

"2021, Año de la Independencia"

## COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

## DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>MGA-DM 10993-7 PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD. Residuos de esterilización por óxido de etileno (Informativo)</b>		
<b>INTRODUCCION</b>		
Como se indica en la introducción de la norma ISO 11135-1, al determinar la idoneidad del óxido de etileno (OE) para la esterilización de dispositivos médicos, es importante asegurarse de que los niveles de OE residual, etilenclorhidrina (ECH) y Etilenglicol (EG) suponen un riesgo mínimo para el paciente con el uso normal del producto. Por lo tanto, es importante que se considere el uso de materiales alternativos y procesos de esterilización durante el diseño y desarrollo del producto. Se sabe que el OE exhibe una serie de efectos biológicos. En el desarrollo de esta parte de la Norma ISO 10993, se consideraron estos efectos, que incluyen irritación, daño orgánico, mutagenicidad y carcinogenicidad en		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>humanos y animales, y efectos reproductivos en animales. Se prestó una consideración similar a los efectos nocivos de ECH y EG.</p>		
<p>Además, cuando se ha elegido la esterilización con OE, independientemente de las disposiciones de esta parte de la Norma ISO 10993, se debe minimizar la exposición a los residuos de OE. Los requisitos de este documento son adicionales a los requisitos de evaluación y análisis biológicos para cada dispositivo médico diseñado como se indica en ISO 10993-1. Los requisitos de evaluación y análisis biológicos, combinados con los límites de residuos del proceso de esterilización con OE, constituyen la justificación de que un dispositivo esterilizado con OE es aceptable para su uso. También se especifican los residuos máximos permitidos para etilenclorhidrina (ECH), cuando se ha encontrado que ECH está presente en dispositivos médicos esterilizados con OE. Los efectos locales (p. Ej., Irritación) se incorporan en el límite de contacto tolerable (TCL) como se indica en Anexo G para OE, y en Anexo H para ECH.</p>		
<p><b>1. ALCANCE.</b></p>		
<p>Este MGA-DM especifica los límites permitidos para el óxido de etileno (OE) y la etilenclorhidrina (ECH) residuales en dispositivos médicos esterilizados con OE, los procedimientos para la medición de OE y ECH, y los métodos para que los dispositivos puedan ser liberados. En los anexos se incluyen antecedentes adicionales para orientación y un diagrama de flujo que muestra cómo se aplica este MGA.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Los dispositivos médicos esterilizados con OE que no tienen contacto con el paciente (por ejemplo, dispositivos de diagnóstico <i>in vitro</i>) no están cubiertos por este MGA-DM.</p>		
<p><b>Nota:</b> este MGA-DM de la serie de pruebas de biocompatibilidad no especifica los límites permisibles para el Etilenglicol (EG).</p>		
<p><b>1. REFERENCIAS NORMATIVAS.</b></p>		
<p>Este MGA-DM está basado en la Norma ISO 10993-7, Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 7: Residuos de esterilización por óxido de etileno.</p>		
<p>La última edición de los siguientes documentos referenciados (incluyendo cualquier modificación), son indispensables para la aplicación de estas pruebas:</p>		
<p><i>MGA-DM 10993-1<sup>1</sup> Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo).</i> <i><sup>1</sup>Publicado en el Suplemento 2020</i></p>		
<p><i>MGA-DM 10993-3 Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción (informativo).</i></p>		
<p><i>MGA-DM 10993-10 Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de irritación e hipersensibilidad retardada (informativo).</i></p>		
<p><i>MGA-DM 10993-12 Pruebas de biocompatibilidad. Preparación de muestras y materiales de referencia (informativo).</i></p>		
<p>Norma ISO 10993-17, Evaluación biológica de dispositivos médicos – Parte 17: Establecimiento de límites permisibles para sustancias lixiviables.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Apéndice V. Informativo. Aplicación de la gestión de riesgos a los dispositivos médicos.</p>		
<p><b>3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES</b></p>		
<p>Para los propósitos de este documento, los términos y definiciones dados en el MGA-DM 10993-1 y los siguientes aplican:</p>		
<p><b>Extracción de uso simulado</b>, a la extracción con agua para simular el uso del dispositivo médico para la evaluación de los niveles de residuos disponibles para el paciente o usuario del dispositivo médico.</p>		
<p><b>Extracción exhaustiva</b>, a la extracción que se lleva a cabo hasta que la cantidad de OE o ECH en una extracción posterior sea inferior al 10 % de la detectada en la primera, o hasta que no haya un aumento analíticamente significativo en los niveles acumulativos de residuos detectados.</p>		
<p><b>Nota:</b> como no es posible demostrar la naturaleza exhaustiva de la recuperación residual, la definición de extracción exhaustiva adoptada es la anterior.</p>		
<p><b>4. REQUISITOS</b></p>		
<p><b>4.1 General</b></p>		
<p><b>Nota:</b> Información sobre los límites de este MGA-DM, así como otra información importante y de orientación relevante para el uso de este documento se encuentra en los anexos.</p>		
<p>Este punto especifica los residuos máximos permitidos para el óxido de etileno (OE) para cada dispositivo médico individual esterilizado con OE.</p>		
<p>Como se señaló en la introducción de la Norma ISO 11135-1, cuando se determina la idoneidad de OE para la esterilización de dispositivos médicos, es</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>importante asegurarse de que los niveles de OE residual, etilenclorhidrina (ECH) y Etililenglicol (EG) representen un riesgo para el paciente en el uso normal del producto. Además, cuando se ha elegido la esterilización con OE, independientemente de las disposiciones de este MGA-DM, se debe minimizar la exposición a los residuos de OE. También se especifican los residuos máximos permitidos para ECH, cuando se ha encontrado que ECH está presente en dispositivos médicos esterilizados con OE. Los efectos locales (por ejemplo, irritación) se han considerado y se incorporan en el límite de contacto tolerable (LCT) como se discute en el punto 4.3.5.2 y en el Anexo G para OE, y en el punto 4.3.5.3 y en el Anexo H para ECH. No se especifican límites de residuos permitidos para EG porque una evaluación de riesgos (véase el Anexo I) indica que los niveles permitidos calculados son más altos que los que pueden ocurrir en un dispositivo médico. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos hemodinámicos y hemolíticos agudos después de la administración intravenosa rápida de compuestos hiperosmolares como EG. No se esperaría que la esterilización con óxido de etileno de dispositivos médicos produzca soluciones hiperosmolares. Los métodos para la determinación de OE y ECH se dan en el punto 4.4.</p>		
<p>Los requisitos en este MGA-DM se suman a los requisitos de pruebas biológicas establecidos en el MGA-DM 10993-1 <i>Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo).</i></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Para los dispositivos esterilizados con óxido de etileno, se prestará especial atención a los MGA-DM 10993-3 Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción (informativo) y MGA-DM 10993-10 Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de irritación e hipersensibilidad retardada (informativo). Todos los requisitos aplicables del el MGA-DM 10993-1 Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo) deben tener en cuenta el nivel residual de OE en el momento de la liberación de diseño cada dispositivo médico.</p>		
<p>Los resultados de la evaluación biológica desde el diseño del dispositivo pueden imponer límites más estrictos que los especificados en 4.3 para proteger contra efectos sistémicos.</p>		
<p><b>4.2 Categorización de dispositivos</b></p>		
<p>Al establecer las dosis diarias máximas de OE y ECH que un dispositivo médico puede administrar a los pacientes, los dispositivos se clasificarán según la duración del contacto.</p>		
<p>Los dispositivos se colocarán en una de las tres categorías de exposición de acuerdo con el punto 6.0 del MGA-DM 10993-1 Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo):</p>		
<p>A. Exposición limitada (A): dispositivos cuyo uso o contacto acumulativo único, múltiple o repetido es de hasta 24 h.</p>		
<p>B. Exposición prolongada (B): dispositivos cuyo uso o contacto acumulativo único, múltiple o repetido a</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>largo plazo es probable que exceda las 24 h pero no a los 30 días.</p>		
<p>C. Contacto permanente (C): dispositivos cuyo uso o contacto acumulativo único, múltiple o repetido a largo plazo supera los 30 días.</p>		
<p>Si un material o dispositivo se puede colocar en más de una categoría de duración, se deben aplicar las consideraciones más rigurosas de prueba y/o evaluación. Con exposiciones múltiples, la decisión en qué categoría se coloca un dispositivo debe tener en cuenta el posible efecto acumulativo, y el tiempo durante el cual ocurren estas exposiciones.</p>		
<p><b>Nota:</b> como se aplica en este MGA-DM, "uso múltiple" se define como el uso repetido del mismo tipo de dispositivo, por ejemplo, Filtros para máquina para hemodiálisis</p>		
<p><b>4.3 Límites permitidos</b></p>		
<p><b>4.3.1 General</b></p>		
<p>Para cada dispositivo médico, las dosis máximas permitidas de OE y ECH entregadas a los pacientes no deberán exceder los valores dados a continuación para la categoría de exposición en la que se ha colocado el dispositivo de acuerdo con el punto 4.2.</p>		
<p>Los límites para el contacto permanente y los dispositivos de exposición prolongada se expresan como dosis diarias promedio máximas. Estos límites conllevan restricciones adicionales durante las primeras 24 h del periodo de exposición y, en el caso de los dispositivos de contacto permanente, durante los primeros 30 días. Estas restricciones imponen limitaciones en la cantidad de OE y ECH que se puede administrar al paciente durante estos primeros</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>periodos de tiempo. Si hay datos disponibles, se debe considerar la posibilidad de distribuir los límites hacia abajo si se utilizan múltiples dispositivos con residuales cercanos al límite máximo, al mismo tiempo, distribuir los límites hacia arriba cuando el uso del dispositivo es solo por una parte del período de exposición. Estos factores de exposición concomitantes (FEC) y factores de exposición proporcionales (FEP) se dan en la norma ISO 10993-17. El procedimiento utilizado para establecer los límites permisibles se describen en el <i>Anexo F</i> para OE, en <i>Anexo H</i> para ECH y la consideración para el establecimiento de límites permisibles para EG se describen en el <i>Anexo I</i>.</p>		
<p><b>4.3.2 Dispositivos de contacto permanente</b></p>		
<p>La dosis diaria promedio de OE al paciente no deberá exceder de 0.1 mg/día. Además, la dosis máxima de OE no deberá exceder:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 mg en las primeras 24 h.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 mg en los primeros 30 días.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2.5 g en toda la vida.</li> </ul>		
<p>La dosis diaria promedio de ECH al paciente no deberá exceder de 0.4 mg/día. Además, la dosis máxima de ECH no deberá exceder:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 9 mg en las primeras 24 h.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 mg en los primeros 30 días.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 g en toda la vida.</li> </ul>		
<p><b>4.3.3 Dispositivos de exposición prolongada</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

La dosis diaria promedio de OE al paciente no debe exceder los 2 mg/día. Además, la dosis máxima de OE no deberá exceder:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 mg en las primeras 24 h.</li> <li>▪ 60 mg en los primeros 30 días.</li> </ul>		
La dosis diaria promedio de ECH al paciente no debe exceder los 2 mg/día. Además, la dosis máxima de ECH no deberá exceder:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 9 mg en las primeras 24 h.</li> <li>▪ 60 mg en los primeros 30 días.</li> </ul>		
<b>4.3.4 Dispositivos de exposición limitada.</b>		
La dosis diaria promedio de OE al paciente no debe exceder los 4 mg.		
La dosis diaria promedio de ECH al paciente no debe exceder los 9 mg.		
<b>4.3.5 Límites de contacto tolerables para dispositivos de contacto con superficie e implantes</b>		
<b>4.3.5.1 Visión general</b>		
El límite de contacto tolerable (LCT) se expresa en unidades de microgramos por centímetro cuadrado para OE y miligramos por centímetro cuadrado para ECH. La unidad de centímetro cuadrado representa el área de superficie de la interfaz paciente-dispositivo médico.		
<b>Nota:</b> la intención de este punto es prevenir la irritación localizada debido a OE o ECH liberados del dispositivo médico.		
<b>4.3.5.2 Límite de contacto tolerable para OE</b>		
El LCT de OE para dispositivos de contacto con la superficie e implantes no debe exceder los 10		

"2021, Año de la Independencia"

<p>µg/cm<sup>2</sup> o debe presentar una irritación insignificante como se especifica en el MGA-DM 10993-10).</p>		
<p><b>4.3.5.3 Límite de contacto tolerable para ECH para dispositivos de contacto de superficie</b></p>		
<p>El LCT de ECH para dispositivos de contacto con la superficie e implantes no debe exceder los 5 mg/cm<sup>2</sup> o debe presentar una irritación insignificante como se especifica en el MGA-DM 10993-10.</p>		
<p><b>4.3.6 Situaciones especiales</b></p>		
<p>Para sistemas de dispositivos médicos, los límites se aplicarán a cada dispositivo individual de contacto con el paciente.</p>		
<p>El residuo de OE en lentes intraoculares no debe exceder 0.5 µg OE por lente por día, o 1.25 µg por lente. Los límites para otros dispositivos intraoculares se establecen sobre la base de la masa del dispositivo, con la masa de una lente intraocular tomada como 20 mg. Es posible que deba evaluarse la aceptabilidad de los niveles de ECH en dispositivos intraoculares hechos de materiales viscoelásticos que contienen cloro, ya que el nivel de ECH que produce toxicidad ocular es aproximadamente cuatro veces mayor que el nivel de OE correspondiente.</p>		
<p>Para los separadores de células sanguíneas utilizados en la recolección de sangre del paciente y del donante, la dosis máxima permitida de OE es de 10 mg y la dosis máxima permitida de ECH no debe exceder los 22 mg.</p>		
<p>Para el oxigenador de sangre y los separadores de sangre, la dosis máxima permitida de OE para el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>paciente es de 60 mg y la dosis máxima permitida de ECH no debe exceder los 45 mg.</p>		
<p>Para dispositivos médicos utilizados en procedimientos de derivación cardiopulmonar, los límites máximos permitidos son 20 mg para OE y 9 mg para ECH.</p>		
<p>Para los dispositivos médicos de purificación de sangre extracorpórea, los límites de OE y ECH especificados es de 4.6 mg/dispositivo, pero se puede exceder la dosis de OE permitida de por vida.</p>		
<p>Para las superficies que están destinadas a entrar en contacto solo con la piel intacta, los límites máximos permitidos serán el LCT de 10 µg/cm<sup>2</sup> para OE y 5 mg/cm<sup>2</sup> para ECH, o los campos exhibirán una irritación insignificante como se especifica en el MGA-DM 10993-10.</p>		
<p><b>Nota:</b> la justificación para especificar los límites de OE para ciertos dispositivos que están en desacuerdo con los requisitos generales aparece en el Anexo F.</p>		
<p>En el Anexo C se presenta un diagrama de flujo que proporciona orientación para la aplicación de este MGA-DM a la determinación de residuos de OE en dispositivos médicos.</p>		
<p><b>4.4 Determinación de los residuos de OE y ECH</b></p>		
<p><b>4.4.1 General</b></p>		
<p><b>4.4.1.1 Procedimiento</b></p>		
<p>El procedimiento para determinar el cumplimiento del punto 4.3 consiste en extraer el residuo de las muestras, determinar la cantidad de residuo, determinar la superficie de contacto del dispositivo y analizar e interpretar los datos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>Peligro:</b> los analistas y otras personas que obtienen muestras deben realizar todo el trabajo que implique el uso de los productos químicos y solventes requeridos para estos métodos en una campana extractora de humos mientras usan ropa protectora adecuada, y deben revisar la información de los datos de seguridad del material para cada producto químico antes de dicho uso. Los trabajadores de la salud que usan dispositivos médicos esterilizados con OE deben tomar las precauciones adecuadas para protegerse contra la exposición a los residuos, que pueden ser requeridos por las regulaciones locales de salud y seguridad ocupacional.</p>		
<p><b>4.4.1.2 Óxido de etileno</b></p>		
<p>Este es un gas inflamable que irrita las superficies del cuerpo y es altamente reactivo. Es mutagénico en muchas condiciones, tiene propiedades fetotóxicas y teratogénicas, puede afectar negativamente la función testicular y puede producir daños en muchos sistemas de órganos del cuerpo. En estudios de cáncer en animales, la exposición por inhalación produjo varios tipos de cambios neoplásicos, incluyendo leucemia, tumores cerebrales y tumores mamarios, mientras que la ingestión o la administración subcutánea produjeron tumores solo en el sitio de contacto.</p> <p>En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) reclasificó a OE como carcinógeno humano (clase 1) basándose principalmente en su mecanismo de acción.</p>		
<p><b>4.4.1.3 Etilenclorhidrina</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Este es un líquido inflamable que irrita las superficies del cuerpo, es extremadamente tóxico y se absorbe fácilmente a través de la piel en cantidades tóxicas. Tiene un potencial mutagénico débil, tiene cierto potencial para producir cambios fetotóxicos y teratogénicos y puede producir lesiones en varios sistemas de órganos del cuerpo, incluidos los pulmones, los riñones, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Fue negativo en bioensayos de cáncer en animales.</p>		
<p><b>4.4.2 Determinación de residuos.</b></p>		
<p>Se utilizará un método válido de extracción y medición para determinar la cantidad de OE y, cuando sea necesario, la ECH administrada al paciente.</p>		
<p>Si no se detecta ECH con base en los resultados de los análisis realizados utilizando los métodos dados en los puntos K.4.2 o K.4.7, no se requiere monitoreo adicional para ECH.</p>		
<p><b>Nota:</b> muchos métodos de cromatografía de gases (CG) que usan una columna capilar en lugar de una columna empaquetada producirán resultados OE, ECH y EG durante una sola muestra.</p>		
<p>El principio rector en la selección de los métodos de extracción apropiados (véase el punto 4.4.6) para la determinación cuantitativa de OE y, cuando sea necesario, ECH es la evaluación de la dosis al paciente para demostrar el cumplimiento de los requisitos establecidos en el punto 4.3.</p>		
<p>Cuando se demuestre que los residuos están dentro de los requisitos para productos probados por extracción exhaustiva, no es necesario desafiar aún</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>más el dispositivo mediante extracción de uso simulado, siempre que se cumplan todos los límites aplicables en el <i>punto 4.3</i>. Cuando se utiliza extracción exhaustiva, se debe prestar especial atención a los límites expresados durante las primeras 24 h y durante los primeros 30 días en el <i>punto 4.3</i>.</p>		
<p>Muchos métodos analíticos para estos residuos de esterilización OE han sido descritos y revisados en la <i>Bibliografía</i>. Sin embargo, la enorme diversidad de materiales y métodos de construcción de dispositivos médicos estériles puede, en ciertos casos, todavía presentar problemas para determinar los niveles residuales de OE y ECH. Por lo tanto, se puede utilizar cualquier método que haya demostrado ser analíticamente sólido (es decir, precisión, linealidad, sensibilidad y selectividad demostradas), siempre que haya sido validado. El <i>Anexo A</i> contiene los requisitos generales de validación para los métodos de cromatografía de gases.</p>		
<p><b>4.4.3 Muestreo de producto y muestra en "blanco"</b></p>		
<p><b>4.4.3.1 Muestreo de producto</b></p>		
<p>Las muestras que se utilizarán para el análisis residual se seleccionarán de tal manera que sean realmente representativas del producto. Al seleccionar muestras, se debe prestar atención a los muchos factores descritos en el <i>Anexo D</i>. Dado que muchos de estos factores influyen no solo en los niveles iniciales de residuos en los componentes del dispositivo, sino también en la tasa de disipación de residuos, también se deben considerar cuando se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>analizan las muestras de prueba. extraído de una carga procesada y enviado al laboratorio para su análisis. La extracción de las muestras del producto de la carga procesada poco después de que se complete un ciclo de esterilización y el envío a un laboratorio lejos del sitio de esterilización o el almacenamiento en el laboratorio para su posterior análisis puede poner en peligro las correlaciones de los niveles residuales en las muestras con las del resto de la carga. Además, Si las muestras no pueden extraerse de la carga y manipularse de manera que el efecto sobre las condiciones de aireación para la muestra sea insignificante, se llevará a cabo un experimento para establecer la relación entre la aireación de la muestra y la aireación de la carga en varias estaciones del año.</p>		
<p>Se deben tomar precauciones para minimizar o controlar los efectos de las condiciones de laboratorio en la velocidad de aireación de las muestras de prueba que se han retirado de una carga de producto (véase el <i>punto D.1.5</i>). Además, garantizar la seguridad del operador y del analista. Las muestras deben permanecer con la carga del producto hasta el día del análisis o hasta que las muestras de prueba sean recuperadas e inmediatamente congeladas. El tiempo entre la extracción de muestras de un área de aireación controlada y el comienzo de la extracción debe mantenerse al mínimo. Las muestras se sellarán, enviarán y almacenarán congeladas cuando se demore el análisis. Las muestras se enviarán en hielo seco durante la entrega durante la noECH. El</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>hielo seco permanecerá en el contenedor de envío durante todo el envío y estará presente cuando el paquete se abra en el laboratorio. Las muestras de prueba también pueden tomarse directamente de la carga del producto en el intervalo de aireación deseado e inmediatamente colocarse en un vial de espacio superior, que se sella y luego se envía al laboratorio para su análisis. Como alternativa, se pueden extraer muestras y enviar el fluido de extracción al laboratorio analítico para su análisis. Si el fluido de extracción es agua, el envío se realizará de manera que el fluido se mantenga a temperaturas heladas (&lt;10 °C) hasta su llegada. Se deben realizar pruebas para medir la hidrólisis de OE a EG.</p>		
<p>Colocar las muestras a analizar en una campana extractora de humos y se retirarán del embalaje. Las muestras se prepararán de acuerdo con las instrucciones de pre-uso aplicables en la etiqueta del producto. Las extracciones se iniciarán lo antes posible después de que el dispositivo se haya retirado del embalaje o se hayan completado los preparativos previos al uso.</p>		
<p><b>4.4.3.2 Muestra "blanco"</b></p> <p>Para asegurarse de que no haya otros componentes de muestra con el mismo tiempo de retención que cualquiera de los residuos que se determinan, se evaluará una muestra "en blanco" para detectar la posible presencia de tales interferencias mediante la extracción de una muestra no esterilizada usando el mismo procedimiento que se aplica a las muestras esterilizadas con OE. En el caso de que los materiales se extraigan de dicho "blanco" con</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>tiempos de retención en conflicto o superpuestos en el análisis CG, las condiciones cromatográficas se modificarán para separar el pico interferente del pico analito, o se utilizará un procedimiento analítico alternativo.</p>		
<p><b>4.4.4 Relaciones muestra/fluido</b></p>		
<p>El volumen de fluido utilizado para extraer residuos de los dispositivos, o secciones representativas de los mismos, será suficiente para maximizar la eficiencia de extracción mientras se mantiene la sensibilidad de detección. La naturaleza y el tamaño de la muestra del dispositivo, por lo tanto, determinan qué constituye el volumen de fluido óptimo para la extracción. Por lo tanto, para maximizar la sensibilidad analítica, se debe usar una cantidad mínima de fluido de extracción dependiendo del método de extracción requerido y el tamaño de la muestra. Los dispositivos compuestos de materiales altamente absorbentes o aquellos de los que se extraen residuos mediante el llenado pueden requerir relaciones de fluido muestra/extracción que reflejen un mayor volumen de fluido. En cualquier caso, la relación muestra/fluido de extracción no deben socavar la sensibilidad de detección.</p>		
<p><b>4.4.5 Tiempo y condiciones de extracción.</b></p>		
<p>El objetivo de la extracción del producto es indicar la cantidad en el peor de los casos que podría entregarse al paciente en el uso real del dispositivo: diariamente para artículos de exposición limitada; sobre una base diaria y mensual para artículos de exposición prolongada; diariamente, mensualmente y de por vida para artículos de contacto permanentes.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Como se indica en los <i>Anexos E y F</i>, la extracción exhaustiva como se describe a continuación puede ser una alternativa útil para dispositivos de contacto permanente, siempre que se aseguren restricciones a corto plazo.</p>		
<p><b>4.4.6 Extracción de producto</b></p>		
<p><b>4.4.6.1 Visión general</b></p>		
<p>Existen dos métodos básicos de extracción utilizados para la determinación de los residuos de esterilización OE en dispositivos médicos: extracción de uso simulado, que es el método de referencia; extracción exhaustiva, que representa una alternativa aceptable en ciertas situaciones. Basar la elección del método de extracción en el uso previsto del dispositivo médico. En el <i>Anexo K</i> se muestran ejemplos de métodos de extracción sugeridos.</p>		
<p>El método de extracción elegido deberá representar el uso previsto del producto con el mayor desafío para el paciente y no solo un análisis expedito o para minimizar la concentración aparente de residuos.</p>		
<p>Las temperaturas y los tiempos de extracción se determinarán en función de la naturaleza de la exposición del paciente y la duración del contacto del paciente con el dispositivo como se describe en los <i>puntos 4.2 y 4.3</i>. Véase el <i>MGA-DM 10993-12</i> para temperaturas de extracción.</p>		
<p>Se advierte al analista que, para ciertos dispositivos médicos, la extracción de uso simulado puede dar como resultado volúmenes de elución relativamente grandes. Si esto ocurriera, podría aumentar significativamente el límite de detección del material residual hasta el punto en que se vea</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>comprometida la determinación del cumplimiento de este MGA-DM.</p>		
<p>Extraer a los dispositivos pequeños en un recipiente adecuado. Cuando un dispositivo médico es demasiado grande para extraerlo en su totalidad, puede ser necesario extraer varias partes representativas de los componentes de este para garantizar la confianza en los datos derivados.</p>		
<p>Estas porciones representativas pueden seleccionarse de una de dos maneras. Si se utilizan varios materiales variados, la proporción de cada componente, en comparación con la masa total de la muestra, debe ser paralela a la relación de ese componente con la masa total del dispositivo médico que se está probando. Un método alternativo sería seleccionar uno de los componentes para la prueba, luego de una evaluación que demuestre que representa el peor de los casos con respecto al contenido residual. Se deberá validar el método seleccionado.</p>		
<p><b>4.4.6.2 Extracción de uso simulado (método de referencia)</b></p>		
<p>La extracción acuosa de uso simulado es el método de referencia, ya que es el único método que produce resultados directamente comparables a los límites especificados en el punto 4.3. Estos límites se expresan en términos de dosis administrada de OE y ECH a los pacientes.</p>		
<p>Dado que es necesario evaluar los niveles de residuos disponibles para el paciente, u otro usuario final, de dispositivos en uso rutinario, se requieren métodos de extracción que simulen el uso.</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>La extracción de uso simulado se llevará a cabo en condiciones que proporcionen el mayor desafío para el uso previsto.</p>		
<p>Por ejemplo, muchos dispositivos parenterales y que están en contacto con la sangre se pueden extraer con agua llenando o enjuagando la vía de sangre o líquido (lo que sea apropiado). Las muestras se extraerán durante un tiempo equivalente o superior al tiempo máximo para un solo uso, y a temperaturas que proporcionen el mayor desafío simulado realista.</p>		
<p>Para determinar la dosis de OE y, cuando sea necesario, la ECH administrada al paciente o usuario en el transcurso del uso normal del producto, se utilizan procedimientos de extracción acuosa de uso simulado.</p>		
<p><b>Nota:</b> las cantidades de OE (o ECH) extraídas simulando el uso normal del producto no son necesariamente similares al contenido residual total del producto.</p>		
<p>El agua (véase la referencia [92]) se usa comúnmente para la recuperación de OE residual, ECH (y EG si existe alguna preocupación sobre la hidrólisis de OE) en extracciones de uso simulado. El agua se usa para eluir los residuos de OE de la muestra en lugar de disolver el material de la muestra en sí. Si la intención es simular el uso del producto llenando el dispositivo, el dispositivo debe llenarse para eliminar cualquier bolsa de aire: extraiga dispositivos que estén total o parcialmente en contacto con el cuerpo durante el uso a 37 °C (temperatura corporal); extraiga dispositivos que no tengan contacto corporal</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>inmediato durante el uso (por ejemplo, jeringas hipodérmicas) a 25 °C (temperatura ambiente). Véase también el MGA-DM 10993-12. Si el ensayo no se realiza de inmediato, el extracto debe decantarse de la muestra y sellarse en un vial con tapa de septo revestido con septum y revestido con poli (tetrafluoroetileno) (PTFE). El <i>headspace</i> en el vial de cualquier solución o extracto estándar debe ser inferior al 10 % del volumen total. El extracto puede almacenarse en el refrigerador durante varios días (véase el Anexo F) pero, cuando se usa extracción de agua, se debe tener precaución, ya que OE puede convertirse en EG o ECH (o ambos) durante el período de extracción, así como durante el almacenamiento del extracto (véase la referencia [35]). El analista evaluará la posibilidad de esta conversión a EG y/o ECH en el sitio de análisis al extraer la muestra con agua.</p>		
<p><b>4.4.6.3 Extracción exhaustiva (método alternativo aceptable)</b></p>		
<p><b>4.4.6.3.1 Visión general</b></p>		
<p>La extracción exhaustiva representa una alternativa aceptable y puede proporcionar información útil. Produce resultados que tienden a representar una dosis mayor o igual a la que puede recibir el paciente. Debido a que dicha extracción impide la medición de la dosis en función del tiempo, no garantiza que la masa de residuos no se entregue al paciente el primer día o durante el primer mes de exposición. Sin embargo, cuando se cumplen todos los límites aplicables en el <i>punto 4.3</i> y se muestra que los residuos están dentro de los requisitos para</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>productos probados por extracción exhaustiva, no hay necesidad de desafiar aún más el dispositivo mediante extracción de uso simulado. Cuando se utiliza extracción exhaustiva, se debe prestar especial atención a los límites expresados para las primeras 24 h y para los primeros 30 d en el <i>punto 4.3</i>.</p>		
<p>Los métodos de extracción exhaustivos están destinados a recuperar todo el contenido residual de un dispositivo. Para la determinación de OE, los procedimientos de extracción utilizados incluyen extracción térmica seguida de análisis de gas del <i>headspace</i>, procedimientos de extracción con solvente, con análisis de gas de <i>headspace</i> del extracto de solvente, cromatografía del extracto de solvente o preparación del derivado de bromohidrina de OE que se determina usando más Detector CG sensible como un detector de captura de electrones.</p>		
<p><b>4.4.6.3.2 Óxido de etileno residual</b></p>		
<p>Se ha utilizado una variedad de fluidos de extracción para la recuperación exhaustiva de OE residual. La desorción térmica seguida de un análisis de gas en el espacio superior, como se describe en el Anexo K.4.3, es un ejemplo de un procedimiento que no utiliza un fluido de extracción. Cuando se realiza como se describe, los métodos de <i>headspace</i> se consideran exhaustivos ya que están diseñados para recuperar todo el OE residual de la muestra. Sin embargo, los métodos <i>headspace</i> pueden no ser factibles o preferidos para pruebas intactas de dispositivos grandes o complejos. El analista debe</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>tener precaución en la ejecución de los métodos <i>headspace</i> al evaluar los niveles de residuos en materiales poliméricos como el poli (metacrilato de metilo) para garantizar la recuperación total de OE.</p>		
<p>Para los procedimientos de extracción con solvente, la selección de un fluido de extracción adecuado depende de la composición del material del dispositivo y sus componentes. Para facilitar la recuperación completa de OE de la muestra, los fluidos que disuelven el material de la muestra generalmente se prefieren en una extracción exhaustiva, siempre que el procedimiento no ponga en solución sustancias interferentes. Los procedimientos de extracción con solventes que se combinan con el análisis de gas del <i>headspace</i> se describen en el <i>punto K.4.4</i> y dichos procedimientos pueden ser capaces de separar OE de los productos químicos interferentes co-extraídos de la matriz de la muestra. Se han evaluado varios fluidos de extracción mediante pruebas de comparación entre laboratorios, véanse las referencias [112], [113] y [114].</p>		
<p>El procedimiento analítico prudente dicta que, en el análisis inicial de un material dado, se utilizará más de un procedimiento de extracción para validar la recuperación cuantitativa siempre que se realice una extracción exhaustiva. Para los dispositivos que contienen una cantidad relativamente pequeña de OE residual, los métodos comúnmente utilizados pueden no ser capaces de extraer estas pequeñas cantidades, incluso después de tiempos de extracción relativamente largos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<b>4.4.6.3.3 Residuos de Etilenclorhidrina</b>		
El agua se usa típicamente para extraer ECH residual de dispositivos médicos usando métodos similares a los descritos para determinar el OE residual.		
<b>4.4.7 Análisis e interpretación de datos.</b>		
<b>4.4.7.1 Cálculo de la cantidad de residuo extraído.</b>		
La concentración de residuo observada en los extractos, $C_{en}$ , se convierte en la cantidad entregada a un paciente, en miligramos, $M_d$ , como sigue:		
El residuo extraído por uso simulado se puede calcular de la siguiente manera:		
$M_d = \sum_1^n (C_{en} \times V_{en}) \quad (1)$		
El residuo extraído por extracción exhaustiva se puede calcular de la siguiente manera:		
$M_d = \sum_1^n (C_{en} \times V_{en}) \times \frac{m_d}{m_s} \quad (2)$		
dónde:		
$M_d$ = el residuo del extracto, en miligramos; $n$ = el número de extracciones; $C_{en}$ = la cantidad de OE en miligramos por mililitro de extracto derivado de la curva estándar; $V_{en}$ = el volumen del extracto, en mililitros; $m_d$ = la masa total del dispositivo médico, en gramos; $m_s$ = la masa de la muestra, en gramos.		
<b>Nota:</b> esto solo se aplica si se extrae una parte del dispositivo.		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>4.4.7.2 Cálculo de la dosis promedio entregada, <math>M_{add}</math>, para comparar con los límites permitidos en el punto 4.3</b></p>		
<p>Para dispositivos médicos de contacto permanente, la dosis promedio administrada, <math>M_{add}</math>, en miligramos por día, es la siguiente:</p>		
<p style="text-align: right;">(3)</p> $M_{add} = \frac{M_d}{25\ 000}$ <p>dónde:</p>		
<p>25 000 = el número de días por vida; <math>M_d</math> = residuo del extracto, en miligramos.</p>		
<p>Los dispositivos médicos de contacto permanente también deben cumplir con la exposición prolongada y los límites de exposición limitados que se calculan a continuación.</p>		
<p>Para dispositivos médicos de exposición prolongada</p>		
<p style="text-align: right;">(4)</p> $M_{add} = \frac{M_d}{30}$ <p>dónde:</p>		
<p>30 = el número de días por mes; <math>M_d</math> = el residuo del extracto, en miligramos.</p>		
<p>Los dispositivos de exposición prolongada también deberán cumplir con los límites de exposición limitados que se calculan a continuación.</p>		
<p>Para dispositivos de exposición limitada:</p>		
<p style="text-align: right;">(5)</p> $M_{add} = M_d$		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>5. LIBERACIÓN DEL PRODUCTO</b></p>		
<p><b>5.1 General</b></p>		
<p>Un producto cumple con este MGA-DM cuando cumple con los requisitos para OE y, si corresponde, ECH. Si se dispone de suficientes datos experimentales sobre la cinética de difusión de residuos, es posible agrupar dispositivos para pruebas de garantía de calidad basadas en la similitud de materiales, procesos de fabricación y uso (véase el <i>Anexo D</i>).</p>		
<p>Para la liberación de lotes de producto esterilizado con OE, se utilizará uno de los dos métodos en los <i>puntos 5.2 y 5.3</i> respectivamente.</p>		
<p><b>5.2 Liberación de productos sin datos de curva de disipación</b></p>		
<p>Cuando los datos de la curva de disipación no están disponibles en un producto, el producto puede liberarse si cumple con este MGA-DM y los datos se obtuvieron de las pruebas realizadas de acuerdo con los procedimientos apropiados delineados en el <i>Anexo K</i> y cumplen con los requisitos para OE y, si corresponde, ECH establecido en el <i>punto 4.3</i>.</p>		
<p><b>5.3 Procedimiento para la liberación del producto utilizando curvas de disipación de residuos.</b></p>		
<p>Las curvas de disipación se utilizan para estimar el tiempo posterior a la esterilización requerido para que los productos, o familias de productos similares, alcancen límites de residuos, principalmente para OE, de conformidad con el <i>punto 4.3</i>. Los productos se liberarán al mercado de acuerdo con los tiempos y condiciones predeterminados posteriores a la esterilización definidos por las curvas de disipación</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>experimentales para garantizar los niveles de residuos de OE objetivo para el dispositivo, como se establece en el <i>punto 4.3</i>. Los problemas de aireación del producto documentados en el <i>Anexo D</i> deben considerarse agrupando los datos de las cargas de esterilización tomadas de la aireación o el almacenamiento en cuarentena en diferentes épocas del año si las temperaturas de aireación difieren. También se considerará la reesterilización del producto y la presencia de otros dispositivos médicos esterilizados con OE en áreas adyacentes al obtener datos experimentales para generar tales curvas de disipación.</p>		
<p>La liberación de productos fabricados y esterilizados bajo condiciones controladas, como se describe en la norma ISO 11135-1, puede llevarse a cabo si los datos se agrupan desde un mínimo de tres lotes de esterilización ejecutados en diferentes momentos. La disipación de OE de la mayoría de los materiales y dispositivos médicos sigue una cinética de primer orden, es decir <math>(\ln[OE]) \propto</math> (tiempo después de la esterilización). Una gráfica del logaritmo natural de la concentración de OE determinada experimentalmente frente al tiempo después de la esterilización es lineal. La liberación se basará en el tiempo después de la esterilización cuando la línea de regresión media se cruza con el residuo máximo permitido. Este enfoque puede usarse para productos que no están esterilizados en cantidad suficiente (número de ciclos de esterilización) para que se aplique el procedimiento descrito a continuación, o puede usarse mientras se recopilan</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>los datos de la curva de disipación descritos. Se pueden usar varios métodos alternativos; por ejemplo, si se establecen curvas de disipación mediante las cuales las muestras se analizan después de que se hayan alcanzado los límites residuales, se puede utilizar la interpolación de la curva de disipación para establecer la liberación del producto después de la esterilización.</p>		
<p>El análisis de regresión de datos agrupados de puntos de tiempo suficientes para al menos tres lotes del mismo producto para establecer la naturaleza de la curva de disipación permitirá que el producto se libere en el límite de predicción superior calculado del 95 %, <math>L_p</math>, para el límite de residuo permitido para el producto. Es posible que las curvas de concentración de tiempo para dispositivos hechos de combinaciones de materiales diferentes no se ajusten a este patrón simple en todo el rango y que deban manejarse de manera diferente.</p>		
<p>Fórmulas para calcular el límite de predicción, <math>L_p</math>:</p>		
$x_0 = \frac{y_0 - a}{b}$		
$L_p = x_0 + t_{\alpha} \times \sqrt{\frac{(S_{\alpha})^2}{b^2} \times \left[ 1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_0 - y_{\mu})^2}{b^2 \times \sum (x_i - x_{\mu})^2} \right]}$		
<p>dónde:</p>		
<p><math>x_0</math> = el valor promedio calculado del tiempo de liberación correspondiente al límite OE; <math>y_0</math> = el valor logarítmico del límite OE;</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><math>a</math> = la intersección de la línea de regresión lineal obtenida del gráfico en el tiempo [OE] <math>\alpha</math>;</p> <p><math>b</math> = la pendiente de la línea de regresión;</p> <p><math>L_p</math> = el límite de predicción para un solo individuo del producto;</p> <p><math>t_\alpha</math> = el valor <math>t</math> de Student en significancia <math>\alpha</math> con <math>n-2</math> grados de libertad;</p> <p><math>(S_a)^2</math> = la varianza residual de la línea de regresión;</p> <p><math>y_\mu</math> = el promedio de los valores de OE logarítmicos;</p> <p><math>n</math> = el número de valores;</p> <p><math>x_i</math> = el tiempo individual después de la esterilización en el que se realizan las mediciones;</p> <p><math>\bar{x}</math> = el promedio de los tiempos después de la esterilización;</p> <p><math>\Sigma (x_i - \bar{x})^2</math> = la suma de cuadrados para <math>x</math> (tiempo).</p> <p>Todos los datos obtenidos para la liberación de dispositivos médicos de conformidad con este MGA-DM se obtendrán a partir de experimentos y análisis de datos realizados siguiendo procedimientos operativos estándar válidos.</p>		
<p>Cuando se modifican los parámetros del proceso de esterilización enumerados en el Anexo D, se realizará una verificación del residuo del producto. Cuando esta verificación muestre un aumento en el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>nivel de OE residual, se obtendrán nuevas curvas de disipación de residuos para garantizar la aceptabilidad del producto. Cuando esta verificación muestra una disminución en el nivel de OE residual, se debe considerar la generación de nuevas curvas de disipación.</p>								
<p><b>Nota:</b> la verificación de las curvas de disipación generalmente se realiza durante la revalidación de esterilización de rutina de acuerdo con ISO 11135-1.</p>								
<p><b>ANEXO A</b></p>								
<p><b>EVALUACIÓN DE CROMATOGRAMAS DE GASES</b></p>								
<p><b>A.1 General</b></p>								
<p>En este anexo se analizan los requisitos mínimos de los procedimientos analíticos empleados para las mediciones de OE y ECH. Estos requisitos se aplican tanto para sistemas de columna CG empaquetados como capilares.</p>								
<p><b>A.2 Antecedentes</b></p>								
<p>Estos requisitos se abordan en los libros de referencia sobre CG y deben ser revisados por los analistas antes del uso de cualquiera de los procedimientos. También se recomienda revisar los artículos relativos a los límites de detección; véanse las referencias [15], [35] y [74].</p>								
<p><b>A.3 Símbolos</b></p>								
<p>Los símbolos de la <i>tabla A.1</i> se utilizan en las <i>figuras A.1</i> y <i>A.2</i>.</p>								
<p style="text-align: center;"><i>Tabla A.1. Símbolos</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><b>Símbolo</b></th> <th style="text-align: left;"><b>Descripción</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>f</i></td> <td>Distancia desde el pico máximo al borde delantero del pico</td> </tr> <tr> <td><i>k'</i></td> <td>Factor de capacidad</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Símbolo</b>	<b>Descripción</b>	<i>f</i>	Distancia desde el pico máximo al borde delantero del pico	<i>k'</i>	Factor de capacidad		
<b>Símbolo</b>	<b>Descripción</b>							
<i>f</i>	Distancia desde el pico máximo al borde delantero del pico							
<i>k'</i>	Factor de capacidad							

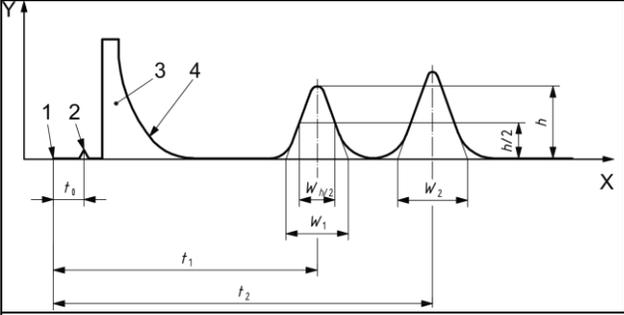
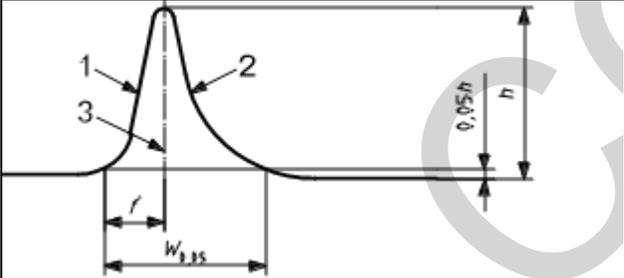
"2021, Año de la Independencia"

$R$	Resolución		
$T$	Factor de coleo		
$t$	Tiempo de retención del pico de residuo relevante (OE o ECH)		
$t_a$	Tiempo de retención para un componente no retenido, como el aire, que no se retrasa en su paso a través de la columna		
$t_1, t_2$	Tiempo de retención de los picos cromatográficos 1 y 2, donde $t_1$ es OE (o ECH) y $t_2$ es un pico inmediatamente adyacente		
$W_1, W_2$	Anchos respectivos extrapolados a la línea de base para los picos 1 y 2 en las mismas unidades que el tiempo de retención		
$W_{0.05}$	Ancho de pico al 5 % de la altura		
<b>A.4 Requisitos mínimos</b>			
<b>A.4.1</b> Para estos procedimientos, se recomienda que se cumplan los siguientes requisitos mínimos para estos parámetros (véanse las <i>figuras A.1 y A.2</i> ).			
Resolución, $R$ , calculada como sigue			
$R = 2 \left( \frac{t_2 - t_1}{A_2 + A_1} \right) \quad (A.1)$			
será $\geq 2.0$ para la cuantificación del área o la altura del pico.			
Alternativamente, la siguiente ecuación puede ser útil para calcular el factor de capacidad, $k'$ , que deberá ser superior a 1.5 para los picos bien resueltos:			
$k' = \frac{t}{t_a} - 1 \quad (A.2)$			

"2021, Año de la Independencia"

<p>La cola, T, dada por la siguiente ecuación, deberá ser inferior o igual a 1.8 para los picos OE y ECH:</p>		
$T = \frac{W_{0.05}}{2f} \quad (A.3)$		
<p><b>A.4.2</b> La desviación relativa de la curva estándar (DRC) no debe exceder el 5 % para OE y ECH para el rango de estándares utilizados, véanse las referencias [13] y [14].</p>		
$DRS = \left(\frac{\sigma}{\lambda}\right) \times 100 \quad (A.4)$		
$\sigma^2 = \frac{\left(\frac{\sum y^2 - \Sigma^2}{n}\right) - s \times \left(\frac{\sum xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{n}}{n-2}\right)}{n-2} \quad (A.5)$		
<p>donde:</p>		
<p>n = Número total de muestras evaluadas; y = Área del pico cromatográfico o la altura del pico; λ = Media; x = Concentración del estándar; σ = Desviación estándar; σ<sup>2</sup> = Varianza; S = Pendiente de la línea de regresión de mínimos cuadrados para la curva estándar.</p>		
<p>Estos criterios se calculan para análisis por triplicado de al menos tres estándares preparados para cubrir el rango dinámico lineal esperado de cada una de las curvas estándar utilizadas en el análisis de OE y ECH.</p>		
<p><b>A.5 Línea de base cromatográfica</b></p>		
<p>Además, se recomienda que la línea de base cromatográfica vuelva a estar dentro del 5 % de la línea de base inicial entre los ciclos cromatográficos.</p>		
<p><b>A.6 Recursos</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Se sugieren las siguientes fuentes de información cuando se indican cambios correctivos en estos procedimientos analíticos:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ el manual del fabricante del cromatógrafo de gases utilizado;</li> <li>■ los diversos libros de texto sobre CG.</li> </ul>		
 <p>The chromatogram shows a baseline with an initial injection peak (1) and a solvent peak (2). Two main peaks (3 and 4) are shown. The x-axis is labeled 'X' and the y-axis is labeled 'Y'. Parameters include retention times <math>t_0</math>, <math>t_1</math>, and <math>t_2</math>; peak widths <math>W_1</math> and <math>W_2</math>; peak height <math>h</math>; and a parameter <math>N/2</math> related to the peak width.</p>		
<p>donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>X = tiempo</li> <li>Y = respuesta de detección</li> <li>1 = inyección</li> <li>2 = pico de aire</li> <li>3 = pico solvente</li> <li>4 = cola solvente</li> </ul> <p>Figura A.1. Separación cromatográfica de dos sustancias.</p>		
 <p>The chromatogram shows a single peak with a tail. The x-axis is labeled 'X' and the y-axis is labeled 'Y'. Parameters include a parameter <math>f</math> related to the tail, peak width <math>W_{0.95}</math>, and peak height <math>h</math>.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>donde:</p> <p>1 frente pico</p> <p>2 cola de pico</p> <p>3 pico máximo</p>		
<p>Figura A.2. Pico cromatográfico asimétrico</p>		
<p><b>ANEXO B</b></p>		
<p><b>DETERMINACIÓN CROMATOGRÁFICA DE GASES PARA OE Y ECH</b></p>		
<p><b>B.1 Procedimientos cromatográficos.</b></p>		
<p><b>B.1.1 Preparación de estándares</b></p>		
<p>Los analistas deben establecer la estabilidad de los estándares que utilizan para calibrar el o los procedimientos cromatográficos utilizados y asegurarse de que los estándares no se utilizan más allá de su punto de caducidad establecido.</p>		
<p><b>B.1.2 General</b></p>		
<p>Los siguientes párrafos describen el procedimiento para la preparación de estándares de CG. Normalmente hay dos alternativas disponibles:</p>		
<p>a) Uso de estándares preparados de fuentes comerciales;</p>		
<p>b) Preparación de estándares, ya sea volumétricamente, diluyendo volúmenes conocidos de gas de OE o gravimétricamente, diluyendo una masa conocida de OE líquido. En todos los casos, preparar una curva estándar de altura de pico o respuesta de área de pico frente a la concentración de OE.</p>		
<p><b>Nota:</b> la respuesta del área de los picos recopilada por el software de los instrumentos de CG controlados por ordenador es más precisa que la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>medición de la altura de los picos para determinar las concentraciones de OE.</p>		
<p>En el <i>Anexo J</i> se proporcionan ejemplos de los procedimientos utilizados para la preparación de los estándares de OE y ECH.</p>		
<p><b>B.2 Criterios para validar los métodos de cromatografía de gases.</b></p>		
<p><b>B.2.1 Descripción general</b></p>		
<p>Muchos métodos son adecuados para analizar cuantitativamente los extractos en busca de óxido de etileno. Se han descrito varios procedimientos de extracción exhaustiva seguidos de CG para la determinación de OE. Probablemente hay otros tantos métodos no publicados para determinar el óxido de etileno residual. Debido a la diversidad de productos sanitarios, los métodos publicados pueden no ser adecuados para todos los productos. Por lo tanto, puede utilizarse cualquier método que haya demostrado ser analíticamente correcto y que cumpla los criterios de rendimiento descritos en este MGA-DM.</p>		
<p>Analíticamente sólido significa que el método demuestra suficiente exactitud, precisión, selectividad, linealidad, robustez y sensibilidad para determinar el nivel especificado de OE en un dispositivo que se pretende analizar en relación con los límites de residuos indicados en el <i>punto 4.3</i> y es aplicable al dispositivo que se pretende analizar.</p>		
<p>Se han revisado varios métodos analíticos para evaluar los niveles de residuos de OE y ECH en la literatura (véase la <i>Bibliografía</i>). Para una discusión más detallada de cada método, debe consultarse la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>literatura original. Los siguientes son los criterios recomendados para validar un método.</p>		
<p><b>B.2.2 Precisión</b></p>		
<p>La precisión es una medida de la cercanía de los resultados de la prueba obtenidos por el método de prueba, al valor verdadero. La precisión se expresa en términos de recuperación, el valor medido se expresa como un porcentaje del valor aceptado o verdadero. Requiere la comparación de la medición del método de prueba con un valor conocido. El valor conocido se puede preparar a partir de un analito de pureza conocida o de muestras enriquecidas.</p>		
<p>Las muestras enriquecidas como medio para determinar la precisión se pueden informar como porcentaje de recuperación de una cantidad añadida conocida de analito en la muestra. Sin embargo, para OE, este método para determinar la precisión es extremadamente difícil de llevar a cabo debido a la volatilidad de este compuesto. Como alternativa, se recomienda el uso de estándares certificados disponibles comercialmente. Por lo tanto, la medida de precisión se convierte en la media de los resultados medidos divididos por el valor verdadero aceptado junto con el intervalo de confianza. En cualquier caso, el porcentaje de recuperación se puede calcular como</p>		
<p><math display="block">R = \frac{R_o \times 100}{a \text{ o } t_v} \quad (B.1)</math></p>		
<p>dónde: R = la recuperación en porcentaje. Ro = el resultado obtenido. a o <math>t_v</math> = el valor aceptado o verdadero.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>La precisión debe evaluarse mediante un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración que cubran el rango especificado (es decir, tres réplicas cada una a tres concentraciones diferentes).</p>		
<p><b>B.2.3 Precisión</b></p>		
<p><b>B.2.3.1 Visión general</b></p>		
<p>La precisión es la medida de la proximidad de los valores de los datos para una serie de mediciones en las mismas condiciones analíticas. La precisión contiene tres componentes: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.</p>		
<p><b>B.2.3.2 Repetibilidad</b></p>		
<p>La repetibilidad puede evaluarse utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el rango especificado de estándares utilizados (es decir, tres réplicas de cada uno a tres concentraciones diferentes). Los datos generados a partir de la precisión del método, como en el <i>punto B.2.2</i> anterior, se pueden utilizar para evaluar la repetibilidad.</p>		
<p>La repetibilidad puede calcularse como la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) del área del pico, como se especifica en la <i>ecuación (A.4)</i>.</p>		
<p>El porcentaje de DRC para OE y ECH no debe superar el 5 % para el rango de los estándares utilizados. El % DRC se calcula como se describe en el <i>punto A.4.2</i>.</p>		
<p><b>B.2.3.3 Precisión intermedia</b></p>		
<p>La precisión intermedia puede evaluarse estableciendo los efectos de los eventos aleatorios en la precisión del procedimiento analítico. Algunos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>ejemplos de efectos aleatorios son los días, los analistas, el equipo, etc. No es necesario estudiar estos eventos individualmente. Se recomienda el uso de un diseño experimental (matriz).</p>		
<p>Como mínimo, se recomiendan los datos generados según lo descrito en el <i>punto B.2.2</i>, precisión, para dos eventos separados para indicar la precisión intermedia del método de prueba. Se debe informar la desviación estándar, la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) y el intervalo de confianza.</p>		
<p><b>B.2.3.4 Robustez/reproducibilidad</b></p>		
<p>La robustez de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados de las pruebas obtenidos mediante el análisis de las mismas muestras en diversas condiciones, como diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, tiempos de ensayo, temperaturas de ensayo, días, etc. La robustez se expresa normalmente como la falta de influencia en los resultados del ensayo de las variables operativas y ambientales del método analítico. La robustez es una medida de la reproducibilidad de los resultados de las pruebas bajo la variación de las condiciones normalmente esperadas de un laboratorio a otro y de un analista a otro.</p>		
<p>Dado que el método de validación se llevaría a cabo en un laboratorio individual para introducir una nueva columna o un nuevo método, esta parte de la validación puede realizarse mediante una combinación de diferentes analistas, días, instrumentos, etc. Normalmente no se espera la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>reproducibilidad si se logra una precisión intermedia. Los estudios interlaboratorios no son importantes en esta parte.</p>		
<p><b>B.2.4 Linealidad</b></p>		
<p>La linealidad es una medida de la correlación entre la respuesta del método y la concentración del analito. La linealidad debe establecerse en toda la gama de estándares utilizados. Debe realizarse un análisis de regresión de la concentración del estándar frente al área o la altura del pico utilizando un mínimo de cinco concentraciones.</p>		
<p>El analista debe determinar la linealidad de los datos de calibración, junto con la reproducibilidad de la pendiente y el intercepto. El coeficiente de correlación mínimo para la curva estándar debe ser de 0.95.</p>		
<p><b>B.2.5 Límite de detección de método (LDM)</b></p>		
<p><b>B.2.5.1 Visión general</b></p>		
<p>El límite de detección del método es la cantidad más pequeña que puede detectarse con una confianza razonable. El límite de detección puede determinarse mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito y estableciendo el nivel mínimo al que puede detectarse el analito de manera confiable.</p>		
<p>Hay muchas maneras de determinar el límite de detección del método. Pueden ser aceptables otros enfoques distintos de los que se enumeran a continuación.</p>		
<p><b>B.2.5.2 LDM basado en señal a ruido</b></p>		
<p>La determinación de la relación señal-ruido se realiza comparando las señales medidas de muestras con</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>concentraciones bajas conocidas de analito con las de muestras en blanco y estableciendo la concentración mínima a la que el analito puede detectarse de forma fiable. Generalmente se acepta una relación señal-ruido de 3:1.</p>		
<p><b>B.2.5.3 LDM basado en la desviación estándar de la respuesta</b></p>		
<p>Para determinar el límite de detección del método, haga un estándar conocido del analito de interés cerca del LDM estimado y determine la desviación estándar para siete inyecciones del estándar.</p>		
<p><math>LDM = s \times t</math></p>		
<p>donde:  <math>s</math> = Desviación estándar de las inyecciones;  <math>t</math> = Valor de <math>t</math> de student en <math>n-1</math> grados de libertad al 99 % de nivel de confianza.</p>		
<p><b>B.2.6 Límite de cuantificación (LC)</b></p>		
<p><b>B.2.6.1 Visión general</b></p>		
<p>El límite de cuantificación se determina generalmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito y estableciendo el nivel mínimo en el que el analito puede ser cuantificado con una precisión y precisión aceptables.</p>		
<p>Hay muchas maneras de determinar el límite de cuantificación. Pueden ser aceptables otros enfoques distintos de los que se enumeran a continuación.</p>		
<p><b>B.2.6.2 LC basado en señal a ruido</b></p>		
<p>La determinación de la relación señal/ruido se realiza comparando las señales medidas de las muestras con concentraciones bajas conocidas de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>analito con las de las muestras en blanco y estableciendo la concentración mínima a la que se puede cuantificar el analito de forma fiable. Generalmente se acepta una relación señal-ruido de 10:1.</p>		
<p><b>B.2.6.3 LC basado en la desviación estándar de la respuesta</b></p>		
<p>El límite de cuantificación se puede expresar como:</p>		
<p>LC=5 × LDM (B.3)</p>		
<p><b>ANEXO C</b> (Informativo)</p>		
<p><b>DIAGRAMA DE FLUJO Y ORIENTACIÓN PARA LA APLICACIÓN DE ESTE MGA-DM PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE OE Y ECH EN DISPOSITIVOS MÉDICOS</b></p>		
<p><b>C.1 Antecedentes</b></p>		
<p>Este Anexo proporciona orientación sobre la aplicación de algunas partes de la serie de MGA-DM 10993 Pruebas de Biocompatibilidad de dispositivos médicos que han sido esterilizados con óxido de etileno (OE). Este anexo aborda principalmente la aplicación de este MGA-DM, pero también se ofrece una orientación limitada para otras partes de la serie de MGA-DM 10993.</p>		
<p>Este MGA-DM especifica los requisitos para establecer los límites permitidos para los residuos de OE y los procedimientos analíticos para demostrar que un dispositivo esterilizado con OE cumple con los límites permitidos. También se especifican los límites máximos permitidos para los residuos etileno clorhidrina cuando se ha detectado la presencia de ECH en dispositivos médicos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>esterilizados con OE. No se establecen límites de exposición para el Etilenglicol porque la evaluación de riesgos indicó que cuando se controlan los residuos de OE, es poco probable que haya residuos biológicamente significativos de EG. La dosis al paciente es la base para establecer los límites permitidos y el método de referencia para demostrar el cumplimiento de este MGA-DM. En el segundo párrafo de la <i>Introducción</i> se señala que deben considerarse materiales y métodos de esterilización alternativos durante el desarrollo y diseño del producto para minimizar la exposición a los residuos de OE.</p>		
<p>Además de cumplir con los requisitos de este MGA-DM, un dispositivo esterilizado con OE debe cumplir con los requisitos de las pruebas biológicas de las otras partes de la serie de MGA-DM 10993 Pruebas de Biocompatibilidad. Los requisitos de las otras partes de la serie de MGA-DM 10993 también deben ser considerados.</p>		
<p>Hay ciertas circunstancias (por ejemplo, una cirugía mayor) en las que la naturaleza vital de la terapia altera significativamente el análisis de riesgo-beneficio del uso de un dispositivo médico esterilizado con OE. Los límites de exposición indicados en el <i>punto 4.3</i> se basan en los riesgos y beneficios asociados a circunstancias menos críticas. En consecuencia, existe un margen para la relajación de los límites propuestos en situaciones de riesgo vital en las que no es posible cumplir los límites especificados.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Este anexo incluye un diagrama de flujo que pretende ayudar al usuario a entender los pasos necesarios para aplicar este documento. El diagrama de flujo muestra los puntos de decisión y proporciona orientación para elegir las acciones apropiadas cuando se dan alternativas en el documento. Algunas de las orientaciones representan un medio práctico para aplicar el documento a diferentes productos en función de factores como: la naturaleza de la exposición; la duración de la exposición; la frecuencia de uso; las situaciones especiales de uso (por ejemplo, las citadas en el <i>punto 4.3.6</i>); el tamaño del producto. El diagrama de flujo se complementa con un texto más detallado. Además, la <i>tabla C.1</i> ofrece un resumen sucinto de los límites permitidos para los dispositivos médicos en varias categorías.</p>		
<p>El <i>punto 4.4</i> establece los requisitos para la determinación de los residuos de OE y ECH, y los procedimientos analíticos se describen en el <i>Anexo B</i>. Las condiciones de extracción para la determinación del OE residual figuran en el <i>Anexo E</i>. En el <i>punto C.3</i> se ofrecen orientaciones para desarrollar un procedimiento de extracción de uso simulado adecuado. Esto permite a los usuarios desarrollar y documentar la justificación de un procedimiento de extracción de uso simulado apropiado para sus productos esterilizados con OE.</p>		
<p>El laboratorio analítico debe colaborar con el fabricante del producto para demostrar que la extracción del uso simulado se realiza en condiciones que suponen el mayor desafío para el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>uso previsto. La simulación de uso del producto debe llevarse a cabo asumiendo que el producto está asignado a la categoría más estricta probable para la duración de la exposición y debe tener en cuenta tanto el tejido(s) expuesto(s) como la temperatura de exposición.</p>		
<p>Este texto debe usarse junto con el diagrama de flujo de la figura C.1.</p>		
<p><i>Tabla C.1. Resumen de límites permitidos para OE y ECH (límites por dispositivo médico)</i></p>		
<b>Categoría de dispositivo</b>	<b>OE</b>	<b>ECH</b>
Limitado (<24h)	4 mg	9 mg
Prolongado (> 24 h < 30 días)	60 mg /30 d	60 mg /30 d
Permanente (> 30 días)	2.5 g/vida útil	10 g/vida útil
Límite de contacto tolerable (LCT)	10 µg/cm <sup>2</sup> o irritación insignificante	5 mg/cm <sup>2</sup> o irritación insignificante
Lente intraocular	0.5 µg/lente/día 1.25 µg/lente	4 × OE límite sugerido
Separador de células sanguíneas (aféresis)	10 mg	22 mg
Oxigenador de sangre	60 mg	45 mg
Dispositivos de derivación cardiopulmonar	20 mg	9 mg
Dispositivos de purificación de	4.6 mg	4.6 mg

"2021, Año de la Independencia"

<p>sangre (hemodializadores) Campos (superficies) 10 µg/cm<sup>2</sup> o 5 mg/cm<sup>2</sup> o en contacto con la irritación irritación piel intacta insignificante insignificante</p>		
<p><b>C.2 Orientación</b></p>		
<p><b>C.2.1</b> El uso de materiales y métodos de esterilización alternativos debe haber sido considerado durante el desarrollo y diseño del producto con el objetivo de minimizar la exposición a los residuos. La justificación y la base de esta decisión deben estar documentadas.</p>		
<p><b>C.2.2</b> Si el dispositivo no tiene contacto con el paciente <sup>2</sup>, este MGA-DM no es aplicable<sup>3</sup>. <sup>2</sup> Ejemplos incluyen <i>in vitro</i> dispositivos de diagnóstico, cubiertas de la mesa trasera, fundas de soporte Mayo, manijas ligeras, etc. <sup>3</sup> Las regulaciones locales de salud ocupacional pueden exigir limitaciones de exposición de los empleados.</p>		
<p><b>C.2.3</b> Si se trata de un sistema multidispositivo, los límites se aplican a cada dispositivo individual de contacto con el paciente.</p>		
<p><b>C.2.4</b> Si el dispositivo está en una categoría especial, se aplica lo siguiente:</p>		
<p>a) Si el dispositivo es una lente intraocular, los límites son 0.5 µg/lente/día, sin exceder 1.25 µg en total<sup>4</sup>. Los límites para otros dispositivos intraoculares se pueden prorratear en función de la masa del dispositivo, tomando la masa de una lente intraocular como 20 mg. Cuando los residuos de OE se controlan según lo especificado para dispositivos intraoculares, es poco probable que haya cantidades</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>significativas de ECH. Esto puede no ser cierto para los dispositivos intraoculares hechos de materiales viscoelásticos que contienen cloro. En tales casos, las referencias [44], [118], [119] y [120] indican que el nivel de ECH que produce toxicidad ocular es aproximadamente cuatro veces mayor que el nivel de OE correspondiente. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar la aceptabilidad de los niveles de ECH asociados con estos dispositivos.</p> <p><sup>4</sup> Se requiere un procedimiento de extracción exhaustivo, como se especifica en la <i>tabla E.1</i> y se define en 3.2, para determinar los residuos de OE. El analista deberá verificar y documentar el procedimiento utilizado.</p>		
<p>b) Si el dispositivo es un separador de células sanguíneas utilizado en la recolección de sangre de donantes y pacientes, determine los residuos de OE y ECH<sup>2</sup>. El límite máximo permitido para OE y ECH no debe exceder de 10 mg y 22 mg por dispositivo, respectivamente. Si se exceden estos límites, simule el uso del producto para determinar los residuos de OE extrayendo el dispositivo a 37 °C durante hasta 24 h, pero no menos de 1 h. (Véanse los puntos C.3.2 y C.3.3). Si el OE del uso simulado supera los 10 mg y/o el ECH del uso simulado supera los 22 mg, reduzca el OE y/o el ECH; de lo contrario, se cumplen los requisitos de residuos de OE y ECH para este dispositivo, siempre que se hayan abordado los requisitos indicados en la nota al pie del punto C.2.9.</p>		
<p>c) Si el dispositivo es un oxigenador o separador de sangre, determinar los residuos de OE y ECH<sup>5</sup>. La dosis máxima permitida de OE al paciente no deberá</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>superar los 60 mg y la dosis máxima permitida de ECH no deberá superar los 45 mg. Si lo hace, determinar los residuos de OE simulando el uso del producto mediante la extracción del dispositivo a 37 °C durante un máximo de 24 h pero no menos de 1 h (véanse los <i>puntos</i> C.3.2 y C.3.3). Si la dosis diaria de OE y/o ECH a partir de la simulación del uso del producto supera los 60 mg y/o 45 mg, respectivamente, reduzca el OE y/o el ECH. De lo contrario, si la dosis diaria de OE no es superior a 60 mg y/o la dosis diaria de ECH es inferior a 45 mg, se cumplen los requisitos de residuos de OE y ECH para este producto.</p> <p><sup>5</sup> Un procedimiento de extracción exhaustivo puede ser poco práctico para estos productos, en cuyo caso se procede directamente al procedimiento de uso simulado.</p>		
<p>d) Si el dispositivo se utiliza en un procedimiento de derivación cardiopulmonar, determinar los residuos de OE y ECH. La dosis diaria máxima permitida de OE para el paciente no superará los 20 mg y la dosis máxima permitida de ECH no superará los 9 mg.</p>		
<p>e) Si el producto es un dispositivo de purificación de la sangre, los límites de OE y ECH no superarán los 4,6 mg por dispositivo, pero podrá superarse la dosis de OE y ECH permitida para toda la vida.</p>		
<p>f) Si el dispositivo es un paño que entra en contacto con la piel intacta, el TCL será de 10 µg/cm<sup>2</sup> para el OE y de 5mg/cm<sup>2</sup> para el HCE o el paño tendrá una irritación insignificante, tal como se especifica en el MGA-DM 10993-10.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>C.2.5</b> Si el dispositivo no está en una categoría especial como se describe en el <i>punto C.2.4</i>, determinar los residuos de OE y ECH.</p> <p>¶Para determinar los residuos de OE es necesario un procedimiento de extracción exhaustivo o de uso simulado, tal como se especifica en la <i>tabla E.1</i> y se define en los <i>puntos 3.1</i> y <i>3.2</i>. El analista verifica y documenta el procedimiento utilizado. En el caso de productos muy grandes, un procedimiento de extracción exhaustivo puede resultar poco práctico. En tales casos, continúe en <i>C.2.6</i> y siga el requisito de utilizar un procedimiento de uso simulado para la categoría de duración apropiada.</p>		
<p><b>C.2.6</b> <b>C.2.6</b> En el caso de los dispositivos de exposición permanente (los que están en contacto con el paciente durante más de 30 días a toda la vida), proceder de la siguiente manera:</p>		
<p>a) Si los residuos de OE y ECH medidos no son superiores a 2.5 g y 10 g respectivamente, pase al <i>punto C.2.6 b)</i>. De lo contrario, utilice temperaturas (37 o 25 °C) y tiempos adecuados (basados en el tiempo de uso previsto) con agua como medio de extracción para simular el uso del producto (véase <i>punto C.3</i>). Si la dosis medida de OE no es superior a 2.5 g o la dosis medida de ECH no es superior a 10 g, cuando se haya encontrado ECH, pasar al <i>punto C.2.6 b)</i>. En caso contrario, reducir el OE y/o el HCE.</p>		
<p>b) Si el OE y el ECH medidos no superan los 60 mg, ir al <i>punto C.2.6 c)</i>. En caso contrario, utilizar temperaturas adecuadas (37 o 25 °C) durante 30 d</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>con agua como medio de extracción para simular el uso del producto (véase el <i>punto C.3</i>). Si la dosis medida de OE y ECH, cuando se haya encontrado ECH, no es superior a 60 mg, pase al <i>punto C. 2.6 c</i>). En caso contrario, reducir el OE y/o el ECH como en los <i>puntos C.2.6 a</i>) y <i>C.2.6 c</i>).</p>		
<p>c) Si los valores medidos de OE y ECH no son superiores a 4 y 9 mg, respectivamente, ir al <i>punto C.2.9</i>. De lo contrario, utilice temperaturas adecuadas (37 o 25 °C) durante 24 h con agua como medio de extracción para simular el uso del producto (véase el <i>punto C.3</i>). Si las dosis de OE y ECH medidas a partir del uso simulado no son superiores a 4 o 9 mg respectivamente, , ir al <i>punto C.2.9</i>. En caso contrario, reduzca el OE y/o el ECH.</p>		
<p><b>C.2.7</b> En el caso de los dispositivos de exposición prolongada (los que están en contacto con el paciente durante más de 24 h hasta 30 d), proceder de la siguiente manera:</p>		
<p>Si el OE y/o el ECH medidos no superan los 60 mg, pase al <i>punto C.2.6 c</i>). De lo contrario, utilice temperaturas (37 o 25 °C) y tiempos adecuados (basados en el tiempo de uso previsto) con agua como medio de extracción para simular el uso del producto (véase el <i>punto C.3</i>). Si la dosis medida de OE y ECH, cuando se haya encontrado ECH, no es superior a 60 mg, ir al <i>punto C.2.6 c</i>). En caso contrario, reducir el OE y/o el ECH.</p>		
<p><b>C.2.8</b> En el caso de los dispositivos de exposición limitada (los que están en contacto con el paciente durante un máximo de 24 h), proceder de la siguiente manera:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Si los residuos de OE y ECH medidos no son superiores a 4 y 9 mg, respectivamente, ir al <i>punto</i> C.2.9. De lo contrario, utilice temperaturas (37 o 25 °C) y tiempos adecuados (basados en el tiempo de uso previsto, pero con un mínimo de 1 h) con agua como medio de extracción para simular el uso del producto (véase el <i>punto</i> C.3). Si las dosis de OE y ECH medidas a partir del uso simulado no son superiores a 4 y 9 mg, respectivamente ir al <i>punto</i> C.2.9. De lo contrario, reducir el OE y/o el ECH.</p>		
<p><b>C.2.9</b> El producto no deberá ser irritante con la cantidad de OE y HCE que se permita en el producto al ser liberado. Si el producto es un dispositivo que entra en contacto con la superficie o un dispositivo implantable, esto significa que los límites de contacto tolerables (LCT) para el OE y el ECH no superarán los 10 µg/cm<sup>2</sup> y los 5 mg/cm<sup>2</sup>, respectivamente, o que el producto tendrá una irritación insignificante, tal como se especifica en el MGA-DM 10993-10. En caso contrario, la evaluación del dispositivo de acuerdo con este MGA-DM está completa<sup>7</sup></p> <p><sup>7</sup>El cumplimiento de los requisitos de las pruebas biológicas para cada producto sanitario diseñado individualmente, tal y como se indica en la norma ISO 10993-1, y los límites residuales del proceso de esterilización por OE constituyen la justificación de que un producto esterilizado por OE es aceptable para su uso con respecto a su evaluación biológica.</p>		
<p><b>C.3 Procedimiento de extracción de uso simulado</b></p>		
<p><b>C.3.1 Fluido de extracción</b></p>		

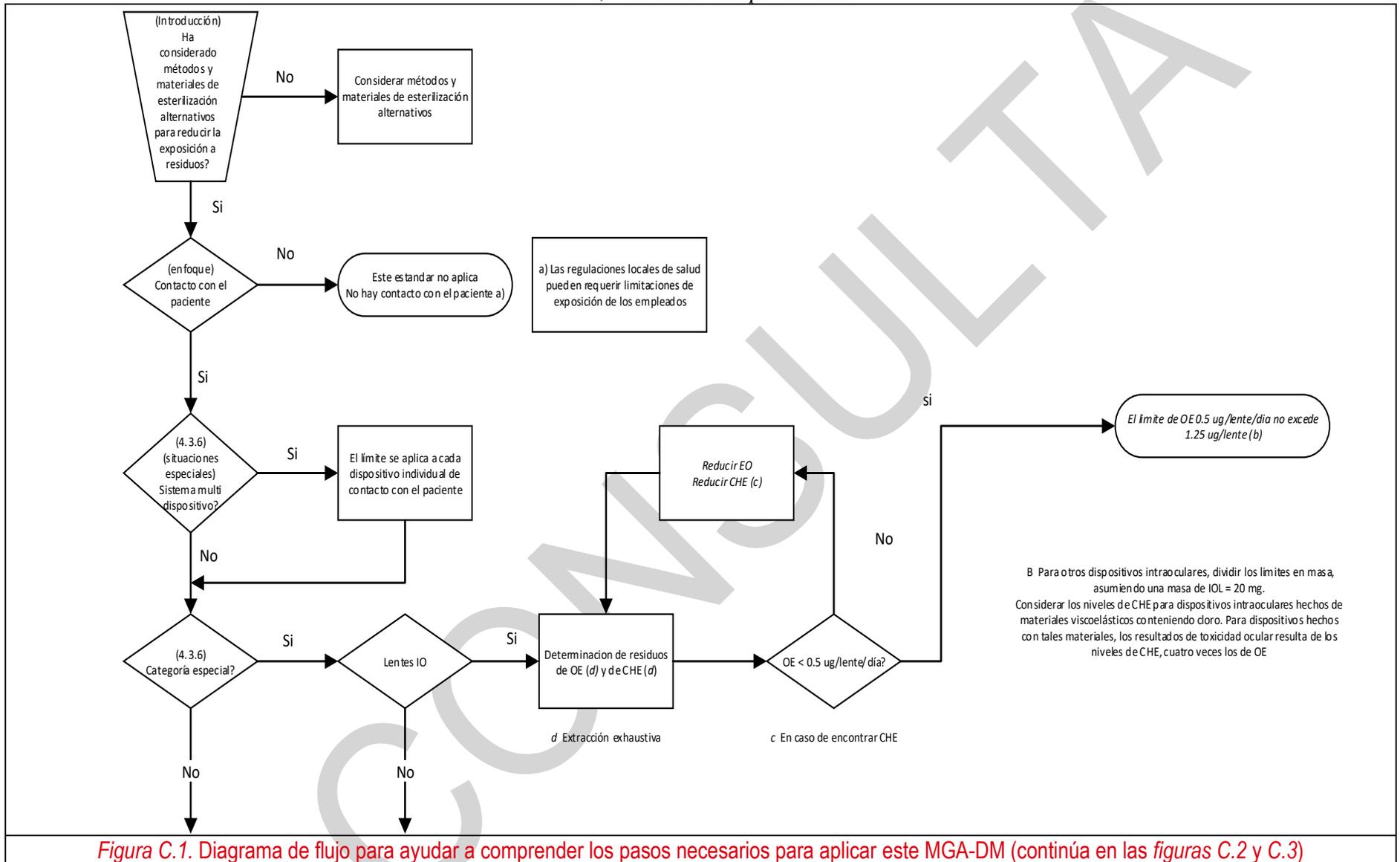
"2021, Año de la Independencia"

<p>Se debe usar agua para la extracción de residuos OE de uso simulado (véase la referencia [92]).</p>		
<p><b>C.3.2 Temperatura de extracción</b></p>		
<p>Extraer los dispositivos que estén total o parcialmente en contacto con el cuerpo durante su uso a 37 °C y extraer los dispositivos que no tengan contacto inmediato con el cuerpo durante su uso (por ejemplo, jeringas hipodérmicas) a 25 °C. Cuando los dispositivos se extraen a 37 °C, evaluar la conversión de OE en EG.</p>		
<p><b>C.3.3 Tiempo de extracción.</b></p>		
<p>A la hora de establecer los tiempos de extracción, hay que tener en cuenta el peor intervalo de tiempo razonable en el que se recomienda o se espera el uso del dispositivo. Además, puede ser útil recopilar datos para establecer la tasa de extracción de OE y HCE del dispositivo a la temperatura de uso establecida en el punto C.3.2 (punto 4.4.6.2). Evaluar estos datos u otra información pertinente para determinar un tiempo de extracción apropiado para el dispositivo que tenga en cuenta los datos disponibles. El tiempo mínimo de extracción es de una hora.</p>		
<p><b>C.3.4 Extracción del dispositivo.</b></p>		
<p>Cuando se requiera un pretratamiento del dispositivo antes de su uso, realice este pretratamiento antes de la extracción del dispositivo. Cuando se llene el dispositivo para su extracción, hágalo de manera que se eliminen las bolsas de aire arrastradas. Extraer el dispositivo con agua a la temperatura y durante el tiempo establecido. Cuando el uso del dispositivo implique la circulación de fluidos (por ejemplo,</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>sangre, fluido de dializador), extraiga el dispositivo con agua para simular que el fluido circula de forma coherente con el uso del producto. Obsérvese que cuando la sangre vuelve del dispositivo al paciente, debe asumirse que cualquier residuo de OE permanecerá en el cuerpo. Por lo tanto, el agua que simula la sangre que pasa de un dispositivo a un paciente no debe recircular. Documente la justificación de las condiciones establecidas.</p>		
<p><b>C.3.5 Agrupación de dispositivos</b></p>		
<p>Los dispositivos de diseño similar, pero de diferentes tamaños pueden agruparse y seleccionar el peor caso para las pruebas como representativo del grupo. Documentar la justificación de esta decisión.</p>		
<p><b>C.3.6 Kits de dispositivos y bandejas</b></p>		
<p>Determinar inicialmente los residuos de cada dispositivo de contacto con el paciente que absorbe OE y ECH en kits y bandejas, y establecer el peor caso de dispositivo o dispositivos. A continuación, se pueden recopilar datos adicionales utilizando dichos casos más desfavorables. Documentar la justificación de la decisión.</p>		

"2021, Año de la Independencia"



"2021, Año de la Independencia"

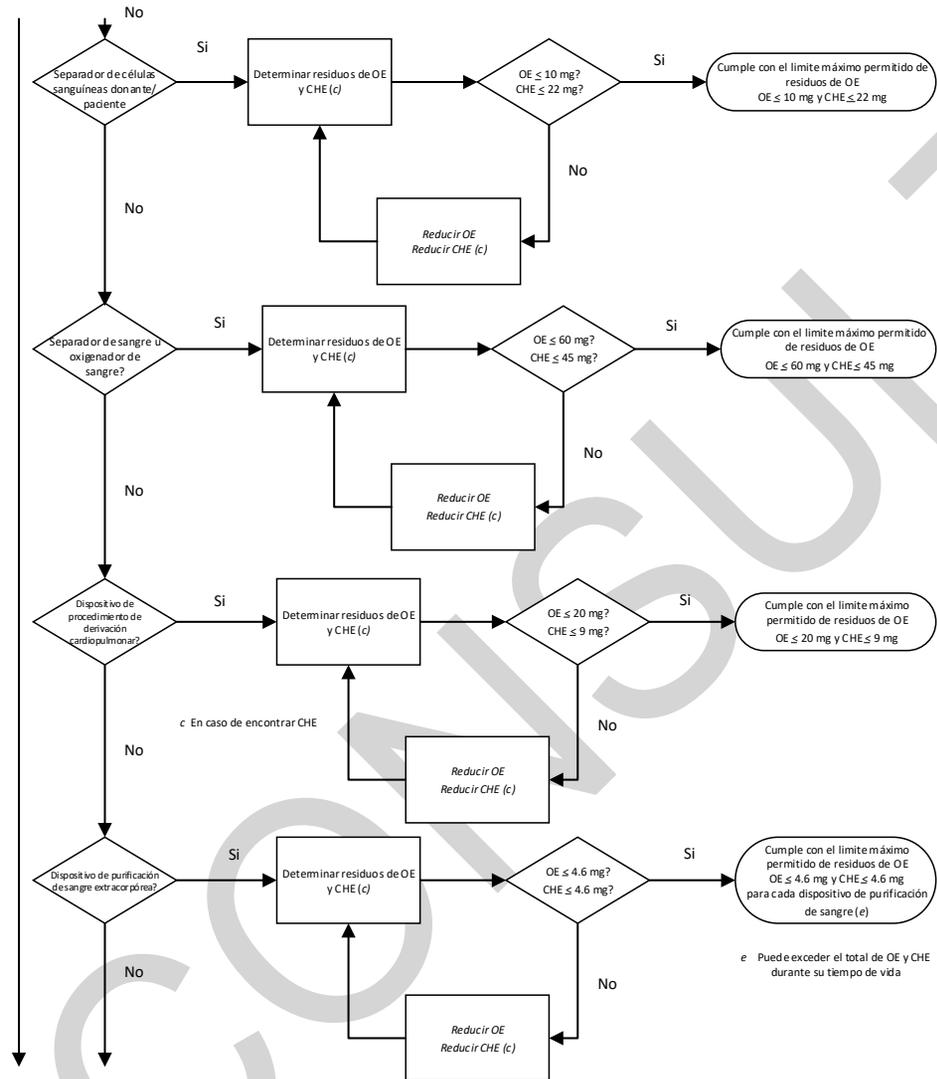


Figura C.2 - Diagrama de flujo para ayudar a comprender los pasos necesarios para aplicar esta parte de ISO 10993 (continúa de la Figura C.1 y continúa en la Figura C.3)

"2021, Año de la Independencia"

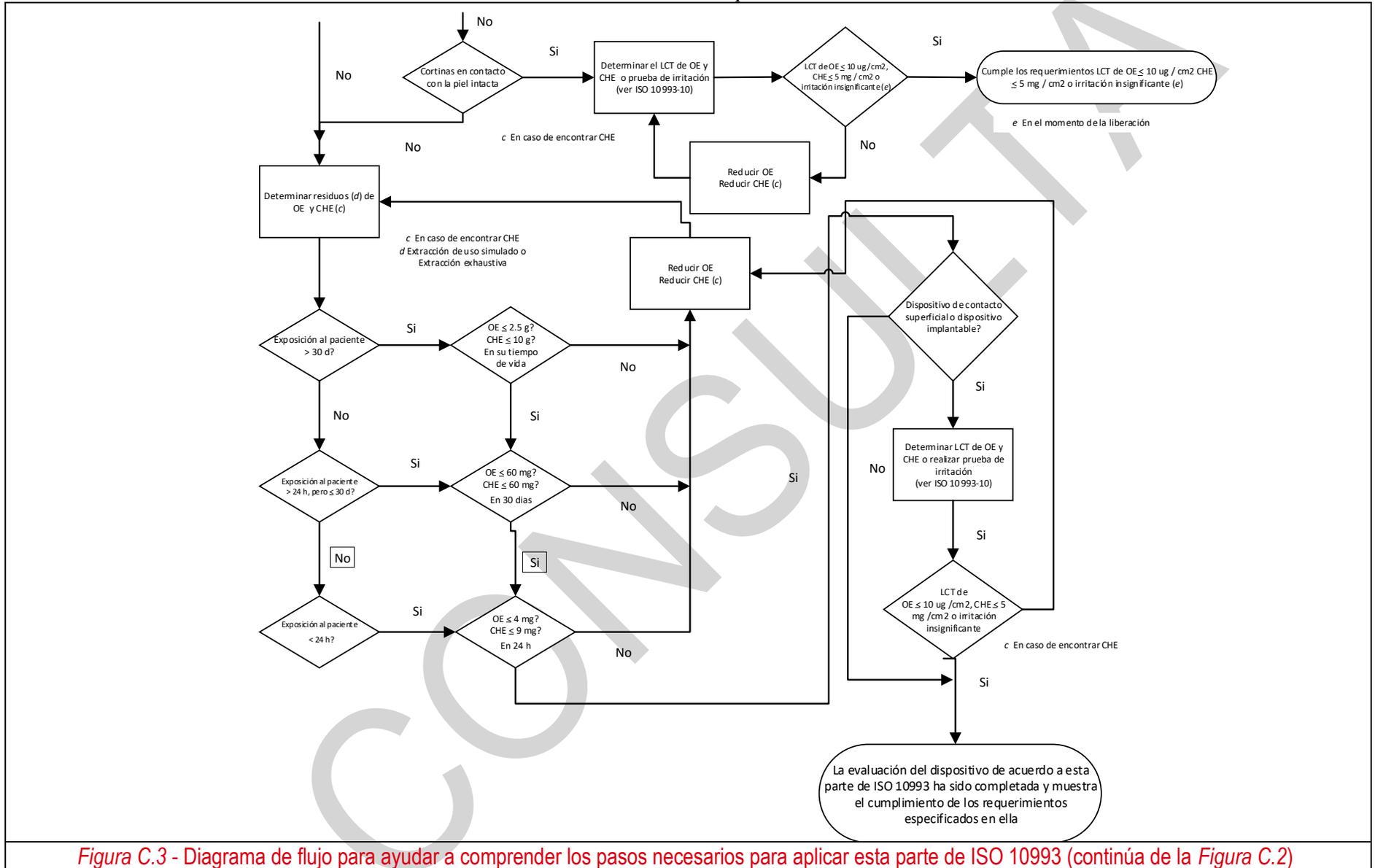


Figura C.3 - Diagrama de flujo para ayudar a comprender los pasos necesarios para aplicar esta parte de ISO 10993 (continúa de la Figura C.2)

"2021, Año de la Independencia"

<p>Anexo D (informativo) Factores que influyen en el producto residual</p>		
<p>D.1 Parámetros del proceso de esterilización.</p>		
<p>D.1.1 Descripción general</p>		
<p>Los parámetros del proceso de esterilización se definen en ISO 11135-1. Sin embargo, para analizar adecuadamente los residuos en dispositivos expuestos a OE, es necesario reconocer aquellos parámetros que tienen un efecto sobre el contenido de residuos. La comprensión de la cinética de OE puede permitir abordar una familia de dispositivos similares a través del análisis de una representación del "peor de los casos". El reconocimiento de una familia de productos similares (es decir, similar en tamaño y uso, composición del material, embalaje, exposición a OE, contenido de agua y exposición a condiciones ambientales) puede excluir la necesidad de analizar cada artículo de la línea de productos. Los siguientes parámetros afectan el contenido de residuos y pueden permitir el análisis de uno o más representantes del "peor de los casos".</p>		
<p>D.1.2 Composición del material</p>		
<p>Los materiales varían considerablemente en su capacidad de absorber, retener y liberar OE. Cuando es posible la conversión de OE a ECH, es probable que dos dispositivos similares hechos de diferentes materiales tengan perfiles de residuos muy diferentes. Por ejemplo, los materiales que contienen una fuente de iones de cloruro libre exhiben un amplio grado de variación en la concentración de ECH formado.</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>Del mismo modo, un solo dispositivo compuesto por dos materiales diferentes puede requerir una muestra representativa de ambos materiales para garantizar un análisis preciso. La composición y el tamaño pueden ser particularmente importantes cuando se considera la simulación del uso normal del producto.</p>		
<p>D.1.3 Embalaje</p>		
<p>Los materiales de empaque varían ampliamente en sus capacidades para permitir la penetración y disipación tanto del gas OE como de los otros posibles residuos, lo que a su vez puede afectar los niveles de residuos de ECH. La densidad del embalaje y la densidad del contenedor de envío son otras fuentes de variabilidad.</p>		
<p>D.1.4 Ciclo de esterilización con óxido de etileno</p>		
<p>Las condiciones del proceso bajo las cuales el dispositivo está expuesto a OE afectarán los niveles de residuos. Estas condiciones incluyen la concentración de gas, el tiempo de exposición, la temperatura, el tipo de ciclo (es decir, mezclas de OE o OE puras), humedad (incluida la calidad de la fuente de agua), reevaluaciones y lavados de aire, y la densidad del producto y la carga o La configuración de la carga del producto en el esterilizador.</p>		
<p>D.1.5 Aireación</p>		
<p>El OE residual en los dispositivos puede variar en función de la temperatura de aireación, la densidad de carga y la configuración, el flujo de aire, el patrón de carga, el área de superficie de los productos que se airean y el tiempo de aireación. Algunos materiales demuestran tasas de aireación que</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>pueden duplicarse aproximadamente (tiempo de aireación reducido a la mitad) por cada aumento de 10 ° C en la temperatura de aireación.</p>		
<p>Factores como la humedad, la temperatura y el flujo de aire pueden influir en la formación de ECH dependiendo del contenido de OE en el producto después de retirarlo del esterilizador.</p>		
<p>Los analistas deben conocer las variaciones estacionales en las tasas de aireación cuando las muestras se almacenan en condiciones de laboratorio que difieren de las condiciones ambientales del almacén. En ciertas circunstancias, que se pueden determinar mejor por la experiencia, puede ser necesario mantener las muestras antes del análisis en condiciones que se aproximen a la temperatura más baja a la que es probable que el producto se almacene durante la aireación.</p>		
<p><b>D.1.6 Recuperación de muestra</b></p>		
<p>Se debe tener precaución cuando las muestras de productos se retiran rutinariamente para su análisis de la carga de esterilización poco después de que se complete el proceso de esterilización. También se debe tener precaución cuando la muestra del producto o un extracto de la misma se envía a un sitio de análisis alejado del sitio de esterilización. En tales casos, los errores asociados con el intento de correlacionar las cantidades de residuos en las muestras y en el resto de la carga deben reconocerse y debe llevarse a cabo un experimento para establecer las relaciones entre estas condiciones.</p>		
<p><b>D.2 Variables de control</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Dada la evidencia experimental suficiente sobre la cinética de difusión de residuos (p. Ej., La tasa de disipación de gases OE del empaque para el rango de dispositivos dados), puede ser posible agrupar dispositivos para pruebas de aseguramiento de calidad basadas en similitudes de materiales, procesos de fabricación y uso. Para que tal sistema de clasificación funcione, las variables discutidas anteriormente deben ser controladas. La falta de control puede generar datos sobre los niveles de residuos que son aplicables solo a las muestras analizadas.</p>		
<p>Anexo E (informativo) Condiciones de extracción para la determinación de OE residual</p>		
<p>Las condiciones de extracción para la determinación de OE residual para demostrar el cumplimiento de esta parte de ISO 10993 se muestran en 4.4.</p>		
<p>La <i>Tabla E.1</i> representa las condiciones de extracción sugeridas que podrían facilitar las operaciones de laboratorio.</p>		
<p>Los métodos específicos para el uso simulado y la extracción exhaustiva se dan en 4.4.6.2 y 4.4.6.3.</p>		
<p>El principio rector en la selección de los métodos de extracción apropiados para la determinación de OE es la evaluación de la dosis al paciente con el fin de demostrar el cumplimiento de los requisitos establecidos en este MGA-DM, utilizando el uso simulado siempre que sea posible. Para los dispositivos en la categoría de exposición prolongada, es importante tener en cuenta que el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>dispositivo también debe cumplir con los requisitos de residuos de la categoría de exposición limitada, y que los dispositivos en la categoría de contacto permanente también deben cumplir con los requisitos de residuos de la exposición prolongada y las categorías de exposición limitada, cualquiera que sea la condición de extracción utilizada. Cuando se demuestre que los residuos están dentro de estos requisitos para productos probados por extracción exhaustiva, no hay necesidad de desafiar aún más el dispositivo mediante extracción de uso simulado.</p>											
<p><i>Tabla E.1 - Condiciones de extracción sugeridas</i></p>											
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="596 711 1499 837"> <b>Duración del contacto del dispositivo</b> (véase 4.3)             </th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 837 884 964">                     Contacto permanente (&gt; 30 d)                 </td> <td data-bbox="884 837 1192 964">                     Exposición prolongada (24 h a 30 d)                 </td> <td data-bbox="1192 837 1499 964">                     Exposición limitada (&lt;24 h)                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 964 884 1026">                     Extracción exhaustiva                 </td> <td data-bbox="884 964 1192 1026">                     Uso simulado                 </td> <td data-bbox="1192 964 1499 1026">                     Uso simulado                 </td> </tr> </tbody> </table>			<b>Duración del contacto del dispositivo</b> (véase 4.3)			Contacto permanente (> 30 d)	Exposición prolongada (24 h a 30 d)	Exposición limitada (<24 h)	Extracción exhaustiva	Uso simulado	Uso simulado
<b>Duración del contacto del dispositivo</b> (véase 4.3)											
Contacto permanente (> 30 d)	Exposición prolongada (24 h a 30 d)	Exposición limitada (<24 h)									
Extracción exhaustiva	Uso simulado	Uso simulado									
<p>Cuando se especifica un procedimiento de extracción exhaustivo como se define en 3.2, puede no ser práctico para dispositivos grandes y/o complejos. En tales casos, puede ser necesario extraer porciones representativas del dispositivo y luego extrapolar los resultados a todo el dispositivo. Véase también 4.4.6.</p>											
<p>En ciertas situaciones excepcionales donde la extracción de uso simulado puede no ser factible ni práctica (por ejemplo, para dispositivos grandes que entran en contacto con la superficie, como batas o</p>											

"2021, Año de la Independencia"

<p>campos), la dosis de OE transferida al paciente puede estimarse con base en peso o superficie. proporcional utilizando, por ejemplo, el enfoque del factor de reducción de transferencia descrito en la sección Exposición por uso [154].</p>		
<p>Anexo F (informativo) Justificación de las disposiciones de esta parte de ISO 10993</p>		
<p><b>F.1 General</b></p>		
<p>Este anexo especifica las razones para establecer límites permisibles para residuos de esterilización con óxido de etileno en dispositivos médicos en función de la duración del contacto. Se incluye la base para establecer límites para el óxido de etileno (OE), la clorhidrina etilénica (ECH) y el Etilenglicol (EG).</p>		
<p><b>F.2 Justificación de situaciones especiales.</b></p>		
<p>F.2.1 General</p>		
<p>Hay ciertas circunstancias, por ejemplo, cirugía mayor, donde la naturaleza de la terapia que salva vidas altera significativamente el análisis de riesgo-beneficio. Los límites de exposición dados se basan en los riesgos y beneficios asociados con circunstancias menos críticas. Por lo tanto, ISO 10993-17 permite alteraciones de los beneficios del dispositivo en los límites permitidos caso por caso. En consecuencia, hay margen para la relajación de los límites en situaciones que amenazan la vida donde no es posible cumplir con los límites especificados. Del mismo modo, también puede ser</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>necesario ajustar los límites cuando los riesgos lo justifiquen en situaciones específicas.</p>		
<p>Durante el desarrollo de esta parte de este MGA, se reconocieron seis situaciones especiales en las que los límites de 4.3 no serían prácticos debido a las limitaciones de los propios dispositivos, o en los que los datos en humanos indicaron que los niveles de dosis mostrados en 4.3 no son aplicables. Los datos en humanos están disponibles de pacientes expuestos a lentes intraoculares que deben abordarse mediante la revisión de los requisitos de residuos para tales dispositivos. Los separadores de células sanguíneas que se usan en la recolección de sangre de donantes y pacientes se pueden usar varias veces y se ha demostrado que los donantes y los pacientes se sensibilizan a OE. Los límites permisibles para OE para estos dispositivos deben reducirse para minimizar la posibilidad de sensibilización. Durante el tratamiento de la sangre con oxigenador o separadores de sangre o dispositivos de derivación cardiopulmonar, se reconoce que el beneficio médico supera el riesgo y esto se aborda al considerar los límites permitidos a corto plazo para estos dispositivos. En el caso de configuraciones de purificación de sangre extracorpórea, el uso a largo plazo podría conducir a que se exceda el requisito de dosis máxima de por vida y esto también se aborda. En el caso de campos quirúrgicos que entren en contacto con la piel intacta, no se anticipa toxicidad sistémica y la seguridad del paciente debe protegerse</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>adecuadamente cumpliendo los requisitos de prueba de irritación o LCT.</p>		
<p><b>F.2.2 Límites de lente intraocular</b></p>		
<p>Los límites de residuos para lentes intraoculares (dispositivos de implante en el ojo) es de 0.5 µg OE por lente por día. Este límite no se basa en el límite de contacto permanente con una dosis diaria promedio de 0.1 mg (100 µg) por día durante toda la vida. Más bien, es un caso especial en el que la dosis máxima administrada no puede exceder un valor máximo de 0.5 µg por lente por día. Esto es necesario para evitar respuestas documentadas de irritación de OE al tejido ocular (véanse Referencias [43], [116], [117], [143] y [164]). Los límites prorrateados se utilizan para otros dispositivos intraoculares en función de la masa del dispositivo, con la masa de una lente intraocular tomada como 20 mg.</p>		
<p>Cuando los residuos de OE se controlan como se especifica aquí para dispositivos intraoculares, es poco probable que haya cantidades significativas de ECH. Esto puede no ser cierto para los dispositivos intraoculares hechos de materiales viscoelásticos que contienen cloro. En tales casos, las referencias [43], [115], [116] y [117] indican que el nivel de ECH que produce toxicidad ocular es aproximadamente cuatro veces mayor que el nivel de OE correspondiente. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar la aceptabilidad de los niveles de ECH asociados con estos dispositivos.</p>		
<p><b>F.2.3 Separadores de células sanguíneas utilizados en la recolección de sangre de donantes o pacientes</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>El límite máximo permitido para OE es de 10 mg por dispositivo. El límite máximo permitido para ECH no debe exceder los 22 mg por dispositivo. Estos dispositivos se utilizan para la recolección de aféresis. Este límite tiene en cuenta el uso múltiple de dichos dispositivos en donantes individuales o pacientes.</p>		
<p>En este caso, la suposición predeterminada de cinco dispositivos utilizados simultáneamente parecía algo conservadora. Si uno asumiera solo dos dispositivos como el peor caso razonable, el UTF aumentaría de 0.2 a 0.5. Esto elevaría el límite permitido a 10 mg OE (redondeado a la baja de 10.5 mg). Véanse Ecuaciones F.1 y F.2.</p>		
<p>Para OE  <math>TE = IT \times M_B \times UTF = 0.3 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.5 = 10.5 \frac{\text{mg}}{\text{d}}</math>. (F.1)</p>		
<p>Para ECH  <math>TE = IT \times M_B \times UTF = 0.64 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.5 = 22.4 \frac{\text{mg}}{\text{d}}</math>. (F.2)</p>		
<p>F.2.4 Oxigenador de sangre y separadores de sangre.</p>		
<p>El límite de exposición para tales dispositivos es de 60 mg para OE y 45 mg para ECH en un período de 24 h. Estos dispositivos se utilizan en operaciones graves, como la cirugía a corazón abierto. Dichos procedimientos se usan en pacientes individuales no más de una o dos veces en la vida. Dado que estos dispositivos se usan durante un día o menos, el UTF predeterminado de 0.2 parece demasiado conservador. Un UTF de 1.0 parece más razonable.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>En este UTF, el límite permitido aumentaría a 21 mg OE y 45 mg ECH. Véanse Ecuaciones F.3 y F.4. El límite de OE refleja la capacidad actual del fabricante para eliminar OE de estos dispositivos bastante grandes. En tales circunstancias, esta mayor relajación triple del límite OE está garantizada.</p>		
<p>Para OE  <math>TE = IT \times M_B \times UTF = 0.3 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 1 = 21 \frac{\text{mg}}{\text{d}}</math>.          (F.3)</p>		
<p>Dado un día o menos de uso: <math>21 \text{ mg/d} \times 1 \text{ d} = 21 \text{ mg/dispositivo}</math></p>		
<p>Para ECH  <math>TE = IT \times M_B \times UTF = 0.64 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 1 = 44.8 \frac{\text{mg}}{\text{d}}</math>.          (F.4)</p>		
<p>Dado un día o menos de uso: <math>44.8 \text{ mg/d} \times 1 \text{ d} = 44.8 \text{ mg/dispositivo}</math></p>		
<p>F.2.5 Dispositivos utilizados en procedimientos de derivación cardiopulmonar</p>		
<p>El límite de exposición para tales dispositivos es de 20 mg para OE en un periodo de 24 h. Estos dispositivos se utilizan en operaciones graves, como la cirugía a corazón abierto. Dichos procedimientos se usan en pacientes individuales no más de una o dos veces en la vida. Dado que estos dispositivos se usan durante un día o menos, el factor de utilización predeterminado (UTF) de 0.2 parece demasiado conservador. Un UTF de 1.0 parece más razonable. En este UTF, el límite permitido aumentaría a 21 mg OE. El límite de OE refleja la capacidad actual de los fabricantes para eliminar OE de estos dispositivos tan grandes. En tales circunstancias, esta mayor</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>relajación triple del límite OE está garantizada. Se aplican los límites para ECH.</p>		
<p>Para OE  <math>TE = IT \times M_B \times UTF = 0.3 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 1 = 21 \frac{\text{mg}}{\text{d}}</math>.          (F.5)</p>		
<p><b>Nota:</b> Esto se redondea a 20 mg/día para estos dispositivos.</p>		
<p>Dado un día o menos de uso: <math>20 \text{ mg/d} \times 1 \text{ d} = 20 \text{ mg/dispositivo}</math></p>		
<p>F.2.6 Dispositivos extracorpóreos de purificación de sangre.</p>		
<p>Estos dispositivos se usan en pacientes varias veces, a menudo durante muchos años. Al establecer los límites permitidos para estos dispositivos, se considera el beneficio derivado de la purificación de la sangre. El límite máximo permitido para cada dispositivo utilizado en un paciente se estableció considerando el uso de trece (13) dispositivos de este tipo durante cada mes, y estableciendo el límite máximo permitido como un decimotercero del límite máximo permitido durante 30 días, que es 4, 6 mg para OE y 4.6 mg para ECH. Se puede exceder la dosis máxima permitida de OE de 2.5 g para toda la vida, siempre que se cumpla el límite permitido para OE de 4.6 mg para cada uso. Además, se puede exceder la dosis máxima permitida de ECH de 10 g durante toda la vida, siempre que se cumpla el límite permitido de ECH de 4.6 mg para cada uso. Para superar la dosis de 2.5 g de por vida de OE, un paciente sometido a purificación de sangre necesitaría estar expuesto a 4.6 mg de OE trece veces al mes y dicha exposición</p>		

"2021, Año de la Independencia"

debería continuar durante 3.5 años. De manera similar, la exposición de por vida de ECH podría excederse después de aproximadamente catorce (14) años de uso por parte de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.		
Para OE: – Dosis de por vida de 2.5 g = 2 500 mg.		
– La dosis máxima permitida de OE por el uso de 13 dispositivos de purificación de sangre extracorpórea por mes es de 60 mg.		
– Por lo tanto, tomará $2\,500\text{ mg}/(60\text{ mg/mes}) = 42$ meses o aproximadamente 3.5 años para alcanzar la dosis de OE máxima permitida de por vida para el uso de tales dispositivos.		
Para OE: – Dosis de por vida de 2.5 g = 2 500 mg.		
– La dosis máxima permitida de OE por el uso de 13 dispositivos de purificación de sangre extracorpórea por mes es de 60 mg.		
– Por lo tanto, tomará $2\,500\text{ mg}/(60\text{ mg/mes}) = 42$ meses o aproximadamente 3.5 años para alcanzar la dosis de OE máxima permitida de por vida para el uso de tales dispositivos.		
Para ECH: Dosis de por vida de 10 g = 10 000 mg.		
– La dosis máxima permitida de ECH por el uso de 13 dispositivos de purificación de sangre extracorpórea por mes es de 60 mg.		
– Por lo tanto, tomará $10\,000\text{ mg}/(60\text{ mg/mes}) = 167$ meses o aproximadamente 14 años para alcanzar la dosis máxima permitida de ECH de por vida para el uso de tales dispositivos.		

"2021, Año de la Independencia"

<p>2.7 Campos quirúrgicos en contacto con la piel intacta</p>		
<p>Los campos quirúrgicos que entran en contacto con la piel intacta brindan beneficios a los pacientes con un riesgo mínimo. Los campos quirúrgicos se utilizan para minimizar la propagación de agentes infecciosos hacia y desde el paciente, lo que contribuye a una reducción de las infecciones postoperatorias. No se ha demostrado que los dispositivos médicos que entran en contacto con la piel intacta causen toxicidad sistémica. Los valores de límite de contacto tolerable (LCT) para OE y ECH se basan en los efectos tóxicos locales. Por lo tanto, los valores de LCT de 10 µg/cm<sup>2</sup> para OE y 5 mg/cm<sup>2</sup> para ECH o el dispositivo que tiene una irritación insignificante cuando se prueba de acuerdo con ISO 10993-10 son los límites de unión apropiados de los campos quirúrgicos que entran en contacto con la piel intacta.</p>		
<p><b>F.3 Justificación de 4.4</b></p>		
<p>F.3.1 General</p>		
<p>Esta cláusula proporciona la justificación general de cada una de las partes principales de 4.4.</p>		
<p>F.3.2 Extracción de producto</p>		
<p>El parámetro crítico en la regulación de los residuos de esterilización OE es la dosis que el paciente o usuario puede recibir por el uso de dispositivos así esterilizados. Para evaluar la dosis de este paciente o usuario, se requieren procedimientos de extracción que simulen el uso normal del producto. En algunos casos, esto se puede lograr simplemente llenando el producto con agua, mientras que en otros casos se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>pueden requerir simulaciones más complicadas, incluido el flujo continuo de fluido. Se reconoce que, si se cumplen los requisitos determinando el residuo total presente en el producto, mediante extracción exhaustiva, puede que no sea necesario simular el uso del producto.</p>		
<p>La definición de extracción exhaustiva utilizada incluye el concepto de que la extracción debe continuar hasta que el último paso de extracción realizado produzca un rendimiento del analito que sea inferior al 10 % del rendimiento del analito en la primera extracción de la muestra. Este concepto falla cuando el rendimiento de la primera extracción es muy pequeño, como en el caso de un dispositivo con poco residuo o una muestra que libera el analito a una velocidad muy lenta. En tales casos, la extracción debe continuar hasta que el aumento en el total acumulado del analito extraído en los diversos pasos de extracción sea pequeño en relación con las incertidumbres analíticas.</p>		
<p>F.3.3 Métodos analíticos.</p>		
<p>F.3.3.1 Estabilidad de OE en solución</p>		
<p>Cada laboratorio debe realizar su propio estudio de estabilidad para determinar la vida útil de sus estándares de residuos de óxido de etileno. El estándar efectivo no debe ser inferior a un porcentaje especificado de la concentración original en el último día de la vida útil de estabilidad validada. De lo contrario, todos los estándares deben hacerse a diario.</p>		
<p>Durante el estudio comparativo entre laboratorios del método OE descrito en K.4.4 (véase [140]), se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>realizó un estudio de la estabilidad de las soluciones estándar de OE en etanol. Se prepararon soluciones de OE a concentraciones de 25 µg/mL, 50 µg/mL y 100 µg/mL y se almacenaron tanto a temperatura de refrigerador como a 40°C. Estas soluciones se analizaron en diferentes momentos durante períodos de hasta seis semanas. El estudio mostró que, a 40 ° C, la concentración de OE se redujo al 70 % de la concentración original después de 2 semanas para los estándares de 50 µg/mL y 100 µg/mL, mientras que todos los estándares estudiados fueron estables dentro del 10 % de la concentración original después del almacenamiento a temperatura de refrigerador (5 ° C) por hasta 60 d.</p>		
<p><b>F.3.3.2 Estabilidad de ECH en solución</b></p> <p>Antes del estudio comparativo entre laboratorios de ECH, once laboratorios participaron en un estudio sobre la estabilidad de los estándares de ECH. Las soluciones acuosas de ECH fueron preparadas por un laboratorio y enviadas a todos los participantes. Las soluciones se almacenaron a temperatura de refrigerador a su llegada. Estas soluciones se analizaron en diferentes períodos de tiempo, como inmediatamente después de la llegada, 1 semana después y 2, 3, 4, 8 y 12 semanas después de la llegada, por varios tipos de columna. El estudio mostró que no hay una diferencia significativa en la concentración en las primeras 2 semanas. Se concluyó que las soluciones estándar de ECH son estables cuando se almacenan a temperatura de refrigerador por al menos 14 días.</p>		
<p><b>F.3.3.3 Linealidad de curva estándar</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Idealmente, los procedimientos descritos en este MGA-DM serían aplicables en el rango de concentraciones requeridas para cumplir con los límites especificados en 4.3. Se debe validar la precisión del método, los límites de detección, los límites de cuantificación y la linealidad de la curva de calibración.</p>		
<p>F.3.4 Justificación de 4.4.7.1, análisis e interpretación de datos</p>		
<p>Se presenta el tratamiento adecuado de los datos para permitir al analista calcular el nivel residual del producto y, a partir de esto, la dosis potencial para el paciente. Esto permite la liberación del producto en función de la conformidad con los requisitos enumerados en 4.3.</p>		
<p>Anexo G (informativo) Establecimiento de los límites permisivos para OE</p>		
<p><b>G.1 General</b> El enfoque descrito en ISO 10993-17 se usó para obtener valores de ingesta tolerable (IT) limitados, prolongados y permanentes para OE. No se calcularon valores de IT separados para varias rutas de exposición. Los valores de IT derivados para OE se convirtieron en valores límite permitidos y valores límite de dispositivo y se compararon con los límites de ISO 10993-7: 1995, equivalentes a este MGA-DM. Para la categoría de exposición limitada, se han aceptado la IT derivada y el límite de dispositivo correspondiente de la evaluación presentada en este documento. Para las categorías de contacto prolongado y permanente, los límites existentes de la</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>edición de 1995 se han conservado, aunque los valores de IT derivados y los límites de dispositivo correspondientes de la evaluación presentada en este documento admiten niveles más altos. La razón para retener los límites actuales es la exitosa historia clínica desde la adopción de la edición de 1995, y la capacidad de los fabricantes para cumplir con estos límites. Concomitantemente, no existe una razón clínica o de fabricación actual para elevar los límites existentes para las categorías prolongadas y permanentes a los niveles respaldados por la evaluación descrita aquí.</p>		
<p>Se obtuvo una categoría de exposición limitada/prolongada IT de 0.3 mg/kg/día con base en los resultados en las referencias [82], [83], [84], [169], [170] y [171]. Los datos de estos estudios se utilizaron previamente como soporte para el límite de exposición prolongada para OE. Se aplicó un factor de modificación (FM) de 30 a los datos, basado en un FI1 de 30 para tener en cuenta la variabilidad interindividual y un FI2 de 1 para tener en cuenta la diferencia de potencia entre especies. Se proporciona justificación para la selección de valores para FI1 y FI2.</p>		
<p>Se obtuvo una categoría de exposición permanente IT de 0.02 mg/kg/día en función de los efectos del cáncer y se obtuvo utilizando modelos de dosis-respuesta de datos humanos. También se exploraron otros enfoques para la evaluación del riesgo de cáncer para la derivación de la IT basada en cáncer. Se puede derivar una IT permanente no cancerosa de 0.03 mg/kg/día en función de los</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>efectos adversos sobre la espermatogénesis observados después de la exposición por inhalación a largo plazo de monos cynomolgus a OE (véanse Referencias [107], [108] y [109]) y un FM de 60. El FM utilizado para derivar la exposición permanente sin cáncer IT incluye un FI3 para la extrapolación de LOAEL a NOAEL.</p>		
<p><b>G.2 Introducción</b></p>		
<p>Desde 1995 a la fecha, nuevos datos han estado disponibles sobre los efectos adversos de OE en humanos y animales experimentales. Además, se dispone de datos para reducir la incertidumbre en la evaluación de la sensibilidad relativa de los humanos y animales experimentales a este compuesto y la variabilidad de la respuesta de la población humana a la OE. Además, se han puesto a disposición nuevas herramientas (p. Ej., Dosis de referencia y modelos farmacocinéticos con base fisiológica) para ayudar a evaluar con mayor precisión el riesgo que representa la exposición a OE. Esta evaluación de riesgos sirve como base para la selección de IT utilizada en este MGA-DM.</p>		
<p><b>G.3 Métodos</b></p>		
<p><b>G.3.1 General</b></p>		
<p>El enfoque descrito en ISO 10993-17 se usó para derivar los valores de IT para OE para varias duraciones de exposición.</p>		
<p>Existe la posibilidad de que los pacientes estén expuestos a OE liberados de dispositivos médicos por períodos cortos o largos; Como resultado, fue necesario derivar valores de IT limitados/prolongados y permanentes para este</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>compuesto. Además, es posible que los pacientes estén expuestos a OE a través de varias vías de exposición. Aunque los pacientes generalmente están expuestos a OE a través de rutas de exposición parenteral en entornos clínicos, hay muy pocos datos de toxicidad disponibles para derivar los valores de IT para estas rutas de exposición. En contraste, existe una gran base de datos de datos disponibles sobre los efectos de OE en animales y humanos experimentales luego de la exposición por inhalación. Para utilizar este rico recurso de datos de toxicidad por inhalación para establecer valores parenterales de IT para OE, un método desarrollado para la extrapolación de ruta a ruta para obtener estimaciones de las dosis internas siguiendo la exposición por inhalación.</p>		
<p>G.3.2 Extrapolación de dosis de ruta a ruta</p>		
<p>Se ha realizado un número bastante grande de estudios de toxicidad en OE; sin embargo, relativamente pocos de estos se llevaron a cabo utilizando vías de exposición parenteral. Sin embargo, se conoce hasta qué punto se absorbe OE después de la exposición por inhalación; por lo tanto, debería ser posible estimar la dosis interna de OE con base en el conocimiento de la concentración de exposición de OE y el grado en que el compuesto se absorbe a través del tracto respiratorio.</p>		
<p>La dosis absorbida también se puede estimar con base en el conocimiento de la concentración de exposición, la tasa de ventilación en las especies expuestas, la duración de la exposición y el grado de absorción a través de la ruta de inhalación.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Utilizando los datos en las referencias [186] y [22], se establecieron estimaciones de la absorción relativa de OE en el aire a diversas concentraciones de exposición (Tabla G.1).

Tabla G.1 - Dosis absorbida de OE en ratas expuestas a diversas concentraciones de OE en el aire.

Concentración de la exposición (ppm)	Porcentaje absorbido %
10	94
33	74
50	68
100	61
1 000	36

El cálculo de la dosis absorbida en monos cynomolgus se basa en la tasa de ventilación media (0.83 m<sup>3</sup>/d) derivada de los valores informados por Fisher [52] para monos cynomolgus expuestos a metanol.

G.3.3 Enfoque de evaluación de riesgo no canceroso

Los valores de IT para los efectos no cancerosos de OE se obtuvieron dividiendo los valores NOAEL o LOAEL más relevantes de los estudios críticos por factores de incertidumbre para tener en cuenta los datos sobre la variabilidad en respuesta a OE en poblaciones humanas (F11), diferencia potencial de especies en potencia (F12) y deficiencias de datos

"2021, Año de la Independencia"

<p>(F13). ISO 10993-17 enfatiza el uso de datos científicos, cuando están disponibles, para derivar factores de incertidumbre aplicados a los datos de estudios clave de toxicidad al obtener valores de TI. De acuerdo con esta filosofía, los datos sobre la variabilidad en respuesta a OE en poblaciones humanas y sobre la potencia de OE entre especies se usaron para derivar valores para FI1 y FI2, respectivamente. Los factores que se tuvieron en cuenta al seleccionar un valor para FI1 incluyen la expresión polimórfica de las enzimas que metabolizan OE en la población humana, la capacidad de varios estados de enfermedad para inhibir estas enzimas y la variabilidad en la capacidad de reparar el daño del ADN. La consideración de estos factores dio como resultado la selección de un valor para FI1 que es mayor que el valor predeterminado de 10 que normalmente se usa para este parámetro. Por el contrario, los datos científicos y los resultados del modelado farmacocinético basado en fisiología (PBPK) sugieren que la potencia de OE varía poco entre las especies y, por lo tanto, un valor de menos de 10 es apropiado para FI2, en comparación con el valor predeterminado de 10 que se usa típicamente para este parámetro</p>		
<p><b>G.3.4 Enfoque de evaluación del riesgo de cáncer</b></p>		
<p>La aplicación de una prueba de peso de la evidencia indica que OE es un carcinógeno genotóxico y que los tumores observados en animales son relevantes para los humanos. ISO 10993-17 permite que se consideren varios enfoques cuando se obtiene un</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>valor de IT basado en cáncer para un carcinógeno genotóxico. En consecuencia, los valores de IT basados en el cáncer se han derivado utilizando múltiples enfoques, a saber, la extrapolación lineal simple del LOAEL, la aplicación de FI al LOAEL y la aplicación de modelos de dosis-respuesta.</p>		
<p><b>G.3.5 Efectos no considerados al derivar valores de IT para OE</b></p>		
<p>Los valores de IT para OE basados en efectos cancerígenos o no cancerígenos no son necesariamente protectores para los efectos inmunológicos como las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, ni son necesariamente protectores para los efectos como la hemólisis. Pueden ser necesarios otros enfoques para proteger a los pacientes contra estos efectos que se han asociado con la exposición a OE.</p>		
<p><b>G.4 Valores de IT no basados en cáncer para OE</b></p>		
<p><b>G.4.1 Descripción general</b></p>		
<p>La derivación de un valor de IT no basado en cáncer para OE implica:</p>		
<p>– selección de los valores NOAEL y LOAEL apropiados de la literatura y</p>		
<p>– selección de factores de incertidumbre para tener en cuenta la variabilidad interindividual en la población humana, las diferencias entre especies en la potencia y las deficiencias en los datos.</p>		
<p>Estos pasos se describen en G.4.2 y G.4.3, respectivamente.</p>		
<p><b>G.4.2 Selección de estudios críticos.</b></p>		
<p><b>G.4.2.1 Categoría de exposición limitada/prolongada</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>No se dispone de datos adecuados de toxicidad de dosis única para establecer una categoría de exposición limitada IT para OE. Sin embargo, ISO 10993-17 señala: todos los datos disponibles deben considerarse en el contexto de la comprensión del perfil general de toxicidad de la sustancia. El enfoque básico es que los datos agudos (por ejemplo, datos de estudios de 14 días o menos) deben usarse para establecer una exposición limitada o límites a corto plazo.</p>		
<p>Por lo tanto, los datos de estudios a más largo plazo se utilizaron para establecer la categoría de exposición limitada TI.</p>		
<p>La <i>Tabla G.2</i> resume los datos más relevantes para la derivación de la categoría de exposición limitada/prolongada IT para OE; sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos estudios distintos de los enumerados en las siguientes tablas fueron revisados en el proceso de establecer valores de IT para OE.</p>		
<p>Woodard y Woodard [203] describieron un estudio en el que los perros recibieron inyecciones SC de OE a dosis de 6 mg/kg, 18 mg/kg y 54 mg/kg (luego ajustado a 36 mg/kg) durante 30 días consecutivos; sin embargo, debido al pequeño número de animales utilizados, estos resultados no pueden usarse con confianza para establecer la IT limitada/prolongada.</p>		

*Tabla G.2 - Estudios utilizados para derivar la categoría de exposición limitada/prolongada IT para OE*

Especie s	Ruta	Exposición		NOAEL (mg/kg/d )	LOAEL (mg/kg/d )	Efectos en LOAEL	Estudiar
--------------	------	------------	--	------------------------	------------------------	------------------	----------

"2021, Año de la Independencia"

	Perro	CAROLINA DEL SUR	6, 18 o 54 mg/kg al día × 30 días		6 6	18 años	Pérdida de peso, cambios de coagulación, Aumento del peso del hígado, riñón y bazo.	[203]
	Conejo	IV	9, 18 y 36 mg/kg diarios en GD 4-16		9 9	18 años	Disminución del aumento de peso materno	[82]
	Ratas	Inhalación	10, 33 o 100 µg/kg 6 h/d en GD 6-15		9 9	27.5	Depresión del peso corporal fetal.	[169]

Un valor similar de NOAEL para OE se deriva del estudio de inhalación realizado por Snellings [169]. Se observó una disminución del peso corporal fetal después de la exposición de ratas FisEChR 344 preñadas a 100 ppm de OE durante 6 h/d en los días 6 a 15 de gestación. No se observaron efectos adversos después de la exposición a 33 ppm de OE. Utilizando los datos de dosis absorbida del estudio en la Referencia [22], la dosis absorbida equivalente a 33 ppm en la Referencia [169] es

$$33 \text{ ppm} \times 1.8 \text{ mg/m}^3/\text{ppm} \times 0.29 \text{ m}^3/\text{d} \times 6/24 \times 0.74/0.35 \text{ kg} = 9.1 \text{ mg/kg/d}$$

Los valores idénticos de NOAEL en los estudios en las referencias [82] y [169] aumentan la confianza en el uso de este valor como base para los valores IT de categoría de exposición limitada/prolongada.

#### G.4.2.2 Categoría de exposición permanente

La dosis absorbida más baja asociada con los efectos adversos no cancerosos después de la exposición por inhalación a largo plazo de animales

"2021, Año de la Independencia"

<p>experimentales a OE es de 2.0 mg/kg/día, según los resultados informados por Lynch [107]. Estos investigadores expusieron a los monos cynomolgus a 0 ppm OE, 50 ppm OE o 100 ppm OE durante 7 h/d, 5 d/semana durante 24 meses. Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los recuentos de espermatozoides y la motilidad de los espermatozoides en ambos grupos expuestos a OE, en comparación con los controles.</p>		
<p>Basado en la tasa de ventilación media medida en monos cynomolgus expuestos a metanol en Fisher et al estudio<sup>[52]</sup> y suponiendo que el porcentaje de OE absorbido a 50 ppm es el mismo en ratas y monos, la dosis absorbida después de la exposición a 50 ppm de OE es</p>		
<p><math>50 \text{ ppm} \times 1.8 \text{ mg/m}^3/\text{ppm} \times 0.83 \text{ m}^3/\text{d} \times 7/24 \times 5/7 \times 0.68/5.3 \text{ kg} = 2.0 \text{ mg/kg/d}</math></p>		
<p>Los efectos sobre el recuento de espermatozoides y la motilidad observados en el estudio Lynch son consistentes con los observados en humanos expuestos a OE [5] y con otros parámetros de espermatozoides informados en animales experimentales (por ejemplo, Referencia [128]). Además, las disminuciones estadísticamente significativas en el recuento de espermatozoides, la motilidad o la morfología se consideran efectos adversos con el fin de establecer límites de exposición para los compuestos (véanse Referencias [126] y [188]). Finalmente, no hay una razón mecanicista para sugerir que los resultados observados en los monos cynomolgus no serían relevantes para los humanos. Como resultado, es</p>		

"2021, Año de la Independencia"

válido usar los resultados informados en la Referencia [107] para derivar una IT parenteral permanente para OE basada en los efectos no cancerosos.		
<b>G.4.3 Selección de factores de incertidumbre para efectos no cancerígenos</b>		
Véase tabla G.3.		

Tabla G.3 - Factores de incertidumbre para la derivación de IT

Designación del factor de incertidumbre	Rango	Magnitud de FI por defecto	Descripción
FI1, variabilidad interindividual en la población humana	1 a 10	10	Para tener en cuenta la variabilidad en la respuesta entre la media de la población sana y la respuesta en alguna proporción de una subpoblación sensible.
FI2, extrapolación entre especies	1 a 10	10	Para tener en cuenta la posibilidad de que los humanos sean más sensibles a los efectos adversos de un compuesto que los animales experimentales.
FI3, calidad y relevancia de los datos experimentales.	1 a 100	Ninguna	Para tener en cuenta las limitaciones en los datos toxicológicos disponibles para la derivación de TI, incluida la ausencia de Valor de NOAEL, ausencia de NOAEL de un estudio a largo plazo y falta de datos de una ruta de exposición clínicamente relevante.

<b>G.4.3.1 Variabilidad interindividual (FI1)</b>		
<b>G.4.3.1.1 Visión general</b>		
ISO 10993-17 señala que es preferible tener datos reales para evaluar la variación humana para definir la magnitud del valor seleccionado para FI1. Afortunadamente, hay datos disponibles para		

*"2021, Año de la Independencia"*

caracterizar la variabilidad de la respuesta a OE de varios biomarcadores en poblaciones humanas, principalmente en cohortes ocupacionales. Por ejemplo, véase [54] observó "notables diferencias individuales en la susceptibilidad" en trabajadores expuestos a OE a roturas de ADN de cadena sencilla en células sanguíneas mononucleares periféricas. Estos investigadores identificaron dos subpoblaciones entre los trabajadores ocupacionalmente expuestos a OE, un grupo de "mayor sensibilidad" y un grupo de "menor sensibilidad". Entre los no fumadores en el grupo sensible inferior, la concentración más baja de OE (4 h TWA) asociada con roturas de cadena sencilla de ADN fue de 3.5 mg/m<sup>3</sup>. Entre los no fumadores en el grupo más sensible, la concentración más baja de OE asociada con roturas de cadena sencilla de ADN fue de 0.6 mg/m<sup>3</sup>. Por lo tanto, es necesario un valor FI1 de al menos 6 (3.6/0.6) para proteger a los individuos sensibles en el grupo "más sensible" de este efecto genotóxico específico. Varios factores pueden ser responsables de esta variabilidad en respuesta a OE, incluida la expresión polimórfica de las enzimas responsables del metabolismo de OE (la isoforma theta 1 de la glutatión transferasa y la epóxido hidrolasa), y la variabilidad en los mecanismos de reparación del ADN. Además, hay factores que pueden aumentar la sensibilidad de los pacientes críticos y lesionados a los efectos adversos de la OE, en relación con la población general, tales como la inhibición de enzimas metabólicas que juegan un papel en la

"2021, Año de la Independencia"

<p>desintoxicación de OE y la reducción de los niveles de cofactores necesarios para que ocurran las reacciones enzimáticas (por ejemplo, glutatión). En consecuencia, la variabilidad observada en respuesta a OE en la población general puede no reflejar necesariamente la variabilidad de respuesta observada en una población de pacientes. Por lo tanto, la variabilidad en la respuesta observada en las poblaciones adultas sanas ocupacionalmente expuestas a OE (véase [54]) puede sub-representar la variabilidad observada entre los pacientes expuestos a OE.</p>		
<p>Cada uno de los factores que pueden desempeñar un papel en la contribución de la variabilidad en la población humana a los efectos adversos asociados con la exposición a OE se explorará en esta sección con el fin de identificar un valor para F11 que sea adecuadamente protector para subpoblaciones sensibles.</p>		
<p><b>G.4.3.1.2 Polimorfismo de las enzimas de desintoxicación de OE</b></p>		
<p><b>G.4.3.1.2.1 Consideraciones generales</b></p>		
<p>El óxido de etileno se metaboliza y, en consecuencia, se desintoxica en roedores y humanos por dos enzimas: la isoforma theta 1 de la glutatión transferasa (GSTT1) y la epóxido hidrolasa (EH). Ambas enzimas se expresan polimórficamente en la población humana (por ejemplo, referencias [182], [183] y [184]). Una consecuencia de estos polimorfismos es que se espera que un cierto porcentaje de la población humana tenga una capacidad reducida para metabolizar OE, en relación</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>con el resto de la población. Dado que estas enzimas desintoxican OE, uno esperaría que los metabolizadores lentos de OE tengan un mayor riesgo de efectos adversos, en relación con el resto de la población. Se ha prestado considerable atención al papel que el polimorfismo GSTT1 puede tener en la variabilidad en la respuesta observada en las poblaciones humanas a OE (por ejemplo, Referencia [50]). Sin embargo, OE es metabolizado principalmente por EH en humanos; en consecuencia, se puede suponer que no se espera que el polimorfismo GSTT1 influya en la variabilidad en la respuesta de la población humana en un grado significativo. A pesar del papel principal asumido de EH en el metabolismo de OE en humanos, se ha prestado poca atención al papel potencial del polimorfismo o inhibición de EH en el metabolismo de OE y, posteriormente, en el riesgo que representa la exposición a OE. El impacto de los polimorfismos de GSTT1 y EH en la respuesta a OE en la población humana se discute G.4.3.1.2.2 y G.4.3.1.2.3.</p>		
<p><b>G.4.3.1.2.2 Papel del polimorfismo GSTT1 en la variabilidad de la respuesta de la población humana a OE</b></p>		
<p>La frecuencia del genotipo nulo GSTT1 puede ser tan alta como 54 % en algunas poblaciones (véase Referencia [6]), pero la mayoría de los trabajos informan valores en el rango de 17 % a 25 % (por ejemplo, Referencia [158]), dependiendo de la población. Dado que el genotipo nulo GSTT1 está asociado con una actividad enzimática GSTT1</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>reducida, un porcentaje significativo de la población puede estar en mayor riesgo de efectos adversos asociados con OE.</p>														
<p>El genotipo nulo GSTT1 ejerce una influencia específica en los niveles de aductos de hemoglobina en individuos expuestos a OE (véase <i>Tabla G.4</i>).</p>														
<p><i>Tabla G.4</i> - Efecto del polimorfismo GSTT1 sobre los niveles de aducto de hemoglobina en poblaciones conjugadoras frente a no conjugadoras</p> <table border="1" data-bbox="170 605 684 1065"> <thead> <tr> <th>Estudiar</th> <th>Diferencia media en respuesta entre las poblaciones nulas GSTT1 + y GSTT1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[53]</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>[130]</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>[182]</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>[50]</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>[205]</td> <td>2.1</td> </tr> </tbody> </table>	Estudiar	Diferencia media en respuesta entre las poblaciones nulas GSTT1 + y GSTT1	[53]	3	[130]	2	[182]	1.5	[50]	1.5	[205]	2.1		
Estudiar	Diferencia media en respuesta entre las poblaciones nulas GSTT1 + y GSTT1													
[53]	3													
[130]	2													
[182]	1.5													
[50]	1.5													
[205]	2.1													
<p>Los resultados que se muestran en la <i>Tabla G.4</i> sugieren que las poblaciones con un genotipo nulo GSTT1 tienen una dosis interna de OE de 1.5 a 3 veces mayor; sin embargo, la comparación de la diferencia media entre las dos poblaciones subestimará la diferencia entre la dosis asociada con la respuesta media en un GSTT1 + y un percentil inferior de la población nula GSTT1.</p>														
<p>Aunque los datos muestran una clara dependencia de la expresión de GSTT1 en los niveles de aductos de hemoglobina en personas expuestas a OE, los</p>														

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>datos sobre la influencia del polimorfismo GSTT1 en la inducción de SCE son mixtos. Hallier [64] informó que la inducción de SCE en linfocitos periféricos de individuos nulos GSTT1 fue mucho mayor que en GSTT1; sin embargo, Schroder [163] y Wiencke [202] informaron aumentos muy modestos en los niveles de SCE de fondo en individuos nulos GSTT1 en comparación con aquellos con un genotipo GSTT1. En conjunto, estos resultados sugieren que el polimorfismo GSTT1 conduce a mayores niveles de aductos de Hgb, pero solo aumenta modestamente los efectos genotóxicos de OE en conjugadores pobres.</p>		
<p>Es importante tener en cuenta que el genotipo nulo GSTT1 está asociado con un mayor riesgo de algunos cánceres (p. Ej., Referencias [48] y [207]), pero no necesariamente con cánceres asociados con la exposición al óxido de etileno.</p>		
<p>G.4.3.1.2.3 Papel del polimorfismo EH en la variabilidad de la respuesta de la población humana a OE</p>		
<p>De manera similar a GSTT1, la expresión de EH se expresa polimórficamente en la población humana (véanse Referencias [69] y [144]), como resultado, la variabilidad en la actividad de EH en humanos puede ser significativa. Por ejemplo, Mertes [123] encontró una variabilidad de 63 veces en el metabolismo de sustratos EH por muestras de hígado humano; sin embargo, el 90 % de las muestras se desviaron en menos de un factor de 3 de la mediana. Kitteringham y otros [90] han resumido el impacto que tiene el</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>polimorfismo EH en la actividad EH en la población humana y señalan:</p>		
<p>"Para generalizar a partir de estos estudios, parece que ningún individuo es completamente deficiente en HYL1 [epóxido hidrolasa microsomal], pero existe algún grado de variación intersubject en la actividad hepática, aunque la mayoría de la población estaría abarcada por 10 veces rango."</p>		
<p>Si todo el rango de actividad de EH en la población humana (incluidos los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos) puede estar comprendido por un factor de 10, la diferencia en la actividad entre la media de la población y la mayoría de los metabolizadores lentos puede describirse probablemente por un factor de 5, dependiendo de la forma de la distribución.</p>		
<p>La variabilidad en la actividad EH observada en la población humana se ha asociado con un mayor riesgo de algunos cánceres, pero no necesariamente con cánceres asociados con la exposición a OE. Por ejemplo, McGlynn et al. [121] han observado un aumento de 2 veces de carcinomas hepatocelulares en una población china con un polimorfismo que resulta en una menor actividad de EH. Además, la capacidad reducida para metabolizar los epóxidos a través de la epóxido hidrolasa se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome de hidantoína fetal y otras toxicidades asociadas con el uso de anticonvulsivos (véase Referencia [93]). Presumiblemente, dado que OE se desintoxica por la vía EH, los individuos con actividad de EH reducida como resultado de la expresión polimórfica reducida de la enzima podrían</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>estar en riesgo de efectos adversos asociados con OE en relación con los individuos en la población que metaboliza los epóxidos de manera eficiente.</p>		
<p><b>G.4.3.1.3 Inhibición de las enzimas de desintoxicación de OE</b></p>		
<p>G.4.3.1.3.1 Inhibición en estados de enfermedad</p>		
<p>La actividad de la epóxido hidrolasa se inhibe durante ciertos estados de enfermedad, como la endotoxemia y el shock traumático. La administración de endotoxina bacteriana a ratas inhibió tanto la actividad EH (véase Referencia [49]) como la expresión del gen EH (véase Referencia [36]). Microsomal EH se inhibió aproximadamente el 50 % en un modelo animal de trauma (véase Referencia [60]). Presumiblemente, el metabolismo de OE podría verse afectado en estados de enfermedad que resultan en una capacidad reducida de EH.</p>		
<p>G.4.3.1.3.2 Inhibición por drogas y otros compuestos</p>		
<p>Aunque los datos muestran una clara dependencia de la expresión de GSTT1 en los niveles de aductos de hemoglobina en personas expuestas a OE, los datos sobre la influencia del polimorfismo GSTT1 en la inducción de SCE son mixtos. Hallier [64] informó que la inducción de SCE en linfocitos periféricos de individuos nulos GSTT1 fue mucho mayor que en GSTT1; sin embargo, Schroder [163] y Wiencke [202] informaron aumentos muy modestos en los niveles de SCE de fondo en individuos nulos GSTT1 en comparación con aquellos con un genotipo GSTT1. En conjunto, estos resultados sugieren que el polimorfismo GSTT1 conduce a mayores niveles</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>de aductos de Hgb, pero solo aumenta modestamente los efectos genotóxicos de OE en conjugadores pobres.</p>		
<p>Es importante tener en cuenta que el genotipo nulo GSTT1 está asociado con un mayor riesgo de algunos cánceres (p. Ej., Referencias [48] y [207]), pero no necesariamente con cánceres asociados con la exposición al óxido de etileno.</p>		
<p>G.4.3.1.2.3 Papel del polimorfismo EH en la variabilidad de la respuesta de la población humana a OE</p>		
<p>De manera similar a GSTT1, la expresión de EH se expresa polimórficamente en la población humana (véanse Referencias [69] y [144]), como resultado, la variabilidad en la actividad de EH en humanos puede ser significativa. Por ejemplo, Mertes [123] encontró una variabilidad de 63 veces en el metabolismo de sustratos EH por muestras de hígado humano; sin embargo, el 90 % de las muestras se desviaron en menos de un factor de 3 de la mediana. Kitteringham y otros [90] han resumido el impacto que tiene el polimorfismo EH en la actividad EH en la población humana y señalan:</p>		
<p>"Para generalizar a partir de estos estudios, parece que ningún individuo es completamente deficiente en HYL1 [epóxido hidrolasa microsomal], pero existe algún grado de variación intersubject en la actividad hepática, aunque la mayoría de la población estaría abarcada por 10 veces rango."</p>		
<p>Si todo el rango de actividad de EH en la población humana (incluidos los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos) puede estar comprendido</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>por un factor de 10, la diferencia en la actividad entre la media de la población y la mayoría de los metabolizadores lentos puede describirse probablemente por un factor de 5, dependiendo de la forma de la distribución.</p>		
<p>La variabilidad en la actividad EH observada en la población humana se ha asociado con un mayor riesgo de algunos cánceres, pero no necesariamente con cánceres asociados con la exposición a OE. Por ejemplo, McGlynn et al. [121] han observado un aumento de 2 veces de carcinomas hepatocelulares en una población china con un polimorfismo que resulta en una menor actividad de EH. Además, la capacidad reducida para metabolizar los epóxidos a través de la epóxido hidrolasa se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome de hidantoína fetal y otras toxicidades asociadas con el uso de anticonvulsivos (véase Referencia [93]). Presumiblemente, dado que OE se desintoxica por la vía EH, los individuos con actividad de EH reducida como resultado de la expresión polimórfica reducida de la enzima podrían estar en riesgo de efectos adversos asociados con OE en relación con los individuos en la población que metaboliza los epóxidos de manera eficiente.</p>		
<p><b>G.4.3.1.3 Inhibición de las enzimas de desintoxicación de OE</b></p>		
<p>G.4.3.1.3.1 Inhibición en estados de enfermedad</p>		
<p>La actividad de la epóxido hidrolasa se inhibe durante ciertos estados de enfermedad, como la endotoxemia y el shock traumático. La administración de endotoxina bacteriana a ratas inhibió tanto la actividad EH (véase Referencia [49])</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>como la expresión del gen EH (véase Referencia [36]). Microsomal EH se inhibió aproximadamente el 50 % en un modelo animal de trauma (véase Referencia [60]). Presumiblemente, el metabolismo de OE podría verse afectado en estados de enfermedad que resultan en una capacidad reducida de EH.</p>		
<p>G.4.3.1.3.2 Inhibición por drogas y otros compuestos Se ha demostrado que los fármacos anticonvulsivos, el ácido valproico y el valpromuro, inhiben la actividad EH en humanos a concentraciones terapéuticas [88]. Se cree que esta inhibición desempeña un papel en el aumento de la teratogenicidad observada después de la exposición conjunta al ácido valproico y otros medicamentos anticonvulsivos en pacientes con epilepsia.</p>		
<p><i>Importancia de la inhibición enzimática</i> El modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) de OE desarrollado por Fennell y Brown [51] puede utilizarse para evaluar específicamente el impacto de la inhibición de GSTT1 y EH en la dosis interna de OE. Un análisis de sensibilidad realizado por estos investigadores sobre el impacto que tiene cada parámetro en las concentraciones modeladas de OE en sangre venosa reveló que los cambios en los valores para el parámetro GST Vmax en el modelo tuvieron un impacto significativo en la concentración de OE en sangre venosa en ratones y ratas, pero no humanos. Por el contrario, los cambios en los valores para el parámetro EH Vmax en el modelo tuvieron un impacto significativo en la concentración de OE en sangre venosa en humanos,</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>pero no en ratones y ratas. El coeficiente de sensibilidad para el parámetro EH Vmax en humanos fue de aproximadamente -0.4 %. Por lo tanto, por cada 1 % de reducción en el valor del parámetro EH Vmax, se esperaría que la concentración sanguínea venosa de OE aumentara en un 0.4 %. En consecuencia, la inhibición del 50 % de EH que puede ocurrir en algunos estados de enfermedad (por ejemplo, trauma, sepsis), se asociaría con un aumento del 20 % en la concentración de OE en sangre venosa. Se espera que la inhibición de GSTT1 tenga poco impacto en las concentraciones sanguíneas venosas de OE en humanos. Por lo tanto, aunque la inhibición de EH puede conducir a importantes consecuencias clínicas (p. Ej., Interacciones farmacológicas), el impacto de la inhibición de EH en las dosis internas estimadas de OE en humanos puede explicarse por un factor de 2 o menos, según los resultados de Ejercicio de modelado PBPK.</p>		
<p>G.4.3.1.4 Niveles de glutatión</p>		
<p>La desintoxicación de OE a través de la vía GSTT1 requiere niveles suficientes de glutatión endógeno para estar disponibles en los tejidos como un cofactor. Varios estudios han demostrado que los pacientes críticos o postoperatorios suelen tener niveles más bajos de glutatión (GSH) en los tejidos que las personas sanas. Por ejemplo, Wernerman [197] descubrió que la cirugía y las enfermedades críticas reducen los niveles de glutatión en un 40 %. Como resultado, los pacientes críticos podrían tener</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>un mayor riesgo de desarrollar efectos asociados con OE, en comparación con personas sanas.</p>		
<p>G.4.3.1.5 Polimorfismo de la capacidad de reparación del ADN.</p>		
<p>Otro factor farmacodinámico, el polimorfismo en los genes asociados con la reparación del ADN, así como el metabolismo carcinógeno, puede tener un impacto en el riesgo de cáncer (véase Referencia [73]). Presumiblemente, las personas con mecanismos de reparación de ADN ineficientes pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos asociados con OE que la mayoría de los individuos en la población general. Existen algunos datos experimentales para apoyar esta afirmación. Nivard [138] encontró tasas de mutación mejoradas hasta 20 veces en ausencia de reparación de escisión de nucleótidos materna (NER) en <i>Drosophila</i> expuesto a altas concentraciones de OE en comparación con las condiciones de reparación. Sin embargo, este aumento de la tasa de mutación no se observó en <i>Drosophila</i> a dosis más bajas. Por lo tanto, aunque la reparación ineficiente del ADN puede colocar a algunas personas en mayor riesgo de efectos adversos asociados con OE, no es posible evaluar los datos de polimorfismo de reparación de ADN de manera cuantitativa para identificar un valor de FI1 para OE.</p>		
<p><i>Variabilidad agregada</i></p>		
<p>Como se discutió anteriormente, varios factores farmacocinéticos pueden resultar en una capacidad reducida para metabolizar y posteriormente desintoxicar OE en algunos pacientes. Estos</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>factores incluyen la expresión polimórfica de GSTT1 y EH, la inhibición de EH por fármacos y otros compuestos, y la actividad reducida de EH en ciertos estados de enfermedad. Además, varios factores farmacodinámicos, como los niveles más bajos de glutatión en los tejidos de pacientes críticos y el polimorfismo en la capacidad de reparación del ADN pueden hacer que los tejidos objetivo de algunas personas sean más susceptibles al daño por OE. No es posible utilizar estos datos de forma cuantitativa para seleccionar un valor para F11; sin embargo, estos factores, cuando se ven en conjunto, pueden informar el proceso de selección de una FI para caracterizar la variabilidad interindividual en respuesta a OE.</p>		
<p>Es posible justificar un valor para F11 de al menos 6, basado en la variabilidad presente en los datos de biomarcadores de hemoglobina informados por Fuchs [54]; sin embargo, este valor probablemente no representa la diferencia en la sensibilidad entre la respuesta media en una población sana y la respuesta de individuos sensibles en una población de pacientes críticos.</p>		
<p>Knudsen [91] consideró el impacto de múltiples factores que influyen en la capacidad metabólica en la magnitud de la FI para explicar la variabilidad interindividual y señaló:</p>		
<p>‘En la evaluación de riesgos, el ‘factor’ de seguridad de 10 generalmente se acepta para permitir la variación en la susceptibilidad individual. La revisión de la literatura justifica el factor de 10 cuando se consideran polimorfismos únicos. Sin embargo, en</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>un individuo con varios genotipos de metabolismo susceptibles, así como otros determinantes de susceptibilidad, por ejemplo, reparación defectuosa del ADN, mal estado nutricional, etc., el riesgo puede aumentar mucho más que un factor de seguridad de 10 ".</p>		
<p>El efecto combinado de estos factores es desconocido; sin embargo, los datos colectivamente sugieren que un valor para FI1 que sea mayor que el valor predeterminado de 10 sería apropiado. Como resultado, parece que las poblaciones más sensibles estarían adecuadamente protegidas por un FI1 de 30 para tener en cuenta la variabilidad interindividual.</p>		
<p><b>G.4.3.2 Diferencias entre especies ( FI2)</b></p>		
<p><b>G.4.3.2.1 Visión general</b></p>		
<p>Antes de considerar las diferencias de especies en la potencia al derivar un valor para FI2, es importante preguntar si los resultados observados en animales experimentales expuestos a OE son relevantes para los humanos. Como se discutió en G.4.2.1 y G.4.2.2, los puntos finales críticos para la derivación de IT para OE son el aumento de peso reducido en conejos (categoría de exposición limitada/prolongada LOAEL) y la espermatogénesis alterada y los efectos testiculares en monos cynomolgus (categoría de exposición prolongada LOAEL para efectos no cancerosos). El aumento de peso reducido en animales de experimentación es un efecto general que se considera adverso y relevante para establecer los valores de TI. La espermatogénesis en primates no humanos es organizacionalmente similar al proceso que ocurre en humanos, con</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>respecto a la duración del ciclo de espermatogénesis, duración de la espermatogénesis, y número de divisiones mitóticas (véanse Referencias [124] y [195]). En consecuencia, los primates no humanos se han descrito como un modelo apropiado para estudios experimentales de espermatogénesis humana. Por analogía, se puede suponer que los efectos inducidos por OE en este proceso visto en monos cynomolgus serían aplicables para humanos. Dado que se cree que OW ejerce su efecto cancerígeno como un carcinógeno genotóxico de acción directa, los efectos observados en animales experimentales son directamente aplicables a los humanos.</p>		
<p>Basado en principios alométricos, se supone que los humanos son más sensibles a los efectos adversos de los compuestos químicos que los animales experimentales (véase Referencia [127]). Como resultado, se recomienda un FI predeterminado de 10 en ISO 10993-17 para tener en cuenta la supuesta diferencia en la potencia de un compuesto entre animales de experimentación y humanos. Sin embargo, varias líneas de evidencia sugieren que la potencia del óxido de etileno es equivalente entre las especies. Como se describe con más detalle a continuación, los resultados del modelado farmacocinético basado en fisiología (PBPK) sugieren que se espera que una dosis interna en ratones, ratas y humanos sea la misma después de la exposición por inhalación a una concentración dada de OE. Los resultados del ejercicio de modelado de PBPK están respaldados por datos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>sobre la equivalencia de especies en la dosis interna de OE y compuestos similares (óxido de propileno, óxido de estireno) después de la exposición por inhalación. Todos estos factores apoyan la selección de un valor de 1 para FI2 para su uso en la derivación de valores de IT para OE.</p>																	
<p><b>G.4.3.2.2 Resultados del modelado PBPK</b></p>																	
<p>Utilizando el modelo PBPK mencionado anteriormente, Fennell y Brown [51] encontraron que las dosis internas estimadas de OE [área bajo la curva (AUC) en sangre] eran equivalentes en ratones, ratas y humanos después de la inhalación de bajas concentraciones de OE durante 6 h ( <i>Tabla G.5</i>).</p>																	
<p><i>Tabla G.5 - Dosis interna estimada después de la inhalación de OE</i></p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Concentración de OE (ppm)</th> <th colspan="3">Especies AUC (mg × h/l)</th> </tr> <tr> <th>Ratón</th> <th>Rata</th> <th>Humano</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.044</td> <td>0.059</td> <td>0.056</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0.44</td> <td>0.59</td> <td>0.57</td> </tr> </tbody> </table>	Concentración de OE (ppm)	Especies AUC (mg × h/l)			Ratón	Rata	Humano	1	0.044	0.059	0.056	10	0.44	0.59	0.57		
Concentración de OE (ppm)		Especies AUC (mg × h/l)															
	Ratón	Rata	Humano														
1	0.044	0.059	0.056														
10	0.44	0.59	0.57														
<p><i>Especies similitudes en respuesta</i></p>																	
<p>Utilizando los niveles de aducto de hemoglobina como un índice de dosis interna, Ehrenberg y Tornqvist [45] encontraron que el incremento en los niveles de aducto fue consistente en todas las especies expuestas a la misma concentración de OE. De manera similar, la dosis interna de OE de la exposición a la misma concentración de OE fue similar en todas las especies ( <i>Tabla G.6</i>).</p>																	

"2021, Año de la Independencia"

Tabla G.6 - Comparaciones entre especies de dosis interna de OE<sup>[45]</sup>

Dosis métrica	Especies		
	Ratón	Rata	Humano
Incremento de aducto HOEtVal de 1 ppmh	12	dieciséis	12
Dosis en sangre (µMh - 1)	0.5	0.35	0.3

Comparación de especies cruzadas de potencia para epóxidos similares

Segeberck [165] informó que los niveles de aducto de ADN in vivo después de la exposición por inhalación al óxido de propileno fueron equivalentes en todas las especies. Desde una perspectiva farmacodinámica, Bjorge et al. [23] encontraron niveles similares de roturas de ADN de cadena sencilla en células testiculares humanas y de rata aisladas expuestas in vitro al óxido de estireno. Dadas las similitudes en la estructura y el mecanismo de acción entre el óxido de propileno, el óxido de estireno y el OE, estos hallazgos respaldan la conclusión de que el OE es equipotente en todas las especies.

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>G.4.3.2.3 Diferencias de especies en las tasas de reparación de ADN</b></p>		
<p>La reparación del ADN parece proceder a tasas similares en todas las especies, lo que brinda un mayor apoyo a la selección de un valor de 1 para FI2. Por ejemplo, las células humanas y de rata reparan las lesiones de ADN producidas por el metanosulfonato de metilo (MMS) a tasas similares (véase Referencia [142]). Dado que OE y MMS ejercen efectos sobre las células germinales a través de un mecanismo similar (véase Referencia [192]), se puede suponer que las tasas de reparación de ADN para OE serán equivalentes en todas las especies.</p>		
<p>Basado en las similitudes entre especies en la dosis interna modelada o medida de OE después de la exposición a la misma concentración de OE, y las similitudes de especies en las tasas de reparación de ADN, existe una justificación científica para seleccionar un valor de 1 para el parámetro FI2.</p>		
<p><b>G.4.3.3 Calidad y relevancia de los datos experimentales ( FI3)</b></p>		
<p>FI3 explica las limitaciones en los datos toxicológicos disponibles para la derivación de IT, incluida la ausencia del valor de NOAEL, la ausencia de NOAEL de un estudio a largo plazo y la falta de datos de una ruta de exposición clínicamente relevante.</p>		
<p>El uso de enfoques de extrapolación de ruta a ruta para abordar la falta de datos de las rutas de exposición clínicamente relevantes se cubrió en G.3 y no debe usarse explícitamente para obtener un</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>valor para FI3. Sin embargo, se necesita un valor para FI3 para abordar la falta de un valor NOAEL en la Referencia [107].</p>		
<p>En ausencia de datos experimentales para definir un valor NOAEL en monos cynomolgus, un enfoque para estimar este valor sería:</p>		
<p>– estimar la dosis interna de OE en el NOAEL en ratones;</p>		
<p>– escalar esta dosis a una dosis interna equivalente en monos cynomolgus;</p>		
<p>– comparar los valores.</p>		
<p>Según los resultados de la Referencia [186], la dosis interna correspondiente a la exposición de ratas a 10 ppm de OE durante 6 h es de 2.7 mg/kg. La dosis interna estimada de OE en monos cynomolgus después de la exposición a OE durante 6 h en el LOAEL en la Referencia [107] es de 3.3 mg/kg (no normalizada para una exposición de 5 días por semana). Dado que se supone que las dosis de OE se escalan a través de las especies como una función directa del peso corporal, la relación de la dosis interna en el LOAEL de mono y la dosis interna en el NOAEL de rata es <math>3.3/2.7 = 1.2</math>. Esta relación es válida suponiendo equivalencia farmacodinámica en respuesta de esperma entre especies a los efectos de OE.</p>		
<p>Por lo tanto, un FI de 3 aplicado al LOAEL debería ser adecuado para estimar el NOAEL en la Referencia [107]. Este valor es consistente con el FI LOAEL-to-NOAEL de 3 aplicado por la FDA de los Estados Unidos (2000) para derivar el valor de IT parenteral para DEHP. Además, Abdel-Rahman y</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Kadry [3] encontraron una proporción media de 3.5 para las proporciones orales de LOAEL a NOAEL para 24 productos químicos e informaron con el 96 % de las proporciones por debajo de 10. En consecuencia, existe un apoyo científico directo para un FI de 3 aplicado al LOAEL reportado en la Referencia [107] para la derivación de un IT para OE y existen precedentes para la selección de este valor.</p>			
<p><b>G.4.4 Derivación de valores de IT no cancerosos para OE</b></p>			
<p>La justificación se proporciona anteriormente para respaldar la selección de los siguientes valores para cada uno de los factores de incertidumbre necesarios para derivar una IT no cancerosa para OE:</p>			
<p>– FI1 variabilidad interindividual            30</p>			
<p>– Extrapolación entre especies de FI2    31</p>			
<p>– Deficiencia de datos FI3                    3 3 (si falta NOAEL)</p>			
<p>Como resultado, el FM agregado que se utilizará cuando un NOAEL está disponible es 30 y 90 cuando solo está disponible un LOAEL.</p>			
<p>La aplicación de las FM seleccionadas a los valores NOAEL o LOAEL de los estudios críticos arroja los valores IT no cancerosos para OE que se muestran en la <i>Tabla G.7</i>.</p>			
<p><i>Tabla G.7 - Derivación de IT no cancerosa (categoría de exposición limitada/prolongada)</i></p>			
<p><b>Estudiar</b></p>	<p><b>NOAEL/LOAEL</b> (mg/kg/d)</p>	<p><b>FI</b></p>	<p><b>IT</b> (mg/kg/d)</p>

"2021, Año de la Independencia"

	[169]	9 (NOAEL)	30	0.3
	[82]	9 (NOAEL)	30	0.3
	[107]	2 (LOAEL)	90	0.02
<b>G.5 Valores de IT basados en cáncer para OE</b>				
<b>G.5.1 Descripción general</b>				
<p>ISO 10993-17 ofrece flexibilidad para seleccionar el enfoque más apropiado para establecer una IT basada en cáncer, según los datos disponibles y las normas reguladoras. Dado que OE ejerce sus efectos cancerígenos a través de un mecanismo genotóxico, un enfoque de extrapolación lineal generalmente se considera el método más apropiado para estimar los riesgos de dosis bajas. Este enfoque de extrapolación lineal puede emplear modelos estadísticos de dosis-respuesta para estimar la dosis asociada con un riesgo dado en humanos a dosis bajas o puede implicar una extrapolación lineal simple desde la dosis más baja asociada con un mayor riesgo de cáncer en humanos o animales experimentales hasta la dosis asociada con cero riesgo. Alternativamente, un enfoque LOAEL o NOAEL/FI, similar al utilizado para la evaluación del riesgo sin cáncer, ha sido defendido por algunas agencias reguladoras, particularmente aquellas en Europa. Finalmente, se ha propuesto un enfoque no lineal de base biológica para la evaluación de riesgos de OE, pero este enfoque no se ha validado o aceptado por completo.</p>				
<p>Los valores de IT basados en cáncer para OE se han derivado utilizando los siguientes enfoques:</p>				

"2021, Año de la Independencia"

- extrapolación lineal de datos humanos;		
- extrapolación lineal de datos animales;		
- aplicación de FI a valores LOAEL;		
- modelado de dosis-respuesta.		
<b>G.5.2 Enfoque 1: extrapolación lineal a partir de datos humanos</b>		
Gaylor [56] calculó una tasa de incidencia de leucemia en exceso de 0.043 en trabajadores en la Referencia [71] expuestos a 20 ppm de OE durante un promedio de 3.9 años.		
Dosis absorbida asociada con un riesgo excesivo de cáncer de 0.043:		
$20 \text{ ppm} \times 1.8 \text{ mg/m}^3/\text{ppm} \times 10 \text{ m}^3/\text{d} \times 0.8$ (factor de absorción) $\times 5/7 \div 70 \text{ kg} = 2.94 \text{ mg/kg/d}$		
Unidad de riesgo de cáncer		
$0.043/2.94 \text{ mg/kg/d} = 0.015 \text{ (mg/kg/d)}^{-1}$		
Dosis asociada con un exceso de $10^{-4}$ de riesgo de cáncer:		
$10^{-4}/0.015 \text{ (mg/kg/d)}^{-1} = 0.0067 \text{ mg/kg/d}$ .		
<b>G.5.3 Enfoque 2: Extrapolación lineal a partir de datos de animales</b>		
Se observó un aumento en la incidencia de leucemia en ratas macho en ambas dosis de exposición en la Referencia [108]. El exceso de incidencia de leucemia en ratas con dosis bajas (50 ppm) fue de 0.072 (0.11 en exposición frente a 0.038 en control). La dosis absorbida a esta concentración de exposición fue:		
$50 \text{ ppm} \times 1.8 \text{ mg/m}^3/\text{ppm} \times 0.29 \text{ m}^3/\text{d} \times 0.68$ (factor de absorción) $\times 5/7 \times 7/24 \div 0.35 \text{ kg} = 10.56 \text{ mg/kg/d}$		

"2021, Año de la Independencia"

Unidad de riesgo de cáncer:		
$0.072/10.56 \text{ mg/kg/d} = 0.0068 \text{ (mg/kg/d)}^{-1}$		
Dosis asociada con un exceso de $10^{-4}$ de riesgo de cáncer:		
$10^{-4}/0.0068 \text{ (mg/kg/d)}^{-1} = 0.015 \text{ mg/kg/d}$ .		
<b>G.5.4 Enfoque 3: Enfoque del factor de incertidumbre</b>		
Se observó una mayor incidencia de leucemia, tumores cerebrales y mesotelioma en ratas expuestas a 33 ppm de OE durante 2 años en las referencias [172] y [173]. Esta concentración de exposición es equivalente a:		
$33 \text{ ppm} \times 1.8 \text{ mg/m}^3/\text{ppm} \times 0.29 \text{ m}^3/\text{d} \times 0.68 \times 5/7 \times 6/24 \div 0.35 = 6.0 \text{ mg/kg/d}$		
La aplicación de un FM de 90 a esta dosis de LOAEL produce una IT basada en cáncer de 0.07 mg/kg/d.		
<b>G.5.5 Enfoque 4: Modelado lineal de dosis-respuesta de datos humanos</b>		
ISO 10993-17 indica que cuando se dispone de datos en humanos para evaluar el riesgo que representa la exposición de los pacientes a un compuesto cancerígeno, estos datos se prefieren a los datos en animales. Seilken y Valdez-Flores [166] derivaron los valores de riesgo de la unidad de inhalación (riesgo asociado con la exposición a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ OE) utilizando un enfoque de modelado de los datos de dosis-respuesta en la Union Carbide Corporation (UCC) [181] y el National de EE. UU. Hojas de datos del Instituto para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) [176]. Véase <i>Tabla G.8</i> .		
<i>Tabla G.8 - Dosis equivalente asociada a <math>10^{-4}</math> riesgo basado en valores de riesgo unitario derivados por referencia [166]</i>		

"2021, Año de la Independencia"

Conjunto de datos	Unidad de riesgo ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) -1	Dosis equivalente asociada a $10^{-4}$ riesgo <sup>a</sup> (mg/kg/d)
UCC	$5.1 \times 10^{-7}$	0.020
NIOSH	$5.8 \times 10^{-7}$	0.019
<sup>a</sup> Conversión a mg/kg/d basada en una tasa de ventilación supuesta de 10 m <sup>3</sup> /d para una semana laboral de 5 días y un peso corporal de 70 kg.		
<b>G.5.6 Comparación del valor de IT basado en cáncer</b>		
Véase Tabla G.9.		
Tabla G.9 - Comparación de los valores de IT basados en cáncer para OE		
Enfoque	IT basada en cáncer (mg/kg/d)	
Enfoque 1: extrapolación lineal (datos humanos) a	0.007	
Método 2: extrapolación lineal (datos de animales) a	0.015	
Enfoque 3: Factor de incertidumbre (datos de animales) b	0.07	
Enfoque 4: Modelado lineal de dosis-respuesta (datos humanos) a	0.020	
a Basado en $10^{-4}$ de exceso de riesgo de cáncer.		
b Basado en FM de 90.		
Los valores de IT basados en cáncer derivados de los enfoques 1, 2 y 4 oscilan entre 0.007 y 0.02 mg/kg/día. La IT basada en cáncer derivada del Método 4 se calculó utilizando modelos de dosis-respuesta y presumiblemente es una representación más precisa de la relación dosis-respuesta en		

"2021, Año de la Independencia"

humanos. LA IT derivado usando el Enfoque 4 sirve como base para la IT basada en cáncer.		
Los datos de la Referencia [54] respaldan la selección de esta IT basada en el cáncer. En este estudio, la concentración más baja de OE asociada con roturas de cadena sencilla de ADN en trabajadores en el grupo "más sensible" fue de 0.6 mg/m <sup>3</sup> . Esta concentración de OE es equivalente a una dosis absorbida de:		
$0.6 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3/\text{d} \div 70 \text{ kg} = 0.085 \text{ mg/kg/d}$		
Una IT basada en cáncer de 0.02 mg/kg/día debería ser adecuada para proteger contra los efectos genotóxicos en una población sensible.		
G.5.7 Comparación de los valores de IT para OE		
ISO 10993-17 instruye al usuario a comparar valores de IT no basados en cáncer y basados en cáncer y seleccionar el valor más bajo como la base de la categoría de exposición permanente IT. Véase <i>Tabla G.10</i> .		

*Tabla G.10 - Comparación de valores de IT no basados en cáncer y basados en cáncer para OE*

Enfoque	IT (mg/kg/d)
Basado en el cáncer Modelado lineal de dosis-respuesta (datos humanos)	0.020
No canceroso - permanente Factor de incertidumbre (Lynch et al., [107] datos de 1982)	0.022

"2021, Año de la Independencia"

<p>Como se muestra en la <i>Tabla G.10</i>, los valores de IT no basados en cáncer y basados en cáncer para la categoría de exposición permanente son esencialmente idénticos.</p>		
<p><b>G.6 Cálculo de los niveles de exposición tolerable (ET)</b></p>		
<p>G.6.1 Exposición tolerable ET</p>		
<p>Los valores de IT se modifican para tener en cuenta la manera en que se utiliza un dispositivo en particular y para permitir el cálculo práctico de los límites de dispositivos individuales. La exposición tolerable (ET) es el producto de la IT, la masa corporal (mc) y un factor de utilización (FUT):</p>		
<p><math>ET = IT \times mc \times FUT</math></p>		
<p>El factor de masa corporal comúnmente utilizado en ausencia de información específica de la población de pacientes es de 70 kg.</p>		
<p>El factor de utilización FUT es el producto de un factor que explica la exposición a OE de varios dispositivos, o un factor de exposición concomitante (FEC), y un factor que explica proporcionalmente las situaciones en las que un dispositivo no se utiliza durante todo el período de duración, denominado un factor de exposición proporcional (FEP):</p>		
<p><math>FUT = FEC \times FEP</math></p>		
<p>En ausencia de información específica, los valores por defecto para el FEC y el FEP corresponden a 0.2 y 1.0 respectivamente.</p>		
<p>G.6.2 Exposición limitada ET</p>		
<p><math>ET = 0.30 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.2</math></p>		

"2021, Año de la Independencia"

ET es igual a 4.2 mg/d, redondeado hacia abajo para facilitar el cálculo de los límites de dispositivos individuales a 4 mg/d.		
Por lo tanto, la dosis diaria promedio de OE no excedería los 4 mg/día (véase G.1).		
G.6.3 Exposición prolongada ET		
$ET = 0.30 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.2$		
ET es igual a 4.2 mg/d, redondeado hacia abajo para facilitar el cálculo de los límites de dispositivos individuales a 4 mg/d.		
Por lo tanto, la dosis diaria promedio de OE no excedería los 4 mg/día. Se ha mantenido el límite actual de 2.0 mg/día.		
G.6.4 Exposición permanente ET		
$ET = 0.02 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.2$		
ET es igual a 0.28 mg/d, redondeado hacia abajo para facilitar el cálculo de los límites de dispositivos individuales a 0.3 mg/d.		
Por lo tanto, la dosis diaria promedio de OE no excedería de 0.3 mg/d. Como se señaló en 4.3.2, se ha mantenido el límite actual de 0.1 mg/día.		
G.6.5 Cálculo del límite de contacto tolerable (LCT)		
G.6.5.1 Fundamento		
G.6.5.2 Selección de estudios críticos.		
Varios estudios (Referencias [12], [117], [168] y [179]) contienen datos de dosis-respuesta que pueden usarse para derivar un LCT para OE.		
Matsumoto [117] OE esterilizó segmentos de catéteres cardíacos y urinarios y les permitió airear durante 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h o 168 h. La cantidad de OE restante en los catéteres se		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>determinó después de una extracción acuosa durante tres días. Se implantaron secciones de dos centímetros de los catéteres por vía subcutánea en ratas y los animales se sacrificaron a las 24 h, 48 h, 72 h y 1 semana después de la implantación. El NNI y NMI en el catéter cardíaco fue 0.46 y 1.02 mg OE/gm, respectivamente.</p>		
<p>Andersen [12] también realizó un estudio de irritación inducida por OE a partir de materiales implantados; sin embargo, la cantidad de OE en el material se determinó por la diferencia de peso antes y en varios momentos después de la esterilización. Debido a la imprecisión de esta técnica, estos datos no se utilizarán para derivar un LCT para OE.</p>		
<p>Shupack [168] examinó los efectos locales de los parECHs esterilizados con OE adheridos a la espalda de voluntarios humanos. El material que produjo efectos en los niveles más bajos de OE fue un bloque de PVC. Se observó irritación después del contacto con bloques de PVC que contenían OE a 893 ppm. No se informó un NNI en el estudio para bloques de PVC. Los bloques utilizados en el estudio pesaron 719 mg, por lo que la NMI es equivalente a 0.642 mg OE (0.893 mg OE/gm material × 0.719 gm PVC). Dos centímetros cuadrados de material estaban en contacto con la piel, por lo que la NMI para este estudio expresada en base al área de superficie fue de 0.32 mg/cm<sup>2</sup> (321 µg/cm<sup>2</sup>).</p>		
<p>Tanaka [179] realizó un estudio de irritación dérmica de parECHs de gasa impregnados con OE en conejos. La dosis más alta que no produjo irritación fue de 0.75 mg/parECH. El área de superficie del</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>parECH fue de 1.77 cm<sup>2</sup>, por lo que el NNI expresado sobre una base de área de superficie fue de 0.424 mg/cm<sup>2</sup> (424 µg/cm<sup>2</sup>).</p>		
<p>Anand [11] saturó una bolita de algodón con 0.5 mL de una solución de OE, luego colocó la bolita en la bolsa de la mejilla de un hámster. Después de una exposición de 4 h, la concentración más alta de OE que no produjo irritación después de un período de observación de 14 días fue de 2 500 µg/mL. Dado que el área de superficie efectiva de una bolsa de mejilla de hámster es de aproximadamente 1.5 cm<sup>2</sup>, el NNI expresado en base al área de superficie es de 833 µg/cm<sup>2</sup>.</p>		
<p>Los valores NNI obtenidos de estos estudios se resumen en la <i>Tabla G.11</i>.</p>		

*Tabla G.11 - Comparación de estudios de efectos de irritación de OE*

Estudio	Dispositivo/material	NNI o NMI (µg/cm <sup>2</sup> )
[117]	Catéter cardíaco	103
[168]	Bloque de PVC	321
[179]	ParECH de gasa	424
[11]	Bolita de algodón	833

<p>G.6.5.3 Selección de factores de incertidumbre para la derivación de LCT</p>		
<p>Como en la derivación de los valores de IT para OE, los factores de incertidumbre se usan en la derivación de un LCT para explicar la variabilidad interindividual en la población humana en la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>respuesta irritante a un compuesto ( F14), las diferencias entre especies en respuesta a un irritante ( F15) y por deficiencias en los datos ( F16).</p>		
<p><b>G.6.5.4 Variabilidad interindividual ( F14)</b></p>		
<p>No hay datos disponibles para establecer un F14 compuesto específico para OE. Aunque la variabilidad en la población humana a una dosis dada de varios irritantes de contacto ha sido bien establecida (por ejemplo, Referencia [21]), estos datos no son suficientes para proporcionar un valor predeterminado para F14. Sin embargo, se supone que la variabilidad interindividual es mínima para los efectos observados después de la implantación de materiales esterilizados con OE. Se puede esperar algo más de variabilidad para los materiales de contacto dérmico, especialmente si la piel no está intacta. Como resultado, se usará un valor de F14 de 3 para derivar el LCT para OE cuando los datos de irritación se obtienen de los estudios de implantación o contacto con la mucosa y un valor de F14 de 5 cuando los estudios involucran efectos de OE en la piel.</p>		
<p><b>G.6.5.5 Diferencias entre especies ( F15)</b></p>		
<p>Los datos no están fácilmente disponibles para derivar un valor F15 específico del compuesto para OE. Sin embargo, se supone que las respuestas específicas de la especie no ocurren para los efectos locales producidos por OE, especialmente para los materiales implantados. Por lo tanto, se usará un valor de 1 para F15.</p>		
<p><b>G.6.5.6 Deficiencias de datos</b></p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>Varios tejidos difieren en su sensibilidad relativa a los efectos irritantes locales. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los dispositivos esterilizados por OE entren en contacto con tejidos (p. Ej., Parénquima cerebral) que pueden ser más sensibles a los efectos de OE que los sitios utilizados en los estudios que están disponibles para la derivación del LCT. Se emplea un factor de 3 para dar cuenta del potencial de que los materiales esterilizados con OE puedan entrar en contacto con tejidos sensibles.</p>		
<p>Un valor NNI no se identificó en la Referencia [168]. Se usó un factor de 2 para explicar la falta de un NNI.</p>		
<p>Como se señaló en ISO 10993-17, el concepto crítico para derivar un IT o un LCT para un compuesto es "dosis a paciente" o dosis biodisponible. Cuando se realizan estudios de irritación local al colocar el material en contacto con la piel o la mucosa, una cierta cantidad de OE puede permanecer en el dispositivo y una cierta cantidad puede volatilizarse. Cualquiera de estos procesos resulta en menos OE disponible para producir el efecto irritante en el sitio del tejido objetivo. No hay datos disponibles sobre la dosis biodisponible de OE en las referencias [11], [168] o [179], pero se supondrá que el 50 % de la dosis alcanza el sitio objetivo. Como resultado, se utilizará un factor de 2 para responder las preguntas sobre la dosis biodisponible en estos estudios.</p>		
<p>La exposición en [11] tuvo lugar durante 4 h solamente; sin embargo, existe la posibilidad de que los materiales esterilizados con OE estén en</p>		

"2021, Año de la Independencia"

contacto con los tejidos durante más de 4 h. Se usó un factor de 2 para explicar el potencial de que se pudieran haber visto efectos adversos a dosis más bajas de OE en contacto con los tejidos durante un periodo más largo.

Los valores de FI4, FI5 y FI6 aplicados a cada estudio, el FM resultante y los valores de LCT correspondientes se presentan en la *Tabla G.12*.

*Tabla G.12:* Factores de incertidumbre y factores modificadores derivados de los estudios de la irritación de OE y LCT derivados de estos datos.

Revisar	Sitio	NIL/NMI ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	FI4	FI5	FI6	MF	LCT ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
[117]	Implantación	103	3	1	3	10	10.3
[168]	Dérmico	321	5.5	1	12	60 60	5.4
[179]	Dérmico	424	5.5	1	6.6	30	14.1
[11]	Mucosa	833	3	1	12	36	23.1

### G.7 Cálculo de límites permitidos

El límite permitido (AL) es la mayor cantidad de OE considerada aceptable como resultado de la exposición de un dispositivo médico, y se expresa en unidades de miligramos por día. Los límites permitidos se convierten fácilmente en límites de dispositivos individuales y estos cálculos se resaltan en la Cláusula G.8. El LP es el producto del ET y un factor de beneficio (FB):

$$\text{LP} = \text{ET} \times \text{FB}$$

"2021, Año de la Independencia"

<p>El factor de beneficio FB es apropiado en algunos casos en los que la exposición a una sustancia o residuo lixiviable particular es inevitable con el uso de un dispositivo médico, y existe un beneficio significativo para la salud derivado del uso de ese dispositivo médico en particular. Debido a que no existe un beneficio para la salud fácilmente cuantificable y/o significativo derivado del uso de dispositivos esterilizados con OE (a diferencia de ese dispositivo esterilizado de manera alternativa), el FB se establece en 1, excepto para algunas categorías específicas de dispositivos que se analizan por separado en el Anexo F. Por lo tanto, para todas las categorías de duración de exposición, el límite permitido es igual al valor de exposición tolerable a menos que se especifique lo contrario en el Anexo F.</p>		
<p><b>G.8 Cálculo de los límites del dispositivo.</b></p>		
<p>G.8.1 Consideraciones generales</p>		
<p>La cantidad máxima de OE, expresada como masa de un dispositivo médico, es el producto del límite permitido, LP, y la cantidad de días que un dispositivo puede usarse en las categorías de duración de exposición específicas:</p>		
<p><math>m_{dev, cat} = LP \times \text{días en la categoría}</math></p>		
<p>G.8.2 Dispositivos de contacto limitado.</p>		
<p>Los dispositivos médicos en la categoría de exposición limitada pueden usarse hasta 1 día:</p>		
<p><math>m_{dev, lmt} = 4.0 \text{ mg/d} \times 1 \text{ d} = 4 \text{ mg}</math></p>		
<p>G.8.3 Dispositivos de contacto prolongados</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Los dispositivos médicos en la categoría de exposición prolongada pueden usarse de 2 días a 30 días. Si se usara el LP para la categoría prolongada derivada aquí, entonces el límite del dispositivo correspondería a		
$m_{dev, prol} = 4.0 \text{ mg/d} \times 30 \text{ d} = 120 \text{ mg}$		
Sin embargo, el límite actual de 2.0 mg/d se ha mantenido y, por lo tanto, el límite prolongado del dispositivo corresponde a		
$m_{dev, prol} = 2.0 \text{ mg/d} \times 30 \text{ d} = 60 \text{ mg}$		
Además, la dosis máxima de OE no debe superar los 4.0 mg en un período de un día.		
<b>G.8.4 Dispositivos de contacto permanente.</b>		
Los dispositivos médicos en la categoría de exposición permanente pueden usarse desde 31 días hasta 25 000 días. Si se usara el LP para la categoría permanente derivada aquí, entonces el límite del dispositivo correspondería a		
$m_{dev, perm} = 0.28 \text{ mg/d} \times 25\,000 \text{ d} = 7.0 \text{ g}$		
Sin embargo, el límite actual de 0.1 mg/d se ha mantenido y, por lo tanto, el límite permanente del dispositivo corresponde a		
$m_{dev, perm} = 0.1 \text{ mg/d} \times 25\,000 \text{ d} = 2.5 \text{ g}$		
Además, la dosis máxima de OE no debe exceder los 60 mg en los primeros 30 días, o 4 mg en cualquier período de un día.		
<b>G.8.5 Límite basado en el valor LCT</b>		
Para dispositivos en contacto con la superficie, un límite basado en LCT es relevante. La fórmula para el cálculo de un límite de masa basado en el LCT es la siguiente:		
$m_{dev, BSC} = LCT \times A$		

"2021, Año de la Independencia"

donde		
$m_{dev, BSC}$ es la masa por dispositivo, es decir, la dosis máxima para el paciente, en miligramos;		
LCT es el límite de contacto tolerable, en miligramos por centímetro cuadrado;		
A es la superficie del dispositivo médico en contacto con el cuerpo, en centímetros cuadrados.		
Por lo tanto, para dispositivos individuales, el área aproximada en centímetros cuadrados se multiplicaría por el LCT de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para llegar al límite del dispositivo.		
EJEMPLO Superficie del dispositivo en contacto con el cuerpo = $100 \text{ cm}^2$ :		
$m_{dev, BSC} = 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 100 \text{ cm}^2 = 1 \text{ mg}$		
Anexo H (informativo)		
<i>Establecimiento de límites permitidos para ECH</i>		
<b>H.1 General</b>		
Los datos de toxicidad aguda y los datos de dosis repetidas demuestran que la ECH es fácilmente accesible a la circulación sistémica después de la exposición cutánea, oral y parenteral. La inspección de la dosis letal media ( $LD_{50}$ ) y los niveles de efectos adversos no observados (NOAEL) también sugiere que la potencia de la ECH a intervalos de tiempo específicos, exposición limitada, prolongada y permanente, es comparable por las vías de exposición oral y parenteral. Basados en los datos generados en los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, la ECH no parece ser más potente a medida que aumenta la duración de la exposición. Si bien la		

"2021, Año de la Independencia"

<p>ECH no es notable por su toxicidad en los órganos diana, los efectos en órganos diana específicos pueden variar según la ruta y la duración de la exposición. Los límites de dosis diaria permitidos que se analizan en las reacciones que siguen reflejan estas observaciones generales. Para las categorías de contacto prolongado y permanente, los límites existentes del estándar de 1995 se han conservado, aunque los valores obtenidos de IT y los límites correspondientes de los dispositivos de la evaluación presentada en este documento admiten niveles más altos. La razón para retener los límites actuales es el historial clínico exitoso desde la adopción del estándar de 1995, y la capacidad de los fabricantes para cumplir con estos límites. Actualmente no existe una razón clínica o de fabricación para elevar los límites existentes para las categorías prolongadas y permanentes a los niveles respaldados por la evaluación descrita aquí.</p>		
<p><b>H.2 Introducción</b></p>		
<p>Los límites de residuos para ECH en dispositivos médicos contenidos en este anexo se establecieron utilizando la metodología descrita en la Cláusula 4 de ISO 10993-17: 2002 para establecer la ingesta tolerable (IT). Los límites para la ECH en dispositivos médicos se establecieron en base a la evaluación de muchos informes de la literatura. Los datos de toxicidad aguda, los datos de efectos de órganos diana y los datos de toxicidad crónica en animales se consideraron los más apropiados para la obtención de los límites como se discutió en H.4.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>H.3 Métodos</b></p>		
<p><b>H.3.1 Descripción general</b></p>		
<p>El enfoque descrito en ISO 10993-17 se utilizó para obtener los valores de IT para ECH para varios tiempos de exposición.</p>		
<p>El potencial existe para los pacientes expuestos a la ECH liberada de los dispositivos médicos por una duración limitada o permanente debido al grado de exposición a los dispositivos médicos. Como resultado, fue necesario obtener valores de IT limitados, prolongados y permanentes por separado para este compuesto. Aunque los pacientes suelen estar expuestos a la ECH a través de las vías de exposición parenteral en entornos clínicos, hay muy pocos datos de toxicidad disponibles para obtener valores de IT para estas rutas de exposición. Sin embargo, hay una base de datos disponible sobre los efectos de la ECH en animales de experimentación.</p>		
<p><b>H.3.2 Extrapolación de dosis de vía a vía</b></p>		
<p>Hay datos limitados que hacen referencia a la exposición de pacientes a ECH a través de la vía de inhalación. La exposición a ECH resulta de la obtención de OE a ECH con la adición de una molécula de cloro y, por lo tanto, existe debido a factores ambientales. No se realizó una extrapolación de dosis de vía a vía como parte de esta evaluación de riesgos para ECH.</p>		
<p><b>H.3.3 Enfoque de evaluación del riesgo no relacionado con el cáncer</b></p>		
<p>Los valores de TI para los efectos relacionados con el cáncer de la ECH se obtuvieron dividiendo los</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>valores NOAEL o LOAEL más relevantes de estudios críticos por factores de incertidumbre para tener en cuenta los datos sobre la variabilidad en respuesta a OE en poblaciones humanas (UF1), y la potencial diferencia entre especies (UF2) y deficiencias de datos (UF3). ISO 10993-17 enfatiza el uso de datos científicos, cuando estén disponibles, para obtener los factores de incertidumbre aplicados a los datos de estudios de toxicidad clave cuando se obtienen los valores de TI. De acuerdo con esta filosofía, los datos sobre la variabilidad en la respuesta a ECH en poblaciones humanas y sobre la potencia de ECH en todas las especies se utilizaron para obtener los valores para UF1 y UF2, respectivamente.</p>		
<p><b>H.3.4 Enfoque de evaluación del riesgo de cáncer</b></p>		
<p>ECH no ha exhibido potencial para producir cáncer en bioensayos en animales y no es considerado un posible carcinógeno humano por agencias reguladoras o grupos de consenso. No se calculó un valor de IT basado en cáncer para ECH como parte de esta evaluación.</p>		
<p><b>H.3.5 Efectos no considerados al derivar los valores de IT para ECH</b></p>		
<p>Cabe señalar que los valores de IT para la ECH basados en efectos no cancerígenos no son necesariamente protectores para los efectos inmunológicos como las reacciones de hipersensibilidad y la anafilaxia, ni son necesariamente protectores para los efectos como la hemólisis. Pueden ser necesarios otros enfoques</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>para proteger a los pacientes contra estos efectos que se han sido asociados con la exposición a ECH.</p>		
<p><b>H.4 Valores de IT para ECH no basados en cáncer</b></p>		
<p><b>H.4.1 Selección de estudios críticos.</b></p>		
<p><b>H.4.1.1 Límite de exposición limitado</b></p>		
<p>El límite permitido (LP) para el límite de exposición limitado de ECH para una duración de menos de 24 h es de 9 mg/día. Este límite se basa en los datos recopilados de un estudio de inyección intraperitoneal subcrónica en ratas de 6.4 mg/kg de ECH durante 30 días como el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) (véase Referencia [103]). Esta dosis se obtuvo una décima parte de un nivel de dosis de un estudio realizado previamente por los mismos investigadores, lo que condujo a un valor de LD50 de 64 mg/kg (véase Referencia [102]). Varios investigadores informaron resultados similares de toxicidad aguda LD50 (Referencias [104], [116], [159], [162], [194] y [203]) en varias especies por diversas vías de administración. Los datos de toxicidad aguda, incluida la dosis letal media (DL50), estaban disponibles y estudiados, aunque no fueron apropiados para esta evaluación. Los datos de LD50 se resumen en la <i>Tabla H.1</i>.</p>		
<p>La inspección de los datos en la <i>Tabla H.1</i> sugiere que la toxicidad de ECH para exposición limitada, es decir, menos de 24 h, es casi idéntica independientemente de la vía de exposición y es relativamente similar entre especies.</p>		
<p>Dado que los datos reflejan los valores de LD<sub>50</sub> en la <i>Tabla H.1</i>, y no un NOAEL o un LOAEL, entonces el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>valor determinado como el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) proporcionado por la Referencia [103] se usó como se indicó anteriormente. En ese estudio, los investigadores eligieron la dosis de 6.4 mg/kg/día para representar una décima parte del valor de LD<sub>50</sub> del estudio agudo original. El estudio subcrónico fue exitoso en establecer un nivel sin efecto y el valor de 6.4 mg/kg/d se usó aquí junto con las pautas de ISO 10993-17 para formular el límite permitido (LP) para ECH usando los Factores de incertidumbre y factores modificadores apropiados:</p>		
<p>NOAEL = 6.4 mg/kg/d</p>		

Tabla H.1 - Dosis letales medias (LD<sub>50</sub>) para la de exposición limitada a ECH

Oral LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Oral LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Intraperitoneal LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Subcutáneo LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Otro LD <sub>50</sub> (mg/kg)
----------------------------------	----------------------------------	--	--	----------------------------------

"2021, Año de la Independencia"

	<p>rata: 50 rata: 60 conejo: 60 rata: 70 rata: 71.3 rata: 72 ratón: 80 ratón: 81.4 ratón: 91 ratón: 95 conejillo de indias: 110 ratón: 150 ratón: 180</p>	<p>rata: 50 rata: 60 conejo: 60 rata: 70 rata: 71.3 rata: 72 ratón: 80 ratón: 81.4 ratón: 91 ratón: 95 conejillo de indias: 110 ratón: 150 ratón: 180</p>	<p>rata: 44 rata: 58 rata: 60 rata: 63 rata: 64 rata: 70 conejo: 80 conejo: 84.6 conejillo de indias: 85 conejillo de indias: 85.5 conejos: 90 ratón: 97 ratón: 98.4 ratón: 120 ratón: 130</p>	<p>rata: 60 rata: 72 conejo: 100 ratón: 120 ratón: 150</p>	<p>Piel de conejo: 67.8 conejillo de indias: 84</p>
Factores de incertidumbre ( FI):					
– F11 (variación interindividual entre humanos) = 10					
– F12 (variación entre especies) = 1					
– F13 (calidad/relevancia de los datos) = 1					
Se usa un valor predeterminado de F11 = 10 para la variación interindividual entre humanos, ya que el valor se obtiene del valor medio en animales y se supone que habría una variación similar entre humanos.					
Un valor de F12 = 1 para la variación entre especies se basa en la comprensión de las referencias [80] y [81] que indica que las concentraciones bajas de ECH se desintoxican en el hígado mediante la					

"2021, Año de la Independencia"

<p>conjugación de glutatión con S-carboximetilglutatión. La desintoxicación se mantiene mientras existan concentraciones suficientes de glutatión. A exposiciones más altas de ECH, las concentraciones de glutatión se reducirían, lo que llevaría a una toxicidad manifiesta general. Dado que los animales y los humanos tienen este mismo mecanismo de desintoxicación y la concentración de 6.4 mg/kg/día da como resultado un NOAEL, entonces el valor de FI2 se establece apropiadamente en 1.</p>		
<p>Un valor de FI3 = 1 se establece apropiadamente debido a relevancia y solidez de los datos.</p>		
<p>a) Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM = FI1 × FI2 × FI3 o</p>		
<p>– FM = 10 × 1 × 1 = 10</p>		
<p>– IT = NOAEL/FM, o IT = 6.4 mg/kg/d/10 = 0.64 mg/kg/d</p>		
<p>b) Factor de utilización (FUT):</p>		
<p>– FUT = FEC (factor de exposición concomitante) × FEP (factor de exposición proporcional)</p>		
<p>– FEC = 0.2</p>		
<p>– FEP = 1</p>		
<p>– FUT = 0.2 × 1 = 0.2</p>		
<p>c) Exposición tolerable (ET):</p>		
<p>– ET = IT × BW × FUT</p>		
<p>– ET = 0.64 mg/kg/d × 70 kg × 0.2 = 9 mg/d</p>		
<p>d) Límite permitido (LP):</p>		
<p>Este guion incluye el uso de un factor de beneficio (FB), que se realiza aplicando ISO 10993-17 caso por caso. En este caso, lograr el ET es factible para ECH y, por lo tanto, el FB está predeterminado para</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>ser igual a un valor de 1. El cálculo para el límite permitido es el siguiente:</p>		
<p>– Límite permitido = ET × FB</p>		
<p>– LP = 9 × 1 = 9 mg/d por menos de 24 h de exposición</p>		
<p>– El límite es aceptable en el contexto de los NOAEL obtenidos de los datos de toxicidad subcrónica/reproductiva basados en el bajo NOAEL de 6.4 mg/kg/d para un adulto de 70 kg por medio de una administración repetida.</p>		
<p>H.4.1.2</p>		
<p>El LP para la exposición durante 24 a 30 días es 3.8 mg/día, sin exceder los 9 mg/día en un día determinado o 114 mg en un período de 30 días (3.8 mg × 30 días). Este límite se basó en los datos de toxicidad subcrónica y efectos reproductivos (teratogenicidad) generados en varias especies. Estos datos han sido reportados por muchos investigadores (Referencias [8], [10], [18], [38], [83], [85], [103], [145] y [203]). En estudios de dosis repetidas, orales y parenterales que duran períodos de tiempo variables de hasta 403 días, la ECH produjo una variedad de efectos adversos, incluida la muerte (acompañada de aumento de la masa relativa de órganos, hígado con aspecto moteado y pigmentación oscura, glándulas suprarrenales hemorrágicas, glándula pituitaria hemorrágica, tracto gastrointestinal hemorrágico, miocarditis, congestión tiroidea y cambios pulmonares congestivos en un estudio). Además, la ECH produjo disminución de la masa corporal y el crecimiento, aumento de la masa cerebral, suprarrenal, renal, pulmonar y tiroidea,</p>		

"2021, Año de la Independencia"

testículos pequeños o lesión testicular, emesis, disminución de la hemoglobina, valor celular empaquetado y hematocrito, lesión hepática, hematopoyesis ectópica e hiper celularidad de la médula ósea, y un cambio en los glóbulos blancos hacia los linfocitos. Las dosis variaron de aproximadamente 2.7 mg/kg/d a 93 mg/kg/d o más. Los estudios reproductivos fueron únicamente estudios de teratología en los que se administró ECH durante varios periodos de gestación. En estos estudios, la ECH produjo toxicidad materna, toxicidad fetal y, en un estudio, un aumento de las malformaciones fetales. Este último efecto se observó solo en la descendencia de ratones a los que se les administró ECH por vía intravenosa a una dosis de 120 mg/kg/día, una dosis muy dentro del rango letal agudo (véase Referencia [80]). Los datos que se convirtieron en la base para el cálculo del límite de exposición prolongada se resumen en la *Tabla H.2*.

*Tabla H.2 - Datos utilizados para establecer el límite de exposición prolongada para ECH*

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Oral NOAEL</b> mg/kg/d [Referencia]	<b>Parenteral NOAEL</b> mg/kg/d [Referencia]
Subcrónico	13 [145]	2.7 repartido en 6.4 tres veces por semana [103]
Reproductivo	50 [38]	9.9 [83]

"2021, Año de la Independencia"

<p>La inspección de estos datos sugiere que los NOAEL de ECH para períodos de exposición prolongados, es decir, de 1 a 30 días, son comparables independientemente de la vía o el órgano objetivo específico o los efectos reproductivos. Los animales pueden ser más sensibles a la toxicidad sistémica general de ECH que a su capacidad de producir cambios adversos en la reproducción. Un estudio subcrónico realizado por Lawrence <i>et al.</i> [103] utilizó la décima dosis de 6.4 mg/kg/día, que se calculó a partir de la LD<sub>50</sub> de su estudio original previamente reportado como 64 mg/kg. El estudio reveló que 6.4 mg/kg/día de ECH administrados 3 días por semana durante 30 días resultaron en un NOAEL calculado para la administración parenteral de 2.7 mg/kg/día. Esta dosis en ratas se utilizó como base para el cálculo del límite permitido para exposición prolongada de la siguiente manera:</p>		
<p>NOAEL = 6.4 mg/kg/d × 3 d/7 d = 2.7 mg/kg/d</p>		
<p>Factores de incertidumbre (FI):</p>		
<p>– F11 (variación interindividual entre humanos) = 10</p>		
<p>– F12 (variación entre especies) = 1</p>		
<p>– F13 (calidad/relevancia de los datos) = 1</p>		
<p>Los factores de incertidumbre utilizados en esta subcláusula son los mismos que los utilizados anteriormente para la sección sobre exposición limitada, ya que la fecha y las proporciones son las mismas.</p>		
<p>a) Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM = F11 × F12 × F13</p>		
<p>– FM = 10 × 1 × 1 = 10</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>– IT = NOAEL/FM, o IT = 2.7 mg/kg/d/ 10 = 0.27 mg/kg/d</p>		
<p>b) Factor de utilización (FUT):</p>		
<p>– FUT = FEC (factor de exposición concomitante) × FEP (factor de exposición proporcional)</p>		
<p>– FEC = 0.2</p>		
<p>– FEP = 1</p>		
<p>– FUT = 0.2 × 1 = 0.2</p>		
<p>c. Exposición tolerable (ET):</p>		
<p>– ET = It/FM × BW × FUT</p>		
<p>– ET = 0.27 mg/kg/d × 70 kg × 0.2 = 3.8 mg/d</p>		
<p>d) Límite permitido (LP):</p>		
<p>– Este guion incluye el uso de un factor de beneficio (FB), que se realiza aplicando ISO 10993-17 caso por caso. En este caso, lograr el ET es factible para ECH y, por lo tanto, el FB está predeterminado para ser igual a un valor de 1. El cálculo para el límite permitido es el siguiente:</p>		
<p>– Límite permitido = ET × FB</p>		
<p>– LP = 3.8 × 1 = 3.8 mg/d dentro de un período de 30 d</p>		
<p>Es considerado que este límite protege adecuadamente a un hombre de 70 kg debido a la observación de que la ECH no aumenta la toxicidad después de una exposición crónica versus una exposición prolongada. El límite se basa en datos de modelos animales.</p>		
<p><b>H.4.1.3 Límite de exposición permanente</b></p>		
<p>El límite permitido para la exposición permanente de 30 días o más de vida es de 10 g, sin exceder los 9 mg/día en un día determinado o 114 mg en un mes.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Este límite se basó en los datos de toxicidad crónica, genotoxicidad y carcinogenicidad que se informaron en las referencias [81], [116] y [133]. En estos estudios, las ratas recibieron ECH en el agua potable hasta los 24 meses de edad, las ratas recibieron ECH por inyección subcutánea dos veces por semana durante al menos un año y las ratas y los ratones recibieron ECH por aplicación dérmica de 103 a 104 semanas. Las dosis variaron de 0.086 mg/kg/d a 71 mg/kg/d o más. En estos estudios, no se encontraron aumento en la incidencia de tumores relacionados con la administración de ECH o evidencia de toxicidad crónica, con la excepción de una posible reducción en las tasas de supervivencia (véase Referencia [81]). Los datos clave que se convirtieron en la base para el cálculo de los posibles límites de exposición permanente se resumen en la <i>Tabla H.3</i>.</p>			
<p>La inspección de estos datos sugiere que el NOAEL para ECH para períodos de exposición permanente, es decir, 30 días de vida, por vía oral y parenteral son comparables. Estos datos también son comparables a los generados en estudios de toxicidad subcrónica y reproductiva. Los animales son más sensibles a la toxicidad sistémica general de ECH que a su potencial, si lo hay, de producir cáncer.</p>			
<p><i>Tabla H.3</i> - Datos utilizados para establecer el límite de exposición permanente para ECH</p>			
<p><b>Tipo de estudio</b></p>	<p><b>Oral NOAEL</b></p>	<p><b>Parenteral NOAEL</b></p>	<p><b>NOAEL Dérmico</b></p>

"2021, Año de la Independencia"

	Crónico	4 × LOAEL [81]	2.9 repartido en 10 dos veces por semana [116]	Sin datos
	Carcinogenicidad	dieciséis [81]	Sin datos	71 prorrateado de 100 cinco veces por semana a [133]
<p><sup>a</sup> La etilenclorhidrina no produjo aumentos en la incidencia de tumores con la dosis más alta probada.</p>				
<p>El nivel más bajo de efectos adversos observados (LOAEL) para toxicidad crónica, 2.9 mg/kg/d, administrado por vía subcutánea a ratas durante al menos un año, y para la producción de tumores, 16 mg/kg/d por vía oral a ratas hasta 24 meses de edad, se utilizó para el cálculo de un límite permisible de exposición permanente prospectivo de 10 g de la siguiente manera:</p>				
<p>LOAEL = 2.9 mg/kg/d</p>				
<p>Factores de incertidumbre (FI):</p>				
<p>–FI1(variación interindividual entre humanos) = 10</p>				
<p>– FI2(variación entre especies) =10</p>				
<p>– FI3(calidad/relevancia de los datos)= 1</p>				
<p>Se usa un valor predeterminado de FI 1 = 10 para la variación interindividual entre humanos, ya que el valor se obtiene del valor medio en animales y se supone que habría una variación similar entre humanos.</p>				
<p>Se utiliza un valor predeterminado de FI 2 = 10 para la variación entre especies, ya que no existe una</p>				

"2021, Año de la Independencia"

<p>comprensión clara de los efectos a largo plazo sobre la actividad metabólica después de la exposición a ECH en humanos. Se cree que las bajas concentraciones de ECH se desintoxican en el hígado por glucuronidación enzimática a S-carboximetilglutación (véase Referencia [81]), pero esto no es suficiente para extrapolar a la exposición de por vida. Un valor de FI 3 = 1 se establece adecuadamente debido a la relevancia y la solidez de los datos. a) Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM FI 1 × FI 2 × FI 3</p>		
<p>– FM = 10 × 10 × 1 = 100</p>		
<p>– IT = LOAEL/FM , o 2.9 mg/kg/d/ 100 = 0.029 mg/kg/d</p>		
<p>b) Factor de utilización (FUT):</p>		
<p>– FUT = FEC (factor de exposición concomitante) × FEP (factor de exposición proporcional)</p>		
<p>– FEC = 0.2</p>		
<p>– FEP = 1</p>		
<p>– FUT = 0.2</p>		
<p>c) Exposición tolerable (TE):</p>		
<p>– ET= IT/ FM × BW × UTF</p>		
<p>– ET= 2.9 mg/kg/d/100 × 70 kg × 0.2 = 0.4 mg/d</p>		
<p>Límite permitido (LP):</p>		
<p>– Este guion incluye el uso de un factor de beneficio (FB), que se realiza aplicando ISO 10993-17 caso por caso. En este caso, lograr el ET es factible para ECH y, por lo tanto, el FB está predeterminado para ser igual a un valor de 1. El cálculo para el límite permitido es el siguiente:</p>		
<p>– Límite permitido = ET × FB</p>		

"2021, Año de la Independencia"

– LP = $9 \times 1 = 9$ mg en un día determinado, y		
– LP = $2.9 \text{ mg/kg/d}/100 \times 70 \text{ kg} \times 0.2 \times 25\,000 \text{ d} = 10$ g en una vida		
Tras examinar estos límites prospectivos, 9 mg/día y 10 g/vida útil, se determinó que 9 mg/día protegerían adecuadamente los efectos adversos de la ECH resultantes de la exposición permanente. Por lo tanto, el límite proporciona al menos un margen de seguridad de 100 veces para un adulto de 70 kg de los posibles efectos adversos de la ECH resultantes de la exposición permanente basada en datos obtenidos de modelos animales.		
<b>H.4.2 Selección de factores de incertidumbre para efectos no cancerígenos</b>		

Tabla H.4 - Factores de incertidumbre para la derivación de IT

Designación del factor de incertidumbre	Rango	Magnitud de FI por defecto	Descripción
FI1, variabilidad interindividual en la población humana	1 a 10	10	Para tener en cuenta la variabilidad en la respuesta entre la media de la población sana y la respuesta en alguna proporción de una subpoblación sensible
FI 2, extrapolación entre especies	1 a 10	1	Para tener en cuenta la posibilidad de que los humanos sean más sensibles a los efectos adversos de un compuesto que los animales experimentales
FI 3, calidad y relevancia de los datos experimentales.	1 a 100	1	Para tener en cuenta las limitaciones en los datos toxicológicos disponibles para la derivación de IT, incluida la ausencia del valor de NOAEL, la ausencia de NOAEL de un estudio a largo plazo y la falta de datos de una ruta de exposición clínicamente relevante

<b>H.5 Cálculo del límite de contacto tolerable (LCT)</b>		
Hay pocos datos disponibles publicados para los efectos de irritación de ECH. El cálculo de un LCT es relevante. Se supone que un límite derivado de LCT es apropiado para dispositivos en contacto con la superficie y quizás dispositivos implantables.		

*"2021, Año de la Independencia"*

Guess [61] realizó un estudio en el que la administración cutánea de ECH sin diluir en un conejo provocó una respuesta de irritación insignificante. Sin embargo, la inyección intradérmica e intramuscular de ECH condujo a una fuerte respuesta de irritación en el sitio de inyección. La dilución de las soluciones de ECH en tejido intradérmico y mucosa del pene dio como resultado una respuesta modulada. A una dilución de hasta el 80 % no hubo respuesta de irritación de acuerdo con lo observado por varios investigadores (véanse Referencias [59], [61], [102] y [103]) y mostraron que cuando ECH se administraba por vía cutánea en el modelo de conejo a una concentración media de 68 mg/kg hubo poco efecto sobre la DL<sub>50</sub>, pero no se observó ningún efecto de irritación local. Se sugiere que esto se debe a una tasa de absorción extremadamente rápida de la sustancia química que luego se transforma rápidamente en el hígado en un metabolito tóxico. Pruebas adicionales de irritación ocular intradérmica y Draze realizadas por estos investigadores dieron como resultado una puntuación de irritación alta para ECH sin diluir. Sin embargo, las soluciones de ECH de 5 % y 1 % (en volumen) mostraron poca o ninguna irritación, respectivamente. Estos datos indican que la ECH es muy irritante para los tejidos intradérmicos y oculares. Como resultado, se derivarán un LCT y un LCT intradérmico para concentraciones de ECH de nivel no irritante (NNI) y de nivel mínimamente irritante (NMI), respectivamente.

"2021, Año de la Independencia"

<p>El LCT se deriva para ECH de la siguiente manera. Se utiliza un enfoque de factor de modificación para calcular el LCT. Este enfoque incorpora el uso de factores de incertidumbre (véase arriba) para proporcionar un margen aceptable de seguridad contra la irritación. La fórmula para calcular el LCT, en miligramos por centímetro cuadrado, utilizando el enfoque del factor de modificación es</p>		
$LCT = \frac{(NNI \text{ o } NMI)}{(MFLCT \times A)}$		
<p>dónde</p> <p>MFTCL es el factor de modificación (FI4 × FI 5 × FI 6);</p> <p>NNI es el nivel no irritante, en miligramos;</p> <p>NMI es el nivel mínimamente irritante, en miligramos;</p> <p>A es el área de superficie de contacto del cuerpo, en centímetros cuadrados.</p>		
<p>Se proporciona la justificación para respaldar la selección de los siguientes valores para cada uno de los factores de incertidumbre necesarios para derivar un LTC:</p>		
<p>– FI4 variabilidad interindividual = 10</p> <p>– FI 5 extrapolación entre especies = 1</p> <p>– FI 6 deficiencia de datos = 1</p>		
<p>MFLCT = 10 × 1 × 1 = 10</p>		
<p>Lawrence y colaboradores [103] administraron por vía cutánea a conejos una solución máxima de ECH al 80 % en un volumen de 0.2 mL por área de superficie de 3.27 cm<sup>2</sup> (0.5 in<sup>2</sup>). Esto se calcula en 160 mg de ECH por 3.27 cm<sup>2</sup> y no produce irritación</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>observada en la piel y, por lo tanto, el nivel no irritante observado (NNI) es:</p>		
<p>NNI = solución al 80 % = 0.2 mL × 80 g/100 mL = 160 mg dosificados</p>		
<p>Por lo tanto, el LCT corresponde a:</p>		
<p>LCT = 160 mg/(10 × 3.27 cm<sup>2</sup>) = 4.89 mg/cm<sup>2</sup></p>		
<p>Por lo tanto, se considera que el LCT es de 5 mg/cm<sup>2</sup>.</p>		
<p>Lawrence et al. [103] realizaron un estudio secundario de irritación intradérmica en un conejo utilizando varias diluciones de ECH. En este estudio, todas las diluciones causaron irritación dérmica local dramática que condujo a la necrosis tisular local con una pequeña excepción. Las diluciones de 1 % y 5 % de ECH fueron no irritantes y mínimamente irritantes (dudosas), respectivamente, según el método de puntuación estándar utilizado. Se sugirió que esto se debía a la retención de ECH en el área local, que posteriormente no se biotransformó y, por lo tanto, condujo a la respuesta tóxica local del tejido. Sin pasar por alto esto, se calculó un nivel de irritación mínimo (NIM) secundario a partir de estas dosis intradérmicas:</p>		
<p>NIM = solución al 0.5 % = 0.2 mL × 5 g/100 mL = 10 mg de ECH intradérmica</p>		
<p>Esto significa que la exposición intradérmica no es irritante a una dosis de 10 mg por animal. Para ello utilizamos una aproximación de 2.5 kg por conejo. Si luego aplicamos los mismos factores de incertidumbre que el LCT original, el siguiente cálculo será para un hombre:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

LCT intradérmico = dosis de conejo (mg/kg)/FM LCT × 70 kg hombre		
LCT intradérmico = [(10 mg/2.5 kg)/100] × 70 kg hombre		
LCT intradérmico = 17.5 mg/kg		
Esto significa que la MIN intradérmica para un hombre sería de 17.5 mg/kg.		
<p><b>Anexo I</b> <b>(informativo)</b> <b>Establecimiento de límites permitidos para EG<sup>8</sup></b>  <sup>8</sup>Esta información se incluye como adicional, ya que no se considera necesario establecer límites permitidos para EG cuando los límites de OE se controlan a los niveles especificados en este MGA-DM.</p>		
<p><b>1.1 Antecedentes</b></p> <p>Los límites de residuos para EG en dispositivos médicos se establecieron utilizando la metodología descrita anteriormente para OE y ECH para criterios de valoración no relacionados con el cáncer. EG no es una genotoxina (véanse Referencias [17], [135] y [136]), no ha exhibido ningún potencial para producir cáncer en bioensayos en animales (véase Referencia [41]), y no se considera un carcinógeno (véanse Referencias [135] y [136]). Por estas razones y porque para la mayoría de los materiales utilizados en la fabricación de dispositivos médicos esterilizados con OE, la conversión de OE a EG no sería significativa, no se consideró necesario establecer límites permisibles para EG. Este anexo utiliza el mismo método que el utilizado para establecer los límites permitidos para OE y ECH</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>para mostrar que los límites permitidos para EG serían significativamente más altos que los de OE y ECH y no es probable que se alcancen para la mayoría de los materiales del dispositivo.</p>		
<p>Cuando ciertos materiales naturales (por ejemplo: colágeno, algodón, etc.) se incorporan en dispositivos médicos esterilizados con OE, es posible que se observen concentraciones extremadamente altas de EG. Se previene al fabricante que establezca que, cuando se observan niveles tan altos de EG, esto no representa un peligro para el paciente ni compromete el rendimiento del dispositivo médico.</p>		
<p><b>1.2 Consideraciones generales</b></p>		
<p><b>1.2.1 Descripción general</b></p>		
<p>Los datos de toxicidad aguda y de dosis repetidas demuestran que, aunque el EG no es muy potente, es accesible a la circulación sistémica después de la exposición por vía oral y parenteral. La inspección de la dosis letal media (LD<sub>50</sub>) y el nivel sin efecto adverso no observable (por sus siglas en inglés NOAEL) también sugiere que la potencia de EG a intervalos de tiempo específico, exposición limitada, etc. es comparable por vía oral y parenteral. Según los datos generados en los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, el EG no parece ser más potente a medida que aumenta la duración de la exposición. Los riñones representan el órgano objetivo primario para EG.</p>		
<p><b>1.2.2 Exposición limitada</b></p>		
<p>EG no representa un peligro práctico para la salud por la exposición a dispositivos médicos para</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>exposiciones de menos de 24 h de duración. Esta conclusión se basa en datos de toxicidad aguda generados en varias especies animales e informes de la literatura sobre el envenenamiento después de la ingestión de EG o productos que contienen EG en humanos (véanse Referencias [85], [101], [116], [160], [162], [203] y [204]). También hay numerosos informes sobre la muerte humana como resultado de la ingestión de EG. Basados en estos datos, la dosis letal estimada en humanos de EG es de 1.4 mL/kg (véase Referencia [160]) o aproximadamente 111 g para un adulto. Sin embargo, como se sabe, la saturación del metabolismo humano de EG ocurre a 125 mg/kg (véanse Referencias [20] y [148]) y que los datos humanos siempre son más convincentes en términos de establecer niveles de seguridad, esta dosis se utilizó como base para los cálculos del límite permitido para exposición limitada de la siguiente manera.</p>		
<p>NOAEL = 125 mg/kg/d</p>		
<p>Factores de incertidumbre (FI):</p>		
<p>– FI 1 (variación interindividual entre humanos) = 10 (valor predeterminado)</p>		
<p>– FI 2 (variación entre especies) = 1 (datos humanos disponibles)</p>		
<p>– FI 3 (calidad/relevancia de los datos) = 1 (datos relevantes) Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM = FI 1 × FI 2 × FI 3 o FM = 10 × 1 × 1 o FM = 10</p>		
<p>– TI = <math>\frac{NOAEL}{FM}</math> or TI = <math>\frac{12.5 \text{ mg/kg/d}}{10}</math> o TI = 12.5 mg/kg/d</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Factor de utilización (FUT):		
– FI 2 (variación entre especies) = 1 (datos humanos disponibles)		
– FUT = FEC (factor de exposición concomitante) × FEP (factor de exposición proporcional)		
– FEC = 0.2 (valor predeterminado)		
– FEP = 1 (exposición de un día)		
– FUT = 0.2		
Exposición tolerable (TE):		
– ET = IT × BW × FUT o ET = 12.5 mg/kg/d × 70 kg × 0.2 o ET = 175 mg/d		
Límite permitido (LP):		
– Factor de beneficio (FB) = 1 (valor predeterminado)		
– LP = ET × FB o LP = 175 mg/d × 1 o LP = 175 mg/d o 175 mg/dispositivo		
Después de examinar este límite permitido, se determinó que sería altamente improbable que los humanos pudieran estar expuestos a esta gran cantidad de EG por exposición limitada a dispositivos médicos.		
1.2.3 Exposición prolongada		
El límite de exposición prolongada para EG se basó en una revisión de los datos de toxicidad subcrónica y efectos reproductivos (teratogenicidad, letalidad dominante y toxicidad reproductiva) generados en animales (véanse Referencias [42], [55], [67], [115], [122], [137], [149], [150], [152], [153], [164], [185], [203] y [204]).		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>En estudios a dosis repetidas por vía oral y parenteral que duraron períodos de tiempo variables de hasta 157 días, EG produjo una variedad de efectos adversos debido principalmente al metabolismo del oxalato, que incluyeron oxaluria, daño renal (nefrosis, dilatación tubular, inflamación), urea elevada, nitrógeno y creatinina, cristales renales, cristales en el cerebro, disminución del crecimiento, degeneración centrolobular en el hígado, desplazamiento de los glóbulos blancos hacia neutrófilos e hiper celularidad de la médula ósea y hematopoyesis ectópica. Las dosis variaron de 50 mg/kg a 2 200 mg/kg o más. Los estudios de reproducción incluyeron estudios de teratología en los que se administró EG durante varios períodos de gestación y estudios generales en los que los efectos de EG sobre la fertilidad, el rendimiento de la reproducción, la teratogenicidad y el desarrollo fetal, y se evaluó el potencial de EG para producir efectos letales dominantes. Estos últimos estudios fueron multigeneracionales en duración.</p>		
<p>Las dosis variaron de 40 mg/kg a 5 000 mg/kg o más. En los estudios de teratología (todos realizados por administración por vía oral), EG produjo toxicidad materna, toxicidad embrionaria, toxicidad fetal y anomalías en los tejidos esqueléticos y viscerales a dosis superiores a 150 mg/kg. En los estudios multigeneracionales (también realizados solo por administración por vía oral), no se produjeron efectos adversos a una dosis de 1 840 mg/kg (estimada a partir de un estudio en el que se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>administró EG a una concentración de 0.5 % en agua potable (véase Referencia [97]), mientras que se requirió una dosis mayor de 1 000 mg/kg antes de que se produjeran indicios de toxicidad fetal (disminución del peso de las crías), toxicidad embrionaria (disminución del tamaño de la camada) y teratogenicidad.</p>		
<p>La inspección de los datos sugirió que los niveles de efectos no observados de EG durante períodos de exposición prolongados, es decir, 1 día a 30 días, eran comparables independientemente de la vía de exposición en órganos específicos o el efecto reproductivo. Los animales parecían ser algo más sensibles a la toxicidad sistémica general de EG que a su capacidad de producir cambios adversos en la reproducción. Para proporcionar la mayor protección al paciente, el NOEL más bajo, 50 mg/kg de un estudio de toxicidad subcutánea en perros (véase referencia [203]), se utilizó como base para el cálculo del límite permitido para la exposición prolongada de la siguiente manera:</p>		
<p>NOAEL = 50 mg/kg/d</p>		
<p>Factores de incertidumbre (FI):</p>		
<p>– FI1 (variación interindividual entre humanos) = 10 (valor predeterminado)</p>		
<p>– FI 2 (variación entre especies) = 5 (similitud en respuesta)</p>		
<p>– FI 3 (calidad/relevancia de los datos) = 1 (datos relevantes)</p>		
<p>Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM = FI 1 × FI 2 × FI 3 o FM = 10 × 5 × 1 o FM = 50</p>		

"2021, Año de la Independencia"

$TI = \frac{NOAEL}{FM} \text{ or } TI = \frac{50mg/kg/d}{50} \text{ or } Ti = 1.0mg/kg/d$		
Factor de utilización (FUT):		
– FUT = FEC (factor de exposición concomitante) × FEP (factor de exposición proporcional)		
– FEC = 0.2 (valor predeterminado)		
– FEP = 1 (valor predeterminado)		
– FUT = 0.2		
Exposición tolerable (TE):		
– ET = IT × BW × FUT o ET = 1.0 mg/kg/d × 70 kg × 0.2 o ET= 14 mg/d		
Límite permitido (LP):		
– Factor de beneficio (FB) = 1 (valor predeterminado)		
– LP = ET × FB o LP = 14 mg/d × 1 o LP = 14 mg/d o 420 mg/dispositivo		
1.2.4 Exposición permanente		
El límite de exposición permanente se basó en una revisión de los datos de toxicidad crónica y carcinogenicidad (véanse Referencias [24], [25], [41], [116] y [129]). En estos estudios, las ratas, ratones y monos recibieron EG en la dieta durante dos o tres años y las ratas recibieron EG por inyección subcutánea dos veces por semana durante al menos un año. En los estudios de vía oral, los animales exhibieron cambios renales (esclerosis, calcificación, nefritis, hiperplasia de células tubulares), deposición de oxalato, aumento de nitrógeno ureico y creatinina, parámetros hematológicos reducidos (hematocrito, hemoglobina y recuento de glóbulos rojos),		

"2021, Año de la Independencia"

<p>mineralización de tejidos blandos, paratiroides hiperplasia y daño hepático (cambios grasos). Después de la administración subcutánea no se informaron cambios, ni hubo aumentos en la incidencia de formación de tumores en estos estudios. Las dosis oscilaron entre 8.6 mg/kg a 800 mg/kg o más.</p>		
<p>La inspección de estos datos reveló cierta sensibilidad a la vía de administración en los niveles de efecto no observado para EG para el período de exposición permanente, es decir, 30 días de vida; sin embargo, son comparables a los generados en estudios de toxicidad subcrónica y reproductiva. Para proporcionar la mayor protección al paciente, el NOEL más bajo para toxicidad crónica, 40 mg/kg/día administrado en la dieta de las ratas durante dos años, se utilizó como base para el cálculo del límite permitido para la exposición permanente de la siguiente manera:</p>		
<p>NOAEL = 40 mg/kg/d</p>		
<p>Factores de incertidumbre (FI):</p>		
<p>– FI 1 (variación interindividual entre humanos) = 10 (valor predeterminado)</p>		
<p>– FI 2 (variación entre especies) = 5 (respuesta similar)</p>		
<p>– FI 3 (calidad/relevancia de los datos) = 1 (dato relevante) Factor de modificación (FM):</p>		
<p>Factor de modificación (FM):</p>		
<p>– FM = FI1 × FI2 × FI3 o FM = 10 × 5 × 1 o FM = 50</p>		
<p>—TI = <math>\frac{NOAEL}{FM}</math> or TI = <math>\frac{40mg/kg/d}{50}</math> or TI = 0.8 mg/kg/d</p>		

"2021, Año de la Independencia"

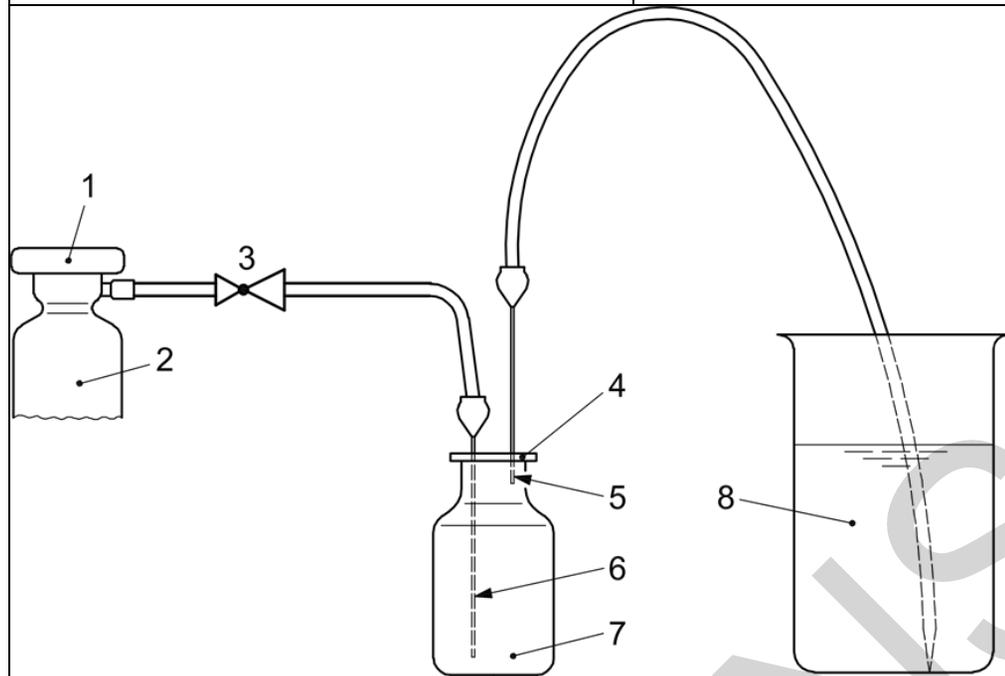
Factor de utilización (FUT):		
– $FUT = FEC \text{ (factor de exposición concomitante)} \times FEP \text{ (factor de exposición proporcional)}$		
– $FEC = 0.2$ (valor predeterminado)		
– $FEP = 1$ (valor predeterminado)		
– $FUT = 0.2$		
Exposición tolerable (ET):		
– $ET = IT \times BW \times FUT$ o $ET = 0.8 \text{ mg/kg/d} \times 70 \text{ kg} \times 0.2$ o $ET = 11.2 \text{ mg/d}$ Límite permitido (LP):		
– Factor de beneficio (BF) = 1		
– $LP = ET \times BF$ o $LP = 5.6 \text{ mg} \times 1$ o $LP = 11.2 \text{ mg/do}$ 280 mg/dispositivo		
1.2.5 Límite de contacto tolerable (LCT)		
Los límites de contacto tolerables globales no se desarrollaron para EG, ya que la concentración local y las vías específicas de exposición juegan un papel clave en la determinación del potencial de irritación local. Se recomienda abordar la irritación local de EG mediante la aplicación de ISO 10993-10 e ISO 10993-4. Una revisión de la literatura indicó que EG tiene un bajo potencial general de irritación de la piel. Una sola exposición al 10 % de EG fue negativa en una prueba de un parEch en humanos (véanse Referencia [96]) mientras que en otro estudio en humanos, la exposición repetida indicó que EG era un irritante menor de la piel (véase Referencia [168]). La concentración no irritante para la irritación ocular aguda varió de 0.4 % a 5 % (véanse Referencias [118], [119] y [120]) mientras que la concentración no irritante para exposición ocular repetida fue del 20 % (véanse Referencia [120]).		
Anexo J		

"2021, Año de la Independencia"

(informativo) Preparación de normas OE y ECH		
<b>J.1 Preparación de estándares OE</b>		
J.1.1 Recolección de gas OE		
Conecte el cilindro de gas estándar OE a un vial de suero (aproximadamente 30 mL de capacidad) como se muestra en la <i>Figura J.1</i> . Ventile el vial colocando una aguja hipodérmica a través del tabique, manteniendo el punto cerca de la parte superior del vial. Conecte una longitud de tubo de cloruro de polivinilo a la aguja de salida 2 y sumerja el extremo del tubo en un vaso de agua.		
<b>PELIGRO: Para proteger al analista, es extremadamente importante que este procedimiento se realice debajo de una campana extractora (campana extractora de humos). Véase 4.4.1.1.</b>		
Coloque otro tramo de tubo en el regulador del cilindro OE y conéctelo a una aguja hipodérmica. Inserte la segunda aguja, o la aguja de entrada 1, a través del tabique del vial y empuje la punta hacia abajo. Inicie el flujo de OE a través del sistema para que salgan burbujas del tubo de ventilación a una velocidad de uno por segundo. Purgue el vial durante unos 15 min. Retire la aguja de entrada del vial y permita que el gas OE en el vial se equilibre a la presión atmosférica retirando la aguja de ventilación del vial cuando la última burbuja salga del tubo de ventilación en el vaso de precipitados. Usando la aproximación ideal de la ley de gases, se puede demostrar que la concentración de OE en el vial es de 1.83 µg/µL a 760 mm Hg <sup>9</sup> y 20 ° C.		

"2021, Año de la Independencia"

760 mm Hg = 101 325 Pa o 760 mm Hg = 101 325 KPa.



**Nota**

- 1 válvula principal
- 2 Botella de lectura de gas OE
- 3 segunda válvula de control
- 4 tapa de engarzado con tabique PFTE
- 5 aguja de salida OE 2
- 6 aguja de entrada OE 1
- 7 vial de suero (30 mL)
- 8 vaso de precipitados con agua (300 mL)

Figura J.1 - Aparato para la preparación de estándares OE

La concentración de OE ( $C_{OE}$ ), en  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , de acuerdo con la ley de los gases ideales, puede

"2021, Año de la Independencia"

<p>calcularse para cualquier temperatura, T (° C) y presión, p (mmHg), utilizando la siguiente ecuación:</p>		
$C_{OE} = 0.706 \frac{P}{273 + T}$		
<p>donde 0.706 es la inversa de la constante de gas, R, para OE, expresada en gramos kelvin por milímetro de mercurio por litro.</p>		
<p><b>J.1.2 Diluciones estándar de OE para métodos de espacio superior</b></p>		
<p>Diluya el estándar de J.1.1 en un vial (nominal de 15 mL) cuyo volumen se haya determinado previamente al 0.01 mL más cercano (el mismo tamaño que se utilizará en el análisis de la muestra) y que primero se purgue con nitrógeno seco por 1 minuto. Retire aproximadamente 10 µL de gas OE del primer vial con una jeringa hermética a los gases. Retire la jeringa del vial y presione el émbolo hasta el volumen deseado de 10 µL con la aguja apuntando hacia arriba.</p>		
<p>Coloque el vial con nitrógeno en la aguja de la jeringa que apunta hacia arriba e inyecte los 10 µL de OE en el vial. No lave la jeringa; inmediatamente retírelo del vial. El vial ahora contiene 18.3 µg de OE a 20 ° C y 760 mmHg. Ajuste la concentración de OE para las condiciones ambientales descritas en J.1.1.</p>		
<p>Inyecte alícuotas duplicadas de 100 µL del gas del segundo vial estándar en la columna del</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>cromatógrafo de gases para obtener una respuesta del instrumento. Prepare estándares más altamente concentrados diluyendo alícuotas más grandes del gas OE puro del primer vial. Dado que los viales contienen gas OE disponible gratuitamente, no es necesario calentar los estándares como se requiere para las muestras.</p>		
<p>Almacene las soluciones estándar en existencia en un refrigerador cuando no esté en uso o si se compra, en las condiciones especificadas por el fabricante (consulte el Anexo F). Establezca la estabilidad de almacenamiento y la vida útil de las existencias de OE. Prepare estándares de calibración frescos todos los días. Desechar después de su uso.</p>		
<p><b>J.1.3 Diluciones estándar de OE para métodos solventes<sup>10 11</sup></b>  <sup>10</sup>Una jeringa previamente enfriada ayudará a transferir OE líquido. Se debe tener cuidado para asegurarse de que la aguja de la jeringa no toque el solvente.  <sup>11</sup>La experiencia ha demostrado que los errores de medición asociados con la preparación de las soluciones stock son constantes, independientemente del volumen que se esté preparando. El porcentaje de error se reducirá si se preparan grandes volúmenes y luego se usan según sea necesario.</p>		
<p>Para mayor seguridad y precisión, se recomienda que los estándares OE y ECH de concentraciones conocidas y certificadas se compren de una fuente comercial. Si esto no es posible, se pueden preparar</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>estándares de OE de reserva a partir del compuesto puro como se describe a continuación.</p>		
<p>Instale un cilindro de gas OE estándar como se describe en J.1.1 con el matraz volumétrico, previamente purgado como se describe, colocado en un baño de hielo seco/isopropanol, o equivalente, para condensar el gas OE en un líquido. Solo el tubo de cloruro de polivinilo y la aguja hipodérmica adjunta que suministra OE desde el cilindro de gas están conectados al vial. No es necesario ventilar el vial con una segunda aguja hipodérmica, ya que el OE se recoge como un líquido.</p>		
<p>Llene el vial con un volumen adecuado de OE líquido, cierre la válvula del cilindro de gas y retire la aguja hipodérmica unida al tubo de cloruro de polivinilo. Retire el vial del baño de hielo.</p>		
<p>Pese un matraz volumétrico sellado de 100 mL (con una válvula sellada con PTFE) que contenga aproximadamente 60 mL de disolvente al 0.1 mg más cercano. Agregue cinco gotas de óxido de etileno líquido al matraz y vuelva a pesar el matraz. Llene el matraz con disolvente hasta la línea de 100 mL, invierta y agite intermitentemente<sup>12</sup>. <sup>12</sup>Si es necesario almacenar el matraz volumétrico temporalmente, se ha encontrado que las soluciones estándar son más estables cuando el matraz volumétrico se almacena invertido.</p>		
<p>Prepare las diluciones de la solución diluyendo alícuotas con un volumen apropiado de disolvente. Si, por ejemplo, se añadieran exactamente 100 mg de OE a 100 mL de disolvente, la concentración resultante sería 1 mg/mL. Diluir 1 mL de esta</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>solución en 10 mL produce un estándar OE de 100 µg/mL. Prepare soluciones estándar de concentraciones de OE más altas o más bajas de manera similar. Prepare estándares para maximizar la detección de CG al tiempo que incluye el nivel de OE esperado en la muestra de prueba.</p>		
<p>Inyecte alícuotas duplicadas de 1 µL a 5 µL de cada estándar en la columna del cromatógrafo de gases para obtener respuestas para el área del pico o la altura del pico.</p>		
<p>Almacene las soluciones estándar en existencia en un refrigerador cuando no esté en uso o si se compra, en las condiciones especificadas por el fabricante (consulte el Anexo F). Prepare estándares de calibración frescos todos los días. Desechar después de su uso.</p>		
<p>En la práctica de CG, la experiencia ha demostrado que a medida que las muestras se inyectan en la columna de CG, la precisión de la inyección mejora a medida que aumenta el volumen de la inyección. El error constante asociado con las imprecisiones de la calibración de la jeringa se convierte en una fracción menor del volumen de extracción a medida que aumenta el volumen de extracción. Para mayor precisión, no elija una jeringa que tenga un volumen de extracción inferior al 10 % del volumen de la jeringa.</p>		
<p>Al intentar aumentar la precisión del volumen de extracción aumentando el volumen de extracción real, se debe tener cuidado de no sobrecargar la columna CG. Con la tecnología actual de muestreador automático, el problema de la precisión</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>y exactitud del volumen de inyección no es una preocupación.</p>		
<p><b>J.2 Preparación de estándares ECH</b></p>		
<p>Pese con precisión un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 60 mL de agua al 0.1 mg más cercano. Agregue ECH (aproximadamente 100 mg) gota a gota al matraz. Vuelva a pesar el matraz y calcule la diferencia entre las dos masas; luego diluir a volumen con agua y agitar. Almacene las soluciones estándar en existencia en un refrigerador cuando no estén en uso (vea el Anexo F). Establezca la estabilidad de almacenamiento y la vida útil de las existencias de ECH. Prepare los estándares de trabajo diariamente y deséchelos después de usarlos.</p>		
<p>Equilibre los estándares de ECH a la temperatura ambiente. Prepare estándares de trabajo con un mínimo de tres concentraciones. Pruebe la linealidad de las respuestas de CG en estos rangos de concentración antes de su uso como una curva estándar. Prepare los estándares para maximizar la detección de CG al tiempo que incluye los niveles de ECH esperados en la muestra de prueba. Inyecte alícuotas duplicadas de 1 µL a 5 µL de cada estándar en la columna del cromatógrafo de gases para obtener respuestas para el área del pico o la altura del pico.</p>		
<p><b>Nota:</b> Este procedimiento también se puede utilizar para la preparación de estándares EG.</p>		
<p><b>Anexo K</b> <b>(informativo)</b></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<b>Métodos de medición de residuos de óxido de etileno</b>																	
<b>K.1 Resultados de la evaluación interlaboratorio de métodos</b>																	
<b>K.1.1 Métodos OE</b>																	
Se realizó una evaluación interlaboratorio en 13 laboratorios utilizando varios métodos de OE (véanse Referencias [112], [113] y [114]) en una serie de muestras con valores analíticos distribuidos de aproximadamente 40 ppm a aproximadamente 350 ppm. El coeficiente de variación total estimado de los métodos se da en la <i>Tabla K.1</i> .																	
<i>Tabla K.1 - Comparación de variaciones intra e interlaboratorios</i>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Método OE</th> <th>Intralaboratorio</th> <th>Interlaboratorio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Método de <i>headspace</i></td> <td>3.7 %</td> <td>21.3 %</td> </tr> <tr> <td>Método de acetona</td> <td>4.1 %</td> <td>16.3 %</td> </tr> <tr> <td>Método DMF</td> <td>2.9 %</td> <td>8.3 %</td> </tr> <tr> <td>Método acuoso</td> <td>2.7 %</td> <td>17.0 %</td> </tr> </tbody> </table>	Método OE	Intralaboratorio	Interlaboratorio	Método de <i>headspace</i>	3.7 %	21.3 %	Método de acetona	4.1 %	16.3 %	Método DMF	2.9 %	8.3 %	Método acuoso	2.7 %	17.0 %	
Método OE	Intralaboratorio	Interlaboratorio															
Método de <i>headspace</i>	3.7 %	21.3 %															
Método de acetona	4.1 %	16.3 %															
Método DMF	2.9 %	8.3 %															
Método acuoso	2.7 %	17.0 %															
Se realizó otra evaluación interlaboratorio, en la cual cada laboratorio utilizó el mismo método OE (véase Referencia [89]). Los datos de regresión lineal se obtuvieron comparando los resultados obtenidos en dos laboratorios para una serie de muestras con valores analíticos distribuidos de 3.6 ppm a 26 ppm.																	
La ecuación de regresión calculada fue: $y = 0.04 + 0.904x$ ; coeficiente de correlación $r = 0.974$ ( $p < 0.000 01$ ). El coeficiente de variación intralaboratorio del método se estimó en 4.0 % a 14 ppm OE o 8.3 % a 30 ppm OE en la matriz probada																	

"2021, Año de la Independencia"

(datos no publicados proporcionados por A. Nakamura, H. Kikuchi y K. Tsuji).		
Los datos analíticos de muestras de tres niveles diferentes de OE se obtuvieron utilizando la extracción con solvente seguida de un procedimiento de análisis de gases del <i>headspace</i> (véase Referencia [136]) y el método de bromación (véase Referencia [89]) en dos laboratorios. Los resultados se compararon mediante un análisis de regresión lineal, que proporcionó los siguientes datos de regresión $y = -0.03 + 1.07x$ ; coeficiente de correlación $r = 0.999$ . El coeficiente de variación interlaboratorio del procedimiento K.4.4 se estimó en 4.7 %, 1.8 % y 2.7 % a 12 ppm, 25 ppm y 56 ppm OE respectivamente en la matriz probada (véase Referencia [132]) .		
<b>K.1.2 Métodos ECH</b>		
Se realizó una evaluación interlaboratorio para ECH (véase Referencia [14]). El coeficiente de variación total estimado de los métodos fue el siguiente:		
– Intralaboratorio 7,46%	– Intralaboratorio 7,46%	Completar información
– Interlaboratorio 10,99%	– Interlaboratorio 10,99%	Completar información
Estos datos se obtuvieron para concentraciones de ECH de aproximadamente 3.0 ppm a 100 ppm.		
<b>K.2 Aparatos y reactivos</b>		
<b>K.2.1 Aparatos</b>		
<b>K.2.1.1 Cromatógrafo de gases</b> , equipado con un detector de ionización de llama (DILL) o un detector		

"2021, Año de la Independencia"

de captura de electrones (DCE) y un registrador gráfico.		
<b>Nota 1:</b> El DCE no detectará OE a menos que primero se derive con bromuro de hidrógeno.		
<b>Nota 2:</b> Un integrador electrónico es valioso para obtener resultados reproducibles.		
<b>K.2.1.2 Agujas hipodérmicas</b> y tubos de cloruro de polivinilo, según se requiera para preparar estándares.		
<b>K.2.1.3 Cristalería volumétrica</b> , equipados con septos revestidos de PTFE o válvulas selladas de PTFE para preparar estándares.		
Se debe tener cuidado al seleccionar la cristalería de un volumen apropiado para minimizar el <i>headspace</i> sobre la solución de extracción o la solución estándar. Al preparar patrones o extractos líquidos, el <i>headspace</i> no debe exceder el 10 % del volumen estándar o extractante.		
<b>K.2.1.4 Microjeringa</b> , (5 µL o 10 µL de capacidad) para inyectar alícuotas del extracto en el cromatógrafo de gases.		
<b>K.2.1.5 Campana extractora</b> , para proporcionar una ventilación adecuada mientras se preparan estándares y muestras.		
<b>K.2.1.6 Balanza analítica</b> , capaz de medir hasta 0.1 mg.		
<b>K.2.1.7 Regulador de gas</b> , para frasco de lectura que contiene OE.		
<b>K.2.1.8 Jeringas herméticas a los gases</b> , de 10 µL, 5 µL, 100 µL y 1 000 µL de capacidad para usar en la preparación de estándares y para inyectar gas		

"2021, Año de la Independencia"

en el <i>headspace</i> en la columna del cromatógrafo de gases.		
<b>K.2.1.9</b> Horno de laboratorio, capaz de calentar muestras a $(100 \pm 2) ^\circ \text{C}$ .		
<b>K.2.1.10</b> Horno de laboratorio, capaz de calentar muestras a $(37 \pm 1) ^\circ \text{C}$ .		
<b>K.2.1.11</b> Baño de agua, capaz de mantener muestras a $(70 \pm 2) ^\circ \text{C}$ .		
<b>K.2.1.12</b> Agitador mecánico.		
<b>K.2.1.13</b> Viales de <i>headspace</i> de vidrio con septos revestidos de PTFE, de 20 mL de capacidad nominal para la preparación de patrones de calibración.		
<b>K.2.1.14</b> Vial de tapón de rosca de fondo plano, de un tamaño que acomodará la muestra y el fluido de extracción, equipado con un tabique de silicona revestido de PTFE y una película delgada de PTFE, utilizado para la extracción de OE y la reacción de OE con bromohidrina, si corresponde.		
<b>K.2.1.15</b> Aguja de inyección, de dimensiones 0.65 mm x 25 mm para la adición de ácido bromhídrico.		
<b>K.2.1.16</b> Filtro Millipore, de 0.45 $\mu\text{m}$ de tamaño de poro para la filtración de la mezcla de reacción antes de la cromatografía.		
<b>K.2.1.17</b> Refrigerador, capaz de mantener muestras entre $2 ^\circ \text{C}$ y $8 ^\circ \text{C}$		
<b>K2.2</b> Reactivos		
<b>K.2.2.1</b> Epoxietano (óxido de etileno), en botella de gas adecuada, 99.7 % puro.		
<b>K.2.2.2</b> 2-cloroetanol (clorhidrato de etileno), 99 % de ensayo.		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>K.2.2.3 1.2-epoxipropano (óxido de propileno), grado reactivo.</b></p>		
<p><b>K.2.2.4 Ácido bromhídrico recién destilado, preparado de la siguiente manera:</b></p>		
<p>Destile 100 mL de ácido bromhídrico al 47 % en presencia de 100 mg de cloruro de estaño (II). DeseECH los primeros 25 mL de destilado y recoja los siguientes 50 mL de destilado. Vuelva a destilar 50 mL del destilado en presencia de 50 mg de cloruro de estaño (II), deseECH los primeros 15 mL de destilado y recoja los siguientes 20 mL de líquido incoloro (pe 125 ° C a 126 ° C). Almacenar en un recipiente de vidrio con tapón de vidrio y usar dentro de 1 semana.</p>		
<p><b>K.2.2.5 Cloruro de estaño (II) (cloruro estannoso), grado reactivo.</b></p>		
<p><b>K.2.2.6 Agua, de pureza adecuada para CG.</b></p>		
<p><b>K.2.2.7 Etanol, de pureza adecuada para CG.</b></p>		
<p><b>K.2.2.8 Propanona (acetona), de pureza adecuada para CG.</b></p>		
<p><b>K.2.2.9 Dimetilformamida (DMF), de pureza adecuada para CG.</b></p>		
<p><b>K.3 Preparación estándar</b></p>		
<p><b>K.3.1 Preparación de estándares de óxido de etileno</b></p>		
<p>Cuando sea necesario, prepare los estándares apropiados como se describe en J.1.</p>		
<p><b>K.3.2 Preparación de patrones de etilenclorhidrina</b></p>		
<p>Cuando sea necesario, prepare los estándares etilenclorhidrina como se describe en J.2.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>K.3.3 Preparación de estándares de óxido de propileno (OP)</p>		
<p>Prepare un estándar de OP diluyendo OP en etanol para proporcionar una solución que contenga OP a una concentración de 0.5 µg/mL.</p>		
<p><b>K.4 Extracción de producto</b></p>		
<p><b>K.4.1 General</b></p>		
<p>Preparar extractos de acuerdo con los principios descritos en 4.4.</p>		
<p>K.4.2 Extracción para simular el uso del producto.</p>		
<p>Use agua para simular el uso del producto. Realice la extracción de uso simulado en condiciones que proporcionen el mayor desafío para el uso previsto.</p>		
<p>Por ejemplo, extraiga los dispositivos parenterales y en contacto con la sangre con agua llenando completamente o enjuagando la vía de sangre o la vía de fluido (lo que sea apropiado).</p>		
<p><b>Nota:</b> Al llenar completamente, asegúrese de que no queden huecos.</p>		
<p>Donde no sea posible llenar componentes del dispositivo que entren en contacto con el paciente, coloque todo, o una porción crítica y representativa, del dispositivo en un recipiente adecuado y agregue agua para lograr una relación adecuada de muestra/fluido de extracción. Tenga precaución; tome varias partes representativas del dispositivo según sea necesario para garantizar la confianza en los datos derivados de pequeñas muestras de dispositivos más grandes.</p>		
<p>Extraiga las muestras durante un tiempo equivalente o superior al tiempo máximo para un solo uso, y a temperaturas que proporcionen el mayor desafío</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>simulado, como se describe en 4.4.6.2. Alternativamente, prepare una serie de extractos (se sugiere un mínimo de tres) que representen varios periodos de tiempo más cortos y use estas tasas de extracción para calcular los efectos de una exposición repetida más larga o diaria.</p>		
<p>Si el ensayo no se realiza de inmediato, decante el extracto de la muestra y séllelo en un vial con tapa de tabique recubierto de PTFE. El <i>headspace</i> en el vial de cualquier solución o extracto estándar debe ser inferior al 10 % del volumen total. El extracto se puede almacenar en un refrigerador a <math>(5 \pm 3) ^\circ \text{C}</math>. El analista debe establecer la vida útil y el tiempo de almacenamiento. Tenga cuidado al usar la extracción de agua para analizar OE, ya que OE puede convertirse en EG o ECH o en ambos durante el almacenamiento del extracto acuoso (consulte la Referencia [35]).</p>		
<p>K.4.3 Procedimiento exhaustivo mediante extracción térmica.</p>		
<p>Pese una muestra de 1 g al 0.1 mg más cercano, colóquela en un vial de tabique tapado y caliéntela en un horno a una temperatura adecuada durante un periodo de tiempo adecuado. El régimen de tiempo/temperatura es relativamente arbitrario. Varíe el tiempo para lograr una presión parcial de equilibrio del <i>headspace</i> de OE.</p>		
<p>Retire el vial del horno. Inyecte muestras duplicadas de 100 <math>\mu\text{L}</math> del gas del <i>headspace</i> en la columna del cromatógrafo de gases y determine las áreas o alturas de los picos de OE. Calcule la media para las muestras duplicadas.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>Nota:</b> Tenga cuidado de que el material de empaque de la columna no se recoja en la aguja durante la inyección. La experiencia ha demostrado que analizar la muestra caliente inmediatamente después de haberla extraído del horno provocará un error a menudo superior al 20 % debido a la pérdida de material de la jeringa a medida que se extrae del vial y su presión se equilibra con la presión ambiente. . Algunos materiales reabsorben OE a medida que la temperatura se equilibra con la temperatura ambiente. Algunos materiales también parecen reabsorber el OE completamente en el vial si se deja enfriar. En el análisis de estos materiales, es posible que sea necesario inyectar muestras y patrones en la columna mientras aún están calientes o calientes y luego purgarlos (como se describió anteriormente) sin enfriarlos más.</p>		
<p>Los analizadores de <i>headspace</i> automatizados están disponibles comercialmente. Sin embargo, la técnica puede realizarse manualmente.</p>		
<p>Retire la tapa del vial debajo de una campana y purgue el vial durante 30 s con nitrógeno seco. Vuelva a colocar la tapa con un nuevo tabique y repita el calentamiento y la inyección hasta el agotamiento. El agotamiento se logra cuando se extrae una cantidad de OE que es menos del 10 % de la primera extracción o hasta que no haya un aumento analíticamente significativo en los niveles acumulativos de residuos detectados. Calcule el OE en la muestra con referencia a la curva estándar sumando los valores de OE obtenidos para las mediciones del área del pico medio o de la altura del</p>		

"2021, Año de la Independencia"

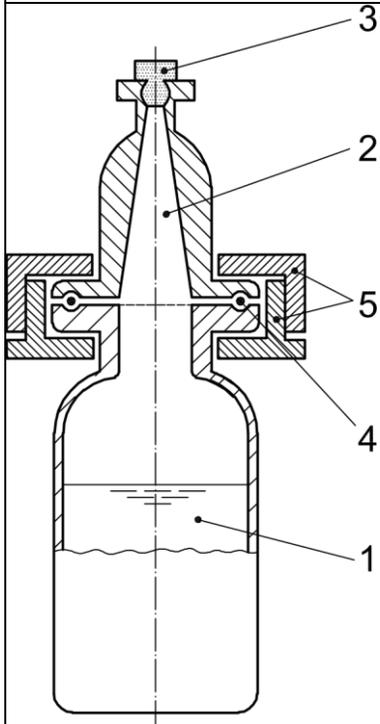
<p>pico realizadas en cada uno de los calentamientos de la muestra.</p>		
<p>K.4.4 Extracción exhaustiva con etanol seguido de análisis de gas de <i>headspace</i> del extracto de etanol</p>		
<p>K.4.4.1 Estándares de calibración</p>		
<p>Prepare los estándares de OE diluyendo OE en etanol para proporcionar soluciones que contengan OE a concentraciones de 0.4 µg/mL, 0.8 µg/mL, 1.2 µg/mL, 1.6 µg/mL y 2.0 µg/mL. Prepare un estándar que contenga óxido de propileno (OP) en etanol a una concentración de 0.5 µg/mL como se describe en K.3.3. Enfríe estas soluciones estándar y los números apropiados de las botellas especiales de espacio superior (véase <i>Figura K.1</i>) en un baño de hielo seco/isopropanol, o equivalente. Transfiera alícuotas apropiadas de cada solución estándar de OP y el mismo volumen de la solución estándar de OP a las botellas de espacio superior. Calentar las botellas del <i>headspace</i> a 70 ° C durante 30 min e inyectar alícuotas duplicadas de 100 µL a 1 mL del gas del <i>headspace</i> de cada botella en la columna del cromatógrafo de gases. Mida la altura o el área de los picos de OE y OP y trace la relación de altura de pico o área de pico (eje X) contra la concentración de OE (eje Y) para obtener una línea de calibración.</p>		
<p>La adición de OP a los estándares OE se utiliza como un estándar interno para evaluar la precisión en la preparación de los estándares OE. La representación gráfica de la relación OE/OP frente a las concentraciones de OE objetivo de los estándares idealmente daría como resultado un coeficiente de correlación lineal, <i>r</i>, de 1.000 y una</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>ecuación lineal de <math>y = 0.5x + 0</math>. Parámetros como estos indican una que tiene una línea recta de calibración perfecta pendiente de 0.5 con una intersección en y de cero. Se podría usar un coeficiente de correlación de 0.999 o mejor. Una pendiente lineal de más de 0.5 con una intersección y de cero indica que todos los estándares de OE fueron más bajos que las concentraciones objetivo. Una pendiente de menos de 0.5 con una intersección y de cero indica que todos los estándares de OE fueron más altos que el objetivo. Tenga en cuenta que las líneas de calibración con una intersección con el eje y mayor o menor que cero conducirán a resultados de la muestra de OE que sean más altos o más bajos que la concentración real, respectivamente, especialmente a concentraciones de muestra de OE más bajas. El grado de inexactitud depende de la distancia que la intersección en y es desde cero. Por último, la altura o el área del pico de OP debe permanecer relativamente constante. La fluctuación en la altura o área del pico de OP indica variabilidad en el volumen de inyección de la muestra en el CG. Sin embargo, esto no debería ser un problema con el nivel actual de la tecnología CG.</p>		
<p>K.4.4.2 Procedimiento de análisis</p>		
<p>Pese una muestra de 5 g (o 0.5 g), corte en trozos pequeños (5 mm de largo para el tubo, 10 mm cuadrados para la lámina), al 0.1 mg más cercano y colóquelo en una botella de <i>headspace</i> de 100 mL (o 10 mL) capacidad. Agregue 50 mL (o 5 mL) de solución estándar de OP (0.25 µg/mL) a la botella.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Tape la botella, riegue la tapa y caliente la botella sellada a 70 ° C durante 3 h con agitación suave. Inyecte muestras duplicadas de 100 µL a 1 mL del gas de *headspace* en la columna del cromatógrafo de gases y determine las proporciones máximas de OE/OP. Calcule el contenido medio de OE para las muestras duplicadas por referencia a la línea de calibración descrita en K.4.4.1.



**Nota:**

- 1 líquido
- 2 espacio superior
- 3 tapón
- 4 Anillo O

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

5 abrazadera		
<i>Figura K.1 – Botella con headspace especial</i>		
<b>K.4.5 Extracción exhaustiva con solvente</b>		
Pese con precisión una muestra de producto de aproximadamente 1 g y colóquela en una cristalería volumétrica con tapa del volumen apropiado para minimizar el headspace. Transfiera 10 mL del disolvente elegido por pipeta al matraz volumétrico. Tape el matraz volumétrico y deje reposar durante 24 h a $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$ .		
Estas temperaturas y tiempos fueron los utilizados en el estudio reportado por Marlowe <sup>[112], [113], [114]</sup> . Se pueden requerir otras temperaturas y tiempos validados para lograr una extracción exhaustiva (véase K.4.3). <sup>13</sup> El uso de viales con fondos en forma de U o V ocasionalmente causa una neutralización incompleta, dando cromatogramas deficientes.		
inyecte alícuotas duplicadas de 1 $\mu\text{L}$ a 5 $\mu\text{L}$ en la columna del cromatógrafo de gases. Calcule el OE en las muestras por referencia a la curva estándar y calcule la media para las muestras duplicadas.		
<b>K.4.6 Extracción exhaustiva con etanol seguida de preparación del derivado de bromohidrina y cromatografía utilizando un cromatógrafo de gases equipado con un DCE</b>		
<b>K.4.6.1 Estándares de calibración</b>		
Prepare los estándares de OE diluyendo OE en etanol para proporcionar soluciones que contengan OE a concentraciones de 0.4 $\mu\text{g/mL}$ , 0.8 $\mu\text{g/mL}$ , 1.2 $\mu\text{g/mL}$ , 1.6 $\mu\text{g/mL}$ y 2.0 $\mu\text{g/mL}$ . Prepare un estándar que contenga OP en etanol a una		

"2021, Año de la Independencia"

<p>concentración de 0.5 µg/mL como se describe en K.3.3. Prepare mezclas estándar mezclando volúmenes iguales de cada solución estándar de OE y la solución estándar de OP. Este gráfico se realiza por la misma razón que el gráfico de la relación OE/OP versus las concentraciones estándar de OE como se describe en K.4.4.1.</p>		
<p>Transfiera 1 mL de cada mezcla estándar a un vial con tapón de rosca. Agregue dos gotas (aprox. 0.015 g) de ácido bromhídrico a la mezcla a través del tabique con una aguja de inyección. Permita que el vial repose durante 1 hora a temperatura ambiente. Calentar el vial durante 1 hora a 50 ° C en un baño de agua con agitación suave, luego enfriar a temperatura ambiente.</p>		
<p>Agregue 0.02 g de bicarbonato de sodio al vial y agite el vial longitudinalmente durante 30 min. Permita que el vial repose por 10 min. Agite el vial nuevamente horizontalmente durante 30 min. Permita que el vial repose durante 10 min y centrifugue a 3 000 r/min (50 s – 1) durante 5 min. Filtre la mezcla a través de un pequeño filtro millipore<sup>13</sup>).</p>		
<p>Inyecte alícuotas duplicadas de 1 µL a 5 µL de cada filtrado en la columna del cromatógrafo de gases para obtener respuestas para las proporciones de altura máxima de bromohidrina de etileno (BHE) frente a bromohidrina de propileno (BHP). Prepare una línea de calibración trazando relaciones de altura máxima BHE/BHP frente a cantidades de OE (µg). Esto se realiza de manera análoga a la descrita en K.4.4.1 para picos de OE y OP.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>K.4.6.2 Procedimiento de análisis</p>		
<p>Utilice este procedimiento con estándares preparados como se describe en K.4.4.1.</p>		
<p>Enfríe la solución estándar de OP (0.25 µg/mL) y un vial con tapón de rosca en un baño de hielo seco/isopropanol o equivalente. Transfiera 1 mL de la solución estándar de OP al vial.</p>		
<p>Pese una porción de la muestra de 10 mg a 30 mg al 0.1 mg más cercano y colóquelo en el vial.</p>		
<p>Agregue dos gotas (aproximadamente 0.015 g) de ácido bromhídrico al vial a través del tabique con una aguja de inyección. Deje reposar el vial durante 1 hora a temperatura ambiente, luego caliente el vial durante 8 h a 50 ° C en un baño de agua con agitación suave. Calentar el vial durante 16 h adicionales a 50 ° C en un horno de laboratorio, luego enfriar a temperatura ambiente.</p>		
<p>Agregue 0.02 g de bicarbonato de sodio al vial y agite el vial longitudinalmente durante 30 min. Permita que el vial repose por 10 min. Agite el vial nuevamente horizontalmente durante 30 min. Permita que el vial repose durante 10 min y centrifugue a 3 000 r/min (50 s – 1) durante 5 min. Filtrar la mezcla a través de un pequeño filtro millipore <sup>12</sup>).</p>		
<p>Inyecte alícuotas duplicadas de 1 µL a 5 µL de cada filtrado en la columna del cromatógrafo de gases para obtener respuestas para las proporciones de altura máxima de bromohidrina de etileno (BHE) frente a bromohidrina de propileno (BHP).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Calcule la media de las muestras duplicadas y determine el OE en la muestra por referencia a la línea de calibración descrita en K.4.4.1.</p>		
<p>Dado que algunos materiales de dispositivos médicos pueden contener iones bromuro (por ejemplo, cauchos butilados), existe la posibilidad de que se forme BHE como producto de degradación del OE, similar a la formación de ECH por la presencia de iones cloruro. Por lo tanto, una porción de la muestra debe analizarse para detectar la presencia de BHE como residuo de esterilización antes de la preparación del derivado de bromohidrina.</p>		
<p><b>K.4.7 Extracción de uso simulado para etilenclorhidrina usando agua</b></p>		
<p>Utilice el procedimiento descrito en K.4.2.</p>		
<p><b>K.4.8 Extracción exhaustiva de etilenclorhidrina utilizando agua</b></p>		
<p>Pese con precisión una porción (o la muestra completa) de aproximadamente 1 a 50 g en una cristalería tapada de volumen apropiado para minimizar el <i>headspace</i>. Transfiera suficiente agua para cubrir la porción de muestra mientras se asegura de que el recipiente esté lleno y tapado. Dejar reposar durante 24 h a <math>(25 \pm 2)^\circ\text{C}</math>. Agite el recipiente y el contenido vigorosamente en un agitador mecánico durante aproximadamente 10 minutos<sup>14</sup>. <sup>14</sup>Estas temperaturas y tiempos son los utilizados en la evaluación del árbitro (AAMI, 1989 [14]). Se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>pueden requerir otras temperaturas y tiempos apropiados para lograr una extracción exhaustiva (véase K.4.3). Si es necesario, puede ser más apropiado agitar todo el tiempo. Algunos materiales pueden no necesitar agitación.</p>		
<p>Inyecte alícuotas duplicadas de 1 µL a 5 µL en la columna del cromatógrafo de gases. Calcule la concentración de ECH en la muestra a partir del área del pico relativa o la altura del pico del cromatograma cuando se hace referencia a la curva de respuesta estándar generada previamente.</p>		
<p><b>K.5 Cromatografía de gases</b></p>		
<p><b>K.5.1 General</b></p>		
<p>Seleccione los métodos y procedimientos más apropiados. Utilice el procedimiento cromatográfico apropiado que satisfaga los requisitos enumerados en el Anexo A.</p>		
<p>Se puede requerir la optimización de las condiciones.</p>		
<p>NOTA Para mejorar la precisión de la medición y detectar problemas con una inyección, muchos cromatógrafos utilizan estándares internos en su método.</p>		
<p><b>K.5.2 Extracción para simular el uso del producto para la determinación de OE o ECH</b></p>		
<p>Inyecte alícuotas de 1 µL a 5 µL del extracto acuoso de K.4.2 o K.4.7.</p>		
<p><b>K.5.3 Procedimiento exhaustivo mediante extracción térmica.</b></p>		
<p>Inyecte alícuotas de 100 µL a 1 mL del gas del <i>headspace</i></p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p><b>K.5.4 Extracción exhaustiva con etanol seguido de análisis de gas de headspace del extracto de etanol</b></p>		
<p>Inyecte alícuotas de 100 µL a 1 mL del extracto acuoso de K.4.4.</p>		
<p><b>K.5.5 Extracción exhaustiva con etanol seguido de preparación del derivado de bromohidrina y cromatografía usando un cromatógrafo de gases equipado con un DCE</b></p>		
<p>Inyectar alícuotas de 1 µL a 5 µL del extracto acuoso de K.4.6.</p>		
<p><b>Bibliografía</b></p>		
<p>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</p>		
<p>AAMI EO-VRSU 3/81; superseded by AAMI GVR-1987, Good hospital practice: Ethylene oxide gas — Ventilation recommendations and safe use, Arlington, VA, 1981</p>		
<p>ABDEL-RAHMAN, M.S. and KADRY, A.M. Studies on the use of uncertainty factors in deriving RfDs, Hum. Ecol. Risk Assess., 1, pp. 614-624, 1995</p>		
<p>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</p>		
<p>ABRAHAMS, R.H. Recent studies with workers exposed to ethylene oxide, in: Jorkasky J.F., ed., Safe use of ethylene oxide, Proceedings of the</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>Educational Seminar, Washington DC, Health Industries Manufacturers Association, 27-38, pp. 211-220, HIMA Report No. 80-4, 1980</p>		
<p>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. Exp. Lab. Med. 41(4), pp. 600-605, 2003</p>		
<p>ADLER, N. Residual ethylene oxide and ethylene glycol in ethylene oxide sterilized pharmaceuticals, J. Pharm. Sci. 1965; 54(5), pp. 735-742</p>		
<p>ALLEVA, F. (Cited in BALAZS[18], 1976)</p>		
<p>ALOMAR, A., CAMARASA, J.M. and NOGUERA, J.E.A. Ethylene oxide dermatitis, Contact Dermatitis, 7, pp. 205-207, 1981</p>		
<p>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.</p>		
<p>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</p>		
<p>ANDERSEN, S. Ethylene oxide toxicity, J. Lab. Clin. Med., 77(2), pp. 346-356, 1971</p>		
<p>AAMI ST29-1988, Recommended practice for determining residual ethylene oxide in medical devices, Association for the Advancement of Medical</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>Instrumentation, American National Standard. Arlington, VA, AAMI, 1988</p>		
<p>AAMI ST30-1989, Determining residual ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in medical devices, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, American National Standard. Arlington, VA, AAMI, 1989</p>		
<p>ASTM E691-05, Standard practice for conducting an interlaboratory study to determine the precision of a test method</p>		
<p>ATSDR Tp-90-16:1990, Toxicological profile for ethylene oxide. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service</p>		
<p>ATSDR (1997), Toxicological profile for ethylene glycol and propylene glycol, Atlanta, GA</p>		
<p>BALAZS, T. Toxicity of ethylene oxide and chloroethanol, FDA By-lines No. 3, pp. 150-155, 1976</p>		
<p>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</p>		
<p>BARTELS, M.J. Comparison of in vitro metabolism of ethylene glycol in rat and human liver S-9 homogenate, Midland MI, R&amp;D Report of the Dow ECHmical Company, 2001</p>		
<p>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</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

BELILES, R.P., PARKER, J.C. Risk assessment and oncodynamics of ethylene oxide as related to occupational exposure, <i>Toxicol Ind Health</i> 3(3), pp. 371-82, 1987		
BJORGE, C., BRUNBORG, G., WIGER, R., HOLME, J.A., SCHOLZ, T., DYBING, E. and SODERLUND, E.J. A comparative study of ECHmically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells, <i>Reprod Toxicol.</i> 10(6), pp. 509-519, 1996		
BLOOD, F. Chronic toxicity of ethylene glycol in the rat, <i>Fd. Cosmet. Tox.</i> , 3, pp. 229-234, 1965		
BLOOD, F., ELLIOTT, G. and WRIGHT, M. Chronic toxicity of ethylene glycol in the monkey, <i>Tox. Appl. Pharm.</i> 4, pp. 489-491, 1962		
BOMMER, J. and RITZ, E. Ethylene oxide as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). <i>Artif. Organs</i> , 11, pp. 111-117, 1987		
BOUSQUET, J. and MIECHL, F.B. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide, <i>Clin. Rev. Allergy</i> 9, pp. 357-370, 1991		
BROBST, K.M. and HAN, T. Determination of chlorohydrins in hydroxypropyl starch ethers, <i>J. Assoc. Off. Anal. ECHm.</i> , 54(5), pp. 1093-1094, 1971		
BROWN, D.J. Determination of ethylene oxide and ethylene chlorohydrin in plastic and rubber surgical equipment sterilized with ethylene oxide, <i>J. Assoc. Off. Anal. ECHm.</i> , 53(2), pp. 263-267, 1970		
BRUCH, C.W. <i>Industrial Sterilization</i> , eds. Phillips, G.B., Miller, W.S., Duke University Press, Durham, NC, pp. 49-77, 1973		
BUA, Ethylene oxide, German ECHmical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing ECHmicals		

*"2021, Año de la Independencia"*

of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). Stuttgart, Hirzel Verlag (BUA Report 141), 1995		
BUEHLER, B.A., RAO, V., FINNELL, R.H. BioEChmical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome, Neurol Clin., 12(4), pp. 741-748, 1994		
CARPENTER, C., SMYTH, H. and POZZANI, U. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 EChmical compounds, J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, pp. 343-349, 1949 (cited in EPA, 1985)		
Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Review Guidance, Validation of Chromatographic Methods, November 1994		
ECHSLER, S.N., REBBERT, R.E. and ENAGONIO, D.P. Evaluation of AAMI OE residues recommended practice and a determination of OE kinetics in water, National Bureau of Standards, Department of Commerce, Washington, DC, October 1985		
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, BioEChm. Pharmacol., 56(11), pp. 1427-1436, 1988		
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		
COURTNEY, K., ANDREWS, J. and GRADY, M. Teratogenic evaluation of ethylene chlorohydrin (Ech,		

"2021, Año de la Independencia"

<p>2-chloroethanol) in mice, J. Environ. Sci. Health, B17(4), pp. 381-391, 1982</p>		
<p>CYR, W.H., GLASER, Z.R. and JACOBS, M.E. CDRH risk assessment of OE 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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>DUNKELBERG, H. Carcinogenicity of ethylene oxide and 1.2-propylene oxide upon intragastric administration to rats, Br. J. Cancer, 46, pp. 924-933, 1982</p>		
<p>EDELHAUSER, H., ANTOINE, M., PEDERSON, H., HIDDEMAN, J. and HARRIS, R. Intraocular safety</p>		
<p>evaluation of ethylene oxide and sterilant residues, J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol., 2, pp. 7-39, 1983</p>		

"2021, Año de la Independencia"

<p>EHRENBERG, L., TORNQVIST, M. The research background for risk assessment of ethylene oxide: aspects of dose, <i>Mutat. Res.</i>, 330(1-2), pp. 41-54, 1995</p>		
<p><i>Ethylene Oxide Residues on Sterilized Medical Devices</i>, Environ Corporation, Washington, DC, 1987 (also in: Health Industry Manufacturers Association, HIMA Report 88-6. Washington, DC, 1988)</p>		
<p>ETTRE, LS. and JONES, E. Quantitative analysis with <i>headspace</i> gas chromatography using multiple <i>headspace</i> extraction, <i>Chromatography Newsletter</i>, 12(1), July 1984</p>		
<p>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. <i>Head Neck</i>, 26(1), pp. 63-70, 2004</p>		
<p>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, <i>BioEChm. Pharmacol.</i>, 33(8), pp. 1285-1292, April 15, 1984</p>		
<p>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, <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i>, 9(7), pp. 705-712, 2000</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>FENNELL, T.R. and BROWN, C.D. A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human, <i>Toxicol. Appl. Pharmacol.</i>, 173(3), pp. 161-75, 2001</p>		
<p>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, <i>Toxicol. Sci.</i>, 53(2), pp. 185-193, 2000</p>		
<p>FOST, U., TORNQVIST, M., LEUTBEECHR, M., GRANATH, F., HALLIER, E., EHRENBERG, L. Effects of variation in detoxification rate on dose monitoring through adducts, <i>Hum. Exp. Toxicol.</i>, 14(2), pp. 201-3, 1995</p>		
<p>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, <i>Arch Toxicol.</i>, 68(6), pp. 343-8, 1994</p>		
<p>GAUNT, J., HARDY, J., GANGOLLI, S., BUTTERWORTH, K. and LLOYD, A. <i>Bibra</i>, 14, p. 109, 1975 (cited in Rowe and Wolf, 1982 and <i>Environ</i>, 1987)</p>		
<p>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</p>		
<p>GLASER, Z.R. Ethylene oxide: Toxicology review and field study results of hospital use, <i>J. Environ. Path. Tox.</i>, 2, pp. 173-208, 1979</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

GOLBERG, L. Hazard Assessment of Ethylene Oxide, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986		
GOLDBLATT, M.W. Brit. J. Ind. Med., 1, p. 213, 1944		
GRIFFETH, L.K., ROSEN, G.M. and RAUCHMAN, E.J. Effects of model traumatic injury on hepatic drug metabolism in the rat. VI. Major detoxification/toxication pathways, Drug Metab. Dispos., 15(6), pp. 749-59, 1987		
GUESS, W. Tissue reactions to 2-chloroethanol in rabbits, Tox. Appl. Pharm., 16, pp. 382-390, 1970		
Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental ECHmistry. Anal. ECHm., 52(14), 1980		
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)		
HALLIER, E., LANGHOF, T., DANNAPPEL, D., LEUTBEECHR, 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		
HANDLOS, V. Determination of gas residuals in ethylene oxide sterilized materials — A literature		

*"2021, Año de la Independencia"*

survey. Archiv. Pharm. ECHmi. Sci., 4, pp. 73-80, 1976		
HANDLOS, V. The hazards of ethylene oxide sterilization. Arch. Pharm. ECHmi. Sci., 7, pp. 939-949, 1979		
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		
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		
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. BioEChm. Biophys., 337(2), pp. 275-283, 1997		
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		
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		
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		

"2021, Año de la Independencia"

<p>HU, J.J., MOHRENWEISER, H.W., BELL, D.A., LEADON, S.A. and MILLER, M.S. Symposium overview:</p>		
<p><i>genetic polymorphisms in DNA repair and cancer risk</i>, Toxicol. Appl. Pharmacol., 185(1), pp. 64-73, 2002</p>		
<p>HUBAUX, A. and GILBERT, V. Decision and detection limits for linear calibration curves, Anal. ECHm., 42(8), pp. 849-855, 1970</p>		
<p>IARC (1994) Some industrial ECHmicals. Ethylene oxide, Lyons, pp. 73-159 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 60)</p>		
<p><i>Improved detection and separation of glycols and ethylene oxide residues using CG</i> (Bulletin 789), Supelco, Inc., 1980</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>Japan Association of Disposable Medical Device Industries, Guideline for ethylene oxide sterilization of disposable medical devices (second edition), December 1989</p>		
<p>JOHNSON, M. Metabolism of chloroethanol in the rat, BioECHm. Pharmacol., 16, pp. 185-199, 1967</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>JOHNSON, M. Detoxication of ethylene chlorohydrin, Fd. Cosmet. Tox., 5, p. 449, 1967</p>		
<p>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</p>		
<p>(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)</p>		
<p>JONES-PRICE, C., MARKS, T., LEDOUX, T., REEL, J., FISECHR, 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</p>		
<p>JONES-PRICE, C., MARKS, T., LEDOUX, T., REEL, J., FISECHR, P., LANGHOFF-PASCHKE, L., MARR, M. and KIMMEL, C. Teratologic Evaluation of Ethylene Chlorohydrin (CAS No. 107-07-3) in CD-1 mice</p>		
<p>(PB85-172104). Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, 1985b</p>		
<p>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</p>		
<p>KASHTOCK, M. Use of specific retention volumes in evaluation of various types of columns for use in the</p>		

"2021, Año de la Independencia"

trace determination of ethylene glycol by gas chromatography, J. Chromatogr., 176, pp. 25-35, 1979		
KAYE, M.M. and NEVELL, T.G. Statistical evaluation of methods using <i>headspace</i> gas chromatography for the determination of ethylene oxide. Analyst., 110, pp. 1067-1071, 1985		
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		
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. EChm., 71, pp. 1057-1062, 1988		
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		
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		
KROES, R., BOCK, B. and MARTIS, L. Ethylene oxide extraction and stability in water and blood, Personal communication to the AAMI committee, January 1985		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>LABORDE, J. and KIMMEL, C. The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. Tox. Appl. Pharm., 56, pp. 16-22, 1980</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>LANDIN, H.H., GOLKAR, S.O., ZORCEC, V., TORNQVIST, M. Biomonitoring of Epichlorhydrin by Hemoglobin Adducts, Anal. BioEChm., 240, pp. 1-6, 1996</p>		
<p>LANDIN, H.H., GRUMMT, T., LAURENT, C. and TATES, A. Monitoring of occupational exposure to</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adduct, Mut. Res., 381, pp. 217-226, 1997		
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		
LAWRENCE, W., TURNER, J. and AUTIAN, J. Toxicity of ethylene chlorohydrin I: Acute toxicity studies, J. Pharm. Sci., 60(4), pp. 568-571, 1971		
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		
LAWRENCE, W., DILLINGHAM, E., TURNER, J. and AUTIAN, J. Toxicity profile of chloroacetaldehyde, J. Pharm. Sci., 61(1), pp. 19-25, 1972		
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		
LONG, G.L. and WINEFORDNER, J.D. Limit of detection — A closer look at the IUPAC definition, Anal. ECHm., 55(7), pp. 712A-724A, 1983		
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,		

"2021, Año de la Independencia"

Toxicologist., 3, p. 60, 1982		
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, <i>Tox. Appl. Pharm.</i> , 76, pp. 69-84, 1984		
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 <i>In-hospital ethylene sterilization, Current issues in EO toxicity and occupational exposure</i> , AAMI Technology Assessment Report No. 8-84, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, VA, pp. 7-10, 1984		
MALANOSKI, A.J. Analyst performance standards: Determination for and from collaborative studies, <i>J. Assoc. Off. Anal. EChm.</i> , 65(6), pp. 1333-1338, 1982		
MANIUS, G.J. Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in ophthalmic solution at proposed concentration limits, <i>J. Pharm. Sci.</i> , 68(12), pp. 1547-1549, 1979		
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		
MARLOWE, D.E. Summary of results from interlaboratory comparison of ethylene oxide residue analysis test methods, Paper presented at AAMI Conference on In-hospital OE sterilization, Arlington, VA, November 1983		
MARLOWE, D.E., LAO, N.T., EATON, A.R., PAGE, B.F.J. and LAO, C.S. An interlaboratory comparison		

*"2021, Año de la Independencia"*

of analytical methods for ethylene oxide, J. Pharm. Sci., 76, pp. 333-337, 1986		
MARONPOT, R., ZELENAK, J., WEAVER, E. and SMITH, N. Teratogenicity study of ethylene glycol in rats, Drug ECHm. Tox., 6(6), pp. 579-594, 1983		
MASON, M., CATE, C. and BAKER, J. Toxicology and carcinogenesis of various ECHmicals used in the preparation of vaccines, Clin. Toxicol., 4(2):185-204, 1971		
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		
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		
MCDONALD, T., KASTEN, K., HERVEY, R., GREGG, S., BORGMANN, A. and MURECHSON, T. Acute ocular toxicity of ethylene oxide, ethylene glycol and ethylene chlorohydrin, Bull. Parent. Drug Assoc., 27(4), pp. 153-164, 1973		
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		
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		

*"2021, Año de la Independencia"*

hepatocellular carcinoma in mice and humans, Cancer Res., 63(15), pp. 4594-4601, 2003		
MELNICK, R. (1984). Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in FisEChR 344/N rats and B6C3F1 mice, Env. Hlth. Perspect., 57, pp. 147-155, 1984		
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		
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		
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		
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		
MORDENTI, J. Man versus beast: pharmacokinetic scaling in mammals, J. Pharm. Sci., 75(11), pp. 1028-1040, 1986		
MORI, K., KAIDO, M., FUJISHIRO, K., INOUE, N., KOIDE, O., HORI, H. and TANAKA, I. Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>spermatogenesis in rats, Br. J. Ind. Med., 48(4), pp. 270-274, April 1991</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>MUZENI, R.J. Rapid gas chromatographic determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol residues in rubber catheters, J. Assoc. Off. Anal. EChm., 68(3), pp. 506-508, 1985</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>National Toxicology Program, Toxicology and Carcinogenicity Studies of Ethylene Oxide (CAS No.</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) (NTP Technical Report 326, U.S. Department of</p>		
<p>Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health). Research Triangle Park, NC, NTP, 1987</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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, ECHmical Man Flacturers Association. Washington, D.C.), 1990</p>		
<p>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</p>		
<p><i>N</i>-7-(2-hydroxyalkyl)guanine levels in Drosophila, Mutat. Res., 529(1-2), pp. 95-107, 2003</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>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</p>		
<p>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. <i>Ikakikai-gaku</i>, 52(3), pp. 134-139, 1982</p>		
<p>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., <i>Sterilization of Medical Products Volume IV</i>, Polyscience Publications, Montreal, pp. 172-177, 1986</p>		
<p>OLSEN, A.K., BJORT FIT, 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, <i>Nucleic Acids Res.</i> 29(8), pp. 1781-90, 2001</p>		
<p>OMIECINSKI, C.J., AIECHR, L. and SWENSON, L. Developmental expression of human microsomal epoxide hydrolase, <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 269(1), pp. 417-23, 1994</p>		
<p>OMIECINSKI, C.J., HASSETT, C. and HOSAGRAHARA, V. Epoxide hydrolase-polymorphism and role in toxicology. <i>Toxicol. Lett.</i>, 112-113, pp. 365-70, 2000</p>		
<p>OSER, B., MORGAREIDGE, K., COX, G. and CARSON, J. Short-term toxicity of ethylene chlorohydrin (ECH) in rats, dogs and monkeys, <i>Fd. Cosmet. Tox.</i>, 13, pp. 313-315, 1975</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

PRICE, C., TYL, R., MARR, M. and KIMMEL, C. Teratologic evaluation of ethylene glycol (EG) in CD rats and CD-1 mice, <i>Teratology</i> , 29(2): 52A, 1984		
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. <i>J. Assoc. Off. Anal. ECHm.</i> , 51(3), pp. 709-717, 1968		
ROBERTS, J. and SEIBOLD, H. Ethylene glycol toxicity in the monkey, <i>Tox. Appl. Pharm.</i> 15, pp. 624-631, 1969		
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, <i>Drug ECHm. Tox.</i> , 13(1), pp. 43-70, 1990		
RODRICKS, J.V. and BROWN, S.L. Data requirements for assessment of device risks, <i>J. Am. Coll. Toxicol.</i> , 7, pp. 509-518, 1988		
ROMANO, S.J. and RENNER, J.A. Comparison of analytical methods for residual ethylene oxide analysis, <i>J. Pharm. Sci.</i> , 64(8), pp. 1412-1417, 1975		
ROMANO, S.J., RENNER, J.A. and LEITNER, P.M. Gas chromatography determination of residual ethylene oxide by head space analysis, <i>Anal. ECHm.</i> , 45(14), pp. 2327-2330, 1973		
ROMAGUERA, C. and VILAPLANA, J. Airborne occupational contact dermatitis from ethylene oxide, <i>Contact Dermatitis</i> , 39, p. 85, 1997		
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,		

"2021, Año de la Independencia"

GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population, Genet. Mol. Res., 1(3), pp. 233-40, 2002		
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		
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		
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		
RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, On-line, Rockville, MD, 2006		
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		
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		
SEGERBACK, D., OSTERMAN-GOLKAR, S., MOLHOLT, B. and NILSSON, R. In vivo tissue		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>SNELLINGS, W.M., MARONPOT, R.R., ZELENAK, J.P. et al. Teratology study in FisEChr 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation, Toxicol. Appl. Pharmacol., 64, 476-481, 1982</p>		
<p>SNELLINGS, W., MARONPOT, R., ZELENAK, J. and LAFFOON, C. Teratology study in FisEChr 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation, Tox. Appl. Pharm., 64, pp. 476-481, 1982a</p>		
<p>SNELLINGS, W., ZELENAK, J. and WEIL, C. Effects on reproduction in FisEChr rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation, Tox. Appl. Pharm., 63, pp. 382-388, 1982b</p>		
<p>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</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>SNELLINGS, W., WEIL, C. and MARONPOT, R. A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in FisEChr 344 rats, <i>Tox. Appl. Pharm.</i>, 75, pp. 105-117, 1984b</p>		
<p>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, <i>J. Chromatogr. Sci.</i>; 10, pp. 201-212, 1972</p>		
<p>SPITZ, H.D. and WEINBERGER, J. Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol by gas chromatography, <i>J. Pharm. Sci.</i>, 60(2), pp. 271-274, 1971</p>		
<p>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, <i>Am. J. Epidemiol.</i>, 138(10), pp. 787-98, 1993</p>		
<p>STEENLAND, K., STAYNER, L., GREIFE, A. et al. A cohort mortality study of workers exposed to ethylene oxide, <i>N. Engl. J. Med.</i>, 324, pp. 402-407, 1991</p>		
<p>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, <i>Occup. Environ. Med.</i>, 61, pp. 2-7, 2004</p>		
<p>TANAKA, S., NAKAURA, S., KAWASHIMA, K., KASUYA, Y. and OMORI, Y. Studies on the hemolytic activity and dermal irritability of ethylene</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

oxide and its reaction products. Jap. J. Med. Instrum. 52(1), pp. 21-28, 1982		
TAYLOR, J.S. Dermatologic hazards from ethylene oxide, Cutis, 19, pp. 189-192, 1977		
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		
THIER, R., LEWALTER, J., KEMPKE, 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		
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		
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		
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		

*"2021, Año de la Independencia"*

Center. Union Carbide Corporation, Export, PA. (Study sponsored by Ethylene Glycol Panel.) Washington, DC, ECHmical Man Flacturers Association, 1988		
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		
U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Health Assessment Document for Ethylene Oxide (EPA 600/8-84-009F). Research Triangle Park, NC, EPA, 1985		
U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1996) Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment EPA/630/R-96/009 <a href="http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/repro51.pdf">http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/repro51.pdf</a>		
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)		
USP Chromatography (section 621) in: United States Pharmacopeia 29th Edition, United States Pharmacopeial Convention 2006		
USP Validation of Compendial Methods (section 1225) in: United States Pharmacopeia 29th Edition, United States Pharmacopeial Convention 2006		
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		
WARREN, B. The determination of residual ethylene oxide and halogenated hydrocarbon propellants in		

"2021, Año de la Independencia"

sterilized plastics, J. Pharm. Pharmacol., 23(suppl.), pp. 170S-175S, 1971		
WEIL, C. Statistics vs. safety factors and scientific judgement in the evaluation of safety for man, Tox. Appl. Pharm., 21, pp. 454-463, 1972		
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 ( <i>Callithrix jacchus</i> ) reveals high rates of spermatogonial turnover and high spermatogenic efficiency, Biol. Reprod. 64(1), pp. 120-126, 2001		
WEINBERGER, J. GLC Determination of ethylene chlorohydrin following co-sweep extraction, J. Pharm. Sci., 60(4), pp. 545-547, 1971		
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		
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		
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		
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		

*"2021, Año de la Independencia"*

<p>WHO, Ethylene Oxide. Concise International ECHmical Assessment Document 54, World Health Organization, Geneva, 2003 <a href="http://www.who.int/pcs/cicad/full_text/cicad54.pdf">http://www.who.int/pcs/cicad/full_text/cicad54.pdf</a></p>		
<p>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, <i>Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.</i>, 4(3), pp. 253-259, 1995</p>		
<p>WOODARD, G. and WOODARD, M. Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization. <i>Proceedings of the Health Industry Association Technical Symposium</i>, Washington, DC, pp. 140-161, 1971</p>		
<p>YIN, L., LIU, C., SHIH, L. and PO, K. A study of the teratogenic action of ethylene glycol in rats, <i>Zhonghua Yugangyixue Zazhi</i>, 20(5), 289-290, 1986</p>		
<p>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, <i>Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.</i>, 10(5), pp. 539-550, 2001</p>		
<p>ZAGAR, L.A. Determination of residual ethylene oxide in methyl methacrylate polymer powders by GLC, <i>J. Pharm. Sci.</i>, 61(11), pp. 1801-1803, 1972</p>		
<p>ZHENG, W., WEN, W.Q., GUSTAFSON, D.R., GROSS, M., CERHAN, J.R. and FOLSOM, A.R. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and</p>		

*"2021, Año de la Independencia"*

postmenopausal breast cancer risk, Breast Cancer Res. Treat., 74(1), p. 9, 2002		
--	--	--

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA