
NORMA CUBANA

NC

ISO 10993-18: 2013
(Publicada por la ISO en 2005)

**EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS —
PARTE 18: CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE MATERIALES
(ISO 10993-18:2005, IDT)**

**Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of
materials**

ICS: 11.040; 11.100

1. Edición Noviembre 2013
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.
 - Instituto Central de Investigación Digital.
 - Centro Nacional de Electromedicina.
 - Instituto de Oncología y Radiobiología
 - Centro Nacional de Investigaciones Científicas.
 - Instituto de Investigaciones en Metrología.
 - Centro para el Control Estatal de la Calidad de los
 - Instituto de Investigaciones en Normalización.
 - Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos
 - MEDICUBA
 - Comisión Asesora de Equipos Médicos.
 - Ministerio de Comunicaciones.
 - Complejo Ortopédico “Frank País”.
 - Oficina Nacional de Normalización.
 - Grupo Nacional de Anestesiología.
 - Red Funcional de Implantología.
 - Grupo Nacional de Estomatología.

© NC, 2013

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

ISO (la Organización Internacional de Normalización) es una federación mundial de organismos nacionales de normalización (organismos miembros de ISO). El trabajo de preparación de las normas internacionales normalmente se realiza a través de los comités técnicos de ISO. Cada organismo miembro interesado en una materia para la cual se haya establecido un comité técnico, tiene el derecho de estar representado en dicho comité. Las organizaciones internacionales, públicas y privadas, en coordinación con ISO, también participan en el trabajo. ISO colabora estrechamente con la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC) en todas las materias de normalización electrotécnica.

La tarea principal de los comités técnicos nacionales es la adopción de normas internacionales.

La Norma Internacional ISO 10993-18 fue preparada por el Comité Técnico ISO/TC 194, *Evaluación biológica de equipos médicos*.

La Norma Internacional ISO 10993 incluye las siguientes partes, bajo el título general *Evaluación biológica de equipos médicos*:

- *Parte 1: Evaluación y ensayos.*
- *Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.*
- *Parte 3: Ensayo 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 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 sistemática.*
- *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.*
- *Parte 20: Principios y métodos para ensayos de inmunotoxicología de equipos médicos*

Índice

0	Introducción	6
1	Objeto y Campo de Aplicación	7
2	Normas para consulta	7
3	Términos y definiciones	8
4	Símbolos y términos abreviados	9
5	Principios generales	9
6	Procedimiento de caracterización	10
6.1	Generalidades	10
6.2	Etapo 1 – Información cualitativa	12
6.3	Etapo 2- Equivalencia del material	12
6.4	Etapo 3– Información cuantitativa	12
6.5	Etapo 4-Evaluación de los riesgos cuantitativa	12
6.6	Etapo 5-Exposición clínica estimada a los productos químicos presentes	13
7	Parámetros y métodos de caracterización química	13
7.1	Generalidades	13
7.2	Polímeros	14
7.3	Metales y aleaciones	15
7.4	Materiales cerámicos	15
7.5	Macromoléculas naturales	16
8	Notificación de los datos obtenidos	17
	Anexo A (normativo) diagrama de flujo que resume en etapas la generación de los datos de caracterización química para su utilización en la evaluación del riesgo toxicológico	18

Anexo B (informativo) fuentes de información para la caracterización química.....	20
Anexo C (informativo) principios para juzgar la equivalencia toxicológica.....	23
Bibliografía.....	24

Introducción

La Norma NC-ISO 10993-1:2005 proporciona un marco de referencia para un programa estructurado que permite la evaluación de la seguridad biológica. El capítulo 3 de la Norma NC-ISO 10993-1:2005 indica que, en la selección de los materiales a utilizar para la fabricación del producto, la primera consideración debería ser la adecuación para la utilización o propósito previstos. Esto debería incluir la consideración de las características y propiedades del material, entre las que se incluyen las propiedades químicas, toxicológicas, físicas, eléctricas, morfológicas y mecánicas. Esta información es necesaria antes de efectuar ninguna evaluación biológica. El apartado 7.2 de la norma NC-ISO 10993-1:2005 señala que la aceptabilidad continuada de la evaluación biológica de los materiales es uno de los aspectos de un sistema de gestión de la calidad que garantiza la calidad del diseño final.

Asimismo, la norma NC-ISO 14971 indica que un análisis de riesgos toxicológicos debería tener en cuenta la naturaleza química de los materiales.

Los requisitos especificados en este documento están previstos para suministrar la información, que será valiosa para predecir la respuesta biológica de los materiales. Esta información es la siguiente.

- La composición química de los materiales utilizados en el proceso de fabricación, incluyendo los aditivos y residuos del proceso, agentes de limpieza, desinfección, ensayo, etc.
- La caracterización de los materiales a utilizar en la producción de equipos médicos, así como en los equipos en su forma final.
- Identificación de los materiales de construcción del equipo médico.
- El potencial de los materiales de equipos médicos para liberar sustancias o productos de descomposición, generados en el proceso de fabricación.
- Cambios en los materiales de construcción, que provienen de cambios en el proceso de fabricación o del control insuficiente del proceso de fabricación.

Las características de la composición de los materiales de fabricación están, fundamentalmente, bajo el control de los proveedores de estos materiales. Sin embargo, otras características están básicamente influenciadas por los requisitos que tiene que cumplir el equipo médico terminado, así como por los procesos utilizados por el fabricante del equipo médico.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS – PARTE 18: CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE MATERIALES

1 Objeto y campo de aplicación

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 describe un marco de referencia para la identificación de un material y para la identificación y cuantificación de sus constituyentes químicos. La información sobre la caracterización química generada puede utilizarse para un conjunto de aplicaciones importantes, por ejemplo:

- Como parte de la evaluación de la seguridad biológica global de un equipo médico (Normas NC-ISO 10993-1:2005 y NC-ISO 14971).
- Medición del nivel de una sustancia lixiviable en un equipo médico para permitir la evaluación del cumplimiento con los límites permisibles para tal sustancia, obtenidos de una evaluación de riesgos basada en consideraciones sobre la salud (NC-ISO 10993-17).
- Juzgar la equivalencia de un material propuesto con un material clínicamente establecido.
- Juzgar la equivalencia de un producto final con un producto prototipo y verificar la relevancia de los datos sobre este último con objeto de utilizarla para apoyar la evaluación del prototipo.
- Selección de materiales nuevos potencialmente idóneos para un equipo médico a utilizar en una aplicación clínica propuesta.

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 no contempla la identificación o cuantificación de los productos de degradación, que está cubierta en las Normas NC-ISO 10993-9, NC-ISO 10993-13, NC-ISO 10993-14 y NC-ISO 10993-15.

Las Normas de la serie NC-ISO 10993 son aplicables cuando el material o producto entra en contacto directa o indirectamente con el cuerpo (véase el apartado 4.2.1 de la Norma NC-ISO 10993-1).

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 está prevista para ser utilizada por los proveedores de materiales y fabricantes de equipos médicos, cuando se efectúa una evaluación de la seguridad biológica.

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 10993-1:2005 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 1: Evaluación y ensayos.
- NC-ISO 10993-17 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 17: Establecimiento de los límites permisibles para sustancias lixiviables.

- NC-ISO 14971:2007 Equipos médicos. Aplicación de la gestión de riesgos a los equipos médicos.

3 Términos y definiciones

A efectos de este documento, son aplicables los términos y definiciones dados en la Norma NC-ISO 10993-1 y los siguientes

3.1 proveedor Persona o compañía que fabrica y/o suministra los materiales básicos de partida a utilizar en la fabricación de un equipo médico.

3.2 fabricante Persona física o jurídica responsable del diseño, fabricación, acondicionamiento y etiquetado de un equipo médico con vistas a la comercialización de éste en su propio nombre, independientemente de que estas operaciones sean efectuadas por esta misma persona o por un tercero por cuenta de aquella.

3.3 componente. Artículo que se fabrica de un material de partida básico pero que no es en sí mismo un equipo médico, dado que constituye solamente una parte de un equipo médico.

3.4 conversor: Persona o compañía que convierte o fabrica una materia prima básica para convertirla en un producto semiterminado (por ejemplo, varillas o tubos de diversa longitud o láminas planas).

3.5 caracterización química: Identificación de un material y la identificación y cuantificación de los productos químicos presentes en los materiales o equipos médicos terminados.

3.6 extracción exhaustiva: Extracción que se realiza hasta que la cantidad de residuos en una extracción subsiguiente es inferior al 10% de la detectada en la primera extracción.

NOTA - La extracción es un proceso complejo influenciado por la duración, temperatura, relación, área superficial y volumen, medio de extracción y el equilibrio de fases del material. El equilibrio entre las fases de un material dicta las cantidades relativas de la fase amorfa y fases cristalinas presentes. Para la fase amorfa, la temperatura de transición vítrea, T_g , dicta la movilidad de la cadena polimérica y la velocidad de difusión en la fase. Normalmente, la velocidad de difusión es considerablemente mayor por encima de la T_g , que por debajo de este valor. La velocidad de difusión pasa por un mínimo en la fase cristalina.

Las condiciones de extracción no deberían alterar el equilibrio entre las fases del material. La alteración de este equilibrio puede afectar la cantidad y tipo de productos extraídos. Los efectos de temperatura altas u otras condiciones sobre la cinética de extracción y la identidad del (de los) extractante(s) debería considerarse cuidadosamente si se utiliza la extracción exhaustiva. Por ejemplo, existen varios problemas cuando se utilizan temperaturas elevadas:

- a) La energía debida a la mayor temperatura puede causar un mayor entrecruzamiento de las cadenas poliméricas y, por lo tanto, disminuir la cantidad de monómero libre disponible para emigrar desde el polímero.
- b) La mayor temperatura podría causar la formación de productos de degradación, que no se encuentran típicamente en el producto terminado en las condiciones de uso del mismo.
- c) La mayor temperatura podría causar la desaparición de un material lixiviable típicamente encontrado en el producto terminado.

3.7 extracción simulada: Extracción para evaluar el riesgo potencial para el paciente o usuario durante la utilización de rutina de un producto, utilizando un método de extracción con un medio apropiado que simula la utilización del producto.

NOTA-Véase la nota del apartado 3.6

4 Símbolos y términos abreviados

En el capítulo 7 se utilizan los términos abreviados que se reflejan en la Tabla 1, derivados de las siglas de los métodos en idioma inglés.

TABLA 1—Abreviaturas sobre metodología

Término abreviado	Método analítico
DMTA	Análisis térmico mecánico dinámico
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EDX-SEM	Análisis por rayos X de dispersión electrónica-Microscopía electrónica de barrido
FTIR	Espectroscopia infrarrojo con Transformada de Fourier
GC	Cromatografía de gases
MS	Espectrometría de masas ^a
GPC	Cromatografía de permeación por gel
HPLC	Cromatografía en fase líquida de alta resolución
ICP	Plasma inductivamente acoplado
IR	Espectroscopia Infrarroja
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
UV	Espectroscopia ultravioleta
XPS	Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X
XRF	Fluorescencia de rayos X
2D PAGE	Electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida

^a La espectrometría de masas se combina a menudo con técnicas cromatográficas tales como GC-MS, LC-MS y MS-MS

5 Principios generales

La caracterización química de los materiales de que está constituido un equipo médico es una primera etapa necesaria para evaluar la seguridad biológica de un producto. Es también importante para juzgar la equivalencia de:

- a) un material propuesto para un material clínicamente establecido, y
- b) un prototipo de un equipo médico terminado.

En el anexo A se da una visión general del procedimiento de caracterización química descrito en este documento y su relación con la evaluación de los riesgos.

Deben obtenerse datos cualitativos para describir la composición química de un material. Cuando sea relevante para la seguridad biológica, deben obtenerse también datos cuantitativos. Para algunos materiales, la información sobre la composición puede estar fácilmente disponible como parte de la especificación del material. Algunos materiales, como los polímeros, pueden poseer formulaciones más complejas y los detalles sobre la composición deberían obtenerse solicitándolos al proveedor del material. En ausencia de esta información, deberían aplicarse las técnicas analíticas apropiadas al material para obtener los datos sobre la composición.

La identificación de los constituyentes de un material previsto para la utilización en la fabricación de un equipo médico permite investigar la toxicidad intrínseca de cada constituyente. Los datos obtenidos están previstos para su utilización por el fabricante del equipo médico, como parte de la evaluación de la seguridad biológica global del equipo médico. Es, por tanto, importante recomendar la introducción de controles para prevenir que un proveedor de materiales cambie la composición de un material suministrado, bajo una denominación comercial registrada o acuerdo de suministro específicos, sin una notificación previa al fabricante del equipo médico. El fabricante debería evaluar las consecuencias de cualquier cambio notificado sobre la seguridad biológica del producto.

Cualquiera de los constituyentes de un material, o de los aditivos utilizados en el proceso de fabricación de un equipo médico, son potencialmente susceptibles de liberarse y ejercer una acción biológica. Sin embargo, es necesario obtener información que demuestre el alcance de tal liberación en las condiciones reales de utilización del producto terminado para estimar los riesgos debidos a tales constituyentes. Esto puede estimarse a partir de los ensayos de extracción aplicados al material. Se utilizan condiciones de extracción apropiadas (extracción simulada) para asegurar que cualquier constituyente susceptible de ser liberado durante la utilización del producto terminado pase a los medios de extracción. El extracto obtenido puede analizarse, cualitativa y/o cuantitativamente, para generar datos que puedan después utilizarse en la evaluación de la seguridad biológica del equipo médico.

El alcance de la caracterización química requerida debería reflejar la naturaleza y duración de la exposición clínica y debe ser determinado por el evaluador del riesgo toxicológico basándose en los datos necesarios para evaluar la seguridad biológica del producto. También reflejará la forma física de los materiales utilizados, por ejemplo, líquidos, geles, polímeros, metales, componentes cerámicos, materiales compuestos o de origen biológico.

Completar con éxito la caracterización química indicada en este documento requiere la estrecha colaboración de especialistas en materiales, analistas químicos y evaluadores de riesgos toxicológicos. En esta colaboración, el especialista en materiales y el analista químico proporcionan los datos cualitativos y cuantitativos necesarios para que un evaluador de los riesgos pueda determinar la seguridad del producto.

6 Procedimiento de caracterización

6.1 Generalidades

La generación de los datos de caracterización química es un proceso en etapas, que se realiza unido a la evaluación de los riesgos, y en el anexo A se da un diagrama de flujo que muestra las 5 etapas de este proceso. Los requisitos de la caracterización química y las recomendaciones referentes a cada etapa se especifican en los apartados del 6.2 al 6.6. Los métodos analíticos deben seleccionarse para aportar la información requerida para la evaluación toxicológica. Si no pueden identificarse métodos adecuados, deben desarrollarse métodos nuevos apropiados. Antes

del desarrollo de métodos nuevos, deberían consultarse las normas, monografías, artículos científicos existentes u otros documentos científicos relevantes para verificar la existencia de métodos de ensayos apropiados. Puede ser necesario que los métodos publicados tengan que adaptarse y validarse antes de ser utilizados.

Los métodos analíticos utilizados deben validarse, justificarse y notificarse (véase el capítulo 8). La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece que las características de las prestaciones del método cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Los métodos analíticos deben validarse de forma apropiada con respecto a las características analíticas siguientes:

- exactitud,
- precisión,
- especificidad,
- limite de detención,
- limite de cuantificación,
- linealidad,
- intervalo de aplicación,
- robustez,
- idoneidad del sistema.

En cada etapa del procedimiento de caracterización, debe tomarse una decisión sobre la idoneidad de los datos obtenidos como base del análisis de los riesgos. Este procedimiento debería considerar cada uno de los materiales utilizados en un equipo médico, además de los requisitos para la caracterización química del equipo médico.

NOTA 1- Las etapas 2 y 4 y los apartados 6.3 y 6.5, respectivamente, son parte del proceso de evaluación de los riesgos y quedan fuera del campo de aplicación de esta parte de la norma NC-ISO 10993. Se dan a título informativo para indicar la importante interacción entre la caracterización química y la evaluación de los riesgos.

NOTA 2- El proveedor puede ser una fuente útil de los métodos analíticos apropiados. En ausencia de cualquier dato inicial sobre la composición, se recomienda un estudio de las publicaciones relevantes para establecer la naturaleza probable del material de partida y de cualquier aditivo para facilitar la selección de los métodos mas apropiados de análisis del material dado.

Si el material o producto entra en contacto con el cuerpo directa o indirectamente entonces es aplicable esta parte de la Norma NC-ISO 10993 (véase el apartado 4.2.1 de la Norma NC-ISO 10993-1:2005)

6.2 Etapa 1 – Información cualitativa

Se describe el material/producto y su utilización o propósito previstos. Se precisa una descripción cualitativa documentada de la composición del producto terminado, incluyendo los aditivos y residuos del proceso para cada material utilizado en el producto (véase el apartado 3.3 y el capítulo 4 de la Norma NC-ISO 10993-1:2005 y el anexo B de esta norma). El nivel de los datos cualitativos proporcionados/requeridos debe justificarse y debe reflejarse la categoría del equipo médico, referente al grado de invasividad y duración de la exposición clínica, así como la naturaleza de los materiales.

Cuando proceda, la descripción cualitativa debe incluir información sobre el lote, proveedor y especificación del material para cada material. La utilización de un material normalizado, por ejemplo, según se describe en la Norma ISO 5832-1, en su utilización prevista, se considera que cumple este requisito.

Los fabricantes de equipos médicos deberían, preferiblemente, obtener la información sobre la composición cualitativa y cuantitativa del proveedor del material de partida. La información cualitativa sobre cualquier aditivo utilizado en el proceso, por ejemplo, agentes de liberación del molde, debería también obtenerse de los miembros apropiados de la cadena de fabricación, incluyendo los conversores y los fabricantes de componentes. La composición de los materiales debe cumplir las normas aplicables a ellos, o debe ser especificada por el fabricante. Debe obtenerse información suficiente en esta etapa para identificar todos los peligros tóxicos resultantes de los componentes químicos del material y esta información debe emplearse para evaluación de los riesgos (véase el apartado 4.3 de la Norma NC-ISO14971:2007).

6.3 Etapa 2- Equivalencia del material

Debe obtenerse suficiente información cualitativa para permitir una comparación con objeto de determinar si el material es equivalente a otro utilizado en un producto con la misma exposición/utilización clínica y que haya tenido los mismos procesos de fabricación y esterilización aplicados, por ejemplo, la utilización segura establecida de los materiales en un producto a ser utilizado sobre la piel intacta.

NOTA - Véase el anexo C para consultar ejemplos de equivalencia toxicológica.

6.4 Etapa 3– Información cuantitativa

Cuando el análisis cualitativo por sí solo no ha suministrado datos suficientes para completar un análisis del riesgo toxicológico, la composición química cuantitativa debe establecerse, documentarse (véase B.6) y emplearse para la evaluación de los riesgos. La composición química cuantitativa denota la cantidad total de los productos químicos presentes en el material de forma específica.

6.5 Etapa 4-Evaluación de los riesgos cuantitativa

Debe obtenerse suficiente información cuantitativa para permitir una evaluación de los riesgos, cuando se combina con información toxicológica existente (véase la Norma NC-ISO 10993-17 y el apartado 4.1 de la Norma NC-ISO 14971:2007).

6.6 Etapa 5-Exposición clínica estimada a los productos químicos presentes

Si la cantidad de cualquier producto químico presente sigue siendo causa de preocupación toxicológica, dada la exposición clínica esperada, debe medirse la tasa de exposición a tal producto químico y estimarse la dosis total. Las condiciones de extracción utilizadas deben documentarse y justificarse.

NOTA 1 - El grado de extracción necesario varía con la naturaleza del contacto con el cuerpo y con el alcance de la exposición. Conforme aumenta la duración e invasividad del contacto, puede ser necesario un análisis que proporcione información sobre la cinética de extracción.

El extracto debe analizarse utilizando métodos sensibles y selectivos y deben cuantificarse los niveles de productos químicos que representen riesgo.

NOTA 2 - En algunos casos, los productos lixiviables pueden determinarse mediante modelos matemáticos, además de mediante ensayos.

7 Parámetros y métodos de caracterización química

7.1 Generalidades

El capítulo 6 y el anexo A de esta parte de la Norma NC-ISO 10993 indican la generación en etapas de los datos cualitativos y cuantitativos de caracterización química para ser utilizados en la evaluación del riesgo toxicológico. Para cada una de las clases principales de materiales de equipos médicos, los apartados 7.2 a 7.5 indican ejemplos de parámetros cualitativos y cuantitativos cuya determinación puede ser relevante, y ejemplos de métodos que pueden utilizarse.

Debido a la diversidad de equipos médicos, se reconoce que no todos los parámetros identificados para un material serán precisos para todas/algunas utilidades del producto. Como se indica en el apartado 6.2, el alcance específico de la caracterización se determina por la invasividad y duración de la exposición clínica en la utilización prevista.

En las etapas 1) y 3) del capítulo 6 (apartados 6.2 y 6.4 respectivamente), el técnico especialista en materiales y el analista químico, en colaboración con el evaluador del riesgo toxicológico, deben determinar cuáles parámetros son relevantes para la evaluación de un material o equipo médico. Las razones para la inclusión o exclusión de un parámetro deben documentarse. Los datos de caracterización son necesarios para todos los parámetros relevantes.

7.2 Polímeros

Tabla 2—Parámetros y Metodologías de ensayo para análisis de polímeros

Ejemplos de parámetros a analizar	Ejemplos de métodos ^a (no exhaustivos ni exclusivos)	Cualitativo	Cuantitativo
Estructura química	MS, RMN, FTIR	X	X
Configuración de la cadena química:	Valoración (titulación)	-	X
– Análisis de los grupos funcionales laterales	Espectroscopia (RMN)	X	X
– Presencia de dobles enlaces	Espectroscopia (IR/UV)	X	X
	Índice de yodo	-	X
– Caracterización del polímero	Espectroscopia (IR/RMN)	X	X
Configuración de la cadena física:	Espectroscopia (RMN ¹³ C)	X	X
– Tacticidad	DSC	X	-
– Presencia de enlaces intercatenarios	Extracción sol-gel	X	-
	DMTA	-	X
– Ramificaciones	Espectroscopia (RMN)	X	X
Aditivos, residuos del proceso, elementos traza o impurezas, tales como:			
– Desactivadores de metales, estabilizadores a la luz/calor, plastificantes, lubricantes, mejoradores de la viscosidad, modificadores del impacto, agentes antiestáticos, agentes antimicrobianos, promotores de formación de enlaces intercatenarios, agentes de liberación del molde.	HPLC, GC	X	X
– Antioxidantes, agentes de soplado	GC	-	X
	HPLC	X	X
– Retardadores de llama y agentes blanqueadores	HPLC	X	X
	Difracción de rayos X	X	-
– Material de carga	Residuo de ignición	X	-
	XRF de la disolución	X	X
Composición de la superficie	FTIR	X	X
	XPS	X	X
Monómero residual	GC, HPLC	X	X
Catalizadores, iniciadores residuales	ICP	X	X
	HPLC	X	X
Masa molecular y/o distribución de la masa molecular	GPC	-	X
	Análisis de grupos funcionales terminales	-	X
	Osmometría	-	X
	Dispersión de luz en condiciones estáticas	-	X
	Viscosimetría de la solución	-	X
	Sedimentación	-	X

7.3 Metales y aleaciones

Tabla 3—Parámetros y metodologías de ensayos para análisis de metales y aleaciones

Ejemplos de parámetros a analizar	Ejemplos de métodos ^a (no exhaustivos ni exclusivos)	Cualitativo	Cuantitativo
Composición química	Fluorescencia de rayos X Espectroscopia de emisión a vacío Análisis de combustión (C, S) Absorción atómica Gás liberado por fusión (N,O,H) ICP Titulométrico Gravimétrico Eletroquímico Colorimétrico	X	X
Fases cristalográficas	Difracción de rayos X, difracción electrónica del área seleccionada	X X	- X
Distribución elemental entre fases	EDXISEM, XPS Muestra para microscopio electrónico	X	-
Composición específica de fase o composición superficial	EDXISEM, XPS	X	X
Estructura micro/macrocópica	Metalografía	X	X
^a La elección del análisis debería hacerse con el consejo de expertos en la materia dado que el método óptimo puede depender de las combinaciones específicas de los elementos que componen la aleación.			
^b Los metales y aleaciones se suministran a menudo con composición química documentada. Cuando el análisis del producto existe ya disponible, no es generalmente necesario repetir el análisis de aquellos elementos ya notificados.			

7.4 Materiales cerámicos

Tabla 4—Parámetros y metodologías de ensayos para análisis de materiales cerámicos

Ejemplos de parámetros a analizar ^a	Ejemplos de métodos (no exhaustivos ni exclusivos)	Cualitativo	Cuantitativo
Composición química, elementos traza	Fluorescencia de rayos X, ICP	X	X
Aniones	Cromatografía iónica	X	X
Valencia	Análisis colorimétrico	X	-
Fases	Difracción de rayos X	X	-
Estructura microscópica	Microscopia	-	X
Caracterización de agentes lixiviados	ICP	X	X
^a Los tipos de aditivos que deberían considerarse en cualquier análisis incluyen, entre otros, los facilitadores de la sinterización, agentes liberadores del molde, cementadores, pigmentos y recubrimientos			

7.5 Macromoléculas naturales

Para las macromoléculas naturales, es esencial que el organismo fuente (especie) y la cepa estén claramente identificados como un primer paso.

NOTA 1 – Las normas de la serie EN 12442 cubren la utilización segura de tejidos y derivados de origen animal en la fabricación de equipos médicos. La Norma EN 455-3 cubre la evaluación de los riesgos asociados con los residuos proteínicos en látex de caucho natural.

Las macromoléculas naturales utilizadas en equipos médicos incluyen entre otras, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y formulaciones cerámicas. Como ejemplos se incluyen gelatinas, colágeno, elastina, fibrina, albúmina, alginato, celulosa, heparina, quitosana, hueso procesado, coral y caucho natural. Estos materiales pueden haber sido procesados, purificados y modificados en cierto grado.

NOTA 2 - Existen monografías de diversas farmacopeas (Ph. Eur./USP/JP) para muchos de estos materiales y varias normas ASTM F04 cubren también la caracterización de estos materiales (véase la bibliografía).

Tabla 5—Parámetros y metodologías de ensayo para análisis de macromoléculas naturales

Ejemplos de parámetros a analizar ^a	Ejemplos de métodos (no exhaustivos ni exclusivos)	Cualitativo	Cuantitativo
Identidad	Colorimétrico	X	-
	2D PAGE	X	X
	GPC	X	-
Estructura química	Análisis y secuenciación de aminoácidos	X	X
	FTIR	X	-
	¹ H y ¹³ C RMN	X	-
Configuración de la cadena química: – Análisis de los grupos funcionales laterales	Titulación	-	X
	Espectroscopia	X	X
Configuración de la cadena física			
– Tacticidad	Espectroscopia (RMN ¹³ C)	X	X
	DSC	X	-
– Presencia de enlaces intercatenarios	Extracción de sol gel	X	X
	Análisis de puentes disulfuro	X	-
– Ramificaciones	DMTA	-	X
	Espectroscopia	X	X
Masa molecular y/o distribución de la masa molecular	GPC	-	X
	Análisis de grupos terminales	-	X
	Osmometría	-	X
	Dispersión de luz en condiciones estáticas	-	X
	Viscosimetría de la solución	-	X
	Sedimentación	-	X
Impurezas	HPLC	X	X
	GC	X	X
	2D PAGE	X	X
	Diálisis	X	X
		X	X

8 Notificación de los datos obtenidos

Los datos deben notificarse en un formato que permita la entrada de los mismos en una base de datos de materiales. Cualquier dato cuantitativo debe presentarse de una forma que permita la estimación de la exposición para seres humanos.

Los informes del ensayo deben indicar claramente el propósito de la caracterización química que se ha realizado, y cuando proceda, deben incluir lo siguiente:

- a) descripción y detalles del material,
- b) métodos analíticos y condiciones de extracción,
- c) datos cualitativos generados,
- d) datos cuantitativos generados,
- e) exposición clínica estimada a los productos químicos.

Anexo A (normativo)

Diagrama de flujo que resume en etapas la generación de los datos de caracterización química para su utilización en la evaluación del riesgo toxicológico

A.1 Generalidades

Este procedimiento es solamente aplicable a los materiales/productos en contacto directo o indirecto con el cuerpo (véase el apartado 4.2.1 de la Norma NC-ISO 10993-1:2005)

A.2 Procedimiento

El procedimiento consta de las etapas que se describen en el diagrama de flujo de la figura A.1. Las etapas son las siguientes:

- a) Etapa 1: información cualitativa.
- b) Etapa 2: equivalencia del material.
- c) Etapa 3: información cuantitativa.
- d) Etapa 4: evaluación de los riesgos cuantitativa.
- e) Etapa 5: exposición clínica estimada a los productos químicos presentes.

NOTA - Las etapas 2) y 4) son parte del proceso de evaluación de los riesgos y quedan fuera del campo de aplicación de esta parte de la Norma NC-ISO 10993. Se muestran aquí a título informativo para indicar la interacción importante entre la caracterización química y la evaluación de los riesgos.

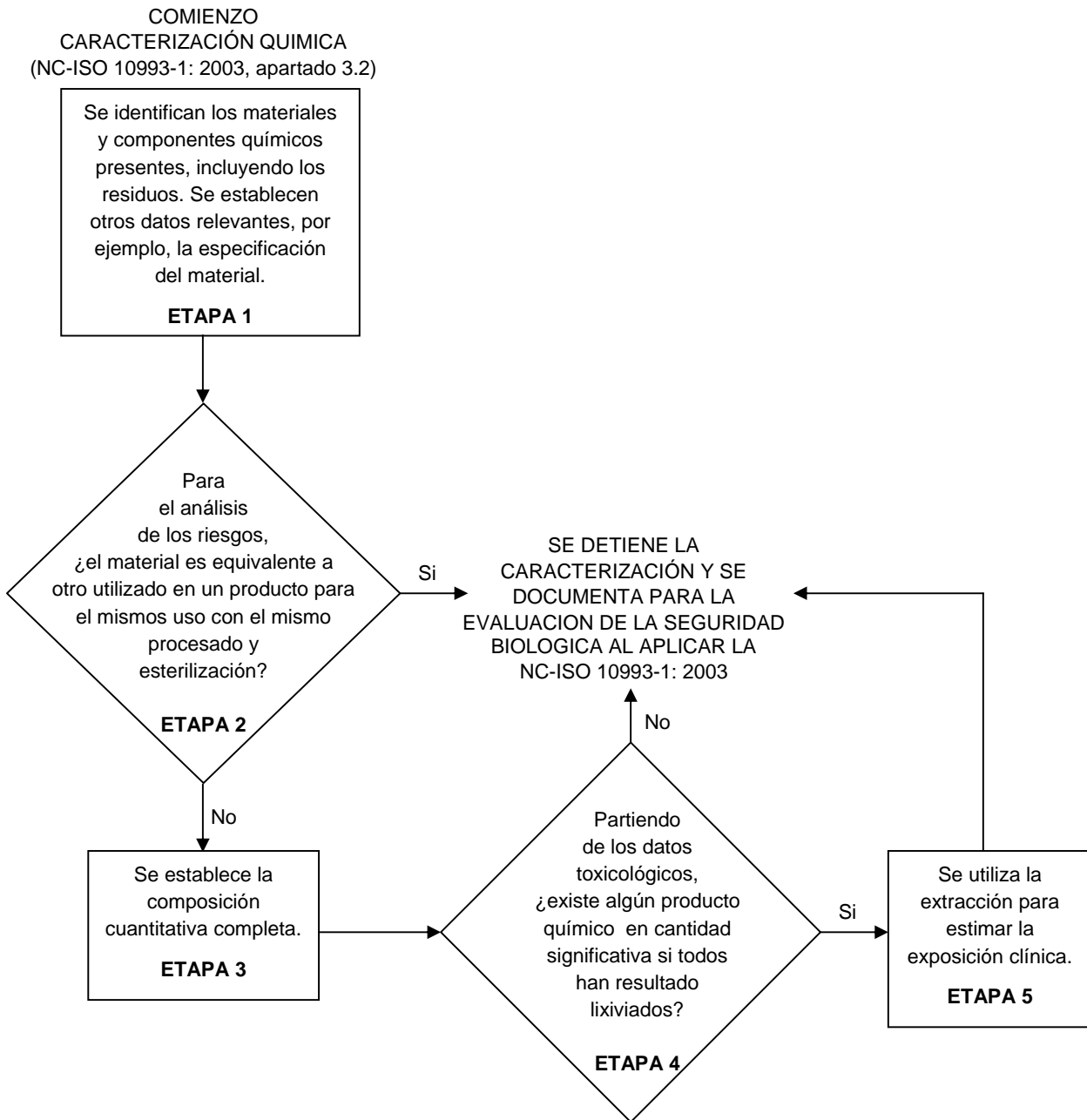


Fig. A.1 — Diagrama de Flujo

Anexo B
(informativo)
Fuentes de información para la caracterización química

B.1 Generalidades

Como se describe en el capítulo 5, el grado de caracterización química requerido depende de la naturaleza y duración del contacto del equipo médico con el cuerpo del paciente y sus riesgos asociados durante el uso clínico. En consecuencia, la clase y nivel de detalle de la información de caracterización requerida depende de tales condiciones. Esto puede requerir la utilización de múltiples fuentes de información, según se indica en los capítulos B.2 a B.8.

B.2 Nombre genérico del material

El nombre genérico debería suministrarse con referencias al nombre químico específico.

NOTA - Los nombres genéricos pueden malinterpretarse. Por ejemplo, POLIETILENO se entiende a veces como un homopolímero del etileno, aunque también se ha definido como una POLIOLEFINA constituida por unidades de etileno en mayor proporción que el porcentaje molar dado.

B.3 Otras nomenclaturas y descripciones químicas de los materiales**B.3.1 Generalidades**

Existen varios sistemas de nomenclatura que especifican los materiales con mayor exactitud.

B.3.2 Nomenclatura IUPAC y fórmulas estructurales de los productos químicos poliméricos

La comisión para la nomenclatura de macromoléculas de la Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada (IUPAC) ha publicado reglas para nombrar los polímeros. El nombrar y describir los polímeros de acuerdo a las reglas presenta algunas características exactas de los productos químicos poliméricos definidos. Sin embargo, no da ninguna información sobre los polímeros disponibles comercialmente, que a menudo contienen algunos aditivos.

NOTA - Las reglas se dan en la bibliografía [12].

B.3.3 Número de registro CAS, USAN, y otros nombres y/o números de registro

El *Chemical Abstract Service* (CAS) y el *United States Accepted Names* (USAN) dan un número y nombre específicos, respectivamente, a los nuevos productos químicos poliméricos desarrollados, tales como los materiales para lentes de contacto. Cuando el material utilizado tiene su número CAS y/o nombre USAN dados, es fácil distinguirlo de otros materiales similares pero no idénticos. La información concisa sobre los componentes/ingredientes químicos puede estar disponible por solicitud a la USAN.

B.4 Información general sobre la naturaleza química de los materiales

Existen varios parámetros que se emplean, generalmente, para especificar la naturaleza química del material utilizado. Estos parámetros difieren según las diversas categorías de los materiales (véase B.2). Para los polímeros sintéticos, ejemplos de estos parámetros son: la masa molecular y su

distribución, temperatura de transición vítrea, punto de fusión, peso específico, solubilidad y si es o no hinchable.

NOTA - Las recomendaciones OECD *Guidelines* 118:1996^[15] pueden ser útiles para los polímeros sintéticos

B.5 Información proveniente del proveedor del material

La información que se brinda a continuación es útil para especificar el material utilizado y la información sobre su composición es particularmente útil para facilitar la evaluación cuantitativa de los riesgos:

- a) nombre del fabricante del material (proveedor),
- b) nombre registrado del material genérico,
EJEMPLO Silastic, dacron, tetoron, pellethane, nylon, teflón, etc.
- c) nombre exacto (IUPAC/CAS/SAN),
- d) código y número del producto,
EJEMPLO Pellethane 2393-80AE, metilvinillpolisiloxano 0215, etc.
- e) especificación del fabricante del material, incluyendo, por ejemplo, la pureza, calidad, resistencia a la tracción, dureza Rockwell, módulo de flexión, conducción de la electricidad y otros, además de los parámetros generales descritos en el apartado B.6.3,
- f) detalles de la composición y formulación del material (véase los apartados 6.2 y 6.4).

B.6 Análisis químicos

Además de los mencionados en el capítulo 5, en los apartados B.6.1 a B.6.3 se describen varios métodos de análisis químicos.

B.6.1 Análisis químicos no específicos relevantes para la evaluación de la exposición

Los análisis químicos no específicos han sido incluidos en algunas normas internacionales y recomendaciones o normas nacionales para garantizar la seguridad. Estos métodos son utilizables, generalmente, para una estimación grosera de los peligros químicos de equipos médicos, aunque su predictibilidad es limitada. Se dan a continuación algunos ejemplos:

EJEMPLO 1 OECD *Guidelines* 120:1996^[13].

Este protocolo de ensayo ^[13] describe el procedimiento para determinar el comportamiento de la solución/extracto de polímeros en agua a 20^oC a pH 2, y pH 9, y a 37^oC a pH 7. Se recomienda el análisis del contenido de carbono orgánico total (TOC) para determinar las especies poliméricas totales en fase acuosa. Se describen también otros métodos más específicos.

EJEMPLO 2 JP XIV ^[14], USP 26 ^[16] o Ph. Eur. Ed.4 ^[17].

Estos métodos ^{[14][16][17]} incluyen técnicas de ensayo para el residuo por ignición, metales pesados, sustancias extraíbles, tales como, sustancias reductoras de permanganato potásico y residuo por evaporación.

B.6.2 Análisis cuantitativos

Si se requiere la composición y/o formulación del material, pero se juzga incompleta o no disponible, serán necesarios análisis posteriores. La resonancia magnética nuclear (RMN), reflectancia total atenuada/espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (ATR/FT-IR) y la pirolisis acoplada a cromatografía de gases/espectrometría de masas son técnicas analíticas útiles para los análisis de la composición y formulación. Las especies extraíbles derivadas de la composición y formulación química del material pueden analizarse por cromatografía en fase líquida de alta resolución (HPLC) combinada con espectrometría de masas (MS). El análisis de plasma inductivamente acoplado (ICP) es útil para el análisis de la composición de materiales metálicos después de su disolución en agua regia.

B.6.3 Análisis cuantitativo de productos químicos tóxicos específicos para la evaluación de la exposición

Cuando se espera que exista exposición del paciente a algunos productos químicos tóxicos específicos deberían efectuarse análisis sensibles, cuantitativos y específicos para cada producto químico. Debería utilizarse una extracción exhaustiva para evaluar los riesgos en la exposición que represente el caso más desfavorable. La extracción simulada debería utilizarse para evaluar un nivel clínico esperado de exposición. La especificidad, nivel de sensibilidad y límite de cuantificación del método analítico deberían ser suficientes para el nivel requerido de evaluación de los riesgos.

B.7 Normas de materiales y/o producto nacionales e internacionales

La mayoría de estas normas especifican una calidad del material normalizado, respecto a la utilización y propósito previstos. Cuando el material utilizado en el producto cumple cierta norma y cuando la categoría y duración del contacto del paciente con el producto son comparables a los especificados en la norma, puede ser suficiente dar el título y número de la norma para la caracterización del material. La aplicabilidad de estas normas para la caracterización química depende de los factores indicados a continuación. Cuanto mas alto es el nivel de estos factores en la norma, mayor será el nivel alcanzado en la caracterización química al cumplir la norma.

- a) ¿Especifica la norma el producto y el lugar y duración de contacto con el paciente?
- b) ¿En qué grado de detalle especifica la norma el material (por ejemplo, material específico, categoría de material)?
- c) ¿Establece la norma algún límite sobre el nivel de ciertos productos químicos?, ¿Son estos límites de máximo alcance, específicos (cuanto), generales, o totales?
- d) ¿Tiene el producto o material normalizado un historial de utilización clínica segura?

B.8 Archivo maestro del material

Un archivo maestro es un expediente entregado a una agencia reguladora, que permite a una tercera parte presentar información que considera un secreto de mercado o comercialmente confidencial para su utilización en nombre de otra compañía, para la revisión de una solicitud pendiente, solicitando la aprobación o el permiso para comercializar un equipo médico específico. Un archivo maestro es también una fuente de referencia que se presenta a una agencia reguladora. El archivo maestro puede contener información detallada sobre una formulación específica del material, o de su procesado, que se utiliza en un equipo médico. Un archivo maestro es útil para juzgar la equivalencia de un material o la idoneidad de un material para una categoría específica de utilización.

Anexo C
(informativo)
Principios para juzgar la equivalencia toxicológica

En el apartado 6.3 (etapa 2), los datos de la caracterización química se utilizan en la evaluación de los riesgos para juzgar la equivalencia, en términos toxicológicos, de un material propuesto comparado con un material clínicamente establecido existente para el mismo tipo de exposición clínica. El principio clave aplicado al hacer este juicio es que el material propuesto tiene una seguridad toxicológica o biológica no peor que la del material clínicamente establecido. La lista a continuación contiene ejemplos en los que se cumple la equivalencia toxicológica y se da como guía para facilitar el proceso de evaluación de los riesgos según se indica en los capítulos 5 y 6:

- a) El perfil de la composición y de los productos extraíbles del material propuesto es equivalente al de un material clínicamente establecido.
- b) El material propuesto cumple una norma existente para su utilización prevista, duración del contacto e invasividad.
- c) El material propuesto ha sido ya establecido en una exposición comparable más invasiva que la aplicación propuesta menos invasiva.
- d) Ningún producto lixiviable del material propuesto está fuera de los límites permitidos establecidos utilizando la Norma NC-ISO 10993-17.
- e) El material propuesto contiene un componente químico o residuo con mejor seguridad toxicológica que la del material que sustituye en un material clínicamente establecido (suponiendo una exposición similar).
- f) El material propuesto contiene un componente químico o residuo que tiene una seguridad toxicológica igual a la del material que sustituye en un material clínicamente establecido (suponiendo una exposición similar)
- g) La única diferencia entre un material propuesto y un material clínicamente establecido es la eliminación o el nivel reducido de un aditivo/contaminante/residuo en el primero, comparado con el segundo, siempre que no cambien los tipos y cantidades de los constituyentes lixiviables.
- h) La única diferencia entre un material propuesto y un material clínicamente establecido es la utilización de condiciones de procesado para el primero que resultan en niveles reducidos de productos extraíbles, comparados con los del segundo, siempre que no cambien las cantidades relativas.

Bibliografía

- [1] NC-ISO 5725-1:1994 – Exactitud (veracidad y precisión) de los métodos y resultados. Parte 1: Principios generales y definiciones.
- [2] NC-ISO 5832-1:1997 – Implantes quirúrgicos. Productos de base metálica. Acero inoxidable.
- [3] NC-ISO 10993-2 - Evaluación biológica de los equipos médicos. Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.
- [4] NC-ISO 10993-9: 1999 - Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 9: Marco para la identificación y cuantificación de productos potenciales de degradación.
- [5] NC-ISO 10993-13: 1998 - Evaluación biológica de los equipos médicos. Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de equipos médicos poliméricos.
- [6] NC-ISO 10993-14: 2001 - Evaluación biológica de los equipos médicos. Parte 14: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de materiales cerámicos.
- [7] NC-ISO 10993-5: 2005 - Evaluación biológica de los equipos médicos. Parte 15: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones.
- [8] EN 455-3:1999 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 3: Requisitos y ensayos para la evaluación biológica.
- [9] EN 12442-1:2000 - Tejidos animales y sus derivados utilizados en la fabricación de equipos médicos. Parte 1: Análisis y gestión de los riesgos.
- [10] EN 12442-2:2000 - Tejidos animales y sus derivados utilizados en la fabricación de equipos médicos. Parte 2: Controles sobre la verificación de la procedencia, la recogida y la manipulación.
- [11] EN 12442-3:2000 - Tejidos animales y sus derivados utilizados en la fabricación de equipos médicos. Parte 3: Validación de la eliminación y/o inactivación de los virus y otros agentes transmisibles.
- [12] Internacional Union of Pure and Applied Chemistry-Macromolecular division-Commission on macromolecular nomenclature: compendium of macromolecular nomenclature, Prepared for publication by W.V.Metanomski, Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford, 1991.
- [13] OECD Guidelines 120:1996, Solution/extraction behavior of polymers in water.
- [14] JP XIV General tests/plastic containers, 2001.
- [15] OECD Guidelines 118:1996, Determination of the number-averaged molecular weight and molecular weight distribution of polymers using gel permeation chromatography.
- [16] USP 26, 2003, <661>Containers.
- [17] Ph. Eur. Ed. 4, 2002, Section 2.2.28, and Chapters 3.1 and 3.2.