INSO
7216-12
1st. Edition
2014

جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
سازمان ملی استاندارد ایران
Iranian National Standardization Organization

استاندارد ملی ایران
۷۲۱۶-۱۲
چاپ اول
۱۳۹۲

ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی- قسمت ۱۲: آماده‌سازی نمونه و مواد مرجع

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

ICS:11.100.20

به نام خدا

آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک مادهٔ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی‌کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

نام موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب یکصد و پنجاه و دومین جلسه شورای عالی اداری مورخ ۹۰/۶/۲۹ به سازمان ملی استاندارد ایران تغییر و طی نامه شماره ۲۰۶/۳۵۸۳۸ جهت اجرا ابلاغ شده است.

تدوین استاندارد در حوزه های مختلف در کمیسیون‌های فنی مرکب از کارشناسان مؤسسه* صاحب نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود وکوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانهٔ صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و وارد کنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیر دولتی حاصل می‌شود .پیش‌نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون های فنی مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادها در کمیتهٔ ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

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

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

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

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

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

" ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی-قسمت ۱۲: آماده‌سازی نمونه و مواد مرجع"

رئیس:	**سمت و/ یا نمایندگی**
ایمانی‌نبیی، امین (دکترای شیمی تجزیه)	دانشگاه پیام نور تبریز
دبیر:	
سالک‌زمانی، یعقوب (دکترای تخصصی طب فیزیکی و توان‌بخشی)	دانشگاه علوم پزشکی تبریز
اعضاء: (به ترتیب حروف الفباء)	
آل‌احمدی، ام‌البنین (فوق‌لیسانس شیمی‌تجزیه)	انجمن صنفی مدیران کنترل کیفی استان آذربایجان شرقی
حسین‌زاده، ملیحه (دکترای حرفه‌ای پزشکی)	شرکت اسلوب آفرینان آریا آذربایجان
حیدری، نوید (دکترای حرفه‌ای پزشکی)	کارشناس
سالک‌زمانی، سحر (دکترای حرفه‌ای پزشکی)	کارشناس
سالک‌زمانی، مریم (فوق‌لیسانس علوم تغذیه)	اداره کل استاندارد استان آذربایجان شرقی
فرجی، رحیم (لیسانس شیمی کاربردی)	پژوهشگاه استاندارد
مبین، هایده (دکترای میکروبیولوژی)	دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
معینیان، سید شهاب (فوق‌لیسانس شیمی)	پژوهشگاه استاندارد
مقدس، جعفر صادق (دکترای مهندسی شیمی)	دانشگاه صنعتی سهند

ولی‌پور، جواد
(دکترای شیمی تجزیه)
شرکت اندیشه خلاق صنعت شیمی

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران	ب
کمیسیون فنی تدوین استاندارد	ج
پیش‌گفتار	ه
۱ هدف و دامنه کاربرد	۱
۲ مراجع الزامی	۱
۳ اصطلاحات و تعاریف	۵
۴ الزامات عمومی	۵
۵ مواد مرجع	۷
۶ استفاده از مواد مراجع به عنوان کنترل‌های تجربی	۸
۷ انتخاب آزمایه	۹
۸ آماده‌سازی آزمایه و مواد مرجع	۱۰
۹ انتخاب بخش‌های نماینده از وسیله	۱۱
۱۰ تهیه حاصل‌استخراج از نمونه‌ها	۱۱
۱۱ سوابق	۱۲
پیوست الف (اطلاعاتی) کنترل‌های تجربی	۱۴
پیوست ب (اطلاعاتی) اصول کلی و کاربست‌های تهیه آزمایه و انتخاب نمونه	۱۵
پیوست پ (اطلاعاتی) اصول استخراج آزمایه	۱۷
پیوست ت (اطلاعاتی) استخراج کامل مواد پلیمری برای ارزیابی	۲۰
پیوست ث (اطلاعاتی) کتابنامه	۲۳

پیش گفتار

استاندارد" ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی- قسمت ۱۲: آماده‌سازی نمونه و مواد مرجع "که پیش‌نویس آن درکمیسیون‌های مربوط تهیه و تدوین شده و در چهار صد و سی و سومین اجلاسیه کمیتهٔ ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۹۲/۱۲/۴ مورد تصویب قرار گرفته است، اینک به استناد بند یک مادهٔ ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

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

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

ISO 10993-12 :2012, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials

ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی- قسمت ۱۲: آماده‌سازی نمونه و مواد مرجع

۱ هدف و دامنه کاربرد

۱-۱ هدف

هدف از تدوین این استاندارد، تعیین الزامات و ارائه راهنمایی‌ها درباره روش‌های اجرایی مورد نیاز برای تهیه نمونه‌ها و انتخاب مواد مرجع برای آزمون وسایل پزشکی در سیستم‌های بیولوژیکی طبق مجموعه استانداردهای ملی ایران شماره ۷۶۴۲[1] می‌باشد.

۱-۲ دامنه کاربرد

این استاندارد برای موارد مشروح زیر کاربرد دارد:

الف- انتخاب آزمایه[2]؛

ب- انتخاب قسمت‌های نماینده از یک وسیله؛

پ- آماده‌سازی آزمایه؛

ت- کنترل‌های تجربی؛

ث- انتخاب مواد مرجع و الزامات آن‌ها؛

ج- تهیه حاصل‌استخراج‌ها[3]؛

این استاندارد برای سلول‌های زنده کاربرد ندارد، اما می‌تواند برای مواد یا اجزای وسیله‌ای از محصولات تلفیقیِ حاوی سلول‌های زنده، کاربرد داشته باشد.

۲ مراجع الزامی

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

در صورتی که به مدرکی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه‌ها و تجدیدنظرهای بعدی آن مورد نظر این استاندارد ملی ایران نیست. در مورد مدارکی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدیدنظر و اصلاحیه‌های بعدی آن‌ها مورد نظر است.

استفاده از مراجع زیر برای این استاندارد الزامی است:

۲-۱ مجموعه استانداردهای ملی ایران شماره ۷۲۶۴، ارزیابی بیولوژیکی وسایل پزشکی

۲-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶، وسایل پزشکی - کاربرد مدیریت ریسک در وسایل پزشکی

۱- مجموعه استانداردهای ISO 10993

2-Test sample

3-Extracts

۳ اصطلاحات و تعاریف

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

۱-۳

استخراج تسریع‌شده[1]

استخراجی که معیاری از مواد آبشویی‌پذیر[2] یا استخراج‌پذیر وسیله یا ماده را، با استفاده از شرایطی فراهم می‌کند که مدت زمان آبشویی مواد به درون حامل استخراج[3] را کوتاه می‌کند، اما منجر به تغییر شیمیایی مواد استخراج‌شونده نمی‌شود.

مثال- دمای افزایش‌یافته، همزدن[4]، تغییر حامل استخراج.

۲-۳

شاهد[5]

حامل استخراجی که حاوی ماده آزمون نیست، و در ظرفی همانند ظرف نگهدارنده آزمایه نگهداری می‌شود و در معرض همان شرایطی قرار داده می‌شود که آزمایه در طول استخراج آن شرایط را تجربه می‌کند.

یادآوری- هدف از شاهد، ارزیابی اثرات گمراه‌کننده احتمالی ناشی از ظرف[6] استخراج، حامل استخراج و فرآیند استخراج است.

۳-۳

ماده مرجع گواهی‌شده

CRM[7]

ماده مرجعی است حامل یک گواهی که در آن مقادیر یک یا چند خاصیت مادّه با استفاده از چنان روش تجزیه‌ای گواهی شده است که مقدار صحیح آن خاصیت را با یکای بیان‌شده مشخص می‌کند. برای هر مقدار گواهی‌شده، میزان عدم قطعیت در سطح اطمینان معینی ذکر می‌شود.

[ISO Guide 30: 1992 definition 2.2]

۴-۳

استخراج اغراق‌آمیز[8]

استخراجی است که درصدد است در مقایسه با شرایط کاربری شبیه‌سازی‌شده، مقدار بیشتری از جزء سازندهٔ شیمیاییِ تحت استخراج را حاصل کند.

یادآوری- حصول اطمینان از منجر نشدن استخراج اغراق‌آمیز به تغییرات شیمیایی در ماده، حائز اهمیت است.

۵-۳

استخراج کامل[9]

1-Accelerated extraction
2-Leachable
3-Extraction vehicle
4-Agitation
5-Blank
6-Vessel
7-Certified reference material
8-Exaggerated extraction
9-Exhaustive extraction

استخراجی که تا آن جا انجام می‌گیرد که مقدار ماده استخراج‌پذیر در استخراج متعاقب، کمتر از ٪ ۱۰ مقدار آشکارسازی‌شده از آن در حاصل استخراج اولیه و با کمک تجزیهٔ وزن‌سنجی باشد.

یادآوری- در پذیرفتن تعریف فوق‌الذکر این نکته مدنظر بوده است که نشان دادن ماهیت کاملِ [یا تحلیل‌برندهٔ] بازیابیِ ته‌مانده امکان‌پذیر نیست. برای آگاهی‌های بیشتر به پیوست پ مراجعه کنید.

۶-۳

کنترل تجربی[1]

ماده‌ای با پاسخ‌های کاملا شناخته‌شده، که در یک سیستم آزمون اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد تا در ارزیابی تجدیدپذیر و مناسب پاسخ سیستم یاری کند.

۷-۳

حاصل‌استخراج

مایعی که از استخراج آزمایه یا کنترل حاصل می‌شود.

۸-۳

مواد استخراج‌پذیر

موادی که می‌توانند از یک وسیله یا مادهٔ پزشکی با استفاده از حلال‌های استخراج و/یا شرایط استخراجی آزاد شوند که انتظار می‌رود دست‌کم به اندازهٔ شرایط کاربری بالینی تهاجمی[2] باشند.

۹-۳

همگن

خاصیت یک ماده و ارتباط آن با یک نقطه پایان بیولوژیکی[3]، به این معنی که دارای ساختار یا ترکیبی یکنواخت است که از آن طریق به طور پیوسته و یکدست یک پاسخ خاص بیولوژیکی را نشان می‌دهد یا نمی‌دهد.

یادآوری- ماده مرجع به‌شرطی همگن است که معلوم شود پاسخ بیولوژیکی به یک آزمون خاص، صرفنظر از بچ[4] یا بهر[5] ماده‌ای که آزمایه از آن استخراج شده است، در حدود عدم قطعیت مشخص‌شده آزمون قرار می‌گیرد.

۱۰-۳

مواد آبشویی‌پذیر

موادی که می‌توانند از یک وسیله یا مادهٔ پزشکی طی کاربری بالینی آزاد شوند.

۱۱-۳

کنترل منفی

1-Experimental control
2-Aggressive
3-Biological endpoint
4- Batch
5-Lot

هر ماده به خوبی شناخته‌شده و/یا مادّهٔ خالصی که هنگام آزمون با یک روش خاص، مناسب بودن[1] روش را در تولید پاسخ تجدیدپذیر، به‌طور مناسب منفی، واکنش‌نادهنده[2] یا کمینه در سیستم آزمون اثبات می‌کند.

یادآوری – کنترل‌های منفی در عمل، مواد مرجع هستند اما می‌توانند شامل محلول‌های شاهد و حلال‌ها/حامل‌های استخراج نیز باشند.

۱۲-۳

کنترل مثبت

هر ماده به خوبی شناخته‌شده و/یا مادّهٔ خالصی که هنگام ارزیابی با یک روش آزمون خاص، مناسب بودن روش را در تولید پاسخِ تجدیدپذیر، به‌طور مناسب مثبت یا واکنش‌دهنده، در سیستم آزمون اثبات می‌کند.

۱۳-۳

ماده مرجع

RM[3]

ماده‌ای که مقدار یک یا چند خاصیت آن به‌قدرکافی تجدیدپذیر و به‌خوبی معیّن است تا بتوان از آن مادّه برای کالیبراسیون یک دستگاه، ارزیابی یک روش اندازه‌گیری، یا تخصیص مقادیر به مواد استفاده کرد.

[ISO Guide 30: 1992]

۱۴-۳

استخراج با کاربری شبیه‌سازی‌شده[4]

استخراجی که انجام می‌گیرد تا انطباق با الزامات این استاندارد را نشان دهد. این کار با کمک روش استخراجی که کاربری محصول را شبیه‌سازی می‌کند، انجام می‌گیرد و به کمک این روش استخراج، سطوح مادّهٔ آبشویی‌پذیر که بیمار یا کاربر وسیله طی کاربری روزمره از وسیله در معرض آن قرار می‌گیرد، ارزیابی می‌شود.

یادآوری- سنگینی کار صحه‌گذاری در آزمایشگاه تجزیه از آن روست که نشان داده شود استخراج با کاربری شبیه‌سازی‌شده تحت شرایطی انجام می‌شود که بیشترین چالش را برای استفاده مورد نظر فراهم کرده است. شبیه‌سازی کاربری محصول با این فرض انجام می‌شود که وسیله از نظر بازه مواجهه[5] (تماس)، در سخت‌ترین رده احتمالی قرار می‌گیرد و هم بافت(های) مواجهه-یافته و هم دمای مواجهه را در نظر می‌گیرد.

۱۵-۳

پایداری

قابلیت یک ماده در حفظ پاسخ بیولوژیکی بیان‌شده خاص، درون حدود مشخص‌شده، برای بازه زمانی معین هنگامی که تحت شرایط مشخص نگهداری می‌شود.

[ISO Guide 30: 1992 definition 2.7]

۱۶-۳

آزمایه

1-Suitability
2-Non-reactive
3-Reference material
4-Simulated-use extraction
5-Exposure

وسیله، جزء سازنده، یا ماده پزشکی (یا یک نمونه نمایاننده از آن، که با روش‌های هم‌ارز ساخته و فرآوری‌شده)، یا یک حاصل‌استخراج از آن، یا بخشی از آن که در معرض آزمون یا ارزیابی بیولوژیکی یا شیمیایی قرار می‌گیرد.

۴ الزامات عمومی

۴-۱ هنگام شناسایی عوامل خطرزا[1] و تخمین ریسک در ارتباط با وسایل پزشکی، عوامل خطرزایی که از تغییرات در فرآیند ساخت، یا کنترل ناکافی فرآیند ساخت ناشی می‌شوند، باید طبق روش مذکور در استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶، در طراحی و تهیه آزمایه‌ها لحاظ شوند. باید توجه خاصی به ته‌مانده‌ها، به‌عنوان مثال عناصر و عوامل تمیزسازی و گندزدایی فرآیندهای ساخت، شود.

۴-۲ در مجموعه استانداردهای ملی ایران شماره ۷۶۴۲ سیستم‌های ارزیابی بیولوژیکی مختلف زیادی توصیف شده است. از این رو، برای اطمینان از مناسب بودن روش‌های ارائه‌شده در این استاندارد برای سیستم‌های آزمون خاص، باید به قسمت‌های مجزای استانداردها مراجعه شود.

۴-۳ در ارزیابی‌های بیولوژیکی انجام‌شده به منظور صحه‌گذاری روش اجرایی آزمون و/یا مقایسه نتایج بین مواد، باید کنترل‌های تجربی مورد استفاده قرار گیرند. بسته به آزمون بیولوژیکی و بسته به آنچه مناسب آزمون است، کنترل‌های منفی، شاهدها و/یا کنترل‌های مثبت را باید مورد استفاده قرار داد.

یادآوری- نوع یکسانی از کنترل می‌تواند در آزمون‌های مختلف قابل به‌کارگیری باشد و ممکن است ارجاع متقابل به سایر مواد و روش‌های آزمون برقرارشده را میسر سازد. راهنمایی بیش‌تر در خصوص انتخاب کنترل‌های تجربی در پیوست الف ارائه شده است. استفاده از کنترل‌های مثبت برای انجام آزمون "درون‌تنی[2]" ممکن است تحت تاثیر "مقررات آسایش دام[3]" باشد.

۵ مواد مرجع (RM ها)

۵-۱ کلیات

مواد مرجع توسط آزمایشگاه‌های مجزا تهیه می‌شوند. حدود مشخصات شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی توسط آزمایشگاه مجزا تعیین می‌شود.

یادآوری ۱- به استاندارد ISO Guide 35 مراجعه کنید.

CRMها به‌دلیل خلوص بالا، خصوصیات بحرانی[4]، مناسب بودن برای هدف مورد نظر، و دسترس‌پذیری عمومی انتخاب می‌شوند. خصوصیات شیمیایی، فیزیکی، و بیولوژیک مهم باید با استفاده از آزمون‌های جمعی در سه یا بیش از سه آزمایشگاه تعیین شود، و توزیع‌کننده در دسترس محقق قرار دهد.

یادآوری ۲- بهتر است کاربران تعهدی از تامین‌کنندگان RMها یا CRMها اخذ کنند مبنی بر این که مواد مزبور دست‌کم تا پنج سال در دسترس خواهند بود. یک توصیه دیگر اما واجد اهمیت کم‌تر هم برای منبع RMها یا CRMها این است که

1-Hazards
2-In vivo
3-Animal welfare regulations
4-Critical characteristics

"فرمولاسیون آشکار[1]" ماده را منتشر کنند، به عبارت دیگر مواد منبع و جزئیات فرآوری مورد نیاز برای حصول اطمینان از بچ‌های یکنواخت RM را منتشر نمایند.

۵-۲ گواهی RM ها برای آزمون ایمنی بیولوژیکی

۵-۲-۱ احراز کیفیّت[2] RM روش اجرایی است که مقدار عددی یا کیفی پاسخ بیولوژیکی مادّه را تحت شرایط آزمون مشخص، تعیین می‌کند و از تجدیدپذیری درون‌آزمایشگاهی و/یا بین‌آزمایشگاهی پاسخ اطمینان می‌دهد. گستره پاسخ‌های بیولوژیکی مرتبط با ماده باید از طریق آزمون‌های آزمایشگاهی تعیین شود.

یادآوری - به استاندارد ISO Guide 34 مراجعه کنید.

۵-۲-۲ تامین‌کنندگان RMها باید مواد را گواهی کنند. تامین‌کننده حدود شناسایی شیمیایی و فیزیکی انجام‌داده‌شده را تعیین می‌نماید. آزمایشگاه‌های مجزایی که از RM استفاده می‌کنند، باید شناسایی بیولوژیکی لازم را جهت احراز کیفیّت RM برای آزمون یا روش اجرایی خاص، معین کنند. می‌توان از مواد تجاری در دسترس به عنوان RM استفاده نمود به شرطی که گواهی‌دار و احراز کیفیت شده باشند.

۵-۲-۳ گواهی‌دهی[3] RM روش اجرایی است که مقدار عددی یا کیفی پاسخ بیولوژیکی ماده را تحت شرایط مشخص آزمون تعیین می‌کند. فرایند مزبور در حقیقت صحه‌گذاری نمودن آزمون ماده برای پاسخ خاص است و منجر به صدور گواهی می‌گردد. پاسخ بیولوژیکی ماده باید از طریق آزمون‌های بین‌آزمایشگاهی تعیین شود.

۶ استفاده از مواد مرجع به عنوان کنترل‌های تجربی

۶-۱ RMها یا CRMها باید در آزمون‌های بیولوژیکی به عنوان مواد کنترل برای اثبات مناسب بودن روش اجرایی در تولید پاسخ تجدیدپذیر، یعنی مثبت و/یا منفی به کار روند. هر ماده استفاده‌شده به این طریق، باید با هر روش اجرایی آزمون بیولوژیکی، که استفاده از ماده برای آن مطلوب است، مشخص شود. ماده مشخص‌شده و گواهی‌شده برای یک روش آزمون مرجع یا پاسخ، برای مثال ازدیاد حساسیت تاخیری[4]، نباید به عنوان RM برای روش دیگری، به‌عنوان مثال سمیت سلولی[5]، بدون صحه‌گذاری اضافی مورد استفاده قرار گیرد.

یادآوری- استفاده از RM، مقایسه‌پذیری پاسخ بین آزمایشگاه‌ها را تسهیل و به ارزیابی تجدیدپذیری عملکرد آزمون در آزمایشگاه‌های مجزا کمک خواهد کرد. برای مقایسه پاسخ بیولوژیکی، مطلوب است که از RMهای دارای گستره‌ای از پاسخ‌ها، برای مثال کمینه، متوسط یا شدید استفاده شود.

۶-۲ RMهای مورد استفاده به عنوان کنترل‌های تجربی باید الزامات روش‌های اجرایی تضمین کیفیت سازنده و آزمایشگاهِ آزمون را برآورده کنند. آن‌ها باید از نظر منبع، سازنده، درجه، و نوع، شناسایی شوند. RMها باید طبق بند ۸ فرآوری شوند.

1-Open formulation
2-Qualification
3-Certification
4-Delayed-type hypersensitivity
5-Cytotoxicity

۳-۶ هنگامی که RMها به عنوان کنترل‌های تجربی مورد استفاده قرار می‌گیرند، آن‌ها باید در همان رده ماده مربوط به آزمایه، یعنی پلیمر، سرامیک، فلز، کلوئید، و غیره باشند. با وجود این، مواد شیمیایی خالص ممکن است به عنوان کنترل‌های تجربی برای روش‌های اجرایی آزمونِ اساسا مکانیزمی[۱]، به‌عنوان مثال سمیت ژنی[۲] و عیارسنجی‌های ازدیاد حساسیت تاخیریِ ایمنی[۳]، مورد استفاده قرار گیرند.

۷ انتخاب آزمایه

۷-۱ آزمون باید بر روی محصول نهایی، نمونه‌های نمایاننده از محصول نهایی، مواد فرآوری‌شده طبق همان روش اعمال‌شده بر روی محصول نهایی (به استاندارد ISO 10993-1 مراجعه کنید)، یا بر روی حاصل‌استخراج‌های به‌دست‌آمده از هر کدام از آن‌ها انجام گیرد. انتخاب آزمایه باید توجیه منطقی شود.

یادآوری- در مورد موادی که "در محل[۴]" عمل‌آورده می‌شوند[۵]، ممکن است آزمایه‌های مختلف ماده عمل‌آورده‌شده[۶] به جای حالت عمل‌نیاورده‌شدهٔ[۷] ماده، مورد نیاز باشد.

۷-۲ اگر لازم باشد از حاصل‌استخراج استفاده شود، باید آزمایه مطابق همان روش اجرایی انتخاب شود.

۸ آماده‌سازی آزمایه و مواد مرجع

۸-۱ به منظور جلوگیری از آلودگی، آزمایه و RM ها باید با دقت دستورزی[۸] شوند. هر ته‌مانده‌ای از فرآیندهای ساخت باید جزئی از وسیله قلمداد گردد.

یادآوری – برای راهنمایی بیشتر در خصوص آماده‌سازی به پیوست ب مراجعه کنید.

الف- آزمایه‌ها از وسایل و RMهای سترون‌شده، چنان چه برای روش اجرایی آزمون مناسب باشد، باید تحت شرایط ضدعفونی‌شده دستورزی شود.

ب- آزمایه‌ها از وسیله‌ای که به طور معمول ناسترون تامین می‌شود، اما پیش از استفاده نیاز به سترون‌سازی دارد، باید طبق روش توصیه‌شده توسط سازنده سترون و تحت شرایط ضدعفونی‌شده دستورزی شود، چنان چه برای روش اجرایی آزمون مناسب باشد.

پ- اگر آزمایه‌ها پیش از سترون‌سازی، تمیز می‌شوند، تاثیر فرآیند تمیزسازی و عامل تمیزکننده باید در انتخاب و دستورزی آزمایه در نظر گرفته شود.

۸-۲ آزمایه‌ها از وسایلی که لازم نیست در استفاده سترون باشند، باید به همان گونه که تامین شده‌اند، مورد استفاده قرار گیرند و در سرتاسر آماده‌سازی آزمایه تحت شرایط ضدعفونی‌شده دستورزی شوند. اگر آزمایه‌های سترون برای روش اجرایی آزمون، برای مثال آزمون سمیت سلولی مورد نیاز باشند، اثر فرایند سترون‌سازی یا سترون‌سازی مجدد بر روی آزمایه و RM باید در نظر گرفته شود.

1-Mechanistically-based test procedures
2-Genotoxicity
3-Immune delayed-type hypersensitivity assays
4-In situ
5-Cure
6-Cured material
7-Uncured state
8-Handled

۸-۳ در صورت نیاز به بریدن آزمایه‌ها و RMها به قطعات، همان گونه که در بند ۱۰-۳-۳ ذکر شده است، تاثیر سطوح از قبل مواجهه‌نیافته، برای مثال حفره‌ها[1] یا سطوح برشی، باید در نظر گرفته شود. ابزارهای به کار رفته برای برش وسایل پزشکی به بخش‌های نمایاننده برای آزمون باید بین موارد استفاده تمیز شود تا از آلودگی جلوگیری گردد.

۹ انتخاب بخش‌های نمایاننده از وسیله

۹-۱ اگر امکان آزمون وسیله به صورت کامل میسر نباشد، هر ماده مجزای به‌کار رفته در محصول نهایی باید به تناسب در آزمایه نمایانده شود.

الف- آزمایهٔ وسایلِ دارای پوشش‌های سطحی باید شامل ماده پوششی و سوبسترا باشد حتی اگر سوبسترا تماسی با بافت[2] نداشته باشد.

ب- آزمایه باید دربرگیرنده قسمت نمایانندهٔ مفصل و/یا درزبندی باشد، اگر چسب‌ها[3]، مواد درزبند با بسامد رادیویی[4]، یا درزبندهای حلالی[5] در ساخت قسمتی از وسیله‌ای که در تماس با بیمار قرار می‌گیرد، به‌کار رفته باشند.

۹-۲ مواد مرکب باید به فرم مواد ساخته‌شدهٔ نهایی مورد آزمون قرار گیرند.

۹-۳ چنان چه مواد مختلفی در وسیله منفردی وجود داشته باشند، احتمال هم‌افزایی و برهم‌کنش‌ها باید در انتخاب آزمایه در نظر گرفته شود.

۹-۴ آزمایه باید طوری انتخاب شود تا مواجهه سیستم آزمون را با اجزایی از وسیله که معلوم شده است به‌طور بالقوه قادر به ایجاد پاسخ بیولوژیکی هستند، بیشینه کند.

۱۰ تهیه حاصل‌استخراج از نمونه‌ها

۱۰-۱ کلیات

چنان چه برای روش اجرایی نیاز به حاصل‌استخراج‌های وسیله باشد، حامل‌های استخراج و شرایط استخراج به کار رفته باید مناسب ماهیت و کاربری محصول نهایی و هدف آزمون، برای مثال شناسایی عوامل خطرزا، تخمین ریسک یا ارزیابی ریسک باشد. خواص فیزیکی-شیمیایی مواد وسیله، مواد آبشویی‌پذیر یا ته‌مانده‌ها باید هنگام انتخاب شرایط استخراج در نظر گرفته شوند.

یادآوری- برای آگاهی‌های بیشتر درباره استخراج نمونه‌ها، به پیوست پ مراجعه کنید.

۱۰-۲ ظروف استخراج

۱۰-۲-۱ استخراج باید در ظروفی انجام شود که تمیز، بسته و واجد کمینه فضای مرده باشند و از موادِ بی‌اثر شیمیایی ساخته‌شده باشند.

1-Lumens
2-Tissue contact
3-Adhesives
4-Radio-frequency seals
5-Solvent seals

۱۰-۲-۲ جهت حصول اطمینان از عدم تاثیرپذیری حاصل‌استخراج آزمایه از ظروف استخراج، ظروف مزبور باید:

الف- لوله‌های شیشه‌ای بوروسیلیکاتی دارای درپوش‌هایی با آستر بی‌اثر برای مثال از جنس پلی‌تترافلورواتیلن باشند؛

ب- حسب نیاز برای مواد خاص و/یا روش‌های اجرایی استخراج، ظروف استخراج بی‌اثر دیگری باشند.

۱۰-۳ روش‌ها و شرایط استخراج

۱۰-۳-۱ شرایط استخراج باید مبتنی بر رویّهٔ متعارف باشد و براساس تامین رویکردی استاندارد، یعنی در بسیاری جهات اغراقِ مناسبی از کاربری محصول، توجیه شده باشد. استخراج باید تحت یکی از شرایط زیر انجام گیرد (به بند پ-۵ مراجعه کنید):

الف- دمای °C (۱ ± ۳۷) برای مدت زمان h (۲ ± ۷۲)؛

ب- دمای °C (۲ ± ۵۰) برای مدت زمان h (۲ ± ۷۲)؛

پ- دمای °C (۲ ± ۷۰) برای مدت زمان h (۲ ± ۲۴)؛

ت- دمای °C (۲ ± ۱۲۱) برای مدت زمان h (۰٫۱ ± ۱)؛

یادآوری- برای آزمون سمیت سلولی، استخراج در دمای °C (۱ ± ۳۷) برای مدت زمان h (۲ ± ۲۴) در محیط کشت بافت قابل قبول است. برای وسایل پزشکی که دارای تماس کوتاه مدت با مخاط یا پوست سالم هستند و کاشتنی نیستند، زمان‌های استخراج کمتر از h ۲۴ قابل قبول است، البته زمان نباید از h ۴ کمتر باشد. دماهای استخراج بالاتر از °C (۱ ± ۳۷) می‌تواند تاثیر سوء بر شیمی و/یا پایداری سرم و سایر اجزای سازندهٔ محیط کشت داشته باشد.

شرایط استخراج توصیف‌شده در بالا، که برای فراهم آوردن معیاری از توان بالقوهٔ عوامل خطرزا برای تخمین ریسک وسیله یا ماده، به کار رفته‌اند، مبتنی بر پیشینه هستند. شرایط دیگری که مواد آبشویی‌پذیر موجود طی استفاده بالینی را شبیه‌سازی می‌کند، یا معیار کافی از توان بالقوهٔ عوامل خطرزا فراهم می‌کند، ممکن است به کار رود، اما باید توصیف و توجیه شود.

استخراج فرایند پیچیده‌ای است که تحت تاثیر زمان، دما، نسبت مساحت سطح به حجم، حامل استخراج و تعادل فاز ماده است. اثرات دماهای بالاتر یا سایر شرایط بر روی سینتیک استخراج و ماهیت حامل(های) استخراج باید با دقت در نظر گرفته شود چنان چه از استخراج تسریع‌شده، یا اغراق‌آمیز استفاده شده باشد.

به‌عنوان مثال، هنگامی که از دماهای افزایش‌یافته استفاده می‌شود، دو احتمال وجود دارد:

الف- انرژی دمای افزایش‌یافته ممکن است سبب افزایش پیوندهای عرضی و/یا پلیمریزاسیون شود، و لذا مقدار مونومر آزادی که در دسترس است تا از پلیمر مهاجرت کند، کاهش دهد؛

ب- دمای افزایش‌یافته می‌تواند سبب تشکیل محصولات تخریب شود و موادی را ایجاد نماید که نوعا در وسیله نهایی تحت شرایط کاربری وجود نخواهند داشت.

۱۰-۳-۲ برای موادی که تحت شرایط کاربری حل یا واجذب می‌شوند، شرایط استخراج توصیف‌شده در بند ۱۰-۳-۱ باید دنبال شود. استخراج با استفاده از حامل استخراج مناسب و شرایط دمایی/زمانی مناسب برای شبیه‌سازی مواجهه اغراق‌آمیز در صورت امکان انجام شود. انحلال کامل ممکن است مناسب باشد.

۱۰-۳-۳ مساحت سطح استاندارد می‌تواند برای تعیین حجم حامل استخراج مورد نیاز به کار رود. این مساحت دربرگیرنده مجموع سطح هر دو جانب نمونه است و بی‌نظمی‌های[1] نامعینِ سطح را لحاظ نمی‌کند. هنگامی که نتوان مساحت سطح را به دلیل پیکربندی نمونه تعیین کرد، باید نسبت جرم‌به‌حجم معینی از سیال استخراج‌کننده مورد استفاده قرار گیرد. به جدول ۱ مراجعه کنید.

می‌توان از سایر نسبت‌های مساحت سطح به جرمِ مربوط به استخراج، به‌عنوان مثال، آن‌هایی که مرتبط با ارزیابی مواد متخلل هستند، استفاده کرد، به‌شرطی که شرایط دوره استفاده بالینی را شبیه‌سازی کنند یا منجر به تولید معیاری برای احتمال عوامل خطرزای بالقوه شوند.

جدول۱-مساحت سطح استاندارد و حجم‌های مایع حاصل استخراج

ضخامت mm	نسبت استخراج (مساحت سطح یا جرم به حجم) ± ۱۰ ٪	مثال‌هایی از شکل‌های مواد
<۰/۵	۶ cm^2/ml	
۰/۵ تا ۱/۰	۳ cm^2/ml	
>۱/۰	۳ cm^2/ml	
>۱/۰	۱/۲۵ cm^2/ml	
وسایل جامد با شکل نامنظم	۰/۲ g/ml	
وسایل متخلخل با شکل نامنظم (مواد با چگالی کم)	۰/۱ g/ml	
یادآوری- در حال حاضر که هیچ روش استانداردی برای آزمون جاذب‌ها و هیدروکلوئیدها در دسترس نیست، پروتکل پیشنهادی به شرح زیر است: - حجم حامل استخراج را که هر g ۰/۱ یا ۱/۰ cm^2 از ماده جذب می‌کند، تعیین کنید؛ - سپس، هنگام انجام استخراج از ماده، این حجم اضافی را به هر g ۰/۱ یا ۱/۰ cm^2 در مخلوط استخراج اضافه کنید.		

۱۰-۳-۴ الاستومرها، مواد پوشش‌داده‌شده، کامپوزیت‌ها، مواد چندلا[2] و غیره باید تا حد ممکن به صورت دست‌نخورده و سالم آزمون شوند چون تفاوت‌های بالقوه در مشخصات استخراج بین سطوح سالم و دست‌نخورده و سطوح بریده‌شده وجود دارد.

یادآوری- درنتیجهٔ فرآیندهای ساخت، ممکن است الاستومرهای زیادی دارای خواص سطحی باشند که با خواص سطحی مواد فله متفاوت باشد.

۱۰-۳-۵ استخراج باید با استفاده از هر دو نوع حامل استخراج قطبی و غیرقطبی انجام شود. چند مثال از حامل‌های استخراج به شرح زیر است:

الف- حامل استخراج قطبی: آب، محلول نمکی فیزیولوژیک، محیط کشت فاقد سرم؛

ب- حامل استخراج غیرقطبی: روغن گیاهی تازه تصفیه‌شده (برای مثال روغن پنبه‌دانه یا کنجد) با کیفیت معین‌شده در فارماکوپه‌های مختلف؛

1-Irregularities
2-Laminates

پ- حامل‌های استخراج اضافی: اتانول/آب، اتانول/محلول نمکی، پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰ (رقیق‌شده تا فشار اسموتیک فیزیولوژیک)، دی‌متیل سولفوکسید، و محیط کشت فاقد سرم.

یادآوری۱- از سایر حامل‌های استخراج مناسب برای ماهیت و کاربرد وسیله یا برای روش‌های شناسایی عوامل خطرزا نیز می‌توان استفاده کرد به‌شرطی که اثرات آن‌ها بر روی ماده و سیستم بیولوژیکی معلوم باشد (به پیوست ت مراجعه کنید).

یادآوری ۲- برای استخراج در آزمون‌های سمیت سلولی استفاده از محیط کشت با سرم، به دلیل قابلیت آن در پشتیبانی از رشد سلولی و نیز حاصل‌استخراج هم مواد قطبی و هم مواد غیرقطبی، ترجیح داده می‌شود.

۱۰-۳-۶ استخراج‌ها باید با همزدن یا به گردش درآوردن[1] انجام شود. هنگامی که استخراج تحت شرایط ایستا مناسب قلمداد می‌شود، روش باید توجیه، مشخص و گزارش گردد.

۱۰-۳-۷ حاصل‌استخراج‌های مایع باید در صورت امکان، بلافاصله پس از تهیه به کار برده شود تا از جذب[2] روی ظرف استخراج یا سایر تغییرات در ترکیب جلوگیری گردد. اگر حاصل‌استخراج بیش از h ۲۴ نگه داشته شود، آنگاه باید پایداری و همگنی آن تحت شرایط ذخیره‌سازی تصدیق گردد.

۱۰-۳-۸ pH حاصل‌استخراج جز در موارد مدلل نباید تغییر یابد.

۱۰-۳-۹ حاصل‌استخراج نباید به طور روزمره از طریق فیلتراسیون، سانتریفیوژ کردن یا روش‌های دیگر برای حذف مواد ذره‌ای فرآوری شود. با وجود این، در صورت نیاز به چنین فرآوری‌هایی استدلال لازم مستند شود.

۱۰-۳-۱۰ برای شناسایی عوامل خطرزا در وسایل پلیمری، شرایط استخراج کامل باید در نظر گرفته شود. حامل استخراج و شرایط استخراج باید برمبنای خواص فیزیکو-شیمیایی ماده و/یا مواد شیمیایی پیش‌بینی‌شده با وزن مولکولی پایین باشد که ممکن است استخراج گردد.

۱۰-۳-۱۱ برای مواد یا وسایلی که انتظار نمی‌رود، تحت شرایط کاربری حل یا واجذب شوند، هر حلال به کار رفته برای استخراج ماده یا وسیله پلیمری نباید سبب انحلال فرمولاسیون پلیمر شود. نباید بیش از مواد پلیمری با خواص نرم‌کنندگی خفیف در حضور حلال فرار (برای مثال کمتر از ٪ ۱۰ انحلال) یافت شود. حلال باید (پیش از استفاده در سنجش زیستی) تا اندازه‌ای حذف شود که بر سنجش بیولوژیکی تاثیر عکس نداشته باشد (برای مثال سبب دناتوراسیون پروتئینی یا تحریک پوستی شود). برای مواد یا وسایل مورد انتظار جهت حل یا واجذب تحت شرایط کاربری به بند ۱۰-۳-۱۲ مراجعه کنید.

۱۰-۳-۱۲ برای محلول‌ها و مواد حل‌شدنی، روش‌های استاندارد استخراج به کار رفته برای مواد نامحلول ممکن است نامناسب باشد. راهنمایی زیر بهتر است در علاوه بر اطلاعات گنجانیده‌شده در جدول ۱ در نظر گرفته شود.

الف- عواملی از قبیل سازگاری سیستم آزمون، روش اجرا و میزان انحلال یا تجزیه بهتر است در تهیه نهایی برای آزمون لحاظ شود. از حامل و شرایط مناسب برای شبیه‌سازی مواجهه اغراق‌آمیز در صورت امکان استفاده کنید. یک پیش-آزمون می‌تواند به تعیین شرایط مناسب کمک کند.

1-Circulation
2-Sorption

ب- اگر ماده به طور کامل در حامل یا رقیق‌کننده‌ای که قابل مقایسه با ماده و سیستم آزمون است، حل شود محلول حاصل می‌تواند تمیز ارزیابی شود به شرطی که خواص محلول با سیستم آزمون، برای مثال pH، اسمولاریته، غلظت‌های ماده حل‌شده مقایسه‌پذیر باشد.

پ- اگر ماده‌ای محلول آبی باشد و به این شکل مورد استفاده قرار گیرد، باید به طور مستقیم آزمون شود و استخراج نگردد، به شرطی که خواص محلول با سیستم آزمون قابل مقایسه باشد (به قسمت‌های الف و ب مراجعه کنید).

ت- اگر خطوط راهنمای OECD برای آزمون مواد شیمیایی، یا آزمون‌های شیمیایی استاندارد مشابه می‌تواند به عنوان راهنما برای تعیین بیشینه غلظت‌های آزمون به کار رفته برای روش‌های آزمون خاص به کار رود.

۱۰-۳-۱۳ هنگامی که سیالات درون وسیله تحت شرایط معمولی کاربری به گردش درمی‌آیند، به‌عنوان مثال وسایل برون‌تنی[1]، استخراج از طریق بازگردش[2] ممکن است به کار رود. در مواقع ممکن، یک یا چند فقره از باید اغراق‌آمیز شود، به‌عنوان مثال دما، زمان، حجم، و سرعت جریان. استدلال مربوط به انتخاب این استخراج باید گزارش گردد.

۱۰-۴ شرایط استخراج برای شناسایی عوامل خطرزا و تخمین ریسک در شرایط کاربری اغراق‌آمیز (نکته‌هایی که باید در ارتباط با پیوست ت در نظر گرفته شوند)

۱۰-۴-۱ عوامل خطرزایی که از تغییرات در فرایند ساخت یا کنترل ناکافی فرآیند ساخت نشات می‌گیرند باید در طراحی و تهیه نمونه‌ها برای آزمون و تهیه حامل‌استخراج‌ها ازآن وسایل، مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۱۳۲۶ در نظر گرفته شوند. توجه ویژه‌ای باید به ته‌مانده‌ها، به‌عنوان مثال عناصر کم‌مقدار و عوامل تمیزکننده و گندزدایِ آن فرآیندهای ساخت معطوف نمود.

۱۰-۴-۲ در مواردی که نشان داده شود توان بالقوهٔ سمیت، الزامات محصول آزمون‌شده به وسیله استخراج اغراق‌آمیز و/یا کامل را برآورده می‌کند، باید به چالش کشیدنِ بیشتر وسیله توسط استخراج با کاربری شبیه‌سازی‌شده، لازم نباشد.

۱۰-۴-۳ در مورد محصولاتی که در محل پلیمریزه می‌شوند، نمونه‌های مورد آزمون باید نمایانندهٔ شرایط بالینی مورد نظر برای فراهم آوردن اطلاعاتی درباره توان بالقوهٔ سمیت اجزای واکنش‌دهنده در پلیمر، طی فرآیند عمل‌آوری باشند. حاصل‌استخراج‌های مورد آزمون که در زمان‌های مختلف تهیه شده‌اند، در صورت اقتضا، باید بر سینتیک پلیمریزاسیون پس از مخلوط کردن اجزا، از جمله حاصل‌استخراجی تهیه‌شده در زمان عمل‌آوری مورد انتظار، مبتنی باشند. آزمون مواد پس از عمل‌آوری باید توجیه شود.

مواقعی که حاصل‌استخراج‌ها در روش‌های آزمون برای ارزیابی موادی به کار می‌روند که در محل عمل‌آوری می‌شوند، شروع استخراج باید از آن نقطهٔ عمل‌آوری آغاز شود که در آن ماده در محل قرار داده می‌شود.

1-Extra-corporeal
2-Re-circulation

برای روش‌های آزمونی که از مواد مزبور به طور مستقیم استفاده می‌کنند، به‌عنوان مثال تماس مستقیم یا سمیت سلولی پوشش آگار[1]، کاشت، برخی آزمون‌های سمیت ژنی، و همولیز تماس مستقیم[2]، ماده باید همانند کاربری بالینی، با عمل‌آوری در محل، در سیستم آزمون به کار رود.

یادآوری-اصلاح سیستم تحویل بالینی ممکن است مناسب باشد تا اندازه یا وزن تعیین‌شده ماده برای آزمون تحویل گردد.

۱۱ سوابق

مستندات نمونه و تهیه آن باید دربرگیرنده موارد زیر باشد (اما به این‌ها محدود نگردد):

۱-۱۱ نوع، و در صورت معلوم بودن، ترکیب ماده، منبع ماده، وسیله، قسمت یا جزء سازندهٔ وسیله؛

یادآوری-توصیف کتبی، طرح‌ها، عکس یا سایر روش‌ها می‌تواند همه یا بخشی از این الزام را تامین نماید.

۲-۱۱ شماره بهر یا بچ در صورت اقتضاء؛

۳-۱۱ توصیف فرآوری و آمایش‌های تمیزسازی یا سترون‌سازی، در صورت اقتضاء؛

۴-۱۱ تکنیک‌های استخراج، حسب اقتضا دربرگیرنده مستندات حامل استخراج، نسبت‌های استخراج، شرایط استخراج، وسایل همزدن، و نیز هر گونه انحراف از شرایط مشخص‌شده در این استاندارد، از قبیل صاف کردن حاصل‌استخراج یا حلال‌های استخراج[3].

1-Agar overlay cytotoxicity
2-Direct contact haemolysis
3-Extraction media

پیوست الف

(اطلاعاتی)

کنترل‌های تجربی

الف-۱ مواد فهرست‌شده در بندهای بعدی ممکن است معیارهایی را برای کنترل‌های تجربی مقتضی در آزمون‌های انتخاب‌شده تامین نماید. مسئولیت محقق، انجام انتخاب مناسب می‌باشد (به جدول الف۱ مراجعه کنید).

جدول الف۱-مثال‌هایی از RM ها و کنترل‌های موجود

آزمون	کنترل مثبت	کنترل منفی	RM[a]
کاشت	PVC-org.Sn	PE	
	SPU-ZDEC	سیلیکون	
	لاتکس لاستیک طبیعی	آلومینا	
		فولاد زنگ نزن	
سمیت سلولی	PVC-org.Sn	PE	
	SPU-ZDEC		
	SPU-ZBEC		
	لاتکس لاستیک طبیعی		
	پلی‌اوره‌تان		
سازگاری خونی			PVC 7506 PUR 2541
یادآوری-اطلاعات دربارهRM ها و کنترل‌ها فقط برای آزمون‌های مورد نظر در مجموعه استاندارد ملی ایران شماره ۷۴۲۶ که نیازمند RM ها یا کنترل‌های خاص نیستند، فراهم شده است.			
a مخففهای این جدول به مواد خاص در دسترس از منابع تعیین‌شده در بندهای الف-۲ و الف-۳ اشاره دارند.			

الف-۲ موادی که به عنوان کنترل‌های منفی یا RMها به کار برده شده‌اند، به عنوان مثال عبارتند از: پلی‌اتیلن با چگالی بالا، پلی‌اتیلن با چگالی پایین، پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان عاری از سیلیس، پلی‌وینیل‌کلراید، پلی‌اتر اورِتان، پلی‌پروپیلن، میله‌های سرامیکی آلومینیوم‌اکسید، فولاد زنگ‌نزن و آلیاژهای خالص تجاری تیتانیم.

الف-۳ موادی که به عنوان کنترل‌های مثبت به کار رفته‌اند، به‌عنوان مثال عبارتند از: افزودنی‌های از جنس ترکیبات آلی قلع حاوی پلی‌وینیل‌کلراید، میله پلی‌اورِتان قطعه‌بندی‌شده، یا فیلم‌های حاوی روی دی‌اتیل‌دی‌تیوکاربامات (SPU-ZDEC)، یا دی‌بوتیل‌دی‌تیوکاربامات (SPU-ZDBC)، فرمولاسیون‌های خاص لاتکس، محلول‌های املاح روی، و مس.

موادی که به عنوان کنترل‌های مثبت برای نمونه‌های حاصل‌استخراج به کار رفته‌اند، عبارتند از: محلول‌های رقیق‌شدهٔ فنول در آب.

پیوست ب

(اطلاعاتی)

اصول کلی و کاربست‌های[1] تهیه آزمایه و انتخاب نمونه

ماده به کار رفته در عیارسنجیِ بیولوژیکی باید نمایانندهٔ ترکیب و مشخصات سطح محصول نهایی و فرآیندهای به کار رفته در ساخت آن باشد (به بند ۷-۱ مراجعه کنید).

مستندسازی ترکیب مواد پلاستیکی و لاستیکی باید شامل شناسایی رزین، پلیمر و هرگونه افزودنی باشد. توصیف فرمولاسیون باید پیشینه ماده، به‌عنوان مثال اطلاعاتی درباره فرآوری گرمایی و این که دست اول است[2] یا حاصل آسیاب مجدد[3]، و اگر حاصل آسیاب مجدد است، بیانِ بیشینه مجاز آسیاب مجدد[4] را دربرگیرد.

موادی که ممکن است با همان روش یا روش‌های جایگزین بازسترون شوند، بایستی پس از تیمار با سترون‌سازی‌های متعدد آزمون شوند.

به‌عنوان مثال، ماده‌ای که به وسیله تابش‌دهی سترون و با اتیلن اکسید مجددا سترون می‌شود، باید پس از تابش‌دهی و نیز پس از تابش‌دهی و تیمار با اتیلن اکسید، آزمون شود.

اگر "بدترین حالتِ" مواجهه را بتوان با استدلال مناسب شناسایی کرد، آزمون ممکن است پس از مواجهه با این آمایش انجام شود.

به طور ایده‌آل، همه آزمون‌های بیولوژیکی که از برشی از وسیله یا از خود جزء وسیله، یا حاصل‌استخراج تهیه‌شده از هرکدام از آن‌ها به عنوان ماده آزمون استفاده می‌کنند، باید بر روی آن سطح ماده اجرا شوند که با محیط سلولی/بیولوژیکی سیستم آزمون مواجه می‌شوند. یک روش جایگزین برای بریدن سطح، ساخت نمونه‌های مینیاتوری[5] از وسیله با استفاده از همان فرآیندها (روزنرانی[6]، غوطه‌ورسازی[7] و غیره)، دماها، زمان، اتمسفر، عوامل رهاکننده، و فرآیندهایی از قبیل تاب‌کاری[8]، عمل‌آوری، تمیزسازی، و سترون‌سازی می‌باشد که در ساخت وسیله به کار رفته است. این امر، به ارزیابی هر اثر مرتبط با مساحت سطح، مشخصات سطح، تغلیظ مواد آبشویی‌پذیر و سطح و شکل ماده کمک می‌کند.

فلزات به‌کاررفته در آزمون‌های زیستی باید از همان مواد ذخیره باشند که برای ساخت وسیله به‌کار برده شده‌اند و با استفاده از همان ماشین‌کاری، آسیاب، پرداخت‌زنی، تمیزسازی، بی‌اثرسازی، تیمار سطحی، و سترون‌سازی تهیه شده باشند که در ساخت محصول نهایی به‌کار برده شده است.

1-Practice
2-Virgin
3-Reground
4-Regrind
5-Miniatures
6-Extrusion
7-Dipping
8-Annealing

مواد سرامیکی به کار رفته در آزمون‌های بیولوژیکی باید از همان پودر ذخیره و با استفاده از همان روش‌های ریخته‌گری، میناِدهی[1]، قالب‌ریزی، متخلخل‌سازی، پرداخت سطح و فرآیندهای سترون‌سازی ساخته شده باشند که برای ساختِ وسیله به‌کار برده شده است.

وسایل پزشکی که در آن‌ها از بافت‌های دامی یا مشتقات آن‌ها استفاده می‌شود، و با تثبیت‌کننده‌ها[2] آمایش می‌شوند، باید پس از آماده‌سازی تحت بیشینه و کمینه زمان‌های مجازِ سازنده برای تثبیت، آزمون شوند تا نفوذ متغیر تثبیت‌کننده به حساب آورده شود.

به جای استخراج مواد فلزی، و سپس به کارگیری حاصل‌استخراج در سیستم‌های آزمون، آزمون محلول‌ها در غلظت‌های مختلف نمک مناسب برای فلز(هایِ) خاص شناسایی‌شده در وسیله باید در نظر گرفته شود تا عوامل خطرزای یون(هایِ) فلزی خاص شناسایی شود و بالاترین سطح بی‌اثر آن(ها) تعیین گردد.

یادآوری-این اصل برای مواد آلی نیز هنگام مشخص بودن مواد شیمیایی موجود در وسیله کاربرد دارد.

شرایط استخراج برای مواد کاشتنی که ممکن است در بدن طی کاربری بالینی ذراتی تولید کند، باید در طراحی آزمون‌ها بر روی مواد در نظر گرفته شود. اثر روش اجرایی استخراج باید هنگام طراحی آزمون‌ها برای مواد در مواقعی که ذراتی در شرایط استخراج تولید می‌شوند، در نظر گرفته شود.

مقدار ماده، و مساحت سطح باید با محدودیت‌های بیولوژیکی و فیزیکی سیستم آزمون متناسب باشد. در عمل، استفاده از اندازه نمونه استاندارد برای عیارسنجی خاص توصیه می‌شود.

کاربران این استاندارد به بحث درباره "استفاده مناسب[3]" و "استفاده نادرست[4]" از CRMها به استاندارد ISO Guide 33 ارجاع داده می‌شوند. این راهنما به حوزه‌های بالقوهٔ استفاده کم و بیش از حد[5] از RMها و CRMها اشاره شده است. کاربران این استاندارد باید همچنین توجه کنند که استفاده از مواد کالیبراسیون برای ارزیابی پاسخ بیولوژیکی ماده تحت بررسی یک آزمایشگاه واحد قابل قبول است.

1-Investing
2-Fixative
3-Proper use
4-Misuse
5-Under- and over-utilization

پیوست پ
(اطلاعاتی)
اصول استخراج آزمایه

پ-۱ استخراج از یک وسیله پزشکی می‌تواند برای اهداف زیر انجام گیرد:

- فراهم آوردن آزمایه‌ای مناسب برای تعیین واکنش‌پذیری بیولوژیکی هر ماده آبشویی‌پذیر در سیستم بیولوژیکی؛

-نشان دادن احتمال خطر (شناسایی عوامل خطرزا) مادهٔ آبشویی‌پذیر؛ و

- برای استفاده در انجام ارزیابی‌های خطرات متوجهِ سلامت انسان از جانب مواد آبشویی‌پذیر.

اگر حاصل‌استخراج‌ها از وسیله تهیه شوند، حامل استخراج و شرایط استخراج به کار رفته باید متناسب ماهیت و کاربری محصول نهایی و نیز پیش‌بینی‌پذیری روش آزمون (از قبیل هدف آزمون، مبنای منطقی، حساسیت و غیره) باشد. بنابراین شرایط استخراج و به‌کارگیری حاصل‌استخراج در سیستم‌های آزمون باید به طور ایده‌آل نه تنها شرایط واقعی کاربری محصولات را بلکه هدف و پیش‌بینی‌پذیری آزمون‌ها را هم منعکس سازد.

تحت شرایط معمول کاربری، هنگامی که سیالات در درون وسیله گردش می‌کنند (برای مثال وسایل برون‌تنی)، اگر استاندارد عمودی[1] موجود باشد، باید برای یافتن روش استخراج مناسب مورد مراجعه قرار گیرد.

آزمون‌های بیولوژیکی انجام می‌شوند تا عوامل خطرزا را شناسایی کنند و ریسک‌های این عوامل را در کاربری اغراق‌آمیز و/یا شرایط واقعی کاربری تخمین بزنند. بسته به اهداف مختلف آزمون استخراج‌ها متفاوت خواهند بود:

پ-۱-۱ استخراج اغراق‌آمیز و کامل برای شناسی عوامل خطرزا مناسب است؛

پ-۱-۲ استخراج کاربری شبیه‌سازی‌شده برای تولید ضریب ایمنی برای کاربری در ارزیابی‌های خطرات متوجهِ سلامت انسان مناسب است؛

پ-۱-۳ استخراج کامل برای ارزیابی ایمنی وسایل پلیمری برای کاربری درازمدت به منظور تخمین حدود بالایی مواد شیمیایی که می‌تواند در بیمار آزاد شود، قابل‌استفاده‌اند.

پ-۲ در این استاندارد فرض می‌شود که مقدار مواد استخراج‌پذیر با مدت استخراج، دما، نسبت مساحت سطح ماده به حجم حامل استخراج، و ماهیت حامل استخراج مرتبط است.

پ-۳ مدت استخراج باید کافی باشد تا مقدار ماده استخراج‌شده بیشینه گردد. در عمل، استفاده از این شرایط استاندارد زمان و دما به جای سایر شرایط نامعتبر و غیراستاندارد برای استخراج توصیه می‌شود.

پ-۴ یک کاربست جایگزین، استخراج‌های تکراری با تغلیظِ متعاقب است تا مواد استخراج‌پذیر کافی به دست آید. این کاربست برای شناسایی عوامل خطرزا کاربرد دارد (به پیوست ت مراجعه کنید).

1-Vertical standard

پ-۵ دمای استخراج ممکن است برای مواد مختلف مورد آزمون فرق کند. استخراج نباید سبب تخریب معنی‌دار ماده شود مگر این که ماده طی کاربری حل یا بازجذب شود (به بند ۱۰-۳-۲ مراجعه کنید). دمای استخراج بسته به مشخصات فیزکو-شیمیایی ماده(هایِ) سازندهٔ وسیله است. به‌عنوان مثال، دمای استخراج انتخاب‌شده برای پلیمرها باید زیر دمای انتقال شیشه[1] باشد. اگر دمای انتقال شیشه زیر دمای کاربری باشد، دمای استخراج باید زیر دمای ذوب باشد. شرایط توصیه‌شده در بند ۱۰-۳-۱ ذکر شده است.

مثال‌های زیر به منظور روشن کردن توضیحات بند ۱۰-۳-۱ ذکر می‌شوند:

پ-۵-۱ موادی که دارای نقطه ذوب یا نرم‌شدگی کمتر از °C (۲ ± ۱۲۱) هستند، می‌توانند در دمای استاندارد زیر نقطه ذوب استخراج شوند (برای مثال پلی‌اتیلن‌های با چگالی خیلی کم).

پ-۵-۲ موادی که متحمل هیدرولیز می‌شوند، می‌توانند در دمایی که مقدار هیدرولیز را کمینه می‌کند استخراج شوند [برای مثال پلی‌آمیدها در دمای °C (۲ ± ۵۰) استراج می‌شوند].

پ-۵-۳ موادی که تحت سترون‌سازی با بخار فرآوری می‌شوند و طی ذخیره حاوی مایعی هستند، می‌توانند در دمای° C (۲ ± ۱۲۱) استخراج شوند (برای مثال دیالایزرهای از پیش‌پرشده[2]).

پ-۵-۴ مواد باید در دمایی استخراج شوند که بیشینه مواد استخراج‌پذیر را بدون تخریب ماده فراهم آورد [برای مثال بافت‌های تثبیت‌شده می‌توانند در دمای °C (۱ ± ۳۷) استخراج شوند در حالی که کاشتنی‌های سرامیکی ممکن است در دمای °C (۲ ± ۱۲۱) استخراج شوند].

هشدار- در کاربرد این استاندارد برای مواد وسایل که متشکل از پروتئین‌ها باشند، باید احتیاط کامل انجام شود تا اطمینان حاصل آید که روش استخراج خواص بیولوژیکی مواد مورداستخراج را تغییر نداده است.

پ-۶ نسبت مساحت سطح وسیله به حجم حامل استخراج یا حلال باید کافی باشد تا:

پ-۶-۱ مقدار بیشینه‌ای از مواد استخراج‌پذیر در حجم دوزاژ[3] مناسب برای آزمون‌های بیولوژیکی (حجم دوزاژ درون حدود فیزیولوژیکی) یا آنالیزهای شیمیایی به دست آید؛

پ-۶-۲ خطر بالقوهٔ استفاده از وسیله بر روی انسان نشان داده شود؛

پ-۶-۳ ماده را در حجم حلال غرق کند.

در عمل، استفاده از مساحت و حجم استاندارد حلال به جای پارامترهای خاص وسیله توصیه می‌شود (به بند ۱۰-۳-۳ مراجعه کنید). بعضی روش‌های آزمون مستلزم تغلیظ حاصل‌استخراج‌ها هستند تا حساسیت آزمون را افزایش دهد.

یادآوری- تغلیظ حاصل‌استخراج‌ها ممکن است منجر به هدررفت مواد فرار از قبیل اتیلن اکسید شود.

پ-۷ حلال(های) انتخاب‌شده به عنوان حامل استخراج باید:

پ-۷-۱ برای کاربری در سیستم‌های آزمون بیولوژیکی خاص مناسب باشند؛

پ-۷-۲ استخراجی را که طی کاربری بالینی وسیله پیش می‌آید، شبیه‌سازی کنند؛

پ-۷-۳ مقدار حاصل‌استخراج‌ها را بیشینه کنند.

1-Glass transition temperature
2-Pre-filled dialysers
3-Dosage volume

در عمل، استفاده از حلال‌های قطبی و غیرقطبی استاندارد توصیه می‌شود. زیربند ۱۰-۳-۵ به جای حلال‌های خاص وسیله، مواردی را توصیه می‌کند.

یادآوری – با استاندارد کردن پارامترهای ارائه‌شده در بندهای پ-۵ و پ-۶ داده‌های حاصل از آزمون‌های بیولوژیکی وسایل پزشکی می‌توانند برای سایر انواع کاربری مورد استفاده قرار گیرند، به‌عنوان مثال، تخمین ریسک و توسعه پایگاه‌های داده‌های استاندارد.

پ-۸ برای موادی که در بدن حل یا بازجذب می‌شوند:

پ-۸-۱ شرایط گفته‌شده در جدول ۱ را دنبال کنید؛

پ-۸-۲ دما/زمان‌های گفته‌شده در بند ۱۰-۳-۱ را دنبال کنید؛

پ-۸-۳ بند ۱۰-۳-۹ را درباره صاف کردن یا سانتریفیوژ کردن دنبال کنید.

پ-۹ نمی‌توان نسخه استانداردی برای پرداختن به نیازهای خاص تهیهٔ حاصل‌استخراج‌های محصولات پلیمریزه‌شده در محل ارائه کرد. اجزای منفرد، زمان پلیمریزاسیون، کاربری مورد نظر، و حامل‌های استخراج باید هنگام تهیه حاصل‌استخراج مرتبط لحاظ گردد. توضیحات باید این توصیه را لحاظ کند که می‌گوید سینتیک پلیمریزاسیون در طراحی روش‌شناسی صحیح برای ایجاد حاصل‌استخراج مناسب برای آزمون، به کار برده شود. اجزای عمل‌آوری‌نشده باید هنگام انتخاب حلال مناسب برای استخراج نمونه در نظر گرفته شوند.

پیوست ت

(اطلاعاتی)

استخراج کامل مواد پلیمری برای ارزیابی بیولوژیکی

ت-۱ کلیات

مواد پلیمری اغلب حاوی مقدار کمی مواد شیمیاییِ دارای وزن مولکولی کم (LMWCها)[1] از قبیل کاتالیست‌ها، مواد کمک‌فرآوری، یا سایر افزودنی‌ها، مونومرهای باقیمانده، اولیگومرها و غیره هستند. نگرانی عمده سمیت‌شناختی طی ارزیابی بیولوژیکی مواد پلیمری عبارت است از سمیت هر ماده آبشویی‌پذیری که می‌تواند طی کاربری وسیله از پلیمر به بدن انسان مهاجرت کند. این مفهوم از موافقت‌نامه گروه پلیمرِ OECD درباره نگرانی‌های بهداشتی و معاف کردن پلیمرها از آزمون‌ها استنباط شده است (به مرجع ۱۷ در کتابنامه مراجعه کنید). گزارش چهار پارامتر زیر را که برای قضاوت درباره ریسک بهداشتی پلیمرها اهمیت دارند، خاطر نشان می‌سازد:

ت-۱-۱ میانگین وزن مولکولی پلیمر؛

ت-۱-۲ مقدار گونه‌های شیمیایی با وزن مولکولی کم؛

ت-۱-۳ حضور گروه‌های عاملی[2] واکنش‌پذیر (به مرجع ۱۸ در کتابنامه مراجعه کنید)؛

ت-۱-۴ حضور فلزات زیست‌فراهم[3].

یادآوری-LMWC ها به عنوان مواد شیمیایی با وزن مولکولی کم با وزن مولکولی بیشینه ۱۰۰۰ Da مشخص شده‌اند.

هنگام انجام ارزیابی بیولوژیکی وسایل پلیمری، کاربست‌های استخراج برای آماده‌سازی آزمایه‌ها (جز برای آزمون‌های کاشتنی‌ها، سازگاری خونی تماس مستقیم و سمیت سلولی تماس مستقیم) مورد نیاز است. در پیوست پ خاطر نشان می‌شود که استخراج اغراق‌آمیز برای شناسایی عوامل خطرزا مناسب است. استخراج کامل با استفاده از حلال‌های آلی کاربست دیگری است که ممکن است در شناسایی عوامل خطرزای وسایل پلیمری، به ویژه در کاربری طولانی مدت سودمند باشد.

مبنای منطقی این کاربست مبتنی بر ملاحظات زیر است:

-برای شناسایی عوامل خطرزا، توصیه می‌شود که تا حد ممکن، مقدار کل مواد استخراج‌پذیر از وسایل پلیمری به دست آید و در هر سیستم آزمون به اقتضا به کار رود؛

-مقالات متعددی نشان داده‌اند که مایعات بدن از قبیل سرم هنگام استخراج مواد شیمیایی (فتالات، ۴،۴'-متیلن‌دی‌آنیلین، بیسفنول-A) از مواد پلیمری، قدرتی قابل‌مقایسه با حلال‌های آلی از قبیل اتانول و متانول دارند.

-استخراج با حلال آلی به طور روزمره در حوزه آنالیز پلیمر برای شناسایی/تعیین مقدار LMWCهای پلیمرها به کار می‌رود.

1-Low-molecular-weight chemical
2-Functional
3-Bioavailable

ت-۲ انتخاب حلال‌های مناسب برای استخراج LMWC ها از وسایل پلیمری

طیف وسیعی از پلیمرها و افزودنی‌های آن‌ها وجود دارد. از این رو، هیچ حلال واحدی به طور جهانی برای استخراج کامل همه پلیمرها کاربرد ندارد. تکنیک‌های استاندارد برای جداسازی LMWCها از اجزای کاملا پلیمرشده[1] که به طور روزمره در حوزه آنالیز پلیمر به کار برده می‌شوند، در انتخاب حلال‌های مناسب برای استخراج کامل سودمندند.

تکنیک نوعی باید در ابتدا یک استخراج مرحله‌ای انجام دهد تا حلال آلی مناسب انتخاب شود و سپس پلیمرهای دارای پیوند عرضی استخراج گردد. حلال انتخاب‌شده باید بیشینه مقادیر LMWCهای غیرقطبی را حل کند، اما خود پلیمر را حل نکند. باید مراقب بود که حلال به تغییرات شیمیایی ماده منجر نمی‌شود و نتایج اشتباه‌آمیز ایجاد نمی‌کند. برای اطلاعات بیشتر درباره استخراج مرحله‌ای با بهره‌گیری از حلال‌های مختلف به مراجع ۲۷ و ۳۳ کتابنامه مراجعه کنید. توصیه‌ها برای حلال‌های قابل‌استفاده برای هدف فوق‌الذکر در مراجع ۲۷، ۲۸ و ۳۳ ارائه شده است. نوعا این حلال‌ها موادی مثل متانول، اتانول، استون، متیل‌اتیل‌کتون، کلروفرم، (۲-پروپانول/هگزان)، دی‌اتیل‌اتر، و هگزان (از قطبی به غیر قطبی) هستند.

به طور کلی، LMWCهایِ مشمول نگرانی سمیت‌شناختی، موارد محلول در چربی با ضریب تقسیم یا لگاریتم ضریب اوکتانول به آبِ برابر با ۰٫۲ یا بیشتر هستند چرا که این مواد در مقایسه با مواد شیمیایی قطبی به سهولت دفع نمی‌شوند. سرعت مهاجرت این مواد به احتمال زیاد با فرآیندهای انتشار در پلیمر کنترل می‌شوند مگر این که در فاز خارجی تقسیم روی دهد. این موقعیت معادل است با مهاجرت به درون حجم نامتناهی و با شرایط استخراج کامل متناظر است (به مراجع ۲۱ و ۲۲ کتابنامه مراجعه کنید). مجموعه حلال‌های قطبی و غیرقطبی زیر می‌تواند برای آزمون‌های ابتدایی به کار رود تا غالب LMWCهای مشمولِ نگرانی سمیت‌شناختی را محلول نماید: متانول، استون، ۲-پروپانول/هگزان (با نسبت ۱ به ۱)، و هگزان. برای پلیمرهای با پیوند عرضی زیاد، حلال‌هایی که پلیمرها را به خوبی متورم می‌سازند، مطلوب است چون تکمیل به موقع‌ترِ آزمایش را ممکن می‌سازند.

فراریت حلال، عامل قابل توجه دیگری است که هنگام انتخاب حلال استخراج باید مورد توجه قرار گیرد. حلال‌هایی با نقطه‌های جوش بالا مناسب نیستند چون انتظار می‌رود LMWCها طی تبخیر حلال از حاصل‌استخراج برای حصول ته‌ماندهٔ تبخیر، که فرآیندی است که در سیستم‌های آزمون بیولوژیکی انجام می‌گیرد، تجزیه شوند.

ت-۳ نکات دیگری که هنگام طراحی شرایط استخراج باید در نظر گرفته شوند

ت-۳-۱ برای تعیین مقدار ته‌مانده LMWCها در مواد پلیمری، استخراج کامل باید طبق بند ت-۳-۳ انجام شود. این امر، بیشینه مقدار مواد استخراج‌پذیر به ازای هر نمونه (بدترین حالت) را نیز فراهم می‌آورد که باید برای شناسایی افزون‌ترِ مواد شیمیایی و آزمون‌های سمیت‌شناختی به کار رود.

ت-۳-۲ استخراج‌ها می‌تواند در دمای ۳۷ °C یا دماهای بالاتر به منظور تسریع آزمون انجام شود. با وجود این، آزمون‌گر بهتر است در نظر بگیرد که دماهای بالاتر می‌تواند سبب واکنش‌های شیمیایی (یا تجزیه) شود

1-High polymeric fractions

و باعث تولید ترکیبات استخراجی اضافی گردد. همچنین، اگر دماهای بالاتر به کار رود، دما باید طوری انتخاب شود که هیچ‌گونه عمل‌آوری اضافی یا پیوندهای عرضی بیشتر پلیمرها طی آزمون استخراج روی ندهد.

ت-۳-۳ برای استخراج‌های کامل، مدت استخراج نمی‌تواند از قبل تعیین شود اما به طریق زیر می‌توان به آن پرداخت:

یک سری از استخراج‌های متوالی با قرار دادن نمونه در تماس با حلال برای یک دورهٔ زمانی، جایگزین کردن حلال با حلال تازه و دوباره درمعرض‌قراردِهی برای یک دورهٔ زمانی دیگر و تکرار این فرآیند انجام می‌شود. هنگامی که سطح ته‌ماندهٔ nامین استخراج متوالی، یک دهمِ سطح اولین استخراج باشد، می‌توان استخراج را کامل انگاشت. ممکن است که این شرایط به دلیل مهاجرت فوق‌العاده کُند مواد واجد وزن مولکولی بالاتر روی ندهد. این سطوح ته‌مانده‌های مجزا با هم تجمع می‌یابند تا مقدار تجمعی را به دست دهند و از طریق نسبت نمونه به حلال، سطوح موجود در نمونه و در نهایت سطوح موجود در وسیله به دست می‌آید. سطح کلی ته‌مانده از وسیله باید برحسب "درصد مواد استخراج‌پذیر" ثبت شود.

ت-۴ موارد استفاده مانده‌های به‌دست‌آمده از استخراج کامل در ارزیابی بیولوژیکی

ته‌ماندهٔ به دست‌آمده با این روش در حلال مناسبی حل می‌شود و می‌توان آن را به‌عنوان آزمایه‌ای برای اهداف بعدیِ ارزیابی بیولوژیکی به‌کار برد.

ت-۴-۱ به‌عنوان یک آزمایه در آزمون‌های بیولوژیکی، ته‌مانده اغلب ممکن است مخلوطی از مواد شیمیایی باشد. با اِعمال روش‌های آزمون بیولوژیکی مختلف بر روی ته‌مانده، می‌توان خطرات بالقوهٔ هر نقطهٔ پایان بیولوژیکی را ارزیابی کرد. به‌کارگیری ته‌مانده برای سیستم‌های آزمون در استانداردهای ISO 10993-3 و ISO 10993-10 توضیح داده شده است.

ت-۴-۲ برای شناسایی شیمیایی، داده‌های آنالیز شیمیایی ته‌مانده اطلاعات مفیدی برای شناسایی ماده و/یا اجزای سازندهٔ شیمیایی‌اش فراهم می‌آورد (به استاندارد ISO 10993-18 مراجعه کنید). چنین اطلاعاتی گاهی ممکن است بر مبنای هم‌ارز بودنِ سمیت‌شناختی با مواد کلینیکی معتبر، منجر به این نتیجه شوند که انجام آزمون‌های دیگر لازم نیست.

پیوست ث

(اطلاعاتی)

کتابنامه

[۱] استاندارد ملی ایران شماره ۴۳۰۰، راهنمای گزینش آزمون جهت ارزیابی بیولوژیک یا زیست‌شناسی وسایل پزشکی

[2] ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

[3] ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

[4] ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

[5] ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials

[6] ISO Guide 30:1992, Terms and definitions used in connection with reference materials

[7] ISO Guide 31, Reference materials — Contents of certificates and labels

[8] ISO Guide 33, Uses of certified reference materials

[9] ISO Guide 34, General requirements for the competence of reference material producers

[10] ISO Guide 35, Reference materials — General and statistical principles for certification

[11] NF S 90-701, Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices, Methods for Extraction, 1988

[12] Braybrook, J.H., MacKay, G.A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, Polymer International, **27**, 1992, pp. 157-164

[13] Uphill, P .F., Christopher, D.H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, Medical Device Technology, Nov./Dec. 1990, pp. 24-27

[14] United States Pharmacopeia/National Formulary, < 88> Biological Reactivity Tests, In Vivo

[15] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13

[16] Memorandum (Jimu-renraku), Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki-Shinsa No.36, 2003.03.19

[17] OECD Environment Directorate, Chemical group and management committee, Third Meeting of OECD Experts on Polymers (Tokyo, 14-16 April 1993), Chairman’s Report

[18] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)

[19] Ash, M. and I. Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer, Gover, USA, 1995 (ISBN 0-566-07594-6)

[20] Matsuoka, A., Haishima, Y., Hasegawa, C., Matsud a, Y., Tsuchiya, T. Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. J. Biomed. Mater. Res., Part A, **86**, 2008, pp. 13-22

[21] Reid, R.C., Sidm an, K.R., Schwope, A.D., Till, D.E. Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., **19(4)**, 1980, pp. 580-587

[22] Reid, R.C., Schwope, A.D., Sidm an, K.R. Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids, MIT Industrial Liaison Program Report 1-14-84, Directory of Current Research: 3.04.077

[23] Tsuj i, K., Mizum achi, S., Iida, K., Oba, T. Kobunshi Ronbunshu, **34(4)**, 1977, pp. 287-290
[24] Oba, T., Tsuj i, K., Nakamu ra, A., Shintani, H., Mizum achi, S., Kikuchi, H., Kaniwa, M.A., Kojima, S., Kanohta, K., Kawasaki, Y., Furuya, T., Matsum oto, K., Tobe, M. Artificial Organs, **8(4)**, 1984, pp. 429-435
[25] Shintani, H., Nakamu ra, A. J. Biomed. Mater. Res., **25**, 1991, pp. 1275-1286
[26] Haishima, Y., Hayashi, Y., Yagami, T., Nakamu ra, A. J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), **58**, 2001, pp. 209-215
[27] The Japan Society for Analytical Chemistry, Research Committee of Polymer Analysis, Polymer Analysis Handbook, pp. 549-558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-10110-5 C3043)
[28] Fuchs O. Solvents and Non-solvents for Polymers in Polymer Handbook (third edition), edited by Brandrup, J. and Imm ergu t, E.H., VII/379-VII/407, Wiley Interscience, 1989
[29] Vondracek, P. and Dolezel. B. Biostability of Medical Elastomers: A Review, Biomater., **5**, 1984, p. 209
[30] Adams, W.P., Robinson, J.B., Rohrich, R.J. Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, Plast. Reconstr. Surg., **101**, 1998, p. 64
[31] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337-370, 2008
[32] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices
[33] Vogel, A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry: Experimental Techniques (fifth edition), Chapter 2, Revised by Furniss, B.A. et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989