ISIRI
7216-7
1st. Edition

جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
مؤسسه استاندارد وتحقیقات صنعتی ایران
Institute of Standards and Industrial Research of Iran

استاندارد ملی ایران
۷۲۱۶-۷
چاپ اول

ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی – قسمت ۷: باقیمانده اکسید اتیلن پس از سترونی

Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

ICS:11.100.20

به نام خدا

آشنایی با مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک مادهٔ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ 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 مؤسسه* صاحب نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود وکوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانهٔ صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و وارد کنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیر دولتی حاصل می‌شود .پیش نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون‌های فنی مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادها در کمیتهٔ ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

پیش نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان‌های علاقه مند و ذیصلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می کنند درکمیتهٔ ملی طرح و بررسی و درصورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می‌شود .بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می‌شود که بر اساس مفاد نوشته شده در استاندارد ملی ایران شمارهٔ ۵ تدوین و در کمیتهٔ ملی استاندارد مربوط که مؤسسه استاندارد تشکیل می‌دهد به تصویب رسیده باشد.

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران از اعضای اصلی سازمان بین المللی استاندارد (ISO)[1] کمیسیون بین‌المللی الکتروتکنیک (IEC)[2] و سازمان بین المللی اندازه شناسی قانونی (OIML)[3] است و به عنوان تنها رابط[4] کمیسیون کدکس غذایی (CAC)[5] در کشور فعالیت می‌کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی‌های خاص کشور، از آخرین پیشرفت های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین المللی بهره‌گیری می‌شود.

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران می‌تواند با رعایت موازین پیش بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و / یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری نماید. مؤسسه می‌تواند به منظور حفظ بازارهای بین المللی برای محصولات کشور، اجرای استاندارد کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری نماید. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده کنندگان از خدمات سا زمان‌ها و مؤسسات فعال در زمینهٔ مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدورگواهی سیستم‌های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه‌ها و مراکز کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، مؤسسهٔ استاندارد این گونه سازمان‌ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامهٔ تأیید صلاحیت به آن‌ها اعطا و بر عملکرد آن‌ها نظارت می کند .ترویج دستگاه بین المللی یکاها، کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این مؤسسه است.

---

* موسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

1 - International organization for Standardization
2 - International Electro technical Commission
3 - International Organization for Legal Metrology (Organization International de Metrology Legal)
4 - Contact point
5 - Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

" ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی – قسمت ۷: باقیمانده اکسید اتیلن پس از سترونی "

رئیس:	**سمت و/ یا نمایندگی**
اکبر زاده، صمد (دکترای تخصصی بیوشیمی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی، بهداشتی استان بوشهر

دبیران:

بحرانی فرد، حمیدرضا (دکترای قلب و عروق)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی، بهداشتی استان بوشهر
عادل زاده، رقیه (لیسانس میکروبیولوژی)	اداره کل استاندارد و تحقیقات صنعتی استان بوشهر

اعضاء: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

امیدی نیا، اسکندر (دکترای تخصصی بیوتکنولوژی)	انستیتو پاستورایران
پوشنگ باقری، کامران (دکترای پزشکی)	انستیتو پاستورایران
پیراچه، هانیه (لیسانس مهندسی صنایع غذایی)	شرکت طلا چای
حق شناس، شیرین (لیسانس مهندسی پزشکی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان بوشهر
حقیقی، فرشته (لیسانس میکروبیولوژی)	اداره کل دامپزشکی استان بوشهر
درویش حیدری، سیما (لیسانس میکروبیولوژی)	شرکت تجهیزات پزشکی سُها
دستیار، فریبا (لیسانس پرستاری)	اداره کل استاندارد و تحقیقات صنعتی استان بوشهر

دهقانی، زهره (لیسانس میکروبیولوژی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی، بهداشتی استان بوشهر
ذاکری، فریده (دکترای بیولوژی)	سازمان انرژی اتمی ایران
سیروس، مهراندخت (فوق لیسانس میکروبیولوژی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی، بهداشتی استان بوشهر
سیمرونی، محمد مهدی (دکترای دامپزشکی)	اداره کل دامپزشکی استان بوشهر
شهربائی، هانیه (لیسانس شیمی)	شرکت تجهیزات پزشکی سُها
صیدی، آذر (دکترای دامپزشکی)	اداره کل دامپزشکی استان بوشهر
عبدالهی، محمد (فوق لیسانس فیزیک پزشکی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان بوشهر
عبیدی، نرگس (فوق لیسانس هماتولوژی)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان بوشهر
فلاح، مهین (لیسانس میکروبیولوژی)	اداره کل استاندارد و تحقیقات صنعتی استان خوزستان
گرجی، زهرا (لیسانس شیمی)	شرکت تجهیزات پزشکی سُها
مکاری پور، سوده (لیسانس مهندسی صنایع غذایی)	شرکت فراآزما جنوب
نیک فرجام، دلارام (دکترای قلب و عروق)	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی، بهداشتی استان فارس

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
آشنایی با موسسه استاندارد	ج
پیش گفتار	ح
مقدمه	ط
۱ هدف ودامنه کاربرد	۱
۲ مراجع الزامی	۱
۳ اصطلاحات و تعاریف	۲
۴ الزامات	۳
۴-۱ کلیات	۳
۴-۲ طبقه بندی وسایل	۴
۴-۳ حدود مجاز	۴
۴-۴ تعیین باقیمانده‌های اکسیداتیلن و اکسید کلریدرین	۷
۵ ترخیص محصول	۱۵
۵ -۱ کلیات	۱۵
۵ -۲ ترخیص محصولات بدون داده های منحنی اتلاف	۱۵
۵-۳ روش‌کار برای ترخیص محصول با به کارگیری منحنی‌های اتلاف باقیمانده	۱۵
پیوست الف (الزامی) – ارزیابی کروماتوگرافی گاز	۱۸
پیوست ب (اطلاعاتی) – تعیین کروماتوگرافی گازی برای اکسیداتیلن و اکسیدکلریدرین	۲۳
پیوست پ (اطلاعاتی) – فلوچارت و راهنمای کاربرد این استاندارد به منظور تعیین باقیمانده‌های اکسیداتیلن و اکسیدکلریدرین در وسایل پزشکی	۲۸
پیوست ت (اطلاعاتی) – عوامل موثر بر باقیمانده ماندن مواد در محصول	۳۷
پیوست ث (اطلاعاتی) – شرایط استخراج برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن	۳۹
پیوست ج (اطلاعاتی) – مبنای کار برای تهیه این استاندارد	۴۰
پیوست چ (اطلاعاتی) – استقرار حدود مجاز برای اکسیدکلریدرین	۴۶
پیوست ح (اطلاعاتی) – استقرار حدود مجاز برای کلریدرین اتیلن	۷۳
پیوست خ (اطلاعاتی) – استقرارحدود مجاز برای اتیلن گلیکول	۸۵
پیوست د (اطلاعاتی) – آماده سازی محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن و اکسیدکلریدرین	۹۱
پیوست ذ (اطلاعاتی) – روش‌های اندازه‌گیری باقیمانده اکسید اتیلن	۹۶
پیوست ر (اطلاعاتی) – کتاب نامه	۱۰۶

پیش گفتار

استاندارد" ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی – قسمت ۷: باقیمانده اکسیداتیلن پس از سترونی" که پیش نویس آن درکمیسیون‌های مربوط توسط مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران تهیه و تدوین شده و در دویست و نودمین اجلاس کمیتهٔ ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ۸۹/۱۱/۳ مورد تصویب قرار گرفته است. اینک این استاندارد به استناد بند یک مادهٔ ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت های ملی و جهانی در زمینهٔ صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در مواقع لزوم تجدید نظر خواهد شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی استفاده کرد.

منبع و مأخذی که برای تهیهٔ این استاندارد مورد استفاده قرار گرفته به شرح زیر است:

ISO 10993 - 7: 2008/Cor.1:2009, Biological evaluation of medical devices – Part 3: Ethylene oxide sterilization residuals.

مقدمه

در خصوص الزامات اساسی(قطعی) [1] برای آزمون‌های بیولوژیکی، انتخاب آزمون‌ها و تخصیص وسایل پزشکی به رده‌ها با چندین نوع از استانداردهای بین‌المللی سر و کار داریم[2].

مطابق با استاندارد ISO 11135-1:2007، مهم است که هنگام تعیین مناسب بودن اکسید اتیلن درسترونی وسایل پزشکی اطمینان حاصل شود، سطوح باقیمانده اکسید اتیلن، کلریدرین اتیلن و اتیلن گلیکول در زمان استفاده معمولی از محصول برای بیمارکم‌ترین ریسک را دارد. بنابراین استفاده از مواد و فرآیندهای سترونی دیگر نیز در طول طراحی و گسترش محصول باید مورد بررسی قرار گیرد. اکسید اتیلن دارای تعدادی اثرات بیولوژیکی شناخته شده است. در گسترش این استاندارد به اثراتی مانند: سوزش، آسیب اندام، جهش زایی[3] و سرطان زایی در انسان و حیوانات و اثرات تولید مثلی در حیوانات توجه شده است. اثرات کلریدرین اتیلن و اتیلن گلیکول مشابه است. در عمل برای بیشتر وسایل درتماس با اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن، بطور قابل توجهی کمتر از مقادیر حداکثر مشخص شده در این استاندارد است.

به علاوه، صرف نظر از مقررات این استاندارد، انتخاب فرآیند سترونی اکسید اتیلن، باید بگونه‌ای باشد که در تماس کم‌ترین باقیمانده از اکسید اتیلن قرار گیرد. الزامات مورد اشاره در این استاندارد، علاوه بر الزامات ارزیابی بیولوژیکی الزامات آزمونی برای طراحی جداگانه هر یک از وسایل پزشکی مطابق با استاندارد ملی شماره ۷۲۱۶ می‌باشد. با ترکیب بکارگیری الزامات بیولوژیکی و آزمونی همراه با حدود باقیمانده فرآیند سترونی با اکسید اتیلن، مجوز آن که وسایل استریل شده با اکسیداتیلن برای استفاده، قابل قبول هستند را صادر می‌کند. همچنین حداکثر مجاز باقیمانده‌های کلریدرین اتیلن یافت شده درسترونی وسایل پزشکی توسط اکسیداتیلن، را تعیین می‌کند. در این استاندارد اثرات موضعی(مانند سوزش) نیز مورد بررسی قرار گرفته و به صورت حد تماس قابل تحمل برای اکسید اتیلن مطابق با بند ۴-۳-۵-۲ وپیوست چ و برای کلریدرین اتیلن مطابق با بند۴-۳-۵-۳و پیوست ح می باشد.

" این استاندارد یکی از مجموعه استانداردهای ملی ایران به شماره ۷۲۱۶ است "

۱- الزامات توسعه، تائید و کنترل فرآیند سترونی اتیلن اکسید در وسایل پزشکی درISO/TC198 بیان شده است

۲- الزامات اختصاصی برای فرآیند باقیمانده اتیلن اکسید و سایر باقیمانده ها پس از سترونی در ISO/TC194 بیان شده است . و سایر استانداردهای بین‌المللی، الزامات ویژه برای آزمون های زیستی محصولات اختصاصی را تعیین می‌کنند.

3 - Mutagenicity

ارزیابی‌بیولوژیکی وسایل پزشکی – قسمت ۷: باقیمانده اکسیداتیلن‌پس‌ازسترونی

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد، تعیین حدود مجاز باقیمانده اکسید اتیلن (EO) [۱] و کلریدرین اتیلن (ECH) [۲] باقی‌مانده درسترونی با اکسید اتیلن در وسایل پزشکی، ارائه روش‌هایی برای اندازه‌گیری اکسید اتیلن و کلریدرین اتیلن و روش‌هایی برای انطباق فرآیند وسایلی که ترخیص می‌شوند، است. همچنین پیش زمینه مکملی شامل راهنما و فلوچارتی که نشانگر چگونگی بکارگیری این استاندارد است در پیوست‌های اطلاعاتی ارائه شده است.

یادآوری ۱– این استاندارد در مورد وسایل پزشکی سترون شده با اکسید اتیلن، که در تماس با بیمار نمی باشند(مانند وسایل تشخیصی خارج از بدن [۳]) کاربرد ندارد.

یادآوری ۲– این استاندارد حدودی را برای اتیلن گلیکول (EG) [۴] مشخص نمی‌کند.

۲ مراجع الزامی

مدارک الزامی زیر حاوی مقرراتی است که در متن این استاندارد ملی ایران به آن‌ها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب آن مقررات جزئی از این استاندارد ملی ایران محسوب می‌شود .

در صورتی که به مدرکی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه ها و تجدید نظرهای بعدی آن مورد نظر این استاندارد ملی ایران نیست. در مورد مدارکی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدید نظر و اصلاحیه‌های بعدی آن‌ها مورد نظر است. در صورتی که به مدرکی با ذکر شماره استاندارد بین المللی ارجاع داده شده باشد، پس از تدوین استاندارد ملی مدرک مربوطه به آن مراجعه گردد.

---

1 - Ethylene oxide
2 - Ethylene chlorohydrin
3 - In vitro
4 - Ethylene glycol

استفاده از مراجع زیر برای این استاندارد الزامی است:

2-1 ISO 10993-1:—[1]), Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and Testing within a risk management process.

2-2 ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.

2-3 ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity.

2-4 ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials.

2-5 ISO 10993-17:2002, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances.

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد، علاوه بر اصطلاحات و تعاریف تعیین و تعریف شده در استانداردهای ISO 10993-1، و ISO 10993-17 اصطلاحات و تعاریف زیر نیز به کار می‌رود:

۳-۱

عصاره گیری از وسیله شبیه هنگام استفاده از آن[2]

استخراج شبیه سازی شده با آب، که با ارزیابی سطوح باقیمانده موجود (در دسترس) برای بیمار یا کاربر در طی استفاده روزمره از وسیله، تطابق محصول را با الزامات این استاندارد نشان می‌دهد.

۳-۲

استخراج جامع[3]

عمل عصاره‌گیری تا زمانی که مقدار اکسید اتیلن یا کلریدرین اتیلن درعصاره‌گیری بعدی کمتر از ٪ ۱۰ مقدار موجود در اولین استخراج باشد، یا تا زمانی که هیچگونه افزایش مهم قابل بررسی در سطوح باقیمانده تجمع یافته، وجود نداشته باشد.

یادآوری – چنانچه تائید ماهیت جامع بازیافت باقیمانده امکان پذیر نباشد، تعریف فوق برای استخراج جامع قابل قبول است.

۱- به استاندارد ISO/TC11139:2005 مراجعه شود.

2 - Simulated- use extraction

3 - Exhaustive extraction

۴ الزامات

۴-۱ کلیات

یادآوری – در این استاندارد علاوه بر اطلاعاتی پیرامون تعیین حدود اطلاعات مهم دیگری مانند پیش نیاز و راهنمایی‌های مرتبط با نحوه استفاده از این استاندارد، در پیوست‌های اطلاعاتی ذکر شده است.

این بند حداکثر مجاز باقیمانده اکسید اتیلن در هر یک از وسایل پزشکی که با اکسید اتیلن سترون شده‌اند را مشخص می‌کند. مطابق با پیوست‌های استاندارد ISO 11135-1:2007، هنگام تعیین مناسب بودن اکسیداتیلن برای سترونی وسایل پزشکی، حصول اطمینان از این‌که سطوح باقیمانده اکسیداتیلن، کلریدرین‌اتیلن و اتیلن گلیکول حداقل ریسک را دراستفاده معمولی از محصول، متوجه بیمار سازد، مهم است.

صرف نظر از الزامات استاندارد، هنگام انتخاب اکسید اتیلن به عنوان گزینه سترونی، باقیمانده اکسید اتیلن پس از سترونی باید دارای حداقل مقدار باشد. هم چنین حداکثر باقیمانده‌های مجاز برای کلریدرین اتیلن، هنگام محقق شدن حضور کلریدرین‌اتیلن در وسایل پزشکی سترون شده توسط اکسید اتیلن، مشخص می‌شوند. در این استاندارد اثرات موضعی(مانند سوزش) نیز مورد توجه قرار گرفته است و حد تماس قابل تحمل برای اکسید اتیلن مطابق با بند۴-۳-۵-۲ و پیوست چ و برای کلریدرین اتیلن مطابق با بند ۴-۳-۵-۳ و پیوست ح می‌باشد. ارزیابی ریسک (مطابق با پیوست خ) حدود مجاز محاسبه شده را بالاتر از موارد مشابه در وسایل پزشکی نشان می‌دهد، اگرچه درخصوص هیچ وسیله‌ای، حدود اتیلن گلیکول معین نمی‌شود. به هرحال، متعاقب بکارگیری ترکیبات هایپراسمولار[1] (دارای اسمولاریته بالا) نظیر اکسیداتیلن به صورت درون وریدی و سریع، پتانسیل ایجاد اثرات حاد همودینامیک (وابسته به حرکت خون) و همولیتیک (متلاشی شدن گلبول‌های خون) وجود دارد. در سترونی وسایل پزشکی با اکسید اتیلن تولید محلول‌های هایپراسمولار مورد انتظار نیست. روش‌های تعیین اکسید اتیلن و کلریدرین اتیلن مطابق با بند ۴-۴ این استاندارد می‌باشد.

در این استاندارد، علاوه بر الزامات آزمون بیولوژیکی الزاماتی نیز مطابق با استاندارد ISO 10993-1 تعیین شده است. برای وسایل سترون‌شده با اکسید اتیلن باید به استانداردهای ISO 10993-3 و ISO 10993-10 توجه ویژه‌ای کرد. به هنگام ترخیص هر وسیله پزشکی طراحی شده از خط تولید، تمامی الزامات قابل اجرا در سطوح اکسید اتیلن باقیمانده مطابق با استاندارد ISO 10993-1 بایستی مدنظر قرار گیرد.

ممکن است به منظور حفاظت در برابر اثرات سیستمی، نتایج ارزیابی بیولوژیکی هر وسیله پزشکی، محدودیت بیشتری نسبت به بند۴-۳ این استاندارد را، تعیین کند.

1 - Hyperosmolar

۴-۲ طبقه بندی وسایل

در برقراری حداکثر دُزهای مجاز روزانه اکسید اتیلن و کلریدرین اتیلن که از یک وسیله پزشکی به بیمار می‌تواند منتقل شود، وسایل باید بر اساس مدت زمان تماس طبقه‌بندی شوند. وسایل باید در یکی از سه طبقه ارائه شده مطابق با بند ۵-۳ استاندارد ISO 10993-1، به شرح زیر قرار گیرند:

الف - تماس محدود (A): وسایلی که استفاده از آن‌ها و یا تماسشان با بدن در یک یا چند نوبت(بصورت تجمعی) حداکثر ۲۴ ساعت باشد.

ب - تماس طولانی (B): وسایلی که استفاده از آن ها و یا تماسشان با بدن در یک یا چند نوبت(بصورت تجمعی) بیش از ۲۴ ساعت و کمتر از ۳۰ روز باشد.

پ - تماس دائم (C): وسایلی که استفاده از آن‌ها و یا تماسشان با بدن در یک یا چند نوبت(بصورت تجمعی) بیش از ۳۰ روز باشد.

اگر یک ماده یا وسیله بتواند در بیش از یک طبقه قرار گیرد، باید آزمون دقیق‌تر و ملاحظات ارزیابی بیشتری بکار رود. درمواردی که بیمار مکررا در تماس قرار می‌گیرد، در تصمیم‌گیری جهت طبقه‌بندی، باید توانایی اثرات تجمعی با توجه به طول زمان تماس در نظر گرفته شود(اثرات بالقوه تجمعی و مدت زمانی را که طی آن، تماس‌های مکرر صورت گرفته است، باید در نظر گرفته شود).

یادآوری – منظور از استفاده مکرردراین استاندارد، چندین باراستفاده از یک نوع وسیله به عنوان مثال: کارتریج‌های دیالیز کننده، است.

۴-۳ حدود مجاز

۴-۳-۱ کلیات

برای هر وسیله پزشکی، حداکثر دُز مجاز اکسید اتیلن یا کلریدرین اتیلن که بیماران دریافت می‌کنند، نباید از مقادیر ارائه شده زیر برای طبقه‌ای که وسیله مطابق با بند۴ – ۲، در آن قرار گرفته، بیشتر شود.

حدود تماس دائم و تماس طولانی به عنوان میانگین حداکثر دُزهای روزانه بیان شده‌اند. این حدود، محدودیت‌های اضافی را برای اولین ۲۴ ساعت دوره تماس و در مورد وسایل تماس دائم، برای اولین ۳۰ روز را شامل می‌شود. اینها حدود تعیین شده برای مقدار اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن که بیمار می‌تواند در طی حداقل دوره‌های زمانی دریافت کند را قید می‌کند. چنانچه داده‌ها موجود باشد، تناسب حدود رو به پایین چنانچه از چندین وسیله دارای مواد باقیمانده مورد نظر در یک زمان استفاده می شود یا تناسب حدود رو به بالا وقتی که از وسیله تنها برای قسمتی از دوره مورد نظر مواجهه استفاده می‌شود، باید رعایت شود. عوامل پیوسته مواجهه (CEF)[1] و عوامل نسبی مواجهه (PEF) [2] در استانداردISO 10993-17 ذکر شده است. روش مقرر شده حدود مجاز برای اکسیداتیلن مطابق با پیوست چ، برای کلریدرین اتیلن مطابق با پیوست ح و نیز برای اتیلن گلیکول، مطابق با پیوست خ می‌باشد.

1 - Concomitant exposure factors
2 - Proportional exposuore factors

۴-۳- ۲ وسایل با تماس دائم[1]

میانگین دُز روزانه تماس اکسیداتیلن با بیمار نباید از ۰٫۱ mg/d(میلی‌گرم در روز) بیشتر باشد. به علاوه، حداکثر دُز اکسید اتیلن نباید از مقادیر زیر بیشتر باشد:

- ۴ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت اول.
- ۶۰ میلی‌گرم در ۳۰ روز اول.
- ۲/۵ گرم در مدت عمر.

دُز متوسط روزانه تماس کلریدرین‌اتیلن با بیمار نباید از ۰٫۴ mg/d (میلی‌گرم در روز) بیشتر باشد. به علاوه، حداکثر دُز کلریدرین اتیلن نباید از مقادیر زیر بیشتر باشد:

- ۹ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت اول.
- ۶۰ میلی‌گرم در ۳۰ روز اول.
- ۱۰ گرم در مدت عمر.

۴-۳- ۳ وسایل با تماس طولانی[2]

دُز متوسط روزانه تماس اکسیداتیلن با بیمارنباید از ۲ mg/d (میلی‌گرم درروز) بیشتر باشد. علاوه براین حداکثر دُز اکسید اتیلن نباید از مقادیر زیر بیشتر باشد:

- ۴ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت اول.
- ۶۰ میلی‌گرم در ۳۰ روز اول.

دُز متوسط روزانه تماس اکسید اتیلن با بیمار نباید از ۲ mg/d (میلی‌گرم در روز) بیشتر باشد. به علاوه، دُز حداکثر کلریدرین اتیلن نباید از مقادیر زیر بیشتر باشد:

- ۴ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت اول.
- ۶۰ میلی‌گرم در ۳۰ روز اول.

۴-۳- ۴ وسایل با تماس محدود[3]

دُز متوسط روزانه تماس اکسید اتیلن با بیمار نباید از ۴ mg/d (میلی‌گرم در روز) بیشتر باشد.

دُز متوسط روزانه تماس کلریدرین اتیلن با بیمار نباید از۹ mg/d (میلی‌گرم در روز) بیشتر باشد.

۴-۳- ۵ حدود تماس قابل تحمل برای سطح تماس وسایل و کاشتنی ها

۴-۳- ۵ -۱ مرور کلی

حدود تماس قابل تحمل در واحدهای میکروگرم بر سانتی‌مترمربع برای اکسید اتیلن و میلی‌گرم بر سانتی مترمربع برای کلریدرین اتیلن شرح داده‌شده است. واحد سانتی‌مترمربع مساحت سطح تماس مشترک وسیله با بیمار را نشان می‌دهد.

---

1 - Permanent contact devices
2 - Prologed exposure devices
3 - Limited exposure devices

یادآوری – هدف این بند، جلوگیری از سوزش موضعی وابسته به اکسید اتیلن یا کلریدرین اتیلن ناشی از وسیله است.

۴-۳- ۵ -۲ حدود تماس قابل تحمل برای اکسید اتیلن

حدود تماس قابل تحمل اکسید اتیلن برای سطح تماس وسایل وکاشتنی‌ها نباید از$۱۰\mu g/cm^2$ بیشتر شود، همچنین اثرات سوزشی آن باید مطابق با استاندارد ISO 10993-10 ، قابل چشم پوشی باشد.

۴-۳- ۵ -۳ حدود تماس قابل تحمل برای کلریدرین اتیلن برای سطح تماس وسایل

حدود تماس قابل تحمل اکسید اتیلن برای سطح تماس وسایل وکاشتنی‌ها نباید از $۵\mu g/cm^2$ بیشتر شود، همچنین اثرات سوزشی آن باید مطابق با استاندارد ISO 10993-10 ، قابل چشم پوشی باشد.

۴-۳- ۶ موقعیت های ویژه

در سیستم‌های چند وسیله ای باید حدود را برای تک تک وسیله های در تماس با بیمار، بکار برد.

باقیمانده اکسید اتیلن در عدسی‌های داخل چشمی باید از µg ۰٫۵ در هر عدسی در روز، یا µg ۱٫۲۵ در عدسی بیشتر نشود. تثبیت حدود دیگر وسایل داخل چشمی بر اساس جرم وسیله همراه با جرم یک عدسی داخل چشمی، ۲۰ میلی‌گرم تنظیم می‌شود. هنگامی که سطح کلریدرین اتیلن حدود ۴ مرتبه بیشتر از سطح مورد انتظار اکسید اتیلن باشد وسبب سمیت چشمی شود، ممکن است پذیرش سطح کلریدرین اتیلن در وسایل داخل چشمی ساخته شده از مواد ویسکوالاستیک که حاوی کلرین می‌باشند، نیاز به ارزیابی داشته باشد. برای جداکننده‌های سلول‌های خونی که در موارد جمع آوری خون دهنده و گیرنده (بیمار) بکار می‌روند، حداکثر دُز مجاز اکسید اتیلن ۱۰میلی‌گرم و حداکثر دُز مجاز کلریدرین اتیلن نباید از ۲۲ میلی‌گرم بیشتر شود.

برای اکسیژن دهنده‌ها و جداکننده‌های خونی حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن برای بیمار نباید از۶۰ میلی‌گرم و حداکثر دُز مجاز کلریدرین اتیلن نباید از ۴۵ میلی‌گرم بیشتر باشد.

برای وسایل بکاربرده شده در فرآیندهای bypass عروق قلبی حداکثر حدود مجاز باید برای اکسید اتیلن ۲۰ میلی‌گرم و برای کلریدرین اتیلن ۹ میلی‌گرم باشد.

برای وسایل پالایش بیرونی خون[1]، حدود مشخص شده اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن باید ۴٫۶ میلی‌گرم در هر وسیله باشد اما دُز مجاز اکسید اتیلن برای مدت عمر می‌تواند افزایش یابد.

برای پوشش‌هایی که باپوست سالم در تماس هستند، حداکثر حدود مجاز اکسیداتیلن$۱۰\mu g /cm^2$ و برای کلریدرین‌اتیلن$۵ mg /cm^2$ می‌باشد یا مطابق با استاندارد ISO10993-10، باید تحریکات سوزشی پوشش‌های پارچه‌ای در حد ناچیز باشند.

یادآوری – اصول و مبنای تعیین حدود اکسید اتیلن در وسایل معین که با الزامات کلی تفاوت دارند، مطابق با پیوست ج است.

برای تعیین باقیمانده‌ها در وسایل پزشکی راهنمایی جهت کاربرد این استاندارد در قالب نمودار در پیوست پ ارائه شده است.

1 - Extra corporeal blood purification devices

۴-۴ تعیین باقیمانده‌های اکسید اتیلن و کلریدرین اتیلن

۴-۴-۱ کلیات

۴ – ۴ – ۱ – ۱ روش کار

روش‌کاربرای تعیین تطابق با بند۴ – ۳ شامل: استخراج باقیمانده از نمونه‌ها، تعیین مقدار باقیمانده، تعیین سطح تماس وسیله، و آنالیز و تفسیر داده‌ها می‌باشد.

هشدار – آنالیز کننده و دیگر افرادی که نمونه‌ها را تحویل می‌گیرند باید همه اطلاعاتی را که در کاربرد مواد شیمیایی و حلال‌ها در این روش‌ها مورد نیاز است، استفاده از لباس مناسب در موقع ورود به محفظه بخار و نیز قبل از هر گونه کاری، اطلاعات ایمنی مواد را مرور نمایند. کارکنان بهداشتی که از وسایل پزشکی سترون شده توسط اکسید اتیلن استفاده می‌کنند، باید به منظور محافظت از تماس با باقیمانده‌ها، احتیاط‌های مناسب و معمول و آیین نامه‌های ایمنی لازم را اجرا کنند.

۴-۴- ۱ - ۲ اکسید اتیلن

گازی است قابل اشتعال که سطوح بدن را تحریک می‌کند و واکنش پذیری بالایی دارد، جهش زا است و در بسیاری شرایط خواص تراتوژنیک[1] و فتوتوکسیک[2] دارد، می‌تواند اثر سوء بر عملکرد بیضه‌ها داشته باشد و سبب آسیب بسیاری از اندام‌های بدن گردد. در مطالعات سرطان در حیوانات، استنشاق این ماده، انواع تغییرات نئوپلاژیک شامل: سرطان خون، تومورهای مغزی و تومورهای پستان ایجاد کرده در حالی که بلع یا بکار گیری زیر جلدی آن، تنها در محل تماس باعث ایجاد تومور می‌کند. یک محقق نسبت بروز سرطان و تلفات را در مجموعه‌ای از کارکنانی که در تماس بوده‌اند بالاتراز سایر افراد گزارش کرده است. هرچند نتایج مطالعات متعدد دیگر در کارکنان ارتباط کمتری (ضعیف تری) را نشان می‌دهد (مراجع [۱۷۷]، [۱۷۸] و[۱۸۱] پیوست ر را ببینید).

در سال ۱۹۹۴آژانس تحقیقات سرطان (IARC) [3] مجددا اکسید اتیلن را بر اساس مکانیسم عملکردش به عنوان یک عامل سرطان‌زای کلاس ۱ انسانی طبقه بندی کرد(مرجع [۷۵] پیوست ر را ببینید).

۴-۴- ۱ - ۳ کلریدرین اتیلن

مایعی است قابل اشتعال که سطوح بدن را تحریک می‌کند و به شدت سمی است و در مقادیر کم به آسانی از طریق پوست جذب می‌شود. این مایع به طور بالقوه جهش‌زای ضعیفی بوده و باعث تولید تغییرات فتوتوکسیک می‌شود و می‌تواند در چندین عضو بدن از قبیل شش‌ها، کلیه‌ها، سیستم اعصاب مرکزی و سیستم قلب و عروق جراحت ایجاد کند. در بررسی‌ها و تحقیقات زیستی مشخص شده که در ایجاد سرطان در حیوانات، کلریدرین اتیلن اثری نداشته است.

---

1 - Teratogenic

۱- ایجاد ناقص الخلقه‌ای

2 - Fetotoxic

۲-سمیت برای جنین

3 - International Agency for Research on Cancer

۴ – ۴ -۲ تعیین باقیمانده

یک روش معتبر استخراج و اندازه‌گیری باید برای تعیین مقدار اکسید اتیلن و هرجا که لازم است برای تعیین کلریدرین اتیلن که بوسیله بیمار دریافت شده است، بکارگرفته شود.

اگر کلریدرین‌اتیلن، برمبنای نتایج آنالیزهای انجام شده با بکارگیری روش‌های ارائه شده دربندهای ذ-۴-۲ و ذ- ۴-۷ مشاهده نشود، نیازی به نظارت بیشتر درخصوص کلریدرین اتیلن وجود ندارد.

یادآوری – در بسیاری از روش‌های کروماتوگرافی گازی، که از یک ستون موئین بجای یک ستون پرشده استفاده می‌کنند، طی یک بارآزمون نمونه، نتایج اکسید اتیلن، کلریدرین اتیلن و اتیلن گلیکول بدست می‌آید.

راهنمای اصولی جهت انتخاب روش‌های استخراج مناسب (مطابق بابند۴-۴-۶) در تعیین کمیت اکسیداتیلن و هرکجا که لازم است و کلریدرین‌اتیلن در ارزیابی دُز تماس بیمار به منظور نشان دادن تطابق با الزامات ارائه شده، در بند ۴-۳ ، آمده است.

هر جا که باقیمانده‌ها توسط استخراج در حدود الزامات تعیین شده برای محصولات آزمون شده باشند، نیازی به بررسی بیشتر وسیله استخراج عامل شبیه سازی شده، که همه حدود قابل اجرا در بخش۴-۳ را منظور داشته است، نیست. هنگامی که استخراج استفاده شود، باید به حدود شرح داده شده برای ۲۴ ساعت اول و برای ۳۰ روز اول مطابق با بند ۴-۳ توجه ویژه‌ای شود. بسیاری از روش‌های آنالیزی برای مواد باقیمانده حاصل از استریل با استفاده از اکسید اتیلن در کتاب نامه شرح و بازبینی شده است.

در هرحال تنوع عمده مواد و روش‌های ساختاری وسایل پزشکی سترون، در موارد معین، باز هم مشکلاتی را در تعیین مقادیر باقیمانده اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن به هنگام کاربرد روش‌های ارائه شده در پیوست ر، به همراه دارد. بنابراین درهر روشی که بُعد تجزیه‌ای داشته باشد(مانند‌درستی، دقت، خطی بودن، حساسیت، و انتخابی بودن نشان داده) می‌تواند مورد استفاده قرارگیرد، مشروط بر اینکه صحه‌گذاری شده باشد. در پیوست الف، الزامات عمومی صحه‌گذاری برای روش‌های کروماتوگرافی گازی آمده است.

۴ – ۴ -۳ نمونه برداری از محصول و نمونه شاهد

۴ – ۴ -۳ - ۱ نمونه برداری از محصول

نمونه‌های مورد استفاده برای آنالیز مواد باقیمانده باید به گونه‌ای انتخاب شوند که به درستی نماینده محصول باشند. هنگام انتخاب نمونه‌ها، باید به عوامل شرح داده شده در پیوست ت توجه شود.

چون‌که بسیاری از این عوامل نه‌تنها بر مقدار اولیه مواد باقیمانده در اجزای وسیله تاثیرگذاشته، بلکه بر سرعت انتشار مواد باقیمانده نیز تاثیر می‌گذارند، همچنین به این فاکتورها، هنگامی که نمونه‌های آزمون از بار فرآیندشده، نمونه برداری می‌شوند و برای تحلیل به آزمایشگاه ارسال می‌شوند، باید توجه شود. برداشتن نمونه‌های تولیدی از بار فرآیند شده به محض تکمیل شدن یک چرخه سترونی و ارسال آن‌ها به یک آزمایشگاه دور از جایگاه سترونی یا نگه‌داری آن‌ها در آزمایشگاه برای تحلیل در زمانی دیگر، می‌تواند همبستگی مقدار مواد باقیمانده در این نمونه‌ها را با مقدار مواد باقیمانده در بقیه نمونه‌های بار، به خطر اندازد. علاوه برآن، اگر نتوان نمونه‌ها را از بار برداشت و به گونه‌ای حمل کرد که تاثیر هوادهی بر محصول

ناچیز شود، باید آزمونی به منظور ایجاد ارتباط بین هوادهی نمونه و هوادهی بار، در فصل‌های مختلف انجام شود.

در جهت کم کردن یا کنترل اثرات شرایط آزمایشگاهی بر میزان هوادهی نمونه‌هایی که از بار محصول برداشت شده اند، باید احتیاط‌هایی به کار گرفته شود (مطابق با بند ت-۱-۵). علاوه بر آن از ایمنی‌کاربر و بررسی کننده باید اطمینان حاصل شود. نمونه‌ها تا روز بررسی یا تا زمانی که نمونه‌های آزمون مجددا بازیابی شوند، باید بلافاصله منجمد شوند[1]. فاصله زمانی بین برداشت نمونه از محوطه دارای هوادهی کنترل شده و شروع استخراج باید بسیار کوتاه باشد. در مواقعی که آنالیز با تاخیر انجام می‌شود، نمونه‌ها باید به صورت درزبندی شده حمل و به شکل منجمد انبار شوند. نمونه‌ها باید در طول شب تحویل، داخل یخ خشک حمل شوند. یخ خشک باید در کل زمان حمل و نقل در ظروف باقی بماند و هنگامی که بسته ها در آزمایشگاه باز می‌شوند در ظروف موجود باشد. همچنین نمونه‌های آزمون را می‌توان به طور مستقیم از بار محصول در فاصله زمانی هوادهی مورد نظر برداشت و به سرعت در یک آمپول درب‌دار که درزبندی شده، قرارداد و سپس برای بررسی به آزمایشگاه ارسال کرد. به عنوان روش جایگزین می‌توان نمونه‌ها را استخراج کرده و مایع استخراجی را به منظور بررسی به آزمایشگاه ارسال کرد. اگر مایع استخراجی، آب باشد هنگام حمل باید به طریقی مایع تا ورود به آزمایشگاه در دمای یخ سرد (کمتر از ۱۰ درجه سلسیوس) نگه‌داری شود باید آزمون انجام شود تا هیدرولیز اکسیداتیلن به اتیلن گلیکول اندازه‌گیری شود.

نمونه‌های بررسی شده باید ابتدا در محفظه‌ای ضدعفونی شده[2] قرارداده شده و سپس از بسته بندی خارج شوند. نمونه‌ها باید قبل از استفاده برابر روش‌کارهای موجود مندرج روی برچسب محصول آماده شوند. آغاز استخراج باید بلافاصله بعد از آن‌که وسیله از بسته بندی خارج شد یا تمهیدات پیش از استفاده کامل شد، در اولین زمان ممکن انجام شود.

۴ – ۴ –۳ – ۲ نمونه شاهد

به منظور اطمینان از عدم حضور ترکیبات زمینه‌ای با زمان نگه داری[3] مشابه در نمونه، باید نمونه شاهد مورد ارزیابی قرارگیرد تا امکان حضور برخی تداخل‌های ناشی از فرآیند استخراج نمونه غیر سترون، که تحت فرآیند مشابه نمونه‌های سترون شده با اکسیداتیلن قرار گرفته‌اند، تعیین شود. در مواردی که زمان نگهداری مواد استخراجی‌شاهد با نمونه مورد آزمون تداخل یا هم‌پوشانی داشته‌باشد، باید شرایط کروماتوگرافی تعدیل و تغییر یابد تا پیک‌های مزاحم از پیک تجزیه‌ای تفکیک شود، یا از یک فرآیند آنالیز جداگانه باید استفاده شود.

1 - Retervieu
2 - Fume cupboard
3 - Retention time

۴ – ۴ -۴ نسبت نمونه به مایع

حجم مایع استفاده شده در فرآیند استخراج مواد باقیمانده از وسایل، یا از بخش‌هایی از آن‌ها که معرف نمونه باشد باید به منظور رسیدن به بیشترین کارآیی در استخراج، تا زمانی که حساسیت آشکار سازی حفظ شده، کافی باشد. طبیعت و اندازه نمونه وسیله، حجم مطلوبی ازمایع برای استخراج را مشخص کند.

بنابراین به منظور به حداکثر رسانیدن حساسیت آنالیز بر مبنای روش مورد نیاز استخراج و اندازه نمونه، باید حداقل مقدار مایع استخراج بکار برده شود. در وسایلی که مرکب از مواد با خاصیت جذب بالا می‌باشند یا آن‌هایی که مواد باقیمانده با پرکردن مایع استخراج تهیه می‌شوند، ممکن است نسبت‌های نمونه به مایع استخراجی مورد نیاز باشد که این نسبت حجم مایع افزایش یافته را منعکس می‌کند. در هر صورت، نسبت های نمونه به مایع استخراجی نباید حساسیت آشکار سازی از بین ببرد.

۴ – ۴ – ۵ شرایط و زمان استخراج

هدف از استخراج محصول، نشان دادن بدترین مقداری است که بیمار می‌تواند در استفاده واقعی از وسیله در روز، برای وسایل با حدود مواجهه، در واحد یک روز تا ماه برای وسایل با مواجهه طولانی، و بیشتر تا پایان عمر، برای وسایل با مواجهه دائمی دریافت کند. مطابق با پیوست‌های ث و ج ، استخراج جامع آن‌گونه که در زیر شرح داده شده، برای وسایل با مواجهه دائمی می‌تواند بنحوی دیگر مفید باشد به شرطی که محدودیت‌های دوره کوتاه‌تر قابل اطمینان باشند.

۴–۴– ۶ استخراج محصول

۴–۴– ۶-۱ مرور کلی

دو روش استخراج اصلی وجود دارد که برای تعیین باقیمانده‌های سترونی اکسیداتیلن در وسایل پزشکی بکار گرفته می‌شود: ۱- استخراج شبیه سازی شده که روش مرجع است و ۲- استخراج جامع که نماینده‌های یک جایگزین قابل قبول در برخی وضعیت‌ها. انتخاب روش استخراج باید بر مبنای کاربرد مورد نظر وسیله باشد. مثال‌هایی از روش های استخراج در پیوست ذ نشان داده شده است.

روش استخراج انتخابی باید کاربرد مورد نظر محصول را با بزرگ ترین چالش برای بیمار داشته باشد نه اینکه فقط آنالیز بطور عجله‌ای و یا با حداقل غلظت ظاهری از مواد باقیمانده باشد .

زمان‌ها و دماهای استخراج باید بر مبنای ماهیت مواجهه بیمار و مدت استمرار مواجهه بیمار با وسیله مطابق با بندهای۴– ۲ و۴– ۳ این استاندارد باشد. برای مشاهده دماهای استخراج شده به استاندارد ISO10993-12 مراجعه شود.

به تحلیل‌گر باید درباره این که وسایل اصلی استخراج شبیه سازی شده ممکن است در حجم‌های شستشوی نسبتا بزرگ نتیجه دهد هشدار داد. الزاما این اتفاق، در نقطه‌ای معین که تطابق با این استاندارد به خطر افتد، به طور جزئی حدود آشکار شدن ماده باقیمانده را افزایش می‌دهد.

وسایل کوچک باید در ظروف مناسب استخراج شوند. هنگامی که کل یک وسیله برای استخراج خیلی بزرگ باشد می‌توان از چندین قسمت به نمایندگی از اجزای وسیله به منظور تضمین اطمینان در داده‌های نتیجه شده، برای استخراج استفاده نمود.

این نقاط معرف ممکن است به یکی از دو روش انتخاب شوند. چنانچه چندین ماده گوناگون بکار برده شود نسبت هر جزء آنگونه که با جرم کل نمونه مقایسه شده، باید با نسبت جرم کل محصولی که آزمون می‌شود، برابر باشد. در روش دیگر یکی از اجزا برای آزمون انتخاب خواهد شد و متعاقب آن انتخاب روش تائید ارزیابی که بدترین مقدار را به لحاظ داشتن ظرفیت باقیمانده ارائه می‌کند.

۴ – ۴ – ۶ - ۲ استخراج شبیه سازی شده

استخراج آبی شبیه‌سازی شده روش مرجع است به این معنا که تنها روشی است که باقیمانده‌های تولیدی به طور مستقیم با حدود معین شده دربند ۴– ۳ قابل مقایسه می‌باشد. این حدود بر حسب دُز دریافت شده اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن توسط بیماران، بیان می‌شوند.

پس از آن ضروری است سطوح باقیمانده ناشی از وسایل درکاربرد روزانه، متوجه بیمار یا آخرین کاربر دیگر، از طریق روش‌های استخراج که کاربرد شبیه‌ساز نیازمند آن است، ارزیابی شوند. کاربرد استخراج شبیه‌سازی شده باید تحت شرایط زیر که بزرگترین چالش را در جهت کاربرد مورد نظر ارائه می‌کند، انجام شود.

برای مثال: بسیاری از وسایلی که درون رگی هستند و با خون در تماس هستند می‌توانند به وسیله پرکردن یا شستشوی مسیر خون یا مایع (هر کدام که مناسب باشد) با آب، استخراج شوند.

نمونه‌ها باید برای یک زمان معادل یا زمانی متجاوز از بیشترین زمان برای وسیله یکبار مصرف و در دماهایی که بیشترین چالش شبیه سازی شده را ارائه می‌کند، استخراج شوند.

در تعیین دُز اکسیداتیلن و جایی که لازم باشد در تعیین کلریدرین اتیلن دریافت شده توسط بیمار یا کاربر بیش از میزان استفاده معمول محصول، روش‌های کاربرد استخراج آبی شبیه سازی شده، استفاده می‌شود.

یادآوری – مقادیر اکسیداتیلن (یا کلریدرین‌اتیلن) استخراج شده با کاربرد معمولی محصول شبیه‌سازی مشابه مندرجات باقیمانده محصول کلی نیستند .

آب (مطابق بامرجع [۹۲] پیوست ر) به طور عموم برای بازیافت باقیمانده اکسیداتیلن، کلریدرین‌اتیلن (و اتیلن گلیکول چنانچه هرگونه نگرانی در مورد هیدرولیز اکسیداتیلن وجود داشته‌باشد) در استخراج‌های شبیه‌سازی شده استفاده می‌شود. استفاده آب برای شستشو باقیمانده‌های اکسیداتیلن از نمونه به حل کردن خود ماده نمونه ترجیح داده می‌شود. چنانچه منظور شبیه‌سازی محصول با پرکردن وسیله باشد، وسیله باید به گونه‌ای پرشود که همه حباب‌های هوا را بزداید: وسایلی که در مدت زمان استفاده به طور کامل یا تا اندازه‌ای در مواجهه با بدن قرار می گیرند در دمای ۳۷ درجه سیلسیوس (دمای‌بدن) استخراج کنید؛ وسایلی که در مدت زمان استفاده سریعا در مواجهه با بدن قرار می‌گیرند (مانند: سرنگ‌های زیر جلدی[1]) را در دمای

1 - Hypodermic

۲۵ درجه سیلسیوس (دمای اتاق) استخراج کنید. مطابق با استانداردISO10993-12. [چنان‌چه سنجش به سرعت انجام نشود استخراج باید از نمونه آهسته خالی شود و در ویالی با در پوش غشایی از جنس پلی تترا فلوئورواتیلن (PTFE)[1] مهر و موم شود]. ویال های مورد استفاده برای هد اسپیس باید حاوی کمتر از ۱۰ درصد حجم کلی محلول استاندارد یا عصاره باشد . عصاره می‌تواند در یخچال برای چندین روز (مطابق با پیوست ج) ذخیره شود، اما جایی که از آب برای استخراج استفاده شود، به این دلیل که اکسیداتیلن ممکن است به اتیلن گلیکول یا کلریدرین اتیلن (یا هر دو) تبدیل شود در مدت زمان استخراج و همچنین در مدت زمان نگه‌داری عصاره، باید احتیاط شود. تحلیل‌گر باید امکان تبدیل اتیلن گلیکول یا کلریدرین اتیلن یا هر دو را در محل آنالیزها هنگام استخراج نمونه با آب ارزیابی کند.

۴ – ۴ – ۶ - ۳ استخراج جامع (روش قابل قبول دیگر)

۴ – ۴ – ۶ – ۳ - ۱ مرور کلی

استخراج جامع روش قابل قبول دیگری را بیان می‌کند که می‌تواند اطلاعات مفیدی را ارائه دهد. این روش نتایجی که گرایش دارند دُزی معادل یا بزرگ تر از آن چه که ممکن است بیمار دریافت کند، را نشان می‌دهد. بعلت اینکه در این قبیل استخراج از اندازه‌گیری دُز به عنوان تابعی از زمان، ممانعت می‌شود، تضمینی ندارد که باقیمانده در اولین روز یا در مدت زمان اولین ماه تماس، به بیمار منتقل نشود. به هرحال، هنگامی که همه حدود قابل قبول مطابق با بند ۴-۳ باشند، نشان داده شد که باقیمانده‌ها درخصوص محصولات آزمون شده توسط استخراج جامع درحدود الزامات می‌باشد. در چالش کشیدن بیشتر و مجدد وسیله با استخراج شبیه‌سازی شده نیاز نمی‌باشد. هنگامی که استخراج جامع به کار گرفته می‌شود، باید به حدود شرح داده شده برای اولین ۲۴ ساعت و برای اولین ۳۰ روز مطابق با بند ۴-۳ توجه ویژه‌ای داشت.

روش‌های استخراج جامع منظور شده‌اند تا کل مقدار باقیمانده یک وسیله را بازبینی کنند. برای تعیین اکسیداتیلن، روش‌های استخراج ۱- شامل استخراج دمایی، با پیروی از آنالیزهای گازی هد اسپیس [2]

۲- روش‌های استخراج حلال، یا با آنالیزهای گازی هد اسپیس استخراج حلال یا با کروماتوگرافی استخراج حلال و یا با آماده سازی مشتق بروموهیدرین اکسیداتیلن که با کاربرد آشکارساز کروماتوگرافی گازی خیلی حساس‌تر از آشکارساز الکترون‌گیر، بکار می رود.

۴ – ۴ – ۶ – ۳ - ۲ باقیمانده اکسیداتیلن

مایعات استخراج متنوعی برای بازیافت کل باقیمانده اکسیداتیلن استفاده شده است. بازجذب دمایی که توسط تحلیلگر متعاقب هد اسپیس گازی دنبال می‌شود همانطور که در بند ذ -۴-۳ شرح داده می شود مثالی است از یک روشی است که در آن از مایع استخراج استفاده نمی‌شود. همانطور که شرح داده شده است، روش‌های هد اسپیس همه جزئیات را مد نظر قرار می‌دهد چون آنها برای جمع آوری کل اکسیداتیلن باقیمانده از نمونه، طراحی شده‌اند. به هرحال روش‌های هد اسپیس ممکن است روش عملی و یا روش بهتر

1 - Poly – (tetrafluoroethylene)
2 - Headspace

در آزمون کامل وسایل بزرگ یا پیچیده نباشند. تجزیه‌کننده باید به هنگام ارزیابی سطوح باقیمانده درمواد پلیمری از قبیل پلی‌متیل متا آکریلات[1] به منظور اطمینان از بازیافت کامل اکسیداتیلن، دراجرای روش‌های اصلی احتیاط لازم را انجام دهد.

برای فرآیندهای استخراج حلال، انتخاب مایع استخراجی مناسب بستگی به ترکیب مواد وسیله و اجزا آن دارد. به منظور کمک‌کردن به بازیافت کامل اکسیداتیلن از نمونه، مایعاتی که مواد نمونه را حل می‌کنند به طور کلی در یک استخراج جامع مقدم هستند، به شرط آنکه در فرآیند، مواد مزاحم در محلول گذاشته نشوند. فرآیندهای استخراج حلال که با تجزیه‌های گازی اصلی ترکیب شده اند مطابق با بند ذ- ۴-۴ شرح داده شده‌اند و این گونه فرآیندها ممکن است در جداسازی اکسیداتیلن از عوامل شیمیایی مزاحم استخراج پیچیده از ماده زمینه‌ای نمونه موثر باشد. چندین مایع استخراج با آزمون مقایسه‌ای درون آزمایشگاهی ارزیابی شده‌اند(مراجع [۱۱۲]، [۱۱۳] و [۱۱۴] پیوست ر را ببینید).

برای وسایلی که مقادیر نسبتاً کوچکی از باقیمانده اکسیداتیلن را در بر دارند، حتی بعد از زمان‌های استخراج نسبتاً بزرگ عموماً روش‌هایی که ممکن است توانایی استخراج این مقادیر کوچک را نداشته باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۴ – ۴ – ۶ – ۳ - ۳ باقیمانده کلریدرین اتیلن

بطورکلی آبی که در استخراج باقیمانده کلریدرین‌اتیلن در وسایل پزشکی بکار می رود با استفاده از روش‌های مشابه آنچه برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن شرح داده شده، بکار می‌گیرند، استفاده می‌شود.

۴ – ۴ – ۷ آنالیز داده‌ها و تفسیر آنها

۴ – ۴ – ۷ – ۱ محاسبه مقدار باقیمانده استخراج شده

تبدیل غلظت باقیمانده بدست آمده دراستخراج، C_e، به مقدار انتقال‌یافته به یک بیمار بر حسب میلی‌گرم، M_d، به ترتیب زیر صورت می‌گیرد.

مقدار باقیمانده استخراج شده به روش کاربرد شبیه‌سازی شده، می‌تواند بصورت زیر محاسبه شود:

$$M_{\mathrm{d}} = \sum_{1}^{n} (C_{\mathrm{e}n} \times V_{\mathrm{e}n}) \qquad (۱)$$

جرم باقیمانده استخراج جامع می‌تواند به روش زیر محاسبه شود:

$$M_{\mathrm{d}} = \sum_{1}^{n} (C_{\mathrm{e}n} \times V_{\mathrm{e}n}) \times \frac{m_{\mathrm{d}}}{m_{\mathrm{s}}} \qquad (۲)$$

1 - Poly – (methylmethacrylate)

که در آن :

M_d جرم باقیمانده استخراج بر حسب میلی‌گرم ؛

n تعداد استخراج‌ها ؛

C_e مقدار اکسیداتیلن بر حسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر استخراج، بدست آمده از منحنی استاندارد؛

v_e حجم استخراج بر حسب میلی‌لیتر است؛

m_d جرم کل وسیله بر حسب گرم است؛

m_s جرم نمونه بر حسب گرم است.

یادآوری – تنها در صورتی که بخشی از وسیله استخراج شود، این معادله کاربرد دارد.

۴ – ۴ – ۷ – ۲ محاسبه میانگین دُز انتقال یافته، M_{add} ، به منظور مقایسه با حدود مجاز بند ۴- ۳

برای وسایل با تماس دائم، میانگین دُز انتقال یافته، M_{add} ، بر حسب میلی‌گرم در روز به ترتیب زیر است:

$$M_{add} = M_d / ۲۵۰۰۰ \qquad (۳)$$

که در آن :

۲۵۰۰۰ تعداد روزها در یک عمر مفید است.

M_d جرم باقیمانده استخراج بر حسب میلی‌گرم است.

هم چنین، وسایل با تماس دائم، باید با حدود تماس طولانی[1] و تماس محدود[2] که به ترتیب زیر محاسبه می شود، مطابقت داشته باشند.

برای وسایل با تماس طولانی:

$$M_{add} = M_d / ۳۰ \qquad (۴)$$

برای وسایل با تماس طولانی.

که در آن :

۳۰ تعداد روزها در یک ماه است.

M_d باقیمانده استخراج برحسب میلی‌گرم است.

همچنین وسایل با تماس طولانی باید با حدود تماس محدود که به ترتیب زیر محاسبه می‌شوند نیز، مطابقت داشته باشند.

برای وسایل با تماس محدود:

$$M_{add} = M_d \qquad (۵)$$

1 - Prolonged exposure
2 - limited exposure

۵ ترخیص محصول

۵-۱ کلیات

یک محصول وقتی با این استاندارد تطبیق دارد که با الزامات اکسیداتیلن و در صورت کاربرد با الزامات کلریدرین اتیلن مطابقت داشته باشد. اگر داده‌های تجربی کافی در مورد سینتیک انتشار باقیمانده موجود باشد، گروه‌بندی وسایل برای آزمون تضمین کیفیت مبتنی بر تشابه مواد، فرآیندهای تولید و کاربرد (مطابق با پیوست ت) ممکن خواهد بود. برای ترخیص بهرهای محصول سترون شده اکسیداتیلن، باید به ترتیب، یکی از دو روش مندرج در بندهای ۵-۲ و ۵-۳ به کار گرفته شود.

۵-۲ ترخیص محصولات بدون داده های منحنی پراکندگی

هنگامی که داده‌های منحنی پراکندگی[1] محصول موجود نباشد، محصول چنان‌چه با این استاندارد مطابقت داشته و داده‌ها از آزمونی حاصل شده باشند که مطابق با فرآیندهای مناسب مندرج در پیوست ذ انجام شده باشد، و در صورت کاربرد، با الزامات اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن بند ۴-۳، نیز مطابقت داشته باشد، می‌تواند ترخیص شود.

۵ – ۳ روش کار برای ترخیص محصول با به کارگیری منحنی‌های پراکندگی باقیمانده

منحنی‌های پراکندگی، به منظور تخمین زمان لازم پس از سترون‌سازی محصولات، یا خانواده‌ای از محصولات مشابه، به منظور دستیابی به حدود، اساسا برای اکسیداتیلن و مطابق با بند ۴-۳، مورد استفاده می‌شوند. محصولات مطابق با شرایط و زمان‌های از قبل تعیین شده پس از سترونی، که بر اساس منحنی‌های پراکندگی تجربی تعریف شده‌اند، به منظور حصول اطمینان از دستیابی به سطح هدف باقیمانده اکسیداتیلن برای محصول، مطابق با بند۴-۳، باید روانه بازار شوند. ملاحظات مربوط به هوادهی محصول که در پیوست ت مستند گردیده، با استخراج داده‌ها از بارهای سترون شده‌ای که از انبارهای قرنطینه یا هوادهی شده در فصول مختلف سال بیرون کشیده شده‌اند، چنانچه درجه حرارت هوادهی در آن فصول تفاوت دارند، باید مورد توجه قرارگیرند. سترونی مجدد محصول و حضور دیگر وسایل پزشکی سترون شده با اکسیداتیلن در مجاورت آن‌ها، به هنگام بدست آوردن داده‌های تجربی برای تهیه منحنی‌های پراکندگی، نیز باید مورد توجه قرارگیرند.

ترخیص محصولاتی که درشرایط کنترل شده، تولید و سترون شده‌اند، همان طور که در استاندارد ISO 11135-1 آمده، در صورتی که داده‌ها از سه بهر مختلف و در زمان‌های متفاوت اخذ شده باشند، می‌تواند انجام شود. پراکندگی اکسیداتیلن در بیشتر مواد و وسایل از اتلاف از معادله‌های درجه یک سینتیک تبعیت می‌کند، یعنی: (مدت زمان پس از سترونی) ∝ ($\ln[EO]$) یا منحنی لگاریتم طبیعی غلظت تعیین شده اکسید اتیلن به طور تجربی نسبت به زمان پس از سترونی ، خطی است. بنابراین ترخیص باید بر مبنای زمان پس از سترونی هنگامی که رگرسیون[2] میانگین، حداکثر باقیمانده مجاز را قطع می‌کند، انجام شود. این

1 - Dissipation curve
2 - Regressipn line

رویکرد برای محصولاتی که فرایند سترونی را به مقدار کافی طی نکرده‌اند (تعداد کم چرخه‌های سترونی)، برای کاربرد فرایندی که در زیر شرح داده شده، یا هنگامی که داده‌های منحنی پراکندگی شرح داده شده جمع آوری می‌شوند، می‌تواند مورد استفاده قرارگیرد. روش‌های متنوع دیگری می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. برای مثال، اگر منحنی‌های پراکندگی به وسیله نمونه‌هایی که بعد از این که به حدود باقیمانده رسیده‌اند آزمون شده‌اند، بدست آمده باشند، از تناسب منحنی پراکندگی می‌توان برای تعیین زمان ترخیص محصول پس از سترونی استفاده کرد.

آنالیز رگرسیون ترکیب داده‌ها از تعداد کافی نقاط زمانی، برای حداقل سه بهر از یک محصول، به منظور تعیین ماهیت منحنی پراکندگی، ترخیص محصول را در حد بالای ٪ ۹۵ پیش بینی شده، Lp، برای حد مجاز باقیمانده، برای محصول، فراهم خواهد کرد. منحنی‌های زمان- غلظت برای وسایل ساخته شده از ترکیبات ناهمسان، ممکن است از این الگوی ساده در تمام حدود پیروی نکرده و ممکن است نیاز به رویکرد متفاوتی داشته باشند.

$$x_o = \frac{y_o - a}{b} \qquad (۶)$$

$$L_p = x_o + t_\alpha \times \sqrt{\frac{(S_\alpha)^2}{b^2} \times \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_o - y_\mu)^2}{b^2 \times \sum (x_i - x_\mu)^2}\right]} \qquad (۷)$$

همه داده‌های بدست آمده برای ترخیص وسایل پزشکی مطابق با این استاندارد، باید از آنالیز داده‌ها و تجربیات آزمایشگاهی بدست آمده و با روش‌کارهای اجرایی معتبر و استاندارد، دنبال شوند.

هنگامی که داده‌های فرآیندهای سترونی که در پیوست ت آمده است تغییرکنند، باقیمانده محصول باید بازبینی شود. هنگامی که این بازبینی افزایش سطح باقیمانده اکسیداتیلن را نشان دهد، منحنی‌های جدید اتلاف باقیمانده، به منظور حصول اطمینان از قابلیت پذیرش محصول باید تهیه شود.

x_o میانگین زمان ترخیص محاسبه شده در ارتباط با حد اکسیداتیلن؛

y_o لگاریتم مقدار حداکسید اتیلن؛

a محل تلاقی خط برگشت خطی بدست آمده از رسم اتیلن اکسید < αزمان؛

b شیب خط برگشت؛

L_p حد پیش بینی شده برای یک نمونه منفرد از محصول؛

t_α مقدارt با α معنی دار با درجه آزادی ۲-n؛

$(S\alpha)^2$ واریانس خط برگشت؛

y_μ میانگین لگاریتم مقدار حداکسید اتیلن؛

n عدد مقادیر؛

x_i زمان مشخص پس از سترون سازی که در آن اندازه‌گیری انجام شده است؛

x_μ میانگین زمان پس از سترون سازی؛

$\sum (x_i - x_\mu)^2$ مجموع توان دوم x (زمان).

یادآوری - تایید منحنی‌های اتلاف، نوعا طی تصدیق دوباره سترونی روزمره مطابق با استاندارد ISO 11135-1 انجام می‌شود.

پیوست الف
(الزامی)
ارزیابی کروماتوگرام های گازی

الف – ۱ کلیات

این پیوست حداقل الزامات مورد نیاز برای برای روش‌های تحلیلی بکارگرفته شده برای اندازه‌گیری‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن را شرح می‌دهد.

این الزامات برای هر دو سیستم فشرده و موئینه ستون کروماتوگراف گاز اعمال می‌شود.

الف – ۲ پیش زمینه

این الزامات در کتاب‌های مرجع در مورد کروماتوگرافی گازی، شرح داده‌شده و توصیه می‌شود قبل از کاربرد هر یک از روش‌ها توسط تحلیل کننده‌ها، مورد بازنگری قرار گیرند.

مرور مقالات مربوط به حدود آشکارسازی، نیزتوصیه می‌شوند، مراجع [۱۵] ، [۳۵] و [۷۴] را ببینید.

الف – ۳ علائم و نمادها

علائم موجود در جدول الف - ۱در شکل های الف -۱ و الف – ۲ استفاده می‌شوند.

جدول الف – ۱ نمادها

نمادها	توصیف نماد
f	فاصله بین حداکثر پیک تا لبه جلوئی آن.
k'	عامل ظرفیت.
R	تفکیک پذیری.
T	فاکتور دنباله.
t	زمان بازدارندگی پیک باقیمانده مرتبط (اکسیداتیلن یا کلریدرین اتیلن).
t_a	زمان بازدارندگی برای جزء مهار نشده، از قبیل هوا، که در مسیر عبور از ستون کند نمی‌شود.
t_1 , t_2	زمان بازدارندگی برای پیک‌های کروماتوگرافی ۱ و ۲ ، که t_1 پیک اکسیداتیلن (یا کلریدرین اتیلن) و t_2 پیک مجاور آن .
W_1 , W_2	به ترتیب عرض‌های امتداد یافته تا خط مبنا برای پیک‌های ۱ و ۲ با یکاهای یکسان با زمان بازدارندگی.
$W_{0.05}$	عرض پیک در٪ ۵ ارتفاع.

الف – ۴ حداقل الزامات

الف – ۴ -۱ برای این روش‌ها مطابقت با حداقل الزامات زیر برای این داده‌ها توصیه می‌شود(به شکل‌های الف – ۱ و الف – ۲ مراجعه شود).

تفکیک پذیری(R) که از معادله زیر محاسبه می‌شود:

$$R = 2\frac{(t_2 - t_1)}{(W_2 + W_1)}$$ **(الف – ۱)**

برای مساحت یا ارتفاع پیک کمیت، باید بزرگ‌تر یا مساوی ۲ باشد.

از طرفی تساوی زیر می‌تواند در محاسبه فاکتور ظرفیت، k'، مفید باشد که باید برای پیک‌های با تفکیک مطلوب، بزرگ‌تر از ۱٫۵ باشد.

$$k' = \frac{t}{t_a} - 1$$ **(الف – ۲)**

دنباله، T، که از تساوی زیر بدست می‌آید باید برای پیک‌های اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن، حداکثر۱٫۸باشد.

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}$$ (الف – ۳)

الف – ۴ -۲ انحراف نسبی منحنی استاندارد (RSD) [1] برای اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن درحدود استاندارد به کارگرفته شده، مطابق بندهای ۱۳ و ۱۴ پیوست ر ، نباید بیشتر از ٪ ۵

$$\mathrm{RSD} = \left(\frac{\sigma}{\lambda}\right) \times 100$$ (الف – ۴)

$$\sigma^2 = \frac{\left(\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{n}\right) - S \times \left(\Sigma xy - \frac{(\Sigma x \Sigma y)}{n}\right)}{n-2}$$ (الف – ۵)

$$\lambda = \frac{\Sigma y}{n}$$ (الف – ۶)

که در آن :

n تعداد کل نمونه‌های ارزیابی شده؛

y مساحت یا ارتفاع پیک کروماتوگرافیک؛

λ میانگین؛

x غلظت استاندارد؛

σ انحراف معیار استاندارد؛

σ^2 واریانس؛

s شیب کوچکترین مربع رگرسیون [2] منحنی استاندارد.

این معیارها برای آنالیز سه‌گانه حداقل سه استاندارد آماده شده برای پوشش دادن حدود دینامیک خطی مورد انتظارهر منحنی‌استاندارد، که درآنالیز اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن بکار برده شده، محاسبه می‌شوند.

الف – ۵ خط مبنای کروماتوگرافی

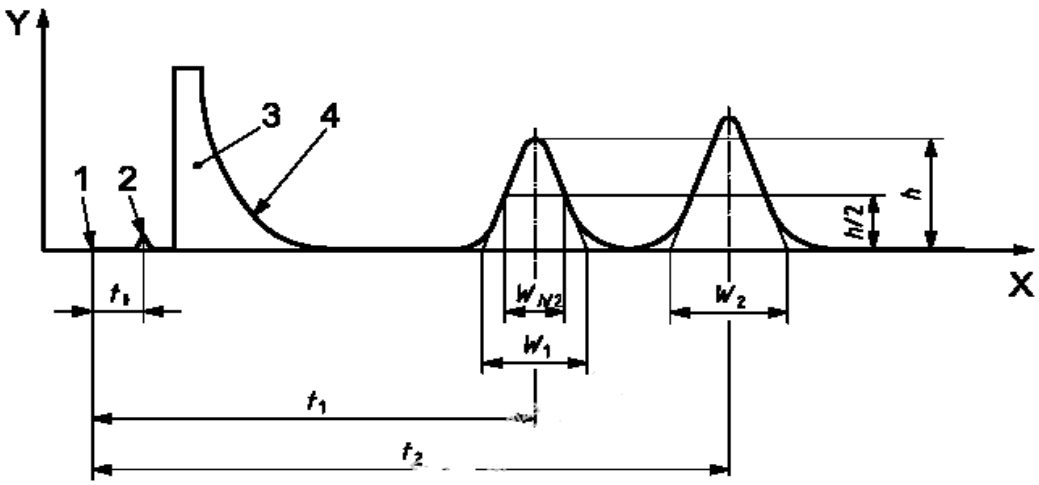
علاوه بر این توصیه می‌شود که خط مبنای کروماتوگرافی، در بین هردو مرحله به حدود ٪ ۵ خط مبنای اولیه برگردد.

1 - Relative deviation of the standard curve
2 - Lerast square regression line

الف – ۶ منابع

هنگامی که با تغییرات به منظور تصحیح این روش‌های تحلیلی روبرو هستید، منابع اطلاعاتی زیر پیشنهاد می‌شوند:

- روش‌کار استفاده تولیدکننده برای کروماتوگراف گاز.
- کتب آموزشی متنوع پیرامون کروماتوگرافی گاز.



راهنما :

X زمان

Y پاسخ آشکارسازی

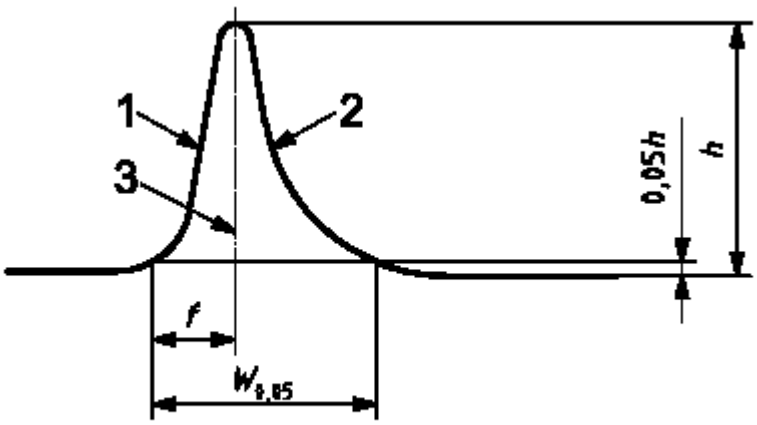
1 تزریق

2 پیک هوا

3 پیک حلال

4 دنباله حلال

شکل الف - ۱ – جداسازی دو ماده با کروماتوگرافی



راهنما :

1 پیشانی پیک

2 دنباله پیک

3 حداکثر پیک

شکل الف -۲ پیک نامتقارن کروماتوگرافی

پیوست ب
(اطلاعاتی)
تعیین اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن به روش کروماتوگرافی گازی

ب – ۱ روش‌کارهای کروماتوگرافی

ب – ۱ – ۱ آماده سازی محلول‌های استاندارد

تحلیل کننده‌ها باید از ثبات محلول‌های استاندارد که درکالیبره کردن روش‌های کروماتوگرافی به کار برده می‌شوند و نیز از این که محلول‌های استاندارد پس از زمان انقضای مقرر بکار برده نمی‌شوند، اطمینان حاصل کنند.

ب- ۱- ۲ کلیات

روش آماده‌سازی محلول‌های استاندارد کروماتوگرافی گاز در زیر آمده است. دو روش بطور معمولی قابل دسترس است:

الف – استفاده از محلول‌های استاندارد تهیه شده از منابع تجاری.

ب – آماده سازی محلول‌های استاندارد با روش حجم سنجی توسط رقیق کردن حجم‌های مشخص گاز اکسیداتیلن، یا با روش نیروی جاذبه توسط رقیق کردن جرم مشخصی از مایع اکسیداتیلن. در همه موارد، منحنی محلول‌های استاندارد پاسخ ارتفاع یا مساحت پیک را بر حسب اکسیداتیلن، تهیه کنید.

یادآوری - پاسخ مساحت پیک بدست آمده توسط کروماتوگراف‌های مجهز به نرم افزار کامپیوتری محاسبه مساحت پیک، نسبت به اندازه‌گیری ارتفاع پیک برای تعیین غلظت اکسید اتیلن، از دقت بیشتری برخوردار است.

مثال‌هائی از روش‌های مورد استفاده در تهیه محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن در پیوست د، ارائه شده است.

ب – ۲ معیارهای صحه‌گذاری روش‌های کروماتوگرافی گازی

ب – ۲ – ۱ مرور کلی

بسیاری از رویه‌ها برای آنالیز کمی استخراج اکسیداتیلن مناسب می‌باشند. تعدادی از روش‌ها برای استخراج جامع و در پی آن تعیین اکسیداتیلن توسط کروماتوگراف گاز شرح شده است. با این حال احتمالاً به همان تعداد روش‌های چاپ نشده در تعیین باقیمانده اکسیداتیلن وجود دارند. به علت تنوع وسایل پزشکی، روش‌های موجود ممکن است برای همه وسایل مناسب نباشند. بنابراین، هر روشی که اعتبار آن را بتوان بر پایه آنالیزی روشن به تائید رسانید، و با معیارهای عملکرد شرح داده شده در این استاندارد سازگاری داشته باشد را می‌توان مورد استفاده قرارداد.

اعتبار بر پایه آنالیز روشن به این معنی است که آن روش از درستی و دقت کافی، حسن انتخاب، خطی بودن، انسجام و حساسیت لازم برای تعیین سطح معین اکسیداتیلن، در ارتباط با حدود باقیمانده ارائه شده در بند ۴ – ۳، دریک وسیله که قرار است مورد آنالیز قرار گیرد برخوردار و قابل اجرا است.
تعدادی از روش‌های تحلیلی برای سنجش سطح باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن بطور مکتوب مورد بازبینی قرار گرفته‌اند (مطابق با پیوست ر). برای توضیحات بیشتر پیرامون هر روش، نسخه اصلی بایدمورد مطالعه قرارگیرد. معیارهایی برای صحه‌گذاری اعتبار یک روش درزیر توصیه شده است.

ب – ۲ - ۲ درستی

درستی، معیاری برای میزان نزدیکی نتایج بدست آمده از آزمون با روش مورد نظر، با مقدار واقعی است. درستی به صورت سطح بازیابی مقدار واقعی، یا مقدار اندازه‌گیری شده به عنوان درصدی از مقدار قابل قبول یا واقعی بیان می‌شود. اندازه‌گیری‌های بدست آمده از یک روش آزمون، باید با یک مقدار شناخته شده، مقایسه شود. مقدار شناخته شده می‌تواند از یک آنالیت[1] با خلوص مشخص یا از نمونه‌های حاوی مقدار مشخص ماده انتخاب شود.

نمونه‌های حاوی مقدار مشخص ماده، بعنوان شاخص تعیین درستی می‌تواند به عنوان درصد بازیافت یک مقدارمشخص افزوده شده آنالیت درنمونه، گزارش شوند. برای اکسیداتیلن، انجام روش استفاده از نمونه‌های حاوی مقدار مشخص ماده برای تعیین درستی، بدلیل تبخیر ماده بسیار مشکل است. از طرف دیگر استفاده از محلول‌های استاندارد تائید شده موجود تجاری، توصیه شده است. بنابراین اندازه درستی برابر است با میانگین نتایج اندازه‌گیری شده، تقسیم برمقدار واقعی یا قابل قبول همراه با فاصله اطمینان. در هر دو صورت، درصد بازیابی را می‌توان به طریق زیر محاسبه کرد.

$$R = \frac{R_o \times 100}{a \text{ or } t_v} \qquad (\text{ب} - ۱)$$

که در آن :

R بازیابی بر حسب درصد؛

R_O نتیجه بدست آمده؛

a or t_v مقدار قابل قبول یا مقدار واقعی.

1 - Analayt

درستی باید با استفاده از حداقل ۹ مورد اندازه‌گیری، بر روی حداقل سه سطح مختلف غلظت که دامنه معین شده را پوشش می‌دهند، ارزیابی و سنجش شود (سه بار تکرار در هر غلظت).

ب – ۲ - ۳ دقت

ب – ۲ – ۳ - ۱ مرور کلی

دقت، سنجش چگونگی نزدیکی داده‌ها به یکدیگر برای تعدادی از اندازه‌گیری‌ها تحت شرایط تحلیلی یکسان است. دقت دارای سه جزء است : تکرارپذیری، دقت متوسط و قابلیت تولید مجدد.

ب – ۲ – ۳ - ۲ تکرارپذیری

تکرارپذیری باید با استفاده از حداقل ۹ مورد اندازه‌گیری، که دامنه معین شده را پوشش می‌دهند، ارزیابی و سنجش شود (مثلا سه بار تکرار در سه غلظت مختلف). اطلاعات بدست آمده از این روش مطابق با بند ۲-۲ پیوست ب، می تواند در ارزیابی تکرارپذیری استفاده شود.

تکرارپذیری می‌تواند به عنوان ضریب پراکندگی مساحت پیک، آن گونه که در معادله الف - ۴ مشخص شده، محاسبه شود.

درصد ضریب پراکندگی برای اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن در دامنه محلول‌های استاندارد مورد استفاده نباید از ٪۵ بیشتر شود. درصد انحراف معیار نسبی مطابق با بند ۴-۲ پیوست الف، محاسبه می‌شود.

ب – ۲ – ۳ - ۳ دقت متوسط

دقت متوسط می‌تواند با ایجاد اثرات تصادفی بر روی دقت روش تحلیلی ارزیابی شود. مثال‌هایی از اثرات تصادفی شامل: روزهای مختلف سال، تحلیل‌گرها، وسایل و غیره می‌باشند. مطالعه تک تک این اتفاقات مورد نیاز نیست. بکارگیری طراحی تجربی (ماتریس) توصیه شده است.

حداقل، داده‌های بدست آمده از دو رویداد مجزا مطابق با بند ۲-۲- این پیوست، به منظور نشان دادن دقت متوسط روش آزمون توصیه شده است.

انحراف معیار، ضریب پراکندگی و فاصله اطمینان باید گزارش شوند.

ب – ۲ – ۳ - ۴ دوام [1] / تجدید پذیری

دوام یک روش آنالیزی، درجه تجدیدپذیری نتایج آزمون بدست آمده توسط آنالیز نمونه‌های مشابه تحت شرایط گوناگون، از قبیل آزمایشگاه‌های مختلف، تحلیل‌گرهای متفاوت، وسایل اندازه‌گیری، بارهای متفاوت واکنشگرها، دماهای متفاوت ارزیابی، روزهای متفاوت، و غیره می‌باشد. دوام، به طور معمول به عنوان عدم تاثیر متغیرهای محیطی و کاربری بر روش تحلیلی است. دوام، معیاری برای تجدید پذیری نتایج آزمون دراثر تغییر درشرایط ناشی از تغییر آزمایشگاه و تحلیل‌گر مورد انتظار است.

---

1 - Ruggedness

از آنجا که هرگاه روش جدیدی در یک آزمایشگاه ارائه می‌شود باید به صورت روشن صحه‌گذاری تجدید اعتبار شود، این بخش از صحه‌گذاری می‌تواند با ترکیبی از: تحلیل‌گرهای متفاوت، روزهای متفاوت، وسایل اندازه‌گیری متفاوت، و غیره انجام شود. اگر دقت متوسط بدست آمده باشد، به طور معمول تجدید پذیری مورد انتظار نیست. مطالعات درون آزمایشگاهی در این بخش دارای اهمیت نیستند.

یادآوری – مطالعات درون آزمایشگاهی در این استاندارد دارای اهمیت نمی باشند.

ب – ۲ - ۴ خطی بودن

خطی بودن، سنجش پیوستگی بین پاسخ روش و غلظت آنالیت است.
خطی بودن باید در سرتاسر محدوده محلول‌های استاندارد مورد استفاده محقق شود.
آنالیز رگرسیون غلظت محلول استاندارد برحسب مساحت پیک یا ارتفاع پیک باید با بکارگیری حداقل۵ غلظت مختلف انجام شود. تحلیل‌گر باید خطی بودن داده‌های کالیبراسیون، به همراه تجدیدپذیری شیب منحنی و محل تقاطع را تعیین کند. حداقل ضریب پیوستگی برای منحنی محلول‌های استاندارد باید ۰٫۹۵ باشد.

ب – ۲ - ۵ حد آشکارسازی روش[1]

ب – ۲ – ۵ - ۱ مرور کلی

حد آشکارسازی روش، کوچک‌ترین مقداری است که با آن روش می‌تواند با اطمینان منطقی آشکار شود.
حد آشکارسازی می‌تواند با آنالیز نمونه‌های آنالیت با غلظت‌های شناخته شده و با استقرار کمترین مقدار که در آن، آنالیت بصورت مطمئن قابل آشکارسازی است، تعیین شود. راه‌های بسیاری برای تعیین حد آشکارسازی روش، وجود دارند. رویکردی غیر از آنچه در بندهای زیر ارائه شده نیز ممکن است قابل قبول باشد.

ب – ۲ – ۵ - ۲ حد آشکارسازی روش بر اساس نسبت سیگنال به نویز

تعیین نسبت سیگنال به نویز با مقایسه سیگنال‌های اندازه‌گیری شده از نمونه‌ها با غلظت ناچیز آنالیت، با مقادیر اندازه‌گیری شده از نمونه شاهد، و تعیین کمترین غلظتی که در آن آنالیت به گونه اطمینانی قابل آشکار سازی است، صورت می‌گیرد. عموماً نسبت سیگنال به نویز ۳ به ۱ قابل قبول است.

ب – ۲ – ۵ - ۳ حد آشکارسازی بر اساس انحراف معیار پاسخ

برای تعیین حد آشکارسازی روش، یک محلول استانداردی شناخته شده از آنالیت مورد نظر، نزدیک به حد آشکار سازی تخمینی را فراهم کرده و برای هفت تزریق محلول استاندارد، انحراف معیاررا تعیین کنید.

1 - Method detection limit (MDL)

$$MDL = s \times t$$ (ب-۲)

که در آن :

s انحراف معیار تزریق‌ها؛

t مقدار آزمون t در درجه آزادی n -1 [1]، در سطح اطمینان ٪ ۹۹ .

ب – ۲ – ۶ حد کمیت[2]

ب – ۲ – ۶ – ۱ مرور کلی

عموماً حد کمیت با استفاده از آنالیز نمونه‌ها با غلظت‌های مشخص آنالیت و نیز بر اساس حداقل سطح آنالیت که بطور کمی درستی و دقت قابل قبولی دارند، تعیین می‌شود.

راه‌های متعددی برای تعیین حد کمیت وجود دارد. رویکردهائی بجز آن‌ها که در زیرآمده است قابل قبول می‌باشد.

ب – ۲ – ۶ – ۲ حدکمیت بر اساس سیگنال صوتی

تعیین نسبت سیگنال به نویز با مقایسه سیگنال‌های اندازه‌گیری شده از نمونه‌ها با غلظت ناچیز آنالیت، با مقادیر اندازه‌گیری شده از نمونه شاهد، و تعیین کمترین غلظتی که درآن غلظت آنالیت به گونه قابل اطمینانی قابل تعیین است، صورت می‌گیرد. عموماً نسبت سیگنال به نویز ۱۰ به ۱ قابل قبول است.

ب – ۲ – ۶ –۳ حدکمیت بر اساس انحراف معیار پاسخ

حد کمیت می‌تواند به شکل زیر بیان شود.

$$QL = 5 \times MDL$$ (ب – ۳)

1 - Degrees of freedom at n-1
2 - Quantitation limit (QL)

پیوست پ
(اطلاعاتی)
فلوچارت و راهنمای کاربرد این محلول استاندارد به منظور تعیین باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن در وسایل پزشکی

پ – ۱ پیش زمینه

این استاندارد راهنماهایی در خصوص کاربرد قسمت‌های معینی از سری استاندارد ملی ایران شماره ۷۲۱۶ برای ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی سترون‌شده با اکسیداتیلن، را ارائه می‌کند. این پیوست در درجه اول کاربرد این استاندارد را عنوان می‌کند، اما راهنماهای محدودی را نیز جهت دیگر قسمت‌های استاندارد ملی ایران به شماره ۷۲۱۶ ارائه می‌کند.

این استاندارد به منظور پیاده‌سازی حدود مجاز باقیمانده‌های اتیلن‌اکسید، الزاماتی را مشخص می‌کند و روش‌کارهای تحلیلی برای نشان دادن سازگاری یک وسیله سترون شده با اکسیداتیلن، با حدود مجاز را نیز معین می‌کند.

حداکثر حدود مجاز برای باقیمانده‌های کلریدرین اتیلن، جایی که حضور کلریدرین اتیلن در وسایل پزشکی سترون شده با اکسیداتیلن آشکارشده است، نیز تعیین می‌شود. هیچ گونه حدودی برای تماس با اتیلن گلیکول تعیین نشده است زیرا برآورد خطر نشان داده، هنگامی که باقیمانده‌ها کنترل می‌شوند، احتمال حضور باقیمانده‌های قابل توجه بیولوژیکی اکسیداتیلن بسیار اندک است. پایه و اساس استقرار حدود مجاز و روش مرجع برای نشان دادن مطابقت با این استاندارد، دُز دریافتی بیمار است.

افزون بر تطابق با الزامات این استاندارد، یک وسیله سترون شده با اکسیداتیلن باید با الزامات آزمون سترونی بیولوژیکی وسیله، موجود در استاندارد ملی ایران شماره ۷۲۱۶ مطابقت داشته باشد. الزامات سایر استانداردهای مرتبط نیز باید رعایت شوند.

برخی شرایط (مانند جراحی حاد) که در آن‌ها ماهیت درمان در رابطه با نجات جان بیمار است، شرایط تحلیل فایده – خطر استفاده از اکسید اتیلن برای سترون‌سازی وسیله پزشکی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. حدود تماس مندرج در بند ۴-۳، بر اساس خطرات و فواید مرتبط با شرایط کم خطرتر می‌باشد. بنابراین در شرایط حاد که خطر جانی در بر دارد و رعایت این حدود عملا مقدور نمی‌باشد، باید با این حدود پیشنهادی ساده تر برخورد شود.

این پیوست شامل فلوچارتی به منظور کمک به کاربر در درک مراحل لازم برای استفاده از این استاندارد می‌باشد. این فلوچارت نقاط تصمیم‌گیری را نشان می‌دهد و پیرامون انتخاب مناسب‌ترین اقدام از میان چند اقدام دیگر که در استاندارد ارائه شده اند، راهنمائی های لازم را عرضه می‌کند.

برخی از این راهنمایی‌ها در خصوص کاربرد این استاندارد در قبال محصولات مختلف بر مبنای عواملی از قبیل ماهیت تماس، طول زمان تماس، تواتر استفاده، موقعیت‌های ویژه استفاده (مطابق بند ۴-۳-۶) و اندازه محصول بیان می‌کنند. این فلوچارت با متونی حاوی جزئیات بیشتر همراه است. علاوه براین، در جدول پ-۱خلاصه ای فشرده از حدود مجاز برای وسایل پزشکی در رده های مختلف، ارائه شده است.

در بند ۴-۴ الزاماتی برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن و روش‌کارهای تحلیلی شرح داده شده در پیوست ب، داده شده است. شرایط استخراج برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن، مطابق با پیوست ث می‌باشد. راهنمایی پیرامون یک روش‌کارهای استخراج کاربرد شبیه سازی شده، مطابق با بند ۳ پیوست پ می‌باشد. این مهم کاربران را قادر به انجام و مستند سازی منطقی روش‌کارهای استخراج شبیه سازی شده، برای محصولات سترون شده با اکسیداتیلن، می‌کند. آزمایشگاه تحلیلی باید با تولید کننده به منظور تائید اینکه استخراج کاربرد شبیه سازی شده، تحت شرایطی انجام می‌شود که بزرگترین چالش موجود در برابر کاربر را ارائه می‌کند، تعامل داشته باشد. شبیه سازی محصول باید با این تعهد انجام شود که برای وسیله سخت ترین رده بندی ممکن در مدت تماس، اختصاص داده شده و باید هم بافت‌های تماس و هم دمای تماس، مورد توجه قرار گیرد. این متن باید با فلوچارت شکل پ- ۱، مورد استفاده قرار گیرد.

جدول پ – ۱ خلاصه حدود مجاز برای اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن (حدود به ازای یک وسیله)

نوع وسیله	اکسیداتیلن	کلریدرین اتیلن
محدود ($< ۲۴ h^a$)	۴ mg	۶mg
طولانی ($> ۲۴ h < ۳۰ d^b$)	۶۰mg/ ۳۰ d	۶۰mg / ۳۰ d
دائمی($> ۲۴ d$)	مدت عمر/۲٫۵ g	مدت عمر/۱۰ g
حد تماس قابل تحمل	سوزش قابل چشم پوشی یا ۱۰ $\mu g/cm^2$	سوزش قابل چشم پوشی یا ۵ mg/cm^2
عدسی های داخل چشمی	عدسی/۱٫۲۵ µg /d عدسی/۰٫۵ µg	حدود پیشنهاد شده اکسید اتیلن ۴
جداکننده سلول‌های خونی	۱۰ mg	۲۲mg
اکسیژن دهنده‌های خونی	۶۰ mg	۴۵mg
وسایل bypass	۲۰ mg	۹ mg
وسایل پالایش خون(همودیالیزرها)	۴٫۶mg	۴٫۶mg
پارچه‌هایی که با پوست در تماسند	سوزش قابل چشم پوشی یا ۱۰$\mu g/cm^2$	سوزش قابل چشم پوشی یا ۵ mg/cm^2

a ساعت
b روز

پ – ۲ راهنمایی

پ – ۲ - ۱ کاربرد دیگر مواد و روش‌های سترونی باید در مدت زمان تولید و طراحی با هدف به حداقل رسانیدن تماس با باقیمانده ملاحظه شود. مبنا و اساس این تصمیم باید به صورت مکتوب ثبت شود.

پ – ۲ - ۲ این استاندارد در مورد وسایلی که هیچ تماسی با بیمار ندارند (مانند: وسایل آزمایشگاه تشخیصی، کاورهای پشتی میز، کاورهای Mayo stand ، دستگیره های چراغ و غیره)، کاربرد ندارد.

پ – ۲ - ۳ اگر وسایل پزشکی دارای سیستمی چند وسیله‌ای باشند، این حدود برای هر وسیله در تماس با بیمار، اعمال می‌شود.

پ – ۲ -۴ اگر وسیله از یک رده ویژه باشد، اقدامات زیر اعمال می‌شود:

پ – ۲ -۴ -۱ اگر وسیله لنز داخل چشمی باشد، حدود برابر ۰٫۵ µg/lens/d و در مجموع از µg ۱٫۲۵ (روش کار استخراج جامع مطابق جدول ث -۱ و بند ۳-۲ در تعیین باقیمانده‌های اکسیداتیلن الزامی است) نباید بیشتر شود. حدود دیگر وسایل داخل چشمی می‌تواند بر اساس جرم وسیله، همراه با جرم یک لنز چشمی که mg ۲۰ محاسبه شده، تعیین شود. هنگامی که باقیمانده‌ها آنگونه که برای وسایل پزشکی معین شده کنترل شوند، بعید است مقادیر قابل توجهی کلریدرین‌اتیلن وجود داشته باشد. این موضوع ممکن است درخصوص وسایل داخل چشمی ساخته شده از مواد وزیکوالاستیک[1] که حاوی کلرین می‌باشند، درست نباشد. در این موارد، حدود مطابق با مراجع [۴۴]، [۱۱۸]، [۱۱۹] و[۱۲۰] پیوست ر، در سمیت چشمی[2] سطح کلریدرین‌اتیلن، حدود چهار برابر بیشتر از مورد مشابه اکسیداتیلن در نظر گرفته می‌شود. این مهم باید به هنگام ارزیابی قابلیت پذیرش درجات کلریدرین‌اتیلن مرتبط با این وسایل، مورد ملاحظه قرار گیرد.

پ – ۲ -۴ -۲ اگر وسیله یک جداکننده سلول‌های خونی مورد استفاده در جمع آوری خون اهدا کننده و بیمار باشد، باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن، تعیین شده نباید از حداکثر حد مجاز برای اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن در هر وسیله به ترتیب بیشتر از ۱۰میلی‌گرم و ۲۲ میلی‌گرم باشد. اگر از این حدود بیشتر شود، با مشابه سازی استفاده از محصول، با استخراج در۳۷ درجه سیلسیوس، برای بیشتر از یک ساعت و حداکثر ۲۴ ساعت، باقیمانده‌های اکسیداتیلن را تعیین کنید (به بندهای ۳-۲ و ۳-۳ پیوست پ مراجعه شود). اگر اکسیداتیلن حاصل از استخراج شبیه‌سازی شده از ۱۰ میلی‌گرم یا کلریدرین اتیلن حاصل از استخراج شبیه سازی شده از ۲۲ میلی‌گرم بیشتر شود، اکسیداتیلن یاکلریدرین‌اتیلن یا هر دو باید کاهش یابند. در غیر این صورت، وسیله با الزامات باقیمانده اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن مطابقت دارد (الزامات زیرنویس بند ۲-۹ پیوست پ).

تحلیل‌گر باید بازرسی و روش کار مورد استفاده را ثبت نماید.

پ – ۲ -۴-۳ اگر وسیله، اکسیژن دهنده خون یا جداکننده سلول‌های خونی باشد، باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن را تعیین کنید (ممکن است فرآیند استخراج جامع برای این گونه محصولات عملی نباشد، در این صورت مستقیما فرآیند استخراج شبیه‌سازی شده انجام می‌شود). حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن به بیمار نباید از ۶۰ میلی‌گرم و حداکثر دُز مجاز کلریدرین اتیلن به بیمار نباید از ۴۵ میلی‌گرم بیشتر باشد. اگر

---

1 - Viscoelastic
2 - Ocular toxicity

دُزها این گونه باشند، باقیمانده اکسیداتیلن را با استخراج کاربرد شبیه‌سازی شده در دمای ۳۷ درجه سیلسیوس برای حداکثر۲۴ ساعت (اما نه کمتر از ۱ساعت)، مطابق بند پ استخراج و محاسبه کنید. اگر دُز روزانه اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو بدست آمده از کاربرد شبیه سازی شده محصول به ترتیب از ۶۰ میلی‌گرم و ۴۵ میلی‌گرم بیشتر شود، اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو را کاهش دهید. در غیر این صورت اگر دُز روزانه اکسیداتیلن از ۶۰ میلی‌گرم بیشتر نباشد و دُز روزانه کلریدرین اتیلن از ۴۵ میلی‌گرم در روز کمتر باشد، باقیمانده اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن برای این وسیله با الزامات مطابقت دارد.

پ – ۲ -۴-۴ اگر وسیله در فرآیند bypass قلبی مورد استفاده قرارگیرد، باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن را تعیین کنید. حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن به بیمار نباید از ۲۰ میلی‌گرم و حداکثر دُز مجاز کلریدرین اتیلن به بیمار نباید از ۹ میلی‌گرم بیشتر باشد.

ث- اگر وسیله، پالایش کننده خون باشد، حدود اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن نباید از ۴٫۶ میلی‌گرم در هر وسیله بیشتر شود، اما دُز مجاز کلریدرین اتیلن و اکسیداتیلن برای عمر مفید وسیله قابل افزایش است.

پ – ۲ -۴ -۵ اگر وسیله، از نوع پارچه‌هایی باشد که با پوست در تماسند، باشد، حد تماس قابل تحمل باید معادل $\mu g/cm^2$ ۱۰ برای اکسیداتیلن و معادل mg/cm^2 ۵ برای کلریدرین‌اتیلن باشد، پارچه باید مطابق استاندارد ISO 10993-10 دارای اثر قابل چشم پوشی باشد.

پ – ۲ – ۵ اگر وسیله مطابق بند ۲-۴ پیوست پ از رده ویژه نباشد، باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن را تعیین کنید (انجام فرآیند استخراج کاربرد شبیه‌سازی شده جامع مطابق جدول ث- ۱ و تعریف شده در بندهای ۳-۱و ۳-۲، برای تعیین باقیمانده‌های اکسیداتیلن ضروری است. تحلیل‌گر باید اعتبار فرآیند را تایید و به صورت مکتوب ثبت کند. برای محصولات خیلی بزرگ فرآیند استخراج جامع، ممکن است عملی نباشد، در این صورت بند پ-۲-۶ را اجرا کرده و مطابق الزامات فرایند کاربرد شبیه سازی شده مناسب با رده محصول را دنبال نمائید).

پ – ۲ – ۶ برای وسایل با تماس دائمی (وسایلی که با بیمار طولانی‌تر از ۳۰ روز تا پایان عمر در تماس‌اند) اقدام بشرح زیر است :

پ – ۲ – ۶-۱ اگر مقادیر اندازه‌گیری شده باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن به ترتیب بیشتر از g ۲٫۵ و g۱۰ نباشد، مطابق بند پ- ۲-۶ عمل شود. در غیر این صورت با دمای مناسب (۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) و زمان (بر پایه زمان استفاده پیش بینی شده)، و آب به عنوان مایع استخراج کننده، استفاده را شبیه‌سازی کنید(مطابق با بند پ- ۳). اگر دُز اندازه‌گیری شده اکسیداتیلن بیشتر از ۲٫۵ گرم نباشد یا جایی که کلریدرین اتیلن دیده شود، دُز اندازه‌گیری شده کلریدرین اتیلن بیشتر از ۱۰ گرم نباشد، مطابق بندهای ۲-۶ -۱و ۲-۶-۲ عمل کنید. در غیر این صورت اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو را باید کاهش داد.

پ – ۲– ۶-۲ اگرمقادیر اندازه‌گیری شده اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن بیشتر از g ۶۰ نباشد، مطابق زیر بند پ-۲-۶ اقدام شود. در غیر این صورت در دماهای مناسب (۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) به مدت ۳۰ روز با آب به عنوان مایع استخراج کننده، استفاده را شبیه‌سازی کنید(مطابق با بند پ- ۳). اگر مقادیر دُز اکسیداتیلن و جائی که کلریدین‌اتیلن دیده شود، دُز کلریدرین اتیلن اندازه‌گیری شده، بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم

نیست مطابق بند پ–۲– ۶-۳ عمل شود. در غیر این صورت طبق بندهای پ–۲– ۶-۱ و پ–۲– ۶-۲ مقدار اکسید اتیلن ویا کلریدین اتیلن را کاهش دهید.

پ – ۲– ۶-۳ اگر مقادیر اندازه‌گیری شده اکسیداتیلن وکلریدرین‌اتیلن، به ترتیب بیشتر از ۴ میلی‌گرم و یا ۹میلی‌گرم نباشد، مطابق بند پ- ۲-۹ عمل شود. درغیراین صورت دردمای مناسب(۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) به مدت ۲۴ ساعت با آب به عنوان مایع استخراج کننده استفاده محصول را (مطابق بند پ- ۳) شبیه‌سازی کنید. اگرمقادیر دُز اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن اندازه‌گیری شده، به ترتیب بیشتر از ۴ میلی‌گرم ویا ۹ میلی‌گرم نباشد، مطابق بند پ-۲-۹ عمل شود. در غیراین صورت اکسیداتیلن یا کلریدرین‌اتیلن یا هر دو را باید کاهش داد.

پ – ۲ - ۷ برای وسایل با تماس طولانی (وسایلی که طولانی‌تر از ۲۴ ساعت و حداکثر تا ۳۰ روز با بیمار در تماس هستند)، اقدامات زیر انجام شود:

اگر مقادیر اندازه‌گیری شده اتیلن‌اکسید و کلریدرین‌اتیلن بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم نباشد، مطابق با بند پ – ۲– ۶-۳ ۲ عمل می‌شود. در غیر این صورت دما (۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) و زمان (بر پایه زمان استفاده پیش‌بینی شده) مقتضی را با آب به عنوان استخراج‌کننده میانی تا استفاده محصول مشابه به کار برده می‌شود(مطابق با بند پ- ۳). اگر مقادیر دُز اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن اندازه‌گیری شده، جایی‌که کلریدرین اتیلن بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم نباشد مطابق با بند پ – ۲– ۶ عمل می‌شود. در غیر این صورت اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو را باید کاهش داد.

اگر مقادیر اندازه‌گیری شده اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم نباشد، مطابق بند پ - ۲-۶ عمل می‌شود. درغیر این صورت دردمای مناسب(۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) و مدت به مدت (بر پایه زمان استفاده پیش‌بینی شده) و آب به عنوان مایع استخراج کننده، استفاده محصول را (مطابق بند پ- ۳) شبیه‌سازی کنید. اگر مقادیر دُز اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن اندازه‌گیری شده، جایی که کلریدرین اتیلن بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم نباشد مطابق بند پ-۲-۶ عمل می‌شود. در غیر این صورت اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو را باید کاهش داد.

پ – ۲- ۸ برای وسایل با تماس محدود (وسایلی که با بیمار حداکثر تا ۲۴ ساعت در تماس هستند) اقدامات زیر انجام شود:

اگر مقادیر اندازه‌گیری شده اکسیداتیلن و کلریدرین‌اتیلن به ترتیب بیشتر از ۴ میلی‌گرم و ۹ میلی‌گرم نباشد، مطابق بند پ-۲-۹ عمل شود.

در غیر این صورت دردمای مناسب (۳۷ یا ۲۵ درجه سیلسیوس) و زمان (بر پایه زمان استفاده پیش بینی شده نه کمتر از یک ساعت)، و آب به عنوان مایع استخراج استفاده را شبیه سازی کنید، (بند پ-۳).

اگر مقادیر اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن اندازه‌گیری شده از استخراج استفاده شبیه‌سازی شده، به ترتیب بیشتر از ۴ میلی‌گرم و ۹ میلی‌گرم نباشد، مطابق بند پ-۲-۹ عمل کنید. در غیر این صورت اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن یا هر دو باید کاهش یابد.

پ – ۲ - ۹ وسایل در زمان روانه شدن به بازار، نباید با مقادیر مجاز اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن، اثرات تحریکی داشته باشند.

اگر محصول، وسیله‌ای با تماس سطحی یا کاشتنی باشد، این بدان معنی است که حدود تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن به ترتیب نباید بیشتر از $۱۰\mu g/cm^2$ و $۵\ mg/cm^2$ باشد، یا آنکه وسیله اثرات تحریکی قابل چشم پوشی داشته باشد. در غیر این صورت آن وسیله باید مطابق با این استاندارد تکمیل شده باشد، (سازگاری با الزامات آزمون بیولوژیکی برای وسیله پزشکی طراحی شده مطابق استاندارد ISO 10993-1، و حدود باقیمانده فرآیند سترونی اکسیداتیلن نشانگر آن است که وسیله سترون‌شده اکسیداتیلن برای استفاده با لحاظ نمودن ارزیابی بیولوژیکی‌اش مورد قبول است).

پ – ۳ فرآیند استخراج در استفاده شبیه سازی شده

پ – ۳ - ۱ مایع استخراج

آب باید برای استخراج استفاده شبیه‌سازی شده باقیمانده اکسیداتیلن بکار برده شود(مطابق بند ۹۲ پیوست ر این استاندارد).

پ – ۳ - ۲ دمای استخراج

وسایلی که تمام یا جزئی از آن‌ها در هنگام(زمان) استفاده در تماس با بدن قرار می‌گیرند، در دمای ۳۷ درجه سیلسیوس و وسایل بدون تماس مستقیم با بدن در زمان استفاده (مانند: سرنگ‌های هیپودرمیک)، در دمای ۲۵ درجه سیلسیوس باید استخراج شوند. هنگامی که وسایل در دمای ۳۷ درجه سیلسیوس استخراج می‌شوند، تبدیل اکسیداتیلن به اتیلن گلیکول باید ارزیابی شود.

پ – ۳ - ۳ زمان استخراج

مدت زمان منطقی در بدترین حالت مورد انتظار برای استفاده توصیه شده یا پیش بینی شده از وسیله را برای زمان استخراج در نظربگیرید. بعلاوه جمع‌آوری داده‌ها برای دستیابی به نسبت استخراج اکسیداتیلن یا کلریدین اتیلن از وسیله در دمای استخراج مطابق بند پ-۳-۲ (۴-۴-۶-۲)، ممکن است مفید باشد. این داده‌ها یا دیگر اطلاعات مربوط برای تعیین زمان استخراج مناسب را ارزیابی نمایید. حداقل زمان استخراج، یک ساعت است.

پ – ۳ - ۴ مایع استخراجی از وسیله

اگر آماده‌سازی قبل از شروع استفاده مورد نیاز است، قبل از استخراج باید این آماده‌سازی ها صورت گیرد. زمانی که وسیله برای استخراج از آب پر می‌شود، به ترتیبی این کار انجام شود که از شکل‌گیری حباب هوا ممانعت بعمل آید. وسیله را با آب بر اساس دما و زمان معین شده استخراج کنید. جایی که استفاده از وسیله مستلزم چرخش مایعات است (مانند مایعات دیالیز کننده خون)، استخراج وسیله با استفاده از آب برای شبیه سازی فرآیند استفاده، صورت می‌گیرد. باید توجه داشت زمانی که خون از وسیله به بدن بیمار جریان می‌یابد، باید فرض شود که باقیمانده اکسیداتیلن در بدن باقی خواهد ماند. بنابراین آبی که بعنوان شبیه ساز خون از وسیله به بدن بیمار جریان یافته نباید مجددا، به گردش درآید.

پ – ۳ - ۵ گروه بندی وسایل

ممکن است وسایل با طراحی یکسان و اندازه‌های فیزیکی مختلف در یک گروه قرار داده شوند و نامطلوب ترین آنها برای آزمون گروه انتخاب شود. دلایل این تصمیم را به صورت مکتوب ثبت کنید.

پ – ۳ - ۶ کیت‌ها و سینی های وسیله[1]

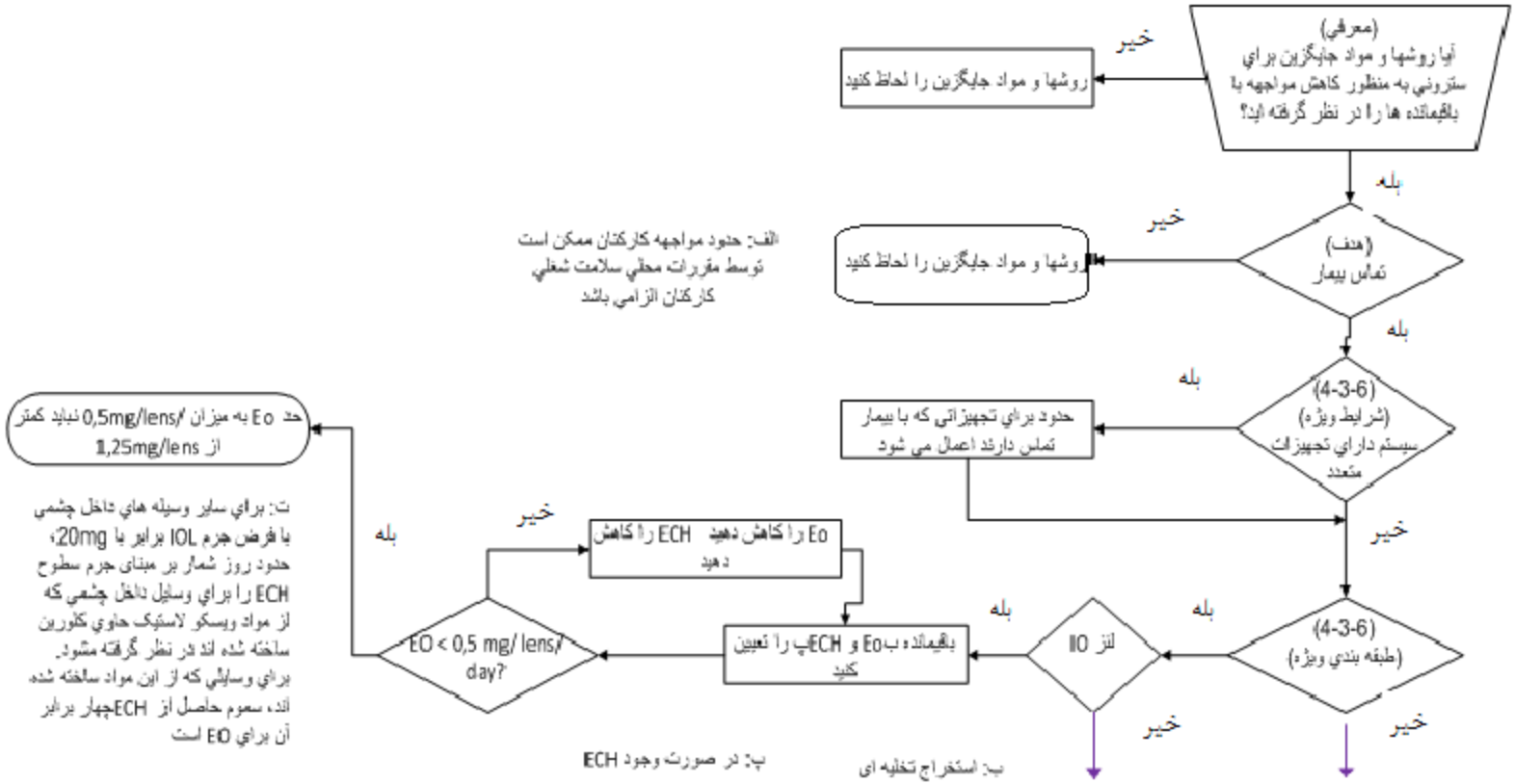
ابتدا باقیمانده‌های اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن را برای هر وسیله در تماس با بیمار، که در هر کیت یا طبق قرار دارد را تعیین کنید. داده‌های بیشتر با استفاده از نامطلوب‌ترین حالت، می‌تواند جمع آوری گردد. دلایل این تصمیم را به صورت مکتوب ثبت کنید.

شکل پ- ۱ فلوچارت به منظور کمک در درک مراحل لازم برای کاربرد این استاندارد (ادامه در اشکال پ – ۲ و پ-۳).

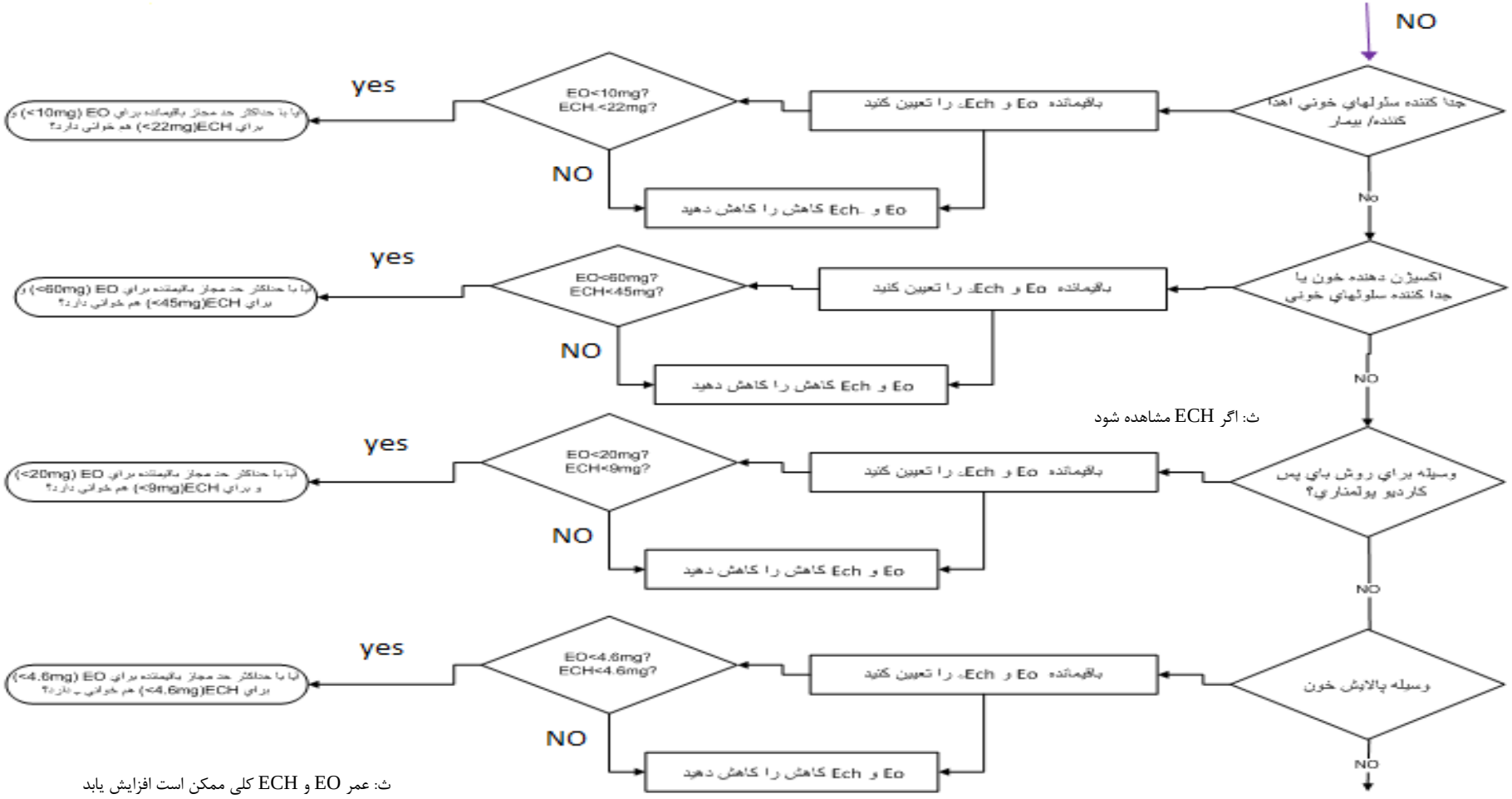
شکل پ – ۲ فلوچارت به منظورکمک به درک مراحل‌لازم برای کاربرد این استاندارد (ادامه شکل پ۱– که در شکل پ-۳ ادامه می یابد).

شکل پ – ۳ فلوچارت به منظورکمک به درک مراحل لازم برای‌کاربرد این استاندارد (ادامه شکل پ – ۲).

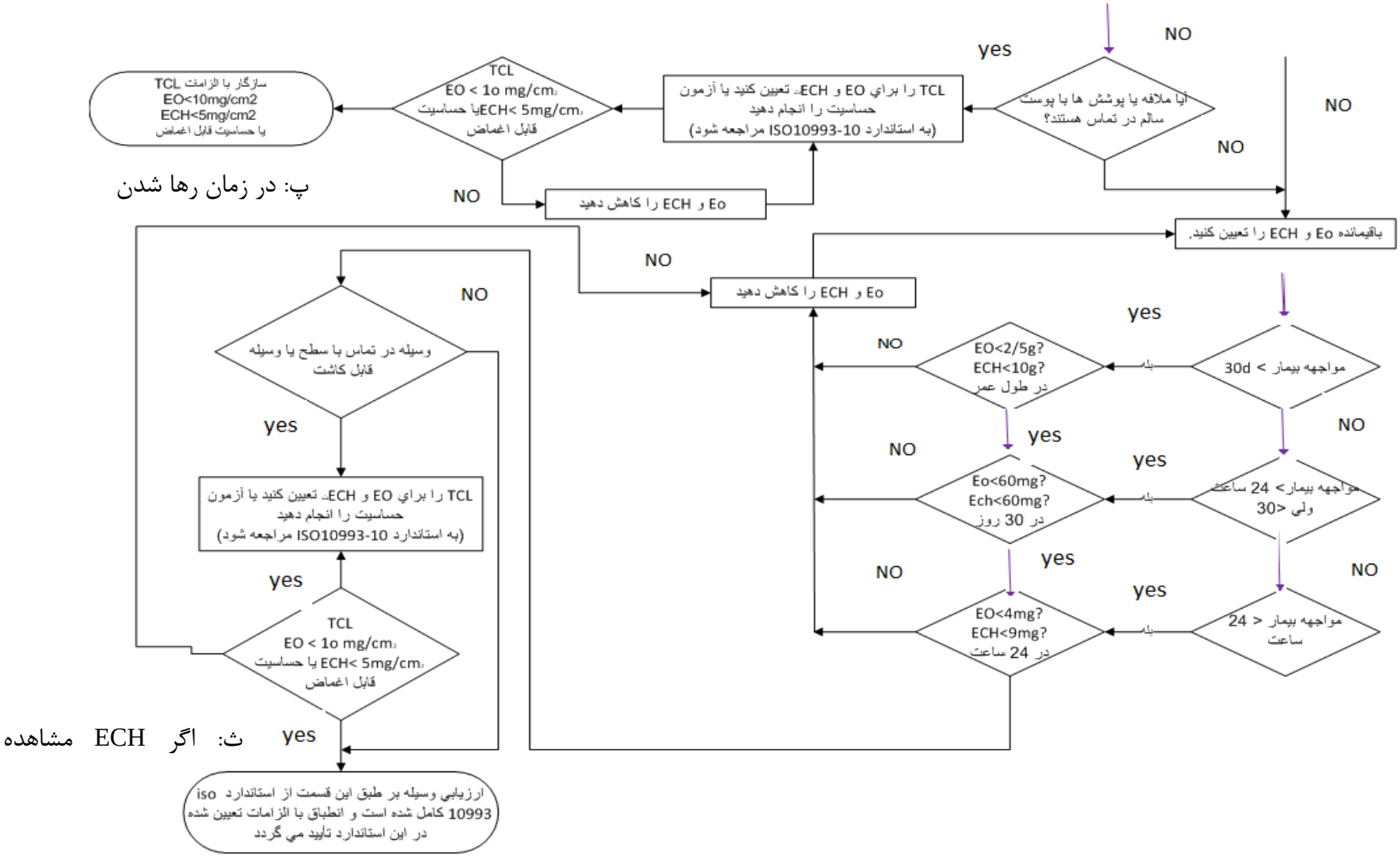
1 - Device kits and trays



شكل پ- ۱ فلو چارت براي كمك به درك مراحل لازم براي كاربرد اين استاندارد ادامه در شكل پ-۲ و پ-۳



شکل پ-۲ فلو چارت برای کمک به درک مراحل لازم برای کاربرد این استاندارد، ادامه از شکل پ-۱، و ادامه در شکل پ-۳



پ: در زمان رها شدن

ث: اگر ECH مشاهده

شکل پ-۳ فلو چارت برای درک بهتر مراحل لازم برای کاربرد این استاندارد (ادامه شکل پ-۲)

پیوست ت

(اطلاعاتی)

عوامل موثر بر باقیمانده ماندن مواد در محصول

ت–۱ پارامترهای فرآیند سترونی

ت – ۱ - ۱ مرور کلی

پارامترهای فرآیند سترونی مطابق با استاندارد ISO 11135-1 می‌باشد. در هر حال برای آنالیز صحیح باقیمانده‌ها در وسایلی که با اکسیداتیلن سترون شده‌اند، ضروری است پارامترهایی که بر محتوای باقیمانده اثر دارند، شناخته شوند. درک سینتیک اکسیداتیلن این امکان را می‌دهد تا نشانی خانواده چنین وسایلی از طریق آنالیز نمونه در بدترین حالت مورد بررسی قرار داده شود. شناخت یک خانواده از محصولات مشابه (که در اندازه و استفاده، ترکیب مواد، بسته بندی، در معرض قرار گرفتن با اکسیداتیلن، محتوای آب و مواجهه با شرایط محیطی، مشابه هستند) می‌تواند از لزوم آنالیز هر مورد از خط تولید پیشگیری کند. پارامترهای زیر بر محتوای مواد باقیمانده موثرند و آنالیز یک یا چند نمونه را در بدترین حالات می‌تواند مجاز نماید.

ت – ۱ -۲ ترکیب مواد

مواد در توانایی جذب، نگه‌داشتن و آزاد کردن اکسیداتیلن بطور قابل توجه‌ای متنوع هستند. هنگامی که تبدیل اکسیداتیلن به کلریدرین‌اتیلن ممکن باشد، دو وسیله مشابه ساخته شده از مواد متفاوت دارای نمودار مواد باقیمانده بسیار متفاوت می باشند. برای مثال، موادی که حاوی یک منبع آزاد یون‌های کلر هستند یک درجه وسیعی از تغییرات در غلظت کلریدرین اتیلن تشکیل شده، ارائه می‌دهند.

به همین ترتیب یک وسیله ساخته شده از دو ماده غیر مشابه، به منظور حصول اطمینان از آنالیز دقیق ممکن است نیاز به نمونه نماینده از هر دو مواد داشته باشد. ترکیب و اندازه بطور ویژه می‌تواند هنگامی که از لحاظ استفاده عادی از محصول به صورت شبیه سازی ، مورد توجه قرار می‌گیرند، اهمیت پیدا کند.

ت – ۱ -۳ بسته بندی

مواد بسته‌بندی بطور وسیع از نظر قابلیت‌شان در اجازه نفوذ و پراکندگی هم گاز اکسیداتیلن و هم دیگر مواد باقیمانده ممکن که بتواند اثر مقدار باقیمانده کلریدرین اتیلن را تغییر دهد، دارای تنوع هستند. چگالی بسته‌بندی و کانتینرهای بارگیری از دیگر منابع ایجاد تنوع هستند.

ت – ۱ -۴ چرخه سترونی اکسیداتیلن

شرایط فرایندی که وسیله در تماس با اکسیداتیلن قرارمی‌گیرد، بر مقدار باقیمانده تاثیر خواهد گذاشت. این شرایط شامل غلظت گاز، زمان تماس، دما، نوع چرخه اکسیداتیلن (خالص یا مخلوط)، رطوبت (شامل کیفیت منبع آب)، وکیوم (تخلیه) مجدد و شستشو با هوا و چگالی محصول و چگالی بار آرایش فضایی بارگیری محصول در سترون کننده می باشد.

ت – ۱ – ۵ هوادهی

باقیمانده اکسیداتیلن در وسایل، ممکن است به عنوان تابعی از دمای هوادهی، چگالی و آرایش فضایی بار، جریان هوا، الگوی بار، مساحت سطح محصولاتی که هوادهی می‌شوند و زمان تهویه، تغییر کند. سرعت هوادهی برخی از مواد می‌تواند به ازای هر۱۰ درجه سیلسیوس افزایش دما، تقریبا دو برابر شود(زمان هوادهی به نصف کاهش می یابد).

عواملی از قبیل رطوبت، دما، جریان هوا، در تشکیل کلریدرین اتیلن وابسته به محتوی اکسیداتیلن در محصول پس از خارج شدن از سترون کننده ، تاثیر گذاراست .

تحلیل‌گرها باید نسبت به تغییرات فصلی در سرعت هوادهی آگاه باشند که نگهداری نمونه‌ها در شرایط آزمایشگاهی با شرایط محدود در انبار کالا با هم تفاوت دارد. در شرایط معین، که بهترین آن از طریق تجربه به دست می‌آید، ممکن است لازم باشد نمونه‌ها را پیش از آنالیز، تحت شرایطی که نزدیک به پایین‌ترین دمایی که محصول احتمال دارد انبارش شوند، نگه‌داری شوند.

ت – ۱ – ۶ بازیابی نمونه

هنگامی که نمونه‌های محصول برای انجام آنالیز به شکل روزمره بلافاصله بعد از اینکه فرآیند سترونی کامل شوند از محفظه سترونی خارج می‌شوند، باید احتیاط‌های لازم مد نظر قرار گیرند. هم چنین هنگامی که نمونه محصول یا استخراج متعلق به آن به محل بررسی که دور از محل سترون سازی قرار دارد، حمل می‌شود، باید احتیاط‌های لازم مد نظر قرار گیرد. در این گونه موارد، خطاهای وابسته به شروع شدن همبستگی مقادیر باقیمانده روی نمونه‌ها و روی بقیه بار باید شناخته شوند و آزمونی برای برقراری ارتباط بین این شرایط انجام شود.

ت – ۲ کنترل متغیرها

با در دست داشتن شواهد تجربی‌کافی معلوم بر روی سینتیک نفوذ مواد باقیمانده (مانند سرعت پراکندگی گاز از بسته بندی برای طیفی از وسایل معلوم)، امکان دارد وسایل را از جهت اطمینان از کیفیت آزمون بر مبنای‌تشابه مواد، فرآیندهای تولیدی و استفاده مورد نظر، گروه‌بندی نمود. برای چنین سیستم طبقه‌بندی جهت کار، متغیرهای شرح داده شده فوق باید کنترل شوند. فقدان کنترل ممکن است داده هایی را که درمورد میزان مواد باقیمانده تنها برای نمونه‌های آنالیز شده کاربرد دارند، پوشش دهد .

پیوست ث

(اطلاعاتی)

شرایط استخراج برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن

شرایط استخراج برای تعیین باقیمانده اکسیداتیلن به منظور تائید مطابقت با بند ۴-۴ این استاندارد در بند ۴-۴- نشان داده شده است.

جدول ث-۱ شرایط پیشنهادی استخراج را ارائه می کند سبب تسهیل عملیات آزمایشگاهی شود.

روش‌های ویژه برای استخراج جامع و استفاده شبیه سازی شده در بندهای ۴-۴-۶-۲ و ۴-۴-۶-۳ ارائه شده است.

اساس راهنمایی در انتخاب روش‌های استخراج مناسب برای تعیین اکسیداتیلن، ارزیابی میزان دُز برای بیمار می‌باشد. به منظور نشان دادن تطابق با الزامات این استاندارد و بکارگیری از شبیه‌سازی شده در حد امکان استفاده شود. برای وسایل رده تماس طولانی، مهم است یادآوری شود که وسیله باید با الزامات رده تماس محدود مطابقت داشته باشد، و اینکه وسایل رده تماس دائمی باید با الزامات رده‌های تماس طولانی و محدود در هر شرایط استخراج که استفاده شود، مطابقت کند. جایی که نشان داده شود که باقیمانده‌ها برای محصولات آزمون شده توسط استخراج جامع با این الزامات مطابقت دارند، به چالش کشیدن بیشتر محصول با استخراج استفاده شبیه سازی شده، لازم نیست.

جدول ث – ۱ شرایط پیشنهادی استخراج

در مدت زمان تماس وسیله (مطابق با بند ۳ – ۴)		
تماس دائم (d ۳۰ <)	تماس طولانی(h ۲۴ تا d ۳۰)	تماس محدود (h ۲۴ >)
استخراج جامع	کاربرد شبیه سازی شده	کاربرد شبیه سازی شده
h ساعت d روز		

جایی که روش کار استخراج جامع مطابق با بند ۳-۲ باشد ممکن است برای وسایل بزرگ یا پیچیده یا هردو عملی نباشد، ممکن است لازم باشد نماینده هر بخش از وسیله بطور جداگانه استخراج شده و سپس نتایج بدست آمده به کل وسیله تعمیم داده شود (مطابق با بند ۴-۴-۶).

در موقعیت‌های ویژه معین، جایی که استخراج استفاده شبیه‌سازی شده میسر و عملی نباشد (مثل وسایل تماس سطحی مانند روپوش‌ها یا پارچه ها)، دُز اکسیداتیلن انتقال یافته به بیمار متناسب با وزن یا مساحت سطح، ممکن است مبنای استفاده قرار گیرد، برای مثال رویکرد عامل کاهنده انتقال در بخش تماس به ازاء استفاده، مطابق مرجع [۱۵۴] پیوست ر ، شرح داده شده است.

پیوست ج
(اطلاعاتی)
مبنای تهیه کار برای این استاندارد

ج – ۱ کلیات

این پیوست مبنای کار استقرار حدود مجاز برای باقیمانده‌های حاصل از سترون‌سازی وسایل پزشکی با اکسید اتیلن را بر مبنای مدت زمان تماس مشخص می‌کند. این پیوست همچنین اساس تعیین حدود برای اکسیداتیلن، کلریدرین اتیلن و اتیلن گلیکول را شامل می‌شود.

ج – ۲ مبنای کار برای موقعیت های ویژه

ج – ۲ - ۱ کلیات

شرایط معینی به طور مثال در عمل جراحی بزرگ وجود دارد که ملاحظات مربوط به نجات زندگی بیمار، آنالیز سودمندی ریسک را تحت تاثیر قرار می‌دهد و اینگونه آنالیزها را با تغییر و تعدیل روبرو می‌کند. حدود تماس در این موارد بر مبنای برآورد سودمندی ریسک با کمترین احتمال بروز شرایط بحرانی ارائه شده‌اند. بنابراین، استاندارد17-10993 ISO، انجام تغییر در حدود مجاز را بر اساس مورد مجاز می‌داند. در نتیجه، حدود در موقعیت‌هایی که حیات بیمار مورد تهدید واقع می‌شود و رعایت حدود معین شده ممکن نیست، تسهیل در حدود وجود دارد. همچنین در برخی از موارد که ریسک موجود قابل قبول است، ممکن است نیاز باشد که حدود به شدت رعایت شوند.

در طی تهیه این استاندارد، شش موقعیت ویژه که رعایت حدود بند ۴-۳ به علت محدودیت‌های خود وسیله و یا داده‌های انسانی به دست آمده، عملی نخواهد بود، تشحیص داده شدند. داده‌های انسانی از تماس لنزهای داخل چشمی بیمار وجود دارد که نیاز به بازنگری در الزامات باقیمانده برای این وسیله دارد. جدا کننده‌های سلول‌های خونی بکاربرده در مراکز اهداء خون که هم برای بیمار و هم برای اهدا کننده خون می‌تواند چندین مرتبه بکار برده شوند، می‌تواند حساسیت آن‌ها را در برابر اکسیداتیلن افزایش دهد. باید حدود مجاز اکسیداتیلن برای این‌گونه وسایل پزشکی تنزل داده شود تا کمترین حساسیت ممکن را ایجاد کنند. در طی فرآوری خون با اکسیژن دهنده یا جداکننده‌های خونی یا وسایل bypass قلبی تشخیص داده شده است که سودمندی پزشکی مهمتر از خطرات احتمالی هستند و این مهم در ملاحظات حدود مجاز کوتاه مدت لحاظ شده است. در مورد پالایش خون در خارج از بدن، بکارگیری این وسایل در درازمدت می‌تواند منجر به افزایش دُز تماس بیمارشود و این مهم لحاظ شده است. در مورد پارچه هایی که با پوست سالم تماس دارند هیچ سمیت سیستمی پیش بینی نمی‌شود و ایمنی بیمار باید به میزان کافی با لحاظ کردن حدود تماس قابل تحمل یا الزامات آزمون تحریک حفظ شود.

ج – ۲ – ۲ حدود لنزهای داخل چشمی

حدود باقیمانده برای لنزهای داخل چشمی ۰٫۵ µg اکسیداتیلن برای هر لنز در یک روز است. این حدود مبتنی برحد تماس دائم با یک دُز میانگین معادل(۱۰۰ µg) ۰٫۱ میلی‌گرم در روز در طول زندگی است. اما یک مورد ویژه آن است که حداکثر دُز دریافتی نمی‌تواند بیشتر از ۰٫۵ µg به ازاء یک لنز در روز بیشتر باشد. این حدود باید به منظور اجتناب از پاسخ‌های حساسیت‌زای مستند شده اکسیداتیلن در بافت چشم رعایت شوند (مراجع[۴۴]، [۱۱۷]، [۱۱۸]، [۱۱۹] و [۱۶۷] پیوست ر را ببینید).

حدود روز شمار برای دیگر وسایل پزشکی داخل چشمی بر مبنای جرم وسیله استفاده شده، با احتساب جرم لنز داخل چشمی معادل ۲۰ میلی‌گرم تعیین شده است.

هنگامی که باقیمانده‌های اکسیداتیلن برای وسایل داخل چشمی آنگونه که در اینجا معین می‌شود کنترل شوند بعید است که مقادیر قابل توجهی از کلریدرین اتیلن وجود داشته باشند. این مطلب برای وسایل داخل چشمی ساخته شده از مواد ویسکوالاستیک که حاوی کلرین هستند صحیح نیست. در این گونه موارد، مطابق مراجع [۴۴]، [۱۱۷]، [۱۱۸] و [۱۱۹] پیوست ر، و مطابق با نتایج آزمون، میزان کلریدرین اتیلن سمی برای چشم، حدود ۴ برابر بزرگتر از میزان اکسیداتیلن در موارد مشابه است. این مهم باید در ارزیابی میزان قابل قبول کلریدرین اتیلن ناشی از این گونه وسایل مد نظر قرار گیرد.

ج – ۲ –۳ جداکننده های سلول‌های خونی استفاده شده برای اهداءکننده یا بیماران خونی

حد مجاز اکسیداتیلن ۱۰ mg در هر وسیله است. بیشترین حد مجاز برای کلریدرین اتیلن نباید از ۲۲ mg در هر وسیله بیشتر باشد. ازاین وسایل برای جمع آوری نمونه‌ها استفاده می‌شود. این حد در کاربرد چند باره اینگونه وسایل برای اهداء کننده های خون و بیماران باید در نظر گرفته شود.

در این موارد فرض قراردادی استفاده همزمان ۵ دستگاه کمی محافظه کارانه است. اگر تنها دو وسیله هم زمان به عنوان بدترین حالت فرض شود، آنگاه UTF از ۰٫۲ به ۰٫۵ افزایش خواهد یافت.

این فرض‌حدود مجاز را تا ۱۰ میلی‌گرم اکسیداتیلن افزایش خواهد داد (عدد ۱۰٫۵ میلی‌گرم گردشده). به معادله های ج-۱ و ج-۲ مراجعه شود.

برای اکسیداتیلن :

$$TE = TI \times M_B \times UTF = ۰٫۳\ mg/kg/d \times ۷۰\ kg \times ۰٫۵ = ۱۰٫۵\ \frac{mg}{d} \qquad (ج – ۱)$$

برای کلریدرین اتیلن:

$$TE = TI \times M_B \times UTF = ۰٫۶۴\ mg/kg/d \times ۷۰\ kg \times ۰٫۵ = ۲۴٫۴\ \frac{mg}{d} \qquad (ج – ۲)$$

ج – ۲ -۴ اکسیژن دهنده ها و جداکننده های خونی

حد تماس برای این قبیل وسایل ۶۰ میلی‌گرم برای اکسیداتیلن و ۴۵ میلی‌گرم و برای کلریدرین اتیلن در یک دوره ۲۴ ساعته می‌باشد. ازاین وسایل اعمال جراحی سخت از قبیل جراحی قلب باز، استفاده می‌شود. از اینگونه اقدامات پزشکی بیش از یک یا دو بار در طول زندگی یک بیمار استفاده نمی‌شود. نظر به اینکه این وسایل برای یک روز یا کمتر استفاده می‌شوند، فرض UTF ۰٫۲ فوق محافظه کارانه خواهد بود.

در این UTF حد مجاز تا ۲۱ میلی‌گرم اکسیداتیلن و ۴۵ میلی‌گرم کلریدرین اتیلن افزایش خواهد یافت (مطابق معادله‌های ج-۳ و ج-۴) حد اکسید اتیلن منعکس کننده تولیدکننده‌های امروز در حذف اکسیداتیلن از این گونه وسایل نسبتا بزرگ است. تحت این شرایط رهایش مجدد سه برابری حد اکسیداتیلن تضمین شده است.

برای اکسیداتیلن :

$$TE = TI \times M_B \times UTF = ۰٫۳\ mg/kg/d \times ۷۰\ kg \times ۱ = ۲۱\ \frac{mg}{d}$$

ج-۳ استفاده یک روز معلوم یا کمتر: $21\ mg/d \times 1\ d = 21\ mg/device$

برای کلریدرین اتیلن:

$$TE = TI \times M_B \times UTF = ۰٫۶۴\ mg/kg/d \times ۷۰\ kg \times ۱ = ۴۴٫۸\ \frac{mg}{d}$$

ج-۴ استفاده یک روز معلوم یا کمتر: $44.8\ mg/d \times 1\ d = 44.8\ mg/device$

ج – ۲ -۵ وسایل بکار برده شده در فرآیند bypass قلبی

حد تماس برای این وسایل ۲۰ میلی‌گرم برای اکسیداتیلن در یک دوره ۲۴ ساعته می‌باشد. از این وسایل در عمل‌های سخت از قبیل جراحی قلب باز، استفاده می‌شود. این عمل‌ها برای هر بیمار بیشتر از یک یا دو بار در طول زندگی بکار نمی رود. نظر به اینکه این وسایل برای یک روز یا کمتر استفاده می‌شوند، فرض UTF ۰٫۲فوق محافظه کارانه خواهد بود. UFT برابر ۱٫۰ منطقی تر به نظر می‌رسد. تحت این‌گونه شرایط رهایش سه برابری حد اکسیداتیلن تضمین شده است. این حدود برای کلریدرین اتیلن نیز بکار می‌رود.

برای اکسیداتیلن :

ج-۵ $$TE = TI \times M_B \times UTF = ۰٫۳\ mg/kg/d \times ۷۰\ kg \times ۱ = ۲۱\ \frac{mg}{d}$$

یادآوری – برای این گونه وسایل نتیجه به ۲۰ میلی گرم در روزگرد می‌شود .

استفاده یک روز معلوم یا کمتر: $20\ mg/d \times 1\ d = 20\ mg/device$

ج – ۲ –۶ وسایل پالایش خون در خارج بدن

این وسایل اغلب چندین بار در طول سال‌های متمادی توسط بیماراستفاده می‌شوند. در تنظیم حدود مجاز این وسایل، باید به سودمندی حاصل از پالایش خون توجه شود. حداکثر حد مجاز برای هر وسیله مصرف شده توسط یک بیمار، با ملاحظه کاربرد ۱۳ عدد از این گونه وسایل پزشکی در هر ماه تنظیم شده است و در نتیجه حداکثر حد مجاز یک سیزدهم حداکثر حد مجاز در ۳۰ روز که ۴٫۶ میلی‌گرم برای اکسیداتیلن و۴٫۶ میلی‌گرم برای کلریدرین اتیلن است، تنظیم می‌شود. حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن ۲٫۵ گرم برای طول زندگی ممکن است افزایش یابد، به شرط آنکه حد مجاز برای اکسیداتیلن۴٫۶ میلی‌گرم برای هر بار استفاده لحاظ گردد. علاوه براین، حداکثر دُز مجاز کلریدرین اتیلن ۱۰ گرم برای طول زندگی به شرط آن که حد مجاز برای کلریدرین اتیلن ۴٫۶ میلی‌گرم برای هر بار لحاظ گردد، ممکن است افزایش یابد.

برای افزایش دُز اکسیداتیلن به ۲٫۵ گرم در طول زندگی در مورد یک بیمار که تحت فرآیند پالایش خون قرار دارد، باید هر ماه سیزده بار در مواجهه ۴٫۶ میلی‌گرم اکسیداتیلن قرار گیرد و تا ۳٫۵ سال ادامه یابد. بطور مشابه دریافت کلریدرین اتیلن در طول زندگی می‌تواند بعد از حدود ۱۴ سال استفاده توسط بیماران امراض کلیوی که در مراحل پایانی قرار دارند، افزایش یابد.

برای اکسیداتیلن :

- دُز ۲٫۵ گرم معادل ۲۵۰۰ میلی‌گرم برای طول زندگی.
- حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن حاصل از استفاده ۱۳ وسیله پالایش خون خارج از بدن در یک ماه برابر ۶۰ میلی‌گرم می‌باشد.
- بنابراین معادل۴۲ = (۶۰ mg/month)/ ۲۵۰۰ mg ماه یا حدود ۳٫۵سال به منظور حصول حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن در دوره زندگی ناشی از استفاده از این قبیل وسایل پزشکی زمان لازم است.

برای کلریدرین اتیلن :

- دُز دوره زندگی ۱۰ گرم معادل ۱۰۰۰۰ میلی‌گرم.
- حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن حاصل از استفاده ۱۳ وسیله پالایش خونی خارج از بدن در یک ماه برابر ۶۰ میلی‌گرم می باشد.
- بنابراین معادل۱۶۷ = (۶۰ mg/month)/ ۱۰۰۰ mg ماه یا حدود۱۴ سال به منظور حصول حداکثر دُز مجاز اکسیداتیلن در دوره زندگی ناشی از استفاده از این قبیل وسایل پزشکی زمان لازم است.

ج – ۲ –۷ پارچه هایی که با پوست سالم در تماس هستند

پارچه های جراحی که به منظور به حداقل رسانیدن انتشار عوامل عفونی به بیمار و از بیمار به کارکنان اتاق عمل، مورد استفاده قرار می‌گیرند، کاهش سرایت عفونت پس از عمل جراحی نقش دارند.

وسایل پزشکی که با پوست سالم تماس برقرار می‌کنند بنظر نمی‌رسدکه باعث سمیت سیستمیک شوند. مقادیر حد تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن مبتنی بر اثرات سمیت موضعی است. بنابراین مقادیر حد تماس قابل‌تحمل معادل ۱۰$\mu g/cm^2$ برای اکسیداتیلن و ۵ mg/cm^2 برای کلریدرین‌اتیلن،

یا وسایل با سوزش پوستی قابل چشم پوشی هنگامی که مطابق با استاندارد ISO 10993-10 آزمون شده باشند، حدود مناسبی برای پارچه هایی هستند که با پوست سالم تماس برقرار می‌کنند.

ج –۳ مبنای کار در بند ۴ – ۴

ج –۳ - ۱ کلیات

این بند، اساس کلی برای هر یک ازقسمت های بندهای ۴ – ۴ ارائه می‌دهد.

ج –۳ - ۲ استخراج محصول

به منظور سنجش این دُز برای کاربر یا بیمار، روش‌های استخراجی که کاربرد نرمال محصول را شبیه‌سازی کنند، مورد نیاز است. در برخی موارد این روش‌ها ممکن است به سادگی با پرکردن محصول با آب انجام شود و در دیگر موارد از آنجا که شبیه‌سازی‌های پیچیده تر را شامل می‌شود، امکان دارد استمرار جریان مایع مورد نیاز باشد. تشخیص داده شده است که الزامات باید با تعیین باقیمانده کلی موجود در محصول با استخراج جامع که در آن نیازی به شبیه سازی استفاده محصول نیست، لحاظ گردند. تعریف استخراج جامع راه کاری را شامل می‌شود که استخراج باید تا زمان آخرین مرحله فرآیندهای اجرایی استخراج یک محصول آنالیت یعنی تا زمانی که استخراج از ٪۱۰ محصول آنالیت در اولین استخراج نمونه کمتر است، ادامه یابند. این راه کار هنگامی که حاصل اولین استخراج خیلی کوچک باشد، مثلا در مورد یک محصول با باقیمانده اندک یا نمونه‌ای که آنالیت را با نسبت بسیار کم خارج می‌کند، کاربرد ندارد. در این گونه موارد، استخراج تا زمانی که افزایش در تجمع کلی آنالیت استخراج شده در مراحل متعدد استخراج، نسبت به مقادیر خطا ناچیز باشند، ادامه می‌یابد .

پارامتر بحرانی درمقررات باقیمانده‌های سترونی اکسیداتیلن عبارتست از دُزی که بیماریا کاربر به علت استفاده از وسایلی که با این مواد سترون شده اند، دریافت کند.

ج –۳ - ۳ روش های تحلیلی

ج –۳ - ۳ - ۱ پایداری اکسیداتیلن در محلول

هر آزمایشگاه باید مطالعات خود را برای تعیین عمر استاندارد باقیمانده اکسیداتیلن هدایت کند. اثر محلول استاندارد باید از درصد غلظت اصلی مشخص شده تا روز آخر مدت زمان مصرف معتبر پایدار، کمتر نباشد. در غیر این صورت تمام محلول‌های استاندارد باید بطور روزانه ساخته شوند.

در طی مطالعات مقایسه‌ای روش اکسید اتیلن (مطابق با بند ۴-۴ پیوست ذ) بین آزمایشگاه‌ها، یک تحقیق پیرامون ثبات محلول استاندارد اکسیداتیلن در اتانول انجام شد. محلول‌های اکسید اتیلن باغلظت ۲۵ µg/ml، ۵۰µg/ml، ۱۰۰µg/ml در اتانول تهیه و در دمای ۴۰ درجه سیلسیوس و دمای یخچال نگه‌داری شدند. این محلول‌ها در دوره‌های زمانی مختلف تا شش هفته آنالیز شدند. پژوهش نشان داد که در۴۰ درجه سیلسیوس غلظت اکسیداتیلن تا ٪۷۰ غلظت اولیه (اصلی) پس از دو هفته برای استانداردهای ۵۰ µg/ml و

۱۰۰µg/mlکاهش یافت، در حالیکه همه استانداردهای نگه‌داری شده در یخچال ۵ درجه سیلسیوس تا ۶۰ روز پایدار بودند.

ج –۳ - ۳ - ۲ پایداری کلریدرین اتیلن در محلول

پیش از انجام مطالعه مقایسه‌ای درون آزمایشگاهی کلریدرین اتیلن، یازده آزمایشگاه در یک تحقیق پیرامون پایداری استانداردهای کلریدرین اتیلن شرکت کردند.

حلال‌های آبی کلریدرین اتیلن توسط یک آزمایشگاه تهیه شده و به همه آزمایشگاه‌های شرکت کننده حمل شدند.

حلال‌ها پس از رسیدن به آزمایشگاه در دمای یخچال نگه‌داری شدند. این حلال‌ها در دوره‌های زمانی متفاوت، یعنی به محض رسیدن، یک هفته، دو، سه، چهار، هشت و دوازده هفته پس از رسیدن به آزمایشگاه در ستون‌های مختلف آنالیز شدند. پژوهش نشان داد که اختلاف قابل توجهی در غلظت طی دو هفته اول وجود ندارد. لذا نتیجه گرفتند که حلال‌های استاندارد کلریدرین اتیلن هنگامی که در دمای یخچال نگه‌داری شوند، برای حداقل ۱۴ روز پایدار هستند.

ج –۳ - ۳ - ۳ خطی بودن منحنی استاندارد

بطور ایده آل روش‌های شرح داده شده در این استاندارد برای تمامی محدوده غلظت که باید با حدود بند ۴-۳ سازگاری داشته باشند، کاربرد دارد. دقت روش بکار برده شده، حدود آشکار سازی، حدود کمی، خطی بودن منحنی کالیبرسیون باید صحه گذاری شوند.

ج –۳ – ۴ مبنای کار دربند ۴-۴-۷-۱ ، آنالیز و تفسیر داده ها

فرآوری صحیحی برداده‌ها اعمال شد تا تحلیل‌کننده با محاسبات لازم بتواند مقدار باقیمانده ها را تعیین و از این طریق به دُز بالقوه بیمار دست یابد. به این ترتیب ترخیص محصولات بر اساس تطابق با الزامات فهرست شده در بند ۴-۳ مجاز می‌گردد.

پیوست چ

(اطلاعاتی)

تعیین حدود مجاز برای اکسیداتیلن

چ – ۱ کلیات

رویکردی که دراستاندارد17-10993 ISO شرح داده شده برای استخراج حدود، تماس طولانی و دائم اکسیداتیلن بکارگرفته شد. مقادیر TI[1] جداگانه‌ای برای راه‌های متنوع تماس محاسبه نشد. مقادیر TI نتیجه‌گیری شده برای اکسیداتیلن به حد مجاز و مقادیر حد وسیله تبدیل‌شده و با حدود استاندارد ISO10993- 7:1995 مقایسه شدند. برای رده تماس محدود، TI نتیجه‌گیری شده و حد متناظر ارزیابی شده وسیله قابل قبول شناخته شد. برای رده‌های تماس دائم و طولانی، حدود موجود در ویرایش 1995 ابقا شد، هرچند مقادیر TI نتیجه‌گیری شده و حد متناظر ارزیابی شده وسیله سطوح بالاتر را پشتیبانی و تائید می‌کند. اساس حفظ حدود رایج از زمان پذیرش ویرایش سال۱۹۹۵ این استاندارد، موفقیت آمیز بودن تاریخچه بالینی و توانایی تولید کنندگان برای سازگاری با این حدود دارد. در حال حاضر هیچ دلیل بالینی یا صنعتی(مربوط به تولید کنندگان) برای ارتقا حدود موجود برای تماس طولانی و دائم به سطوح بالاتر در ارزیابی شرح داده شده در اینجا وجود ندارد.

TI برای رده تماس محدود/ طولانی برابر mg/kg/d ۰٫۳ برمبنای نتایج مندرج در مراجع [۸۲]، [۸۳]، [۸۴]، [۱۶۹]، [۱۷۰] و [۱۷۱] پیوست ر نتیجه‌گیری شده است. داده‌های حاصل از این مطالعات قبلا درجهت پشتیبانی از افزایش حد تماس طولانی برای اکسیداتیلن استفاده شده بود. ضریب تغییر(MF)[2] ۳۰ بر اساس UF1 برابر با ۳۰ برای در نظر گرفتن تنوع بین تک تک وسایل در یک رده مشابه و UF2 برابر ۱ برای در نظر گرفتن تنوع بین گونه‌ها برداده ها اعمال شد. دلایل این گزینش برای UF1و UF2 ارائه شده است.

یک رده تماس دائم TI متناظر mg/kg/d ۰٫۰۲مبتنی براثرات سرطانی نتیجه‌گیری شده و از بکارگیری مدل دُز پاسخ داده‌های انسانی ناشی شده است. رویکردهای دیگری نیز برای ارزیابی خطر سرطان بر اساس وقوع سرطان بر پایه TI ، کشف شده‌اند. یک TI غیر سرطانی دائم متناظر mg/kg/d ۰٫۰۳می‌تواند بر اساس اثرات سوء بر تولید اسپرم پس از استنشاق طولانی اکسیداتیلن و MF متناظر ۶۰ ، توسط میمون‌های cynomolgus نتیجه‌گیری شود (مراجع [۱۰۷]، [۱۰۸] و [۱۰۹] پیوست ر را ببینید). MF بکاربرده شده در نتیجه‌گیری TI غیر سرطانی تماس دائم شامل یک UF3 برای برون یابی LOAEL-to-NOAEL می باشد.

1 - Tolerable intake
2 - Modifying factor

چ– ۲ مقدمه

از زمان چاپ اولین ویرایش این استاندارد در سال ۱۹۹۵ داده‌های جدید پیرامون اثرات اکسیداتیلن بر انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی دردسترس قرارگرفته‌اند. علاوه بر این، داده‌هایی درزمینه کاهش عدم قطعیت در ارزیابی حساسیت نسبی انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی به این ترکیب و تنوع پاسخ در حیطه جمعیت انسانی نسبت به اکسیداتیلن فراهم شده است. گذشته از این ابزارهای جدید (مانند دُز معیار و مدل سازی فارماکوکینتیک بر اساس فیزیولوژی) در جهت کمک به ارزیابی دقیق خطر تماس با اکسیداتیلن در دسترس قرار گرفته‌اند. این برآورد خطر اساس انتخاب TI بکار رفته در این استاندارد است.

چ– ۳ روش ها

چ – ۳ - ۱ کلیات

رویکردی که دراستاندارد17-10993 ISO شرح داده شده در نتیجه گیری مقادیر TI از اکسیداتیلن برای مدت زمان تماس بکاربرده شد.

به دلیل پتانسیل تماس با اکسیداتیلن رها شده از وسایل پزشکی برای بیماران در مدت زمان‌های تماس کوتاه یا طولانی، ضروری بود مقادیر TI محدود، طولانی و دائم برای این موارد تعیین شود. علاوه بر این ممکن است بیماران از طریق مسیرهای متفاوت تماس اکسیداتیلن قرا گیرند. اگرچه بیماران در مجموعه‌های آزمایشگاهی از طریق والدین، در تماس اکسیداتیلن قرار گیرند، از داده‌های سم شناسی اندک موجود نمی-توان مقادیر TI را تعیین نمود. پایگاه اطلاعاتی بزرگی از داده‌های موجود بروشنی بیان می‌کند که آثار اکسیداتیلن در حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها متعاقب تماس استنشاقی وجود دارد. به منظور کاربرد این منبع غنی داده‌های سم شناسی استنشاقی برای مجموعه مقادیر TI برای اکسیداتیلن، منتقل شده از طریق والدین روشی برای برون یابی مسیر به مسیر به منظور نتیجه گیری برآوردهای دُز درونی متعاقب دریافت استنشاقی ایجاد شد.

چ – ۳ - ۲ برون یابی مسیر به مسیر دُز

تاکنون تعداد زیادی از مطالعات سمیت پیرامون اکسیداتیلن هدایت و انجام شده است. هرچند، نسبتا در تعداد اندکی از آن‌ها مسیرهای تماس از طریق والدین هدایت و انجام شده است. با این حال مقداری که اکسیداتیلن متعاقب استنشاق جذب می‌شود شناخته شده است. بنابراین برآورد دُز داخلی اکسیداتیلن باید بر پایه دانش غلظت دریافتی اکسیداتیلن و اندازه‌ای که ترکیب از طریق دستگاه تنفسی جذب می‌شود، انجام شود.

هم چنین دُز جذب شده می‌تواند بر مبنای دانستن غلظت دریافتی، میزان تهویه در گونه‌های دریافت کننده، مدت زمان دریافت، و اندازه جذب از طریق مسیر استنشاقی برآورد شود. بکارگیری داده ها مطابق با مراجع ۲۲ و ۱۸۶ پیوست ر، برآورد جذب نسبی اکسیداتیلن هوا در غلظت‌های دریافتی گوناگون می باشد (مطابق با جدول چ-۱).

جدول چ - ۱ دُز جذب شده اکسیداتیلن در موش ها، و دریافت شده در غلظت های گوناگون اکسیداتیلن بر حسب غلظت هوای دریافتی

غلظت دریافتی(ppm)	درصد جذب شده ٪
۱۰	۹۴
۳۳	۷۴
۵۰	۶۸
۱۰۰	۶۱
۱۰۰۰	۳۶

محاسبه دُز دریافت شده در میمون‌های cynomolgus بر مبنای میزان هوادهی متوسط(۰٫۸۳ m^3/d) برای میمون‌های در تماس با متانول از مقادیر گزارش شده توسطFisher، مطابق با مرجع [۵۲] پیوست ر می باشد.

چ – ۳ - ۳ روش ارزیابی ریسک بیماری‌های غیر سرطانی

مقادیر TI برای اثرات غیر سرطانی اکسیداتیلن با تقسیم بیشترین مقادیر NOAEL یا بیشترین مقادیر LOAEL حاصل از مطالعات بحرانی با احتساب فاکتورهای عدم قطعیت، علی الحساب برای داده‌های تنوع واکنش به اکسیداتیلن درجوامع انسان(UF1)، استعداد متفاوت گونه‌های مستعد(UF2) و کسری‌های داده‌ها (UF3) نتیجه‌گیری می‌شود. این استاندارد برکاربرد داده‌های علمی در صورت موجود بودن به منظور نتیجه‌گیری عدم اطمینان در داده‌ها از ناحیه مطالعات کلیدی سمیت در تعیین مقادیر TI تاکید می‌کند. در تائید این مطلب، داده ها پیرامون تنوع اکسیداتیلن در جوامع انسانی و استعداد گونه‌های اکسیداتیلن در تعیین مقادیر UF1 و UF2 به ترتیب استفاده شد. عواملی که بهنگام گزینش یک مقدار برای UF1 باید مد نظر قرار گیرد، شرح پلی مورفیسم[1] آنزیم هایی که اکسیداتیلن را در جوامع انسانی سوخت و ساز می‌کنند، قابلیتی که امراض مختلف در جلوگیری از این گونه آنزیم ها نشان می‌دهد، و تنوع در قابلیت ترمیم DNA آسیب دیده را شامل می‌شوند. درعایت این گونه فاکتورهای منتج شده از گزینش، یک مقدار برای UF1 که بزرگتر از مقدار قراردادی ۱۰ است برای این داده استفاده می‌شود. داده های علمی و نتایج فیزیولوژیکی مبتنی بر طرح ریزی فیزیولوژی مبتنی بر مدل دارو شناسی جنبشی پیشنهاد می‌کند که با در نظر گرفتن

1 - Polymorphic

استعداد و توان گونه‌های کم تنوع اکسیداتیلن در مقایسه با پیش فرض قرارداد ۱۰ که برای این پارامتر استفاده می‌شود، در نتیجه برایUF_2 مقداری کمتر از ۱۰، مناسب است.

چ – ۳ - ۴ روش ارزیابی ریسک سرطان

کاربرد یک آزمون شاهد نشان می‌دهد که اکسیداتیلن یک سرطان‌زای ژنوتوکسیک(سمی برای ژن‌ها) است و تومورهایی که در حیوانات دیده شده در انسان‌ها نیز دیده می‌شود. مطابق با استاندارد ISO 10993-17 ، به روش‌های متنوعی امکان می‌دهد که هنگام نتیجه‌گیری میزان سرطان بر مبنای TI، سرطان‌زایی ژنوتوکسیک مد نظر قرار گیرد. دهند مقادیر سرطان بر اساس TI، از بکارگیری روش های متعدد، مانند: برون یابی خطی ساده از LOAEL ، کاربرد UFها در LOAEL و کاربرد مدل سازی و قالب پاسخ دُز نتیجه‌گیری می‌شوند.

چ – ۳ - ۵ اثرات مد نظر قرار نگرفته در نتیجه گیری مقادیر TI برای اکسیداتیلن

مقادیر TI برای اکسیداتیلن بر پایه اثرات سرطانی یا غیرسرطانی در برابر عواملی مانند: ایمنی شناسی، عکس العمل‌های حساسیتی شدید و آنافیلاکسی(حساسیت همراه با شوک) [1]، محافظت نمی‌شوند، چرا که هیچ یک ضرورتی برای محافظت آنگونه که همولیز (آزاد شدن هموگلوبین از گلبول قرمز) ضروری است ندارند. روش‌های دیگر ممکن است به منظور محافظت بیمار در مقابل این اثرات که در دریافت اکسیداتیلن شرکت دارند و وابسته اند ضروری باشد.

چ – ۴ مقادیر TI مبتنی بر اکسیداتیلن غیر سرطانی

چ – ۴ - ۱ مرور کلی

نتیجه‌گیری مقدار TI مبتنی بر اکسیداتیلن غیر سرطانی، شامل موارد زیر است:

- انتخاب مقادیر مناسب NOAEL و LOAEL از مطبوعات.

- انتخاب فاکتورهای عدم اطمینان در تفاوت‌های فردی بین افراد جامعه، تفاوت های بین گونه‌ای در توانایی‌ها و نواقص در داده‌ها.

مراحل در بندهای چ – ۴ – ۲ و چ – ۴ - ۳ به ترتیب شرح داده می‌شوند.

چ – ۴ - ۲ انتخاب مطالعات بحرانی

چ – ۴ - ۲ - ۱ دسته تماس محدود یا طولانی

داده‌های سمیت دُز منفرد کافی برای محرز شدن یک دسته تماس محدود TI برای اکسیداتیلن در دسترس نیست. به هرحال مطابق با استاندارد ISO 10993-17 یادآور می‌شود: همه داده‌های موجود باید در محتوای

1 - Anaphylaxis

کلی سمیت ماده مد نظر قرار گیرد. روش اساسی این است که داده‌های حاد (مانند: داده‌های حاصل از مطالعات ۱۴ روز یا کمتر) به منظور تنظیم تماس محدود یا کوتاه مدت باید مورد استفاده قرار گیرند.

بنابراین، داده‌های حاصل از مطالعات طولانی مدت برای محرز شدن دسته TI تماس محدود استفاده شدند.

مطابق با جدول چ-۲ بیشترین داده‌های مرتبط را برای نتیجه‌گیری دسته TI تماس محدود یا طولانی خلاصه می‌کند. برای اکسیداتیلن، به هرحال، باید یادآور شد که بسیاری مطالعات به جز آن‌ها که در جدول زیر مندرج شدند در فرآیند تنظیم مقادیر TI برای اکسیداتیلن بازبینی شدند.

Woodardو Woodard (مطابق با مرجع [۲۰۳] پیوست ر)مطاله ای را شرح می دهند درباره سگ‌هایی که تزریقات SC مربوط به اکسیداتیلن را در دُزهای ۶ میلی‌گرم درکیلوگرم، ۱۸ میلی‌گرم درکیلوگرم و۵۴ میلی‌گرم درکیلوگرم در ۳۰ روز (متوالی) دریافت نموده‌اند، از آنجا که عده اندکی از حیوانات مورد استفاده قرار گرفته‌اند این نتایج نمی‌تواند با اطمینان در احراز TI طولانی یا محدود مورد استفاده قرار گیرد.

جدول چ – ۲ مطالعات کاربردی در نتیجه گیری دسته TI تماس طولانی یا محدود برای اکسیداتیلن

گونه ها	مسیر	تماس	NOAEL (mg/kg/d)	LOAEL (mg/kg/d)	اثرات بر LOAEL	تحقیق
سگ	sc	6, 18 and 54 mg/kg daily × 30d	۶	۱۸	کاهش وزن کبد و کلیه و طحال	[۲۰۳]
خرگوش	IV	9, 18 and 36 mg/kg daily on GD 4-16	۹	۱۸	کاهش وزن مادری	[۸۲]
موش ها	استنشاق	10, 33 or 100 µg/kg 6 h/d on GD 6-15	۹	۲۷/۵	افت وزن جنین	[۱۶۹]

مقدار NOAEL یکسان برای اکسیداتیلن از مطالعات استنشاقی هدایت شده توسط(مطابق با مرجع[۱۶۹] پیوست ر) Snellings نتیجه‌گیری می‌شود.
کاهش وزن بدن جنین بدنبال تماس ۳۴۴ موش Fischer حامله معادل ppm ۱۰۰ اکسیداتیلن برای (h/d) ۶ (ساعت در روز) در۶ تا ۱۵ روز حاملگی ملاحظه شد. هیچ آثار مضری متعاقب در تماس قرار گرفتن ۳۳ppm اکسیداتیلن دیده نشد. کاربرد داده‌های دُز جذب شده از تحقیق مطابق با بند ۲۲ پیوست ر، و دُز جذب شده مربوط به ۳۳ppm مطابق با مرجع[۱۶۹]پیوست ر می‌باشد.

$$۳۳\ ppm \times ۱٫۸\ mg/m^3/ppm \times ۰٫۲۹\ m^3/d \times ۶٫۲۴ \times ۰٫۷۴/۰٫۳۵\ kg = ۹٫۱\ mg/kg/d$$

مقادیر مساوی NOAEL در مطالعات مندرج مطابق با مراجع [۸۲] و [۱۶۹] پیوست ر ، اطمینان را در کاربرد این مقدار به عنوان پایه‌ای برای مقادیر دسته TI تماس طولانی یا محدود افزایش می‌دهد.

چ – ۴ - ۲ - ۲ دسته تماس دائم

کمترین دُز جذب شده اکسیداتیلن در ارتباط با اثرات مضر غیرسرطانی به دنبال استنشاق طولانی حیوانات آزمایشگاهی معادل ۲٫۰ mg/kg/d است که بر پایه نتایج گزارش شده مطابق با مرجع[۱۰۷] پیوست ر (Lynch) می‌باشد. این محققین میمون‌های cynomolgus را در تماس ppm ۰ اکسیداتیلن، ppm ۵۰ اکسیداتیلن یا ppm ۱۰۰ اکسیداتیلن برای h/d ۷(ساعت در روز)، d/week ۵ (روز در هفته) در مدت ۲۴ ماه قرار دادند. برابر مستندات آماری به مقدار قابل توجه افزایش در تعداد و حرکت اسپرم‌ها در هر دو گروه تماس اکسیداتیلن در مقایسه با گروه شاهد دیده شد. بر پایه میزان متوسط هوادهی اندازه‌گیری شده در میمون‌های cynomolgus در تماس متانول در مطالعات Fisher et al (مطالعات تحلیلی اتانول فیشر) و با فرض آنکه درصد اکسیداتیلن جذب شده در ppm ۵۰ از نظر میزان و میمون ها مشابه باشد، دُز جذب شده متعاقب در تماس ppm ۵۰ اکسیداتیلن، معادل:

33 ppm ×1,8 mg/m3/ppm ×0,29 m3/d ×6/24 ×0,74/0,35 kg = 9,1 mg/kg/d

تاثیرات روی شمارش و حرکت اسپرم لحاظ شده در پژوهش Lynch با اثراتی که در انسان‌هایی که در تماس اکسیداتیلن قرار گرفته(مطابق با مرجع [۵] پیوست ر) و با دیگر داده‌های گزارش شده در حیوانات آزمایشگاهی سازگار است (مطابق با مرجع [۱۲۸] پیوست ر). برابر مستندات آماری مشخص شد افزایش مقدار کافی (قابل توجه) در شمارش، حرکت یا شکل اسپرم با عوامل موثر در تنظیم حدود تماس ترکیبات مغایرند (مراجع [۱۲۶] و [۱۸۸] پیوست ر را ببینید) بالاخره دلیل مکانیزمی برای این پیشنهاد که نتایج مشاهده شده در میمون‌های cynomolgus وابسته ومطابق با انسان‌ها نخواهند بود، وجود ندارد. به عنوان یک نتیجه، استفاده از نتایج گزارش شده (مطابق با مرجع [۱۰۷] پیوست ر) در نتیجه‌گیری یک TI والدینی دائم برای اکسیداتیلن مبتنی بر اثرات غیر سرطانی معتبر است.

چ – ۴ - ۳ انتخاب عوامل عدم اطمینان برای اثرات غیر سرطانی

جدول چ-۳ فاکتورهای نامطمئن برای نتیجه گیری TI معرفی

معرفی فاکتور نامطمئن	دامنه	بزرگی UF قراردادی	توضیح
UF1 تفاوت بین فردی	۱ تا ۱۰	۱۰	درمحاسبه برای تغییرپذیری پاسخ بین سلامت متوسط جوامع و پاسخ تقریبا متناسب یک زیر مجموعه حساس
UF2 تفاوت بین گونه‌ای	۱ تا ۱۰	۱۰	در محاسبه برای احتمال آنکه انسان‌ها برخلاف اثرات یک ترکیب نسبت به حیوانات آزمایشگاهی حساس‌تر هستند
UF3 کیفیت و ارتباط داده های آزمایشگاهی	۱ تا ۱۰۰		به منظور محاسبه برای حدود در داده‌های سم شناسی برای نتیجه-گیریTI، شامل عدم حضورمقادیر NOAEL، عدم حضور NOAEL از پژوهش طولانی و کمبود داده‌ها از یک مسیر مرتبط بالینی تماس

چ – ۴ – ۳ – ۱ تفاوت بین فردی (UF1)

چ – ۴ – ۳ – ۱ – ۱ مرور کلی

این استاندارد یادآور می‌شود که داشتن داده‌های واقعی در ارزیابی تفاوت انسان‌ها به منظور تعریف مقدار گزینش شده برای UF1 ارجح است.

خوشبختانه، داده‌ها برای تعیین تفاوت پاسخ به اکسید اتیلن از نشانه‌های بیولوژیکی گوناگونی در جوامع انسانی، داده هایی در دسترس هستند. مانند: مطابق بامرجع[۵۴] پیوست ر(Fuchs)، (اختلافات فردی قابل توجه در مستعد بودن) کارگران در تماس اکسیداتیلن برابر استاندارد فردی شکست در برابر زنجیره DNA در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی ملاحظه شد. این محققین دو زیر مجموعه در بین کارگرانی که بصورت حرفه‌ای در تماس اکسیداتیلن قرار گرفته‌اند را شناسایی کردند، یک گروه حساس‌تر و یک گروه با حساسیت کمتر .

در بین غیر سیگاری‌ها در گروه با حساسیت کمتر، کمترین غلظت اکسیداتیلن (۴ ساعت TWA) وابسته به شکست در یک زنجیره DNA ، معادل mg/m^3 ۳٫۵بود. در بین غیر سیگاری‌ها در گروه حساس‌تر، کمترین غلظت اکسیداتیلن وابسته به شکست در یک زنجیره DNA ، معادل mg/m^3 ۰٫۶بود. بنابراین مقدار UF1 در کمترین مقدار۶ ، (۰٫۶ یا ۳٫۶) ضروری است از حساسیت فردی در گروه حساس‌تر در برابر این اثر ژنوستیک محافظت شود. فاکتورهای گوناگونی که ممکن است برای این تغییرپذیری در پاسخ به اکسیداتیلن جوابگو باشند، حالت پلی مورفیسم آنزیم‌های پاسخ‌گو به متابولیسم (سوخت و ساز) اکسیداتیلن (ایزوفرم تتا یک از transferase glutathione و epoxide hydrolase) و تنوع در مکانیزم‌های ترمیم DNA را در بر می‌گیرند. علاوه بر این فاکتورهایی وجود دارند که می‌توانند حساسیت مریض بد حال (وخیم) و بیماران جراحی شده (مجروح) را بر خلاف اثرات اکسیداتیلن مرتبط با اجتماع عمومی، از قبیل مهار آنزیم‌های متابولیک که نقش یک دافع سموم اکسیداتیلن و کاهنده سطوح مشارکت لازم چند فاکتور برای حادث شدن پاسخ‌های آنزیم را بازی می‌کند افزایش دهند (مانند glutathione) در نتیجه تغییرپذیری مشاهده شده در پاسخ یک جمعیت عمومی الزاما نمی‌تواند جواب تغییرپذیری مشاهده شده در یک اجتماع بیمار را منعکس کند. بنابراین تنوع در پاسخ مشاهده شده در جوامع سالم بزرگسال در تماس اکسیداتیلن (مطابق با مرجع [۵۴] پیوست ر) به صورت حرفه‌ای ممکن است در حضور تنوع مشاهده شده در بین بیماران در تماس اکسیداتیلن باشد.

هر یک از فاکتورها که ممکن است نقشی در کمک و مشارکت در تغییرپذیری درجمعیت انسانی برخلاف اثرات وابسته با دریافت اکسیداتیلن بازکنند در این بخش از اهداف شناسایی مقداری برای UF1 جستجو می‌شوند که بطور مقتضی و مناسب از زیر مجموعه های حساس محافظت خواهند نمود.

چ – ۴ - ۳ - ۱ - ۲ پلی مورفیسم آنزیم ها در سم زدایی اکسیداتیلن

چ – ۴ - ۳ - ۱ - ۲ - ۱ ملاحظات کلی

اکسیداتیلن درموش‌ها وانسان‌ها توسط دوآنزیم متابولیز می‌شود و در نتیجه مواد سمی آن دفع می‌شود، ایزو فرم تتا یک theta 1 glutathione transferase (GSTT1) و هیدرولاز اپوکسی[1] پلی مورفیسم هر دوی این آنزیم‌ها در جمعیت انسانی شرح داده شده است(مطابق با مرجع [۱۸۲]، [۱۸۳] و [۱۸۴] پیوست ر) این گونه پلی مورفیسم‌ها ترتیبی وجود دارد که درصدی معین از جمعیت انسانی ظرفیت کاهش یافته در متابولیسم اکسیداتیلن قرارگرفته، مرتبط با بقیه جمعیت را دریافت می‌دارند. از زمانی که از اکسیداتیلن بوسیله این آنزیم‌ها، دفع مسمومیت می‌شود، افزایش ریسک اثرات مضر متابولیسم کننده‌های ضعیف اکسیداتیلن، مربوط به بقیه جمعیت مورد انتظار خواهد بود. به این مهم توجه شایانی شده است که ممکن است GSTT1 در تغییرپذیری در پاسخ مشاهده شده در جوامع انسانی به اکسیداتیلن نقش پلی مورفیسم داشته باشد. بهرحال، اکسیداتیلن در انسان‌ها توسط EH متابولیز می‌شود، در نتیجه امکان دارد فرض شود که تاثیر پلی مورفیسم GSTT1 بر تغییرپذیری پاسخ جمعیت انسانی از درجه اهمیت بالایی برخوردار است. با وجود فرض عمده نقش EH در متابولیسم اکسیداتیلن در انسان‌ها، به نقش بالقوه چندشکلی EH یا مهار در قبال متابولیسم اکسیداتیلن و متعاقبا، روی ریسک مطرح شده با تماس اکسیداتیلن توجه کمی شده است. برخورد پلی مورفیسم GSTT1 و EH در پاسخ به اکسیداتیلن در جمعیت انسانی مطابق با بندهای ۴-۳-۱-۲-۲ و ۴-۳-۱-۲-۳ پیوست چ این استاندارد می‌باشد.

چ – ۴ - ۳ - ۱ - ۲ - ۲ ملاحظات کلی

نقش چندشکلی GSTT1 در تنوع پاسخ جمعیت انسانی به در تنوع پاسخ جمعیت انسانی به اکسیداتیلن فراوانی ژنوتایپ خنثی GSTT1 می‌تواند بالغ بر ٪۵۴ در برخی جمعیت‌ها باشد(مرجع [۶] پیوست ر را ببینید) اما بیشترین مقادیر وابسته به جمعیت در حدود٪ ۱۷ تا ٪۲۵ مستند(مکتوب) گزارش می‌شوند (مرجع [۱۵۶] پیوست ر را ببینید) از زمانی که ژنوتایپ خنثی GSTT1 با فعالیت آنزیم GSTT1 متحد و همراه شوند درصد قابل توجهی از جمعیت ممکن است ریسک اثرات مضر وابسته (همراه) اکسیداتیلن افزایش یابند.

ژنوتایپ خنثی GSTT1 اثر ویژه‌ای بر سطح افزایش هموگلوبین در افراد با تماس اکسیداتیلن قرار گرفته دارد (مطابق با جدول چ – ۴).

1 - epoxide hydrolase (EH)

جدول چ -۴ تاثیر پلی مورفیسم GSTT1 روی سطوح اضافی هموگلوبین در مقابل vs مزدوج جمعیت های غیرمزدوج

پژوهش	اختلاف متوسط در پاسخ بین +GSTT1 و جمعیت های خنثی GSTT1
[۵۳]	۳
[۱۳۰]	۲
[۱۸۲]	۱٫۵
[۵۰]	۱٫۵
[۲۰۵]	۲٫۱

نتایج ارائه شده در جدول چ- ۴ پیش بینی می‌کند که جمعیت هایی با ژنوتایپ خنثی GSTT1 ، ۱٫۵ تا ۳ برابر دُز داخلی اکسیداتیلن بالاتر را دارا هستند. به هرحال، مقایسه اختلاف متوسط بین دو جمعیت دُز یکسان با پاسخ متوسط در +GSTT1 و درصد کرانه پایینی جمعیت خنثی GSTT1 ناچیز خواهد انگاشت. اگرچه داده‌ها وابستگی روشنی از حالت GSTT1 روی سطوح افزایشی هموگلوبین در اشخاص در معرض اکسیداتیلن نشان می‌دهد. داده‌ها پیرامون تاثیر چندشکلیGSTT1 روی القا تبادل کروماتیدهای خواهری[1] درهم آمیخته می‌شوند.

Hallier مطابق با مرجع [۶۴] پیوست ر گزارش داد که القا تبادل کروماتیدهای خواهری در لنفوسیت‌های محیطی اشخاص GSTT1 خنثی، خیلی بزرگتر از القا SCE در لنفوسیت‌های پیرامونی اشخاص GSTT1، می باشد.

به هرحال مطابق با مراجع [۲۰۲] Wiencke و [۱۶۳] وSchroder، پیوست ر گزارش داده‌اند در سطوح پیش زمینه SCE در اشخاص خنثی GSTT1 در مقایسه با افراد دارای یک ژنوتایپ GSTT1 افزایش خیلی کمی دارند. درمجموع، این نتایج پیشنهاد می‌کند که پلی مورفیسم GSTT1 به سمت افزایش سطوح اضافات Hgb رهبری می‌شود، اما تنها افزایش‌های معتدل اثرات ژنوتوکسیک (سم شناسی ژنی) [2] اکسیداتیلن در مزدوجین ضفیف رهبری می‌شود. این یادآوری مهم است که ژنوتایپ خنثی GSTT1 با ریسک افزایش یافته برخی سرطان‌ها همراه است (مراجع [۴۸] و [۲۰۷] پیوست ر را ببینید)، اما ضرورتی ندارد با سرطان‌های با تماس اکسید اتیلن همراه شوند.

1 - Sister chromatid exchange (SCE)
2 - Gnotoxic

چ – ۴ – ۳ – ۱ – ۲ – ۳ نقش EH در تنوع پاسخ جمعیت انسانی به اکسیداتیلن

مشابه GSTT1، شرح داده شده، پلی مورفیسم EH در جمعیت انسانی می تواند منجر بـه تفـاوت معنـی دار فعالیت EH شود(مراجع [۶۹] و [۱۴۴] پیوست ر را ببینید). برای مثال مرجع [۱۲۳] Mertes ، پیوسـت ر، تفاوت ۶۳ برابر را در متابولیسم سوبستراهای EH توسط نمونه‌های کبد انسان کشف کرده است. به هرحـال، ۹۰ درصد نمونه‌ها با یـک فـاکتور کمتـر از ۳ از میانـه منحـرف شـدند. مرجـع[۹۰] Kitteringham et al ، پیوست ر، تاثیری را که پلی مورفیسم EH بر فعالیت آن درجمعیت انسانی دارد بطور مختصر بـه شـرح زیـر یادآور شدند:

به طور کلی از این مطالعات، به نظر می‌رسد که هیچ فردی در HYL1 (هیـدرولاز اپوکسـید میکروزومـی) [1] کاملا دارای کمبود نیست، اما درجاتی از تنوع بـین فـردی در فعالیـت کبـد وجـود دارد، اگـر چـه، اکثریـت جمعیت باید در یک تماس ۱۰ برابر قرار گیرند.

دامنه کلی فعالیت EH در جمعیت انسانی(شامل متابولیزه کننده‌های کند و سریع) مـی‌توانـد توسـط یـک فاکتور ۱۰ قرار گیرد. اختلاف در فعالیت بین، متوسـط جمعیـت و بیشـترین متـابولیزه کننـده‌هـای کنـد، احتمالا توسط یک فاکتور ۵ وابسته به شکل انتشار می‌تواند شرح داده شود.

تفاوت مشاهده شده فعالیت EH جمعیت انسانی در ارتباط با افزایش ریسـک برخـی سـرطان‌هـا اسـت، امـا می‌تواند لزوما در ارتباط با سرطان های مرتبط با تماس اکسید اتیلن نباشد.

McGlynn و همکارانش (مرجع [۱۲۱] پیوست ر راببینید) افزایش۲ نوع کارسینومای کبد درجمعیت چین با یک پلی مورفیسم که منجر به کمترین فعالیت EH می شود را ملاحظه کرده‌اند.

بعلاوه قابلیت کاهش اپوکسیدهای متابولیزه از طریق هیدرولیز اپوکسید با افزایش ریسک سندرم هیدانتوئین جنینی[2] و دیگر مسمومیت‌های مرتبط با مصرف ضد تشنج‌ها، همراه شده است (مرجع [۹۳] پیوست ر را ببینید) احتمالا هنگامی که مسمومیت اکسیداتیلن از طریق مسیر EH از بین می رود، افراد با کاهش فعالیت EH که پلی مورفیسم در آن‌ها کاهش یافته است، می‌توانند در تماس ریسک اثرات مضر مرتبط با اکسیداتیلن قرار گیرند.

1 - Microsomal epoxide hydrolase
2 - Foetal hydantoin syndrome

چ – ۴ - ۳ - ۱ – ۳ مهار آنزیم‌های سم زدایی کننده اکسیداتیلن

چ – ۴ - ۳- ۱ – ۳ – ۱ مهار حالات بیماری

در برخی از بیماری‌ها مانند مسمومیت خونی[1] و شوک ضربه‌ای (جراحتی)[2] از فعالیت هیدرولاز اپوکسید در زمان بیماری جلوگیری بعمل می‌آید. بکارگیری سم باکتریایی در موش‌ها هر دو فعالیت EH (مرجع [۴۹] پیوست ر را ببینید) و بیان ژن EH را ممانعت می کند (مرجع [۳۶] پیوست ر را ببینید). در EH میکروزومی تقریبا تا ٪۵۰ در یک مدل حیوانی از آسیب ممانعت می‌شود (مرجع [۶۰] پیوست ر را ببینید). احتمالا، متابولیسم اکسیداتیلن می‌تواند در حالات بیماری ناشی از کاهش ظرفیت اکسیداتیلن آسیب برساند.

چ – ۴ - ۳- ۱ – ۳ – ۲ مهار توسط داروها و دیگر ترکیبات

داروهای ضد تشنج مانند اسید والپروئیک[3] و والپرومید[4]، نشان داده‌اند که غلظت‌های درمانی از فعالیت EH در انسان‌ممانعت کنند(مرجع[۸۸] پیوست ر را ببینید). این ممانعت از طریق نقش در تراتوژنیک افزایش یافته، مشاهده شده پی‌آمد تماس اسید والپروئیک و دیگر داروها در بیماران صرعی است.

اهمیت مهار آنزیم:

مدل فارماکوکنیتیک مبتنی بر فیزیولوژی(PBPK) [5] برای اکسیداتیلن که توسط Fennell و Brown گسترش یافته (مرجع [۵۱] پیوست ر را ببینید) می‌تواند بطور ویژه در ارزیابی برخورد GSTT1 و مهار EH روی دُز داخلی اکسیداتیلن استفاده شود. آنالیز حساسیت توسط این محققین تعیین گردید که هر داده‌ای در غلظت‌های اکسید اتیلن خون سیاهرگی مدل سازی شد تغییرات در مقادیر برای دادهVmax GST در مدل بررسی غلظت‌های اکسیداتیلن خون سیاهرگی در موش‌ها و موش‌های صحرایی(نه انسان) قابل توجه بوده است. بطور معکوس، تغییرات در مقادیر داده‌های EH Vmax در مدل، افزایش قابل توجه در غلظت اکسیداتیلن خون سیاهرگی در انسان‌ها را در بر داشت اما در موش‌ها و موش‌های صحرایی اینگونه نبود. ضریب حساسیت برای پارامتر EH Vmax در انسان‌ها در حدود ٪۰٫۴ - می‌باشد. بنابراین برای هر یک درصد کاهش در مقدار داده EH Vmax ، انتظار می رود که غلظت اکسیداتیلن خون سیاهرگی تا ٪ ۰٫۴ افزایش یابد. در نتیجه، ٪۵۰ مهار اکسیداتیلن در برخی حالات بیماری (مانند آسیب، مسمومیت عفونی خون) ممکن است اتفاق افتد به منظور وجود برخورد اندک درغلظت‌های خون سیاهرگی اکسیداتیلن در انسان‌ها، پیش بینی خواهند شد. بنابراین اگر چه مهار EH می‌تواند به اهمیت دست آوردهای بالینی (مانند فعل و انفعالات دارویی)منجر شود، افزایش مهار EH در دُزهای ارزیابی شده داخلی برای اکسیداتیلن در انسان‌ها با یک فاکتور معادل حداقل ۲ می‌تواند برمبنای نتایج تمرین مدل فارماکوکنیتیک مبتنی بر فیزیولوژی محاسبه شود.

---

1 - Endotoxemia
2-Traumatic shock
3 - Valproic acid
4 - Valpromide
5 - Physiologically based pharmacokinetic

چ – ۴ - ۳- ۱ – ۴ سطوح گلوتاتیون[1]

رفع مسمومیت اکسیداتیلن از طریق معبر GSTT1 نیاز به سطوح قابل توجه گلوتاتیون درون زاد[2] دارد تا در بافت‌ها به عنوان یک فاکتور مشارکت کننده حضور داشته باشد. برخی پژوهش‌ها نشان داده اند که در سطح بحرانی بیماری یا در بیماران پس از عمل جراحی سطوح گلوتاتیون بافت (GSH) پایین‌تری از افراد سالم دارند. مرجع [۱۹۷] Wernerman پیوست ر، نشان داده است که در بیماری‌هایی با سطح بحرانی و جراحی سطوح گلوتاتیون تا ٪۴۰ کاهش می‌یابد. در نتیجه این بیماران در مقایسه با اشخاص سالم بطور مضاعف در ریسک گسترش (انتشار) عوامل همراه اکسیداتیلن هستند.

چ – ۴ - ۳- ۱ – ۵ پلی مورفیسم قابلیت ترمیم DNA

عامل فارماکودینامیک دیگر، چندشکلی در ژن‌های وابسته به فرآیند ترمیم DNA، برای متابولیسم، سرطان زا است که می تواند در ریسک ابتلاء به سرطان تاثیر زیادی داشته باشد(مرجع[۷۳] پیوست ر را ببینید).

احتمالا، افراد با مکانیزم‌های ضعیف ترمیم DNA ممکن است نسبت به افراد سالم جامعه در تماس ریسک بالاتر اثرات ناشی از تماس با اکسیداتیلن باشند. برخی داده‌های آزمایشگاهی موجود این ادعا را تایید می‌کنند. مطابق با مرجع[۱۳۸] Nivard میزان جهش، در غیاب ترمیم برش نوکلئوتید[3] (NER) در مگس سرکه که در تماس غلظت‌های بالای اکسیداتیلن قرار گرفته بودند در مقایسه با شرایط ترمیم کامل، ۲۰ برابر افزایش یافته است. به هرحال، این میزان جهش افزایش یافته در Drosophila در دُزهای پایین‌تر دیده نشده است. بنابراین، اگر چه ترمیم ضعیف DNA ممکن است برخی اشخاص را در تماس ریسک بیشتر اثرات زیان آور تماس با اکسیداتیلن قرار دهد، ارزیابی داده‌های پلی مورفیسم ترمیم DNA، در حالت کمی به منظور شناسایی مقدار UF1 برای اکسیداتیلن ممکن نیست.

تنوع تجمعی :

همان طور که در بالا شرح داده شد، عوامل فارماکودینامیک می‌توانند در کاهش ظرفیت سوخت و ساز و متعاقباً سم زدایی در برخی بیماران موثر باشد. این عوامل شامل بیان پلی مورفیسم GSTT1 و EH ، مهار EH توسط داروها و دیگر ترکیبات، و پاسخ فعالیت EH در حالات اصلی بیماری‌ها است. علاوه برعوامل فارماکودینامیک گوناگون، از قبیل میزان پایین گلوتاتیون در بافت‌های بیماران دارای بیماری‌های وخیم و چندشکلی در قابلیت ترمیم DNA، می‌توان بافت‌های هدف برخی از افراد را که استعداد بیشتری برای آسیب دیدن به وسیله اکسیداتیلن دارند، را در نظر گرفت. ممکن است که این داده‌ها در روش کمی برای انتخاب مقادیر UF1، استفاده شود. هرچند، این عوامل، هنگامی که در مجموع دیده می‌شوند، ممکن است فرآیند

1 - Glutathione levels
2 - Glutathione endogenous
3- Nucleotide excision repair

انتخاب یک UF به منظور توصیف تنوع درون فردی در واکنش به اکسیداتیلن را نشان دهند. توجیه مقدار معادل حداقل ۶، برایUF1 به عنوان نشانه تنوع موجود در داده‌های بیومارکر(نشانه زیستی) هموگلوبین[1] مطابق با مرجع[۵۴] پیوست ر(Fuchs) ممکن است صورت پذیرد، اگرچه، احتمالا این مقدار برپایه اختلاف حساسیت، بین پاسخ متوسط در جمعیت سالم و پاسخ حاد در جمعیت بیماران دارای امراض وخیم معرفی می‌شود.

Knudsen (مرجع[۹۱] پیوست ر را ببینید) تاثیر شدید عوامل متعدد را بر قابلیت سوخت و ساز بر روی بزرگی UF مورد توجه قرار داده که در محاسبه تنوع درون فردی تاثیر گذارند و یاد آور شده است که در ارزیابی ریسک، معمولا فاکتور ایمنی معادل ۱۰ مورد قبول واقع می‌شود تا برای تنوع در افراد مستعد مجاز شمرده شود. هنگامی که یک پلی مورفیسم مد نظر است، مقالات فاکتور ۱۰ را تائید می‌کنند. هر چند در یک شخص با چندین ژنوتیپ مستعد، متابولیسم تحت تاثیر عوامل تعیین کننده دیگر از قبیل ترمیم ناقص DNA ، سوء تغذیه، و غیره، ممکن است ریسک بیشتر از فاکتور ایمنی ۱۰ افزایش یابد.

اثر ترکیبی این عوامل شناخته شده است، هر چند، داده‌ها در مجموع، نشان می‌دهند که برای UF1 مقداری که بزرگتر از پیش فرض۱۰ باشد مناسب خواهد بود. درنتیجه، واضح است که حساس‌ترین جمعیت‌ها باید بقدر کافی توسط یک UF1 معادل ۳۰ با توجه به تنوع فردی محافظت شوند.

چ – ۴ - ۳ - ۲ تفاوت های بین گونه‌ای (UF2)

چ – ۴ - ۳ - ۲ – ۱ مرور کلی

به هنگام تعیین مقداری برای UF2 ، قبل از آنکه تفاوت گونه‌ها از نظر استعداد مورد بررسی قرار گیرند طرح این پرسش که آیا نتایج مشاهده شده در حیوانات آزمایشگاهی در تماس اکسیداتیلن با انسان‌ها متناسب و مرتبط است یا خیر مهم است. مطابق با بندهای ۴-۲-۱ و ۴-۲-۲ پیوست چ ، نقاط نهایی بحران در تعیین TI برای اکسیداتیلن بهره وزنی را در خرگوش‌ها (رده در تماس محدود / طولانی LOAEL) کاهش می‌دهد و روی بیضه میمون‌های cynomolgus اثر می‌گذارد و اسپرم سازی را مختل می‌کند(رده در تماس محدود / طولانیLOAEL برای اثرات غیر سرطانی).

بهره وزنی کاهش یافته در حیوانات آزمایشگاهی یک اثر عمومی است که ممکن است در ایجاد مقادیر TI مغایر یا مرتبط مد نظر قرار گیرد.

1- haemoglobin biomarker data

اسپرم سازی در نخستین نمونه‌های غیر انسانی به طور ساختاری با طول چرخه اسپرم سازی، تداوم اسپرم سازی و تعداد تقسیمات میتوزی[1] مشابه فرآیندی است که در انسان‌ها اتفاق می‌افتد(مراجع [۱۲۴] و [۱۹۵] پیوست ر را ببینید). در نتیجه، در ابتدا از نمونه‌های غیرانسانی به عنوان مدل مناسب برای مطالعات آزمایشگاهی اسپرم انسان استفاده شد. از طریق مقایسه می‌توان فرض کرد که اثرات القا شده اکسیداتیلن طی فرآیندهایی که در میمون‌های cynomolgus مشاهده شده برای انسان‌ها نیز قابل تعمیم است.

بنابراین استدلال که اکسیداتیلن سرطان زایی را به شکل آسیب مستقیم ژنها، اعمال می‌کند اثرات مشاهده شده در حیوانات آزمایشگاهی بطور مستقیم برای انسان‌ها نیز قابل تعمیم است.

طبق اصول آلومتری فرض می‌شود که انسان به تأثیرات شیمیایی مواد ترکیبی نسبت به حیوانات آزمایشگاهی حساس تر است(مرجع [۱۲۷] پیوست ر را ببینید). بر اساس نتایج قرارداد UF 10 دراستاندارد ISO 10993-17 ، پیشنهاد می‌شود تا تفاوت فرض شده در توان مواد ترکیبی بین انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی محاسبه گردد. به هر حال شواهد بسیار نشان می‌دهند که قدرت اتیلن اکسید در میان گونه‌ها برابر است. آنچنان که در جزئیات زیر شرح داده شده نتایج مدل فارماکوکنیتیک مبتنی بر فیزیولوژی بکار گرفته شده بر اساس تعادل گونه‌ها در مقدار دُز داخلی اکسیداتیلن و مواد ترکیبی مشابه (اکسید پروپیلن، اکسید استیرن) متناسب با استنشاق پرتوگیری توسط داده تأیید می‌شوند.

تمامی این عوامل انتخاب مقدار ۱ برای UF2 را در تعیین مقادیر TI برای اکسیداتیلن تأیید می‌کنند.

چ – ۴ - ۳ – ۲ – ۲ نتایج مدل فارماکوکنیتیک مبتنی بر فیزیولوژی

فنل [2] و برون [3] با استفاده از مدل فارماکوکنیتیک مبتنی بر فیزیولوژی که اخیرا ذکر شد، کشف کردند که مقادیرمجاز داخلی اکسیداتیلن (سطح زیرین منحنی[4]در خون) در موش‌ها، موش‌های صحرایی و انسان‌ها متناسب با استنشاق غلظت‌های پایین اکسیداتیلن برای ۶ ساعت برابر بودند (مطابق با جدول چ – ۵).

جدول چ – ۵ مقدار مجاز داخلی متناسب با استنشاق مشتقات اکسیداتیلن

غلظت اکسیداتیلن (ppm)	گونه ها AUC(mg×h/l)		
	انسان	موش صحرایی	موش
۱	۰/۰۵۶	۰/۰۵۹	۰/۰۴۴
۱۰	۰/۵۷	۰/۵۹	۰/۴۴

1- Mitotic
2- Fennell
3- Brown
4 -Area under the curve (AUC)

انواع مشابه در پاسخ:

Ehrenberg و Tornqvistبا استفاده از مقدار داخل هموگلوبین به عنوان شاخص مقدار مجاز داخلی، کشف کردند که افزایش در این مقادیر در میان گونه‌ها در تماس با همان غلظت اکسیداتیلن ثابت بوده است. به طور مشابه، مقدار مجاز داخلی که در تماس اکسیداتیلن قرار گرفته‌اند با غلظت اکسیداتیلن در میان گونه‌ها مشابه بوده است(مطابق با جدول چ – ۶).

جدول چ – ۶ مقایسه مقادیر مجاز داخلی اکسیداتیلن (مرجع [۴۵] پیوست ر را ببینید)

مقدار مجاز استاندارد	گونه‌ها		
	موش	موش صحرایی	انسان
افزایش مرکزگرای HOEtVal از ۱ ppmh	۱۲	۱۶	۱۲
مقدار مجاز در خون ($\mu Mh\ ppm^{-1}$)	۰/۵	۰/۳۵	۰/۳

مقایسه انواع گونه‌ها از نظر قدرت برای اپوکسایدهای مشابه:

Segerback (مرجع[۱۶۵] پیوست ر را ببینید) اظهار می‌دارد که در محیط طبیعی سطوح نزدیک و داخلی DNA که در تماس با استنشاق اکسیدپروپیلن هستند، در تمامی گونه‌ها یکسان بوده‌اند. Bjorge (مرجع[۲۳] پیوست ر را ببینید) و همکاران از نقطه نظر اثر دارو بر ساختار موجودات زنده سطوح مشابهی از DNA تک رشته‌ای در انسان قرنطینه شده و سلول‌های بیضه‌ای موش صحرایی که در محیط مصنوعی اکسیداستیرن ظاهر می‌شوند، را به دست آوردند. تشابهات مذکور در ساختار و مکانیزم واکنش میان اکسیدپروپیلن، اکسیداستیرن و اکسیداتیلن موجب شد تا این نتیجه تأیید شود که اکسیداتیلن در میان همه گونه‌ها دارای اثرات برابر است.

چ – ۴ - ۳ – ۲ – ۳ اختلاف گونه‌ها در میزان ترمیم DNA

به نظر می رسد ترمیم DNA در گونه های مشابه موش صحرایی بررسی شده و برای انتخاب مقدار ۱ برای UF2 حمایت شده است. برای مثال، سلول‌های انسانی و سلول‌های موش‌های صحرایی آسیب DNA ناشی ازMMS[1] را به میزان مشابه جبران می‌کنند(مرجع[۱۴۲] پیوست ر را ببینید). از آنجایی که اکسیداتیلن و MMS تأثیراتی را در سلول‌های پایه اعمال می‌کنند می‌توان فرض کرد که مقدار ترمیم DNA برای اکسیداتیلن در میان تمامی گونه‌ها یکسان خواهد بود.

1- Methyl methanesulfonate

توجیه علمی که بر پایه شباهت‌های موجود میان گونه‌ها در مقدار مجاز اکسیداتیلن متناسب با تماس به همان غلظت اکسیداتیلن است و نیز بر پایه شباهت‌های گونه‌ها در میزان ترمیم DNA است در گزینش مقدار ۱ برای پارامتر UF2 دخالت دارد.

چ – ۴ - ۳ – ۳ چگونگی و رابطه داده‌های آزمایشگاهی (UF3)

UF3 محدودیت داده‌های سمیت موجود در استخراج TI را در دسترس می‌گذارد، از جمله عدم مقدار NOAEL عدمNOAEL مربوط به یک بررسی طولانی، و عدم وجود اطلاعات مربوط به مسیر مناسب کلینیکی تماس است.

استفاده از UF2 به نشانه فقدان اطلاعات مربوط به روش مناسب کلینیکی پرتو گیری در بند ۳ پیوست چ ذکر شده است و نباید به صراحت برای مقدار UF3 استفاده شود. به هر حال یک مقدار برای UF3 برای نشان دادن فقدان وجود مقدار NOAEL را در مرجع لازم است (مرجع [۱۰۷] پیوست ر را ببینید).

در صورت عدم وجود UF3 برای تعریف مقدار NOAEL در میمون‌های cynomolgus ، یکی از رویکردهایی که برای ارزیابی این مقدار می‌پردازند، عبارتند از:

- دُز داخلی اکسیداتیلن در NOAEL موش‌ها را می‌توان ارزیابی کرد.

- می‌تواند مقیاس قراردادن این دُز با دُز داخلی معادل در میمون‌های cynomolgus باشد.

- می‌تواند مقایسه مقادیر باشد.

بر اساس نتایج موجود در مرجع [۱۶۸] پیوست ر، دُز داخلی مطابق با تماس موش‌های صحرایی بر مبنای ۱۰ ppmاکسیداتیلن برای ۶ ساعت، mg/kg ۲٫۷ است. این دُز داخلی تعیین شده اکسیداتیلن در میمون‌های cynomolgus که متناسب با تماس اکسیداتیلن هستند برای ۶ ساعت در LOAEL مرجع (مرجع [۱۰۷] پیوست ر را ببینید) mg/kg ۳٫۳ است(این میزان به ازای ۵ روز تماس درهفته ثابت نیست) از آنجایی که فرض می‌شود دُزهای اکسیداتیلن در میان تمامی گونه‌ها به ازاء وزن بدن تعیین می‌شود، نسبت دُز داخلی در میمون LOAEL و دُز داخلی در موش صحرایی NOAEL ۱٫۲ = ۲٫۷ یا ۳٫۳ است.

این نسبت با فرض تعادل اثر فارماکودینامیک دارو بر ساختمان اسپرم موجود زنده در میان گونه‌ها به تأثیرات اکسیداتیلن قابل قبول است.

بنابراین، یک UF3 به کارگرفته شده درLOAEL باید برای ارزیابی NOAEL (مرجع [۱۰۷] پیوست ر را ببینید) مناسب باشد. این مقدار متناسب با UF3 مربوط به LOAEL – NOAEL است که توسط US FDA (2000) برای مشتق‌گیری parenteral مقدار TI برای DEHP به کار گرفته شده است.

از سوی دیگر، Abdel-Rahman و Kadry نسبت میانگین ۳٫۳ را براین نسبت‌های ORAL LOAEL-to-NOAEL برای ۲۴ ماده شیمیایی و گزارش شده با ٪ ۹۶ از نسبت‌های زیر ۱۰ را کشف کردند.

در نتیجه، تأیید علمی و مستقیم UF3 در مورد LOAEL گزارش شده (مرجع [۱۰۷]پیوست ر را ببینید) برای تعیین یک TI برای اکسیداتیلن و نیز سوابقی برای گزینش این مقدار وجود دارد.

چ – ۴ - ۴ تعیین مقادیر TI غیر سرطانی برای اکسیداتیلن

توجیه فوق به منظور تأیید گزینش مقادیر متناسب برای هرگونه عامل لازم و مبهم برای تعیین یک TI غیر سرطانی برای اکسیداتیلن ارائه شده است:

--- UF1 تفاوت بین فردی ۳۰

--- UF2 تفاوت بین گونه‌ای ۱

--- UF3 کسری داده‌ها ۳ (اگر فاقدNOAEL است).

در نتیجه، جمع آوری MF به منظور بهره بردن از آن در زمان در دسترس بودن NOAEL در زمانی که تنها LOAEL در دسترس است ۳۰ و ۹۰ است .

کاربرد MF های انتخابی به جای مقادیر NOAEL یا LOAE حاصل بررسی بسیار مهم مقادیر غیر سرطانی TI برای اکسیداتیلن است مطابق با جدول چ – ۷ می‌باشد.

جدول چ – ۷ تعیین مقادیر TI غیر سرطانی

(مقوله تماس محدود یا طولانی)

بررسی	NOAEL/LOAEL (mg/kg/d)	UF	TI (mg/kg/d)
[۱۶۹]	۹ (NOAEL)	۳۰	۰/۳
[۸۲]	۹ (NOAEL)	۳۰	۰/۳
[۱۰۷]	۲ (LOAEL)	۹۰	۰/۰۲

چ – ۵ مقادیر پایه‌ای TI سرطانی برای اکسیداتیلن

چ – ۵ - ۱ مرور کلی

در استاندارد ISO 10993-17 در گزینش روشی که بیشترین کاربرد تنظیم میزان سرطان بر اساس TI دارد، به اطلاعات موجود و هنجارهای نظم دهنده بستگی دارد. از آنجایی که اکسیداتیلن تاثیرات سرطان‌زایی خود را به وسیله مکانیزم مسمومیت ژنی اعمال می‌کند، به طور کلی یک رویکرد برون‌یابی خطی به عنوان مناسب ترین روش برای ارزیابی ریسک‌های دُز پایین در نظر گرفته می‌شود.

این رویکرد برون‌یابی خطی از نظر آماری می‌تواند پاسخ نمونه‌ها به دُزها را برای بررسی دُز موثر در ریسکی که انسان‌ها را در دُز پایین تهدید می‌کند به کار گیرد یا برون یابی خطی ساده‌ای را از پایین‌ترین دُز موثر در ریسک سرطانی پیشرفته در انسان‌ها یا حیوانات آزمایشگاهی با دُز موثر در ریسک صفر گرفتار سازد.

متناوبا NOAEL/UF خطی و یا LOAEL/UF خطی مشابه با آنچه کـه بـرای ارزیـابی ریسـک غیرسـرطانی استفاده می‌شود توسط آژانس‌های نظم دهنده به ویژه آژانس های اروپایی، حمایت می‌شـد. سـرانجام، بـرون یابی غیرخطی، روش بر اساس بیولوژی برای ارزیابی ریسک اکسیداتیلن پیشـنهاد شـد امـا ایـن روش کـاملا قانونی شناخته و پذیرفته نشد.

مقادیر پایه‌ای TI سرطانی برای اکسیداتیلن با استفاده از عملکردهای زیر مشتق شده‌اند:

- برون یابی خطی از اطلاعات انسانی
- کاربرد UF ها در مقادیر LOAEL
- شبیه سازی پاسخ دُز

چ – ۵ – ۲ عملکرد ۱ : برون یابی خطی از اطلاعات انسانی

گایلور میزان زیاد بروز لوسمی را در کارگران (مرجع [۷۱] پیوست ر را ببینید) را ۰٫۰۴۳به ازای ۲۰ ppm اکسیداتیلن را به طور متوسط در ۳ تا ۹ سال محاسبه کرد.

دُز جذب شده مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به سرطان ۰٫۰۴۳ :

۲۰ ppm ×۱٫۸ mg/m^3/ppm ×۱۰ m^3/d ×۰٫۸ (فاکتور جذب) × ۵٫۷ ÷ ۷۰ kg =۲٫۹۴ mg/kg/d

واحد ریسک ابتلا به سرطان :

۰/۰۴۳/۲٫۹۴mg/kg/d =۰/۰۱۵ (mg/kg/d) $^{-۱}$

مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به سرطان ۱۰$^{-۴}$:

۱۰ $^{-۴}$/ ۰٫۰۱۵ (mg/kg/d) $^{-۱}$ =۰٫۰۰۶۷ mg/kg/d

چ – ۵ – ۳ عملکرد ۲: برون یابی خطی از داده های حیوانی

بروز زیاد لوسمی در موش‌های صحرایی نر در هر دو دُز تمـاس ذکـر شـده بـود(مرجـع [۱۰۸] پیوسـت ر را ببینید). بروز زیاد لوسمی در دُز کم (۵۰ ppm) موش‌های صحرایی۰٫۰۷۲ بود (۰٫۱۱در تماسvs ، ۰٫۰۳۸در کنترل).

دُز جذب شده در غلظت تماس:

۵۰ ppm ×۱٫۸ mg/m^3/ppm ×۰٫۲۹ m^3/d ×۰٫۶۸ × ۵٫۷ × ۷٫۲۴ ÷ ۰٫۳۵ kg =۱۰٫۵۶ mg/kg/d

واحد ریسک ابتلا به سرطان :

۰٫۰۷۲ یا ۱۰٫ ۵۶ mg/kg/d = ۰٫۰۰۶۸ (mg/kg/d) $^{-۱}$

دُز مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به سرطان :

۱۰$^{-۴}$ یا ۰٫۰۰۶۸ (mg/kg/d) –۱ = ۰٫۰۱۵ mg/kg/d

چ – ۵ – ۴ عملکرد ۳ : رویکرد عامل غیر قطعی

یک افزایش بروز لوسمی، تومورهای مغز وسرطان بافت مزوتلیومی[1] درموش‌های صحرایی در تماس ۳۳ ppm از اکسیداتیلن برای ۲ سال (مراجع[۱۷۲] و [۱۷۳] پیوست ر را ببینید) مشاهده شد. این قرار گرفتن در تماس غلظت معادل است با :

$$۳۳\ ppm \times ۱٫۸\ mg/m^3/ppm \times ۰٫۲۹\ m^3/d \times ۰٫۶۸ \times ۵٫۷ \times ۶٫۲۴ \div ۰٫۳۵\ kg = ۶٫۰\ mg/kg/d$$

کاربرد یک MF ۹۰ در این دُز LOAEL سرطانی بر اساس TI .mg/kg/d ۰٫۰۷ایجاد می‌کند.

چ – ۵ – ۵ عملکرد ۴ : مدل خطی پاسخ دُز اطلاعات انسانی

طبق استاندارد ISO 10993-17 زمانی که اطلاعات انسانی برای دستیابی به ارزیابی ریسک ناشی از تماس بیماران مبتلا به یک ترکیب سرطان‌زا در دسترس هستند، این داده‌ها بر داده‌های حیوانی ارجح هستند. Seilken و Valdez - Flores (مرجع [۱۶۶] پیوست ر را ببینید) ریسک ناشی از استنشاق را ارزیابی کردند (با ریسک مرتبط با تماس $\mu g/m^3$ ۱ اکسیداتیلن) در مؤسسه ملی آمریکا برای ایمنی و بهداشت شغلی اوراق اطلاعاتی(مرجع [۱۷۶]پیوست ر را ببینید) (NIOSH)تهیه نمودند. مطابق با جدول چ – ۸ می باشد.

جدول چ – ۸ دُز موثر معادل با ریسک $۱۰^{-۴}$ بر اساس مقادیر واحد ریسک مشتق شده (مرجع [۱۶۶] پیوست ر را ببینید)

مجموعه داده‌ها	واحد ریسک $(\mu g/m^3)^{-1}$	دُز موثر معادل با ریسک[a] $۱۰^{-۴}$ (mg/kg/d)
UCC	$۵٫۱ \times ۱۰^{۷}$	۰٫۰۲۰
NIOSH	$۵٫۸ \times ۱۰^{۷}$	۰٫۰۱۹

[a] تبدیل به mg/kg/d بر اساس آهنگ ventilation m^3/d ۱۰به ازای ۵ روز کاری در هفته و بدنی با وزن ۷۰ kg صورت می‌گیرد.

1 - Mesothelioma

چ – ۵ – ۶ مقایسه مقادیر TI بر پایه سرطانی

مطابق با جدول چ – ۹ .

جدول چ – ۹ مقایسه مقادیر TI بر پایه سرطانی برای اکسیداتیلن

TI بر اساس سرطانی (mg/kg/d)	روش
۰/۰۰۷	روش ۱ : برون یابی خطی اطلاعات انسانی [a]
۰/۰۱۵	روش ۲ : برون یابی خطی اطلاعات حیوانی [a]
۰/۰۷	روش ۳ : عامل غیر قطعی در اطلاعات حیوانی [b]
۰/۰۲۰	روش ۴ : مدل سازی پاسخ به دُز خطی در اطلاعات انسانی [a]
[a] بر اساس ریسک مازاد سرطانی $۱۰^{-۴}$	
[b] بر اساس MF ۹۰	

دستیابی به مقادیر سرطان‌زای TI که از روش های ۱، ۲ و ۴ استفاده می‌کنند از ۰/۰۰۷ تا ۰/۰۲ mg/kg/d تغییر می‌یابند. مقادیر حاصل از سرطان زای TI که از روش ۴ استفاده می‌کنند با استفاده از مدل سازی پاسخ دُز محاسبه شده اند و احتمالا نمونه صحیحی از پاسخ دُز نسبت خویشاوندی است. مقادیر حاصل شده TI که از روش‌های ۴ استفاده می‌کنند به عنوان پایه TI سرطان زا به کار می‌روند.

اطلاعات بدست آمده (مرجع [۵۴] پیوست ر را ببینید) انتخاب این TI سرطان زا را تأیید می‌کند. در این بررسی، کمترین غلظت اکسیداتیلن موثر با DNA تک رشته‌ای در گروهی از کارگران با حساسیت بالاتراز ۰/۶ mg/m^3 بوده است. این غلظت اکسیداتیلن با مقدار دُز جذب شده زیر برابر است :

$$۰/۶\ mg/m^3 \times ۱۰\ m^3/d \div ۷۰\ kg = ۰/۰۸۵\ mg/kg/d$$

باید مقدار TI سرطان زای ۰/۰۲ mg/kg/d برای دفاع در برابر تأثیرات مسمومیت ژنی در انسان های حساس مناسب باشد.

چ – ۵ – ۷ مقایسه مقادیر TI برای اکسیداتیلن

مطابق با استاندارد ISO 10993-17 به کاربر دستور می‌دهد تا مقادیر سرطان زا و غیرسرطان زای TI را مقایسه کند و کمترین مقدار را به عنوان مقدار دائمی تماس دسته TI مطابق با جدول چ – ۱۰ انتخاب کند.

جدول چ - ۱۰ مقایسه مقادیر TI بر پایه سرطان زا یی و غیرسرطان زایی اکسیداتیلن

روش	TI (mg/kg/d)
سرطان زا مدل سازی پاسخ دُز خطی در اطلاعات انسانی	۰/۰۲۰
غیر سرطان زای ثابت عامل غیر قطعی (Lynch و همکاران ، اطلاعـات ۱۹۸۲) (مرجع[۱۰۷] پیوست پ را ببینید)	۰/۰۲۲

مطابق با جدول چ – ۱۰ نشان داده شد مقادیر TI بر پایه سرطان زایی و غیرسرطان زایی برای مقدار دائمـی تماس رده‌ها یکسان هستند.

چ – ۶ محاسبه تماس قابل تحمل مقادیر TI

چ – ۶ - ۱ تماس قابل تحمل مقادیر TI

مقادیر TI تغییر می‌یابند تا برای وضعیتی که در آن وسیله خاصی استفاده می‌شود محاسبه گردند و محاسبه سودمند محدودیت‌های وسیله فردی را در اختیار قرار دهد. تماس قابل تحمـل TI محصـول TI، جـرم بـدن (m_b) و عامل استفاده است (UTF) :

$$TE = TI \times m_b \times UTF$$

عامل استفاده (UTF) که معمولا در نبود(فقدان) اطلاعات مشخص جمعیت بیمار مورد استفاده قرار گرفته ۷۰ kg است.

عامل استفاده (UTF) محصول عاملی است که برای تماس اکسیداتیلن از چند وسیله محاسبه مـی‌شـود، یـا عامل تماس پیوسته (CEF) و یک عامل برای محاسبه مناسب شرایطی است که یک وسیله در ایـن شـرایط برای کل مدت زمان به کار گرفته نمی‌شود که عمل تماس نسبی نامیده شده است (PEF) .

$$UTF = CEF \times PEF$$

درصورت فقدان اطلاعات مشخص، مقادیر پیش فرض برای CEF و PEF به ترتیب به ۰/۲ و ۱/۰بستگی دارد.

چ – ۶ - ۲ تماس محدود TE

TE = ۰٫۳۰ mg/kg/d × ۷۰ kg ×۰٫۲

مقدار TE برابر است با ۴٫۲ mg/d که برای تسهیل در محاسبه محدودیت های دستگاه به ۴ mg/d گرد شده است.

بنابراین، میانگین دُز روزانه اکسیداتیلن از ۴ mg/d فراتر نخواهد رفت (مطابق با جدول ۱).

چ – ۶ - ۳ تماس طولانیTE

مقدار TE برابر است با ۴٫۲ mg/d که برای تسهیل در محاسبه محدودیت های دستگاه به ۴ mg/d گرد شده است.

بنابراین، میانگین دُز روزانه اکسیداتیلن از ۴ mg/d فراتر نخواهد رفت. حد صحیح ۲٫۰ mg/d مهار شده است.

چ – ۶ - ۴ تماس ثابت TE

TE = ۰٫۰۲ mg/kg/d × ۷۰ kg ×۰٫۲

مقدار TE برابر است با ۲٫۸ mg/d که برای تسهیل در محاسبه محدودیت‌های دستگاه به ۰٫۳ mg/d گرد شده است.

بنابراین، میانگین دُز روزانه اکسیداتیلن از ۰٫۳ mg/d فراتر نخواهد رفت. مطابق با بند ۴-۳-۲، حد صحیح ۰٫۱ mg/d مهار شده است.

چ – ۶ - ۵ محاسبه حدود تماس قابل تحمل

چ – ۶ - ۵ – ۱ استدلال

از آنجایی که اکسیداتیلن می‌تواند محرک باشد محاسبه حدود تماس قابل تحمل مناسب است. حدود تماس قابل تحمل برای سطوح تماسی و غیر قابل کشت و سترونی اکسیداتیلن ضروری است. روش ذکر شده مطابق با استانداردISO10993-17، برای نتیجه‌گیری مقادیر حدود تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن استفاده شده است.

چ – ۶ - ۵ - ۲ انتخاب مطالعات حیاتی

تعدادی از مطالعات (مراجع[۱۲] ، [۱۱۷]، [۱۶۸] و [۱۷۹] پیوست ر را ببینید) شامل اطلاعات پاسخ دُز هستند که ممکن است برای نتیجه گیری حدود تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن استفاده شوند.

Matsumoto قسمت‌های مربوط به قلب و مجاری ادراری موش را از اکسیداتیلن سترون کرد و آنها را به مدت ۶ ، ۲۴ ، ۴۸ ، ۷۲ ، ۹۶ یا ۱۶۸ ساعت در تماس هوا قرار داد. مقدار اکسیداتیلن باقیمانده در مجاری ادراری بعد از سه روز از استخراج آبی تعیین شدند. دو سانتیمتر از مجاری ادراری به صورت زیرپوستی در موش‌های صحرایی کاشت شده‌اند و حیوانات بعد از ۲۴، ۴۸ ، ۷۲ ساعت و یک هفته پس از این کاشت از بین رفتند. مقدار NIL و MIL روی مجاری قلبی به ترتیب ۰٫۴۶mg و ۱٫۰۲ mg اکسیداتیلن بوده است.

Andersen نیز بررسی آسیب تولید شده به وسیله اکسیداتیلن مربوط به مواد کاشته شده را بررسی کرد، به هرحال، میزان اکسیداتیلن در مواد با استفاده از اختلاف وزن قبل از سترونی و دفعات گوناگون بعد از آن تعیین شد. به علت نادرستی این روش، این اطلاعات برای نتیجه گرفتن حدود تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن مورد استفاده قرار نخواهند گرفت.

Shupak تأثیرات موضعی زخم‌های پشتی داوطلبان انسانی که با اکسیداتیلن سترون شده اند را آزمایش کرد. ماده‌ای که تأثیرات را در پایین ترین سطوح اکسیداتیلن تولید می‌کرد یک بلوک PVC بود. سوزشی که بعد از تماس با بلوک های PVC دیده شده شامل اکسیداتیلن با مقدار ۸۹۳ PPM است. NIL در مطالعات بلوک‌های PVC گزارش داده نمی‌شود. وزن بلوک‌های استفاده شده در بررسی به ۷۱۹ mg می‌رسد. بنابراین MIL معادل ۰٫۶۴۲ mg اکسیداتیلن است. (۰٫۸۹۳ mg EO/gm material ×۰٫۷۱۹ gm PVC)دو سانتیمتر مربع از ماده در تماس باپوست بوده است، بنابراین مقدار MIL که در این بررسی بر سانتی متر مربع بیان شده است ۰٫۳۲ mg/cm^2 (۳۲۱ μg/cm^2)بوده است.

Tanaka بررسی تحریک پوستی مربوط به زخم‌های آغشته به گاز اکسیداتیلن در خرگوش ها را بررسی کرد . بالاترین دُزی که تولید سوزش نکرد ۰٫۷۵ mg/patch بود. مساحت سطح زخم ۱٫۷۷ cm^{2}بود بنابراین مقدار NIL که در این بررسی بر سانتی‌متر مربع بیان شده است ۰٫۴۲۴ mg/cm^2 (۴۲۴ μg/cm^2)بوده است.

Anand یک گلوله پنبه اشباع شده با ۰٫۵میلی لیتر از محلول اکسیداتیلن را در یک کیسه که پر از موش‌های بزرگ بود قرار داد. بعد از ۴ ساعت تماس، بالاترین غلظت اکسیداتیلن که پس از ۱۴ روز بررسی تولید سوزش نکرده بود ۲۵۰۰ μg/ml بود.

از آنجایی که سطح موثر از یک کیسه پر از موش حدوداً ۱٫۵ cm^2 است، مقدار NIL که در این بررسی بر سانتی‌متر مربع بیان شده است ۸۳۳ μg/cm^2 بوده است.

مقادیر NIL حاصله از این مطالعات مطابق در جدول چ – ۱۱ می باشد.

جدول چ - ۱۱مقایسه مطالعات اثرات سوزشی اکسیداتیلن

بررسی	دستگاه / ماده	MIL یا NIL (µg/cm2)
[۱۱۷]	مجرای قلبی	۱۰۳
[۱۶۸]	بلوک PVC	۳۲۱
[۱۷۹]	گاز پانسمان روی زخم	۴۲۴
[۱۱]	گلوله پنبه	۸۳۳

چ – ۶ - ۵ - ۳ انتخاب عوامل نامطمئن برای تعیین حدود تماس قابل تحمل

همان طور که در تعیین از مقادیر TI برای اکسیداتیلن بیان شد، عوامل نامطمئن در تعیین از یک حدود تماس قابل تحمل برای محاسبه تفاوت بین فردی در جمعیت انسانی در پاسخ محرک به ترکیب (UF4) و (UF5) و برای کسری داده‌ها (UF6) استفاده می‌شوند.

چ – ۶ - ۵ - ۴ انتخاب تفاوت بین فردی (UF4)

اطلاعاتی برای ایجاد یک ترکیب خاص UF4 برای اکسیداتیلن در دسترس نیست. با وجودی که این تنوع در جمعیت انسانی که به حساسیت‌های مختلف از تماس با دُز معین منجر می شود به خوبی اثبات شده است (مرجع [۲۱] پیوست ر را ببینید) اما این اطلاعات برای تائید پیش فرض برای UF4 کافی نیستند. با این وجود، فرض می‌شود تفاوت بین فردی برای تأثیراتی که بعد از کاشت مواد سترون توسط اکسیداتیلن دیده می‌شوند حداقل باشد. می توان انتظار داشت اگر پوست سالم نباشد مواد در تماس با پوست تنوع بیشتری داشته باشند. در نتیجه، مقدار۳ برایUF4 استفاده خواهد شد تا حدود تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن هنگامی که داده‌های محرک از کاشت یا مطالعات تماس مخاطی حاصل می‌شوند مشتق شود و مقادیر UF4 از ۵ هنگامیکه مطالعات تأثیرات اکسیداتیلن بر پوست را وارد می‌کنند مشتق شوند.

چ – ۶ - ۵ - ۵ تفاوت های درون گونه‌ای

داده‌ها برای تعیین یک مقدار ترکیب خاص UF5 برای اکسیداتیلن در دسترس نیستند. با این حال، فرض می‌شودکه پاسخ‌های گونه‌های خاص برای تأثیرات موضعی حاصل از اکسیداتیلن رخ نمی‌دهند بلکه برای مواد کاشتنی واقع می‌شوند. بنابراین، مقدار ۱ برای UF5 استفاده خواهد شد.

چ – ۶ - ۵ - ۶ کمبود اطلاعات

بافت‌های مختلف در حساسیت نسبت به اثرات تحریکی موضعی متفاوت هستند. بنابراین، پتانسیلی برای دستگاه‌های سترون شده توسط اکسیداتیلن در تماس با بافت‌ها وجود دارد (به عنوان مثال بافت مغز) که ممکن است نسبت به تأثیرات اکسیداتیلن از بافت های دیگری جاهایی که در مطالعات تعیین حدود تماس قابل تحمل در دسترس هستند حساس‌تر باشد. یک عامل ۳ به کار می رود تا پتانسیلی که مواد سترون شده توسط اکسیداتیلن ممکن است با بافت‌های حساس تری در تماس باشند محاسبه گردد.

مقدار NIL در مرجع[۱۶۸] پیوست ر تعیین نشده است. یک عامل ۲ به کار می رود تا کمبود NIL محاسبه شود.

مطابق با استاندارد ISO 10993-17 ، یک مفهوم اساسی در تعیین هر یک از TI یا حدود تماس قابل تحمل برای یک ترکیب " دُز بیمار " یا " دُز زیستی " موجود است. زمانی که مطالعات سوزش موضعی با در تماس قرار دادن پوست یا مخاط انجام می‌شود، مقدار مشخصی از اکسیداتیلن می‌تواند در دستگاه باقی بماند و مقداری دیگر بخار شود. در هر یک از این فرآیندها حضور اکسیداتیلن کمتر برای تولید اثر سوزش در محل هدف گیری شده بافت نتیجه می‌شود. داده‌ها در دُز زیستی اکسیداتیلن، مطابق با مراجع[۱۱] ، [۱۶۸] و [۱۷۹] پیوست ر ، در دسترس نیستند، اما فرض بر آن خواهد شد که ٪ ۵۰ از دُز به محل هدف‌گیری شده می‌رسد. در نتیجه، یک عامل از ۲ استفاده خواهد شد تا برای سؤالاتی درباره دُز زیستی موجود در این مطالعات محاسبه شود.

اگر چه تنها برای ۴ ساعت در محلی قرار می‌گیرد، اما پتانسیلی برای موادی که با اکسیداتیلن سترون شده‌اند وجود دارد تا برای بیشتر از ۴ ساعت در تماس با بافت‌ها قرار داشته باشند. یک عامل از ۲ استفاده شده تا پتانسیل ناسازگار با تأثیرات در پایین ترین دُزهای اکسیداتیلن در تماس با بافت‌ها برای مدتی طولانی دیده شود.

مقادیر UF4 ، UF5 و UF6 به کار برده شده در هر بررسی، نتیجه شده MF و مطابق با مقادیر حدود تماس قابل تحمل در جدول چ – ۱۲ می‌باشد.

جدول چ – ۱۲ عوامل غیر قطعی و تغییر عوامل نتیجه شده در مطالعات سوزشی اکسیداتیلن و حدود تماس قابل تحمل حاصل از این داده ها

بررسی	موقعیت	NIL/MIL ($\mu g/cm^2$)	UF4	UF5	UF6	MF	TCL ($\mu g/cm^2$)
[۱۱۷]	کاشت	۱۰۳	۳	۱	۳	۱۰	۱۰٫۳
[۱۶۸]	پوستی	۳۲۱	۵	۱	۱۲	۶۰	۵٫۴
[۱۷۹]	پوستی	۴۲۴	۵	۱	۶	۳۰	۱۴/۱
[۱۱]	مخاطی	۸۳۳	۳	۱	۱۲	۳۶	۲۳٫۱

بر اساس مقادیر حاصل از این چهار بررسی گوناگون و با توجه به رابطه بالینی تماس با بافت‌ها (مخاط و کاشت)، حدود تماس قابل تحمل پایین‌تر از ۱۰ $\mu g/cm^2$ برای تائید از تأثیرات موضعی اکسیداتیلن القاء شده در بافت‌های مختلف کافی خواهد بود.

چ – ۷ محاسبه حدود مجاز

حد مجاز (AL) بزرگترین مقدار اکسیداتیلن است که قابل قبول تلقی شده که در نتیجه تماس با یک دستگاه پزشکی به دست آمده است، و در واحد میلی‌گرم در هر روز بیان شده است. حدود مجاز به آسانی به حدود دستگاهی فردی تبدیل می‌شود و این محاسبات مطابق با مرجع[۳] پیوست ر می باشد. AL محصول TE و عامل مفید BF است.

$AL = TE \times BF$

عامل مفید BF در برخی از مواردی که در تماس یک ماده خاص leachable قرار می‌گیرد یا به محض استفاده از دستگاه پزشکی بطور اجتناب ناپذیر بر روی آن باقی می‌ماند، عامل مناسبی است. استفاده از دستگاه پزشکی مخصوص برای سلامتی اهمیت قابل توجهی دارد. از آنجایی که این عمل با استفاده از دستگاه‌های سترون شده اکسیداتیلن قابل سنجش و سودمند برای سلامتی نیست (آن چنان که دستگاه سترون شده با دیگر نوع تناوبی متضاد است)، BF در ۱ تنظیم می‌شود، به جز برای برخی از دستگاه‌های خاص که به طور جداگانه در پیوست ج مورد بحث قرار گرفته‌اند. بنابراین، برای همه دسته بندی‌های مدت زمان تماس، حد مجاز با مقدار تماس قابل تحمل برابر است مگر آن که در پیوست ج ، به گونه‌ای دیگر تعیین شده باشد.

چ – ۸ محاسبه محدودیت های دستگاه

چ – ۸ - ۱ ملاحظات کلی

حداکثر مقدار اکسیداتیلن، که برای جمعی از دستگاه‌های پزشکی بیان شده است، محصول حد مجاز AL است و یک دستگاه ممکن است چندین روز در طول مدت زمان های خاص تماس قرار گیرد.

تعداد روزها در گروه × $m (dev, cat) = AL$

چ – ۸ - ۲ تماس محدود با دستگاه‌ها

در گروه تماس محدود، دستگاه ها ممکن است بیش از یک روز مورد استفاده قرارگیرند :

$mdev, lmt = ۴/۰ \ mg/d \times ۱ \ d = ۴ \ Mg$

چ – ۸ - ۳ تماس طولانی با دستگاه ها

در گروه تماس طولانی، دستگاه های پزشکی ممکن است برای ۲ تا ۳ روز استفاده شوند. اگر AL برای گروه طولانی حاصل شده باشد حد دستگاه بستگی خواهد داشت به :

$mdev, prol = ۴/۰ \ mg/d \times ۳۰ \ d = ۱۲۰ \ Mg$

با این حال، حد فعلی mg/d ۲/۰ گرد شده است و بنابراین، حد طولانی دستگاه بستگی دارد به :

$mdev, prol = ۲/۰ \ mg/d \times ۳۰ \ d = ۶۰ \ Mg$

علاوه بر این حداکثر دُز اکسیداتیلن نباید از mg ۴/۰در هر دوره یک روزه بیشتر شود.

چ – ۸ – ۴ تماس دائمی با دستگاه ها

در گروه تماس دائمی، دستگاه‌های پزشکی ممکن است برای ۳۱ تا ۲۵۰۰۰ روز مورد استفاده قرار گیرند. در این جا اگر AL برای گروه دائمی حاصل شده باشد، حد دستگاه بستگی خواهد داشت به :

mdev, prol = ۰٫۲۸ mg/d ×۲۵۰۰۰ d = ۷٫۰ mg

با این حال، حد فعلی ۰٫۱میلی گرم در روز گرد شده است و بنابراین، حد دائمی دستگاه بستگی دارد به :

mdev, perm = ۰٫۱ mg/d ×۲۵۰۰۰ d = ۲٫۵ g

علاوه بر این حداکثر دُز اکسیداتیلن نباید از ۶۰ میلی‌گرم در اولین، طی ۳۰ روز یا ۴ میلی‌گـرم در هـر دوره یک روزه بیشتر شود.

چ – ۸ – ۵ حد تماس بر اساس مقدار تماس قابل تحمل

یک حد برای سطح تماس دستگاه‌ها، بر اساس مقدار تماس قابل تحمل وجود دارد. فرمول محاسبه حدجرمی بر اساس حدود تماس قابل تحمل به این شرح است :

mdev, BSC = TCL × A

جایی که :

mdev, BSC جرم دستگاه یعنی حداکثر دُز بیمار در واحد میلی‌گرم؛

TCL حد تماس قابل تحمل در میلی گرم در هر سانتی‌متر مربع؛

A مساحت سطح تماس دستگاه پزشکی با بدن در سانتی‌متر مربع.

بنابراین، برای دستگاه‌های شخصی، سطح تقریبی به سانتی متر مربع باید با حدود تماس قابل تحمل معـادل با ۱۰$\mu g/cm^2$ ضرب شود تا به حد دستگاه برسد.

مثال:

مساحت سطح تماسی دستگاه با بدن= ۱۰۰ cm^2

mdev, BSC =۱۰ $\mu g/cm^2$ ×۱۰۰ cm^2 = ۱ mg

پیوست ح
(اطلاعاتی)
استقرار حدود مجاز برای کلریدرین اتیلن

ح – ۱ کلیات

داده‌های مربوط به سمیت حاد و دُز مکرر نشان می‌دهد که کلریدرین اتیلن به آسانی از طریق پوست، دهان و نیز از راه‌های غیر خوراکی مانند تزریق می‌تواند وارد گردش خون شود. بررسی متوسط دُز کشنده (LD۵۰) و اثرات مضر مشاهده نشده (NOAEL) نیز حاکی از آن است که توانائی کلریدرین‌اتیلن در فواصل زمانی خاص، تماس محدود، طولانی و دائمی با روش‌های تماس دهانی و تزریقی قابل مقایسه هستند. بر اساس داده‌های حاصل ازمطالعات مسمومیت مزمن و حاد، به نظر نمی‌رسد قدرت مسمومیت کلریدرین‌اتیلن با افزایش مدت زمان تماس خیلی بیشتر شود. زمانی که خاصیت مسمومیت کلریدرین‌اتیلن برای عضو خاصی چندان قابل توجه نباشد، این تأثیرات با نحوه و مدت زمان تماس تغییر می‌کند. حدود مجاز دُز روزانه در واکنش‌هایی که از بازتاب این مشاهدات کلی نتیجه می‌شوند قابل بحث می‌باشند. در موارد تماس طولانی و دائم، محدودیت‌های موجود در ویرایش ۱۹۹۵ این استاندارد آمده است، هر چند که مقادیر TI حاصل و محدودیت وسایل مربوط به ارزیابی در این باره، سطوح بالاتر را پیشنهاد داده‌اند. حفظ حدود موجود در تاریخچه بالینی از زمان کاربرد استاندارد سال ۱۹۹۵، به دلیل عملکرد موفق تولیدکنندگان در سازگاری با این حدود است. شایان ذکر است که در حال حاضر دلایل بالینی یا تولیدی محکمی برای افزایش حدود موجود برای تماس طولانی و دائمی به سطوحی که توسط ارزیابی شرح داده شده است، وجود ندارد.

ح –۲ مقدمه

حدود باقیمانده برای کلریدرین اتیلن در وسایل پزشکی موجود در این پیوست با استفاده از روشی که مطابق بند ۴ استاندارد ISO10993-17: 2002 طرح ریزی شده، برای برقراری یک پذیرش قابل تحمل (TI) برقرار شده اند. این محدودیت‌ها برای کلریدرین اتیلن در وسایل پزشکی، براساس ارزیابی بسیاری از گزارشات مکتوب ایجاد شده اند. مطابق بند ۴ پیوست ح، داده های مسمومیت حاد، داده های تاثیر بر اندام های هدف و داده های مسمومیت مزمن حیوانی، مناسب ترین داده ها برای تعیین حدود تلقی می‌شوند.

ح –۳ روش ها

ح –۳ -۱ بررسی کلی

رویکرد شرح داده شده در استاندارد ISO 10993-17 ، در تعیین مقادیر TI برای کلریدرین اتیلن، جهت تماس در مدت زمان مختلف، مورد استفاده قرار گرفته است.

امکان دارد بیماران با کلریدرین اتیلن آزاد شده از وسایل پزشکی به صورت محدود، طولانی یا دائمی تماس شوند. در نتیجه، لازم بود برای این ترکیب حدود جداگانه ای مربوط به مقادیر TI طولانی ودائمی، اعمال شود. اگرچه بیماران معمولا از طریق روش های تزریقی در اقدامات بالینی تماس کلریدرین اتیلن قرار دارند

اما اطلاعات سمیت بسیار کمی برای مقادیر TI در این روش وجود دارد. در مقابل، اطلاعات بسیاری درباره اثرات کلریدرین اتیلن در حیوانات آزمایشگاهی در دسترس است.

ح –۳ - ۲ برون یابی مسیر به مسیر دُز

داده‌های محدودی ازتماس بیماران با کلریدرین اتیلن از راه مجرای تنفسی وجود دارد. تماس کلریدرین اتیلن باعث حصول کلریدرین اتیلن از اکسیداتیلن با اضافه نمودن یک مولکول کلرمی‌شود و بنابراین به سبب عوامل زیست محیطی، احتمال این تماس وجود دارد. برون یابی مسیر به مسیر دز، بخشی از برآورد ریسک برای کلریدرین اتیلن نمی باشد.

ح –۳ - ۳ روش ارزیابی ریسک غیر سرطانی

مقادیر TI برای اثرات غیر سرطانی کلریدرین اتیلن با تقسیم و مقادیر وابسته NOAEL یا LOAEL بدست آمده از مطالعات بحرانی، از عوامل غیر قطعی برای محاسبه تفاوت در پاسخ به اکسیداتیلن در جمعیت انسانی، وگونه‌های بالقوه متفاوت در توان (UF2)، و کسری داده ها (UF3) بدست آمده اند.

استاندارد ISO 10993-17 به استفاده از داده های علمی در دسترس برای فاکتورهای نا معین مطالعات کلیدی مسمومیت تاکید دارد. تنوع پاسخ به کلریدرین اتیلن در جمعیت‌های انسانی و توان آن در تمامی گونه ها به ترتیب جهت تعیین مقادیر UF1 و UF2 به کار گرفته می‌شود.

ح –۳ - ۴ روش ارزیابی ریسک سرطانی

در آزمایش هایی که بر روی حیوانات انجام شده هیچ گونه پتانسیلی از کلریدرین اتیلن برای تولید سرطان bioassays نداشته است و به عنوان عوامل سرطان‌زای انسانی‌توسط نهادهای نظارتی یا سازمان‌های عمومی درنظر گرفته‌نشده است. میزان TI بر اساس سرطان‌زایی کلریدرین اتیلن به عنوان بخشی از این ارزیابی محاسبه نشده است.

ح –۳ - ۵ اثرات در نظر گرفته نشده در حصول مقادیر TI برای کلریدرین اتیلن

لازم به ذکر است که مقادیر TI برای کلریدرین اتیلن بر اساس اثرات غیر سرطانی، نه تنها لزوماً از اثرات ایمنی مانند واکنش‌های ازدیاد حساسیت و شوک آنافیلاکتیک[1]، محافظت نمی‌کند، بلکه آنها محافظی ضروری برای اثراتی همچون همولیز نیز نمی‌باشند. ممکن است روش‌های دیگری برای حفاظت از بیماران در برابر اثراتی که به تماس با کلریدرین اتیلن وابسته هستند لازم باشد.

1 - Anaphylaxis

ح –۴ مقادیر TI بر پایه غیر سرطان زایی کلریدرین اتیلن

ح –۴ - ۱ انتخاب مطالعات بحرانی

ح –۴ – ۱ - ۱ حد محدود شده تماس

حد مجاز(AL) برای حد محدود شده تماس کلریدرین اتیلن برای مدت زمان کمتر از ۲۴ ساعت، ۹ میلی‌گرم در روز است. این حد بر اساس داده‌های جمع آوری شده از یک بررسی تزریق داخل صفاقی حاد به موش‌های صحرایی به مدت ۳۰ روز به میزان ۶٫۴ میلی‌گرم در کیلوگرم کلریدرین اتیلن به عنوان اثر NOAEL (مرجع [۱۰۳] پیوست ر را ببینید) است. این دُز از یک دهم سطح دُز در بررسی قبلی همان گروه بدست آمد که مقدار LD۵۰ آن ۶۴ میلی‌گرم در کیلوگرم بود (مرجع [۱۰۲] پیوست ر را ببینید). نتایج مشابه سمیت حاد LD ۵۰ توسط چند نفر از محققین در چندین گونه با روش‌های تجویزگوناگون گزارش شده است (مراجع [۱۰۴]، [۱۱۶]، [۱۵۹]، [۱۶۲]، [۱۹۴]، [۲۰۳]، پیوست ر را ببینید)، اگر چه اطلاعات مسمومیت حاد که شامل میانگین دُزهای کشنده هستند، موجود بوده ولی برای این ارزیابی مناسب نبودند. اطلاعات LD ۵۰ در جدول ح – ۱ بطور خلاصه ذکر شده است.

بازبینی داده ها در جدول ح - ۱ نشان می دهد که سمیت کلریدرین اتیلن برای تماس محدود، یعنی کمتر از ۲۴ ساعت، صرف نظر از روش تماس، تقریباً یکسان و نسبتاً در همه گونه‌ها مشابه است.

از آن جا که در جدول ح - ۱ مقادیر LD ۵۰ منعکس شده، نه مقادیر NOAEL یا LOAEL ، بنابراین مقدار تعیین شده به عنوان اثر NOAEL، که در مرجع [۱۰۳] پیوست ر ارائه شده، مانند قبل تعیین شده است. در این بررسی، دُز ۶٫۴ mg/kg/d توسط محققین انتخاب شد تا یک دهم از مقدار LD ۵۰ در بررسی حاد اولیه بکار رود. بررسی موارد مزمن در ایجاد یک سطح بی اثر موفق بود و مقدار ۶٫۴ mg/kg/d در اینجا به همراه رهنمودهای استاندارد ISO10993-17 مورداستفاده قرار گرفت تا حد مجاز (AL) برای کلریدرین اتیلن با استفاده از فاکتورهای عدم قطعیت و تغییر مناسب، فرمول بندی شود.

NOAEL = ۶٫۴ mg/kg/d

جدول ح ۱ - میانگین دُزهای کشنده (LD ۵۰) برای حد محدود شده مجاز تماس کلریدرین اتیلن

سایر LD50 ها mg/kg	LD50 زیرپوستی mg/kg	داخل صفاقی LD50 mg/kg	LD50 موجود در سیاهرگ mg/kg	LD50 دهانی mg/kg
پوست خرگوش: ۶۷/۸ خوکچه هندی: ۸۴	موش صحرایی: ۶۰ موش صحرایی: ۷۲ خرگوش: ۱۰۰ موش: ۱۲۰ موش: ۱۵۰	موش صحرایی: ۴۴ موش صحرایی: ۵۸ موش صحرایی: ۶۰ موش صحرایی: ۶۳ موش صحرایی: ۶۴ موش صحرایی: ۷۰ خرگوش: ۸۰ خرگوش: ۸۴/۶ خوکچه هندی: ۸۵ خوکچه هندی: ۸۵/۵ خرگوش: ۹۰ موش: ۹۷ موش: ۹۸/۴ موش: ۱۲۰ موش: ۱۳۰	موش صحرایی: ۶۷ خرگوش: ۸۰ موش صحرایی: ۸۴ موش صحرایی: ۱۰۰ موش صحرایی: ۱۱۰ موش: ۱۲۰	موش صحرایی: ۵۰ موش صحرایی: ۶۰ خرگوش: ۶۰ موش صحرایی: ۷۰ موش صحرایی: ۷۱/۳ موش صحرایی: ۷۲ موش: ۸۰ موش: ۸۱/۴ موش: ۹۱ موش: ۹۵ خوکچه هندی: ۱۱۰ موش: ۱۵۰ موش: ۱۸۰

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) ها:

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰

--- UF2 تفاوت بین گونه‌ای ۱

--- UF3 کسری داده‌ها ۱

مقدار پیش فرض ۱۰ = UF1 برای تفاوت بین فردی در میان انسان‌هاست و از زمانی که این مقدار از میزان متوسط در حیوانات حاصل شد، با فرض این که تنوع مشابهی در میان انسان‌ها وجود دارد، مورد استفاده قرار گرفت.

1= UF2، برای تفاوت بین گونه‌ای بر اساس مراجع [۸۰] و [۸۱] پیوست ر مورد استفاده قرارگرفت که نشان می دهد غلظت‌های کم کلریدرین اتیلن در کبد توسط ترکیب گلوتاتیون با S – carboxymethlyglutathione، سم زدایی شده اند.

دفع مسمومیت تا زمانی‌که غلظت کافی گلوتاتیون وجود دارد مهار می‌شود. در تماس بیشتر کلریدرین اتیلن، غلظت‌های گلوتاتیون ممکن است به صفر برسد که منجر به یک سمیت عمومی خواهد شد.

از آنجا که حیوانات و انسان‌ها مکانیزم سم‌زدایی مشابهی دارند و غلظت mg/kg/d ۶٫۴ در یـک NOAEL در نظر گرفته شده، بنابراین مقدار UF2 به درستی بر روی ۱ تنظیم شد.
یک مقدار از ۱ = UF3 است که با توجه به رابطه و شدت داده مناسب است.

الف - ضریب تغییر (MF):

--- MF = UF1 × UF2 × UF3

--- MF = ۱۰ ×۱×۱ = ۱۰

--- TI = NOAEL / MF یا TI = ۶٫۴ mg/kg/d/ ۱۰ = ۰٫۶۴ mg/kg/d

ب - فاکتور بکارگیری (UTF):

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبی تماس)

--- CEF = ۰٫۲

--- PEF = ۱

--- UTF = ۰٫۲ ×۱

پ - تماس قابل تحمل (TE):

--- TE= TI × BW ×UTF

--- TE=۰٫۶۴ mg/kg/d × ۷۰ kg ×۰٫۲ = ۹ mg/d

ت - حد مجاز (AL):

--- این روش شامل استفاده از یک فاکتور منفعت است (BF)، که مطابق با اسـتاندارد ISO 10993-17 بـر اساس مورد به مورد انجام شده است. در این مورد دستیابی به TE برای کلریدرین اتـیلن میسـر اسـت و بـه همین دلیل برای BF مقدار ۱ فرض شده است. محاسبه حدمجاز به صورت زیر است :

--- حد مجاز = TE × BF

--- AL = ۹ ×۱ = ۹ mg با پرتودهی در زمانی کمتر از ۲۴

--- این حد با توجه به NOAEL های حاصل از اطلاعات مسمومیت حاد بر اساس NOAEL کم mg/kg/d ۶٫۴، برای یک فرد بزرگسال به وزن ۷۰ کیلوگرم در تجویزهای مکرر پذیرفته شده است.

ح –۴ – ۱ - ۲ حد تماس طولانی

حد تماس برای ۲۴ ساعت تا ۳۰ روز، ۳٫۸ میلی‌گرم در روز است و از مقدار ۹ میلی‌گرم در روز در یک روز یا۱۱۴میلی‌گرم در یک دوره ۳۰ روزه بیشتر نمی‌شود (۳۰روز × ۳٫۸ میلی‌گرم)، این حد بر اساس داده‌های مسمومیت حاد و تراتوژنسیتی حاصل در چندین گونه است. این اطلاعات توسط بسیاری از محققین گزارش

شده‌اند (مراجع [۸]، [۱۰]، [۱۸]، [۳۸]، [۸۳]، [۸۵]، [۱۰۳]، [۱۰۳]، [۱۴۵]و[۲۰۳] پیوست ر را ببینید). در دُز مکرر به روش دهانی و تزریقی که به مدت ۴۰۳ روز بطول انجامیده است، کلریدرین اتیلن انواع اثرات ناسازگار را تولید کرد که شامل مرگ نیز بود (همراه با افزایش نسبی توده بافتی، کبد کبود لکه لکه شده، خونریزی در غده آدرنال، خونریزی غده هیپوفیز، خونریزی مجاری لوله گوارشی، التهاب عضله قلب، پرکاری تیروئید و تغییرات پرخونی ریوی در یک بررسی بوده است). علاوه بر این، کلریدرین اتیلن، باعث کاهش وزن وکندی رشد، افزایش توده در مغز، آدرنال، کلیه، ریه و توده تیروئید، بیضه‌های کوچک و زخم‌های بیضوی، استفراغ و کاهش هموگلوبین، تجمع سلولی و هماتوکریت، جراحت کبدی، خونریزی‌های نقطه‌ای و افزایش سلول مغز استخوان شده و باعث تغییر در گلبول‌های سفید خون و افزایش لنفوسیت‌ها می‌شود. دامنه تغییرات مقادیر دُز تقریبا از ۲٫۷ mg/kg/d تا ۹۳ mg/kg/dیا بیشتر بوده است. مطالعات باروری تنها مطالعات در خصوص شناسایی جنین ناقص‌الخلقه را شامل بودند که در آن‌ها کلریدرین اتیلن در زمان‌های مختلف در طول دوره حاملگی تجویز می‌شد. در این مطالعات، کلریدرین اتیلن سبب مسمومیت مادر، جنین و در یک مطالعه، افزایش ناهنجاری جنینی شد. این اثر اخیر، تنها در فرزندان موشی مشاهده شد که دُز کلریدرین اتیلن داده شده به سیاهرگ آن برابر ۱۲۰ mg/kg/d یعنی دُز مربوط به حدود دُزهای بسیارکشنده (مرجع [۸۰] پیوست ر را ببینید) بوده است. اطلاعاتی که مبنای محاسبه حد تماس طولانی است درجدول ح ۲ - به صورت خلاصه ذکرشده اند.

جدول ح ۲ - اطلاعات بکاررفته در برقراری حد تماس طولانی برای کلریدرین اتیلن

نوع بررسی	NOAEL دهانی Mg/kg/d (مرجع)	NOAEL تزریقی Mg/kg/d (مرجع)
حاد	۱۳ (مرجع [۱۴۵] پیوست ر را ببینید)	۲٫۷که به نسبت از ۶٫۴ سه بار در هفته تقسیم شده (مرجع [۱۰۳]، پیوست ر را ببینید)
باروری	۵۰ (مرجع [۳۸] پیوست ر را ببینید)	۹ (مرجع [۳۸] پیوست ر را ببینید)

بازبینی این اطلاعات نشان می‌دهد که NOAEL های کلریدرین اتیلن برای زمان‌های تماس طولانی، یعنی ۱ تا ۳۰ روز، صرف نظر از روش تماس، اندام‌های هدف و اثرات ناباروری، قابل مقایسه هستند. ممکن است حیوانات به مسمومیت عمومی با کلریدرین اتیلن نسبت به توانایی آن‌ها در ایجاد تغییرات ناسازگار تولید مثلی حساس‌تر باشند. یک مطالعه حاد صورت گرفته توسط لورانس (مرجع [۱۰۳]، پیوست ر را ببینید) نشان داده شده است که دُز مصرفی ۶٫۴ میلی‌گرم در کیلوگرم که یک دهم دُز LD ۵۰ در بررسی اصلی آنها (۶۴ میلی‌گرم در کیلوگرم) بوده، محاسبه شده است. این بررسی آشکار می‌کند که ۶٫۴ میلی‌گرم در کیلوگرم از کلریدرین اتیلن برای ۳ روز در هفته به مدت ۳۰ روز از محاسبه یک NOAEL در تجویز تزریقی ۲٫۷ mg/kg/dبه دست آمده است. این دُز در موش‌های صحرایی به عنوان اساس محاسبه حد مجاز برای تماس طولانی به شرح زیر مورد استفاده قرار گرفت :

NOAEL = ۶٫۴ mg/kg/d ×۳ d /d ۷ = ۲٫۷ mg/kg/d

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) ها:

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰

--- UF2 تفاوت بین گونه‌ای ۱

--- UF3 کسری داده ها ۱

فاکتورهای عدم قطعیت استفاده شده در این بند همان عواملی هستند که قبلادر قسمت تماس محدود بکـار گرفته شده بودند چراکه اطلاعات و مبنای کار یکی است .

الف - ضریب تغییر (MF):

--- MF = UF1 × UF2 × UF3

--- MF = ۱۰ ×۱ ×۱ = ۱۰

- TI = TI یا MF یا NOAEL مقدار = ۲٫۷ mg/kg/d/۱۰ = ۰٫۲۷ mg/kg/d

ب- فاکتور بکارگیری(UTF):

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبی تماس)

--- EF = ۰٫۲

--- EF = ۱

--- UTF = ۰٫۲ ×۱

پ- تماس قابل تحمل (TE):

--- TE= TI × BW ×UTF

--- TE = ۰٫۲۷ mg/kg/d × ۷۰ kg ×۰٫۲ =۳٫۸ mg/d

ت- حد مجاز (AL):

--- این روش شامل استفاده از یک فاکتور منفعت (BF)، مطابق با اسـتاندارد ISO 10993-17، مـی باشـد که بر اساس مورد به مورد انجام شده است. در این مورد دستیابی به TE برای کلریدرین اتیلن میسر اسـت و به همین دلیل برای BF مقدار ۱ فرض شده است. محاسبه حدمجاز به صورت زیر است :

--- حد مجاز = TE × BF

--- AL = ۳٫۸ × ۱ = ۳٫۸ mg با یک دوره۳۰ روزه

--- فرض می شود این حد برای یک فرد ۷۰ کیلوگرمی تحت بررسی بقدر کافی محافظت کننده باشد که کلریدرین اتیلن مسمومیت حاصل از تماس طولانی مزمن را افزایش ندهد. این حد براساس داده های حیوانی است.

ح –۴ – ۱ - ۳ حد تماس دائمی

حد مجاز تماس دائمی حداقل۳۰ روزه ۱۰ گرم است و از مقدار ۹ میلی‌گرم در روز در هر روز یا ۱۱۴ میلی‌گرم درماه بیشتر نمی‌شود. این محدودیت بر اساس مسمومیت مزمن و اطلاعات مربوط به ژنوتوکسیتی وسرطان‌زایی است که گزارش آن‌ها در مراجع [۸۱] ، [۱۱۶] و [۱۳۳] پیوست ر آمده است. دراین مطالعات موش‌های صحرایی با نوشیدن آب تا سن ۲۴ ماهگی در تماس کلریدرین قرار گرفتند. آن‌ها کلریدرین اتیلن را با تزریق زیر پوستی دوباردر هفته، حداقل به مدت یک سال و موش های صحرایی کلریدرین را از طریق پوست برای ۱۰۳ تا ۱۰۴ هفته دریافت کردند. این دُزها از ۰٫۰۸۶ mg/kg/d تا حداقل۷۱ mg/kg/d متغیر بودند. در این مطالعات، هیچ افزایشی در بروز تومور مربوط به حضور کلریدرین و عوارض مسمومیت مزمن به استثنا کاهش احتمالی عمر موش‌های صحرایی صورت نگرفت (مرجع [۸۱] پیوست ر را ببینید). اطلاعات کلیدی که اساس محاسبه محدودیت‌های تماس دائمی به شمار می آید در جدول ح -۳، خلاصه شده است. بازبینی این داده ها نشان می‌دهد که NOAEL در تماس دائمی برای مثال در مدت ۳۰ روز، با روش دهانی و تزریقی قابل مقایسه هستند. این داده‌ها همچنین با مطالعات مسمومیت حاد و تولید مثلی قابل مقایسه هستند. حیوانات نسبت به مسمومیت سیستمی عمومی کلریدرین اتیلن در مقایسه با ایجاد سرطان، دارای پتانسیل بیشتری هستند.

جدول ح ۳ – داده های استفاده شده در برقراری حد تماس دائمی برای کلریدرین اتیلن

نوع بررسی	NOAEL دهانی	NOAEL تزریقی	NOAEL پوستی
مزمن	۴ × LOAEL (مرجع [۸۱] پیوست ر را ببینید)	مقدار ۲٫۹ از ۱۰ تقسیم شده به ۲ بار درهفته	اطلاعاتی موجود نیست
سرطان زا	۱۶ (مرجع [۸۱] پیوست ر را ببینید)	اطلاعاتی موجود نیست	مقدار ۷۱ از ۱۰۰ تقسیم شده به ۵ بار در هفته [a] (مرجع [۱۳۳]پیوست ر را ببینید)

[a] کلریدرین اتیلن در بالاترین دُز آزمون شده هیچ افزایشی در بروز تومور دیده نشده است.

پایین ترین سطح LOAEL برای مسمومیت مزمن، مقدار ۲٫۹ mg/kg/d بود که به مدت حداقل یک سال به صورت زیر پوستی به موش تزریق شد و برای تولید تومور، مقدار ۱۶ mg/kg/d از طریق دهان تا سن ۲۴ ماهگی به آن‌ها داده شد. محاسبه حد مجاز تماس دائمی به صورت زیر است :

LOAEL = ۲٫۹ mg/kg/d

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) :

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰

--- UF2 تفاوت بین گونه‌ای ۱

--- UF3 کسری داده ها ۱

مقدار پیش فرض ۱۰ = UF1 برای تفاوت بین فردی در میان انسان‌هاست و از زمانی که این مقدار از میزان متوسط در حیوانات حاصل شد، با فرض این که تنوع مشابهی در میان انسان‌ها وجود دارد، مورد استفاده قرار گرفت.

۱۰= UF2 ، برای تفاوت بین گونه‌ای بر اساس مراجع [۸۰] و [۸۱] پیوست ر مورد استفاده قرارگرفت که نشان می دهد غلظت‌های کم کلریدرین اتیلن در کبد توسط ترکیب گلوتاتیون با S – carboxymethlyglutathione، سم زدایی شده اند.اما این فرض برای پیش بینی مدت زمان تماس کافی نیست.

مقدار ۱ = UF3 با توجه به تناسب و قدرت داده ها مناسب می‌باشد.

الف - ضریب تغییر (MF):

--- MF = UF1 × UF2 × UF3

--- MF =۱۰ ×۱۰ ×۱ =۱۰۰

--- TI = MF یا LOAEL مقدار = ۲٫۹ mg/kg/d/ ۱۰۰ = ۰٫۰۲۹ mg/kg/d

ب - فاکتور بکارگیری (UTF):

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبی تماس)

--- CEF = ۰٫۲

--- PEF = ۱

--- UTF = ۰٫۲

پ - تماس قابل تحمل (TE):

--- TE= TI / MF × BW ×UTF

--- TE =۰٫۲۹ mg/kg/d/۱۰۰ × ۷۰ kg × ۰٫۲ = ۰٫۴ mg/d

ت - حد مجاز (AL):

- این روش شامل استفاده از یک فاکتور منفعت (BF)، مطابق استاندارد ISO 10993-17 است که بر اساس مورد به مورد انجام شده است. در این مورد دستیابی به TE برای کلریدرین اتیلن میسر است و به همین دلیل برای BF مقدار ۱ فرض شده است. محاسبه حدمجاز به صورت زیر است :

- حد مجاز = TE × BF

- AL = ۹ ×۱ = ۹ mg در یک روز

- AL = ۲٫۹ mg/kg/d/ ۱۰۰ × ۷۰ kg × ۰٫۲ × ۲۵۰۰ d = ۱۰g در طول یک روز

طبق آزمون این حدود پیش بینی شده برابر ۹ میلی‌گرم در روز و در طول زندگی ۱۰ میلی‌گرم در طول زندگی، تعیین شده که ممکن است به اندازه کافی در برابر اثرات ناسازگار کلریدرین اتیلن که از تماس دائم حاصل می‌شوند محافظت کننده نباشد. به این ترتیب صدها حد ایمنی برای یک بزرگسال ۷۰ کیلوگرم فراهم می‌آید که از پتانسیل اثرات ناسازگار کلریدرین اتیلن ناشی از تماس بر اساس اطلاعات حیوانی، حاصل شده است.

ح –۴ – ۲ انتخاب فاکتورهای عدم قطعیت برای اثرات غیرسرطانی

جدول ح ۴ - عوامل عدم قطعیت برای حصول

نقش عامل غیرقطعی	دامنه تغییرات	مقدار کمبود UF	شرح
UF1 ، تفاوت بین فردی	۱ تا ۱۰	۱۰	محاسبه اختلاف در پاسخ بین میانگین جامعه سالم و پاسخ در چند قسمت از جمعیت حساس.
UF2 ، تفاوت بین گونه ای	۱ تا ۱۰	۱	محاسبه امکان حساسیت بیشتر انسان‌ها نسبت به حیوانات آزمایشگاهی در برابراثرات ناسازگار یک ترکیب.
UF3، کسری داده ها	۱ تا ۱۰۰	۱	محاسبه محدودیت های اطلاعات سم شناسی موجود برای حصول TI که شامل فقدان مقدار NOAEL در یک مطالعه طولانی و فقدان اطلاعات مربوط به روش تماس مناسب بالینی می شود .

ح –۵ محاسبه حد تماس قابل تحمل

داده‌های منتشر شده محدودی، برای اثرات تحریکی کلریدرین اتیلن در دست است. محاسبه حدود تماس قابل تحمل در این جا مناسب است. فرض می‌شود که یک حدود تماس قابل تحمل حاصل از حد برای دستگاه‌های تماس سطحی و شاید دستگاه های کاشت مناسب باشد.

Guess، مطالعه‌ای انجام داد که در آن تجویز پوستی کلریدرین اتیلن رقیق شده منجر به سوزش ناچیزی در خرگوش شد(مرجع [۶۱] پیوست ر را ببینید) .

با این حال، تزریق عضلانی و زیرپوستی کلریدرین اتیلن منجر به واکنش و سوزش شدید در محل تزریق شد. رقیق کردن محلول‌های اتیلن کلریدرین، در بافت زیرپوستی و بافت موکوس آلت تناسلی، باعث واکنشی معتدل شد. محققان هیچ واکنش سوزشی در مورد هیدرین و تزریق آن تا رقت ٪۸۰ مشاهده نکردند (مراجع [۵۹]، [۶۱]، [۱۰۲] و [۱۰۳] پیوست ر را ببینید)، و این تجربه نشان داد هنگامی که کلریدرین اتیلن در غلظت متوسط ۶۸ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت زیرپوستی به خرگوش مدل داده می‌شود، تأثیر کمی روی LD ۵۰ دارد و اثر سوزشی در محل مشاهده نمی‌شود. گفته می‌شود که این مسئله به علت میزان جذب سریع ماده شیمیایی است که به سرعت در کبد به یک ماده متابولیک سمی تبدیل می‌شود. تزریق زیرپوستی

و آزمون‌های سوزش چشم، Draze ، که توسط این محققان انجام شد، منجر به ثبت سوزش بالا برای کلریدرین اتیلن رقیق شده گردید. با این حال محلول‌های ٪ ۵ و ٪ ۱ حجمی کلریدرین اکسیداتیلن، اثرات ناچیز سوزش یا عدم سوزش را نشان دادند. این داده ها نشان می‌دهد که کلریدرین اتیلن باعث سوزش بافت‌های زیرپوستی و چشمی می‌شود. در نتیجه یک حدود تماس قابل تحمل و یک حدود تماس قابل تحمل زیرپوستی به ترتیب برای غلظت‌های کلریدرین اتیلن در هر دو سطح بدون تحریک پذیری(NIL) [۱] و کم‌ترین سطح تحریک پذیری(MIL) [۲] حاصل خواهد شد.

حدود تماس قابل تحمل به روش زیر برای کلریدرین اتیلن حاصل می‌شود. از رویکرد ضریب تغییر جهت محاسبه حدود تماس قابل تحمل استفاده می شود. این روش شامل استفاده از عامل عدم قطعیت است تا منفعت قابل قبول ایمنی در برابر سوزش را فراهم آورد. فرمول محاسبه حدود تماس قابل تحمل، بر حسب میلی‌گرم در هر سانتی‌متر مربع، با استفاده از روش ضریب تغییر به صورت زیر است :

$$TCL = \frac{(NIL \text{ or } MIL)}{(MFTCL \times A)}$$

که در آن :

MFTCL ضریب تغییر (UF4 × UF5 × UF6)

NIL مقداربدون سوزش در میلی‌گرم،

MIL مقدار با حداقل سوزش در میلی‌گرم،

A مساحت سطح تماس بدن در سانتی متر مربع،

توجیه فوق برای تأیید انتخاب مجموعه ای از مقادیر زیر برای هر کدام از ضریب های تغییر و عدم قطعیت لازم برای تولید حد تماس قابل تحمل است:

- UF4 تفاوت بین فردی ۱۰
- UF5 تفاوت بین گونه ای ۱
- UF6 کسری داده ها ۱

MFTCL = ۱۰ × ۱ ×۱ = ۱۰

Lawrence و همکارانش، حداکثر ٪۸۰ از محلول کلریدرین اتیلن را در حجم ۰٫۲ میلی‌لیتر در سطحی به مساحت ۳/۲۷ cm² (۰٫۵ in²) به روش زیرپوستی به خرگوش‌ها تزریق کردند. این مقدار برابر با ۱۶۰ میلی‌گرم از کلریدرین اتیلن در ۳٫۲۷ cm² محاسبه می‌شود و در پوست هیچ گونه سوزشی بوجود نمی آورد و بنابراین مقدار NIL برابر است با :

NIL = ٪۸۰ از محلول = ۰٫۲ ml × ۸۰ g/۱۰۰ ml = ۱۶۰ mg مقدار معین

1- Non-irritating level
2- Minimally irritating level

بنابراین حد تماس قابل تحمل بستگی دارد به :

TCL =۱۶۰ mg/(۱۰ × ۳٫۲۷ cm²) = ۴٫۸۹ mg/cm²

به این ترتیب مقدار حد تماس قابل تحمل برابر ۵ mg/cm² در نظر گرفته می‌شود.

بررسی دوم سوزش زیرپوستی در خرگوش توسط لورانس و همکارانش با استفاده از چندین بار رقیق نمودن کلریدرین اتیلن انجام شد. دراین بررسی، تمام رقت ها باعث سوزش بارز پوستی در محل شد که منجر به از بین رفتن بافت زنده به استثناء بخش ناچیزی گردید. با توجه به روش نمره گذاری استاندارد استفاده شده، رقت ۱٪ و ۰٫۵٪ کلریدرین اتیلن، هردو به ترتیب دارای اثر بدون سوزش و حداقل سوزش بوده اند. چنین اظهار شده است که این امر به علت باقی ماندن کلریدرین اتیلن در منطقه ای محدود می باشد که با ساز و کار بیولوژی به آن جا منتقل شده است و بنابراین منجر به واکنش سمی بافت در محل می شود. از این گذشته، دومین سطح تحریک متوسط (MIL) با استفاده از این دزهای زیرپوستی محاسبه شد :

MIL = ٪ ۰٫۵از محلول = ۵ g/۱۰۰ ml × ۰٫۲ ml = ۱۰ mg از کلریدرین اتیلن زیرپوستی

این بدان معناست که تماس زیرپوستی با دُز ۱۰ میلی‌گرم در هر حیوانی تحریک کننده نیست. به این منظور مقدار تقریبی ۲٫۵ کیلوگرم را به ازای هر خرگوش استفاده می‌کنیم. اگر همان فاکتور عدم قطعیت را به عنوان حد تماس قابل تحمل اصلی به کار ببریم محاسبه زیر برای انسان بدست می‌آید:

زیرپوستی = دُز خرگوش (mg/kg)/ MFTCL × انسان ۷۰ کیلوگرمی

TCL زیرپوستی = [(۱۰ mg / ۲٫۵ kg) / ۱۰۰] × انسان ۷۰ کیلوگرمی

TCL زیرپوستی = ۱۷٫۵ mg/kg

این بدان معناست که MIL زیرپوستی برای یک انسان، برابر ۱۷٫۵ میلی‌گرم در کیلوگرم خواهد بود.

پیوست خ
(اطلاعاتی)
استقرار حدود مجاز برای اتیلن گلیکول

خ – ۱ پیش زمینه

حدود باقیمانده اتیلن گلیکول در وسایل پزشکی با استفاده ازهمان روشی که قبلا برای اتیلن وکلریدرین اتیلن استفاده شده، انجام می‌شود. اتیلن گلیکول تولید سم نمی‌کند (به مراجع [۱۷]، [۱۳۵] و [۱۳۶] ، پیوست ر را ببینید) و هیچ پتانسیلی برای تولید سرطان در ساختار زیستی حیوانات نشان نمی‌دهد (به مراجع [۴۱]، پیوست ر را ببینید) و به همین دلیل سرطان زا در نظر گرفته نشده است (به مراجع [۱۳۵]و [۱۳۶]، پیوست ر را ببینید). به این دلایل و به علت خواص بیشترموادی که در ساخت وسایل پزشکی که با اکسیداتیلن سترون می‌شوند، تبدیل اکسیداتیلن به اتیلن گلیکول مورد توجه نمی باشد. بنابر این به نظر نمی‌رسد که تعیین حدود مجاز برای اتیلن گلیکول لازم باشد. این پیوست همان روش‌های مورد استفاده برای تعیین حدود مجاز کلریدرین اتیلن و اکسیداتیلن را به کار می برد تا نشان دهد که حدود مجاز اتیلن گلیکول به طرز قابل توجهی بالاتر از حدود مجاز اکسیداتیلن وکلریدرین اتیلن است وبرای اکثر مواد دراینگونه وسایل، رسیدن به این حدود بسیار غیر محتمل است.

اگر برخی از مواد طبیعی(مانند کلاژن، کتان و غیره) در وسایل پزشکی که با اکسیداتیلن سترون می شوند، بکار رفته باشد، این امکان وجود دارد که غلظت‌های بسیار بالایی از اتیلن گلیکول دیده شود. به تولید کننده هشدارداده شده و باید قید شود که مشاهده چنین مقادیری از اتیلن گلیکول، خطری برای بیمار و یا عملکرد دستگاه‌های پزشکی نخواهد داشت.

خ – ۲ ملاحظات کلی

خ – ۲ – ۱ مرور کلی

داده های مسمومیت حاد و دُز مکرر نشان می دهند که با توجه به این که اتیلن گلیکول بسیار قوی است، اما به دنبال تماس دهانی و تزریق وارد سیستم گردش خون می شود. بررسیLD50 وNOAEL نشان داد که توان اتیلن گلیکول در فواصل زمانی، تماس محدود و غیره از طریق تماس دهانی و تزریق قابل مقایسه است. بر اساس مطالعات تحت مزمن و مزمن مسمومیت، به نظر نمی رسد که توان اتیلن گلیکول همزمان با طول مدت تماس افزایش یابد. کلیه‌ها اولین اندام هدف برای اتیلن گلیکول می‌باشند.

خ – ۲ – ۲ تماس محدود

اکسیداتیلن به طور عملی خطری برای سلامتی، به علت تماس با وسایل پزشکی در تماس‌های کمتر از ۲۴ ساعت ایجاد نمی‌کند. این نتیجه براساس داده های مسمومیت در چند گونه حیوانی و گزارشات مسمومیتی است که به دنبال خوردن اتیلن گلیکول یا مصرف فراورده های حاوی اتیلن گلیکول در انسان ایجاد می شود (مراجع [۸۵]، [۱۰۱]، [۱۱۶]، [۱۶۰]، [۱۶۲]، [۲۰۳] و [۲۰۴] پیوست ر را ببینید). همچنین گزارشات متعددی در خصوص مرگ انسان ناشی از خوردن اتیلن گلیکول وجود دارد. براساس این داده ها، برآورد دُز کشنده اتیلن گلیکول در انسان ها برابر۱٫۴ میلی‌لیتر در کیلوگرم(مرجع [۱۶۰] پیوست ر را ببینید) یا برابر حدود ۱۱۱ گرم در یک فردبالغ است. به هر حال همان طور که مشخص شده، اشباع سوخت و ساز اتیلن گلیکول در انسان در ۱۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم رخ می‌دهد (مراجع [۱۲۰] و [۱۴۸] پیوست ر را ببینید)، و این داده‌های انسانی همیشه در تعیین سطوح ایمنی متقاعد کننده تر هستند، این دُز به عنوان پایه ای برای محاسبات حد مجاز تماس، به صورت زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد :

NOAEL =۱۲۵ mg/kg/d

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) :

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰ (مقدار پیش فرض)

--- UF2 تفاوت بین گونه ای ۱ (داده های انسانی موجود)

--- UF3 کسری داده ها ۱ (داده مناسب)

الف – ضریب تغییر (MF) :

MF = UF۱ × UF۲ × UF۳ (MF) = ۱۰ × ۱ × ۱ (MF) =۱۰

TI = NOAEL / MF (TI) =۱۲٫۵ mg/kg/d/۱۰ (TI) =۱۲٫۵ mg/kg/d

ب - فاکتور بکارگیری (UTF) :

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبی تماس)

--- CEF = ۰٫۲ (مقدار پیش فرض)

--- PEF = ۱ (پرتودهی یک روزه)

--- UTF = ۰٫۲

پ - تماس قابل تحمل (TE):

--- TE =۱۷۵ mg/d یا TE = ۱۲٫۵ mg/kg/d × ۷۰ kg ×۰٫۲ یا TE= TI × BW ×UTF

ت - حد مجاز (AL):

--- فاکتور منفعت (BF) = ۱ (مقدار پیش فرض)

--- ۱۷۵ mg/ device یا ۱۷۵ mg/d =AL یا AL = TE × BF OR AL = ۱۷۵ mg/d × ۱

پس از بررسی این حد مجاز، مشخص شد که بسیار بعید است که انسان ها بتوانند در تماس این مقدار از اتیلن گلیکول با وسایل پزشکی قرار بگیرند.

خ – ۲ - ۳ تماس طولانی

حد تماس طولانی برای EG براساس بررسی مسمومیت حاد و داده‌های تراتوژنیسیتی که در حیوانات تولید شده است (مراجع [۴۲]، [۵۵]، [۶۷]، [۱۱۵]، [۱۲۲]، [۱۳۷] ، [۱۴۹]، [۱۵۰]، [۱۵۲]، [۱۵۳]، [۱۶۴]، [۱۸۵]، [۲۰۳]و [۲۰۴] پیوست ر را ببینید)، تعیین شده است.

در مطالعات مربوط به دُز دهانی و تزریقی مکرر که مدت زمان بسیاری به طول انجامید (بیشتر از ۱۵۷ روز)، اکسیداتیلن انواع مختلف عوارض ناسازگار را ایجاد کرد که در درجه اول ناشی از واکنش آن با اگزالات بود که شامل موارد زیر می‌شود: دفع اگزالات در ادرار، آسیب‌های کلیوی (مانند نفروز، گشادی و التهاب لوله ها)، افزایش ازت و کراتینین ادرار، سنگ کلیه، کریستال‌های مغزی، کاهش رشد، نارسائی لوب مرکزی[1] کبد، تغییر در گلبول‌های سفید خون (نوتروفیل‌ها)، افزایش سلول های مغز استخوان و خونریزی نقطه‌ای. محدوده دُز از ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تا حداقل ۲۲۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم را در بر می‌گرفت. مطالعات باروری در زمینه شناسایی جنین ناقص الخلقه بود که در آن‌ها اتیلن گلیکول در طول دوره های زمانی مختلف بارداری تجویز می‌شد و بررسی های کلی که در آن ها اثرات اتیلن گلیکول در باروری، عملکرد تولید مثل، تراتوژنیسیتی، تکامل جنین و توان اتیلن گلیکول در ایجاد اثرات مرگ بار ارزیابی می شدند. مطالعات اخیردر طول چند نسل بودند.

دُز از ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تا حداقل ۵۰۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در مطالعات شناسایی جنین ناقص الخلقه (با تجویز دهانی) استفاده شد، اکسیداتیلن باعث مسمومیت مادر و جنین و اختلالات اسکلتی و بافت احشایی در دُزهای بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم شد. در مطالعات چند نسلی (که فقط از طریق تجویز دهانی انجام شد)، یک دُز ۱۸۴۰میلی‌گرم در کیلوگرم [(که از آزمایشی با اتیلن گلیکول در غلظت ٪ ۰٫۵ در آب آشامیدنی به دست آمد) (به مرجع [۹۷] پیوست ر را ببینید)] عوارض محسوسی ایجاد نکرد در حالیکه دُز بالای ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر کیلو گرم وزن برای مسمومیت جنین (کاهش وزن توله سگ) یا کاهش اندازه و ایجاد تراتوژنیسیتی، نیاز بود.

1- Centrilobular

بازبینی اطلاعات نشان می‌دهد که NOEL تاثیرات مربوط به اتیلن گلیکول در تماس طولانی، یعنی ۱ تا ۳۰ روز، صرف نظر از روش تماس بر اندام‌های هدف خاص یا بر باروری، قابل مقایسه هستند. به نظر می‌رسد حیوانات به سمیت سیستمیک کلی اتیلن گلیکول حساس‌ترند تا توانایی شان در تولید تغییرات ناسازگار با تولیدمثل برای ارائه بیشترین حفاظت از بیمار، کمترین NOEL ، ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم از بررسی سمیت زیرپوستی در سگ‌ها(به مرجع [۲۰۳] پیوست ر را ببینید) به عنوان مبنایی برای انجام محاسبات حد مجاز برای تماس طولانی به شرح زیر مورد استفاده قرار می گیرد :

NOAEL = ۵۰ mg/kg/d

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) :

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰ (مقدار پیش فرض)

--- UF2 تفاوت بین گونه ای ۵ (شباهت در پاسخ)

--- UF3 کسری داده ها ۱ (داده مناسب)

الف - ضریب تغییر(MF) :

--- MF = ۵۰ یا ۱× ۵ × ۱۰ = MF یا MF = UF1 × UF2 × UF3

--- TI = ۱/۰ mg/kg/d یا TI = ۵۰ mg/kg/d/ ۵۰ یا TI = NOAEL / MF

ب - فاکتور بکارگیری (UTF):

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبی تماس)

--- CEF = ۰/۲ (مقدار پیش فرض)

--- PEF = ۱ (مقدار پیش فرض)

--- UTF = ۰/۲

پ - تماس قابل تحمل (TE):

--- TE = ۱۴ mg/d یا TE = ۱/۰ mg/kg/d × ۷۰ kg × ۰/۲ یا TE= TI × BW ×UTF

ت - حد مجاز (AL):

--- عامل منفعت (BF) = ۱ (مقدار پیش فرض)

--- ۴۲۰ mg/ device یا AL= ۱۴ mg/d یا AL =۱۴ mg/d ×۱ یا AL = TE × BF

خ – ۲ – ۴ تماس دائمی

حد تماس دائمی براساس بازبینی داده‌های مربوط به مسمومیت مزمن و سرطان زایی بوده است (مراجع [۲۴]، [۲۵]، [۴۱] و [۱۲۹] پیوست ر را ببینید). در این مطالعات موش‌ها، موش‌های صحرایی و میمون‌ها در رژیم غذایی‌شان اکسیداتیلن را به مدت ۲ تا ۳ سال و موش‌های صحرایی از طریق تزریق زیرپوستی دوبار درهفته به مدت حداقل یک سال دریافت کردند. در معاینات بالینی حیوانات، تغییرات کلیوی را بصورت (اسکلروز، آهکی شدن، نفروز، هیپرپلازی سلول لوله ای شکل) باقی‌مانده اگزالات، افزایش نیتروژن و کراتینین ادرار مشاهده شد. کاهش داده‌های هماتولوژی، مانند هماتوکریت، هموگلوبین، و تعداد گلبول‌های قرمز خون، آهکی شدن بافت‌های نرم، هیپرپلازی پاراتیروئید وکبد آسیب دیده (تغییرات چربی) نیز گزارش شد. گزارشی مبنی بر مشاهده این تغییرات در تجویز زیرپوستی یا هر گونه شواهدی حاکی از تشکیل غده سرطانی در این مطالعات دیده نشده است . دُزها درحدود ۸٫۶ میلی‌گرم در کیلوگرم تا ۸۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم یا بیشتر قرار داشتند.

بازبینی این داده‌ها بعضی از حساسیت‌های مشابه با روش NOEL مربوط به اکسیداتیلن دوره تماس دائمی، یعنی، ۳۰ روز در طول عمر را، نشان داده است. با این حال، این داده ها با داده های حاصل از مطالعات مسمومیت باروری حاد قابل مقایسه هستند. برای فراهم کردن بیشترین حفاظت از بیمار، پایین ترین NOEL برای مسمومیت مزمن، برابر ۴۰ mg / kg /d که در رژیم غذایی موش‌های صحرایی به مدت ۲ سال اعمال شده است، به عنوان مبنایی برای محاسبه حد مجاز تماس به صورت زیر مورد استفاده قرار گرفته است:

NOAEL = ۴۰ mg/kg/d

فاکتورهای عدم قطعیت (UF) :

--- UF1 تفاوت بین فردی ۱۰ (مقدار پیش فرض)

--- UF2 تفاوت بین گونه ای ۵ (شباهت در پاسخ)

--- UF3 کسری داده ها ۱ (داده مناسب)

الف – ضریب تغییر (MF) :

--- MF =۵۰ یا MF = ۱۰ × ۵ ×۱ یا MF = UF1 × UF2 × UF3

--- TI = ۰٫۸ mg/kg/d یا TI = ۴۰ mg/kg/d/ ۵۰ یا TI = NOAEL / MF

ب - فاکتور بکارگیری (UTF):

--- CEF = UTF (فاکتور پیوستگی تماس) × PEF (فاکتور نسبت تماس)

--- CEF = ۰٫۲ (مقدار پیش فرض)

--- PEF = ۱ (مقدار پیش فرض)

--- UTF = ۰٫۲

پ - تماس قابل تحمل (TE):

--- TE = ۱۱٫۲ mg/d یا TE = ۰٫۸ mg/kg/d × ۷۰ kg × ۰٫۲ یا TE= TI × BW ×UTF

ت - حد مجاز (AL):

--- عامل مفید (BF) = ۱

--- ۲۸۰mg/ device یا AL= ۱۱٫۲ mg/d یا AL = ۵٫۶ mg/d × ۱ یا AL = TE × BF

خ – ۲ – ۵ حد تماس قابل تحمل

حدود جهانی تماس قابل تحمل برای اکسیداتیلن به عنوان غلظت‌های موضعی و روش تماس خاص که نقش کلیدی را در تعیین شدت سوزش در ناحیه بازی می‌کنند، رشد نیافته اند. توصیه شده است که سوزش ناحیه ای اکسیداتیلن مطابق استانداردهای ISO10993-10 و ISO10993-4 ، مورد توجه قرار گیرد. بازبینی مستندات نشان داده است که اکسیداتیلن روی هم رفته پتانسیل ناچیزی برای سوزش پوست دارد. در یک بار تماس زخم یک انسان با ٪۱۰ از اکسیداتیلن، نتیجه آزمون منفی بود (مرجع [۹۶] پیوست ر را ببینید)، در حالی که در بررسی یک انسان دیگر با تماس مکرر نشان داده شد که اکسیداتیلن محرک جزئی پوست بوده است (مرجع [۱۶۸] پیوست ر را ببینید). غلظت غیر محرک برای سوزش شدید چشم، در دامنه ٪ ۰٫۴ تا ٪ ۵ قرار گرفته است (مرجع [۱۱۸]، [۱۱۹] و[۱۲۰] پیوست ر را ببینید)، در حالیکه غلظت غیر محرک برای تماس چشمی مکرر برابر ٪ ۲۰ بود (مرجع [۱۲۰] پیوست ر را ببینید).

پیوست د

(اطلاعاتی)

آماده سازی محلول های استاندارد اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن

د – ۱ آماده سازی محلول های استاندارد اکسیداتیلن

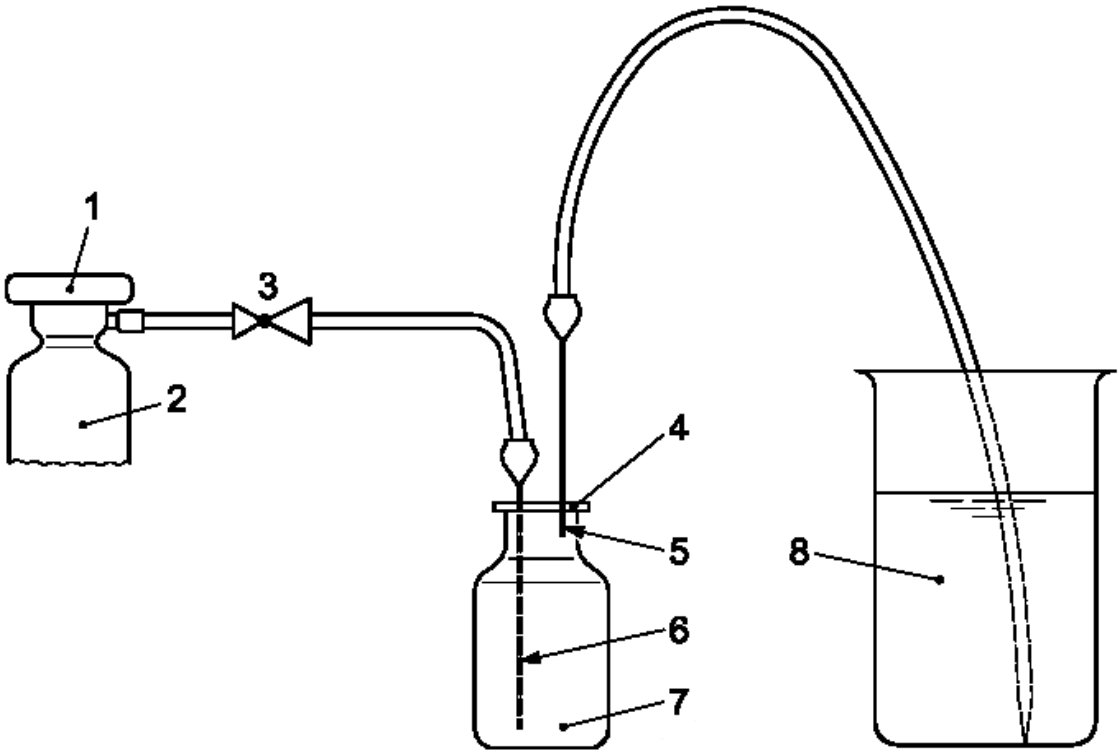
د – ۱- ۱ جمع آوری گاز اکسیداتیلن

سیلندر گاز استاندارد اکسیداتیلن، را به یک ظرف سرم (با ظرفیت حدود۳۰ میلی‌لیتر) مطابق شکل د ۱- متصل کنید. ویال را با قرار دادن یک سوزن هیپودرمیک دیواره با نگه داشتن نقطه ای نزدیک به بالای وظرف سرم تخلیه کنید. یک لوله پلی وینیل کلراید طویل را به سوزن خروجی ۲ متصل کرده و انتهای لوله را در لیوان آزمون حاوی آب فرو ببرید.

خطر - برای محافظت آزمون کننده بسیار مهم است که این آزمون را در زیر هود دارای خروجی انجام داد (طبق بند ۴-۴-۱-۱) .

لوله طویل دیگری را بر روی تنظیم کننده (رگولاتور) سیلندر اکسیداتیلن قرار داده و به سوزن هیپودرمیک متصل کنید. سوزن دوم یا سوزن ورودی اول را میان درپوش ظرف قرارداده و نوک آن را تا پایین فشار دهید. جریان اکسیداتیلن را از میان سامانه به گونه‌ای راه اندازی کنید که حباب ها از لوله خروجی به میزان یکی در هر ثانیه ظاهر شوند. ظرف را حدوداً پس از ۱۵ دقیقه تخلیه کنید. همان طور که آخرین حباب از لوله خروجی در لیوان آزمون خارج می شود، سوزن ورودی را از ظرف خارج سازید و اجازه دهید گاز اکسیداتیلن با فشار اتمسفر در ظرف متعادل شود. استفاده از گازهای ایده ال می‌تواند نشان دهد که غلظت اکسیداتیلن در ظرف برابر ۱٫۸۳µg/µl در فشار ۷۶۰ mm Hg[1] و در دمای ۲۰ درجه سیلسیوس است.

1- 1 mm Hg = 133, 322 Pa or 760 mm Hg = 101, 325 KPa



راهنما:

1 دریچه اصلی

2 بطری گاز اکسیداتیلن

3 دریچه کنترل دوم

4 درپوش غشایی با تیغه PFTE

5 سوزن خروجی دوم گاز اکسیداتیلن

6 سوزن ورودی اول گاز اکسیداتیلن

7 شیشه (۳۰ ml)

8 لیوان آزمون محتوی آب

شکل د ۱ – دستگاه‌های آماده سازی محلول های استاندارد اکسیداتیلن

غلظت اکسیداتیلن (C_{EO}) بر حسب µg/ µl، براساس قانون گازهـای ایـده ال، در دمـای(T (°C) ، و فشـار (p (mmHg) ، با استفاده از معادله زیر محاسبه می گردد:

$$C_{EO} = 0.706 \times (P / 273+T)$$

که در آن ۰٫۷۰۶ معکوس ثابت گاز ، R , که برای گاز اکسیداتیلن بر حسب گرم کلوین بر میلی متـر جیـوه، برلیتر بیان شده است.

د – ۱- ۲ محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن برای روش‌های هداسپیس

محلول استاندارد را مطابق بند ۱-۱ پیوست د، در یـک ظـرف (ظرفیـت اسـمی برابـر۱۵ میلـی لیتـر) کـه قبلاًحجم آن با دقت ml ۰٫۰۱ میلی لیترتعیین شده است (همان حجمی که در آنالیز نمونه مورد اسـتفاده قرار خواهد گرفت)، و در ابتدا با نیتروژن خشک به مدت یک دقیقه پاکسازی شده است، رقیق کنید. سـرنگ را از ظرف خارج کرده و پیستون را تا حجم مطلوب µl ۱۰ در حالیکه سوزن رو به بالاست، فشرده سازید .
ظرف شستشو داده شده با نیتروژن را بر روی سرنگی که همان طور رو به بالاسـت قـرار داده و µl ۱۰از گـاز اکسیداتیلن را در آن تزریق کنید، سرنگ نباید لبریز شود. ظرف را بلافاصله از آمپول جدا کنید. هـم اکنـون آمپول حاوی µl ۱۸٫۳ گاز اکسیداتیلن در دمای ۲۰ درجه سلسیوس و فشار۷۶۰ میلی‌متر جیوه می باشـد. غلظت اکسیداتیلن را برای شرایط محیطی مطابق بند ۱-۱ پیوست د، تنظیم کنید.
µl۱۰۰از گاز را از ظرف محلول استاندارد دوم بر روی ستونی از کروماتوگراف گاز قرار داده، تا دستگاه پاسـخ را نشان دهد. محلول‌های استاندارد با غلظت بیشتر را با استفاده از اکسیداتیلن خالص موجود در ظرف اول آماده سازید. از آنجا که ظروف شامل گاز اکسیداتیلن آزاد می باشند، لازم نیسـت محلـول‌هـای اسـتاندارد را همانطور که برای نمونه لازم است، گرم کنید.
محلول‌های استاندارد را زمانی که استفاده نمی شوند طبق شرایط توصیه شده توسط تولید کننده در یخچال نگه داری کنید (مطابق پیوست ج). از پایداری و اعتبار عمر مفید این ذخیره مطمـئن شـوید. محلـول‌هـای استاندارد کالیبراسیون را به روز آماده سازید و پس از استفاده آن را دور بیندازید.

د – ۱- ۳ تهیه محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن برای روش‌های حلال [۱,۲]

توصیه می‌شود برای افزایش ایمنی و دقت، محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن و کلریدرین اتیلن با غلظت‌های شناخته شده و تأیید شده، از یک منبع خریداری شده باشند. اگر این امر ناممکن است، محلول‌های استاندارد ذخیره اکسیداتیلن می تواند ازترکیب خالص، طبق آنچه که درزیر شرح داده شده آماده گردد:

سیلندر گاز اکسیداتیلن را مطابق بند ۱-۱ پیوست د، با بالن ژوژه حجمی که قبلاً طبق روش ارائه شده تمیز شده در حمام ایزوپروپانول خشک یا یخ خشک یا معادل آن قرار داده تا گاز اکسیداتیلن به صورت مایع متراکم گردد. تنها لوله کلراید پلی وینیل و سوزن هیپودرمیک که اکسیداتیلن را از طریق سیلندر گاز منتقل می‌کند به شیشه وصل باشند. از آنجا که اکسیداتیلن همانند یک مایع جمع آوری می‌شود، نیازی به تخلیه شیشه با سوزن مخصوص هیپودرمیک نیست.

سرم را با حجم مناسبی از مایع اکسیداتیلن پر کنید. شیر مربوط به سیلندرگاز را ببندید و سوزن هیپودرمیک متصل به لوله کلراید پلی وینیل را خارج کنید. شیشه را از حمام یخ خارج سازید.

یک بالن ژوژه حجمی ۱۰۰ میلی‌لیتر را که با شیر PTFE مسدود شده است و حاوی ۶۰ میلی‌لیتر از حلال با دقت ۰/۱ میلی‌گرم است، وزن کنید. پنج قطره از اکسیداتیلن را به بالن ژوژه اضافه کرده و دوباره آن را وزن کنید. سرم را تا خط ۱۰۰ میلی‌لیتر با حلال پرکرده و آن را متناوباً واژگون کرده و تکان دهید.[۳]

رقت های محلول را با رقیق کردن مواد با حجم مناسبی از حلال آماده کنید. به عنوان مثال: اگر دقیقاً ۱۰۰ میلی‌گرم از اکسیداتیلن به ml ۱۰۰ میلی‌لیتر از حلال اضافه شود، غلظت حاصل ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است. رقیق کردن ۱ میلی‌لیتر از این محلول به ۱۰ میلی‌لیتر محلول استاندارد اکسیداتیلن معادل با ۱۰۰ µl/ml را تولید می‌کند. در روشی مشابه محلول‌های استاندارد را با غلظت‌های کمتر یا بیشتر تولید کنید. درحالی که غلظت اکسیداتیلن مورد انتظار را دسته بندی می‌کنید، محلول‌های استاندارد با حداکثر توان شناسایی کروماتوگرافی گازی آماده کنید.

دوباره مقدار µl ۱را به µl ۵ از هرکدام از محلول‌های استاندارد روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید تا پاسخ های مساحت نسبی پیک یا ارتفاع پیک را بدست آورید.

محلول‌های استانداردی که باید ذخیره شوند یا خریداری شده اند را زمانیکه استفاده نمی‌شوند، طبق شرایط مورد نظر تولید کننده، در یخچال نگهداری کنید (مطابق پیوست ج). محلول‌های استاندارد کالیبراسون را هر روز آماده کنید و آن را پس از استفاده دور بریزید.

در عملکرد کروماتوگراف‌های گازی، تجربه نشان داده است زمانی که نمونه ها به ستون کروماتوگرافی گازی تزریق می شوند، دقت تزریق با افزایش حجم تزریق بهبود می‌یابد. مجموع خطای ثابت و خطای کالیبراسیون

---

۱ - سرنگی که قبلا سرد شده در انتقال مایع اکسیداتیلن کمک می‌کند. باید مراقب بود تا اطمینان حاصل کرد که سوزن تزریق با حلال تماس پیدا نمی‌کند.

۲ - تجربه نشان داده است که خطاهای اندازه‌گیری در ارتباط با آماده‌سازی محلول ها، صرفنظر از حجمی که در حال تولید است، همیشه وجود دارند. اگر حجم های زیادی آماده گردد و همانطور که مورد نیاز است مصرف شوند درصد خطا کاهش خواهد یافت.

۱ - اگر ذخیره سازی بالن ژوژه حجمی بطور موقت لازم است، مشخص شده است که وقتی که بالن ژوژه حجمی به صورت برعکس ذخیره می‌شوند، محلول های استاندارد از پایدارترین وضعیت بر خوردارند .

سرنگ، هر چه حجم افزایش یابد، کسرکوچکتری از حجم افزایش یافته را تشکیل می‌دهد. برای دقت بیشتر، سرنگی را که حجم برداشت آن کمتر از ٪۱۰ حجم سرنگ است، انتخاب نکنید.

د - ۲ تهیه محلول‌های استاندارد کلریدرین اتیلن

یک بالن ژوژه حجمی۱۰۰ میلی‌لیتر حاوی حدود ۶۰ میلی‌لیتر آب را با دقت نزدیک به ۰/۱ میلی‌گرم وزن کرده و حدود ۱۰۰ میلی‌گرم کلریدرین اتیلن را قطره قطره در آن بریزید. بالن را دوباره وزن کنید و اختلاف بین جرم دو حالت را محاسبه نمایید. سپس به آن آب اضافه کرده و بالن را تکان دهید. محلول های استاندارد را زمانی که استفاده نمی‌شوند (مطابق پیوست ج) در یخچال نگه داری کنید. از پایداری و اعتبار عمر مفید این ذخیره مطمئن شوید. هر روز محلول‌های استاندارد را برای همان روز کاری فراهم کنید و پس از استفاده آن ها را دور بیندازید.

محلول‌های استاندارد کلریدرین اتیلن را با دمای اتاق هماهنگ سازید. محلول‌های استاندارد را حداقل در سه غلظت برای کار فراهم کنید. خطی بودن واکنش های کروماتوگرافی گازی را در سه دامنه غلظت قبل از استفاده آن ها به عنوان منحنی محلول‌های استاندارد آزمون کنید. زمانی که تنظیم هدف سطوح کلریدرین اتیلن در آزمون مورد انتظار است، محلول‌های استاندارد را برای به حداکثر رساندن تشخیص کروماتوگرافی گازی آماده کنید. مجدداً µl ۱محلول را به µl ۵ از هر محلول استاندارد بر روی ستون کروماتوگراف تزریق کنید تا پاسخ را برای ارتفاع قله یا مساحت قله بدست آورید.

یادآوری – این روش هم چنین می تواند برای آماده سازی محلول‌های استاندارد اتیلن گلیکول مورداستفاده قرار گیرد.

پیوست ذ

(اطلاعاتی)

روش‌های اندازه‌گیری باقیمانده اکسیداتیلن

ذ – ۱ نتایج ارزیابی روش‌های بین آزمایشگاهی

ذ – ۱ – ۱ روش های اکسیداتیلن

یک ارزیابی بین آزمایشگاهی در ۱۳ آزمایشگاه با استفاده از چند روش اکسیداتیلن بر روی یک سری از نمونه‌ها با مقادیر تحلیلی از حدود ppm ۴۰ تا حدود ppm ۳۵۰ انجام شد (مراجع [۱۱۲]،[۱۱۳] و [۱۱۴] پیوست ر را ببینید). ضریب پراکندگی برآورد شده در روش‌ها مطابق جدول ذ ۱- می‌باشد.

جدول ذ- ۱ مقایسه تغییرات در یک آزمایشگاه و تغییرات بین آزمایشگاه های مختلف

روش EO	درون آزمایشگاهی	بین آزمایشگاهی
روش هد اسپیس	٪ ۳٫۷	٪ ۲۱٫۳
روش استون	٪ ۴٫۱	٪ ۱۶٫۳
روش DMF	٪ ۲٫۹	٪ ۸٫۳
روش آبی	٪ ۲٫۷	٪ ۱۷٫۳

ارزیابی دیگری بین آزمایشگاه‌ها صورت گرفته شد به صورتی که در هر آزمایشگاه یک روش اکسیداتیلن یکسان بکار گرفته شد (مرجع [۸۹] پیوست ر را ببینید)، داده های رگرسیون که بامقایسه نتایج بدست آمده در دو آزمایشگاه، برای یک سری از نمونه‌ها با مقادیر تحلیلی توزیع شده از ppm ۳٫۶ تا ppm ۲۶ بدست آمد.

معادله رگراسیون محاسبه شده: $y = ۰٫۰۴ + ۰٫۹۰۴ x$ ، ضریب همبستگی $r = ۰٫۹۰۷$ ($p < ۰٫۰۰۰۱$).

ضریب‌تغییرات‌روش‌درون آزمایشگاهی‌حدود ٪۴٫۰ در ۱۴pm اکسیداتیلن، یا ٪ ۸٫۳ در ppm ۳۰ اکسیداتیلن، درماده زمینه‌ای‌آزمون شده برآورد شد (داده‌های منتشر نشده‌ای که H. Kikuchi , A. Nakamura و K. Tsuji بدست آورده‌اند).

داده‌های تحلیلی از نمونه‌های سه سطح مختلف اکسیداتیلن بااستفاده از هردو تعیین حلال توسط فرآیند تجزیه و روش تجزیه گاز به روش هد اسپیس (مرجع [۱۳۶] پیوست ر را ببینید) و روش برم دار کردن (مرجع [۸۹] پیوست ر را ببینید) در دو آزمایشگاه بدست آمد. نتایج با استفاده از آنالیز رگراسیون خطی که داده برگشتی زیر را به دنبال داشت مقایسه شد $y = - ۰٫۰۳ + ۱٫۰۷ x$، ضریب همبستگی $r = ۰٫۹۹۹$ ، ضریب تغییرات آزمایشگاهی فرآیند، مطابق با بند ۴-۴ این پیوست مقدار ٪ ۴٫۷, ٪ ۱٫۸ و ٪ ۲٫۷ در ppm ۱۲، ۲۵ppm و ppm ۵۶ اکسیداتیلن، به ترتیب در ماده زمینه‌ای آزمون برآورد شده بود (مرجع [۱۳۲] پیوست ر را ببینید).

ذ – ۱ – ۲ روش های کلریدرین اتیلن

یک ارزیابی بین آزمایشگاهی برای کلریدرین اتیلن صورت گرفت(مرجع [۱۴] پیوست ر را ببینید) ضریب تغییرات کلی ارزیابی شده روش ها به شرح زیر است :

- داخل آزمایشگاهی ٪ ۷٫۴۶
- بین آزمایشگاهی ٪ ۱۰٫۹۹

حدود این داده ها برای غلظت‌های کلریدرین اتیلن از ppm ۳٫۰ تا ppm ۱۰۰بدست آمد.

ذ – ۲ دستگاه ها و واکنشگرها

ذ – ۲ – ۱ دستگاه ها

ذ – ۲ – ۱ – ۱ کروماتوگراف گاز، مجهز به آشکارساز یونیزه کننده شعله‌ای (FID) و یا آشکارساز جذب الکترون (ECD) و ثبت کننده نمودار

یادآوری – EO , ECD را آشکار نمی‌کند مگر اینکه برای اولین بار از برومید هیدروژن گرفته شده باشد.

یادآوری – یک انتگرال گیر الکترونیکی در کسب نتایج تجدید پذیر با ارزش است .

ذ – ۲ – ۱ – ۲ سوزن هیپودرمیک و لوله کلراید پلی وینیل، برای تهیه محلول‌های استاندارد لازم است.

ذ – ۲ – ۱ – ۳ ظروف شیشه ای حجمی، مجهز به تیغه خطی PTFE یا شیرهای محکمPTFE برای تهیه محلول‌های استاندارد.

باید در انتخاب ظروف با حجم مناسب دقت کرد تا هد اسپیس روی محلول استاندارد به حداقل برسد. وقتی که عصاره‌ها و محلول‌های استاندارد مایع فراهم می‌شود هد اسپیس نباید از ٪۱۰ محلول استاندارد یا حجم عصاره بیشتر شود.

ذ – ۲ – ۱ – ۴ میکروسرنگ(سرنگ‌کوچک)، (با ظرفیت µ ۵ یا µ ۱۰) برای تزریق عصاره به‌کروماتوگراف گاز

ذ – ۲ – ۱ – ۵ هود بخار، به منظور ارائه هوادهی مناسب زمان آماده سازی محلول‌های استاندارد و نمونه‌ها.

ذ – ۲ – ۱ – ۶ ترازوی تحلیلی، قادر به اندازه گیری به mg ۰٫۱.

ذ – ۲ – ۱ – ۷ تنظیم کننده گاز، برای بطری حاوی اکسیداتیلن.

ذ – ۲ – ۱ – ۸ سرنگ گاز آب بندی، با ظرفیت‌های µ ۵، µ ۱۰، µ ۱۰۰ و µ ۱۰۰۰، برای استفاده در تهیه محلول‌های استانداردا و تزریق گاز هد اسپیس بر روی ستون کروماتوگراف گاز.

ذ – ۲ – ۱ – ۹ کوره، قادر به حرارت دادن نمونه تا دمای °C (۲۰ ±۱۰۰).

ذ – ۲ – ۱ – ۱۰ آون آزمایشگاهی، قادر به حرارت دادن نمونه تا دمای °C (۱ ± ۳۷).

ذ – ۲ – ۱ – ۱۱ حمام آب گرم، قادر به حفظ نمونه ها تا دمای°C (۲ ± ۷۰).

ذ – ۲ – ۱ – ۱۲ همزن (شیکر) مکانیکی.

ذ – ۲ – ۱ – ۱۳ ظروف شیشه ای هد اسپیس با تیغه میانی خطی PTFE ، با ظرفیت ml ۲۰ برای تهیه محلول‌های استاندارد کالیبراسیون.

ذ – ۲ – ۱ – ۱۴ شیشه درپیچ دار ته پهن، در اندازه‌ای مطابق با نمونه و استخراج مایع، مجهز به تیغه سیلیکون خطیPTFE و فیلم نازکPTFE برای استخراج اکسیداتیلن و واکنش اکسیداتیلن با بروموهیدروژن، اگر عملی باشد.

ذ – ۲ – ۱ – ۱۵ سوزن تزریق، در ابعاد ۲۵mm × ۰٫۶۵ mm برای افزودن هیدروبرومیک اسید.

ذ – ۲ – ۱ – ۱۶ صافی میلی پور، در اندازه ۰٫۴۵ µm برای تصفیه مخلوط واکنش پیش از کروماتوگرافی.

ذ – ۲ – ۱ – ۱۷ یخچال، قادر به حفظ نمونه ها بین °C ۲ تا °C ۸.

ذ – ۲ – ۲ واکنشگرها.

ذ – ۲ – ۲ – ۱ اپوکسی اتان (اکسیداتیلن)، در بطری گاز مناسب با خلوص ٪ ۹۹٫۷.

ذ – ۲ – ۲ – ۲ کلرو اتانول ۲ (کلریدرین اتیلن)، با عیار ٪ ۹۹.

ذ – ۲ – ۲ – ۳ ۱ و ۲- هیپوکسی پروپان (اکسید پروپیلن)، گرید معرف.

ذ – ۲ –۲ – ۴ هیدروبرومیک اسید دوبار تقطیر تازه، که به روش زیر تهیه می شود:

۱۰۰ میلی‌لیتر از هیدروبرومیک اسید ٪ ۴۷ را در حضور ۱۰۰ میلی‌لیتر از قلع II کلراید تقطیر کنید. ۲۵ میلی‌لیتر اول فرآورده تقطیر را دور بریزید و ۵۰ میلی‌لیتر باقیمانده را جمع آوری کنید. دوباره ۵۰ میلی‌لیتر از فرآورده تقطیر را در حضور ۵۰ میلی‌گرم قلع II کلراید تقطیر کنید. ۱۵ میلی‌لیتر اول فراورده تقطیر را دور بریزید و ۲۰ میلی‌لیتر از مایع بی رنگ را جمع آوری کنید (نقطه جوش ۱۲۵ درجه سلسیوس تا ۱۲۶درجه سلسیوس) این محلول را در ظرف شیشه ای ذخیره کنید و تا یک هفته به مصرف برسانید.

ذ – ۲ – ۲ – ۵ قلع II کلراید (کلراید حاوی قلع)، گرید معرف .

ذ – ۲ – ۲ – ۶ آب، با درصد خلوص مناسب برای کروماتوگرافی گازی.

ذ – ۲ – ۱ – ۷ اتانول، با درصد خلوص مناسب برای کروماتوگرافی گازی.

ذ – ۲ – ۱ – ۸ پروپانول(استون)، با درصد خلوص مناسب برای کروماتوگرافی گازی.

ذ – ۲ – ۱ – ۹ دی متیل فورمالید (DMF)، با درصد خلوص مناسب برای کروماتوگرافی گازی.

ذ – ۳ تهیه محلول‌های استاندارد

ذ – ۳ – ۱ تهیه محلول استاندارد اکسیداتیلن

محلول‌های استاندارد مناسب را هرگاه که لازم بود مطابق با بند ۱ پیوست ذ، تهیه کنید.

ذ – ۳ – ۲ تهیه محلول استاندارد کلریدرین اتیلن

استانداردهای کلریدرین اتیلن را هرگاه که لازم بود مطابق با بند ۲ پیوست ذ، تهیه کنید.

ذ – ۳ – ۳ تهیه محلول استاندارد اکسید پروپیلن (PO)

محلول‌های استاندارد پروپیلن اکسید را با رقیق کردن اکسید پروپیلن در اتانول برای تولید یک محلول اکسید پروپیلن با غلظت ۰٫۵ µg/ml تهیه کنید.

ذ – ۴ تهیه مایع استخراجی از محصول

ذ – ۴ – ۱ کلیات

محصولات استخراجی را طبق اصول شرح داده شده در بند ۴-۴ تهیه کنید.

ذ – ۴ – ۲ استخراج برای شبیه سازی استفاده از محصول

از آب برای شبیه سازی از محصول استفاده کنید. استخراج شبیه سازی شده را تحت شرایطی انجام دهید که نزدیک ترین حالت به استفاده موردنظر فراهم شود.

برای مثال دستگاه‌های استخراج محتویات خون(parenteral) به وسیله آب، در حالی که مسیر خون یا مسیر مایع را کاملاً پر می‌کنید و آب را با فشار زیاد وارد می‌کنید (هرکدام که مناسب‌تر است)، استخراج کنید.

یادآوری – وقتی مسیر مایع به طور کامل پر شد اطمینان حاصل کنید که هیچ فضای خالی باقی نمانده است.

اگر پر کردن اجزای دستگاهی که در تماس بیمار است ممکن نیست، همه یا قسمت مهمی که معرف دستگاه است را در ظرف مناسبی قرار داده و برای رسیدن به نمونه مناسب یا نسبت مناسب استخراج، آب به آن اضافه کنید. احتیاط کنید، در صورت لزوم چند قسمت از دستگاه را بردارید تا نسبت به داده های حاصل از نمونه‌های کوچک از دستگاه‌های بزرگتر، اطمینان حاصل کنید.

نمونه‌ها را برای یک زمان معادل با زمان عادی استفاده یا معادل با حداکثر زمان یک بار استفاده و در دماهایی که برای بزرگ‌ترین چالش شبیه سازی شده، مطابق بند ۴-۴-۶-۲، استخراج کنید. به صورت متناوب یک سری از عصاره ها را تهیه کنید (حداقل سه عصاره پیشنهاد می‌شود) که معرف دوره‌های زمانی کوتاه‌تری باشد و این نسبت‌های استخراج را برای محاسبه اثرات تماس طولانی تر و یا مکرر در هر روز استفاده کنید.

اگر آزمون بلافاصله انجام نشد، عصاره را از نمونه خارج کنید و شیشه درب دار PTFE خطی که با درپوش محکم بسته شده است را مهر و موم کنید. فضای بالای شیشه در هر محلول استاندارد یا عصاره در سرم مربوط به هر محلول استاندارد یا عصاره، باید کمتر از ٪ ۱۰ از کل حجم باشد.

عصاره باید در یک یخچال در دمای (۳ ± ۵) درجه سلسیوس نگه‌داری شود. تحلیلگر باید از عمر مفید و زمان ذخیره سازی مناسب اطمینان حاصل کند.

مراقب باشید زیرا، اکسیداتیلن ممکن است در طول مدت ذخیره سازی این عصاره به اتیلن گلیکول یا کلریدرین اتیلن و یا هر دوی آن ها تبدیل شود (مرجع [۳۵] پیوست ر را ببینید).

ذ – ۴ – ۳ فرآیند جامع با استفاده از استخراج حرارتی

یک نمونه یک گرمی با دقت ۰/۱ میلی‌گرم را وزن کرده و داخل یک شیشه که با در پوش غشایی محکم بسته می شود قرار داده و در یک کوره، با زمان و دمای مناسب حرارت دهید. زمان و دما نسبتا اختیاری است. زمان را تغییر دهید تا فشار جزئی اکسیداتیلن در هد اسپیس به تعادل برسد.

شیشه را از کوره خارج کنید. دوبار µl ۱۰۰ از نمونه گاز هد اسپیس را بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید و مساحت و ارتفاع پیک های اکسیداتیلن را اندازه‌گیری کنید. میانگین دو نمونه را محاسبه کنید.

یادآوری – هنگام تزریق مواظب باشید که مواد بسته بندی ستون از سوزن تزریق بالا نرود. تجربه نشان داده است که نتیجه آزمون نمونه گرم که بلافاصله از کوره بیرون آورده شده، به علت چسبیدن مواد به سرنگ و همین طور شیشه در اثنای خنک شدن وکاهش فشار به فشار اتاق، اغلب با خطایی بالاتر از ٪۲۰ همراه است زیرا برخی از مواد به محض اینکه دما با دمای اتاق یکسان شد اکسیداتیلن را دوباره جذب می‌کنند. بعضی از مواد هم به نظر می‌رسند که اگر سرد شوند دوباره اکسیداتیلن را به طور کامل از شیشه جذب می‌کنند. در تحلیل این مواد، نمونه ها و محلول‌های استاندارد، ممکن است لازم باشد هم چنانکه آن ها هنوز داغ یا گرم هستند (بدون اینکه بیشتر سرد شوند) به ستون تزریق شوند.

تجزیه کننده‌های خودکار هد اسپیس به صورت تجاری دردسترس هستند. با این حال، ممکن است این روش به صورت دستی انجام شود.

درپوش شیشه را زیر یک هود بردارید و شیشه را به مدت ۳۰ ثانیه با نیتروژن خشک تمیز کنید. درپوش را با یک درپوش غشایی خشک تعویض کنید و گرم کردن و تزریق را تکرار کنید تا شیشه تخلیه شود. تخلیه شیشه وقتی صورت گرفته که مقدار اکسیداتیلن استخراج شده کمتر از ٪ ۱۰از استخراج اول باشد یا دیگر افزایش تجزیه قابل توجه در سطوح باقیمانده متراکم مشخص شده دیده نشود. اکسیداتیلن موجود در نمونه را با مراجعه به منحنی محلول‌های استاندارد و مقادیر اکسیداتیلن جمع آوری شده، با اندازه‌گیری مساحت متوسط پیک یا اندازه گیری ارتفاع قله پیک که در هر مرحله بدست آمده، محاسبه نمایید.

ذ – ۴ – ۴ استخراج جامع با اتانول پس از تحلیل گاز هد اسپیس مربوط به استخراج اتانول

ذ – ۴ – ۴ – ۱ محلول‌های استاندارد کالیبراسیون

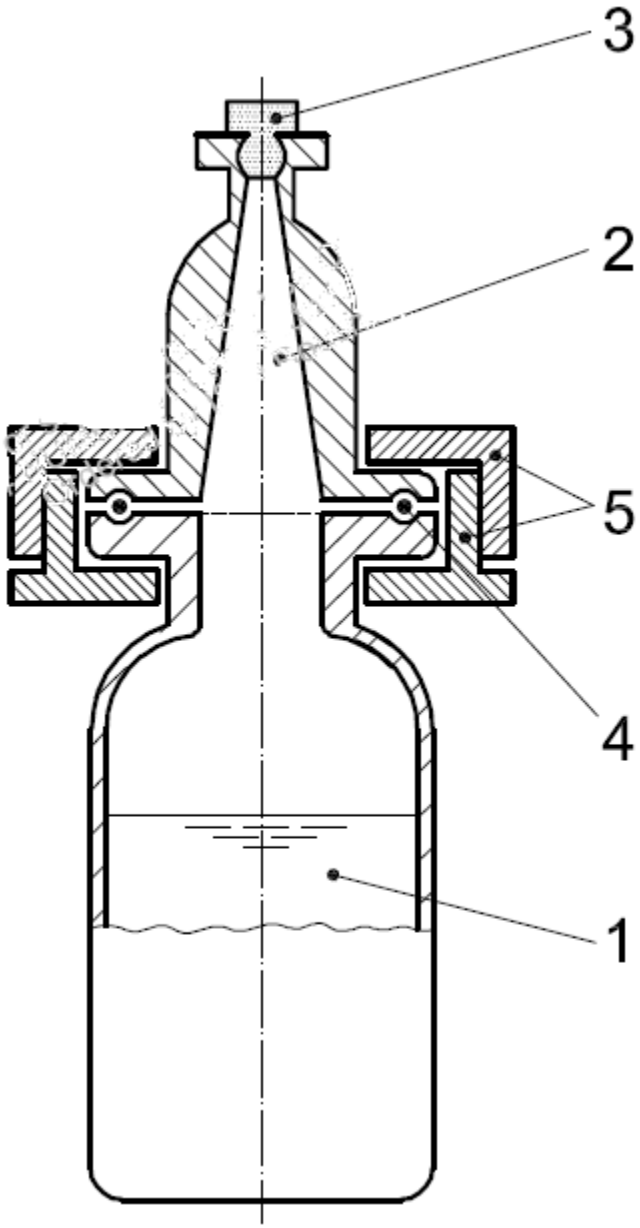
محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن را با رقیق کردن اکسیداتیلن در اتانول تهیه کنید تا محلول‌های محتوی اکسیداتیلن با غلظت های µg/ml ۰٫۴، µg/ml ۰٫۸، µg/ml ۱٫۲، µg/ml ۱٫۶ و µg/ml ۲٫۰ بدست آید. یک محلول استاندارد محتوی پروپیلن اکسید (PO) در اتانول در یک حمام ایزوپروپانول خشک یا یخ خشک یا معادل با آن، با غلظت µg/ml ۰٫۵ مطابق بند ۳-۳ این پیوست، تهیه کنید. محلول استاندارد اکسیداتیلن و همان حجم از محلول استاندارد PO را به بطری های حاوی گاز هد اسپیس منتقل کنید. این بطری ها را تا دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ دقیقه گرم کنید و مجددا µl ۱۰۰ را به ۱ میلی‌لیتر از گاز هد اسپیس هر بطری را روی ستون کروماتوگراف گاز، تزریق کنید. مساحت پیک یا پیک های اکسیداتیلن و PO را اندازه گیری کنید و نسبت سطح پیک و یا ارتفاع پیک (محور X) نسبت به غلظت اکسیداتیلن (محور Y) را رسم کنید تا خط کالیبراسیون بدست آید.

افزودن محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن به محلول‌های استاندارد PO به عنوان یک محلول استاندارد داخلی استفاده می شود تا دقت و درستی تهیه محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن ارزیابی شود. رسم نمودار نسبت اکسیداتیلن به PO بر حسب نسبت غلظت‌های اکسیداتیلن مربوط به محلول‌های استاندارد به صورت ایده آل با ضریب همبستگی خطی r = ۱۰۰۰ و معادله خطی y = ۰٫۵ x + ۰، بدست می آید. چنین داده هایی یک

خط کالیبراسیون کاملا راست را نشان می‌دهند که دارای شیب ۰/۵ است که محور y را در نقطه صفر قطع می‌کند. ضریب همبستگی ۰/۹۹۹ یا بهتر از آن می‌تواند مورداستفاده قرار گیرد. شیب خطی بزرگتر از ۰/۵ و قطع محور y در نقطه صفر نشان می‌دهد که غلظت همه محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن کمتر از غلظت‌های موردنظر است. شیب خطی کمتر از ۰/۵ و قطع محور y در نقطه صفر نشان می دهد که غلظت همه محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن بیشتر از غلظت‌های موردنظر است. توجه داشته باشید که خطوط کالیبراسیون با قطع کردن محور y بالا و یا زیر نقطه صفر منجر به نمونه‌ای از اکسیداتیلن می‌شود که به خصوص برای نمونه های با غلظت های کم، غلظت آن به ترتیب بیشتر یا کمتر از غلظت واقعی، هستند. اندازه عدم دقت به فاصله ای بستگی دارد که محور y از نقطه صفر دارد. پایین‌ترین فاصله، بالاترین یا نقطه اوج PO باید نسبتا ثابت باقی بماند. نوسان در نقطه اوج PO تنوع را در حجم تزریق نمونه به کروماتوگرافی گازی نشان می دهد. به هر حال، نباید این موضوع را با سطح تکنولوژی کروماتوگرافی گازی ارتباط داد.

ذ – ۴ – ۴ – ۲ روش تحلیلی

یک نمونه ۵ گرمی (یا ۰/۵ گرمی) را وزن کنید و به قطعات کوچک نزدیک به ۰/۱ میلی‌گرم برش دهید (قطعه‌های ۵ میلی‌متر برای لوله‌های بلند و قطعه های ۱۰ میلی‌متر مربع شکل برای ورق) و در بطری حاوی گاز هد اسپیس با ظرفیت ۱۰۰میلی‌لیتر (یا ۱۰ میلی‌لیتر) قرار دهید. ۵۰ میلی‌لیتر (یا ۵ میلی‌لیتر) از محلول استاندارد PO (۰/۲۵ µg/ml) را به بطری اضافه کنید. درپوش بطری را قرار داده، آن را بپیچانید تا محکم شود. بطری مهر و موم شده را تا ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۳ ساعت با لرزش ملایم گرم کنید. دوباره ۱۰۰ µl را به ۱ میلی‌لیتر از نمونه های گاز هد اسپیس بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کرده و نسبت‌های نقطه اوج اکسیداتیلن و PO راتعیین کنید. ظرفیت میانگین اکسیداتیلن را برای نمونه های تکرارشده با مراجعه به خط کالیبراسیون که در بند ۴-۴-۱ این پیوست شرح داده شده، محاسبه کنید.



راهنما:

1 مایع
2 headscape
3 دیواره
4 حلقه o
5 گیره

شکل ذ-۱ ظرف شیشه ای مخصوص headscape

ذ – ۴ – ۵ استخراج جامع با حلال

حدود یک گرم از نمونه حاصل را به دقت وزن کنیدو آن را در یک بالن ژوژه حجمی با درپوش غشایی که حاوی حجم مناسبی برای به حداقل رساندن گاز هد اسپیس است قرار دهید. ۱۰ میلی لیتر از حلال انتخاب شده را توسط پیپت به داخل یک بالن ژوژه حجمی منتقل کنید. درپوش غشایی بالن را ببندید و آن را به مدت ۲۴ ساعت در دمای (۲ ± ۲۵) درجه سلسیوس رها سازید.

این درجه حرارت و زمان‌ها همان‌هایی هستند که در بررسی گزارش شده توسط مارلو استفاده شده اند(مراجع [۱۱۴] ، [۱۱۳] و[۱۱۲] پیوست ر را ببینید). سایر درجه حرارت و زمان‌های معتبر ممکن است برای رسیدن به یک استخراج جامع لازم باشند(مطابق بند ۴-۳ این پیوست).

دوباره ۱µl را به µl ۵ بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید. با مراجعه به منحنی محلول استاندارد و نیز میانگین نمونه های تکرارشده، اکسیداتیلن موجود در نمونه ها را محاسبه کنید.

ذ – ۴ – ۶ استخراج جامع با اتانول پس از تهیه برومویدرین حاصل و کروماتوگرافی با استفاده از کروماتوگراف گاز مجهز به ECD

ذ – ۴ – ۶ – ۱ محلول‌های **استاندارد کالیبراسیون**

محلول‌های استاندارد اکسیداتیلن را با رقیق کردن آن در اتانول تهیه کنید تا محلول هایی حاوی اکسیداتیلن با غلظت‌های µg/ml ۰٫۴، µg/ml ۰٫۸، µg/ml ۰٫۲، µg/ml ۱٫۶ و µg/ml ۲٫۰ بدست آید. مطابق بند ۳-۳ این پیوست، محلول‌های استانداردی تهیه کنید که حاویPO در اتانول با غلظت µg/ml ۰٫۵باشد. مخلوط های محلول‌های استاندارد را با مخلوط کردن حجم های مساوی از هر محلول استاندارد اکسیداتیلن و محلول استاندارد PO بدست آورید. این روش مانند روشی است که در بند ۴-۴-۱ این پیوست برای نسبت EO/PO بر حسب غلظت های محلول استاندارد اکسیداتیلن ارائه شده است.

یک میلی‌لیتر از هر مخلوط استاندارد را به ظرف دارای درپوش غشایی منتقل کنید. دو قطره (حدود g ۰٫۰۱۵) از هیدروبرومیک اسید را با استفاده از سوزن تزریق از طریق درپوش به مخلوط بیفزایید. سرم را به مدت یک ساعت در دمای اتاق رها کنید. سپس آن را به مدت یک ساعت در حمام آب با دمای ۵۰ درجه سلسیوس، و با تکان دادن ملایم، گرم کرده و سپس آن را تا دمای اتاق سرد کنید.

مقدار ۰٫۰۲ گرم سدیم بی کربنات را به ظرف اضافه کرده و آن را به مدت ۳۰ دقیقه در جهت طولی تکان دهید. آن را به مدت ۱۰ دقیقه رها کنید. سپس آن را به مدت ۲۰ دقیقه در جهت عرضی تکان دهید. دوباره آن را به مدت ۱۰ دقیقه رها کنید و عمل سانتریفیوژ رابا دور r/min ۳۰۰۰ (1/s ۵۰) به مدت ۵ دقیقه انجام دهید. مخلوط را بوسیله فیلتر میلی پور کوچک تصفیه کنید.[۱]

مقدار µl ۱ را به µl ۵ از هرمایع تصفیه شده بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید تا پاسخ‌های مربوط به نسبت ارتفاع پیک‌های هیدروبروموهیدرین اتیلن (EBH) و پروپیلن بروموهیدرین (PBH) را بدست آورید.

۱- استفاده از ظرف هایی که ته آنها U شکل یا V شکل است, علاوه بر ایجاد کروماتوگرام های ضعیف، گهگاه باعث خنثی سازی ناقص می‌شود.

با رسم نمودار نسبت‌های پیک EBH و PBH ، یک خط کالیبراسیون برحسب مقدار اکسیداتیلن(μg) تهیه کنید. این‌نموداربه روش مشابه در بند ۴-۴-۱ این پیوست برای نقاط پیک اکسیداتیلن و PO رسم می‌شود.

ذ – ۴ - ۶ – ۲ روش اجرای آنالیز

این روش را با محلول‌های استاندارد که طبق بند ۴-۴-۱ این پیوست آماده شده اند، به کار ببرید.

محلول استاندارد PO (۰٫۲۵ μg/ml) و ظرف دارای درپوش غشایی را در حمام یخ خشک یا ایزوپروپانول خشک یا معادل آن سرد کنید. یک میلی لیتر از محلول استاندارد PO را به ظرف منتقل کنید.

یک قطعه ۱۰میلی‌گرم تا ۳۰ از نمونه را با دقت نزدیک به ۰٫۱ میلی‌گرم وزن کرده و آن را درون ظرف قرار دهید.

دو قطره از هیدروبرومیک اسید (حدود ۰٫۰۱۵ گرم) را از طریق درپوش و با استفاده از یک سوزن تزریق به ظرف منتقل کنید. ظرف را به مدت یک ساعت در دمای اتاق رها کنید و سپس آن را به مدت ۸ ساعت در دمای ۵۰ درجه سلسیوس در حمام آب با لرزش ملایم گرم کنید . سرم را به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۵۰ درجه سلسیوس در یک کوره آزمایشگاهی گرم کرده سپس دمای آن را به دمای اتاق برسانید.

مقدار ۰٫۰۲ گرم بی‌کربنات سدیم را به سرم اضافه کرده و آن را به مدت ۳۰ دقیقه در جهت طولی تکان دهید. آن را به مدت ۱۰ دقیقه رها کنید. سپس آن را به مدت ۳۰ دقیقه در جهت عرضی تکان دهید. دوباره آن را به مدت ۱۰ دقیقه رها کنید و عمل سانتریفیوژ رابا دور ۳۰۰۰ r/min (1/s ۵۰) به مدت ۵ دقیقه انجام دهید. مخلوط را بوسیله یک فیلترمیلی پور کوچک تصفیه کنید.

مجددا مقدار ۱ μl را به ۵ μl از هرمایع تصفیه شده بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید تا پاسخ‌های مربوط به نسبت ارتفاع پیک های هیدروبروموهیدرین اتیلن (EBH) و پروپیلن بروموهیدرین (PBH) را بدست آورید.

میانگین نمونه های تکرارشده را محاسبه کرده و مقدار اکسیداتیلن را در نمونه با مراجعه به خط کالیبراسیون شرح داده شده در بند ۴-۴-۱ این پیوست، تعیین کنید.

از آنجا که برخی از مواد وسایل پزشکی می‌تواند حاوی یون‌های برومید باشد(مانند butylated rubbers)، پتانسیلی برای تشکیل EBH به عنوان محصول تخریب اکسیداتیلن ، وجود دارد که شبیه شکل گیری ECH در حضور یون‌های کلراید است. بنابراین، یک قسمت از نمونه باید برای حضور EBH به عنوان یک ضد عفونی باقیمانده پیش از تهیه بروموهیدرین حاصل، آنالیز گردد.

ذ – ۴ - ۷ استخراج کلریدرین اتیلن توسط استفاده شبیه سازی شده با آب

روش شرح داده شده در بند ۴-۲ این پیوست را بکار ببرید.

ذ – ۴ – ۸ استخراج جامع کلریدرین اتیلن با استفاده از آب

یک بخش از نمونه یا تمام آن را از حدود ۱ گرم تا ۵۰ گرم در داخل ظرف شیشه ای در بسته با حجم مناسب برای به حداقل رساندن گاز هد اسپیس به دقت وزن کنید. در حالیکه از محکم بودن در ظرف و پر شدن آن اطمینان حاصل کرده اید، آب کافی به ظرف اضافه کنید تا کاملا نمونه در آن غوطه ور گردد. آن را به مدت ۲۴ ساعت در دمای (۲ ± ۲۵) درجه سلسیوس رها سازید. ظرف و محتویات آن را بوسیله یک شیکر مدت حدودا ۱۰ دقیقه به شدت تکان دهید.[۱]

مجددا ۱ µl به ۵ µl بر روی ستون کروماتوگراف گاز تزریق کنید. غلظت ECH در نمونه را یا توسط مساحت نسبی پیک، یا با استفاده از ارتفاع پیک کروماتوگرام با مراجعه با منحنی پاسخ محلول‌های استاندارد که به تازگی تهیه شده است، محاسبه کنید.

ذ – ۵ کروماتوگرافی گازی

ذ – ۵ – ۱ کلیات

مناسب ترین روش‌ها و فرآیند ها را انتخاب کنید. روش مناسب کروماتوگرافی را بکار ببرید که الزامات مندرج در پیوست الف را تأمین کند.

ممکن است لازم باشد شرایط بهینه سازی شوند

یادآوری – به منظور بهبود دقت اندازه‌گیری وشناسایی مشکلات همراه با تزریق، بسیاری از کروماتوگرافرها از محلول‌های استاندارد داخلی در روش هایشان استفاده می کنند.

ذ – ۵ – ۲ استخراج برای استفاده شبیه سازی شده محصول برای تعیین اکسیداتیلن یا کلریدرین اتیلن

۱ µl را به ۵ µl از محصول آبی حاصل در بندهای ۴-۲ یا ۴-۷ این پیوست تزریق کنید.

ذ – ۵ – ۳ فرآیند جامع با استفاده از استخراج حرارتی

مقدار ۱۰۰ µl را به ۱ میلی‌لیتر از گاز هد اسپیس، تزریق کنید.

ذ – ۵ – ۴ استخراج جامع با اتانول حاصل از آنالیز گاز هد اسپیس مربوط به استخراج اتانول

مقدار ۱۰۰ µl را به ۱میلی‌لیتر از محصول آبی مربوط به بند ۴-۴ این پیوست تزریق کنید.

ذ – ۵ – ۵ استخراج جامع با اتانول حاصله از آماده سازی بروموهیدرین حاصل و کروماتوگراف گاز مجهز به کلریدرین اتیلن

مقدار ۱ µl را به ۵ ml از محصول آبی مربوط به بند ۴-۶ این پیوست تزریق کنید.

۱- این درجه حرارت و زمان ها همان داده هایی هستند که در ارزیابی داوری استفاده شده اند (AAMI , 1989) , سایر درجه حرارت و زمان های مناسب ممکن است برای رسیدن به یک استخراج جامع موردنیاز باشد (مطابق بند ۴-۳ این پیوست). ممکن است بهتر باشد که در کل مدت زمان آزمون، ظرف را تکان دهید ؛ بعضی از مواد ممکن است نیاز به تکان دادن نداشته باشند

پیوست ر

(اطلاعاتی)

کتاب نامه

[1] ISO 11135-1:2007, Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[2] AAMI EO-VRSU 3/81; superseded by AAMI GVR-1987, Good hospital practice: Ethylene oxide gas — Ventilation recommendations and safe use, Arlington, VA, 1981

[3] ABDEL-RAHMAN, M.S. and KADRY, A.M. Studies on the use of uncertainty factors in deriving RfDs, Hum. Ecolog. Risk Assess., 1, pp. 614-624, 1995

[4] ABDEL-RAHMAN, S.Z., EL-ZEIN, R.A., AMMENHEUSE, M.M., YANG, Z., STOCK, T.H., MORANDI, M. and WARD, J.B. Jr. Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: Influence of the allelic variants of the microsomal epoxide hydrolase gene, Environ. Mol. Mutagen., 41(2), pp. 140-6

[5] ABRAHAMS, R.H. Recent studies with workers exposed to ethylene oxide, in: Jorkasky J.F., ed., Safe use of ethylene oxide, Proceedings of the Educational Seminar, Washington DC, Health Industries Manufacturers Association, 27-38, pp. 211-220, HIMA Report No. 80-4, 1980

[6] ADAMS, C.H., WERELY, C.J., VICTOR, T.C., HOAL, E.G., ROSSOUW, G., VAN HELDEN, P.D. Allele frequencies for glutathione S-transferase and N-acetyltransferase 2 differ in African population groups and may be associated with oesophageal cancer or tuberculosis incidence, Clin. Chem. Lab. Med.

[7] ADLER, N. Residual ethylene oxide and ethylene glycol in ethylene oxide sterilized pharmaceuticals, J.

[9] ALOMAR, A., CAMARASA, J.M. and NOGUERA, J.E.A. Ethylene oxide dermatitis, Contact Dermatitis, 7,

[10] AMBROSE, A. Toxicological studies of compounds investigated for use as inhibitors of biological processes. II Toxicity of ethylene chlorohydrin. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1950; 2:582-597.

[11] ANAND, V.P., COGDILL, C.P., KLAUSNER, K.A., LISTER, L., BARBOLT, T., PAGE, B.F.J., URBANSKI, P., WOSS CASIMIR, J., BOYCE, J. Reevaluation of ethylene oxide hemolysis and irritation potential, J. Biomed. Mater. Res. 64A, pp. 648-654, 2003

[12] ANDERSEN, S. Ethylene oxide toxicity, J. Lab. Clin. Med., 77(2), pp. 346-356, 1971

[13] AAMI ST29-1988, Recommended practice for determining residual ethylene oxide in medical devices, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, American National Standard. Arlington,

[14] AAMI ST30-1989, Determining residual ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in medical devices, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, American National Standard. Arlington,

[15] ASTM E691-05, Standard practice for conducting an interlaboratory study to determine the precision of

[16] ATSDR Tp-90-16:1990, Toxicological profile for ethylene oxide. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service

[17] ATSDR (1997), Toxicological profile for ethylene glycol and propylene glycol, Atlanta, GA

[18] BALAZS, T. Toxicity of ethylene oxide and chloroethanol, FDA By-lines No. 3, pp. 150-155, 1976
[19] BALL, N.A. Determination of ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in aqueous solutions and ethylene oxide in associated plastics, J. Pharm. Sci., 73(9), pp. 1305-1307, 1984
[20] BARTELS, M.J. Comparison of in vitro metabolism of ethylene glycol in rat and human liver S-9 homogenate, Midland MI, R&D Report of the Dow Chemical Company, 2001
[21] BASKETTER, D.A., GRIFFITHS, H.A., WANG, X.M., WILHELM, K.P. and MCFADDEN, J. Individual, ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of the skin: the implications for a predictive human patch test, Contact Dermatitis, 35(4), pp. 208-213, 1996
[22] BELILES, R.P., PARKER, J.C. Risk assessment and oncodynamics of ethylene oxide as related to occupational exposure, Toxicol Ind Health 3(3), pp. 371-82, 1987
[23] BJORGE, C., BRUNBORG, G., WIGER, R., HOLME, J.A., SCHOLZ, T., DYBING, E. and SODERLUND, E.J. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells, Reprod Toxicol. 10(6), pp. 509-519, 1996
[24] BLOOD, F. Chronic toxicity of ethylene glycol in the rat, Fd. Cosmet. Tox., 3, pp. 229-234, 1965
[25] BLOOD, F., ELLIOTT, G. and WRIGHT, M. Chronic toxicity of ethylene glycol in the monkey, Tox. Appl. Pharm. 4, pp. 489-491, 1962
[26] BOMMER, J. and RITZ, E. Ethylene oxide as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (areview). Artif. Organs, 11, pp. 111-117, 1987
[27] BOUSQUET, J. and MICHEL, F.B. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide, Clin. Rev. Allergy 9, pp. 357-370, 1991
[28] BROBST, K.M. and HAN, T. Determination of chlorohydrins in hydroxypropyl starch ethers, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 54(5), pp. 1093-1094, 1971
[29] BROWN, D.J. Determination of ethylene oxide and ethylene chlorohydrin in plastic and rubber surgical equipment sterilized with ethylene oxide, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 53(2), pp. 263-267, 1970
[30] BRUCH, C.W. Industrial Sterilization, eds. Phillips, G.B., Miller, W.S., Duke University Press, Durham, NC, pp. 49-77, 1973
[31] BUA, Ethylene oxide, German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). Stuttgart, Hirzel Verlag (BUA Report 141), 1995
[32] BUEHLER, B.A., RAO, V., FINNELL, R.H. Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome, Neurol Clin., 12(4), pp. 741-748, 1994
[33] CARPENTER, C., SMYTH, H. and POZZANI, U. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds, J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, pp. 343-349, 1949 (cited in EPA, 1985)
[34] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Review Guidance, Validation of Chromatographic Methods, November 1994
[35] CHESLER, S.N., REBBERT, R.E. and ENAGONIO, D.P. Evaluation of AAMI EO residues recommended practice and a determination of EO kinetics in water, National Bureau of Standards, Department of Commerce, Washington, DC, October 1985
[36] CHOI, S. and KIM, S. Lipopolysaccharide inhibition of rat hepatic microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase gene expression irrespective of nuclear factor-kappaB activation, Biochem. Pharmacol., 56(11), pp. 1427-1436, 1988
[37] CONINE, D., NAUMANN, B. and HECKER, L. Setting health-based residue limits for contaminants in pharmaceuticals and medical devices, Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and Law, 1, pp. 171-180, 1992

[38] COURTNEY, K., ANDREWS, J. and GRADY, M. Teratogenic evaluation of ethylene chlorohydrin (Ech, 2-chloroethanol) in mice, J. Environ. Sci. Health, B17(4), pp. 381-391, 1982
[39] CYR, W.H., GLASER, Z.R. and JACOBS, M.E. CDRH risk assessment of EO residues on sterilized medical devices, in: Jorkasky, J.; ed. Sterilization in the 1990s (Health Industry Manufacturers Association Report No. HIMA 89-1). Washington, DC: HIMA, pp. 269-285, 1989
[40] DANIELSON, J.W., SNELL, R.P. and OXBORROW, G.S. Detection and quantitation of ethylene oxide, 2-chloroethanol, and ethylene glycol with capillary gas chromatography, J. Chromatogr., 28, pp. 97-101, 1990
[41] DEPASS, L., GARMAN, R., WOODSIDE, M., GIDDENS, W., MARONPOT, R. and WEIL, C. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of ethylene glycol in rats and mice, Fund. Appl. Tox., 7, pp. 547-565, 1986
[42] DEPASS, L., WOODSIDE, M., MARONPOT, R. and WEIL, C. (1986b) Three-generation reproduction and dominant lethal mutagenesis studies of ethylene glycol in the rat, Fund. Appl. Tox., 7, pp. 566-572, 1986
[43] DUNKELBERG, H. Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats, Br. J. Cancer, 46, pp. 924-933, 1982
[44] EDELHAUSER, H., ANTOINE, M., PEDERSON, H., HIDDEMAN, J. and HARRIS, R. Intraocular safety evaluation of ethylene oxide and sterilant residues, J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol., 2, pp. 7-39, 1983
[45] EHRENBERG, L., TORNQVIST, M. The research background for risk assessment of ethylene oxide: aspects of dose, Mutat. Res., 330(1-2), pp. 41-54, 1995
[46] Ethylene Oxide Residues on Sterilized Medical Devices, Environ Corporation,Washington, DC, 1987 (also in: Health Industry Manufacturers Association, HIMA Report 88-6. Washington, DC, 1988)
[47] ETTRE, LS. and JONES, E. Quantitative analysis with headspace gas chromatography using multiple headspace extraction, Chromatography Newsletter, 12(1), July 1984
[48] EVANS, A.J., HENNER, W.D., EILERS, K.M., MONTALTO, M.A., WERSINGER, E.M., ANDERSEN, P.E., COHEN, J.I., EVERTS, E.C., MCWILLIAMS, J.E. and BEER, T.M. Polymorphisms of GSTT1 and related genes in head and neck cancer risk. Head Neck, 26(1), pp. 63-70, 2004
[49] FALZON, M., MILTON, A.S., BURKE, M.D. Are the decreases in hepatic cytochrome P-450 and other drug-metabolising enzymes caused by indomethacin in vivo mediated by intestinal bacterial endotoxins? 16,16-Dimethylprostaglandin F2 alpha prevents decreases in hepatic drug-metabolising enzymes due to exogenous endotoxin, Biochem. Pharmacol., 33(8), pp. 1285-1292, April 15, 1984
[50] FENNELL, T.R., MACNEELA, J.P., MORRIS, R.W., WATSON, M., THOMPSON, C.L., BELL, D.A. Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione S-transferase T1-null and M1-null genotypes, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 9(7), pp. 705-712, 2000
[51] FENNELL, T.R. and BROWN, C.D. A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human, Toxicol. Appl. Pharmacol., 173(3), pp. 161-75, 2001
[52] FISHER, J.W., DORMAN, D.C., MEDINSKY, M.A., WELSCH, F., CONOLLY, R.B. Analysis of respiratory exchange of methanol in the lung of the monkey using a physiological model, Toxicol. Sci., 53(2), pp. 185-193, 2000

[53] FOST, U., TORNQVIST, M., LEUTBECHER, M., GRANATH, F., HALLIER, E., EHRENBERG, L. Effects of variation in detoxification rate on dose monitoring through adducts, Hum. Exp. Toxicol., 14(2), pp. 201-3, 1995
[54] FUCHS, J., WULLENWEBER, U., HENGSTLER, J.G., BIENFAIT, H.G., HILTL, G., OESCH, F. Genotoxic risk for humans due to work place exposure to ethylene oxide: remarkable individual differences in susceptibility, Arch Toxicol., 68(6), pp. 343-8, 1994
[55] GAUNT, J., HARDY, J., GANGOLLI, S., BUTTERWORTH, K. and LLOYD, A. Bibra, 14, p. 109, 1975 (cited in Rowe and Wolf, 1982 and Environ, 1987)
[56] GAYLOR, D.W. Quantitative Cancer Risk Assessment for Exposure to Ethylene Oxide from Medical Devices, submitted to the CDRH Toxicology Risk Assessment Committee, June 29, 1993
[57] GLASER, Z.R. Ethylene oxide: Toxicology review and field study results of hospital use, J. Environ. Path. Tox., 2, pp. 173-208, 1979
[58] GOLBERG, L. Hazard Assessment of Ethylene Oxide, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986
[59] GOLDBLATT, M.W. Brit. J. Ind. Med., 1, p. 213, 1944
[60] GRIFFETH, L.K., ROSEN, G.M. and RAUCHMAN, E.J. Effects of model injury on hepatic drug metabolism in the rat. VI. Major traumatic detoxification/toxification pathways, Drug Metab. Dispos., 15(6), pp. 749-59, 1987
[61] GUESS, W. Tissue reactions to 2-chloroethanol in rabbits, Tox. Appl. Pharm., 16, pp. 382-390, 1970
[62] Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. Anal. Chem., 52(14), 1980
[63] HACKETT, P., BROWN, R., BUSCHBOOM, R., CLARK, M., MILLER, R., MUSIC, R., ROWE, S., SCHIRMER, R. and SIKOV, M. Teratogenic Study of Ethylene Oxide and Propylene Oxide and n-Butyl Acetate (NIOSH Contract No. 210-80-0013), Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland, WA, 1982 (cited in EPA, 1985)
[64] HALLIER, E., LANGHOF, T., DANNAPPEL, D., LEUTBECHER, M., SCHRODER, K., GOERGENS, H.W., MULLER, A. and BOLT, H.M. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes, Arch. Toxicol., 67(3), pp. 173-178, 1993
[65] HANDLOS, V. Determination of gas residuals in ethylene oxide sterilized materials — A literature survey. Archiv. Pharm. Chemi. Sci., 4, pp. 73-80, 1976
[66] HANDLOS, V. The hazards of ethylene oxide sterilization. Arch. Pharm. Chemi. Sci., 7, pp. 939-949, 1979
[67] HANZLIK, P., SEIDENFELD, M. and JOHNSON, C. General properties, irritant and toxic actions of ethylene glycol, J. Pharm. Exp. Ther., 41(4) pp. 387-406, 1931
[68] HARTMAN, P.A. and BOWMAN, P.B. Simple GLC determination of ethylene oxide and its reaction products in drug and formulations, J. Pharm. Sci., 66(6), pp. 789-792, 1977
[69] HASSETT, C., LIN, J., CARTY, C.L., LAURENZANA, E.M. and OMIECINSKI, C.J. Human hepatic microsomal epoxide hydrolase: comparative analysis of polymorphic expression, Arch. Biochem. Biophys., 337(2), pp. 275-283, 1997
[70] Health Industry Manufacturers Association. Guidelines for the Analysis of Ethylene Oxide Residues in Medical Devices (HIMA Document No. 1, Vol. 2). Washington, DC: HIMA, 1980
[71] HOGSTEDT, C., ROHLEN, O., BERNDTSSON, B.S., AXELSON, O. and EHRENBERG, L. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers, Br. J. Ind. Med., 36(4), pp. 276-80, 1979

[72] HOLLINGSWORTH, R., ROWE, V., OYEN, F., MCCALLISTER, D. and SPENCER, H. Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. AMA Arch. Ind. Health., 13, pp. 217-227, 1956
[73] HU, J.J., MOHRENWEISER, H.W., BELL, D.A., LEADON, S.A. and MILLER, M.S. Symposium overview: genetic polymorphisms in DNA repair and cancer risk, Toxicol. Appl. Pharmacol., 185(1), pp. 64-73, 2002
[74] HUBAUX, A. and GILBERT, V. Decision and detection limits for linear calibration curves, Anal. Chem., 42(8), pp. 849-855, 1970
[75] IARC (1994) Some industrial chemicals. Ethylene oxide, Lyons, pp. 73-159 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 60)
[76] Improved detection and separation of glycols and ethylene oxide residues using GC (Bulletin 789), Supelco, Inc., 1980
[77] International Conference On Harmonization; ICH Harmonised Tripartite Guideline; Text on the Validation of Analytical Procedures: Recommended for adoption at step 4 of the ICH process on 27 October 1994
[78] JACOBSON, K., HACKLEY, E. and FEINSILVER, L. The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors, AMA Arch. Ind. Health., 13, pp. 237-244, 1956
[79] Japan Association of Disposable Medical Device Industries, Guideline for ethylene oxide sterilization of disposable medical devices (second edition), December 1989
[80] JOHNSON, M. Metabolism of chloroethanol in the rat, Biochem. Pharmacol., 16, pp. 185-199, 1967 [81] JOHNSON, M. Detoxication of ethylene chlorohydrin, Fd. Cosmet. Tox., 5, p. 449, 1967.
[82] JONES-PRICE, C., KIMMEL, T., MARKS, T., LEDOUX, T., REEL, J., FISHER, P., LANGHOFF-PASCHKE, L. and MARR, M. Teratologic Evaluation of Ethylene Oxide (CAS No. 75-78-8) in New Zealand White Rabbits (Final report RB80-EO, NIEHS Contract No. 1-ES-2127). Research Triangle Park, NC, National
Institute of Environmental Health Sciences, 1982 (cited in EPA, 1985)
[83] JONES-PRICE, C., MARKS, T., LEDOUX, T., REEL, J., FISCHER, P., LANGHOFF-PASCHKE, L., MARR, M. and KIMMEL, C. Teratologic Evaluation of Ethylene Chlorohydrin (CAS No. 107-07-3) in New Zealand White
Rabbits (PB85-170959). Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, 1985a
[84] JONES-PRICE, C., MARKS, T., LEDOUX, T., REEL, J., FISCHER, P., LANGHOFF-PASCHKE, L., MARR, M. and KIMMEL, C. Teratologic Evaluation of Ethylene Chlorohydrin (CAS No. 107-07-3) in CD-1 mice (PB85-172104). Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences,
1985b
[85] KAREL, L., LANDING, B. and HARVEY, T. The intraperitoneal toxicity of some glycols, glycol ethers, glycol esters and phthalates in mice. Fed. Proceedings, 1947; 6:342
[86] KASHTOCK, M. Use of specific retention volumes in evaluation of various types of columns for use in the trace determination of ethylene glycol by gas chromatography, J. Chromatogr., 176, pp. 25-35, 1979
[87] KAYE, M.M. and NEVELL, T.G. Statistical evaluation of methods using headspace gas chromatography for the determination of ethylene oxide. Analyst., 110, pp. 1067-1071, 1985
[88] KERR, B.M., RETTIE, A.E., EDDY, A.C., LOISEAU, P., GUYOT, M., WILENSKY, A.J., LEVY, R.H. Inhibition of human liver microsomal epoxide hydrolase by valproate and valpromide: in vitro/in vivo correlation, Clin. Pharmacol. Ther., 46(1), pp. 82-93, 1989

[89] KIKUCHI, H., NAKAMURA, A. and TSUJI, K. Gas chromatographic determination with electron capture detection of residual ethylene oxide in intraocular lenses, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71, pp. 1057-1062, 1988
[90] KITTERINGHAM, N.R., DAVIS, C., HOWARD, N., PIRMOHAMED, M., PARK, B.K. Interindividual and interspecies variation in hepatic microsomal epoxide hydrolase activity: studies with cis-stilbene oxide , carbamazepine 10, 11-epoxide and naphthalene, J. Pharmacol. Exp. Ther., 278(3), pp. 1018-1027
[91] KNUDSEN, L.E., LOFT, S.H., AUTRUP, H. Risk assessment: the importance of genetic polymorphisms in man, Mutat. Res., 482(1-2), pp. 83-88, 2001
[92] KROES, R., BOCK, B. and MARTIS, L. Ethylene oxide extraction and stability in water and blood, Personal communication to the AAMI committee, January 1985
[93] KROETZ, D.L., KERR, B.M., MCFARLAND, L.V., LOISEAU, P., WILENSKY, A.J. and LEVY, R.H. Measurement of in vivo microsomal epoxide hydrolase activity in white subjects, Clin. Pharmacol. Ther., 53(3), pp. 306-315, March 1993
[94] KULKARNI, R.K., BARTAK, D., OUSTERHOUT, D.K. and LEONARD, F. Determination of residual ethylene oxide in catheters by gas-liquid chromatography, J. Biomed. Mat. Res., 2, pp. 165-171, 1968.
[95] LABORDE, J. and KIMMEL, C. The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. Tox. Appl. Pharm., 56, pp. 16-22, 1980
[96] LAKIND, J.S., MCKENNA, E.A., HUBNER, R.P. and TARDIFF, R.G. A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol, Crit. Rev. Toxicol., 29(4), pp. 331-365, 1999
[97] LAMB, J. IV, MARONPOT, R., GULATI, D., RUSSELL, V., HOMMEL-BARNES, L. and Sabharwal, P. (1985). Reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol in the mouse, Tox. Appl. Pharm. 81, pp. 100-112, 1985
[98] LANDEN, W.O., THOMPSON, D.W. and FLOYD, K.M. Determination of ethylene oxide and ethylene glycol in wet surgical dressings, FDA By-Lines, No. 2, 1971
[99] LANDIN, H.H., GOLKAR, S.O., ZORCEC, V., TORNQVIST, M. Biomonitoring of Epicholorhydrin by Hemoglobin Adducts, Anal. Biochem., 240, pp. 1-6, 1996
[100] LANDIN, H.H., GRUMMT, T., LAURENT, C. and TATES, A. Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adduct, Mut. Res., 381, pp. 217-226, 1997
[101] LATVEN, A. and MOLITOR, H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight organic solvents, J. Pharm. Exp. Ther., 65, pp. 89-94, 1939
[102] LAWRENCE, W., TURNER, J. and AUTIAN, J. Toxicity of ethylene chlorohydrin I: Acute toxicity studies, J. Pharm. Sci., 60(4), pp. 568-571, 1971
[103] LAWRENCE, W., ITOH, K., TURNER, J. and AUTIAN, J. Toxicity of ethylene chlorohydrin II: Subchronic toxicity and special tests, J. Pharm. Sci., 60(8), pp. 1163-1168, 1971
[104] LAWRENCE, W., DILLINGHAM, E., TURNER, J. and AUTIAN, J. Toxicity profile of chloroacetaldehyde, J. Pharm. Sci., 61(1), pp. 19-25, 1972
[105] LEE, HT., DANIEL, A. and WALKER, C. Conformance test procedures (CTP) for verifying the labeling claims for precision, bias, and interferences in in-vitro diagnostic devices used for the quantitative measurement of analytes in human body fluids, in Bureau of Medical Devices Biometrics Report 8202, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, April 1982.
[106] LONG, G.L. and WINEFORDNER, J.D. Limit of detection — A closer look at the IUPAC definition, Anal. Chem., 55(7), pp. 712A-724A, 1983

[107] LYNCH, D., LEWIS, T., MOORMAN, W., SABHARWAL, P. and BURG, J. Toxic and mutagenic effects of ethylene oxide and propylene oxide on spermatogenic functions in Cynomolgus monkeys, Toxicologist., 3, p. 60, 1982
[108] LYNCH, D., LEWIS, T., MOORMAN, W., BURG, J., GROTH, D., KHAN, A., ACKERMAN, L. and COCKERELL, B. Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F 344 rats, Tox. Appl. Pharm., 76, pp. 69-84, 1984
[109] LYNCH, D., LEWIS, T., MOORMAN, W. et al., Effects on monkeys and rats of long-term inhalation exposure to ethylene oxide: Major findings of the NIOSH study, in In-hospital ethylene sterilization, Current issues in ET0 toxicity and occupational exposure, AAMI Technology Assessment Report No. 8-84, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, VA, pp. 7-10, 1984
[110] MALANOSKI, A.J. Analyst performance standards: Determination for and from collaborative studies, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(6), pp. 1333-1338, 1982
[111] MANIUS, G.J. Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in ophthalmic solution at proposed concentration limits, J. Pharm. Sci., 68(12), pp. 1547-1549, 1979
[112] MARLOWE, D.E., LAO, N.T., LAO, C.S., EATON, A.R. and PAGE, B.F.J. Interlaboratory Comparison of Ethylene Oxide Residue Analysis Test Methods (HHS Publication FDA 86-4204), March 1986
[113] MARLOWE, D.E. Summary of results from interlaboratory comparison of ethylene oxide residue analysis test methods, Paper presented at AAMI Conference on In-hospital EO sterilization, Arlington, VA, November 1983
[114] MARLOWE, D.E., LAO, N.T., EATON, A.R., PAGE, B.F.J. and LAO, C.S. An interlaboratory comparison of analytical methods for ethylene oxide, J. Pharm. Sci., 76, pp. 333-337, 1986
[115] MARONPOT, R., ZELENAK, J., WEAVER, E. and SMITH, N. Teratogenicity study of ethylene glycol in rats, Drug Chem. Tox., 6(6), pp. 579-594, 1983
[116] MASON, M., CATE, C. and BAKER, J. Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines, Clin. Toxicol., 4(2):185-204, 1971
[117] MATSUMOTO, T., HARDAWAY, R.M., PANI, K.C., SATER, C.M., BARTAK, D.E. and MARGETIS, P.M. Safe standard of aeration for ethylene oxide sterilized supplies, Arch. Surg., 96, pp. 464-470, 1968
[118] MCDONALD, T., ROBERTS, M. and BORGMANN, A. Ocular toxicity of ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in rabbit eyes, Tox. Appl. Pharm., 21, pp. 143-150, 1972
[119] MCDONALD, T., KASTEN, K., HERVEY, R., GREGG, S., BORGMANN, A. and MURCHESON, T. Acute ocular toxicity of ethylene oxide, ethylene glycol and ethylene chlorohydrin, Bull. Parent. Drug Assoc., 27(4), pp. 153-164, 1973
[120] MCDONALD, T., KASTEN, K., HERVEY, R., GREGG, S. and BUTTON, B. Acute ocular toxicity for normal and irritated rabbit eyes and subacute ocular toxicity for ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol, Bull. Parent. Drug Assoc., 31(1), pp. 25-32, 1977
[121] MCGLYNN, K.A., HUNTER, K., LEVOYER, T., ROUSH, J., WISE, P., MICHIELLI, R.A., SHEN, F.M., EVANS, A.A., LONDON, W.T., BUETOW, K.H. Susceptibility to a flatoxin B1-related primary hepatocellular carcinoma in mice and humans, Cancer Res., 63(15), pp. 4594-4601, 2003
[122] MELNICK, R. (1984). Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice, Env. Hlth. Perspect., 57, pp. 147-155, 1984

[123] MERTES, I., FLEISCHMANN, R., GLATT, H.R. and OESCH, F. Interindividual variations in the activities of cytosolic and microsomal epoxide hydrolase in human liver, Carcinogenesis, 6(2) pp. 219-223, February 1985
[124] MILLAR, M.R., SHARPE, R.M., WEINBAUER, G.F., FRASER, H.M., SAUNDERS, P.T. Marmoset spermatogenesis: organizational similarities to the human, Int. J. Androl., 23(5) pp. 266-77, October 2000

[125] MOGENHAN, J.A., WHITBOURNE, J.E. and ERNST, R.R. Determination of ethylene oxide in surgical materials by vacuum extraction and gas chromatography, J. Pharm. Sci., 60(2), pp. 222-224, 1971
[126] MOORE, J.A., DASTON, G.P., FAUSTMAN, E., GOLUB, M.S., HART, W.L., HUGHES, C. Jr, KIMMEL, C.A., LAMB, J.C., SCHWETZ, B.A. and SCIALLI, A.R. An evaluative process for assessing human reproductive and developmental toxicity of agents, Reprod. Toxicol., 9(1), pp. 61-95, 1995
[127] MORDENTI, J. Man versus beast: pharmacokinetic scaling in mammals, J. Pharm. Sci., 75(11), pp. 1028-1040, 1986
[128] MORI, K., KAIDO, M., FUJISHIRO, K., INOUE, N., KOIDE, O., HORI, H. and TANAKA, I. Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats, Br. J. Ind. Med., 48(4), pp. 270-274, April 1991
[129] MORRIS, T., NELSON, M. and CALVERY, A. Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol mono-ethyl-ether, and diethylene glycol mono-methyl-ether, J. Pharm. Exp. Ther., 74, pp. 266-273, 1942
[130] MULLER, M., KRAMER, A., ANGERER, J. and HALLIER, E. Ethylene oxide-protein adduct formation in humans: influence of glutathione-S-transferase polymorphisms, Int. Arch. Occup. Environ. Health., 71(7), pp. 499-502, 1998
[131] MUZENI, R.J. Rapid gas chromatographic determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in rubber catheters, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 68(3), pp. 506-508, 1985
[132] NAKAMURA, A., KIKUCHI, H. and TSUJI, K. Determination of ethylene oxide residue in commercially available intraocular lenses by new sensitive method (Electron capture detection/gas chromatography), IOL, 3, pp. 4-8, 1989
[133] National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenicity Studies of 2-Chloroethanol (Ethylene Chlorohydrin) (CAS. No 107-07-3) in F344/N Rats and Swiss CD-1 Mice (Dermal Studies) (NTP TR275, NIH Publication 86-2531). Research Triangle Park, NC, NTP, 1985
[134] National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenicity Studies of Ethylene Oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) (NTP Technical Report 326, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health). Research Triangle Park, NC, NTP, 1987
[135] National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Glycol (CAS No. 107-21-1) in B6C3F1 mice (feed studies) (NTP Technical Report 413, U.S. Department of Health and Human Services). Research Triangle Park, NC, NTP, 1993
[136] National Toxicology Program — Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction Expert Panel, Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Ethylene Glycol.NTP-CERHR-EG-03, 2003

[137] NEEPER-BRADLEY, T. Developmental Toxicity Evaluation of Ethylene Glycol Administrated by Gavage to CD(R) (Sprague-Dawley) Rats: Determination of a “No Observable Effect Level” (NOEL), Report 52-656, Bushy Run Research Center, Union Carbide Corporation, Export, PA (Study sponsored by Ethylene Glycol Panel, Chemical Manufacturers Association. Washington, D.C.), 1990
[138] NIVARD, M.J., CZENE, K., SEGERBACK, D. and VOGEL, E.W. Mutagenic activity of ethylene oxide and propylene oxide under XPG proficient and deficient conditions in relation to N-7-(2-hydroxyalkyl)guanine levels in Drosophila, Mutat. Res., 529(1-2), pp. 95-107, 2003
[139] NORTHUP, S., WEINCKOWSKI, D., MARTIS, L. and DARBY, T. Toxicity caused by acute and subacute intravenous administration of ethylene oxide in the rat, J. Environ. Pathol. Toxicol., 5, pp. 617-623, 1981
[140] OBA, T., TSUJI, K., MIZUMACHI, S., KIKUCHI, H., SHINTANI, H., IIDA, K. and MEGURO, K. Studies on residual ethylene oxide in medical devices (I) — Gas chromatographic determination of ethylene oxide in plastics. Ikakikai-gaku, 52(3), pp. 134-139, 1982
[141] OHBA, T. Safety of residual ethylene oxide and ethylene oxide concentrations in the working environment of sterilization facilities, in Gaughren, E.; Morrissey, R.; You-sen, W.; eds., Sterilization of Medical Products Volume IV, Polyscience Publications, Montreal, pp. 172-177, 1986
[142] OLSEN, A.K., BJORTUFT, H., WIGER, R., HOLME, J., SEEBERG, E., BJORAS, M. and BRUNBORG, G. Highly efficient base excision repair (BER) in human and rat male germ cells, Nucleic Acids Res. 29(8), pp. 1781-90, 2001
[143] OMIECINSKI, C.J., AICHER, L. and SWENSON, L. Developmental expression of human microsomal epoxide hydrolase, J. Pharmacol. Exp. Ther. 269(1), pp. 417-23, 1994
[144] OMIECINSKI, C.J., HASSETT, C. and HOSAGRAHARA, V. Epoxide hydrolase-polymorphism and role in toxicology. Toxicol. Lett., 112-113, pp. 365-70, 2000
[145] OSER, B., MORGAREIDGE, K., COX, G. and CARSON, J. Short-term toxicity of ethylene chlorohydrin (ECH) in rats, dogs and monkeys, Fd. Cosmet. Tox., 13, pp. 313-315, 1975
[146] Pharmaceutical Manufacturers Association. Procedures for setting limits for volatile organic solvents with methylene chloride as an example of the process. Committee on Rational Specifications for Impurities in Bulk Drug Substances — Pharmaceutical Manufacturers Association. In: Pharmacopeial Forum. Washington, DC: PMA, 1989; November-December, pp. 5748-5759
[147] Pharmaceutical Manufacturers Association. Application of the PMA procedure for setting residue limits for organic volatile solvents in pharmaceuticals to ethylene oxide. Prepared by D.L. Conine and the PMA subcommittee of Industrial Toxicologists. Procedures for setting limits for organic volatile solvents with chloroform, 1,4-dioxane, ethylene oxide, and trichloroethylene as examples of the process. Committee on Rational Specifications for Impurities in Bulk Drug Substances — Pharmaceutical Manufacturers Association. In: Pharmacopeial Forum. Washington, DC: PMA, May-June:557-572,
1990
[148] POTTENGER, L.H., CARNEY, E.W. and BARTELS, M.J. Dose-dependent nonlinear pharmacokinetics of ethylene glycol metabolites in pregnant (GD 10) and nonpregnant Sprague-Dawley rats following oral administration of ethylene glycol, Toxicol. Sci. 62, pp. 10-19, 2001
[149] PRICE, C., KIMMEL, C., TYL, R. and MARR, M. The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice, Tox. Appl. Pharm., 81, pp. 113-127, 1985

[150] PRICE, C., TYL, R., MARR, M. and KIMMEL, C. Teratologic evaluation of ethylene glycol (EG) in CD rats and CD-1 mice, Teratology, 29(2): 52A, 1984
[151] RAGELIS, E.P., FISHER, B.S., KIMECK, B.A. and JOHNSON, C. Isolation and determination of chlorohydrins in foods fumigated with ethylene oxide or propylene oxide. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 51(3), pp. 709-717, 1968
[152] ROBERTS, J. and SEIBOLD, H. Ethylene glycol toxicity in the monkey, Tox. Appl. Pharm. 15, pp. 624-631, 1969
[153] ROBINSON, M., POND, C., LAURIE, R., BERCZ, J., HeNNINGSEN, G. and CONDIE, L. Subacute and subchronic toxicity of ethylene glycol administered in drinking water to Sprague-Dawley rats, Drug Chem. Tox., 13(1), pp. 43-70, 1990
[154] RODRICKS, J.V. and BROWN, S.L. Data requirements for assessment of device risks, J. Am. Coll. Toxicol., 7, pp. 509-518, 1988
[155] ROMANO, S.J. and RENNER, J.A. Comparison of analytical methods for residual ethylene oxide analysis, J. Pharm. Sci., 64(8), pp. 1412-1417, 1975
[156] ROMANO, S.J., RENNER, J.A. and LEITNER, P.M. Gas chromatography determination of residual ethylene oxide by head space analysis, Anal. Chem., 45(14), pp. 2327-2330, 1973
[157] ROMAGUERA, C. and VILAPLANA, J. Airborne occupational contact dermatitis from ethylene oxide, Contact Dermatitis, 39, p. 85, 1997
[158] ROSSINI, A., RAPOZO, D.C., AMORIM, L.M., MACEDO, J.M., MEDINA, R., NETO, J.F., GALLO, C.V. and PINTO, L.F. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population, Genet. Mol. Res., 1(3), pp. 233-40, 2002
[159] ROWE, V. and MCCOLLISTER, S. Alcohols. Chapter Fifty-Five, in: Clayton, G., Clayton, F., eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (3rd ed. Vol. 2C Toxicology), John Wiley & Sons, New York, pp. 4675-4684, 1982
[160] ROWE, V. and WOLF, M. GLYCOLS. Alcohols. Chapter Fifty, in: Clayton, G.; Clayton, F.; eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (3rd ed. Vol. 2C Toxicology). John Wiley & Sons, New York, pp. 3817-3832, 1982
[161] RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985-1986, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 87-114, Rockville, MD, pp. 2361-2362, 1987
[162] RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, On-line, Rockville, MD, 2006
[163] SCHRODER, K.R., WIEBEL, F.A., REICH, S., DANNAPPEL, D., BOLT, H.M. and HALLIER, E. Glutathione-S-transferase (GST) theta polymorphism influences background SCE rate, Arch. Toxicol., 69(7), pp. 505-507, 1995
[164] SCHULER, R., HARDIN, B., NIEMEIER, R., BOOTH, G., HAZELDEN, K., PICCIRILLO, V. and SMITH, K. Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay, Env. Hlth. Perspect. 57, pp. 141-146, 1984
[165] SEGERBACK, D., OSTERMAN-GOLKAR, S., MOLHOLT, B. and NILSSON, R. In vivo tissue dosimetry as a basis for cross-species extrapolation in cancer risk assessment of propylene oxide, Regul. Toxicol. Pharmacol. 20(1 Pt 1), pp. 1-14
[166] SEILKEN, R. and VALDEZ-FLORES, C. Cancer Dose-Response Modeling and Risk Characterizations Based on Animals Exposed to Ethylene Oxide FINAL REPORT, Submitted to Ethylene Oxide Industry Council, 2000
[167] SHIMIZU, H., OHARA, K. and SAWA, M. Sterile anterior segment inflammation presumably due to absorbed ethylene oxide to the implanted intraocular lens, Rinsho Ganka (Japanese J. Clin. Ophthalmol.), 40(11), pp. 1219-1225, 1986

[168] SHUPACK, J.L., ANDERSEN, S.R. and ROMANO, S.J. Human skin reactions to ethylene oxide. J. Lab. Clin. Med., 98, pp. 723-729, 1981
[169] SNELLINGS, W.M., MARONPOT, R.R., ZELENAK, J.P. et al. Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation, Toxicol. Appl. Pharmacol., 64, 476-481, 1982
[170] SNELLINGS, W., MARONPOT, R., ZELENAK, J. and LAFFOON, C. Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation, Tox. Appl. Pharm., 64, pp. 476-481, 1982a
[171] SNELLINGS, W., ZELENAK, J. and WEIL, C. Effects on reproduction in Fischer rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation, Tox. Appl. Pharm., 63, pp. 382-388, 1982b
[172] SNELLINGS, W., WEIL, C. and MARONPOT, R. A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice, Tox. Appl. Pharm., 76, pp. 510-518, 1984a
[173] SNELLINGS, W., WEIL, C. and MARONPOT, R. A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats, Tox. Appl. Pharm., 75, pp. 105-117, 1984b
[174] SNYDER, L.R. A rapid approach to selecting the best experimental conditions for high-speed liquid column chromatography — Part 1 — Estimating initial sample resolution and the final resolution required by a given problem, J. Chromatogr. Sci.; 10, pp. 201-212, 1972
[175] SPITZ, H.D. and WEINBERGER, J. Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol by gas chromatography, J. Pharm. Sci., 60(2), pp. 271-274, 1971
[176] STAYNER, L., STEENLAND, K., GREIFE, A., HORNUNG, R., HAYES, R.B., NOWLIN, S., MORAWETZ, J., RINGENBURG, V., ELLIOT, L. and HALPERIN, W. Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide, Am. J. Epidemiol., 138(10), pp. 787-98, 1993
[177] STEENLAND, K., STAYNER, L., GREIFE, A. et al. A cohort mortality study of workers exposed to ethylene oxide, N. Engl. J. Med., 324, pp. 402-407, 1991
[178] STEENLAND, K., STAYNER, L. and DEDDENS, J. Mortality analysis in a cohort of 18235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998, Occup. Environ. Med., 61, pp. 2-7, 2004
[179] TANAKA, S., NAKAURA, S., KAWASHIMA, K., KASUYA, Y. and OMORI, Y. Studies on the hemolytic activity and dermal irritability of ethylene oxide and its reaction products. Jap. J. Med. Instrum. 52(1), pp. 21-28, 1982
[180] TAYLOR, J.S. Dermatologic hazards from ethylene oxide, Cutis, 19, pp. 189-192, 1977
[181] TETA, M.J., SIELKEN, R.L. jr.m and VALDEZ-FLORES, C. Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines, Risk Anal. 19(6), pp. 1135-55, 1999
[182] THIER, R., LEWALTER, J., KEMPKES, M., SELINSKI, S., BRUNING, T. and BOLT, H.M. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1, Arch. Toxicol., 73(4-5), pp. 197-202, 1999
[183] THIER, R., BRUNING, T., ROOS, P.H., RIHS, H.P., GOLKA, K., KO, Y. and BOLT, H.M. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes, Int. J. Hyg. Environ. Health., 206(3), pp. 149-71, 2003.

[184] THIER, R., BALKENHOL, H., LEWALTER, J., SELINSKI, S., DOMMERMUTH, A. and BOLT, H.M. Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile, Mutat. Res., 482(1-2), pp. 41-46, 2001
[185] TYL, R. Developmental Toxicity Evaluation of Ethylene Glycol Administrated by Gavage to DC(R)-1 Mice: Determination of a "No-Observable-Effect Level" (NOEL), Report 51-591, Bushy Run Research Center. Union Carbide Corporation, Export, PA. (Study sponsored by Ethylene Glycol Panel.) Washington, DC, Chemical Manufacturers Association, 1988
[186] TYLER, T.R., MCKELVEY, J.A. Dose dependent disposition of 14C labelled ethylene oxide in rats, Export, PA, Bushy Run Research Center (TSCATS/017061; EPA/OTS Document No. 878212056),1982
[187] U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Health Assessment Document for Ethylene Oxide (EPA 600/8-84-009F). Research Triangle Park, NC, EPA, 1985
[188] U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1996) Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment EPA/630/R-96/009
http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/repro51.pdf
[189] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. EO, ECH & EG, Proposed maximum residue limits and maximum levels of exposure (HEW/FDA), Federal Register. Washington, DC, June 23, 1978; 43(122)
[190] USP Chromatography (section 621) in: United States Pharmacopeia 29th Edition, United States Pharmacopeial Convention 2006
[191] USP Validation of Compendial Methods (section 1225) in: United States Pharmacopeia 29th Edition, United States Pharmacopeial Convention 2006
[192] VOGEL, E.W. and NATARAJAN, A.T. DNA damage and repair in somatic and germ cells in vivo, Mutat. Res., 330(1-2), pp. 183-208, 1995
[193] WARREN, B. The determination of residual ethylene oxide and halogenated hydrocarbon propellants in sterilized plastics, J. Pharm. Pharmacol., 23(suppl.), pp. 170S-175S, 1971
[194] WEIL, C. Statistics vs. safety factors and scientific judgement in the evaluation of safety for man, Tox. Appl. Pharm., 21, pp. 454-463, 1972
[195] WEINBAUER, G.F., ASLAM, H., KRISHNAMURTHY, H., BRINKWORTH, M.H., EINSPANIER, A. and HODGES, J.K. Quantitative analysis of spermatogenesis and apoptosis in the common marmoset (Callithrix jacchus) reveals high rates of spermatogonial turnover and high spermatogenic efficiency, Biol. Reprod. 64(1), pp. 120-126, 2001
[196] WEINBERGER, J. GLC Determination of ethylene chlorohydrin following co-sweep extraction, J. Pharm. Sci., 60(4), pp. 545-547, 1971
[197] WERNERMAN, J., LUO, J.L. and HAMMARQVIST, F. Glutathione status in critically-ill patients: possibility of modulation by antioxidants, Proc. Nutr. Soc., 58(3), pp. 677-680, 1999
[198] WESLEY, F., ROURKE, B. and DARBISHIRE, O. The formation of persistent toxic chlorohydrins in foodstuffs by fumigating with ethylene oxide and propylene oxide, J. Food Sci., 30, pp. 1037-1042, 1965
[199] WHITBOURNE, J.E., MOGENHAN, J.A. and ERNST, R.R. Determination of 2-chloroethanol in surgical materials by extraction and gas chromatography, J. Pharm. Sci., 58(3), pp. 1024-1025, August 1969
[200] WHITE, J.D. and BRADLEY, T.J. Residual ethylene oxide in methyl methacrylate polymer powders by GLC, J. Pharm. Sci., 62(10), pp. 1623-1637, 1973.

[201] WHO, Ethylene Oxide. Concise International Chemical Assessment Document 54, World Health Organization, Geneva, 2003 http://www.who.int/pcs/cicad/full_text/cicad54.pdf
[202] WIENCKE, J.K., PREMBLE, S., KETTERE, B. and KELSEY, K.T. Gene deletion of Glutathione-S-transferase theta: correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous mutagenesis, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 4(3), pp. 253-259, 1995
[203] WOODARD, G. and WOODARD, M. Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization. Proceedings of the Health Industry Association Technical Symposium, Washington, DC, pp. 140-161, 1971
[204] YIN, L., LIU, C., SHIH, L. and PO, K. A study of the teratogenic action of ethylene glycol in rats, Zhonghua Yugangyixue Zazhi, 20(5), 289-290, 1986
[205] YONG, L.C., SCHULTE, P.A., WIENCKE, J.K., BOENIGER, M.F., CONNALLY, L.B., WALKER, J.T., WHELAN, E.A. and WARD, E.M. Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: effects of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 10(5), pp. 539-550, 2001
[206] ZAGAR, L.A. Determination of residual ethylene oxide in methyl methacrylate polymer powders by GLC, J. Pharm. Sci., 61(11), pp. 1801-1803, 1972
[207] ZHENG, W., WEN, W.Q., GUSTAFSON, D.R., GROSS, M., CERHAN, J.R. and FOLSOM, A.R. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk, Breast Cancer Res. Treat., 74(1), p. 9, 2002