشود ، صدمه به پوست اجتنابناپذیر است .

جهت دستیابی به نتایج صحیح ، بایستی زمان مواجهه⁹ را به اندازه کافی ، برای تمام مراحل آزمون در نظر گرفت . آزمونها شامل سه مرحله مقدماتی¹⁰ ، القایی¹¹ ، و مواجهه ثانویه¹² میباشند که هر سه مرحله دارای اهمیت هستند ، ولی در نظر گرفتن فواصل زمانی برای قرائت نتایج و امتیاز دهی در بین هر یک از مراحل ، تا آن حد اهمیت دارد که بتواند ویژگیهای تأخیری و پایداری¹³ را برای واکنشهای حساسیت شدید¹⁴ نشان دهد . امتیاز دهی واکنشها در مرحله القایی ، اطلاعات زیادی را برای تفسیر نتایج در اختیار ما قرار نمیدهد و ضروری نمیشد .

قرار دادن وصلهها در ناحیه تهیگاهی¹⁵ خوکچه هندی اجباری نمیشد . نکته مهم تماس وصلهها با پوست لخت است .

برای اعلام نتایج مثبت ، مقایسه حیوانات تحت آزمون ، در مرحله مواجهه ثانویه ، با شاهد های مناسب ، ضروری میباشد . ضایعات نیز در تفسیر نتایج کمک کننده خواهد بود .

بهترین راه مشخص عنوان واکنشهای غیر مشخص بینابینی¹⁶ در مرحله مواجهه ثانویه ، انجام مواجهه مجدد میباشد عموماً بررسیهای هیستوپاتولوژی دارای ارزش تشخیصی نمیشد .

وجود یک نتیجه مثبت در آزمون ، ضرورتاً نمیتواند ماده یا وسیلهای را از رده استفاده خارج سازد . زیرا دوز بکار گرفته شده در روش اجرائی آزمون ، ممکن است نسبت به حالات واقعی مصرف ، به صورت اغراقآمیزی افزایش یافته باشد . دستیابی به یک پاسخ مثبت از طریق هر یک از روشهای معتبر ، جمعآوری اطلاعات بیشتری را در مورد

سوابق آزمایش آن ماده در خوکچه هندی یا انسان ایجاب مینماید ، تا از این طریق بتوان مخاطرات مصرف آن ماده را در انسان ارزیابی کرد . قابلیت حساسیت زایی نسبی مواد را ، میتوان به صورت حداقل غلظت القائی لازم ، برای ایجاد یک سطح حساسیت زایی تعریف شده ، مشخص نمود . انجام این امر ، لاقط مستلزم چندین بررسی برای یافتن غلظتهای مناسب و ناقله های¹⁷ مناسب میباشد . تکرار آزمون با روشهای دیگر و استفاده

از روشهای مواجهه باز¹⁸ (برای اجتناب از اثرات غیر اختصاصی نوار و پوشش)

دارای ارزش علمی و عملی خواهد بود . انجام آزمونهای تحریکی ، با بکار گیری وصله های تشخیصی مناسب ، میتواند به صورتی مؤثر ، میزانی از ماده حساسیت زا را که مصرف آن بدون خطر میباشد ، تعیین کند .

برای محصولاتی که استفاده گسترده‌ای در پوست طبیعی و یا غیرطبیعی دارند ، هیچگونه ریسکی قابل قبول نخواهد بود . هر چند در برخی محصولات ، وجود اجزای بالقوه حساسیت زا ، با غلظت‌های موجه ، به دلیل دارا بودن مزایای ذاتیشان ، قابل قبول می‌باشد .

1 - هدف

هدف از تدوین این استاندارد ارائه روش آزمون ارزیابی حساسیت زایی وسایل پزشکی و اجزاء آنها می‌باشد .

2 - دامنه کاربرد

این روش آزمون برای اغلب وسایل پزشکی که بر حسب نوع و دوره تماس با بدن در استاندارد ملی شماره 4300 (راهنمای گزینش آزمون جهت ارزیابی بیولوژی یا زیست شناختی وسایل پزشکی) دسته بندی شده‌اند کاربرد دارد .

3 - تعاریف و اصطلاحات

در این استاندارد واژه‌ها و اصطلاحات با تعاریف مطرح شده در استاندارد ملی شماره 4988 آمده است .

4 - مواد لازم

مواد لازم برای انجام این آزمون در بند 4 استاندارد ملی شماره 4988 آمده است .

5 - وسایل لازم

وسایل لازم برای انجام این آزمون در بند 5 استاندارد ملی شماره 4988 آمده است .

6 - حیوانات و نگهداری آنها

نوع ، تعداد ، وزن و نحوه نگهداری حیوانات مورد نیاز برای انجام این آزمون در بند 6 استاندارد ملی شماره 4988 آمده است .

7 - آماده کردن آزمونه

نحوه آماده سازی آزمونه برای کلیه مواد در بند 7 استاندارد ملی شماره 4988 آمده است .

8 - روش کار

8 - 1 - آماده سازی حیوانات :

روز قبل از آزمون موی تمام نواحی مورد نظر را بتراشید . برای کاربریهای موضعی ، یک تکه با ابعاد مناسب از پوشش بافته شده را با آزمایه اشباع نموده و به مدت شش ساعت بر سطح تراشیده شده قرار داده ، بوسیله یک پوشش مناسب محکم کنید . برای

محکم نمودن پوشش فوق میتوان حیوان را بانداژ نموده و یا او را بوسیله وسایل مناسب مقید ساخت. از آنجائیکه بانداژ ممکن است حیوان را تحت فشار قرار دهد، وضعیت آن در هر آزمون باید بررسی شود.

8-2- آزمونهای مقدماتی:

یادآوری 1- آزمونهای مقدماتی به منظور بدست آوردن غلظتهای مناسب از آزمایش (ماده آزمایشی یا ماده استخراجی) که در آزمون اصلی در بند 8-3 مورد استفاده قرار میگیرند، طراحی شدهاند. چهار غلظت از آزمایش را به صورت موضعی در ناحیه تهیگاهی حداقل سه حیوان با استفاده از وصله‌های مناسب قرار دهید. پس از شش ساعت پوشش و وصله‌ها را بردارید.

24 و 48 ساعت پس از برداشت وصله‌ها محل‌های آزمون را از نظر سرخی و نیز با استفاده از جدول شماره 1 بررسی و درجه بندی نمایید.

جدول ۱- درجه بندی واکنشهای پوستی

| درجه بندی | واکنش |
|---|--------------------------------------|
| | - ایجاد سرخی و جوشگاه (اسکار) |
| ۰ | بدون سرخی |
| ۱ | سرخی مختصر |
| ۲ | سرخی واضح |
| ۳ | سرخی متوسط |
| ۴ | سرخی شدید تا ایجاد مختصری نسج جوشگاه |
| | - ایجاد خیز |
| ۰ | بدون خیز |
| ۱ | خیز مختصر |
| ۲ | خیز واضح |
| ۳ | خیز متوسط |
| ۴ | خیز شدید |
| یادآوری - سایر عوارض نامطلوب در سطح پوست بایستی گزارش و ثبت گردد. | |
| به منظور استاندارد نمودن سیستم درجه بندی روش مرجع تغییر داده شده است. | |

8 - 2 - 1 - انتخاب غلظت مناسب :

الف - برای مرحله القأ در آزمون اصلی بالاترین غلظتی را که در نهایت ایجاد سرخی مختصر کرده و اثر سوء بر حیوان نداشته باشد انتخاب کنید .

ب - برای مرحله مواجهه ثانویه در آزمون اصلی بالاترین غلظتی را که سرخی ایجاد نکرده باشد انتخاب کنید .

8 - 3 - آزمون اصلی :

8 - 3 - 1 - کلیات :

حداقل 10 حیوان برای گروه آزمایشی و پنج حیوان برای گروه شاهد استفاده کنید . اگر واکنش به حلال شناخته شده نیست حتماً بایستی از یک گروه مناسب شاهد برای حلال استفاده کرد .

8 - 2 - 3 - مرحله القائی¹⁹:

وصله‌های اشباع شده با آزمون در غلظت انتخاب شده از بند 8 - 2 - 1 الف را بر ناحیه تراشیده شده سمت چپ بالای پشت هر حیوان قرار دهید . پس از 6 ساعت وصله‌ها و پوشش را بردارید . این روش را هر هفته به مدت سه هفته تکرار کنید . جهت اطمینان از انجام این مرحله میتوان از اقدامات القایی اضافی استفاده کرد .

در مورد حیوانات گروه شاهد معرف ، مشابه روش بالا عمل کرده فقط از حلال استفاده کنید .

8 - 4 - مرحله مواجهه ثانویه²⁰:

14 روز پس از آخرین تماس همه حیوانات گروه‌های آزمایشی و شاهد را تحت مواجهه ثانویه با آزمون قرار دهید .

در سطوح تراشیده شده‌های از بدن هر حیوان که آن سطوح قبلاً تحت آزمون قرار نگرفته باشند وصله‌های مناسب اشباع شده با آزمون‌های به غلظت انتخاب شده از بند 8 - 2 - 1 - ب را به صورت موضعی قرار دهید .

پس از 6 ساعت پوشش‌ها و وصله‌ها را بردارید .

9 - مشاهده و بررسی حیوانات

24±2 ساعت پس از اولین مواجهه یا مواجهه مجدد یکی از دو روش زیر را انجام دهید :

الف - موهای ناحیه آزمون و سطوح اطراف آنرا در مورد همه حیوانات با استفاده از ماده مو بر تجاری و طبق دستورالعمل تولید کننده بزداييد .

ب - در تمام حیوانات سطوح مواجهه و نواحی اطراف آن را بتراشيد .

قبل از انتقال حیوانات به قفسهایشان بوسیله آب گرم سطوح عاری از مو را کاملاً شسته و توسط حوله خشک کنید . حداقل 2 ساعت پس از زدودن موها , بر اساس جدول شماره 1 محلهای آزمون را درجه بندی کنید . این عمل را 2 ± 48 ساعت پس از برداشتن وصلهها تکرار کنید .

یادآوری 2 - در گزارش نهایی مراحل درجهبندی اول و دوم را به ترتیب به قرائت 24 ساعته و 48 ساعته اختصاص دهید .

10 - ارزیابی نتایج

درجات واکنش به میزان 1 یا بالاتر از آن در گروه آزمایشی در شرایطی که در گروههای شاهد درجه واکنش کمتر از 1 باشد , عموماً نشان دهنده حساسیت زایی وسایل میباشد . اگر درجه واکنش در حیوانات شاهد 1 یا بالاتر از آن باشد در این صورت واکنشهایی را میتوان دلیل بر حساسیت دانست که از بالاترین درجه در گروه شاهد بالاتر باشد .

در مواردی ممکن است تعداد حیوانات گروه آزمایشی که به واکنش پاسخ مثبت میدهند نسبت به حیوانات گروه شاهد بیشتر باشد هر چند که شدت واکنش شدیدتر از گروه شاهد نمیباشد . در چنین مواردی میتوان به منظور مشخص کردن پاسخ واکنش , حیوانات را تحت مواجهه مجدد قرار داد . در این صورت این کار را 7 روز پس از اولین مواجهه انجام میدهیم , روش کار باید مشابه روش اولین مواجهه بوده و از سطح آزمایش نشده در ناحیه تهیگاهی حیوان استفاده کرد .

11 - بیان نتایج

گزارش آزمون باید شامل موارد زیر باشد :

الف - شرح ماده یا وسیله مورد آزمون

ب - منظور استفاده یا کاربرد ماده یا وسیله مورد آزمون

ج - توضیح جزئیات روش کار آمادہسازی ماده آزمایشی یا وسیله

د - نوع حیوانات آزمایشی

ه - روش کار

و - نحوه قرائت و ثبت مشاهدات

ز - ارزیابی نتایج آزمون

| | |
|---|----|
| Non - Invasive human tests | 1 |
| Clinical trails | 2 |
| Strong Sensitizers | 3 |
| Repeated exposure | 4 |
| Maximization method (Magnusson & Kligman) | 5 |
| closed patch method (Buehler) | 6 |
| Topical administration | 7 |
| Freund's Complete adjuvant | 8 |
| Exposure time | 9 |
| Preliminary Phase | 10 |
| Induction phase | 11 |
| challenge phase | 12 |
| Delayed & persistent | 13 |
| Hypersensitivity reactions | 14 |
| Flank area | 15 |
| Borderline reactions | 16 |
| Vehicles | 17 |
| Open challenge | 18 |
| Induction phase | 19 |
| Challenge phase | 20 |



ISLAMIC REPUBLIC OF IRAN

Institute of Standards and Industrial Research of Iran

ISIRI NUMBER

4687



Test for sensitization of medical devices
(direct contact method)

1st Edition