
NORMA CUBANA

NC

ISO 10993-9: 2012
(Publicada por la ISO en 2009)

**EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS —
PARTE 9: MARCO PARA LA IDENTIFICACIÓN Y
CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS POTENCIALES DE
DEGRADACIÓN
(ISO 10993-9: 2009, IDT)**

Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification
and quantification of potential degradation products

ICS: 11.100.20

2. Edición Octubre 2012
REPRODUCCIÓN PROHIBIDA

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



Cuban National Bureau of Standards

Prefacio

La Oficina Nacional de Normalización (NC) es el Organismo Nacional de Normalización de la República de Cuba y representa al país ante las organizaciones internacionales y regionales de normalización.

La elaboración de las Normas Cubanas y otros documentos normativos relacionados se realiza generalmente a través de los Comités Técnicos de Normalización. Su aprobación es competencia de la Oficina Nacional de Normalización y se basa en las evidencias del consenso.

Esta Norma Cubana:

- Ha sido elaborada por el Comité Técnico de Normalización NC/CTN 11 de Equipos Médicos, integrado por representantes de las siguientes entidades:
 - Centro de Biomateriales
 - Centro de Control Estatal de Equipos Médicos
 - Centro Nacional de Electromedicina
 - Centro Nacional de Ensayos Clínicos
 - Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos
 - Comisión Asesora de Equipos Médicos
 - Grupo Nacional de Anestesiología
 - Instituto Central de Investigación Digital
 - Instituto de Investigaciones en Metrología
 - MEDICUBA
 - Oficina Nacional de Normalización
 - Red Funcional de Implantología
- Es una adopción idéntica de la Norma Internacional ISO 10993-9: 2009 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.
- Anula y sustituye a la primera edición de la NC-ISO 10993-9: 2006 Evaluación biológica de equipos médicos — Parte 9: Sistema para la identificación y cuantificación de productos de degradación, la cual ha sido técnicamente revisada.
- Incluye el Anexo A (normativo) y el Anexo B (informativo).

© NC, 2012

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, El Vedado, La Habana, Habana 4, Cuba.

Impreso en Cuba.

PRÓLOGO

La Norma NC-ISO 10993 consiste en las siguientes partes, bajo el título general:

Evaluación biológica de equipos médicos:

- *Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo.*
- *Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.*
- *Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.*
- *Parte 4: Selección de los ensayos para las interacciones con la sangre.*
- *Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro.*
- *Parte 6: Ensayos relativos a los efectos locales después de la implantación.*
- *Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.*
- *Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.*
- *Parte 9: Marco para la identificación y cuantificación de productos potenciales de degradación.*
- *Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada.*
- *Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica.*
- *Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.*
- *Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de equipos médicos poliméricos.*
- *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.*
- *Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables.*
- *Parte 17: Establecimiento de los límites permisibles para sustancias lixiviables.*
- *Parte 18: Caracterización química de materiales.*
- *Parte 19: Caracterización fisicoquímica, morfológica y topográfica de los materiales (especificación técnica).*
- *Parte 20: Principios y métodos para ensayos de inmunotoxicología de equipos médicos (especificación técnica).*

Futuras partes se ocuparán de otros aspectos relevantes de la evaluación biológica.

0 Introducción

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 está concebida para presentar los principios generales en los que se basan las investigaciones de materiales específicos para identificar y cuantificar los productos de degradación descritos en las Normas NC-ISO 10993-13 (polímeros), NC-ISO 10993-14 (cerámicas) y NC-ISO 10993-15 (metales y aleaciones).

Está previsto que se utilice la información obtenida de estos estudios en las evaluaciones biológicas descritas en las partes restantes de la Norma NC-ISO 10993.

Los materiales utilizados para construir equipos médicos pueden formar productos de degradación cuando se expongan al entorno biológico, y estos productos se pueden comportar en el cuerpo de manera diferente al producto originario.

El desgaste mecánico provoca principalmente restos particulados, mientras que el desprendimiento de sustancias de las superficies debido a la lixiviación, la degradación química de estructuras o la corrosión puede provocar la liberación de iones o de diferentes tipos de productos de reacción en forma de compuestos orgánicos o inorgánicos.

Los productos de degradación pueden ser reactivos o estables y sin reacción bioquímica con su entorno. Sin embargo, la acumulación de cantidades sustanciales de productos de degradación estables puede tener efectos físicos en los tejidos circundantes. Los productos de degradación pueden permanecer en la ubicación de su generación o ser transportados dentro del entorno biológico mediante diversos mecanismos.

El nivel de tolerancia biológica de los productos de degradación depende de su naturaleza y concentración y deberían ser evaluados primariamente mediante la experiencia clínica y estudios específicos. En el caso de productos de degradación nuevos y/o desconocidos, teóricamente posibles, es necesario realizar ensayos pertinentes. Para productos de degradación clínicamente aceptados y bien descritos, puede que no sea necesario llevar a cabo investigaciones adicionales.

Se advierte de que la seguridad y eficacia de un equipo médico pueden resultar comprometidas como resultado de la degradación, y la degradación se debería considerar en la gestión del riesgo del producto.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS — PARTE 9: MARCO PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS POTENCIALES DE DEGRADACIÓN

1 Objeto y campo de aplicación

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 proporciona principios generales para la evaluación sistemática de la biodegradación potencial y observada de equipos médicos y para el diseño y las características técnicas de los estudios de biodegradación. La información obtenida a partir de estos estudios se puede utilizar en la evaluación biológica descrita en las Normas de la serie NC-ISO 10993. Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 considera tanto los materiales no degradables como los degradables.

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 no se aplica a:

- a) la evaluación de la degradación que ocurre como consecuencia de procesos puramente mecánicos; las metodologías para la producción de este tipo de producto de degradación se describen en las normas de producto específicas, cuando existen;

NOTA 1 La degradación puramente mecánica causa principalmente material articulado. Aunque esta degradación se excluye del objeto y campo de aplicación de esta parte de la Norma NC-ISO 10993, tales productos de degradación pueden provocar una respuesta biológica y, por tanto, necesitan ser objeto de una evaluación biológica como se describe en otras partes de la Norma NC-ISO 10993.

- b) los componentes lixiviables, que no son productos de degradación;
- c) los equipos médicos o componentes de los mismos que no entran en contacto con el cuerpo del paciente directa o indirectamente.

NOTA 2 Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 se puede aplicar a los materiales de degradación utilizados en cualquier clase de producto que esté incluido en la definición de "equipo médico" en la Norma NC-ISO 10993-1, incluso si tales productos son objeto de una reglamentación diferente de la aplicable a los equipos médicos, por ejemplo, el armazón en un producto médico de ingeniería de tejido, o una matriz portadora para la administración de fármacos o productos biológicos.

2 Normas para consulta

Las normas que a continuación se indican son indispensables para la aplicación de esta norma. Para las referencias con fecha, sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha se aplica la última edición de la norma (incluyendo cualquier modificación de ésta).

NC-ISO 10993-1 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo.

NC-ISO 10993-2 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.

NC-ISO 10993-13 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de equipos médicos poliméricos.

NC-ISO 10993-14 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 14: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de materiales cerámicos.

NC-ISO 10993-15 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 15: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones.

3 Términos y definiciones

Para los fines de este documento, se aplican los términos y definiciones incluidos en la Norma ISO 10993-1 además de los siguientes:

3.1 Degradación:

Descomposición de un material.

3.2 Biodegradación:

Degradación (véase 3.1) debida al entorno biológico.

3.3 Equipo médico biodegradable:

Equipo médico previsto para su **degradación** (véase 3.1) en el entorno biológico del cuerpo.

3.4 Lixiviable:

Componente extraíble de un material, que no es un producto de degradación.

3.5 Corrosión:

Ataque que experimentan los materiales metálicos debido a reacciones químicas o electroquímicas.

NOTA El término se utiliza a veces en un sentido general para el deterioro de otros materiales, pero en esta parte de la Norma NC ISO 10993 está reservado para los materiales metálicos.

3.6 Sustancia:

Elemento o compuesto químico único o una estructura compleja de compuestos.

3.7 Componente de un producto:

Una de las diferentes partes de las que se compone un producto.

3.8 Producto de degradación:

Cualquier partícula o compuesto químico que se deriva de la descomposición química del material original.

3.9 Entorno de servicio:

Localización anatómica para la utilización prevista del producto incluyendo los fluidos, tejidos y biomoléculas circundantes.

4 Principios para el diseño de los estudios de degradación

4.1 Generalidades

El enfoque para evaluar la degradación varía con la naturaleza del material objeto de la investigación, del equipo médico, y de la localización anatómica del producto específico. Los modelos escogidos para la evaluación deben ser representativos del entorno de servicio del producto. Los estudios a realizar no requieren un entorno biológico, sino uno que simule las condiciones del entorno biológico.

La experiencia ha demostrado que en algunos procesos de degradación, los modelos *in vitro* no reflejan todos los aspectos del entorno de servicio, por ejemplo, los procesos mecánicos pueden influir sobre la biodegradación y se deberían tener en cuenta cuando se defina el modelo del entorno de servicio.

Las normas de degradación específicas de materiales o específicas de productos que contemplan la identificación y la cuantificación de los productos de degradación se deberían considerar en el diseño de los estudios de degradación. Se deben aplicar las Normas NC-ISO 10993-13 (para polímeros), NC-ISO 10993-14 (para cerámicos) y NC-ISO 10993-15 (para metales y aleaciones) si no existe ninguna norma adecuada específica del material. Los productos compuestos de dos o más tipos de materiales deberían considerar todas las normas de degradación pertinentes.

Las Normas NC-ISO 10993-13, NC-ISO 10993-14 y NC-ISO 10993-15 consideran solamente aquellos productos de degradación generados por una alteración química del producto terminado. No son aplicables a la degradación del producto inducida durante su utilización prevista por esfuerzo mecánico, desgaste o radiación electromagnética. Para tal degradación se deberían considerar otros métodos.

4.2 Consideraciones preliminares

Una consideración cuidadosa del potencial de degradación prevista o imprevista de un material es esencial para la evaluación de la seguridad biológica de un producto. Parte de esta consideración es una evaluación de las características químicas y mecanismos conocidos de degradación, seguido de una evaluación de la necesidad y del diseño de los estudios experimentales de biodegradación.

No es necesario, ni práctico efectuar estudios de degradación para todos los equipos médicos. La consideración de la necesidad de efectuar estudios de degradación se da en el anexo A. La evaluación de la necesidad de efectuar estudios experimentales de degradación, debe incluir una revisión bibliográfica y/o la experiencia clínica documentada. Las recomendaciones sobre la revisión bibliográfica apropiada se dan en la Norma NC-ISO 10993-1. Tal estudio puede resultar en la conclusión de que no es necesario ningún ensayo adicional, si el producto considerado posee un historial demostrado de resultados clínicos aceptables, de datos nuevos, de datos publicados y de analogías con productos, materiales y productos de degradación conocidos.

Las recomendaciones para la evaluación biológica de los productos y lixiviables de degradación se dan en las Normas NC-ISO 10993-1, NC-ISO 10993-16 y NC-ISO 10993-17. Véase la Norma NC-ISO 10993-12 para las recomendaciones sobre la extracción de lixiviables a partir de equipos médicos y la Norma NC-ISO 10993-18 para las recomendaciones sobre la caracterización química de los materiales y sus componentes lixiviables utilizados en equipos médicos. Véase la Norma NC-ISO 10993-19 para las recomendaciones sobre la caracterización físico-química, morfológica y topográfica de los materiales. La consideración de estas normas antes de la realización de los estudios de degradación puede demostrar ser útil para distinguir los componentes lixiviables de los productos de degradación.

NOTA: A pesar de la diferencia entre componentes lixiviables y productos de degradación, podría ser posible combinar un estudio sobre productos de degradación con un estudio sobre componentes lixiviables. Distinguir entre productos de degradación y otros tipos de componentes lixiviables no es necesario para otros estudios de evaluación biológica adicionales. Sin embargo, cuando se considera necesaria una reducción del nivel de los componentes lixiviables como una medida de control del riesgo, esta información es importante.

4.3 Diseño del estudio

Se debe diseñar y documentar un plan del estudio de biodegradación completo con el propósito del estudio para contemplar los aspectos identificados en el apartado 4.1. El plan del estudio aprobado debe definir los métodos analíticos mediante los cuales se habrán de investigar las características siguientes de los productos de degradación:

- a) las propiedades químicas y fisicoquímicas;
- b) la morfología superficial;
- c) las propiedades bioquímicas.

El plan del estudio aprobado debe describir también los métodos utilizados para generar los productos de degradación. Los métodos deberían estar optimizados para la detección de sustancias degradables y se deberían justificar.

El plan del estudio aprobado para productos que contengan componentes múltiples, debe tener en cuenta cada material/ componente individual, y debe considerar los efectos sinérgicos sobre la degradación de los diferentes componentes, así como la posibilidad de reacciones secundarias entre los productos de degradación.

NOTA: La biodegradación se puede modelar utilizando ensayos *in vitro*.

4.4 Caracterización de productos de degradación de equipos médicos

Los productos de degradación producidos en el estudio pueden ser material particulado o compuestos o iones solubles. Para caracterizar a estos productos se deben utilizar métodos analíticos apropiados, que hayan sido validados y recogidos en el informe del estudio. Si se generan partículas, requieren ser caracterizadas respecto a su tamaño, forma, área superficial y otras características pertinentes.

NOTA 1: Dado que las propiedades físicas y químicas de los materiales particulados pueden cambiar a dimensiones de nanoescala, esto puede afectar a sus propiedades toxicológicas.

Si es necesaria la evaluación biológica de los productos de degradación, se debe proceder con cuidado al diseñar el estudio de degradación para asegurar que no interfiere con el ensayo biológico.

Las consideraciones para el estudio de biodegradación se dan en el anexo B. El protocolo debe incluir:

- a) la identificación y caracterización del producto y/o material y su utilización prevista;
- b) la identificación y caracterización del posible mecanismo de degradación;
- c) la identificación y caracterización de productos de degradación conocidos, probables y potenciales; y
- d) las metodologías de ensayo.

NOTA 2: El alcance y velocidad de desprendimiento de los productos de degradación, dependen de variables tales como los procesos de fabricación que alteran la composición y estructuras superficiales, la migración hacia la superficie desde el interior del material, la solubilidad en el medio fisiológico y la composición química de éste, etc.

5 Informe del estudio

El informe del estudio debe incluir, cuando sea pertinente, la información siguiente:

- a) la descripción del (de los) material(es) o del producto (véase el capítulo B.2), incluyendo la utilización prevista y la naturaleza del contacto corporal;
- b) la evaluación de la degradación y la justificación para la evaluación de la degradación;
- c) la descripción de los métodos de ensayo de la degradación, de las condiciones del ensayo, de los materiales y procedimientos del ensayo, incluidos los controles;

- d) la descripción de los métodos analíticos, incluidos los límites y los controles de la cuantificación;
- e) la declaración de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio apropiadas y/o con los sistemas de gestión de calidad para los laboratorios de ensayo (por ejemplo, la norma NC-ISO/IEC 17025);
- f) la identificación y cuantificación de los productos de degradación (por ejemplo, la forma y condición de los productos de degradación, su estabilidad y los controles utilizados);
- g) el resumen de los resultados;
- h) la interpretación y discusión de los resultados.

Anexo A (Normativo)

Consideración de la necesidad de efectuar estudios de degradación

A.1 Los estudios de degradación se deben considerar si

- a) el producto ha sido diseñado para ser biodegradable o
- b) el producto está previsto para ser implantado durante más de treinta días o
- c) una consideración informada del sistema del (de los) material (es) indica que se pueden desprender sustancias tóxicas durante el contacto corporal.

A.2 Los estudios de degradación pueden no ser necesarios si

- a) los productos probables de degradación son las mismas sustancias, en las cantidades predichas, y se generan a una velocidad similar y en un lugar comparable a los de aquéllos que poseen un historial de utilización clínica segura y/o
- b) los productos probables de degradación son material articulado y están presentes en un estado físico, es decir, forma, distribución y forma, y en las cantidades predichas, y se producen a una velocidad similar y en un lugar comparable a los de aquellos que son producidos por productos que poseen un historial de utilización clínica segura o
- c) existen ya datos de degradación suficientes pertinentes de las sustancias y productos de degradación en la utilización prevista.

La necesidad de estudios *in vivo* se debe considerar a la luz de los resultados de los estudios *in vitro*.

Cuando proceda, se deben considerar experimentos *in vitro* para investigar procesos de degradación teóricamente posibles. Los estudios *in vivo* deben tener en cuenta el bienestar de los animales del estudio (véase la Norma NC-ISO 10993-2). Los estudios *in vivo* e *in vitro* se deben considerar también para determinar la probabilidad de ocurrencia de degradación y la identificación de los productos probables de degradación y la velocidad de degradación.

El diagrama de flujo en la figura A.1 ilustra la lógica aplicable a estas consideraciones.

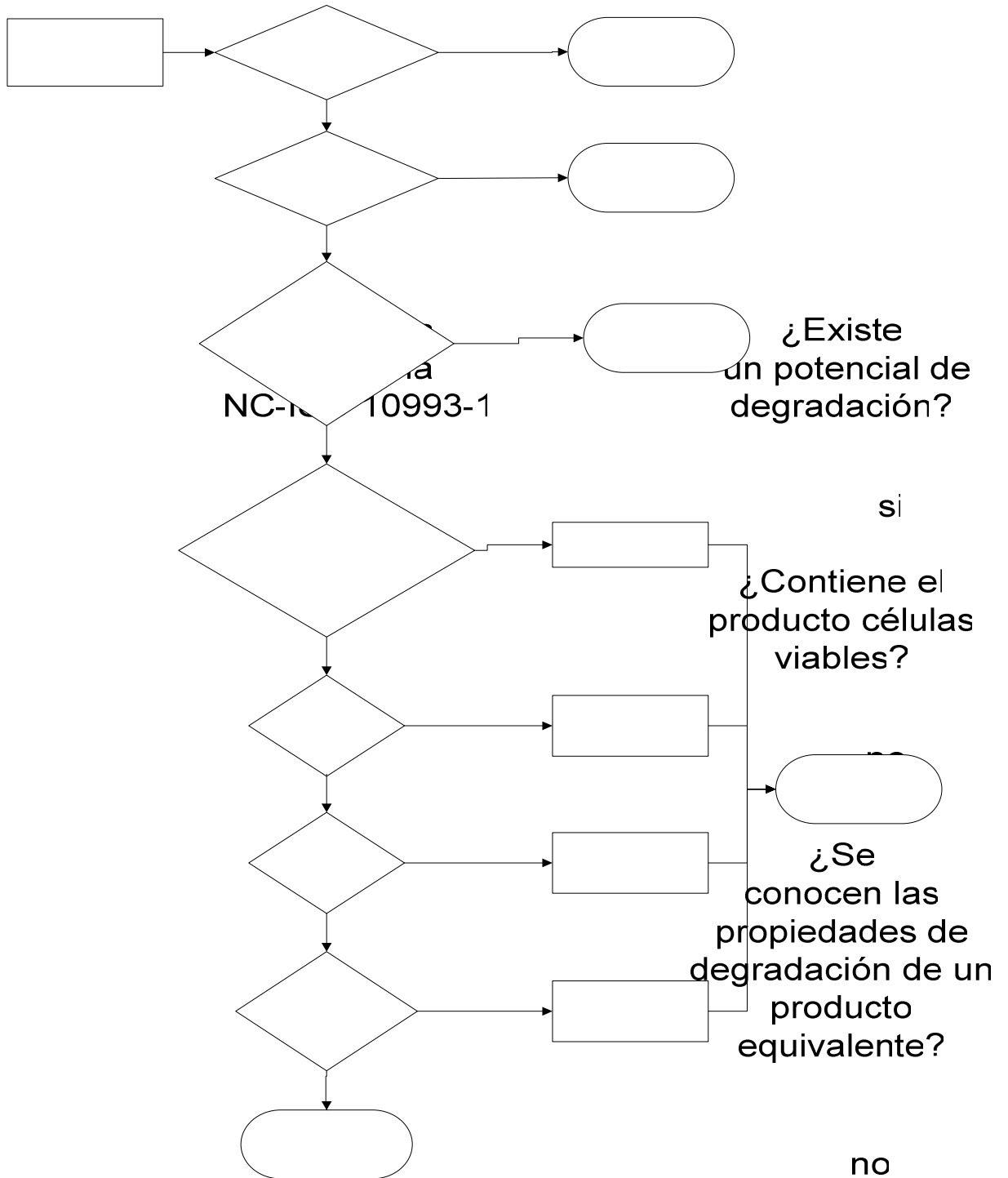


Figura A.1 — Diagrama de flujo que ilustra la consideración de la necesidad de estudios de degradación

¿Existe disponible una norma específica del material relacionada con la degradación (por ejemplo, la Norma ISO 13781)?

Anexo B (Informativo)

Consideraciones sobre el estudio de biodegradación

B.1 Generalidades

Este anexo contiene los aspectos a considerar en la evaluación de la posible biodegradación.

Se deberían considerar estudios prácticos apropiados cuando no se dispone de información esencial sobre la degradación de los productos o materiales, ni los efectos biológicos de los potenciales productos de biodegradación.

B.2 Descripción del equipo médico y/o del material

Se debería considerar lo siguiente cuando se describa el equipo o el material objeto del estudio:

- a) el nombre del equipo médico y/o del material;
- b) la función del equipo médico;
- c) la utilización prevista;
- d) el entorno biológico previsto;
- e) la composición del material;
- f) el acondicionamiento del material (procesado, esterilización);
- g) la condición superficial;
- h) las dimensiones;
- i) el componente único;
- j) el componente único a utilizar con otros y la naturaleza de su interacción;
- k) en el producto multicomponente la evaluación efectuada para cada material componente;
- l) la duración del contacto;
- m) otras caracterizaciones.

B.3 Evaluación de productos de degradación potenciales y conocidos

B.3.1 Cambios en el material a granel

Los cambios previstos o no previstos en el material a granel pueden originar productos de degradación particulados y pueden influir sobre la estabilidad de la superficie. Por ejemplo, los cambios en el material a granel pueden ocurrir:

- durante la fabricación;
- durante la esterilización;
- durante la implantación y mientras se encuentra implantado;
- por biodegradación prevista;
- durante el almacenamiento y debido a la inestabilidad;
- durante los cambios en el estado físico (hinchamiento, transiciones de fase, etc.).

B.3.2 Desprendimiento de sustancias de la superficie

El desprendimiento de sustancias de la superficie puede resultar inducido por procesos tales como:

- reacciones químicas;
- lixiviación;
- migración;
- despolimerización;
- desprendimiento de la capa superficial, desconchamiento.

B.3.3 Producto multicomponente o producto utilizado con otros componentes

Además de las consideraciones para sistemas de un único componente, es necesario contemplar los procesos siguientes:

- descomposición de estructuras;
- deslaminación;
- migración de sustancias desde un componente a otro;
- la posibilidad de que los productos de degradación reaccionen entre sí.

Bibliografia

- [1] ISO 10271 *Dental metallic materials. Corrosion test methods.*
- [2] ISO 13781 *Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants. In vitro degradation testing.*
- [3] ISO/IEC 17025 *General requirements for competence of testing and calibration laboratories.*