

## **NOTA IMPORTANTE:**

La entidad sólo puede hacer uso de esta norma para si misma, por lo que este documento NO puede ser reproducido, ni almacenado, ni transmitido, en forma electrónica, fotocopia, grabación o cualquier otra tecnología, fuera de su propio marco.

**ININ/ Oficina Nacional de Normalización**

---

**NORMA CUBANA**

**NC**

**NC-ISO 10993-16: 2005**  
**(Publicada por la ISO en 1997)**

---

**EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS EQUIPOS MÉDICOS—  
PARTE 16: DISEÑO DEL ESTUDIO TOXICOCINÉTICO DE  
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN Y SUSTANCIAS  
LIXIVIABLES  
(ISO 10993-16:1997, IDT)**

**Biological evaluation of medical devices—Part 16: Toxicokinetic  
study design for degradation products and leachables**

---

**ICS: 11.100**

**1. Edición    Noviembre 2005**  
**REPRODUCCIÓN PROHIBIDA**

**Oficina Nacional de Normalización Calle E No. 261 Vedado, Ciudad de La Habana.  
Cuba. Teléfono: 830-0835 Fax: (537) 836-8048 Correo electrónico: nc@ncnorma.cu;  
Sitio Web: [www.nc.cubaindustria.cu](http://www.nc.cubaindustria.cu)**



**Cuban National Bureau of Standards**

## **NC-ISO 10993: 2005**

### **Prefacio**

La Oficina Nacional de Normalización (NC), es el Organismo Nacional de Normalización de la República de Cuba que representa al país ante las Organizaciones Internacionales y Regionales de Normalización.

La preparación de las Normas Cubanas se realiza generalmente a través de los Comités Técnicos de Normalización. La aprobación de las Normas Cubanas es competencia de la Oficina Nacional de Normalización y se basa en evidencia de consenso.

#### **Esta Norma Cubana:**

- Ha sido revisada y adoptada por el Comité Técnico de Normalización No. 11 de Equipos Médicos, representado por las siguientes instituciones:
  - Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM)
  - Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos
  - Grupo Nacional de Anestesiología
  - Grupo Nacional de Estomatología
  - Grupo Nacional de Cirugía
  - Grupo Nacional de Cirugía Plástica
  - Centro Nacional de Electromedicina
  - Instituto de Investigaciones en Normalización
  - Instituto de Investigaciones en Metrología
  - Instituto Central de Investigación Digital
  - Comisión Asesora de Equipos Médicos
  - MEDICUBA
  - Red Funcional de Implantología
  - Biomateriales
  - Complejo Ortopédico "Frank País"
  - Oficina Nacional de Normalización
- Consta de 3 anexos:
  - Anexo A (Normativo)
  - Anexo B (Informativo) BIBLIOGRAFIA
  - Anexo ZA (Normativo)

### **© NC, 2005**

**Todos los derechos reservados. A menos que se especifique, ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida o utilizada en alguna forma o por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo las fotocopias, fotografías y microfilmes, sin el permiso escrito previo de:**

**Oficina Nacional de Normalización (NC)**

**Calle E No. 261, Vedado, Ciudad de La Habana, Habana 4, Cuba.**

**Impreso en Cuba.**

## ANTECEDENTES

El texto de esta Norma Internacional elaborada por el Comité Técnico ISO/TC 194 "Evaluación Biológica de los Equipos Médicos" de la Organización Internacional de Normalización (ISO), ha sido adoptado como Norma Cubana por el Comité Técnico Normalización No. 11 de Equipos Médicos, cuya Presidencia desempeña el CCEEM.

La Norma ISO 10993 comprende las partes siguientes, bajo el título general de "Evaluación biológica de los equipos médicos":

- Parte 1: Normas para la selección de los ensayos
- Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales
- Parte 3: Ensayos relacionados con la evaluación del potencial genotóxico, carcinogénico y de toxicidad sobre reproducción.
- Parte 4: Selección de los ensayos relativos a las interacciones con la sangre
- Parte 5: Ensayos relativos a la citotoxicidad. Métodos in vitro
- Parte 6: Ensayos relacionados con la evaluación de los efectos locales después de la implantación
- Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno
- Parte 8: Investigaciones clínicas
- Parte 9: Degradación de los materiales relacionada con los ensayos biológicos.
- Parte 10: Ensayos de irritación y de sensibilización.
- Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica.
- Parte 12: Preparación de las muestras y materiales de referencia.
- Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de polímeros.
- Parte 14: Identificación y cuantificación de los, productos de degradación de materiales cerámicos.
- Parte 15: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones recubiertas y no recubiertas.
- Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables.
- Parte 17: Residuos de glutaraldehído y de formaldehído en los equipos médicos esterilizados industrialmente

Partes posteriores de esta norma tratarán de otros aspectos de los ensayos biológicos.

Esta Norma se adopta de manera temporal. Se recomienda su sustitución inmediata en cuanto la Organización Internacional de Normalización (ISO) emita su actualización.

## Índice

1	OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN. ....	5
2	NORMAS PARA CONSULTA. ....	5
	.....	
3	DEFINICIONES. ....	5
4	PRINCIPIOS DEL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS TOXICOCINÉTICOS . . .	8
5	RECOMENDACIONES SOBRE LOS MÉTODOS DE ENSAYO . . . . .	9
5.1	Consideraciones generales . . . . .	9
5.2	Recomendaciones sobre los tipos específicos de ensayo. . . . .	10
	ANEXO A (Normativo) CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE DEBERÁN CONSIDERARSE EFECTUAR ESTUDIOS TOXICOCINÉTICOS . . . . .	13
	ANEXO B (Informativo) BIBLIOGRAFIA . . . . .	14
	ANEXO ZA (Nomativo) . . . . .	16

## 0 Introducción

Esta parte de la Norma NC ISO 10993 proporciona recomendaciones y requisitos para el diseño y la realización de estudios toxicocinéticos.

La toxicocinética describe la absorción, distribución, metabolismo y excreción de compuestos externos al cuerpo en función del tiempo. En la evaluación de la seguridad de los equipos médicos es esencial considerar la estabilidad de los materiales *in vivo* y la disposición de las sustancias lixiviables, así como los productos de degradación. Los estudios de toxicocinética pueden tener valor en la evaluación de materiales utilizados en el desarrollo de un equipo médico o para dilucidar el mecanismo de las reacciones desfavorables observadas. La necesidad de tales estudios y su alcance debería considerarse en función de la naturaleza y la duración del contacto del equipo médico con el cuerpo.

El riesgo potencial que presenta un equipo médico es atribuible a las interacciones de sus componentes o sus metabolitos con el sistema biológico. Los equipos médicos pueden liberar componentes lixiviables (por ejemplo: catalizadores residuales, aditivos de tratamiento, monómeros residuales, amalgamas, antioxidantes, plastificantes) o productos de degradación que migran desde el material y poseen potencial para causar efectos adversos en el cuerpo.

Existe una considerable bibliografía respecto a la utilización de métodos toxicocinéticos para el estudio de la influencia de sustancias químicas en el cuerpo humano (véase el Anexo B). Las metodologías y técnicas utilizadas en dichos estudios constituyen la base de las directrices de esta norma. En el Anexo A se muestran las razones que justifican la utilización de esta parte de la Norma NC ISO 10993.

## EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS EQUIPOS MÉDICOS—PARTE 16: DISEÑO DEL ESTUDIO TOXICOCINÉTICO DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN Y SUSTANCIAS LIXIVIALES

### 1 Objeto y campo de aplicación

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 proporciona los principios que fundamentan como deberían diseñarse y realizarse los estudios toxicocinéticos referentes a los equipos médicos. El Anexo A describe las consideraciones para la inclusión de estudios toxicocinéticos en la evaluación biológica de equipos médicos.

### 2 Normas para consulta

La(s) norma(s) que a continuación se relaciona(n) contiene(n) disposiciones válidas para esta norma nacional. En el momento de la publicación la(s) edición(es) indicada(s) estaba(n) en vigor. Toda norma está sujeta a revisión por lo que las partes que basen sus acuerdos en esta norma nacional deben estudiar la posibilidad de aplicar la edición más reciente de la(s) norma(s) indicada(s) a continuación. Los miembros de CEI y de ISO poseen el registro de las normas internacionales en vigor en cada momento. Los miembros de la ONN poseen el registro de las normas cubanas en vigor en cada momento.

NC-ISO 10993-1:2000- *Evaluación biológica de los equipos médicos- Parte 1: Evaluación y ensayo.*

ISO 10993-1:2003 Biological Evaluation of Medical Devices. Part 1: Evaluation and Testing.

### 3 Definiciones

A efectos de esta parte de la Norma NC-ISO 10993, son aplicables las definiciones dadas en la Norma NC-ISO 10993-1, además de las siguientes:

**3.1 producto de degradación:** Producto que se genera por la descomposición o la alteración química de un material.

**3.2 sustancia lixiviable:** Componente extraíble, tales como un aditivo, un constituyente monomérico u oligomérico de un material polimérico.

**3.3 sustancia de ensayo:** Producto de degradación o lixiviable utilizado para el estudio toxicocinético.

**3.4 absorción:** Proceso por el cual una sustancia penetra en la sangre y/o en el sistema linfático.

**3.5 distribución:** Proceso por el cual una sustancia absorbida y/o sus metabolitos circulan y se distribuyen en partes diferentes dentro del cuerpo.

**3.6 metabolismo:** Proceso por el cual una sustancia absorbida experimenta un cambio estructural en el interior del cuerpo por reacciones químicas y/o enzimáticas.

**NOTA:** Los productos de la reacción pueden ser ulteriormente modificados por reacciones enzimáticas o no enzimáticas antes de la excreción.

**3.7 excreción:** Proceso por el cual una sustancia absorbida y/o sus metabolitos son expulsados del cuerpo.

**3.8 biodisponibilidad:** Grado de absorción sistémica de la sustancia intacta.

**3.9 aclaramiento:** Tasa de eliminación de una sustancia del interior del cuerpo por metabolismo y/o excreción.

**3.10 vida media ( $t_{1/2}$ ):** Tiempo transcurrido hasta que la concentración de una especie molecular determinada disminuye al 50% de la concentración inicial en el mismo fluido o tejido corporal.

**3.11 tiempo de residencia medio:** Momento estadístico relacionado con la vida media que proporciona una estimación cuantitativa de la persistencia de una sustancia en el cuerpo.

**3.12  $C_{m\acute{a}x}$ :** Concentración máxima de una sustancia en el plasma, expresada en masa por unidad de volumen.

**NOTA:** Cuando se especifica la concentración máxima en un fluido o un tejido, tal concentración debería llevar un identificador apropiado, por ejemplo,  $C_{m\acute{a}x,higado}$  y estar expresada en masa por unidad de volumen o de masa.

**3.13  $t_{m\acute{a}x}$ :** Tiempo para el cual se alcanza  $C_{m\acute{a}x}$ .

**3.14  $AUC_{0-t}$ :** Área bajo la curva de la concentración de plasma respecto al tiempo, desde el tiempo cero hasta el momento  $t$ , después de la administración de una sola dosis de una sustancia.

**NOTA:** Normalmente  $t$  se extrapola al infinito.

**3.15  $AUMC_{0-t}$ :** Área bajo la curva del primer momento de la concentración de plasma respecto al tiempo, desde el tiempo cero hasta el momento  $t$ , después de la administración de una sola dosis de una sustancia.

**NOTA:** Normalmente  $t$  se extrapola al infinito.

**3.16 volumen de distribución ( $V_d$ ):** Parámetro aplicable a un modelo de un solo compartimento, que describe el volumen aparente que contendría la cantidad de sustancia del ensayo en el cuerpo, si tal sustancia estuviese uniformemente distribuida.

**3.17 líquido de extracción:** Líquido que es el resultado del proceso de extracción al que se somete el material de ensayo.

**3.18 biodegradación:** Alteración de un equipo médico o de un biomaterial que implica la pérdida de su integridad y/o de sus funciones cuando se le expone a un entorno fisiológico o a una simulación de éste.

**3.19 reabsorción:** Proceso por el cual se degrada un biomaterial en el entorno fisiológico y el(los) producto(s) se elimina(n) y/o absorbe(n).



## 4 Principios del diseño de los estudios toxicocinéticos

4.1 Los estudios toxicocinéticos deberían diseñarse para cada caso concreto.

4.2 Deberá redactarse un protocolo de estudio antes del comienzo del mismo. El diseño del estudio, incluidos los métodos, deberá definirse en este protocolo. Los detalles de los acápites que deberán definirse se especifican a continuación y en la sección 5.

4.3 Los resultados de los estudios de lixiviación deberían considerarse para determinar los métodos a utilizar en los estudios toxicocinéticos. Debería también considerarse la información sobre las propiedades químicas y físico-químicas, la morfología superficial del material y las propiedades bioquímicas de cualquier sustancia lixiviable.

**NOTA:** El grado y la tasa de liberación de las sustancias lixiviables depende de la concentración en la superficie, de la migración hacia la superficie desde el interior del material, de la solubilidad de la sustancia y de la tasa de flujo en el medio fisiológico.

4.4 Se recomienda efectuar estudios toxicocinéticos utilizando una sustancia lixiviable o producto de degradación caracterizado que posea el potencial de ser tóxico. Sin embargo, es posible, en ciertas condiciones, efectuar estudios toxicocinéticos utilizando mezclas. En circunstancias excepcionales, puede utilizarse el líquido de extracción (véase la Norma ISO 10993-12) o el material molido o pulverizado, lo que deberá justificarse en el diseño del estudio.

4.5 Los métodos analíticos deberán permitir la detección y caracterización de los productos de degradación, sustancias lixiviables y metabolitos en los fluidos y tejidos biológicos. Tales métodos analíticos deberán describirse de forma completa en el informe del estudio (véase el apartado 5.1.11). Los métodos analíticos cuantitativos deberán ser específicos, sensibles y reproducibles, y deberán producir datos que exhiban una dependencia lineal en el intervalo de concentraciones esperadas del metabolito. La validación del método del ensayo deberá presentarse en el informe.

4.6 El diseño del estudio deberá especificar el fluido fisiológico, el tejido o las sustancias excretadas en las que van a determinarse los niveles del estudio.

**NOTA:** El muestreo de la sangre puede hacerse de forma conveniente y por tanto, es con frecuencia el fluido elegido para efectuar los estudios de parámetros cinéticos y de absorción. Es necesario especificar si el análisis se efectúa utilizando sangre completa, suero o plasma y para proporcionar la validación de esta elección. La fijación a las proteínas o hemáties circulantes puede determinarse *in vitro*.

4.7 El informe del estudio deberá contener información sobre la retención del metabolito en la muestra (por ejemplo la cantidad y la afinidad) y debería demostrar que tal retención no produce una estimación por defecto de la concentración del metabolito.

Deberán existir suficientes puntos de datos con un espaciado adecuado para permitir la determinación de los parámetros cinéticos. En teoría, este intervalo debería cubrir varias vidas medias terminales; en la práctica, las restricciones del método analítico pueden imponer la adopción de un compromiso.

## 5 Recomendaciones sobre los métodos de ensayo

### 5.1 Consideraciones generales

**5.1.1** El estudio debería efectuarse utilizando un sexo y especie apropiados. Los animales adultos jóvenes y sanos deberán adaptarse a las condiciones del laboratorio durante al menos 7 días. Los animales deberán colocarse en jaulas de metabolismo individuales, cuando éstas se utilicen, durante un período de aclimatación no inferior a 24 horas. Las condiciones ambientales deberán ser las recomendadas en las normas para el cuidado y la utilización de los animales (véase la Norma NC ISO 10993-2). Las dietas convencionales y el agua de bebida para los animales deberá suministrarse de forma libre durante el estudio, a menos que se especifique lo contrario en el protocolo. Los animales deberán seleccionarse en grupos de forma aleatoria para cada período de tiempo estudiado; deberán utilizarse grupos de al menos tres individuos para animales pequeños y al menos dos individuos para especies de animales de mayor tamaño.

**5.1.2** Puede utilizarse una sustancia de ensayo sin marcaje radiactivo, siempre que existan procedimientos de ensayo validados adecuados para la sustancia de ensayo en las muestras apropiadas, y que el metabolismo de la sustancia esté bien caracterizado.

**5.1.3** Si es necesario, la sustancia de ensayo deberá marcarse con un radioisótopo en una posición metabólicamente estable, preferiblemente con  $^{14}\text{C}$  ó  $^3\text{H}$ , y cuya pureza radioquímica sea adecuada (>97%). Cuando se utilice  $^3\text{H}$ , debiera considerarse la posibilidad de que se produzca un intercambio de tritio. El compuesto marcado con el radioisótopo deberá diluirse, cuando sea apropiado, con una sustancia sin marcaje radiactivo.

**5.1.4** Cuando se utilice un compuesto con marcaje radiactivo, deberán conocerse la actividad específica y la pureza radioquímica de la sustancia de ensayo.

**5.1.5** La sustancia de ensayo deberá administrarse utilizando la vía apropiada. Esta vía debiera ser similar a la de utilización del equipo médico. La sustancia de ensayo deberá prepararse en una muestra adecuada que sea apropiada para la vía de administración de la dosis. La estabilidad de la muestra en las condiciones propuestas de administración deberá ser conocida e incluida en el informe.

**NOTA:** El diseño del estudio puede necesitar la inclusión de otra(s) vía(s) de administración a efectos comparativos.

**5.1.6** En los estudios de ajuste de dosis, los animales deberán alojarse solamente en jaulas de metabolismo.

**5.1.7** La orina y las heces fecales deberán recogerse en recipientes a baja temperatura (o en recipientes que contengan un conservante que no interfiera con el análisis) para impedir la modificación microbiana o espontánea posterior a la eliminación. La sangre para el análisis del plasma o de la sangre completa deberá recogerse en presencia de un anticoagulante adecuado.

**5.1.8** Cuando sea posible, las muestras control deberán recogerse antes de efectuar la dosificación. En algunos estudios, la recogida de las muestras control (por ejemplo, tejidos) no es posible a partir de los animales del ensayo, y en este caso deberán obtenerse a partir de un grupo control de animales.

**5.1.9** La frecuencia de recogida deberá ser la adecuada al tipo de estudio que se está efectuando, y puede programarse, según sea necesario, para que el intervalo de tiempo sea de horas, días, semanas o incluso meses. Para estudios que implican la utilización de sustancias excretadas, se aplican normalmente intervalos de 24 horas durante un tiempo total no inferior a 96 horas. Cuando se precisa la extracción de muestras de sangre, la frecuencia de recogida se efectúa de acuerdo al programa especificado, con intervalos que oscilan entre minutos y horas durante un tiempo total máximo de 72 horas.

**5.1.10** Los estudios toxicocinéticos deberán efectuarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio.

**5.1.11** El informe del estudio deberá incluir, cuando proceda, la información siguiente:

- a) la cepa y procedencia de los animales, y las condiciones ambientales, la dieta, la edad y el sexo;
- b) la sustancia y la muestra de ensayo, la pureza, estabilidad, formulación y cantidad administrada;
- c) las condiciones de ensayo, incluida la vía de administración;
- d) los métodos de ensayo, los de extracción, detección y validación
- e) el recobrado de cada uno de los materiales;
- f) la tabulación de los resultados individuales al final de cada intervalo de tiempo;
- g) la declaración de cumplimiento de la(s) norma(s) de calidad o de las buenas prácticas de laboratorio;
- h) la discusión de los resultados;
- i) la interpretación de los resultados.

## **5.2 Recomendaciones sobre los tipos específicos de ensayo**

### **5.2.1 Generalidades**

El estudio deberá diseñarse para proporcionar la información necesaria para la evaluación del riesgo y por lo tanto, normalmente, no es necesario examinar todos los aspectos.

**5.2.1.1** Los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción son un conjunto de estudios que pudieran efectuarse ya sea de forma individual, examinando uno de estos aspectos, o de forma colectiva, examinando varios aspectos en un estudio.

**5.2.1.2** Dependiendo del diseño del estudio, pueden determinarse un número de parámetros cinéticos que incluyen la velocidad de absorción, la velocidad de eliminación, el  $AUC_{0-t}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$ , el  $t_{m\acute{a}x}$ , la vida media, el tiempo medio de residencia, el volumen de distribución y el aclaramiento.

**5.2.1.3** Los parámetros cinéticos pueden determinarse solamente para una especie molecular particular y por tanto, el ensayo debiera ser sensible y específico para esta especie molecular. Los parámetros cinéticos verdaderos de un compuesto dado pueden determinarse solamente después de una administración intravenosa. Por tanto, puede ser necesario incluir un estudio limitado de administración intravenosa en el diseño de los estudios de los parámetros cinéticos. Esto permite calcular la fracción absorbida de la dosis y utilizar este dato como una corrección al estimar los parámetros en otros estudios.

**5.2.1.4** Debiera utilizarse el modelo cinético apropiado para determinar los parámetros cinéticos. Existen varios paquetes de programas informáticos para estimar los parámetros cinéticos. Los programas informáticos debieran validarse antes de ser utilizados, y esta validación debiera documentarse. Las consideraciones adoptadas en el programa y la elección de los modelos debieran documentarse.

## 5.2.2 Absorción

La absorción depende de la vía de administración, de las propiedades físico-químicas de la sustancia de ensayo y del vehículo. Puede estimarse a partir de las concentraciones en la sangre, suero, sustancias excretadas y concentraciones en el tejido. Puede considerarse la realización de estudios completos de biodisponibilidad. La elección del tipo de estudio apropiado depende de la información que se precise, de la disponibilidad del material con marcaje radiactivo y del método de ensayo. En un estudio de parámetros cinéticos, la constante de la velocidad de absorción puede determinarse de forma fiable solamente si se toma un número suficiente de muestras en la fase de absorción.

**NOTA:** Existen métodos *in vitro* que pueden proporcionar información importante sobre la absorción dérmica y gastrointestinal de productos químicos.

## 5.2.3 Distribución

**5.2.3.1** Los estudios de distribución generalmente requieren de la utilización de compuestos marcados con radioisótopos. Los estudios pueden ser:

- cuantitativos, determinando los niveles en los tejidos de interés;
- cualitativos, utilizando autorradiografía de cuerpo entero (siglas en inglés: WBA);
- semicuantitativos, utilizando normas graduadas de WBA.

**5.2.3.2** En general, los tiempo de muestreo en los estudios de distribución debieran ser  $t_{\text{máx}}=24$  horas y 168 horas o superior, dependiendo de la eliminación de la sustancia de ensayo. Pueden utilizarse tiempos intermedios cuando se precisan estos datos adicionales. El muestreo es normalmente más frecuente en la fase inicial de la absorción y eliminación; sin embargo, es preciso obtener muestras durante la mayor parte de la fase de eliminación (idealmente hasta un tiempo igual a 3 ó 4 veces la vida media) para proporcionar la mejor estimación de los parámetros cinéticos. El factor determinante más importante es con frecuencia la sensibilidad del ensayo.

## 5.2.4 Metabolismo y excreción

**5.2.4.1** Las jaulas de metabolismo deberán permitir la recogida separada de orina y heces durante todo el estudio. Para los estudios cuya duración máxima sea de 14 días, la orina y las heces fecales deberán recogerse individualmente a las 24 horas, y después cada 24 horas hasta el final del experimento. En algunos diseños del estudio, los animales pueden sacrificarse a intervalos de tiempo intermedios. Pueden recogerse muestras antes de 24 horas cuando sea probable que la sustancia se ensayo o sus metabolitos se excreten con rapidez. Para estudios de duración más larga, la frecuencia de muestreo durante el período inicial deberá ser igual a la utilizada en los estudios a corto plazo. Concluido el período inicial, las muestras deberán obtenerse durante un período continuo de 24 horas por cada período de evaluación.

**NOTA:** La utilización de jaulas de metabolismo durante períodos prolongados puede tener efectos nocivos sobre el bienestar de los animales. Por lo tanto, pueden recogerse muestras discontinuas representativas para los períodos más largos, y extrapolar estos resultados a muestreo continuo.

**5.2.4.2** Los cuerpos y/o órganos objeto de estudio de cada uno de los animales muertos deberán conservarse para el análisis, y la sangre deberá recogerse para analizar las concentraciones en plasma y en sangre completa. Después de la recogida de las muestras en las jaulas de metabolismo en el momento del sacrificio, las jaulas y sus accesorios deberán lavarse con un disolvente apropiado. El líquido resultante de los lavados puede recogerse conjuntamente, y conservar una fracción representativa del mismo para análisis.

**5.2.4.3** La recuperación, calculada o no, de la sustancia de ensayo deberá ser idealmente  $(100 \pm 10)\%$  cuando se utiliza un compuesto con marcaje radiactivo (véase la nota de este apartado). La cantidad de sustancia de ensayo en cada fracción deberá analizarse por procedimientos convenientemente validados para compuestos que están o no marcados con radioisótopos en el medio apropiado. Cuando se utiliza un compuesto con marcaje radiactivo, se evalúa tanto el compuesto en sí como sus metabolitos, a menos que se utilice un ensayo específico. Si el compuesto con marcaje radiactivo no puede recuperarse en cantidad suficiente en las sustancias excretadas (orina y/o heces) o en el cuerpo, debería considerarse la recogida del aire expirado.

**NOTA:** El intervalo para la recuperación de toda la sustancia de ensayo puede no ser alcanzable en todos los casos, y las razones que expliquen cualquier desviación deberían indicarse y discutirse en el informe del ensayo.

**5.2.4.4** Deberán determinarse los niveles de radiactividad en el medio biológico, por ejemplo por conteo de centelleo líquido; sin embargo, debe hacerse hincapié en que esta medición representa una concentración mezclada del compuesto y de sus metabolitos, y que no pueden derivarse parámetros cinéticos, específicos para el compuesto o sus metabolitos, en dicha medición. Cuando el aislamiento de los metabolitos se considere necesario, esta operación puede implicar un número de extracciones y procedimientos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía en líquido a alta presión, cromatografía en capa fina, cromatografía gas-líquido), y el material resultante debiera caracterizarse por métodos químicos y una variedad de técnicas físico-químicas (por ejemplo, espectrometría de masas, espectroscopia de resonancia magnética nuclear).

**NOTA:** La utilización de tejidos, células, homogeneizados y enzimas aislados para el metabolismo *in vitro* está bien documentada. Estos métodos identifican el metabolismo potencial que puede no tener lugar *in vivo* a menos que el compuesto esté disponible en el lugar apropiado. Comprobando los grados y las velocidades del metabolismo en condiciones *in vivo* e *in vitro*, se comprueba que a menudo difieren entre sí.

**Anexo A**  
(Normativo)

**CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE SE DEBERÁN CONSIDERAR  
EFECTUAR ESTUDIOS TOXICOCINÉTICOS**

**A.1** El uso de la mayor parte de los equipos médicos da lugar a riesgos potenciales. Sin embargo, no es ni necesario ni práctico efectuar estudios toxicocinéticos para todos los productos de degradación y sustancias lixiviables identificadas, ni para todos los equipos médicos.

**A.2** La necesidad de efectuar estudios toxicocinéticos como parte de la evaluación biológica de un equipo médico deberá considerarse teniendo en cuenta el producto final y sus productos químicos constituyentes, incluidos los productos de degradación y las sustancias lixiviables potenciales y diseñadas, en función de la utilización a la que se destina el producto.

**A.3** Cuando sea apropiado, deberán investigarse los procesos teóricos de degradación antes de los estudios toxicocinéticos mediante experimentos *in vitro* (por ejemplo, en tejidos homogeneizados o células), no solamente para respetar el bienestar del animal según se especifica en la Norma NC-ISO 10993-2, sino también para determinar los productos de degradación probables en lugar de todos los posibles.

**A.4** Los estudios toxicocinéticos deberán considerarse si

- a) el producto está diseñado para ser reabsorbible, o
- b) el producto es un implante de contacto permanente, y la biodegradación o la corrosión significativa son conocidas o probables, y/o tiene lugar el desprendimiento de sustancias lixiviables del producto, o
- c) se conoce o es probable que se liberen grandes cantidades de productos de degradación y sustancias lixiviables potencialmente tóxicas o reactivas a partir de un equipo médico en el interior del cuerpo durante la utilización clínica del producto.

**NOTA:** El significado de "grandes cantidades" depende de las propiedades de los productos químicos de que se trate.

**A.5** No será necesario considerar los estudios toxicocinéticos si

- a) se ha juzgado que las velocidades alcanzadas o esperadas de liberación de los productos de degradación y de las sustancias lixiviables de un producto o material determinado proporcionan niveles seguros de exposición clínica, después de consultar la experiencia histórica significativa, o
- b) existen suficientes datos toxicológicos o toxicocinéticos relativos a los productos de degradación y las sustancias lixiviables.

**A.6** La liberación de productos de degradación y sustancias lixiviables a partir de metales, aleaciones y productos cerámicos es normalmente demasiado baja para justificar los estudios toxicocinéticos.

**Anexo B**  
(informativo)

**Bibliografía**

- [1] ISO 10993-1: 2003 Biological Evaluation of Medical Devices. Part 1: Evaluation and Testing
- [2] ISO 10993-2: 1992, Biological Evaluation of Medical Devices. Part 2: *Animal welfare requirements.*
- [3] ISO 10993-12: 1992, *Evaluación biológica de los productos sanitarios. Parte 12: Preparación de la muestra y materiales de referencia.*
- [4] NC-ISO 10993-1: 2000: Evaluación Biológica de Equipos Médicos. Parte 1: Evaluación y Ensayo.
- [5] NC-ISO 10993-2: 2004. Evaluación Biológica de Equipos Médicos. Parte 2 Requisitos Relativos a la Protección de Animales
- [6] ANDERSEN M.E., CLEWELL H.J. III, GARGAS M.L., SMITH F.A. and REITZ R.H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. App. Pharmacol.* 54:100-116; 1987.
- [7] BOGEN D.K. Simulation software for the Macintosh. *Science* 24:138-142; 1989.
- [8] F.D.A. Guidelines for the format and content of the human pharmacokinetics and bioavailability section of an application. Department of Health and Human Services.
- [9] HATTIS D., WHITE P., MAMORSTEIN L. and KOCH P. Uncertainties in pharmacokinetics modeling for perchloroethylene I. Comparison of model structure, parameters and predictions for low-dose metabolism rates derived by different authors. *Risk analysis* 10:449-458, 1990.
- [10] International Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles of toxicokinetics studies. *Environmental Health Criteria* 57, World Health Organization, Geneva, 1986.
- [11] ISO/TR 10993-9:1994 *Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 9: Degradación de los productos relacionados con los ensayos biológicos.*
- [12] JOLLOW D.J., ROBERTS S., PRICE V., LONGACRE S. and SMITH C. Pharmacokinetic considerations in toxicity testing. *Drug Metab. Rev.* 13:983-1007, 1982.
- [13] KATZPER M. The use of visual programming for pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation. Centre for Drug Evaluation and Research, FDA, 5600 Fisher Lane, Rockville MD 20857.
- [14] LIN C.S., SHOAF S.E., and GRIFFITHS J.C. Pharmacokinetic data in the evaluation of the safety of food and colour additives. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 15:137-160, 1990.
- [15] MONRO A.M. Interspecies comparison in toxicology: The utility and futility of plasma concentrations of test substance. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 12:137-160, 1990.

- [16] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals - No 417 Toxicokinetics, OECD Publications.
- [17] REITZ R. Distribution, persistence and elimination of toxic agents, In: Progress in Predictive Toxicology, Clayson DB et al (eds), Elsevier, New York, 1990.
- [18] ROWLAND M. and TOZER T.T. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications (2<sup>nd</sup> edition). Lea and Febiger, Philadelphia, 1989.
- [19] SMITH D.A., HUMPREY M.J. and CHARUEL C. Design of toxicokinetics studies. *Xenobiotica* 20:1187-1199, 1990.
- [20] SPEID L.H., LUMLEY C.E. and WALKER S.R. Harmonization of guidelines for toxicity testing of pharmaceuticals by 1992. *Reg. Toxicol. Pharmacol* 12:179-211, 1990.
- [21] TRAVIS C.B. Pharmacokinetics In: Carcinogen Risk Analysis. Traves C.B. (ed) Contemporary issues, in risk analysis, vol 3, Plenum Press, New York, 1988.
- [22] WAGNER J.G. Pharmacokinetics for pharmaceutical scientist. Technomic publishing Co. Inc., Lancaster, 1994.
- [23] WARTAK J. Clinical Pharmacokinetics, A modern approach to individualised drug therapy. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series, Vol 2. Praeger Publishers CBS Educational and Professional Publishing, 1983.
- [24] WEISSINGER J. Nonclinical pharmacologic and toxicologic considerations for evaluating biologic products. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 10:255-263, 1989.
- [25] WELLING P.G. Pharmacokinetic processes and mathematics ACS Monograph 185. American Chemical Society, Washington DC, 1986.
- [26] WELLING P.G., DE LA IGLESIA F.A., Drug toxicokinetics, Marcel Dekker, Inc, New York, 1993.
- [27] YACOBI A., SKELLY J.P. and BATRA V.K. Toxicokinetics and new drugs development, Pergamon Press, 1989.



**Anexo ZA**  
(normativo)

**RELACIÓN DE LAS PUBLICACIONES INTERNACIONALES CON  
LAS PUBLICACIONES CUBANAS CORRESPONDIENTES**

Esta Norma Cubana incorpora disposiciones de otras publicaciones por su referencia. Estas referencias normativas se citan en los lugares apropiados del texto de la norma y se relacionan a continuación.

<b>Norma Internacional</b>	<b>Año</b>	<b>Título</b>
ISO 10993-1	2003	"Biological Evaluation of Medical Devices. Part 1. Evaluation and Testing"
ISO 10993-16	1997	"Biological Evaluation of Medical Devices. Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables."
EN ISO 10993-16	1998	"Evaluación Biológica de Productos Sanitarios. Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables"