

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA-DM 10993-18. PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD. CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE MATERIALES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS DENTRO DE UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS (INFORMATIVO)		
1. ALCANCE		
Este MGA-DM especifica un marco de referencia para la identificación y de ser necesaria , la cuantificación de sus constituyentes químicos de un dispositivo médico , permitiendo la identificación de riesgos biológicos, así como la estimación y control de los riesgos biológicos generados por los materiales constituyentes, utilizando un enfoque paso a paso que incluye uno o más de los siguientes:		
<ul style="list-style-type: none"> Identificación de los materiales de construcción (configuración del dispositivo médico) 		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> • La caracterización de los materiales de construcción mediante la identificación y cuantificación de sus constituyentes químicos (composición del material); • La caracterización del dispositivo médico para las sustancias químicas que se introdujeron durante la fabricación (por ejemplo, agentes desmoldeantes, contaminantes del proceso, residuos de esterilización); • La estimación (utilizando condiciones de extracción de laboratorio) del potencial del dispositivo médico, o sus materiales de construcción, para liberar sustancias químicas en condiciones de uso clínico (extraíbles); • La medición de sustancias químicas liberadas por un dispositivo médico en sus condiciones clínicas de uso (lixiviables). 		
<p>Este MGA-DM puede ser usado para la caracterización química (ejemplo: identificación y/o cuantificación) de los productos de degradación. Información de otros aspectos de degradación se cubren en las Normas ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 y en el MGA-DM 10993-15.</p>		
<p>La serie de normas ISO 10993 son aplicables cuando el material o dispositivo médico tiene contacto directo con el cuerpo (véase el punto 6.2.1 del MGA-DM 10993-1).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Este MGA-DM está dirigido para los proveedores de materiales y fabricantes de dispositivos médicos, cuando se lleve a cabo una evaluación de seguridad biológica.		
2. REFERENCIAS NORMATIVAS		
La última edición de los siguientes documentos referenciados (incluyendo cualquier modificación), son indispensables para la aplicación de estas pruebas:		
<i>MGA-DM 10993-1. Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo).</i>		
<i>ISO 10993-1, Evaluación biológica de dispositivos médicos – Parte 1: evaluación y análisis dentro de un proceso de gestión de riesgo</i>		
Norma ISO 10993-17, Evaluación biológica de dispositivos médicos – Parte 17: Establecimiento de límites permisibles para sustancias lixiviables.		
<i>ISO 14971, Dispositivos médicos — Aplicación de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos.</i>		
<i>Apéndice V. Informativo. Aplicación de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos.</i>		
3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES		
Para los propósitos de este MGA-DM, los términos y definiciones dados en el <i>MGA-DM 10993-1</i> , y los siguientes aplican:	—	
Análisis cuantitativo , enfoque analítico que estima la concentración de un analito mediante el	—	

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
uso de la respuesta de una sustancia sustituta (o sustancias) elegida sin abordar o considerar específicamente las respuestas relativas del analito y las sustancias sustitutas		
Análisis cuantitativo estimado , Enfoque analítico que estima la concentración de un analito utilizando la respuesta de una sustancia sustituta elegida sin abordar o considerar específicamente las respuestas relativas del analito y la sustituta.	—	
Análisis semi-cuantitativo , enfoque analítico que proporciona la concentración de un analito mediante el uso de la respuesta de una sustancia sustituta (o sustancias), teniendo en cuenta específicamente las respuestas relativas del analito y la sustituta.	—	
Análiticamente conveniente , situación en la que un vehículo de extracción puede evaluarse directamente con métodos analíticos generalmente disponibles con la sensibilidad y selectividad necesarias para alcanzar un umbral de notificación designado, como el AET.	—	
Caracterización química , proceso para obtener información química, obtenido por medio de la generación y/o recopilación de información para la identificación y cuantificación de las sustancias químicas presentes en materiales o dispositivos médicos terminados.		
Clínicamente establecido , dispositivo médico, componente o material de construcción que se ha utilizado ampliamente para usos clínicos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>especificados y para los que se ha establecido la biocompatibilidad.</p>		
<p>Componente, al objeto que forma una parte de un dispositivo médico, pero en sí no es un dispositivo médico, ya que sólo forma una parte de este</p>		
<p>Composición del material, lista de los componentes del material que están contenidos en un material (cualitativo) y la cantidad de cada sustancia en el material (cuantitativo). Nota: La composición de un material establece la situación hipotética en la que la cantidad de toda la sustancia presente en un dispositivo médico se libera durante el uso clínico. Estas cantidades que pueden derivarse directamente de una composición conocida, experimentalmente, pueden derivarse de la digestión, disolución y, en muchos casos, exhaustivos estudios de extracción,</p>		
<p>Configuración del dispositivo médico, listado de componentes de dispositivos médicos (cualitativo), incluido un listado de los materiales de los componentes de las construcciones (cualitativo) y la proporción de cada material en cada componente (cuantitativo). Nota: La configuración del dispositivo también debe tener en cuenta la forma y la disposición relativa de las partes en los dispositivos médicos y las propiedades de superficie (topografía y química).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Constituyente, producto químico que está presente en un dispositivo médico terminado o sus materiales de construcción. Nota: Los constituyentes pueden estar presentes intencionalmente (por ejemplo, un aditivo como un antioxidante) o no intencionalmente (por ejemplo, una impureza o degradante).</p>		
<p>Convertidor, persona o empresa que convierte o fabrica una materia prima básica en un producto semiacabado (por ejemplo, una tubería o componentes de plástico)</p>		
<p>Calificación, proceso que establece que un método analítico es adecuado para la intensidad de uso.</p>		
<p>Digestión, proceso de disolución completa de un dispositivo médico, uno o más de sus componentes en uno o más de sus materiales de construcción, descomponiéndolo en sus unidades estructurales fundamentales, incluidos sus constituyentes elementales y unidades monoméricas.</p>		
<p>Disolución, proceso de solubilización completa de un dispositivo médico, uno o más de sus componentes o uno o más de sus materiales de construcción, preservando generalmente las estructuras moleculares de sus constituyentes.</p>		
<p>Evaluación del riesgo toxicológico, acto de determinar el potencial de una sustancia química para provocar un efecto adverso basado en un nivel específico de exposición.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Extracción acelerada, extracción destinada a producir una mayor cantidad de componentes químicos que se liberan en comparación con la cantidad generada en las condiciones clínicas de uso.</p> <p>Nota: Es importante asegurarse de que la extracción exagerada no resulte en un cambio químico del material de las sustancias que se extraen.</p>		
<p>Extracción exhaustiva, extracción de varios pasos realizada hasta que la cantidad de residuos en una extracción subsecuente sea menor que el 10 % de lo detectado en la primera extracción.</p>		
<p>Extracción simulada, a la extracción mediante un método que simula el uso clínico para la evaluación del riesgo potencial al paciente o usuario durante el uso de rutina de un dispositivo médico, usando un método de extracción con un medio apropiado que simule el uso del producto.</p>		
<p>Nota 1: Se realiza una extracción simulada para estimar el tipo y la cantidad de sustancias que se espera que se liberen de un dispositivo médico durante su uso clínico. Una extracción simulada está diseñada para producir un perfil de extraíbles que representa el perfil de lixiviables del peor de los casos, lo que significa que todos los lixiviables también son extraíbles y los niveles de todos los extraíbles individuales son al menos iguales al nivel de todos los lixiviables individuales.</p>		
<p>Extraíble, sustancia que se libera de un dispositivo médico o material de construcción</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cuando el dispositivo o material médico se extrae utilizando condiciones y vehículos de extracción de laboratorio</p>		
<p>Fabricante, a la persona física o moral con la responsabilidad de las operaciones involucradas en el diseño, fabricación (producción y acondicionamiento) de un dispositivo médico desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado.</p>		
<p>Fabricante de la materia prima, a la persona física o moral que manufactura o fabrica una materia prima básica en un producto semi-terminado a partir materia prima básica (ejemplo, <i>pellets</i> en tubería, en películas plásticas, en troquelado de tubo, etc.).</p>		
<p>Generación de información, proceso de producción de información química a través de pruebas de laboratorio</p>		
<p>Identificación, proceso de asignar a elementos una estructura molecular y nombre químico a un orgánico o asignar elementos constituyentes o estructura molecular según corresponda, y un nombre químico a un compuesto inorgánico.</p>		
<p>Individuo potencialmente afectado, persona que tiene un contacto corporal indirecto del director con el dispositivo médico. Nota: Véase ISO 10993-1 para categorizar por naturaleza del contacto corporal.</p>		
<p>Información química, conocimiento cualitativo y cuantitativo, si corresponde, relacionado con la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>configuración, composición y producción del dispositivo médico y / o los materiales que lo componen, estableciendo las identidades y cantidades de los componentes presentes en el dispositivo.</p> <p>Nota 1: Véase también 5.2.1; 5.2.2; 5.2.3. y Anexo B.</p> <p>Nota 2: La información química se puede utilizar para establecer el hipotético peor caso de liberación de sustancias químicas de un dispositivo médico, basado en la circunstancia de que todas las sustancias químicas presentes en el dispositivo se liberan del dispositivo en sus condiciones clínicas de uso.</p>		
<p>Lixiviable, sustancia que se libera de un dispositivo o material médico durante su uso clínico.</p> <p>Nota: para muchos dispositivos médicos, un estudio de lixiviables no es práctico debido a los desafíos para reproducir las condiciones clínicas reales, por lo que a menudo se realizan estudios de extracción de uso simulado. Consulte la definición de extracción de uso simulado.</p>		
<p>Material de fabricación, materia prima individual que se utiliza para producir un componente. Ejemplo: resinas poliméricas.</p>		
<p>Método analítico de focalización, método cuyo propósito es cuantificar, con un grado de exactitud y precisión suficientemente alto, analitos especificados en una muestra de ensayo</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
especificada en un rango de concentración especificado		
Método de escrutinio analítico , método cuyo propósito es descubrir, identificar y estimar semicuantitativamente la concentración de todos los analitos relevantes en una muestra de prueba por encima de un umbral de notificación establecido (como el AET)		
Patrocinador , individuo u organización que planifica, encarga y asume la responsabilidad de las pruebas de un dispositivo médico.		
Poder de extracción , capacidad de un vehículo de extracción para extraer (o lixiviar) sustancias de un dispositivo médico, componente o material de construcción. Nota: El poder de extracción de un vehículo de extracción se ve afectado por sus propiedades fisicoquímicas, que incluyen, entre otras, su polaridad, pH y constante dieléctrica.		
Proveedor , a la persona o compañía que fabrica y/o provee los materiales básicos iniciales o componentes a ser usados en la fabricación de un dispositivo médico.		
Recopilación de información , proceso de recopilación de la información química existente de caracterización, incluidos los resultados de las pruebas disponibles, que sea relevante para la caracterización química.		
Solubilidad , acción o proceso de usar un vehículo para disolver parte o la totalidad de un artículo de prueba.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Nota: La lixiviación, extracción, disolución y digestión son subcategorías (progresivamente más completas) de solubilización.</p>		
<p>Umbral de evaluación analítica, umbral por debajo del cual el analista necesita identificar o cuantificar los lixiviables y extraíbles o informarlos para una posible evaluación toxicológica Nota: Véase Anexo E.</p>		
<p>Umbral de límite toxicológico, nivel de exposición a los componentes, por debajo del cual no habría riesgo apreciable para la salud humana. Nota: Véase 1S0 / TS 21726 para el contexto completo.</p>		
<p>Umbral límite de seguridad, umbral por debajo del cual un lixiviable (o un extraíble como posible lixiviable) tiene una dosis tan baja que presenta una preocupación de seguridad insignificante por efectos tóxicos cancerígenos y no cancerígenos.</p>		
<p>Vehículo de extracción, medio (solución o disolvente) que se utiliza para extraer (lixiviar) un artículo de prueba con el propósito de establecer el perfil de extraíbles y lixiviables de los artículos de prueba. Nota 1: Se prefiere que los vehículos de extracción sean analíticamente convenientes. Nota 2: Para algunos dispositivos médicos (por ejemplo, equipos de infusión) que están etiquetados para su uso con un medicamento, el medio de extracción debe ser apropiado, tal vez el medicamento o el vehículo del medicamento.</p>		
<p>4. SÍMBOLOS Y TÉRMINOS ABREVIADOS</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir	Justificación*
En este documento se utilizan los términos abreviados que se dan en la <i>Tabla 1</i> .			
Tabla 1 - <i>Abreviaturas</i> de la metodología (véase documento de tablas y diagramas de flujo)			
Término abreviado	Método Analítico		
2D PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida bidimensional (en inglés <i>Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis</i>)		
AES	Espectroscopia de emisión atómica (por sus siglas en inglés <i>Atomic emission spectroscopy</i>)		
AET	Umbral de evaluación analítica (por sus siglas en inglés <i>Analytical evaluation threshold</i>)		
DMTA	Análisis termal mecánico dinámico (por sus siglas en inglés <i>Dynamic Mechanical Thermal Analysis</i>)		
DSC	Calorimetría diferencial de barrido (por sus siglas en inglés <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)		
FID	Detección de ionización de llama (por sus siglas en inglés <i>Flame ionization detection</i>)		
FTIR	Espectrometría infrarroja con transformada de Fourier		
CG	Cromatografía de gases		
CPG/SEC	Cromatografía de penetración de gel / cromatografía por exclusión de		

"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir	Justificación*
	tamaño (por sus siglas en inglés <i>size exclusion chromatography</i>)		
HPLC (o CL)	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento o cromatografía líquida (por sus siglas en inglés <i>High performance liquid chromatography</i>)		
HS	Muestreo por espacio de cabeza (por sus siglas en inglés <i>Headspace sampling</i>)		
IC	Cromatografía de intercambio iónico o cromatografía iónica (por sus siglas en inglés <i>Ion chromatography</i>)		
ICP	Plasma acoplado inductivamente o espectrofotometría de masas (por sus siglas en inglés <i>Inductively coupled plasma</i>)		
IR	Espectroscopia de infrarrojo (por sus siglas en inglés <i>Infrared spectroscopy</i>)		
MSa	Espectrofometría de masas (por sus siglas en inglés <i>Mass spectrometry</i>)		
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear		
NVOC	Prueba de compuestos orgánicos no volátiles (por sus siglas en inglés <i>Non-volatile organic compound</i>)		
NVR	Prueba de residuos no volátiles (por sus siglas en inglés <i>Non-volatile residue</i>)		
MEB-EDS (or MEB-EDX)	Microscopia de barrido de electrones-análisis de energía dispersiva por		

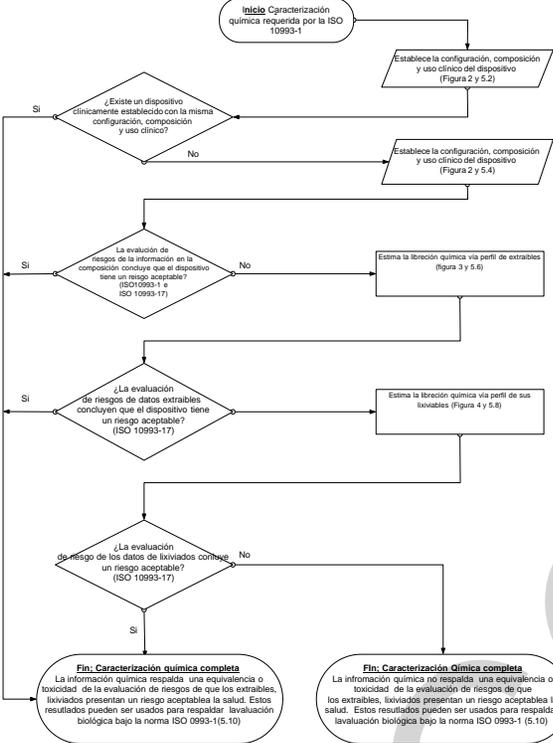
"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir	Justificación*
	rayos (por sus siglas en inglés <i>energy dispersive X-ray spectroscopy</i>)		
SVOC	Compuestos orgánicos semivolátiles (por sus siglas en inglés <i>Semi-volatile organic compound</i>)		
COT	Carbono orgánico total		
UV	Espectroscopía UV		
^a La espectrometría de masas se combina frecuentemente con otras técnicas (especialmente cromatográficas) en métodos acoplados como GC-MS, LC-MS y MS-MS.			
5. PROCESO DE CARACTERIZACIÓN			
5.1. General			
La información de caracterización química ya sea recopilada o generada, y con información adicional según corresponda, se puede utilizar para una variedad de aplicaciones importantes, por ejemplo:			
<ul style="list-style-type: none"> - apoyar la seguridad biológica general de un dispositivo médico (ISO 10993-1 e ISO 14971); - apoyar la seguridad biológica de un dispositivo médico reprocesado - determinar la cantidad de sustancias químicas que sean lixiviables de un dispositivo médico en las condiciones de su uso clínico, para respaldar la realización de una evaluación del riesgo toxicológico (ISO 10993-17); - respaldar la equivalencia de un dispositivo médico propuesto con un dispositivo clínicamente establecido, utilizado para el mismo tipo de exposición clínica, con respecto a la configuración del dispositivo o sus perfiles de extraíbles / 			

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lixiviabiles y cualquier evaluación pertinente posterior;</p> <ul style="list-style-type: none"> - equivalencia de respaldo de un dispositivo médico clínicamente establecido, utilizado para el mismo tipo de exposición clínica, después de cambios en el proceso de fabricación (incluidos, entre otros, cambios en el proceso de esterilización), lugares de fabricación, proveedores de materiales o componentes, etc.; - respaldar la equivalencia de un material de construcción propuesto con un material de construcción clínicamente establecido con respecto a la composición del material o sus perfiles extraíbles y cualquier evaluación pertinente posterior; - respaldar la equivalencia de un dispositivo médico final con un dispositivo prototipo con respecto al uso de los datos asegurados en el prototipo para respaldar la evaluación del dispositivo final, considerando específicamente la información relevante como la composición, la configuración del dispositivo y el perfil extraíble obtenido para el dispositivo o sus materiales de construcción; o - cribado de posibles nuevos materiales para determinar la idoneidad química en un producto sanitario para una aplicación clínica propuesta. 		
<p>La caracterización química por sí sola puede ser insuficiente para establecer la equivalencia o biocompatibilidad de materiales y dispositivos médicos, y no puede sustituir unilateralmente las</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>pruebas biológicas. Sin embargo, la caracterización química en combinación con la evaluación de riesgos puede ser una parte necesaria para juzgar la equivalencia química y evaluar la biocompatibilidad, y si se realiza de manera apropiada, puede usarse en lugar de ciertas pruebas biológicas.</p>		
 <p>Figura 1.</p>		
<p>En la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo que describe el proceso de caracterización química general.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En cada paso del procedimiento de caracterización, se establecerá la idoneidad de los datos disponibles como base para realizar la evaluación de riesgos. Los datos disponibles pueden considerarse adecuados si reflejan o superan las condiciones de uso clínico y se puede completar con una evaluación de riesgos basada en los datos disponibles. Las deficiencias en los datos se pueden abordar llenando los vacíos en dichos datos (por ejemplo, revisión de la literatura) y / o complementando los datos mediante pruebas analíticas.</p>		
<p>Los pasos y acciones definidos en 5.4.2, 5.7 y 5.9 son parte del proceso de evaluación de riesgos y representan los puntos en los que se proporciona información química para la evaluación.</p>		
<p>Esta evaluación debe incluir los posibles contaminantes, degradantes, coadyuvantes de elaboración y aditivos que podrían introducirse en el proceso de fabricación.</p>		
<p>Si una evaluación basada en la emisión química hipotética del peor de los casos lleva a la conclusión de que existe un riesgo aceptable, entonces el proceso puede completarse con la recopilación o generación de una cantidad mínima de información. Por otro lado, si no se puede respaldar la conclusión de un riesgo aceptable para la salud, entonces se recopilarán datos adicionales, siguiendo un proceso paso a paso desde la determinación y evaluación de la liberación química hipotética del peor caso del</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
dispositivo médico hasta la liberación química real en condiciones clínicas de uso. En todos y cada uno de los casos, la información recopilada deberá reflejar (o superar) y evaluarse de acuerdo con las condiciones clínicas de uso.		
Una guía general adicional en la caracterización química se encuentre en el anexo A.		
5.2 Establecimiento de la composición y configuración de un dispositivo médico 5.2.1 General		
Para dispositivos médicos (o componentes) que no tienen contacto directo o indirecto con el cuerpo, no es necesaria la caracterización química.		
La liberación hipotética, en el peor de los casos, de compuestos químicos se establece mediante la configuración y composición del dispositivo médico.		
El primer paso es recopilar toda la información química necesaria relacionada con la configuración y composición del dispositivo médico y sus materiales o componentes. Esta información se obtiene de una fuente adecuada (por ejemplo, el proveedor del material) o mediante pruebas.		
Se describirá y documentará el dispositivo médico y su configuración, su finalidad prevista y su uso clínico. Esto incluirá sus materiales individuales, la proporción de esos materiales (por ejemplo, por área de superficie o peso) en el dispositivo y su estructura física (incluidas las propiedades de la		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
superficie como la topografía y la química, cuando corresponda).		
Proporcionar la distribución geométrica de los materiales dentro del dispositivo médico (configuración del sistema).		
Posteriormente, se debe describir la composición química de cada material en contacto directo o indirecto y se debe establecer su interacción prevista con los tejidos y fluidos corporales. Se requiere una descripción cualitativa documentada y los aditivos y residuos de procesamiento conocidos.		
La cantidad de detalle en los datos de composición cualitativos y / o cuantitativos proporcionados / requeridos (por ejemplo, los niveles de aditivos y residuos en el material) debe reflejar el riesgo potencial de seguridad asociado con el dispositivo médico y sus materiales		
Por ejemplo, los dispositivos de contacto a largo plazo necesitan más detalles que los dispositivos de contacto limitado. La cantidad y el detalle de los datos de composición proporcionados deberán estar justificados.		
Se considerará el efecto del procesamiento (incluida la esterilización) de los materiales y el dispositivo médico.		
La descripción cualitativa de cada material debe incluir detalles del nombre comercial o el número de lote, el nombre del proveedor y la especificación del material (por ejemplo, divulgación de la formulación, certificado de		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>análisis, hoja de datos técnicos, hoja de datos de seguridad) en la medida en que dicha información se pueda asegurar y sea relevante. El uso de un material estandarizado, en su uso previsto debe ser considerado para cumplir con el requisito.</p>		
<p>5.2.2 Compilación de información</p>		
<p>Los fabricantes de dispositivos médicos deben obtener, preferentemente, información de la composición cualitativa y cuantitativa de los materiales del proveedor del material utilizado en la fabricación. En la ausencia de información suficiente por parte del proveedor, esta información se debe obtener a través de la evaluación química.</p>		
<p>La composición de los materiales utilizados en los dispositivos médicos debe documentarse de acuerdo con los estándares y/o normas aplicables a los materiales o la especificada por el fabricante del dispositivo médico.</p>		
<p>5.2.3 Generación de información</p>		
<p>Pueden ser necesarias pruebas de composición del dispositivo médico y / o sus materiales de fabricación para complementar cualquier laguna de información y proporcionar la información cuantitativa necesaria sobre materiales y componentes químicos.</p>		
<p>Nota: Como se indica en ISO 10993-1: 2018, 6.1, "El alcance de la caracterización física y / o química requerida depende de lo que se sepa sobre la formulación del material, qué datos toxicológicos y de seguridad no clínicos y clínicos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>existen, y de la naturaleza y duración del contacto corporal con el dispositivo médico. Como mínimo, la caracterización abordará los componentes químicos del dispositivo médico y los posibles aditivos utilizados en su fabricación</p>		
<p>Fin: Caracterización Química completa La Información química no sustentará una conclusión del análisis de riesgo toxicológico (ISO 10993-17) acerca de que extraíbles constituyentes o lixiviables son un riesgo de salud aceptable. Este resultado se puede usar para sustentar la evaluación Biológica bajo la ISO 10993-1 (5.10)</p> <p>Fin: Caracterización Química completa La Información química sustentará una conclusión del análisis de riesgo toxicológico (ISO 10993-17) acerca de que extraíbles constituyentes o lixiviables son un riesgo de salud aceptable. Este resultado se puede usar para sustentar la evaluación Biológica bajo la ISO 10993-1 (5.10)</p>		
<p>Figura 2. 5.3 Evaluar la liberación química estimada (perfil de extraíbles)</p>		
<p>Cuando se especifique en los diagramas de flujo, la información recopilada en 5.2 se utilizará para comparar el dispositivo médico en consideración</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
con otro dispositivo que se haya establecido clínicamente.		
La información se utiliza para determinar si el dispositivo médico es equivalente, en configuración, composición, fabricación, procesamiento y uso previsto, a un dispositivo médico clínicamente establecido. El anexo C y la norma ISO 10993-1 presentan principios para juzgar la equivalencia.		
En algunos casos (por ejemplo, cambio de proveedor de material de un componente), la demostración de la equivalencia del material puede ser suficiente. Deberá obtenerse suficiente información cualitativa y cuantitativa para determinar si un material es equivalente, en composición (incluidas las impurezas), propiedades físicas y químicas, procesamiento y uso, a un material clínicamente establecido. Si se determina que un dispositivo o material es equivalente a un dispositivo o material clínicamente establecido, esa determinación deberá justificarse y documentarse.		
Cuando pueda identificarse y justificarse un producto sanitario equivalente clínicamente establecido para el producto en cuestión, se considerará finalizado el proceso de caracterización química.		
Cuando no se puede establecer y justificar un dispositivo médico equivalente clínicamente establecido, se deben considerar otros elementos de una evaluación biológica de acuerdo con ISO		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>10993-1, incluida la caracterización química adicional, según lo establecido por los pasos adicionales en el sistema de diagrama de flujo. La equivalencia de material puede basarse en la composición del material o en los datos de perfil de extraíbles en comparación con un material clínicamente establecido, siempre que los métodos analíticos utilizados para generar los datos estén justificados.</p>		
<p>Las características físicas, químicas, morfológicas y topográficas deben considerarse apropiadas al determinar la equivalencia del material.</p>		
<p>5.4 Evaluar la emisión química hipotética en el peor de los casos en función de la exposición total a los componentes químicos del dispositivo médico.</p>		
<p>5.4.1 Establecer la emisión química hipotética del peor caso de liberación química</p>		
<p>El mayor impacto químico potencial de un dispositivo médico se lograría si la composición completa del dispositivo se transfiere al individuo potencialmente afectado durante el uso clínico. Esto se lograría, por ejemplo, si un dispositivo médico implantable se disolviera durante el uso clínico o si un dispositivo de comunicación externa se lixiviara completamente durante el uso clínico.</p>		
<p>En consecuencia, los datos cualitativos y cuantitativos recopilados en 5.2 con respecto a la configuración del material o dispositivo médico, los materiales de fabricación, los residuos del proceso y la información del proveedor pueden usarse para</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>establecer la emisión química hipotética del peor caso, incluso si es poco probable que suceda en las condiciones clínicas de uso. Se deben considerar factores adicionales al establecer una liberación química hipotética en el peor de los casos, como el tamaño del dispositivo médico y el posible uso clínico de múltiples dispositivos.</p>		
<p>5.4.2 Evaluar la emisión química hipotética en el peor de los casos</p>		
<p>El impacto en la salud de los componentes químicos individuales del dispositivo médico se evalúa proporcionando la liberación química hipotética del peor de los casos, establecida en 5.4.1, a un evaluador de riesgos para establecer el impacto adverso potencial que los componentes químicos podrían tener en la salud de una persona potencialmente afectada individualmente de acuerdo con ISO 10993-1 e ISO 10993-17.</p>		
<p>Cuando se establezca que la exposición a la composición completa de un dispositivo médico es aceptable (por ejemplo, comparando la exposición con un umbral de seguridad establecido en 5.5), se considerará que el proceso de caracterización química se ha completado.</p>		
<p>Posteriormente, la evaluación biológica se puede completar de acuerdo con la norma ISO 10993-1. Cuando se establece que la exposición a la composición completa de un dispositivo médico es potencialmente inaceptable, entonces el proceso de caracterización química puede continuar al siguiente paso (véase 5.5, 5.6 y Figura 3).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Alternativamente, puede ser apropiado volver a ISO 10993-1: 2018 para continuar con la evaluación biológica final, en el caso que la información de caracterización es probable que no proporcione un beneficio adicional.</p>		
<p>Nota 1: En algunos casos, el perfil de composición teórico puede no ser suficiente (por ejemplo, si es probable que se produzcan productos de degradación y contaminantes no intencionales durante la fabricación).</p>		
<p>Nota 2: Puede ser posible evaluar la seguridad biológica de los dispositivos con exposición de bajo riesgo (por ejemplo, piel intacta) basándose en información cualitativa sobre la composición del material, si el dispositivo está hecho de materiales ampliamente utilizados con un historial extenso de uso clínico y fabricado utilizando los mismos métodos. (por ejemplo, acero inoxidable de grado ISO para implantes y procesos de pasivación y post-pasivación comunes). En estos casos, el análisis químico y la evaluación de riesgos toxicológicos pueden no ser necesarios.</p>		
<p>5.5. Establecer un umbral de evaluación analítica</p>		
<p>Se determinará y justificará un AET (véase el anexo E). El AET debe derivarse preferiblemente de un umbral basado en la seguridad (como el TTC), pero si esto no es prácticamente alcanzable, se puede utilizar un umbral analítico, como el límite de cuantificación (LOQ) como umbral de notificación. Sin embargo, la diferencia entre el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
AET y el LOQ se considerará en la evaluación del riesgo toxicológico y la diferencia se justificará.		
5.6 Estimación de la liberación química; realizar estudio de extracción		
Se puede realizar un estudio de extracción para identificar y cuantificar los lixiviables para la evaluación del riesgo toxicológico según la norma ISO 10993-17. En algunos casos (por ejemplo, con extracciones exhaustivas), la información sobre la cinética de liberación de los productos químicos extraídos puede ser útil. Las condiciones de extracción utilizadas; el uso exhaustivo, exagerado o simulado deberá estar documentado y justificado. El anexo D proporciona orientación sobre los principios de las extracciones.		
La naturaleza del uso de algunos dispositivos médicos (por ejemplo, dispositivos de contacto indirecto, como bolsas de infusión de solución salina) puede obviar la necesidad de realizar pruebas de extraíbles, ya que las condiciones de uso asociadas con la exposición humana máxima a los lixiviables se pueden replicar y las soluciones de uso clínico se pueden reproducir. En tales casos, las pruebas de extraíbles podrían sustituirse razonablemente por pruebas de lixiviables.		
Nota 1: Los extraíbles pueden, en algunos casos (por ejemplo, para materiales bien entendidos), pronosticarse a través de métodos científicos y computacionales sólidos, así como determinarse empíricamente.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>Nota 2: Como se indica en la Norma ISO 10993-1, se pueden utilizar pruebas biológicas o pruebas analíticas adicionales para mitigar cualquier preocupación potencial planteada por la caracterización química.</p> <p>El diseño del estudio de extracción debe tener en cuenta la naturaleza del contacto (del dispositivo) con el usuario potencialmente afectado. También puede ser necesario considerar la influencia de (o la interacción con) otras sustancias tales como medicamentos en un dispositivo de administración.</p>														
<p>Tabla 2. Condiciones de extracción recomendadas</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="128 789 333 889">Categoría de contacto</th> <th data-bbox="338 789 525 889">Condiciones de extracción recomendadas</th> <th data-bbox="529 789 724 889">Alternativas apropiadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="128 893 333 959">Dispositivos de contacto limitado</td> <td data-bbox="338 893 525 959">Condiciones de uso simuladas^a</td> <td data-bbox="529 893 724 959">Condiciones exageradas</td> </tr> <tr> <td data-bbox="128 963 333 1063">Dispositivos de contacto prolongado</td> <td data-bbox="338 963 525 1063">Condiciones exhaustivas</td> <td data-bbox="529 963 724 1063">Condiciones exageradas^{b, c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="128 1066 333 1159">Dispositivos de contacto a largo plazo</td> <td data-bbox="338 1066 525 1159">Condiciones exhaustivas</td> <td data-bbox="529 1066 724 1159">Condiciones exageradas^{b, c, d}</td> </tr> </tbody> </table>	Categoría de contacto	Condiciones de extracción recomendadas	Alternativas apropiadas	Dispositivos de contacto limitado	Condiciones de uso simuladas ^a	Condiciones exageradas	Dispositivos de contacto prolongado	Condiciones exhaustivas	Condiciones exageradas ^{b, c}	Dispositivos de contacto a largo plazo	Condiciones exhaustivas	Condiciones exageradas ^{b, c, d}		
Categoría de contacto	Condiciones de extracción recomendadas	Alternativas apropiadas												
Dispositivos de contacto limitado	Condiciones de uso simuladas ^a	Condiciones exageradas												
Dispositivos de contacto prolongado	Condiciones exhaustivas	Condiciones exageradas ^{b, c}												
Dispositivos de contacto a largo plazo	Condiciones exhaustivas	Condiciones exageradas ^{b, c, d}												
<p>^a Tenga en cuenta que algunas autoridades legales (por ejemplo, la FDA de EE. UU.) pueden solicitar una extracción exagerada, a menos que se justifique lo contrario.</p> <p>^b Entre los ejemplos de casos en los que normalmente no se requeriría una extracción exhaustiva se incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> — dispositivos de un solo uso utilizados durante menos de 24 h, en los que el uso repetido de 														

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>un dispositivo nuevo cada día daría lugar a la clasificación como contacto prolongado o prolongado;</p> <ul style="list-style-type: none"> — dispositivos de un solo uso utilizados durante varios días, en los que el uso repetido de nuevos dispositivos daría lugar a una clasificación como contacto prolongado o prolongado; — dispositivos reutilizables, en los que un paciente puede estar expuesto al uso repetido del mismo dispositivo, lo que da lugar a una clasificación como contacto prolongado o prolongado; cuando se utiliza una extracción exagerada para un dispositivo reutilizable, la extracción debe tener en cuenta la duración de cada uso individual. <p>° Las condiciones exageradas pueden ser apropiadas para dispositivos de contacto de superficie no absorbibles o de comunicación externa, con justificación.</p> <p>° Un ejemplo es un dispositivo compuesto completamente de metal no absorbible (por ejemplo, un stent vascular), porque la migración de componentes desde el interior del material no es posible, y los componentes de interés están relacionados solo con la superficie y la extracción exagerada puede ser adecuada para generar un perfil completo de extraíbles.</p>		
<p>El objetivo principal de la extracción es producir un perfil de extraíbles que sea al menos tan completo como el perfil de lixiviables de un dispositivo, lo que significa que el perfil de extraíbles incluye todos los lixiviables como extraíbles y que la concentración de extraíbles es al menos tan grande como las</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>concentraciones de lixiviables. Un perfil de extraíbles que sobrestima el perfil de lixiviables, específicamente al sobreestimar las concentraciones de extraíbles frente a las concentraciones de lixiviables, proporciona un margen adicional de incertidumbre en la evaluación del riesgo toxicológico y puede ser apropiado en muchas circunstancias. Sin embargo, se debe tener cuidado para limitar el grado de sobreestimación, ya que las condiciones de extracción demasiado agresivas pueden conducir a un perfil de extraíbles alterado.</p>		
<p>Las condiciones de extracción recomendadas en la Tabla 2, en muchas circunstancias, proporcionarán una sobreestimación apropiada. Sin embargo, en determinadas circunstancias, la sobreestimación proporcionada por las condiciones de extracción exhaustivas recomendadas puede ser excesiva y, por tanto, las circunstancias de extracción recomendadas no son las adecuadas. Para todas las clasificaciones de dispositivos, se pueden considerar y utilizar condiciones de extracción alternativas si se considera apropiado. El uso de condiciones de extracción alternativas debe estar documentado y justificado. Las extracciones realizadas para fines específicos distintos de la identificación y cuantificación de extraíbles (por ejemplo, determinar la cinética de liberación) se pueden realizar utilizando otras condiciones de extracción.</p>		
<p>Teniendo en cuenta la repetición de extracciones, una única réplica de extracción para cada vehículo será suficiente en aquellas circunstancias en las que se pueda establecer que la variación en la composición del artículo de ensayo y / o la variación en el proceso</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
de extracción es baja, estableciendo que la extracción única es adecuada.		
En los casos en que otra información (por ejemplo, pruebas de ingeniería) indique una mayor variabilidad dentro o entre unidades o lotes de artículos de prueba o inherente al proceso de extracción, pueden ser necesarias extracciones múltiples (por ejemplo, duplicadas o triplicadas).		
También se deben realizar extracciones múltiples en aquellas circunstancias en las que se desconoce el artículo de prueba y / o la variabilidad de la extracción. Independientemente del número de extracciones repetidas realizadas, el número de extractos generados debe justificarse		
<p>NOTA Múltiples réplicas de extracción (por ejemplo, triplicado) por solvente podrían ser importantes para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispositivos absorbibles, dispositivos de polimerización in situ y productos combinados que se combinan física y químicamente. Para estos tipos de dispositivos, puede haber un mayor potencial de variabilidad entre dispositivos y de pequeños cambios en la química en el momento de la fabricación, durante la vida útil o durante su uso. - Dispositivos con estándares verticales existentes o guía específica de dispositivos que requieren múltiples extracciones. 		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Figura 3.</p>		
<p>Los extractos se analizarán utilizando métodos sensibles y selectivos para detectar extraíbles por encima del umbral de evaluación analítica, AET (5.5 y Anexo E), los cuales debe identificarse y cuantificarse. La resolución cromatográfica adecuada es un ejemplo de cómo se puede demostrar una selectividad adecuada. Se seleccionarán los métodos analíticos y se informarán los resultados analíticos de conformidad con el AET. La Tabla 3 establece aquellos métodos analíticos que son generalmente aplicables a los estudios de extraíbles.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El proceso analítico debe replicarse probando múltiples alícuotas del extracto, para tener en cuenta la variación analítica. Aunque se recomiendan los triplicados, un número menor de réplicas puede ser más práctico, si se justifica.</p>		
<p>La información de este estudio se utilizará para determinar el riesgo asociado con la liberación química estimada. Si una evaluación de riesgo toxicológico determina que una sustancia química o sustancias químicas podrían ser un riesgo para el individuo potencialmente afectado utilizando los datos de los extraíbles, se puede realizar una extracción más relevante desde el punto de vista clínico para estimar con mayor precisión la cantidad de sustancia química o sustancias químicas liberadas por el dispositivo médico en uso clínico (véase 5.8). Cuando no se puede justificar una extracción clínicamente relevante, otras estrategias de mitigación de riesgos pueden incluir análisis específicos, pruebas biológicas, reducción de la sustancia química en el dispositivo y, en algunos casos, etiquetado como se describe en ISO 14971, ISO 10993-1 e ISO 10993- 17.</p>		
<p>5.7 Evaluar la liberación química estimada (perfil de extraíbles)</p>		
<p>Los resultados del estudio de extracción se informarán de manera que los riesgos atribuibles a cada extraíble identificado puedan evaluarse de acuerdo con las normas ISO 10993-17, ISO 10993-1 e ISO 14971.</p>		
<p>5.8 Evaluación química real, estudio de lixiviables</p>		
<p>Cuando la cantidad de cualquier extraíble liberado del dispositivo médico presenta un peligro</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>potencial para la seguridad, se puede establecer una estimación más precisa de la exposición real y la liberación química del caso real de esa sustancia mediante la realización de un estudio de lixiviado usando condiciones de extracción reales o aceleradas (por ejemplo, usando temperatura elevada) como se presenta en la Figura 4. Si se realiza un estudio de lixiviables es porque se identificaron sustancias de interés en un estudio de extraíbles, el nuevo estudio debe apuntar a esas sustancias de interés.</p>		
<p style="text-align: center;">Figura 4.</p>		
<p>Los extraíbles que no presentan una posible preocupación toxicológica debido a que la liberación clínica estimada resulta segura no necesitan una caracterización adicional.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Quando pueden estar presentes lixiviables adicionales que no se identificaron como extraíbles, el estudio de lixiviables debe incluir la detección de lixiviables adicionales</p>		
<p>Alternativamente, un patrocinador puede decidir realizar un estudio de lixiviables sin haber realizado previamente otros procesos de caracterización química (por ejemplo, elaboración de perfiles de extraíbles). Por ejemplo, puede ser posible realizar fácilmente un estudio de lixiviación con un vehículo de contacto analíticamente conveniente en las condiciones clínicas exactas o aceleradas de uso (por ejemplo, para un dispositivo médico que sirve para administrar fluidos). En tal circunstancia, el vehículo de lixiviación debe ser examinado para detectar lixiviables de una manera similar y con los mismos requisitos para el tamizado de extraíbles como se describe en 5.6.</p>		
<p>Los estudios de lixiviables incluyen dos acciones; generación del lixiviado y ensayo del lixiviado. En esta etapa del proceso de evaluación química, las condiciones de lixiviación deben acelerarse o deben utilizarse en condiciones reales de la aplicación clínica. En cualquier circunstancia, las condiciones de lixiviación utilizadas para generar el lixiviado deberán documentarse y justificarse</p>		
<p>El lixiviado se analizará utilizando métodos sensibles y selectivos, y se cuantificarán los niveles de lixiviables seleccionados. La Tabla 4 enumera los métodos analíticos que son</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>generalmente aplicables a la cuantificación de lixiviables.</p>		
<p>Los métodos analíticos utilizados para cuantificar los lixiviables deben estar calificados para ese propósito (véase 6.5 y el Anexo F para obtener más información relacionada con la calificación del método). La focalización de los lixiviables y el uso de métodos analíticos calificados para su cuantificación producirá una evaluación más precisa de la exposición de un individuo potencialmente afectado que la obtenida utilizando los datos de detección de extraíbles.</p>		
<p>5.9 Evaluación de la liberación química real (perfil de lixiviables)</p>		
<p>Los resultados de los estudios de lixiviables, incluidos tanto los lixiviables específicos como los lixiviables revelados por el cribado en niveles superiores al AET, se deben informar de modo que los riesgos potenciales atribuibles a cada componente liberado puedan evaluarse de acuerdo con las normas ISO 10993-17, ISO 10993-1 e ISO 14971. .</p>		
<p>5.10 Fin del proceso de caracterización química</p>		
<p>Si la caracterización química respalda la equivalencia, o una conclusión de la evaluación del riesgo toxicológico (según la norma ISO 10993-17) de que los constituyentes, extraíbles o lixiviables presentan un riesgo aceptable para la salud, entonces el proceso de caracterización química se ha completado y este resultado puede</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
usarse para respaldar los procesos biológicos. evaluación según ISO 10993-1.		
Si la caracterización química no respalda una conclusión de evaluación de riesgos toxicológicos (según ISO 10993-17) de que los componentes, extraíbles o lixiviables presentan un riesgo aceptable para la salud, el proceso de caracterización química se ha completado, pero no se puede utilizar para respaldar la evaluación biológica. La necesidad de una evaluación adicional (por ejemplo, pruebas biológicas) u otra actividad de mitigación debe evaluarse según las normas ISO 10993-1 e ISO 10993-17.		
6. Parámetros y métodos de caracterización química		
6.1 General		
La cláusula 5 describe la generación paso a paso de datos de caracterización química cualitativa y cuantitativa para su uso en la evaluación de riesgos.		
Los parámetros de caracterización que se utilizarán deben ser apropiados para el material o dispositivo médico terminado. Debido a la diversidad de dispositivos médicos, se reconoce que no todos los parámetros identificados para un material serán necesarios para todos / algunos usos de dispositivos médicos. Como se señaló anteriormente, el grado de caracterización requerido está determinado por la invasividad y la duración de la exposición clínica en el uso previsto (véase ISO 10993-1: 2018, 6.1). El tipo y la		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cantidad de datos de caracterización deben ser coherentes con todos los parámetros considerados relevantes para la evaluación de riesgos del dispositivo médico y deben considerar la aplicación clínica.</p>		
<p>Los datos de caracterización química se pueden recopilar mediante el compendio de información de del proveedor o la revisión de la literatura, o se pueden producir mediante la generación de información mediante la prueba de un dispositivo médico o material directamente en su estado natural (por ejemplo, análisis IR de una película). Sin embargo, a menudo es necesario solubilizar todo o parte del artículo de prueba antes del análisis. El tipo y la extensión de la solubilización empleada deben coincidir con la intención y el propósito de la prueba. Por ejemplo, si el propósito es:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - generar información sobre la composición de un material (por ejemplo, aditivos, residuos), entonces la solubilización adecuada podría implicar la disolución completa o la extracción exhaustiva del artículo de prueba; - establecer la presencia de impurezas elementales en el material, entonces la digestión del material podría ser apropiada; - establecer el perfil de extraíbles del material de prueba, entonces la disolución completa es inapropiada y la extracción exhaustiva, exagerada, acelerada o de uso simulado, es apropiada. 		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Además, los vehículos / medios utilizados para la solubilización deben considerarse en el contexto de los métodos elegidos para probar esos extractos, ya que los vehículos deben ser compatibles con los métodos de prueba empleados para analizar los extractos. Si se producen partículas visibles o precipitados durante la extracción y no se solubilizan, también deben analizarse utilizando los métodos aplicables.</p>		
<p>Debido a la diversidad de dispositivos médicos, sus materiales de construcción y las condiciones de su uso clínico, se reconoce que las condiciones de extracción adecuadas para simular, acelerar o exagerar el uso clínico variarán enormemente. No obstante, el anexo D proporciona consideraciones para determinar los parámetros de extracción para dispositivos médicos típicos, incluida la elección del vehículo de extracción, según el tipo de contacto y la duración de la exposición.</p>		
<p>Considerando los métodos analíticos apropiados para los datos relevantes, 6.2 y 6.3 proporcionan ejemplos de parámetros cualitativos y cuantitativos que pueden ser relevantes para evaluar la estructura y la composición de los materiales de los dispositivos médicos, y también proporcionan ejemplos de métodos específicos que pueden usarse.</p>		
<p>6.2 Composición del material Dado que la composición del material de un dispositivo médico es relevante para su biocompatibilidad, es necesario determinar y</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice				Debe decir	Justificación*
considerar las características del dispositivo que establecen la composición del dispositivo. La Tabla 3 enumera algunas de las características que podrían ser relevantes, junto con ejemplos de enfoques analíticos apropiados					
Tabla 3 - Métodos de prueba para establecer la composición material de los materiales de los dispositivos médicos					
Tipo de material	Características	Métodos (ejemplos) ^a	Cualitativo		
Polímeros sintéticos	Monómero residual	CG, LC (*)	X		
	Composición de la superficie	FTIR	X		
	Catalizador residual, iniciadores	XPS	X		
	Aditivos, residuos, trazas	Espectroscopia atómica ^e (*)	X		
	Impurezas ^b	LC (*)	X		
	Estructura Química	CG, CL, IC (*)	X		
Metales y aleaciones	Composición de los materiales ^c	Fluorescencia de rayos X	X		
		EDX/SEM, XPS	X		
		Análisis de combustión (C, S)	X		

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir			Justificación*
		Espectroscopia atómica ^e (*)	X		X	
		Gas (N, O, H)	X		X ^f	
		Titrimétrico	X		X	
		Gravimetría			X ^f	
		Electrolítica	X		X ^f	
		Colorimetría	X		X	
	Distribución elemental entre fases	EDX/SEM, XPS	X		X	
		Microscopia de electrones	X		X	
	Composición de fase o de superficie	EDX/SEM, XPS	X		X	
Cerámicos	Trazas de sustancias incluyendo aditivos b	Fluorescencia de rayos X	X		X	
		Espectroscopia atómica ^e (*)	X		X	
		CL, CG (*)	X		—	
	Aniones	Cromatografía de iones (IC)	X		X ^f	
	Composición de los materiales	Difracción de rayos X	X		X	
^a No es exhaustivo ni exclusivo. Los métodos indicados con un (*) son métodos que se emplean más comúnmente para el propósito indicado. En determinadas situaciones, se pueden utilizar los otros métodos enumerados en esta tabla.						

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>^b Los ejemplos pueden incluir lubricantes, agentes de reticulación, agentes de desmoldeo y de soplado y catalizadores.</p> <p>^c Los metales y aleaciones se suministran con frecuencia con una composición documentada. Cuando dicha información ya está disponible, generalmente no es necesario repetir el análisis.</p> <p>^d Los ejemplos de aditivos que deben considerarse incluyen desactivadores de metales, estabilizadores de luz / calor, plastificantes, lubricantes, modificadores de viscosidad, modificadores de impacto, agentes antiestáticos, antimicrobianos, antioxidantes, retardadores de llama, agentes blanqueadores, rellenos, agentes de sinterización, agentes de desmoldeo, aglutinantes, pigmentos y revestimientos.</p> <p>^e La espectroscopia atómica incluye AA y espectroscopia de plasma acoplado inductivamente con detección de emisión óptica (ICP-AES) o detección por espectrometría de masas (ICP-MS).</p> <p>^f La naturaleza de estos análisis es tal que sus mediciones cuantitativas se caracterizan por una sensibilidad limitada o un grado relativamente alto de imprecisión.</p> <p>^g Este método cuantifica las impurezas totales, pero no las impurezas individuales.</p>		
6.3 Extraíbles y lixiviables		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Las metodologías de prueba que se pueden utilizar en la selección de extraíbles y estudios de lixiviables se enumeran en la Tabla 4.</p> <p>El análisis de sustancias extraídas (o lixiviadas) debe considerar tanto las entidades orgánicas como las inorgánicas.</p> <p>Los extraíbles orgánicos se pueden clasificar cualitativamente en tres clases según su volatilidad; VOC, SVOC y NVOC. Las técnicas analíticas utilizadas para detectar estas clases de extraíbles orgánicos son diferentes, aunque a menudo se puede detectar una sustancia química utilizando una variedad de técnicas; por ejemplo, la cromatografía de gases con muestreo de espacio de cabeza (HS-GC) se utiliza normalmente para analizar COV, la cromatografía de gases (GC) se utiliza normalmente para analizar SVOC y la LC se utiliza para analizar NVOC. Las técnicas cromatográficas utilizadas para el cribado se combinan con métodos de detección adecuados, sensibles, de amplia aplicación y ricos en información para determinar la identidad y concentración de los extraíbles.</p> <p>Como los extractos suelen contener mezclas de sustancias químicas, los métodos cromatográficos suelen estar acoplados a varios detectores. Así, por ejemplo, las separaciones GC pueden acoplarse a detectores de ionización de llama (FID) y MS y las separaciones LC pueden acoplarse a detectores de absorción de radiación ultravioleta (UV) y MS.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice					Debe decir		Justificación*	
Tabla 4 - Metodologías de prueba para extraíbles y lixiviables								
Tipo de material	Características	Métodos (ejemplos) ^a	Cuali- tativa	Cuanti- tativa				
Todos	Extraíbles orgánicos, VOC	HS-CG o CG con FID y/o MS*	X	X				
		Carbono orgánico total (COT) ^b	-	X				
	Extraíbles orgánicos, SVOC	HS-GC y CG, con FID y/o MS*	X	X				
		HPLC, con UV, CAD, ELSD y/o MS*						
		Carbono orgánico total (COT) ^b	-	X				
		RMN	X	X				
	Extraíbles orgánicos, NVOC	HPLC, con UV, CAD, ELSD y/o MS*	X	X				
		RMN	X	X				
		Carbono orgánico total (COT) ^b	-	X				
		Residuos no volátiles*	-	X				
	Elementos extraíbles	ICP-AES, ICP-MS ^{*b}	X	X				
	Aniones y Cationes	Cromatografía de iones ^b	X	X				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>^a No es exhaustivo ni exclusivo. Los métodos indicados con un (*) son los más típicos y comúnmente empleados para el propósito indicado y generalmente se consideran suficientes. La selección de los métodos apropiados debe ser realizada por personal calificado, de acuerdo con la composición de los materiales de construcción y su fabricación.</p> <p>^b Generalmente empleado para disolventes de extracción acuosos (por ejemplo, agua, solución salina).</p>		
<p>Dado que un extracto puede contener compuestos de las tres clases (VOC, SVOC y NVOC), una estrategia adecuada para seleccionar exhaustivamente un extracto en busca de extraíbles orgánicos podría implicar la aplicación de las tres técnicas cromatográficas y las diversas estrategias de detección. La combinación exacta de estrategias de separación y detección utilizadas para realizar el cribado depende de la naturaleza del extraíble orgánico, ya que ningún método cromatográfico es aplicable a la amplia gama de extraíbles orgánicos potenciales.</p>		
<p>Aunque los métodos GC-MS y LC-MS son las herramientas principales que se utilizan en el cribado de extraíbles orgánicos, se pueden aplicar métodos adicionales según sea necesario y apropiado. Por ejemplo, se puede aplicar RMN para facilitar la identificación de extraíbles orgánicos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Mientras que los métodos cromatográficos analizan soluciones para compuestos orgánicos extraídos, los métodos espectroscópicos atómicos, incluida la absorción atómica (AA), la espectroscopia de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente (ICP-AES) y la espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) analizan soluciones para elementos extraídos. que puede estar asociado con extraíbles orgánicos o inorgánicos.</p>		
<p>Tenga en cuenta que el análisis de ICP no se limita estrictamente al análisis de extraíbles inorgánicos, ya que varios de los elementos que normalmente se incluyen en el análisis de ICP pueden existir tanto en formas orgánicas como inorgánicas (por ejemplo, S, Si, Zn).</p>		
<p>Una deficiencia potencial en el análisis ICP es que no revela la forma en que existe el elemento. Esto podría complicar la evaluación del riesgo toxicológico de los datos de ICP en determinadas circunstancias (pero no en todas). Por ejemplo, el azufre se puede extraer como azufre elemental, como ion sulfato o como parte de un extraíble orgánico (como mercaptobenzotiazol).</p>		
<p>La forma química del azufre detectada en un análisis ICP puede ser necesaria para realizar la evaluación del riesgo toxicológico, porque la toxicología del azufre puede depender de su forma. El Cl se puede aplicar al cribado de extraíbles para abordar los aniones inorgánicos extraídos</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
(por ejemplo, fluoruro, cloruro, sulfato) y ácidos orgánicos de bajo peso molecular (por ejemplo, ácidos acético y fórmico).		
Los métodos generales como NVR y TOC proporcionan estimaciones de la cantidad total de sustancias extraídas, pero no proporcionan las identidades de los extraíbles ni las concentraciones de extraíbles individuales.		
En las Referencias [34] y [48] se encuentran más discusiones sobre las estrategias y métodos analíticos apropiados para el cribado y la elaboración de perfiles de extraíbles y potencialmente lixiviables.		
En muchas circunstancias, la elaboración de perfiles de lixiviables implica cuantificar los lixiviables conocidos y específicos. En esta situación, se deben desarrollar y calificar métodos analíticos adecuados para este propósito. En muchos casos, los mismos métodos analíticos utilizados para el cribado de extraíbles pueden optimizarse con el fin de realizar análisis específicos de lixiviables.		
6.4 Composición o configuración estructural		
Como la composición o configuración estructural de un material de dispositivo médico podría ser relevante para su biocompatibilidad, especialmente en el caso de establecer y justificar dispositivos sustitutos, podría ser apropiado establecer estas características de dispositivo. La Tabla 5 enumera algunas de las características		

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir	Justificación*	
que podrían ser relevantes, junto con ejemplos de enfoques analíticos apropiados.					
Tabla 5 - Posibles metodologías de prueba para evaluar la composición estructural de los materiales de los dispositivos médicos					
Tipo de material	Características	Métodos (ejemplos)			
Polímeros sintéticos	Estructura del constituyente	FTRI, espectroscopia Raman			
	Cristalinidad	DSC, difracción de rayos X, Raman			
	Configuración, análisis de grupo colgante		Valoración		
			Espectroscopia (MNR)		
	Configuración, presencia de dobles enlaces		Espectroscopia (IR/UV)		
			Índice de Yodo		
	Configuración, caracterización de copolímeros		Espectroscopia (MNR)		
	Configuración de cadena, tacticidad		Espectroscopia (13C MNR)		
DSC, TGA					
Configuración, presencia de entrecruzamientos		Extracción sol-gel			
		DMTA			

"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir		Justificación*	
	Ramificación de cadenas	Espectroscopía (MNR)	X	X	
	Configuración	Reología	X	-	
	Masa molecular y/o distribución de la masa molecular	CPG	-	X	
		Análisis de grupos terminales	-	X	
		Osmometría	-	X	
		Dispersión de luz estática	-	X	
		Viscosimetría en solución	-	X	
		Sedimentación	-	X	
		Espectroscopía de masas	X	X	
Metales y aleaciones	Fases cristalográficas	Difracción de rayos X	X	-	
		Difracción de electrones	X	-	
	Micro/macroestructura	Metalografía	X	X	
Cerámicos	Valencia	Análisis colorimétrico	X	-	
	Fases	Difracción de rayos X	X	X	
	Microestructura	Microscopía	-	X	
Macromoléculas naturales (véanse notas)	Configuración, análisis de grupos colgantes	Valoración	-	X	
		Espectroscopía	X	X	
	Configuración de cadena, tacticidad	Espectroscopía (13C MNR)	X	X	
		DSC	X	-	

"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir		Justificación*	
	Configuración de cadena, presencia de entrecruzamientos	Extracción sol gel	X	-	
		Análisis de enlaces disulfuro	-	X	
	Configuración de cadena, ramificaciones	DMTA	-	X	
		Espectroscopía	X	X	
<p>Nota 1: las macromoléculas naturales utilizadas en dispositivos médicos incluyen, entre otras, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y cerámicas. Los ejemplos incluyen gelatina, colágeno, elastina, fibrina, albúmina, alginato, celulosa, ácidos grasos (como ácido esteárico), heparina, quitosano, hueso procesado, coral y caucho natural. Estos materiales podrían haber sido procesados, purificados y modificados en diferentes grados.</p> <p>Nota 2: para las macromoléculas naturales, es esencial que el organismo de origen (especie) y la raza / cepa estén claramente identificados como primer paso.</p> <p>Nota 3: la serie ISO 22442 cubre la utilización segura de tejidos y derivados animales en la fabricación de dispositivos médicos. EN 455-3 cubre la evaluación de los riesgos asociados con los residuos de proteínas en el látex de caucho natural.</p>					

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Nota 4: existen monografías de farmacopea (por ejemplo, Ph. Eur./USP/JP) para muchos de estos materiales, y varias normas ASTM F04 también cubren la caracterización de estos materiales (véase Bibliografía).</p> <p>Nota 5: para la caracterización de nanomateriales, consulte ISO / TR 10993-22.</p>		
<p>6.5 Métodos analíticos</p>		
<p>Los métodos analíticos utilizados en la caracterización química generalmente tienen uno de dos propósitos: seleccionar muestras para analitos no especificados y analizar muestras para analitos específicos (dirigidos).</p>		
<p>El propósito de un análisis de cribado es revelar los analitos presentes en la muestra por encima de un umbral de notificación relevante (por ejemplo, AET), estimar la concentración de dichos analitos y asegurar la identidad de dichos analitos. El propósito de un análisis de focalización es establecer con exactitud y precisión la concentración de los analitos especificados (dirigidos) e identificados en la muestra.</p>		
<p>Se deben desarrollar y calificar métodos analíticos apropiados para estos propósitos, donde la calificación se define como el proceso mediante el cual se establece que un método es adecuado para su uso previsto. Antes del desarrollo de un nuevo método, se deben consultar las normas, monografías, artículos científicos u otros documentos científicos relevantes existentes para verificar si existen métodos de prueba apropiados.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los métodos de la literatura podrían necesitar ser adaptados y calificados antes de su uso. Si no se pueden identificar los métodos adecuados, se deben desarrollar nuevos métodos apropiados.</p>		
<p>Dado que generalmente es el caso de que la población potencial de analitos que se abordan mediante métodos de cribado analítico es grande y diversa, un solo método no puede ser calificado para todos los analitos potenciales y no es posible que un solo método produzca estimaciones de concentración altamente exactas y precisas. para todos los analitos potenciales.</p>		
<p>Por lo tanto, los métodos analíticos utilizados para el cribado deben calificarse, siempre que sea posible, utilizando un conjunto de analitos sustitutos representativos de toda la población de posibles analitos. Por ejemplo, cuando se emplea un método analítico para seleccionar un extracto en busca de extraíbles por encima del AET, el método se calificará utilizando un conjunto de extraíbles potenciales como analitos sustitutos</p>		
<p>Deberá documentarse la justificación de la selección de analitos sustitutos. Los factores potenciales en tal justificación podrían incluir el conocimiento de las sustancias esperadas a partir de la composición del material, la información del grupo funcional de los EM o la similitud en los tiempos de retención.</p>		
<p>Alternativamente, un método utilizado para analizar una muestra de prueba para establecer los niveles de analitos objetivo generalmente se</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>optimiza para este propósito y, por lo tanto, si bien puede sacrificar la amplitud en el alcance (que es fundamental en los métodos de detección), lo hace de una manera que mejora otras propiedades de rendimiento como exactitud y precisión. Debido a que el método de focalización apunta a una lista pequeña y definida de analitos, la calificación del método aborda el desempeño del método específico para todos y cada uno de los analitos objetivo.</p> <p>La calificación de un método analítico se discute en el Anexo F</p>		
<p>7. Notificación de los datos de caracterización química</p>		
<p>El propósito de un informe de evaluación química es proporcionar información que permita la revisión de los datos de caracterización química y respalde la evaluación del riesgo toxicológico de esta información. Dichos informes deberán indicar claramente el propósito y los objetivos de la evaluación química que se ha realizado y deberán incluir una descripción y justificación de lo siguiente:</p>		
<p>a) descripción del artículo de prueba (material o dispositivo médico) y detalles de la preparación de la muestra;</p> <p>b) métodos analíticos y condiciones de extracción (por ejemplo, elección de vehículos de extracción, duración y ciclos de extracción, temperatura de extracción, relación extracción / muestra, método de agitación y velocidad durante la extracción);</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>c) documentación de las pruebas de idoneidad del sistema y su resultado; d) valor y justificación del umbral de notificación (por ejemplo, AET); e) datos cualitativos generados (por ejemplo, identidades de extraíbles, incluida una descripción del procedimiento de identificación); f) datos cuantitativos generados (por ejemplo, concentraciones de extraíbles, incluida una descripción de los procedimientos de cuantificación y proporcionando la clasificación de los datos cuantitativos como análisis cuantitativo estimado, análisis semicuantitativo o análisis cuantitativo); g) información necesaria para estimar la exposición clínica a sustancias químicas (por ejemplo, cantidades de analito en µg / dispositivo).</p>		
<p>Según sea necesario y apropiado, las sustancias identificadas en las soluciones de prueba podrían agruparse en clases de compuestos, basándose en similitudes estructurales o de grupos funcionales, para ayudar en cualquier evaluación del riesgo toxicológico</p>		
<p>La información o los datos químicos o de composición que se obtienen sin que el patrocinador del dispositivo tenga que realizar pruebas (por ejemplo, datos proporcionados por el proveedor de un material, datos disponibles de la literatura química) se pueden incluir en los informes, según sea relevante y apropiado. Los requisitos de presentación de informes para los</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>datos obtenidos de esas fuentes adicionales incluyen los mismos elementos indicados anteriormente para los datos de prueba generados por el patrocinador, pero además incluirían una discusión sobre su relevancia para la evaluación del riesgo toxicológico.</p>		
<p>Además de contener los detalles necesarios relacionados con el diseño del estudio y los datos de evaluación química pertinentes y apropiados, lo que facilita la revisión del estudio y la evaluación del riesgo toxicológico, un informe debe contener información suficiente para establecer la idoneidad de los procesos analíticos empleados. Dicha información sería relevante para establecer que los procedimientos analíticos eran adecuados para su uso previsto y se implementaron adecuadamente en el momento de su uso.</p>		
<p>Los tipos de información que pueden incluirse en un informe para facilitar la evaluación del riesgo toxicológico y la revisión de los datos y procedimientos analíticos se enumeran en el Anexo G</p>		
<p>Anexo A (informativo)</p>		
<p>Principios generales de caracterización química.</p>		
<p>A.1 El proceso de caracterización química La caracterización química es el proceso de obtener información química sobre un dispositivo médico, relevante para su evaluación biológica y cualquier evaluación de riesgo toxicológico. La caracterización química de un dispositivo médico, sus componentes o sus materiales de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>construcción implica múltiples procesos, incluida la recopilación y generación de información, para:</p>		
<p>- establecer la composición y configuración del material del dispositivo; - identificar y cuantificar los extraíbles y / o lixiviables asociados con el dispositivo. Caracterizar químicamente un dispositivo médico y / o sus componentes y materiales de construcción es un aspecto necesario para evaluar la seguridad biológica de ese dispositivo médico. A.2 Los usos de la caracterización química La caracterización química puede facilitar el proceso de evaluación de la seguridad biológica en una de tres formas al proporcionar</p> <ul style="list-style-type: none"> - la información química que permite una comparación entre el producto sanitario en cuestión y los productos sanitarios clínicamente establecidos (establecer equivalencia), - la base química para comparar el dispositivo médico en cuestión con un estándar de material relevante (confirmar la conformidad), y - la información química que sirve de base para una evaluación del riesgo toxicológico (permitir la evaluación). 		
<p>En determinadas circunstancias, las implicaciones toxicológicas asociadas con el uso de un dispositivo médico pueden evaluarse comparando el dispositivo en cuestión con un dispositivo clínicamente establecido. En tales circunstancias, la caracterización química es importante para</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>establecer la equivalencia química entre, por ejemplo,</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - un artículo propuesto (materiales, componente o dispositivo) y un artículo clínicamente establecido (véase Anexo C), - un dispositivo médico terminado y comercializable y un dispositivo prototipo, y - un material, componente o dispositivo médico después de un cambio de proceso, material, aplicación o fabricación. 		
<p>Existen normas que incluyen requisitos para la caracterización de la composición de algunos materiales de dispositivos médicos (por ejemplo, la serie ISO 5832). Es posible que un material que cumpla con dicha norma no requiera una caracterización química adicional para respaldar la evaluación toxicológica o biológica. Sin embargo, la conversión del material en la forma final del dispositivo médico puede introducir contaminantes o residuos del proceso. Estos pueden filtrarse del dispositivo médico y ser un problema toxicológico. La evaluación del dispositivo médico terminado debe considerar y abordar tales lixiviables. Además, es posible que sea necesario evaluar las características físicas, químicas, morfológicas y topográficas de un componente fabricado con el material para determinar la seguridad general.</p>		
<p>Por último, y en otras circunstancias, sobre todo en su inicio y en ausencia de un producto sanitario relevante clínicamente establecido, las</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>implicaciones toxicológicas asociadas con el uso de un producto, incluidos sus componentes o materiales de construcción, pueden evaluarse mediante una caracterización química. Acercarse. Dicho enfoque puede incluir la recopilación de datos, la generación de datos (por ejemplo, perfiles de extraíbles o lixiviables) e interpretación de datos.</p>		
<p>En la Cláusula 5 se ofrece una descripción general del procedimiento de caracterización química descrito en este documento y su relación con la evaluación de riesgos. El procedimiento se basa en las siguientes consideraciones.</p>		
<p>a) El primer paso en la caracterización química es establecer contacto según ISO 10993-1.</p>		
<p>b) El alcance de la caracterización química (por ejemplo, si la recopilación de información puede ser suficiente; el diseño de los estudios de extracción, si se realizan) debe reflejar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) la naturaleza y duración de la exposición clínica; 2) la forma física de los materiales utilizados (por ejemplo, líquidos, geles, pastas, sólidos o material de origen biológico); 3) el historial de uso de los materiales. <p>Además, debería ser suficiente producir los datos necesarios para establecer la seguridad biológica del dispositivo médico</p>		
<p>c) Establecer la configuración de un dispositivo médico, mediante la delimitación de sus materiales de construcción, es el primer paso necesario para establecer la biocompatibilidad del dispositivo, ya</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que (a) el uso de materiales de construcción apropiados aumenta la probabilidad de que un dispositivo sea biocompatible y (b) el conocimiento de los materiales de construcción podría proporcionar el punto de partida para establecer la equivalencia química con un dispositivo clínicamente establecido.</p>		
<p>Para algunos dispositivos médicos, la configuración y la información sobre la composición del material podrían estar fácilmente disponibles para el fabricante del dispositivo como parte de la especificación del dispositivo, o podría obtenerse mediante una consulta. En otras circunstancias, dicha información se puede obtener mediante las pruebas adecuadas del dispositivo. En cualquier caso, los coadyuvantes de elaboración y los aditivos (véase el Cuadro 3, notas a pie de página b y d) deben incluirse como parte de esta información sobre la composición.</p>		
<p>d) Establecer la composición de los materiales de construcción de un dispositivo médico es un paso necesario para establecer la biocompatibilidad de un dispositivo, ya que (a) la composición de los materiales de construcción individuales puede servir como base para establecer la equivalencia química de un dispositivo clínicamente establecido, y (b) las entidades químicas contenidas en un material de construcción pueden ser fuentes de extraíbles y lixiviables.</p>		
<p>1) Los datos de composición incluyen datos cualitativos, que describen la composición de un</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>material y establecen qué sustancias químicas están presentes en el material, y datos cuantitativos que establecen las concentraciones de los componentes químicos del material. Puede ser necesaria información cuantitativa para evaluar la seguridad biológica, ya que la identidad y las cantidades de los componentes de los materiales de construcción de un dispositivo médico permiten la investigación de la toxicidad intrínseca de cada componente. Los datos obtenidos están destinados a ser utilizados por el fabricante del dispositivo médico para respaldar la evaluación biológica del dispositivo médico.</p>		
<p>2) Para algunos materiales, la información de composición podría estar fácilmente disponible como parte de la especificación del material. Como los materiales como los polímeros pueden tener formulaciones complejas, los detalles de composición deben solicitarse al proveedor del material. Además, cierta información relevante puede estar disponible en la literatura química publicada (por ejemplo, variabilidad típica en la composición u orientación sobre posibles analitos de interés). En ausencia de tales detalles, se pueden aplicar técnicas analíticas apropiadas a un material para obtener datos de composición</p>		
<p>e) La determinación del potencial del dispositivo médico para liberar sustancias químicas en condiciones de uso clínico puede proporcionar la base para comprender y evaluar el impacto potencial del dispositivo en la seguridad. Aunque</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cualquiera de las sustancias en un material o aditivos utilizados en el proceso de fabricación de un dispositivo médico podría ser lixiviado del dispositivo y, por lo tanto, volverse biodisponible, podría ser potencialmente necesario obtener información que demuestre hasta qué punto se lixiviarán las sustancias. bajo las condiciones de uso clínico del producto terminado para estimar el riesgo derivado de ellas. Esto se puede estimar realizando estudios de extracción del dispositivo médico.</p>		
<p>Deben establecerse, justificarse y utilizarse condiciones de extracción adecuadas para garantizar que cualquier sustancia que pueda liberarse durante el uso del producto terminado se libere en los medios de extracción (véase también el Anexo D).</p>		
<p>Las extracciones se pueden utilizar para determinar la cantidad total de materiales extraíbles que está presente en el dispositivo / material médico (extracción exhaustiva) o la cantidad total disponible de material extraíble (extracción de uso exagerado o simulado) para completar la evaluación del riesgo toxicológico.</p>		
<p>Las extracciones exhaustivas son generalmente necesarias para producir datos suficientes para dispositivos médicos con contacto prolongado o prolongado; Las extracciones exageradas solo deben usarse para dispositivos de contacto a largo plazo si están debidamente justificadas</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Independientemente del medio por el cual se obtenga el extracto, el extracto se analiza cuantitativamente para generar los datos para su uso en la evaluación del riesgo toxicológico del dispositivo médico (véase ISO 10993-17).		
Dependiendo de la naturaleza y las fuentes de la información química que se reunirá, la finalización exitosa de la caracterización química descrita en este documento puede requerir experiencia en ciencia de materiales o química analítica para proporcionar los datos cualitativos y cuantitativos necesarios que un evaluador de riesgos puede usar para evaluar. seguridad de los dispositivos médicos		
La experiencia en toxicología es valiosa para comprender los tipos de compuestos que podrían ser motivo de preocupación toxicológica para que los expertos en materiales y química puedan diseñar experimentos apropiados.		
La caracterización química descrita en este documento se realiza como parte de la evaluación inicial de biocompatibilidad del dispositivo médico.		
Se observa que la seguridad biológica del dispositivo médico se infiere a lo largo del tiempo del dispositivo médico en el mercado solo mientras los materiales de construcción y el proceso de fabricación del dispositivo permanezcan sin cambios. Es importante que se introduzcan controles para evitar que un proveedor de material cambie la composición de un material suministrado bajo un nombre comercial específico		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>o acuerdo de suministro sin notificación previa al fabricante del dispositivo médico. El fabricante debe evaluar y documentar las consecuencias de cualquier cambio notificado sobre la seguridad biológica del producto</p>		
<p>A.3 El umbral de evaluación analítica</p>		
<p>Un aspecto importante del análisis de extraíbles / lixiviables es el análisis de una muestra líquida (por ejemplo, extracto, lixiviado) para detectar, identificar y cuantificar sustancias solubilizadas (extraídas o lixivias). A los efectos de la evaluación toxicológica, los métodos de ensayo analíticos serán capaces de detectar, identificar y cuantificar las sustancias solubilizadas en el extracto a niveles que potencialmente podrían tener un efecto sobre la salud de las personas potencialmente afectadas en contacto con un dispositivo médico.</p>		
<p>Sin embargo, en determinadas circunstancias, algunas actividades esenciales de caracterización química, como la identificación, no se pueden realizar. En ausencia de una identificación confiable o de información toxicológica suficiente para los compuestos identificados, el riesgo probable a menudo puede inferirse mediante la aplicación de conceptos de umbral toxicológico. En consecuencia, las sustancias por debajo de dicho umbral no requieren una caracterización química adicional, incluida la identificación y cuantificación. Cabe señalar que estos umbrales</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>hacen excepciones para casos especiales de compuestos de alta toxicidad conocida.</p>		
<p>Si un umbral se expresa en términos de dosis, entonces no es directamente aplicable a la caracterización analítica de una muestra de ensayo líquida. Sin embargo, estos umbrales se pueden convertir en una concentración mediante la conversión matemática adecuada, que tiene en cuenta el uso clínico del dispositivo médico y las condiciones experimentales utilizadas para derivar la muestra líquida.</p>		
<p>Dicho umbral basado en la concentración, denominado AET, se convierte en el umbral por encima del cual un químico analítico debe producir esa información (concentración e identidad) que es necesaria para la evaluación del riesgo toxicológico (por ejemplo, la aplicación de ISO 10993-17). Se establece que una sustancia que está presente en una muestra líquida en una concentración por debajo de la AET tiene un riesgo toxicológico aceptable sin una evaluación adicional, lo que significa que la sustancia no tiene que ser cuantificada o identificada con precisión.</p>		
<p>El AET no es aplicable a los métodos analíticos de focalización en los que los analitos especificados son compuestos con suficientes datos de seguridad toxicológica para abordar el uso de ISO 10993-17. El cálculo y la aplicación del AET se discuten con mayor detalle en el Anexo E.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A.4 El papel de la caracterización química en el análisis biológico</p>		
<p>El objetivo principal de ISO 10993 es la protección de los seres humanos de los posibles riesgos biológicos derivados del uso de dispositivos médicos. Este objetivo se logra mediante la evaluación biológica de dispositivos médicos, que incluye los medios (procedimientos de prueba) para producir los datos biológicos y los medios para interpretar los datos biológicos en el contexto de una evaluación de riesgos.</p>		
<p>Generalmente, la información de biocompatibilidad se puede obtener de dos tipos de evaluaciones: (1) caracterización química junto con datos de toxicología relevantes y (2) pruebas biológicas. En general, la evaluación de riesgos debe incluir la combinación adecuada de datos químicos y biológicos, que pueden variar según las circunstancias.</p>		
<p>Si la información de ambos tipos de evaluaciones aborda el mismo criterio de valoración biológico de manera comparable, la información de cualquier tipo de evaluación podría utilizarse para abordar ese criterio de valoración. Sin embargo, las pruebas in vitro deben favorecerse en la medida de lo posible (véase ISO 10993-2). En el caso de que se obtengan datos contradictorios, la prueba biológica (dado que tiene una sensibilidad aceptable) debe recibir mayor peso por ser directamente aplicable a los sistemas biológicos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La categoría general de evaluación biológica se puede subdividir en dos subcategorías: los tipos de pruebas que evalúan un efecto sistémico (es decir, uno que depende de la distribución sistémica de extractos o lixiviados) y los que evalúan efectos locales (es decir, los que ocurren en las proximidades del dispositivo médico).</p>		
<p>Es más probable que las pruebas que evalúan efectos sistémicos o criterios de valoración (p. Ej., Toxicidad sistémica) se aborden adecuadamente mediante la caracterización química que las pruebas para efectos locales (p. Ej., Irritación y efectos de implantación). Los criterios de valoración que tienen efectos tanto locales como sistémicos (por ejemplo, sensibilización) pueden abordarse mediante la caracterización química, si existen suficientes datos toxicológicos.</p>		
<p>El uso de caracterización química en lugar de pruebas biológicas debe documentarse y justificarse.</p>		
<p>Anexo B (informativo) Fuentes de información para la caracterización química</p>		
<p>B.1 General</p>		
<p>El conocimiento de la composición del material de un dispositivo médico es esencial para la evaluación biológica y la valoración del riesgo toxicológico de un dispositivo (véanse ISO 10993-1 e ISO 10993-17). Como se describe en ISO 10993-1: 2018, 6.1, el tipo y la cantidad de datos de caracterización deben ser consistentes con todos los parámetros considerados relevantes</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para la evaluación de riesgos del dispositivo médico y deben considerar la aplicación clínica. La recopilación de datos de caracterización química podría requerir el uso de múltiples fuentes de información como se describe en B.2 a B.4 y podría incluir una revisión de la literatura química publicada disponible</p>		
<p>B.2 Información del proveedor del material</p>		
<p>La siguiente información, cuando está disponible, es útil para especificar el material utilizado (por ejemplo, materias primas básicas y primas, coadyuvantes de procesamiento), y la información sobre la composición es particularmente útil para ayudar en la evaluación cuantitativa del riesgo</p>		
<p>a) nombre del fabricante o proveedor del material; b) nombre comercial del material genérico; EJEMPLO Silastic®, Dacron®, Tetoron®, Pellethane®, Nylon, Teflon®1). c) identificador químico (por ejemplo, número CAS) o nombre sistemático (IUPAC / USAN) (véase B.5); d) código y número de producto; EJEMPLO Pellethane 2393-80AE, metilvinilpolisiloxano 0215. e) la especificación del fabricante del material, que incluye, por ejemplo, pureza, identidades y niveles de impurezas, calidad, peso molecular, distribución del peso molecular, propiedades térmicas, resistencia a la tracción, dureza Rockwell, módulo de flexión, conducción de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>electricidad y otros además de los generales parámetros descritos en 5.2; f) detalles de la composición y formulación del material (véase 5.2) tales como números del Chemical Abstracts Service (CAS) (véase B.5.2), fracción de masa en porcentaje (%) de cada químico en la formulación, función de cada componente químico y estructura y fórmula de cada químico</p>		
<p>NOTA: para los componentes de grado médico que se utilizan a menudo en dispositivos médicos, se puede encontrar una descripción detallada en las normas de materiales [p. Ej. ASTM F136-13 Especificación estándar para aleación ELI (intersticial extra baja) de titanio-6-aluminio-4-vanadio forjado para aplicaciones de implantes quirúrgicos] y, a veces, en farmacopeas. g) certificados de cumplimiento de los compendios regionales y las reglamentaciones mundiales pertinentes (por ejemplo, REACH, aditivos alimentarios indirectos).</p>		
<p>B.3 Análisis químicos</p>		
<p>B.3.1 General</p>		
<p>Además de la Cláusula 6, en B.3.2 a B.3.5 se describen varios modos de análisis químicos</p>		
<p>B.3.2 Análisis químico no específico relevante para la evaluación de la exposición</p>		
<p>Se han incluido análisis químicos no específicos en algunas normas internacionales y directrices o normas nacionales destinadas a garantizar la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>seguridad. Estos métodos generalmente se pueden utilizar para una estimación imprecisa de primer paso de los peligros químicos de los dispositivos médicos, aunque su relación directa con la seguridad es limitada. A continuación, se dan algunos ejemplos:</p>		
<p>EJEMPLO 1 Directrices de la OCDE; Prueba n° 120 [17]. Este protocolo de prueba [17] describe el procedimiento para determinar el comportamiento de solución / extracción de polímeros en agua a 20 ° C a pH 2 y pH 9 y a 37 ° C a pH 7. Se recomienda el análisis del contenido de carbono orgánico total (TOC) para determinación de especies poliméricas totales en fase acuosa. También se describen otros métodos más específicos.</p> <p>EJEMPLO 2 JP XVII [21], USP 41 [22] o Ph. Eur. Ed. 9 [20].</p>		
<p>Los métodos JP y Ph. Eur (véanse las referencias [21] y [20]) incluyen métodos de ensayo y especificaciones para residuos de ignición, metales pesados, sustancias extraíbles como sustancias reductoras de permanganato de potasio y residuos de evaporación.</p>		
<p>Los métodos de la USP (Referencia [22]) incluyen métodos de prueba y especificaciones de acidez / alcalinidad, absorbancia UV, carbono orgánico total (COT), metales extraíbles, aditivos poliméricos y biocompatibilidad.</p>		
<p>B.3.3 Análisis cualitativo</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Si se requiere la composición y / o formulación del material, pero se considera que la información cualitativa disponible está incompleta o no está disponible, pueden ser necesarias más pruebas químicas. Dependiendo de las necesidades de información, es posible que se requiera información cualitativa o cuantitativa</p>		
<p>Muchos de los métodos analíticos empleados para la caracterización química son capaces de realizar análisis tanto cualitativos como cuantitativos. Sin embargo, el propósito del análisis cualitativo es proporcionar una lista de los componentes químicos identificados en una muestra.</p>		
<p>Por el contrario, el objetivo del análisis cuantitativo es establecer el nivel o la cantidad de cada componente químico individual en una muestra, tanto si el componente está identificado como si no. Dado que una evaluación del riesgo toxicológico se basa típicamente tanto en la identidad (que establece el potencial tóxico del componente) como en la concentración (que establece la exposición), los análisis tanto cualitativos como cuantitativos son importantes y relevantes.</p>		
<p>NOTA Los métodos semicuantitativos pueden ser suficientes para una evaluación inicial del riesgo, y pueden ser necesarios métodos cuantitativos cuando se ha identificado un riesgo específico (es decir, un margen inadecuado de seguridad encontrado después de un análisis semicuantitativo).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
B.3.4 Análisis cuantitativo de sustancias químicas tóxicas específicas para la evaluación de la exposición		
Si los análisis cualitativos identifican sustancias químicas de interés toxicológico, se deben realizar análisis cuantitativos y específicos. La especificidad, el nivel de sensibilidad y el límite de cuantificación del método analítico deberían ser suficientes para el nivel requerido de evaluación de riesgos.		
B.3.5 Métodos analíticos cualitativos y cuantitativos		
La RMN, la reflectancia total atenuada / espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (ATR / FT-IR) y la cromatografía de gases de pirólisis / espectrometría de masas son métodos útiles para los análisis de composición y formulación.		
Los extractos de dispositivos o materiales médicos se pueden analizar mediante métodos cromatográficos combinados con técnicas de detección adecuadas (por ejemplo, GC y LC, cada una combinada con MS) para identificar y cuantificar, según corresponda, las sustancias extraídas.		
El análisis de plasma acoplado inductivamente (ICP) es útil para establecer los niveles de elementos presentes en extractos o digestiones de dispositivos o materiales médicos, aunque este método no establece la forma química del elemento. Dichos métodos analíticos pueden		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
emplearse de modo que se aborden adecuada y apropiadamente los vacíos en la composición y / o formulación del material.		
INCORPORACIÓN DE LA TRADUCCIÓN DEL MTRO. FRANCISCO		
B.4 Normas nacionales e internacionales sobre materiales y/o productos		
La mayoría de las normas sobre materiales y/o productos especifican una calidad de material en la norma en relación con la finalidad de uso. Cuando el material utilizado en el dispositivo médico cumple dicha norma y cuando la categoría y la duración del contacto del producto son comparables a las de la norma, dar el título y el número de la norma puede ser suficiente para la caracterización del material. La aplicabilidad de estas normas para la caracterización química depende de los siguientes factores.		
¿Especifica la norma el dispositivo médico y su contacto y duración?		
¿Especifica la norma el material (por ejemplo, material específico, categoría de material)? Si es así,		
¿en qué medida?		
¿Establece la norma algún límite en el nivel de determinadas sustancias químicas? ¿Son dichos límites exhaustivos, específicos, generales o totales?		
¿Tiene el dispositivo médico o el material estandarizado un historial de uso clínico seguro?		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
El grado en que estos factores se abordan en la norma determina la medida en que su uso puede satisfacer las necesidades de caracterización química.		
Nota: el uso de normas de materiales podría no ser suficiente para abordar los efectos que la fabricación y el procesamiento pueden tener en los materiales cuando se incorporan al dispositivo final. Por ejemplo, el proceso defabricación de dispositivos médicos con materiales metálicos descrito en las normas nacionales e internacionales sobre materiales o productos puede tener una influencia negativa en la biocompatibilidad general, ya que los residuos de los aceites de corte utilizados durante el proceso de corte por control numérico pueden eliminarse de forma insuficiente.		
B.5 Informar de las descripciones químicas de los materiales		
B.5.1 Nombre genérico del material		
El nombre genérico debe ser suministrado con referencias al nombre químico específico.		
Nota: los nombres genéricos pueden ser malinterpretados. Por ejemplo, "poliéster" se refiere a una clase de polímeros compuestos por enlaces de éster, pero se utiliza comúnmente para referirse específicamente al poli(tereftalato de etileno).		
B.5.1.1 Otras nomenclaturas y descripciones químicas de materiales		
B.5.1.2 General		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Existen varios sistemas de nomenclatura que especifican los materiales con mayor exactitud.		
B.5.1.3 Nomenclatura IUPAC y fórmulas de estructura de los productos químicos poliméricos		
La Comisión de Nomenclatura Macromolecular de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) ha publicado reglas para nombrar a los polímeros ^[37] . La denominación y descripción de los polímeros de acuerdo con las reglas presenta algunas características exactas de las sustancias químicas poliméricas definidas. Sin embargo, no ofrece ninguna información sobre los polímeros disponibles en el mercado, que a menudo contienen algunos aditivos.		
B.5.1.4 Número de registro CAS, USAN, REACH y otros nombres y/o números de registro		
El Servicio de Resúmenes Químicos (CAS) y los Nombres Adoptados por los Estados Unidos (USAN) dan un número y un nombre específicos, respectivamente, a los productos químicos poliméricos de reciente creación, como los materiales para lentes de contacto. Cuando el material utilizado tiene su número CAS y/o su nombre USAN, es fácil discriminarlo de otros similares, pero no materiales idénticos. La información concisa sobre los constituyentes/ingredientes químicos está posiblemente disponible en la USAN.		
Aunque el número de registro de REACH sirve principalmente para demostrar el registro en REACH, proporciona un enlace a la base de datos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
de la ECHA que puede contener información útil como la identificación de la sustancia, la pureza, la identidad y los niveles de impurezas.		
B.6 Informar sobre la naturaleza química de los materiales		
En general, se pueden utilizar varios parámetros para especificar la naturaleza química del material utilizado. Estos parámetros difieren según la categoría de los materiales. En el caso de los polímeros sintéticos, algunos ejemplos de estos parámetros son la masa molecular y su distribución, la temperatura de transición vítrea, el punto de fusión, la gravedad específica, la solubilidad y la naturaleza del hinchamiento.		
Nota: las Directrices de la OCDE, sección 1, ensayo n.º 118:1996 pueden ser útiles para los polímeros sintéticos ^[16] .		
B.7 Archivo maestro de materiales		
Cuando puede asegurarse, un archivo maestro puede utilizarse en la revisión de una solicitud pendiente de autorización de comercialización de un dispositivo médico específico. A menudo contiene información detallada sobre la formulación de un material específico, o su procesamiento, que se utiliza en un dispositivo médico. Es una fuente de referencia que permite a un tercero presentar información a una agencia reguladora. Un archivo maestro es útil para respaldar la equivalencia de un material o la idoneidad de un material para una categoría específica de uso. Su contenido se considera		

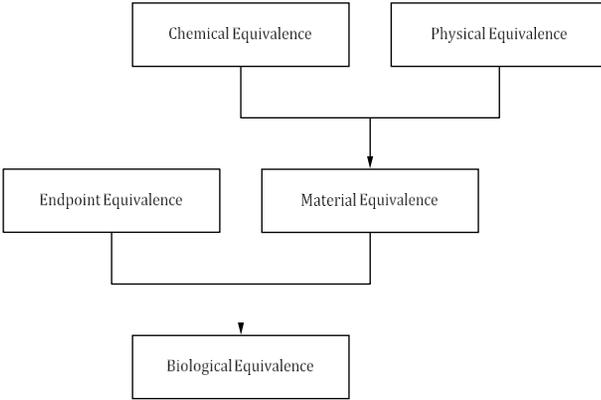
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
secreto comercial o información comercial confidencial.		
Anexo C		
(informativo)		
Principios para establecer la equivalencia biológica		
C.1 General		
<p>Como se indica en el apartado 5.3, puede ser conveniente comparar un dispositivo médico (o material) nuevo o modificado con un dispositivo médico o material existente clínicamente establecido. Cuando se utiliza el término dispositivo médico en este anexo, se entiende que los mismos conceptos son aplicables entre a los materiales. El objetivo de dicha comparación sería establecer si el dispositivo médico nuevo o modificado es biológicamente equivalente al dispositivo médico existente, ya que, si se puede establecer la equivalencia biológica, la biocompatibilidad del dispositivo médico existente puede extenderse al dispositivo médico nuevo o modificado.</p>		
C.2 Principios de equivalencia biológica		
El concepto de equivalencia biológica consta de los siguientes elementos (Figura C.1):		
Equivalencia química: situación en la que las características químicas de dos materiales o dispositivos médicos son lo suficientemente similares como para que la composición y el procesamiento no den lugar a preocupaciones toxicológicas adicionales o diferentes.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Equivalencia física: situación en la que las características físicas de dos materiales o dispositivos médicos son lo suficientemente similares como para que la configuración, la morfología, la topografía (según la norma ISO/TS 10993-19) y la tribología no den lugar a problemas de biocompatibilidad adicionales o diferentes.		
Equivalencia de materiales: situación en la que dos materiales o dispositivos médicos demuestran su equivalencia química y física.		
Equivalencia de contacto: situación en la que el uso clínico previsto de dos materiales o dispositivos médicos es lo suficientemente similar como para que los criterios de valoración biológica identificados en la norma ISO 10993-1:2018, A.1 sean idénticos.		
Equivalencia biológica: situación en la que dos materiales o dispositivos médicos demuestran equivalencia de material y de contacto.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
 <pre> graph TD CE[Chemical Equivalence] --- J1[] PE[Physical Equivalence] --- J1 J1 --- ME[Material Equivalence] EE[Endpoint Equivalence] --- J2[] ME --- J2 J2 --- BE[Biological Equivalence] </pre>		

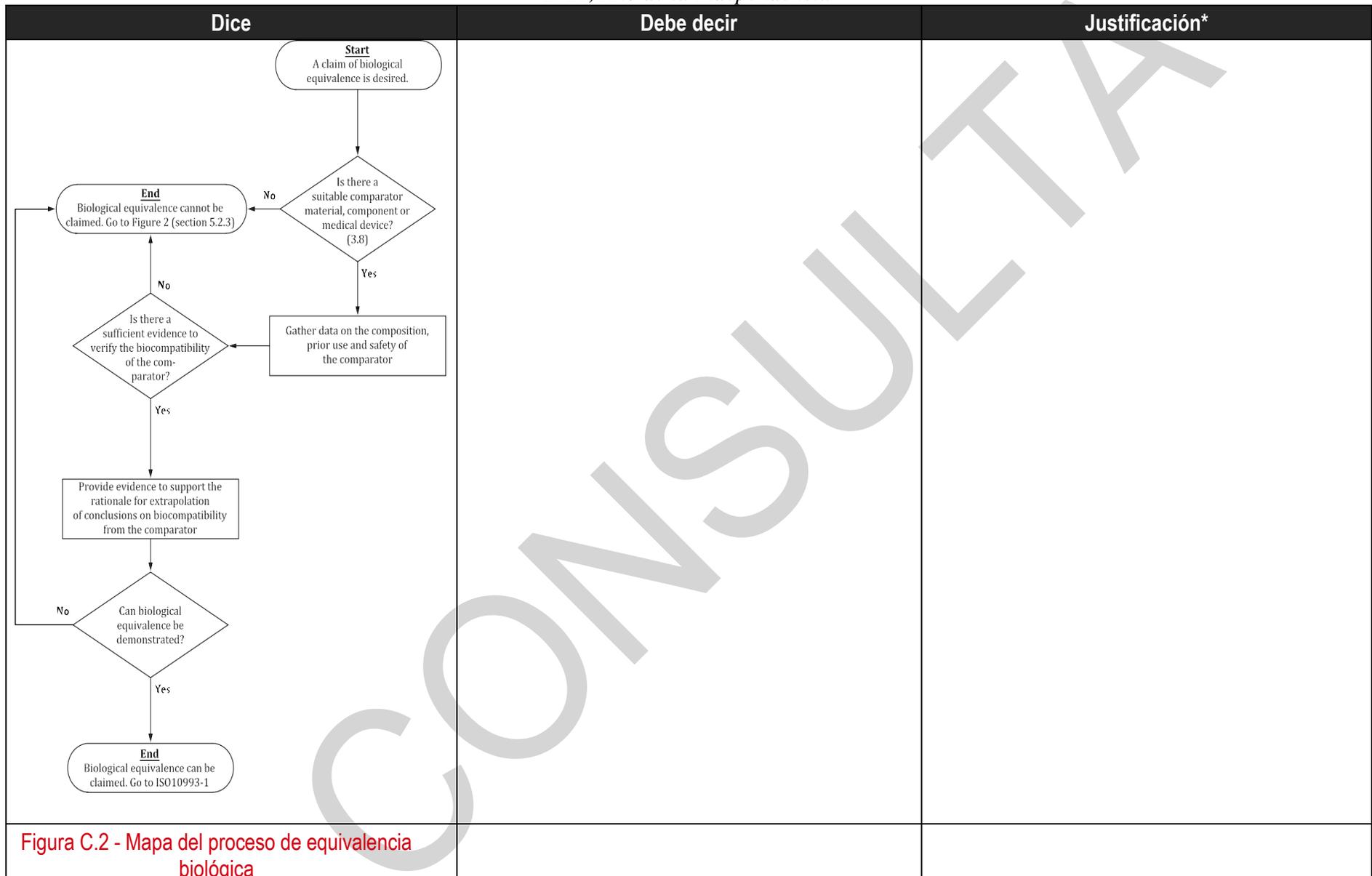
CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Figura C.1 - Mapa de relaciones de equivalencia biológica</p> <p>C.3 Proceso para determinar la equivalencia biológica</p> <p><u>La figura C.2</u> describe el proceso para determinar la equivalencia biológica entre dos dispositivos médicos.</p>		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"



"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Si se establece la equivalencia biológica, se completa satisfactoriamente la evaluación del riesgo biológico de un dispositivo médico nuevo o modificado.</p>		
<p>Si no puede establecerse la equivalencia biológica, la biocompatibilidad de un dispositivo médico nuevo o modificado sólo puede establecerse sobre la base de las características propias de contacto, químicas, físicas, toxicológicas y biológicas del dispositivo médico.</p>		
<p>C.4 Ejemplos de equivalencia química</p>		
<p>La siguiente lista de ejemplos se proporciona para ayudar a establecer la equivalencia química (según el punto 5.3), cuando se cumplen los requisitos de equivalencia química.</p>		
<p>La composición o el perfil de extraíbles del material propuesto es equivalente (es decir, las mismas sustancias químicas al mismo nivel o a un nivel inferior y ninguna sustancia química nueva) al de un material clínicamente establecido, y no existen diferencias significativas en las características físicas, químicas, morfológicas y topográficas que puedan afectar a la seguridad biológica del dispositivo médico.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NOTA Si hay ligeros aumentos en alguna sustancia química, puede ser razonable justificar la equivalencia química dentro de la variabilidad estadística de los métodos semicuantitativos utilizados. El uso de estándares de calibración en una gama de productos químicos y concentraciones puede ser útil para este enfoque.</p>		
<p>Se propone el uso de un material que ya está clínicamente establecido en una exposición más invasiva en una aplicación comparable pero menos invasiva, entendiéndose por menos invasiva en el contexto de la norma ISO 10993-1 una duración de contacto más corta o una categoría de contacto que exige que se aborden menos puntos finales.</p>		
<p>Un constituyente químico o residuo de un material clínicamente establecido se sustituye en el material propuesto por un constituyente químico o residuo cuyo perfil de seguridad toxicológica no es peor que el del constituyente o residuo al que sustituye, suponiendo una exposición similar.</p>		
<p>La única diferencia entre un material propuesto y un material clínicamente establecido es que el material propuesto ha eliminado o reducido el nivel de un aditivo/contaminante/residuo presente en el material clínicamente establecido.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
La única diferencia entre un material propuesto y un material clínicamente establecido es que el material propuesto se produce utilizando condiciones de procesamiento que mantienen o reducen el número y/o los niveles de extraíbles en el material clínicamente establecido.		
Un material en un dispositivo médico clínicamente establecido se traslada a un lugar en un dispositivo médico propuesto donde el contacto entre un individuo potencialmente afectado y el material es menor.		
Tanto el material propuesto como el material clínicamente establecido cumplen las especificaciones de composición pertinentes y rigurosas.		
Anexo D		
(informativo)		
Principios de extracción de muestras		
D.1 General		

"2021, Año de la Independencia"

La generación de información en la caracterización química de un dispositivo médico o sus materiales de construcción suele ser un proceso de dos pasos en el que se realiza una extracción (Elusión) del dispositivo médico o el material y posteriormente se analiza químicamente el extracto para establecer las sustancias extraídas. El objetivo de la extracción es producir un perfil de extraíbles que iguale o supere los lixiviables generados en el uso clínico pero que no cause efectos nocivos a los materiales (como la degradación) o al perfil de extraíbles (como la alteración química de los extraíbles). Esto puede proporcionar un perfil de extraíbles que sea al menos tan extenso como el perfil de lixiviables del dispositivo médico, lo que significa que el perfil de extraíbles da cuenta mínimamente de los lixiviables y sus niveles. En determinadas circunstancias (por ejemplo, extracciones exhaustivas), el perfil de extraíbles puede exagerar en gran medida la liberación química real, lo que significa que los extraíbles representan todos los posibles lixiviables en su mayor concentración posible. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los lixiviables pueden no estar necesariamente presentes en el perfil de extraíbles. Los estudios de extraíbles que difieren significativamente de las condiciones de uso simuladas en cuanto a las propiedades del disolvente y el método de extracción podrían no representar completamente todos los compuestos lixiviables que se observarían en condiciones de

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>uso simuladas. Esto debe tenerse en cuenta en el diseño de los estudios de extraíbles y en la determinación de cuándo se ha completado la caracterización química (según la figura1).</p>		
<p>Dado que la caracterización química es un término general que describe varias actividades individuales con objetivos diversos (por ejemplo, análisis de la composición, perfil de extraíbles), está claro que existen numerosos medios para realizar una extracción, en los que el medio para realizar una extracción está estrechamente vinculado al objetivo de la caracterización. Así, una extracción para apoyar el establecimiento de la composición de un dispositivo médico se realiza necesaria y adecuadamente de forma diferente a una extracción realizada para apoyar el establecimiento del perfil de extraíbles del dispositivo médico en las condiciones típicas de uso clínico del producto.</p>		
<p>En general, puede haber cuatro objetivos de extracciones para una caracterización química:</p>		
<p>establecer los aspectos de composición de la configuración de un dispositivo médico o la composición de un material de construcción (digestión, disolución o extracción exhaustiva);</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>establecer el perfil de extraíbles del peor caso de un dispositivo médico o material como el conjunto total de extraíbles en el dispositivo médico (extracción exhaustiva) o la cantidad máxima que puede extraerse en condiciones experimentales definidas que exageran las condiciones clínicas de uso de un producto (extracción exagerada o acelerada);</p>		
<p>para establecer el perfil de extraíbles de un dispositivo médico o material en sus condiciones clínicas de uso (extracción simulada);</p>		
<p>para correlacionar los datos químicos con los resultados de las pruebas biológicas realizadas según lo descrito en la norma ISO 10993.</p>		
<p>Cada uno de estos casos se estudiará con más detalle en cláusulas posteriores en lo que respecta al establecimiento de condiciones de extracción adecuadas que sean coherentes con los objetivos del caso.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Independientemente del tipo de extracción que se realice, la extracción es un proceso complejo en el que influyen aspectos como el tiempo, la temperatura, la relación superficie/volumen, el vehículo de extracción y el comportamiento de partición de las sustancias en el artículo de ensayo en relación con el vehículo de extracción. En general, las condiciones de extracción no deben alterar el artículo de ensayo, a menos que esté justificado, ya que la alteración del artículo de ensayo podría cambiar la cantidad y/o el tipo de extraíbles liberados del artículo de ensayo. Por lo tanto, Las propiedades químicas del material también podrían tener que ser consideradas al seleccionar los vehículos de extracción, por ejemplo, para evitar o mejorar (por ejemplo, en estudios de disolución) la solubilización del material base.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Como se indica en la norma ISO 10993-12:2012, 3.8, se espera que las condiciones de extracción sean al menos tan agresivas como las condiciones de uso clínico. Sin embargo, para los estudios de extraíbles y lixiviables, se debe evitar el uso de disolventes de extracción que puedan causar una hinchazón significativa y/o comprometer la integridad del artículo de prueba. Una hinchazón significativa puede causar una reducción del disolvente de extracción libre, lo que podría afectar a la concentración de extraíbles y dar lugar a cálculos analíticos inexactos. En lo que respecta a la pérdida por evaporación que puede producirse durante la extracción, no se recomienda compensar la pérdida de disolvente añadiendo más disolvente una vez finalizada la extracción, sino que deben tomarse medidas para reducir la pérdida por evaporación (por ejemplo, cubriendo los recipientes de las muestras), o bien debe medirse el volumen final del extracto para los cálculos posteriores del dispositivo de extraíbles. La medición de los volúmenes de disolvente para compensar la pérdida de disolvente debida al hinchamiento debe hacerse con precaución, dado que la cantidad de disolvente que hincha un artículo de prueba puede ser desconocida y difícil de medir. En cualquier caso, el volumen final de extracto debe medirse y notificarse para los cálculos posteriores sobre los extraíbles por dispositivo. Además, el hinchamiento destructivo puede inducir la desintegración del

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>material/dispositivo médico y dar lugar a restos de partículas, así como a extraíbles y lixiviables que de otro modo no estarían presentes; esto podría interferir con el análisis.</p>		
<p>Aunque la elección de los vehículos de extracción dependerá de los objetivos específicos de la extracción, en general es apropiado para los implantes de larga duración que se empleen un mínimo de dos disolventes de extracción de diferente polaridad; por ejemplo, vehículos polares y no polares coherentes con la norma ISO 10993-12. En el caso de los dispositivos médicos con contacto indirecto, puede ser adecuado utilizar un único disolvente de extracción que reproduzca el fluido de contacto previsto. En cualquier caso, la elección del vehículo o vehículos de extracción deberá estar justificada.</p>		
<p>NOTA: Para algunas regiones reguladoras, como los Estados Unidos, se recomiendan tres disolventes (por ejemplo, polares, no polares y semipolares) para los implantes de larga duración, a menos que esté justificado.</p>		
<p>En la Cuadro D.1 se presentan ejemplos de posibles vehículos de extracción. La inclusión de estos disolventes en la Cuadro D.1 sirve únicamente como punto de partida para la selección de vehículos de extracción y no constituye una justificación completa de su uso.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice				Debe decir	Justificación*
Precauciones de seguridad - Si se utilizan disolventes peligrosos, deben observarse los requisitos de salud laboral.					
Cuadro D.1 - Parámetros de los disolventes comúnmente utilizados para la extracción de dispositivos/materiales médicos poliméricos					
	Solvente	Indice de polaridad^[50]	Punto de ebullición (°C)^b		
Polar	Agua ^c	10.2	100		
Semi-polar	Dimetil Sulfóxido	7.2	189		
	Acetonitrilo	5.8	82		
	Metanol	5.1	65		
	Acetona	5.1	56		
	Etanol ^d	4.3	78		
	Tetrahydro-furano	4.0	65		
	Alcohol n-propílico	4.0	97		
Cuadro D.1 (continuación)					

"2021, Año de la Independencia"

Dice				Debe decir	Justificación*
	Solvente	Índice de polaridad [50]	Punto de ebullición (°C)^b		
	Alcohol i-Propílico	3,9	82		
	Diclorometano	3,1	41		
No polar	Tolueno	2,4	111		
	Ciclohexano	0,2	81		
	Heptano	0,1 ^e	98		
	n-Hexano	0,1	69		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El índice de polaridad desarrollado por Snyder se obtuvo empíricamente a partir de datos sobre mezclas de disolventes comúnmente utilizadas en cromatografía (fases estacionarias de cromatografía de gases y fases móviles de cromatografía líquida)^[49]. Se han propuesto otros esquemas de categorización para clasificar el poder de extracción de los disolventes. Por ejemplo, Hansen^[35] ha ampliado el parámetro de solubilidad 'δ' de Hildebrand^[36], intentando tener en cuenta los efectos de las fuerzas de dispersión, los momentos dipolares y los enlaces de hidrógeno. Cuando los parámetros de solubilidad de Hansen están disponibles tanto para el material como para los disolventes, pueden proporcionar una estimación del grado de interacción entre los materiales y los disolventes; los materiales con parámetros de solubilidad similares pueden interactuar entre sí, dando lugar a la solvatación, la miscibilidad o el hinchamiento.</p>		
<p>Cualquiera de estas escalas puede contribuir a la justificación de la selección de vehículos para la extracción en la caracterización química. Stults, et al. ^[52] han recopilado alguna información sobre la compatibilidad de plásticos y elastómeros con varios disolventes comunes.</p>		
<p>La polaridad de las mezclas binarias puede estimarse teniendo en cuenta la polaridad (P) y la fracción molar (Φ) de cada disolvente de la mezcla^[49] y se calcula como en la <u>Fórmula(D.1)</u>:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$P_{\text{mix}} = (\Phi_A \times P_A) + (\Phi_B \times P_B)$		
<p>donde</p>		
<p>Φ_A es la fracción de volumen del disolvente A;</p>		
<p>P_A es la polaridad del disolvente A;</p>		
<p>Φ_B es la fracción de volumen del disolvente B;</p>		
<p>P_B es la polaridad del disolvente B.</p>		
<p>D.2 Enfoques para establecer los aspectos de composición de la configuración de un dispositivo médico o la composición de un material de construcción</p>		
<p>Los términos "composición aplicada a un material" y "configuración aplicada a un dispositivo médico" abordan el mismo concepto en el sentido de que ambos establecen qué entidades químicas están presentes en el artículo de prueba y en qué cantidades están presentes. Aunque existen ciertos métodos de ensayo no destructivos para establecer la composición y la configuración, lo normal es que ambos requieran la solubilización del artículo de ensayo seguida de un ensayo químico de la solución resultante en la digestión o la disolución.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para establecer la composición elemental de un artículo de prueba cerámico, metálico o polimérico, se recomienda la digestión mediante un producto químico apropiado (por ejemplo, un ácido fuerte, una base o una enzima). Al digerir el artículo de prueba, la forma química de sus constituyentes se altera en gran medida y los constituyentes suelen convertirse en su forma elemental. Aunque el uso de la digestión no suele ser apropiado para la evaluación de los extraíbles, puede facilitar la obtención de información sobre la composición del material, que de otro modo no estaría disponible, y establece el conjunto total absoluto y máximo de entidades elementales presentes en un artículo de prueba.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para establecer la formulación química, la disolución se aplica típicamente a artículos de prueba poliméricos o de macromoléculas naturales mediante el uso de un disolvente orgánico apropiado y se realiza típicamente para establecer los constituyentes orgánicos y/o inorgánicos intactos en un artículo de prueba. Una vez disuelto el artículo de prueba con un vehículo apropiado, se realiza el análisis de la solución de disolución. En muchos casos, el análisis se facilita después de que el propio polímero haya sido precipitado nuevamente con un antivehículo y filtrado. Aunque el uso de la disolución no es apropiado para la evaluación de la exposición clínica, a menos que el dispositivo médico o el material que se evalúa se disuelva en el uso clínico, puede facilitar la obtención de información, que de otro modo no estaría disponible, sobre la composición del material y establece el conjunto total y máximo de constituyentes en un artículo de prueba. Si se lleva a cabo este paso, debe tenerse en cuenta la posibilidad de coprecipitación de constituyentes distintos del polímero base.</p>		
<p>Las posibles combinaciones de disolvente/antisolvente para polímeros comunes se enumeran en el <u>Cuadro</u></p>		
<p>y se pueden encontrar en la literatura [28][29][30][31][33][43].</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Cuadro D.2 - Posibles combinaciones de disolventes y antisolventes para polímeros comunes

Polímero	Solventes	Anti-solventes
Poliétileno (alta densidad)	Xileneb, Decalineb, TCBb	Acetona, MeOH, éter
Poliétileno (baja densidad)	Tolueno	MeOH, ACN
Polipropileno (general)	Tolueno	MeOH, ACN
Polipropileno (atáctico)	Hidrocarburos en general	EA, iPrOH
Polipropileno (isotáctico)	Xileneb, Decalineb, TCBb	Acetona, MeOH, éter
Polibutadieno	Hidrocarburos, benceno	Gasolina, alcoholes, ésteres, cetonas
Polisopreno	Benceno	Gasolina, alcoholes, ésteres, cetonas
Poliámidas	HFIP, ácido fórmico, DMF, m-cresol	MeOH, ACN
Poliuretanos	DMF	MeOH, éter
Poliésteres (excepto PET)	Tolueno, cloroformo, benceno	MeOH, EtOH, iPrOH, éter
PET	THF, m-Cresol, o-Clorofenol	MeOH, acetona
Policarbonato	THF, DCM	MeOH, EtOH, ACN
Poli(metil metacrilato)	Tolueno, cloroformo, acetona, THF	MeOH, EtOH, ACN, éter de petróleo
Poli(cloruro de	Tolueno,	MeOH, EtOH,

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir	Justificación*
vinilo)	THF, DMF	hexano, ACN		
Poli(cloruro de vinilideno)	THF, dioxano, cetonas, acetato de butilo	Hidrocarburos, alcoholes, fenoles		
Poli(alcohol vinílico)	Agua, formamida	Gasolina, hidrocarburos aromáticos, alcoholes		
Poliestireno	Tolueno, cloroformo, ciclohex-anona, DCM	MeOH, EtOH, puede		
Estirénicos (ABS)	Tolueno, acetona	MeOH, EtOH, puede		
Polisulfona	THF	Gradiente THF-agua		
Gomas	Tolueno, hidrocarburos clorados	MeOH, ACN, cetonas, ésteres		
Ésteres de celulosa	Acetona, ésteres	Hidrocarburos alifáticos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aparte de esta discusión general, este anexo no proporciona ninguna información adicional sobre la realización de disoluciones y digestiones, ya que los enfoques aplicados para lograr la disolución o la digestión varían significativamente en cada caso.</p>		
<p>El concepto de extracción exhaustiva se discute en la norma ISO 10993-12:2012, Anexo D. Una extracción exhaustiva establece las cantidades máximas de extraíbles que pueden ser eliminadas (extraídas) del dispositivo o material médico y, por lo tanto, define el límite superior de la cantidad de lixiviables que podrían ser liberados por el dispositivo o material durante su uso clínico/vida útil. En muchas circunstancias, una extracción exhaustiva logrará el mismo resultado que la digestión o la disolución, pero sin la solubilización del dispositivo médico.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para los dispositivos médicos implantables a largo plazo, se recomienda una extracción exhaustiva. Si se utiliza una extracción exagerada, su uso debe estar justificado. También debe reconocerse que si los extraíbles totales de una extracción exhaustiva (o exagerada justificada) de un dispositivo médico implantable a largo plazo superan una exposición diaria permitida, podría ser necesario evaluar la cinética de extracción (por ejemplo, para determinar la liberación máxima diaria) (por ejemplo, mediante el análisis repetido de una extracción simulada a lo largo del tiempo), o realizar un estudio de lixiviabilidad, si es posible. Se puede consultar a un toxicólogo para establecer los datos específicos necesarios para apoyar la evaluación de riesgos cuando sea necesario comprender la cinética de la liberación.</p>		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Tal como se define en el apartado 3.15, la extracción exhaustiva implica la extracción secuencial del artículo de ensayo en las condiciones de extracción pertinentes y con un vehículo de extracción pertinente, y se consigue cuando el nivel de la sustancia extraída mediante análisis gravimétrico (o de otro tipo) en una etapa de extracción posterior es inferior al 10 % del nivel de la misma sustancia extraída en el extracto inicial. Alcanzar el nivel requerido del 10 % para cada extraíble individual puede ser un reto analítico y práctico (por ejemplo, cuando el nivel del 10 % está por debajo del LOQ del método); por lo tanto, podría ser necesario establecer que el nivel de extracción del 10 % se ha establecido por medios alternativos (por ejemplo, área de pico total, COT, residuo no volátil). Estos medios alternativos deben justificarse. En algunos casos, el nivel del 10 % no puede alcanzarse en un número práctico de extracciones secuenciales. En estos casos, el analista debe considerar un proceso de extracción alternativo (por ejemplo, el uso de un vehículo de extracción con mayor potencia de extracción) para que el nivel del 10 % pueda alcanzarse en un número razonable de extracciones secuenciales. También puede ser posible estimar las exposiciones a lo largo de la vida a partir de las cantidades secuenciales extraídas, incluso si no se alcanza el nivel del 10 %.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Además, la norma ISO 10993-12:2012, Anexo D, describe un conjunto de vehículos de extracción [metanol, acetona, isopropanol-hexano (50:50) y hexano] que pueden utilizarse, según proceda, en experimentos preliminares cuyo objetivo es optimizar la secuencia de extracción y analiza la necesidad de utilizar condiciones y vehículos de extracción (incluidos los descritos anteriormente) que no den lugar a un cambio químico ni del artículo de ensayo ni de la entidad química extraída. Independientemente de los parámetros de extracción específicos que se seleccionen, en cada etapa de las extracciones exhaustivas deben utilizarse parámetros de extracción uniformes.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Los medios por los que se llevan a cabo los pasos individuales de extracción en una extracción exhaustiva secuencial son muchos y variados. Las técnicas de extracción líquida de polímeros abarcan un siglo en términos de desarrollo y uso y pueden dividirse en dos categorías "tradicionales" y "modernas". Las técnicas tradicionales, que incluyen la extracción Soxhlet, la ebullición a reflujo, la extracción en matraz de agitación y la sonicación, se utilizan ampliamente incluso hoy en día y son más o menos sencillas de aplicar utilizando aparatos básicos de laboratorio. Como las técnicas tradicionales se han utilizado durante un largo periodo de tiempo, sus capacidades y rendimiento son bien conocidos y están bien documentados. Sin embargo, pueden presentar importantes deficiencias prácticas, como una baja eficiencia de extracción, largos tiempos de extracción y el uso de grandes cantidades de vehículos de extracción inoportunos para el medio ambiente. Las técnicas de extracción más modernas, como la extracción asistida por microondas, la extracción con fluidos presurizados y la extracción con fluidos supercríticos, que suelen emplear medios instrumentales para aumentar el calor y/o la presión a la que se produce la extracción o la potencia del vehículo de extracción, solucionan en cierta medida estas deficiencias^{[26][51]}. Sin embargo, el hecho de que las técnicas sean más "modernas" no las hace superiores. El uso de cualquier técnica, "tradicional" o "moderna", debe considerar cuidadosa y completamente sus limitaciones técnicas y prácticas

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
y su relevancia para el uso clínico de los dispositivos médicos.		
Desde un punto de vista práctico, la extracción secuencial se facilita cuando la secuencia de extracción consiste en el menor número posible de pasos de extracción sin degradar los aditivos e ingredientes.		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Una extracción exhaustiva revela los constituyentes de un artículo de prueba y los niveles de estos constituyentes. La extracción exhaustiva aborda los extraíbles y lixiviables en el sentido de una lixiviación total, lo que significa que un perfil de extraíbles exhaustivo aborda la situación de uso clínico de "todos los constituyentes (extraíbles) son lixivados en su totalidad". Aunque dicho perfil de extraíbles exhaustivo puede ser relevante para el uso clínico de ciertos dispositivos médicos (por ejemplo, implantables de larga duración, como se ha señalado anteriormente), en muchos casos la lixiviación clínica de los dispositivos médicos no es exhaustiva y, por tanto, un proceso de extracción alternativo, como la extracción exagerada o simulada, produce un perfil de extraíbles más apropiado a efectos de la evaluación del riesgo toxicológico. Además, el uso clínico puede, en determinadas circunstancias (como los productos sanitarios absorbibles), promover la conversión química de los componentes en sustancias relacionadas, como productos de degradación o productos secundarios. Si esta misma conversión no se produce durante un estudio de extracción (por ejemplo, extracción/disolución exhaustiva), la extracción exhaustiva no es una representación totalmente exacta de la exposición clínica de un individuo potencialmente afectado a las sustancias químicas presentes durante el uso del producto sanitario. En tales casos, el conocimiento de los posibles productos químicos intermedios y finales, incluidos los productos de degradación, en

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>combinación con los datos de caracterización química y los datos de implantación, podría ser necesario para evaluar la seguridad de los productos. El conocimiento de los procesos/productos de degradación debe incorporarse a cualquier evaluación de riesgos toxicológicos relacionada, incluso si los degradantes no se observan en los extractos.</p>		
<p>D.3 Extracción exagerada para estimar el peor perfil de extraíbles de undispositivo médico o material</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Como se indica en el apartado 3.16, los extraíbles se definen como las sustancias que se liberan de un dispositivo médico o material de construcción utilizando vehículos de extracción y/o condiciones de extracción en laboratorio. Sin embargo, es evidente que las condiciones de extracción utilizadas para establecer la configuración y la composición suelen ser mucho más extremas que las condiciones de uso clínico del dispositivo médico y, por tanto, es menos probable que los extraíbles revelados en los estudios de composición aparezcan como lixiviables del producto en sus condiciones de uso clínico. No obstante, como se ha comentado en la cláusula 5, la evaluación del peor caso de lixiviación de un dispositivo médico considera la situación en la que todos los ingredientes y aditivos se lixivian del dispositivo médico en su totalidad. Si una evaluación del riesgo toxicológico de este peor caso establece que el riesgo relacionado con la cantidad total de ingredientes y aditivos es aceptable, entonces la evaluación está esencialmente completa y el dispositivo médico se acepta como adecuado para su uso previsto sin necesidad de más pruebas químicas.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Sin embargo, si la evaluación del riesgo toxicológico establece que el peor caso proporcionado por una extracción exhaustiva podría representar un problema de seguridad, entonces es necesario y apropiado realizar una estimación exagerada menos extrema y más práctica de las características de lixiviación del dispositivo médico. Dicha estimación se obtiene utilizando condiciones de extracción exageradas y justificadas que reflejen más fielmente las condiciones clínicas de uso. Por supuesto, las extracciones exageradas también pueden ser útiles para otros fines, como el tratamiento de dispositivos médicos de duración limitada y prolongada.</p>		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El propósito de una extracción exagerada es producir un perfil de extraíbles que sea al menos tan completo y complejo como el perfil de lixiviables del peor caso. Esto significa que los extraíbles exagerados incluyen mínimamente todos los lixiviables, y que los niveles de los extraíbles exagerados cumplen o superan los niveles más altos alcanzados por los lixiviables. Una extracción exagerada establece en una sola extracción la cantidad más alta de extraíbles que muy probablemente serán liberados por el dispositivo médico o material como lixiviables durante el uso clínico. La extracción exagerada se realiza utilizando condiciones de extracción que son, en una o más dimensiones, exageradas respecto a las condiciones de uso clínico. Por ejemplo, una extracción exagerada podría realizarse considerando una o más de las condiciones que se indican a continuación:</p>		
<p>A una temperatura superior a la temperatura de uso clínico (normalmente denominada extracción acelerada, véase D.4);</p>		
<p>Con una duración que excede la duración del uso clínico;</p>		
<p>Con un vehículo cuyo poder de extracción supera el de la solución que media el contacto clínico entre el dispositivo médico y el individuo potencialmente afectado;</p>		
<p>Con una relación superficie/volumen que supera la exposición de uso clínico;</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Mediante el uso de la extracción exhaustiva (secuencial) para dispositivos médicos de contacto limitado o prolongado.		
Idear y justificar condiciones de extracción exageradas puede ser un ejercicio técnicamente difícil y hay que tener mucho cuidado para garantizar que la base científica de las condiciones exageradas sea rigurosa y sólida. Aunque ciertas condiciones exageradas pueden ser apropiadas y justificables para determinadas situaciones, podrían no ser universalmente aplicables a todas las situaciones.		
Si una extracción exagerada no puede justificarse o verificarse experimentalmente, no se recomienda su uso para producir información química que sea la base de una evaluación del riesgo toxicológico.		

"2021, Año de la Independencia"

Cuando se emplea una extracción exagerada, es necesario tener en cuenta la exageración tanto al diseñar la extracción como al interpretar el resultado del estudio de extracción. Una forma de tener en cuenta la exageración es a través de un factor de exageración (un factor numérico que estima el grado en que una extracción exagerada amplifica las condiciones clínicas de uso), aunque se pueden prever y emplear otros medios. Independientemente del medio, el grado de exageración se establece mediante una evaluación rigurosa de las condiciones de extracción y de uso clínico, y el conocimiento del grado de exageración puede utilizarse para ajustar los resultados de la extracción exagerada para permitir la evaluación del riesgo toxicológico de los extraíbles. Así, por ejemplo, si la cantidad de dispositivos médicos extraídos se duplica con respecto a la utilizada clínicamente, o la relación entre la superficie de contacto del producto y el volumen de la solución de contacto de la extracción se duplica, este grado de exageración debe tenerse en cuenta cuando los datos de los extraíbles se comunican para la evaluación del riesgo toxicológico. Hay que tener en cuenta que las relaciones superficie/volumen de la solución muy exageradas pueden no producir perfiles de extraíbles proporcionalmente exagerados, lo que hace más difícil la contabilización del grado de exageración. Además, cualquier cuantificación del grado de exageración de la extracción debe abordar si las concentraciones de extraíbles han alcanzado una

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>meseta basada en el equilibrio (es decir, que se han mantenido las condiciones de sumidero).</p>		
<p>Debido al gran número de dispositivos médicos y condiciones de uso que entran en el ámbito de este documento, no es realista proporcionar aquí una orientación específica. Sin embargo, a continuación, se indican los puntos que deben tenerse en cuenta para establecer condiciones exageradas.</p>		
<p>Las dimensiones que considerar para establecer y justificar un vehículo de extracción exagerado incluyen el pH (para vehículos acuosos) y la polaridad (para vehículos orgánicos o "de tipo orgánico"). En cuanto al pH del vehículo de extracción, se observa que el pH es una dimensión exagerada sólo para los extraíbles ácidos o básicos (es decir, la extracción de los extraíbles neutros o no ionizables no se ve afectada en gran medida por el pH del vehículo de extracción). En el caso de los extraíbles ácidos (por ejemplo, el ácido esteárico), suele ocurrir que un vehículo de extracción con un pH superior al de la solución clínica de contacto exagere la extracción. En el caso de un extraíble básico (por ejemplo, la dibencilamina), generalmente se da el caso de que un vehículo de extracción con un pH inferior al de la solución de contacto clínica exagerará la extracción. El nivel de acumulación de un extraíble neutro no se verá afectado por el pH, a menos que ese compuesto neutro sea reactivo en función del pH.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para los extraíbles neutros, la polaridad del vehículo de extracción puede ser una dimensión exagerada. Por ejemplo, el aumento del contenido de alcohol de un vehículo de extracción frente a la solución de contacto clínica suele dar lugar a una extracción exagerada.</p>		
<p>El uso de la temperatura como dimensión exagerada se aborda en el apartado D.4.</p>		
<p>Las condiciones de extracción exageradas no deben alterar el perfil de los extraíbles. Por ejemplo, el uso de temperaturas extremas como medio para lograr la exageración podría dar lugar a la descomposición de los extraíbles o a la alteración de los materiales del dispositivo médico (por ejemplo, curado, reticulación o degradación de los materiales poliméricos de construcción del dispositivo, cambio de estado físico por encima de la temperatura de transición vítrea), cualquiera de los cuales podría dar lugar a un perfil de extraíbles alterado.</p>		
<p>Cuando la extracción se exagera utilizando múltiples dimensiones (por ejemplo, tanto la temperatura como la superficie), el efecto combinado de las múltiples dimensiones debe ser considerado y justificado, aunque hacerlo puede ser un reto científico.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Dado que se pueden obtener perfiles de extraíbles alterados cuando se emplean condiciones de extracción muy exageradas, se recomienda que las exageraciones se mantengan tan pequeñas como sea necesario, minimizando los posibles efectos complicados, como la degradación. Dado que la exageración se justifica en el contexto de las circunstancias en las que se emplea, determinar si una exageración es apropiada o excesiva se hace caso por caso y es difícil proporcionar directrices generales en cuanto a cuándo una exageración deja de ser apropiada y se convierte en excesiva. No obstante, las condiciones altamente exageradas pueden ser lo suficientemente extremas como para que el perfil de extraíbles exagerado se vuelva poco correlativo con el perfil de extraíbles de uso clínico. La justificación de cualquier exageración, pero especialmente de una exageración significativa, debe considerar la propensión de la extracción exagerada a alterar química o físicamente el artículo de prueba y/o las sustancias extraídas, ya que no se permiten extracciones que alteren el artículo de prueba o las sustancias extraídas.</p>		
<p>Independientemente del medio por el que se justifique una exageración, el uso de ésta en la evaluación de riesgos toxicológicos debe estar rigurosamente justificado y documentado. Aunque dicha justificación podría derivarse de los primeros principios científicos, siempre es cierto que el medio más definitivo para justificar una exageración es verificarla con datos experimentales.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Cualquier exageración resultante del proceso de extracción o de las pruebas de los extractos debe describirse claramente para facilitar una evaluación adecuada y precisa del riesgo para la seguridad y para garantizar que la exageración se tenga debidamente en cuenta en la evaluación del riesgo para la seguridad.</p>		
<p>D.4 Extracciones simuladas o aceleradas para establecer perfiles de extraíbles de uso clínico</p>		
<p>La extracción exagerada produce una evaluación del peor caso práctico de la lixiviación de un dispositivo médico. Como se ha comentado en la cláusula 5, si una evaluación del riesgo toxicológico de este peor caso práctico establece que el riesgo relacionado con los extraíbles es aceptable, entonces la evaluación del riesgo está esencialmente completa y se acepta que el dispositivo médico es químicamente adecuado para su uso previsto sin necesidad de más pruebas químicas.</p>		
<p>Sin embargo, si la evaluación del riesgo toxicológico establece que el peor caso práctico podría representar un riesgo, entonces es necesario y apropiado realizar una estimación más realista de las características de lixiviación del dispositivo médico. Esta estimación más realista se obtiene mediante el uso de condiciones de extracción simuladas que reflejan muy de cerca las condiciones de uso clínico o condiciones de extracción acelerada que utilizan duraciones más cortas que el uso clínico.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El propósito de una extracción simulada es producir un perfil de extraíbles que se acerque al perfil de lixiviables del caso clínico. Una extracción de uso simulado establece la cantidad real de extraíbles que serán liberados como lixiviables por el dispositivo médico o material durante su uso clínico/vida útil. La extracción simulada se lleva a cabo en aquellas circunstancias en las que las condiciones clínicas de uso no pueden lograrse en el laboratorio o cuando las condiciones clínicas de uso produce una solución para las pruebas que no puede ser perfilada analíticamente para las sustancias lixiviables.</p> <p>Si las condiciones clínicas de uso pueden ser replicadas en el laboratorio y si la solución resultante puede ser analizada para detectar sustancias lixiviables, entonces el valor de realizar una extracción simulada disminuye y es razonable sugerir que la extracción simulada sea reemplazada por un estudio real de sustancias lixiviables.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La extracción simulada se lleva a cabo utilizando condiciones de extracción (es decir, temperatura y duración) que imitan las condiciones de uso clínico. Además, y según proceda, la extracción simulada puede realizarse con un vehículo cuya potencia de extracción sea igual a la de la solución que media el contacto clínico entre el dispositivo médico y el individuo potencialmente afectado. El aspecto de la especificación de un vehículo de extracción simulada se ha tratado con anterioridad al considerar las extracciones exageradas (véase D.3). Considerando este aspecto más específicamente para las extracciones de simulación, se pueden proporcionar orientaciones para ciertas categorías de dispositivos médicos teniendo en cuenta la naturaleza del contacto corporal y el lugar de aplicación. Por ejemplo, en el caso que la aplicación clínica del producto:</p>		
<p>implica el contacto con la sangre, entonces una mezcla de etanol en agua podría ser un vehículo de simulación apropiado. Si se utiliza una mezcla de etanol y agua, debe demostrarse que extrae niveles comparables de los lixiviables objetivo con respecto a la sangre (por ejemplo, la referencia [38]). Se pueden utilizar otros vehículos de simulación si se justifica;</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Si la aplicación clínica del dispositivo médico implica el contacto con numerosas soluciones con pH variable (por ejemplo: conjunto de soluciones de administración) entonces el rango de pH debe estar adecuadamente agrupado en dos vehículos de simulación, uno ajustado a un pH de 2 y el otro ajustado y tamponado a un pH de 10 (véase la referencia [40]). Si el rango de pH de las soluciones que se encuentran en el uso clínico es más pequeño que este rango, se pueden utilizar soluciones de extracción simuladas que representen el rango más pequeño;</p>		
<p>es tal que el dispositivo médico se comunica con el individuo potencialmente afectado a través de una solución con propiedades lipofílicas (por ejemplo, emulsiones lipídicas, productos farmacéuticos que contienen agentes solubilizantes como el polisorbato 80), se debe identificar un vehículo de simulación adecuado y justificarlo científicamente. En muchas situaciones, una mezcla de alcohol/agua cuya proporción de alcohol y agua esté justificada, puede servir como vehículo simulador adecuado. La referencia [38] contiene información que podría facilitar la identificación y justificación de tales proporciones para ciertas soluciones "de tipo orgánico".</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Se ha publicado información sobre los disolventes que pueden utilizarse para simular fluidos corporales^{[24][44][47]}. En este documento no se especifican los vehículos de extracción de simulación relevantes para los dispositivos médicos que entran en contacto con la superficie o los productos que entran en contacto con el tejido/hueso/dentina. El uso de cualquier disolvente de simulación debe establecerse y justificarse caso por caso.</p>		
<p>Otros parámetros de diseño suelen coincidir entre la extracción simulada y las condiciones de uso clínico. Así, en una extracción simulada, la relación superficie/volumen que se utiliza es la misma que se experimenta durante el uso clínico, siempre que sea posible. Por ejemplo, en el caso de los sistemas de infusión, se podría utilizar la superficie del dispositivo y el volumen de infusión. Por el contrario, a menudo será difícil justificar una relación superficie/volumen para los dispositivos implantados, ya que puede ser difícil establecer el volumen de líquido fisiológico que entra en contacto con el dispositivo durante su tiempo de implantación. Además, la extracción secuencial no suele ser apropiada para las extracciones simuladas, con la excepción de los dispositivos médicos reutilizables o de uso múltiple.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En determinadas circunstancias (como en el caso de los dispositivos médicos con una duración de contacto prolongada), podría realizarse una extracción simulada en condiciones aceleradas. Por ejemplo, una extracción acelerada podría realizarse a una temperatura superior a la del uso clínico y con una duración inferior a la del uso clínico. Sin embargo, la extracción acelerada debe realizarse de manera que las condiciones aceleradas y las condiciones de uso clínico sometan al dispositivo a la misma exposición al calor (es decir, a la misma transferencia de energía térmica). Además, la aceleración puede lograrse mediante la agitación durante la extracción o el uso de vehículos de extracción con recirculación o flujo. Sin embargo, el alcance de la aceleración mediante estos métodos puede ser difícil de cuantificar.</p>		
<p>En ciertas circunstancias, como cuando una extracción acelerada puede ser apropiada para simular una mayor duración e invasión del contacto, podría ser necesario un análisis que proporcione información sobre la cinética de la extracción para establecer y justificar el procedimiento de extracción adecuado.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Teniendo en cuenta la aceleración de las condiciones de extracción, no tiene mucho sentido acelerar duraciones de contacto limitadas de menos de 24 h y en estos casos se utilizan las condiciones clínicas reales de uso en la extracción simulada. Una lógica similar se aplica a las duraciones de contacto prolongadas de 3 días o menos. Sin embargo, para duraciones de contacto superiores a 3 días y para todas las duraciones de contacto prolongadas, la aceleración podría ser deseable para facilitar una extracción adecuada.</p>		
<p>Al igual que en el caso de la extracción exagerada que hemos comentado anteriormente, las condiciones de extracción acelerada deben estar plena y rigurosamente justificadas. Aunque ciertas condiciones aceleradas pueden ser justificables en determinadas circunstancias, las mismas condiciones aceleradas o la misma justificación pueden no ser aplicables a otras situaciones.</p>		
<p>Está más allá del alcance de este documento y del estado actual de la ciencia proporcionar orientación específica sobre cómo concebir y justificar las extracciones aceleradas y cómo calcular factores de aceleración adecuados y justificables para todos los dispositivos médicos y sus condiciones clínicas de uso. Sin embargo, una revisión cuidadosa de la literatura química puede sugerir medios para realizar tales cálculos y justificaciones.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Se debe tener cuidado en la selección de las condiciones de aceleración y los efectos de las temperaturas más altas u otras condiciones de aceleración en la cinética de extracción y la identidad de los extraíbles deben ser considerados cuidadosamente si se utiliza la extracción acelerada. Las condiciones de aceleración adecuadas son aquellas que reducen la duración de la extracción a un valor inferior a la duración del uso clínico, pero que no dan lugar a una modificación química del propio dispositivo o del tipo y la cantidad de sustancias extraídas. Cualquier modelo o concepto utilizado para establecer los factores de aceleración o exageración deberá estar justificado y documentado.</p>		
<p>D.5 Extracciones realizadas para correlacionar la caracterización química con las pruebas biológicas</p>		
<p>En general, hay dos razones para correlacionar la caracterización química con las pruebas biológicas:</p>		
<p>para dilucidar la causa química de un determinado resultado de una prueba biológica;</p>		
<p>para establecer el resultado de la prueba biológica de un producto químico o conjunto de productos químicos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

A la hora de correlacionar la caracterización química, muy probablemente el perfil de extraíbles, con las pruebas biológicas, está claro que el mejor caso es cuando las pruebas químicas y las biológicas se realizan con el mismo extracto, ya que así se obtendrá la correlación más estrecha y rigurosa. Los métodos de extracción adecuados para correlacionar los ensayos químicos y biológicos están documentados en la norma ISO 10993-12:2012, concretamente en la cláusula 10 y en el anexo C. Siempre que sea posible, las condiciones exactas utilizadas para generar un extracto para los ensayos biológicos deben utilizarse también para generar el extracto para la caracterización química. Esta recomendación suele ser más fácil de conseguir para los parámetros de extracción, como la relación entre superficie y volumen, el tiempo de extracción y la duración de esta. Sin embargo, puede ser más difícil seguir esta recomendación cuando se considera el vehículo de extracción. Como se señala en la norma ISO 10993-12:2012, C.7, "los vehículos seleccionados como vehículo de extracción (para ensayos biológicos) deben ser adecuados para su uso en los sistemas de ensayo biológico específicos". Aunque esta recomendación facilita ciertamente los ensayos biológicos, en determinadas circunstancias confunde los ensayos químicos, ya que un vehículo de extracción que es apropiado para los ensayos biológicos podría no ser apto para los ensayos químicos. En tales circunstancias, o bien se debe encontrar un vehículo de extracción sustituto para

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>facilitar las pruebas químicas, o bien se debe manipular el extracto para las pruebas biológicas para hacerlo analíticamente viable. Si se utiliza un vehículo de extracción sustituto, éste, además de ser analíticamente viable, debería tener idealmente propiedades de extracción similares a las del vehículo de extracción utilizado para el ensayo biológico. Si se utiliza una manipulación química (por ejemplo, derivatización) del extracto, se debe tener cuidado de evitar un cambio químico de uno o más extraíbles.</p>		
<p>La norma ISO 10993-12:2012, 10.3.5, establece los vehículos de extracción apropiados para los ensayos biológicos, entre ellos:</p>		
<p>vehículos de extracción polares como agua, solución salina fisiológica, medios de cultivo sin suero;</p>		
<p>vehículos de extracción no polares, como el aceite vegetal recién refinado;</p>		
<p>vehículos de extracción adicionales como etanol/agua, etanol/solución salina, polietilenglicol 400 (diluido a una presión osmótica fisiológica), dimetilsulfóxido y medios de cultivo con suero.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Varios de estos medios de extracción son fácilmente susceptibles de ser sometidos a pruebas químicas y, por tanto, deberían utilizarse tanto para las pruebas biológicas como para las químicas cuando se desee una correlación entre ambas. Estos medios de extracción pueden incluir agua, solución salina fisiológica, etanol/agua, etanol/ solución salina y dimetilsulfóxido</p>		
<p>Los otros vehículos de extracción enumerados anteriormente pueden ser o no analíticamente viables desde el punto de vista de la caracterización química. Si se puede establecer que dicho vehículo de extracción es analíticamente viable desde el punto de vista químico, entonces el mismo vehículo debe utilizarse para las pruebas biológicas y químicas. Si el vehículo no es analíticamente viable, deberá utilizarse un vehículo sustituto para las pruebas químicas.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Como el propósito de utilizar el vehículo sustituto es facilitar el descubrimiento de los agentes químicos responsables de un resultado de prueba biológica, cualquier vehículo sustituto que cumpla este objetivo es un disolvente sustituto apropiado. En el Cuadro D.3 se indican los posibles vehículos sustitutos de extracción que pueden emplearse para las pruebas químicas y que cumplen el doble requisito de aproximar el poder de extracción y facilitar las pruebas analíticas. Aunque el uso de estos vehículos sustitutos no garantiza el éxito de la investigación química, representan un buen punto de partida para dicha investigación y su uso suele conducir al resultado positivo deseado. Deberá justificarse la elección de los vehículos de extracción sustitutos. La justificación debe incluir pruebas biológicas que confirmen que las sustancias químicas acusadas son realmente las causantes del fallo de la prueba biológica. También puede ser posible confirmar la causalidad con información de la literatura.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Se señala que estas recomendaciones de vehículos sustitutos son pertinentes únicamente para el propósito de correlacionar los resultados de las pruebas biológicas y químicas y no se especifican necesariamente con el fin de generar un perfil de extraíbles para la evaluación del riesgo toxicológico. Dado que la idoneidad de los vehículos sustitutos puede variar en cierta medida de una situación a otra, se pueden utilizar vehículos sustitutos distintos de los propuestos anteriormente si cumplen los dos criterios señalados anteriormente, es decir, que se puedan someter a las pruebas químicas previstas y que se haya establecido que sus propiedades de disolución son similares a las de los vehículos de extracción a los que reemplazarán los vehículos sustitutos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice		Debe decir	Justificación*
Cuadro D.3 - Posibles vehículos de extracción de sustitutos para correlacionar las pruebas químicas con las biológicas			
Vehículo de extracción para pruebas biológicas	Posible vehículo de extracción de sustitutos para pruebas químicas		
Agua ^f	Agua		
Solución salina fisiológica	Suero fisiológico		
Etanol/agua ^f	Etanol/agua		
Etanol/solución salina	Etanol/ solución salina		
Dimetilsulfóxido ^f	Dimetilsulfóxido		
Medio de cultivo sin suero	1/9 (v/v) etanol/ solución salina ^a		
Aceite vegetal	1/1 (v/v) etanol/agua ^b (Referencia [25])		
Polietilenglicol 400 ^e	1/3 (v/v) etanol/agua ^c (Referencia [38])		
Medio de cultivo con suero	2/3 (v/v) de etanol/ solución salina ^d (Referencia [38])		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La norma ISO 10993-12:2012, 10.3.5, Nota 1, establece que "otros vehículos de extracción apropiados para la naturaleza y el uso del dispositivo médico o para los métodos de identificación de peligros también pueden utilizarse (para los ensayos biológicos) si se conocen sus efectos sobre el material y el sistema biológico". Si estos otros vehículos de extracción son susceptibles de ser sometidos a pruebas biológicas y químicas, entonces los vehículos deben utilizarse para las pruebas biológicas y químicas. Si estos otros vehículos de extracción no son susceptibles de ser sometidos a pruebas químicas, deberá identificarse y justificarse un vehículo sustituto.</p>		
<p>Dado un nivel de sensibilidad potencialmente diferente para las pruebas biológicas frente a las químicas, podría ser necesario ajustar otras condiciones de extracción, como la relación entre la superficie extraída y el volumen de la solución de extracción, para facilitar la generación de una correlación útil.</p>		
<p>Anexo E (informativo)</p>		
<p>Cálculo y aplicación del umbral de evaluación analítica(UEA)</p>		
<p>E.1 Discusión</p>		
<p>Los métodos analíticos utilizados para examinar un extracto en busca de sustancias extraídas deben cumplir cuatro funciones:</p>		
<p>deberían detectar los extraíbles;</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
deben distinguir entre los extraíbles para que cada uno de ellos proporcione una respuesta única;		
deben proporcionar información con la que se pueda dilucidar la identidad del extraíble;		
deben proporcionar información con la que se pueda establecer la concentración del extraíble.		
Teniendo en cuenta los métodos cromatográficos utilizados para el cribado de extractos en busca de extraíbles orgánicos, los métodos podrían ser más capaces de detectar extraíbles que de identificar correctamente o cuantificar con precisión los extraíbles.		
Cuando se ha detectado un extraíble, es necesario considerar el impacto de seguridad que ese extraíble podría tener como lixiviable. Sin embargo, si no se puede establecer la identidad del extractable, no se puede realizar una evaluación del riesgo toxicológico de este extractable, como se describe en la norma ISO 10993-17. Además, si el extractable se cuantifica de forma inexacta, el resultado de cualquier evaluación del riesgo toxicológico puede ser incorrecto.		
El propósito de este anexo es abordar el aspecto cuantitativo del cribado de extraíbles, considerando específicamente la cuestión de un UEA.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los umbrales como el "umbral de precaución toxicológica" (UPT) establecen una dosis de lixiviables (y otras impurezas potencialmente tóxicas) por debajo de la cual la cantidad presente es insuficiente para provocar toxicidad, independientemente de la identidad de la sustancia. Es importante tener en cuenta que algunas sustancias altamente tóxicas (es decir, cohortes de interés) están excluidas de un enfoque de UPT y su presencia debe descartarse (véase la norma ISO 10993-17) antes de aplicar la TEA. Cualquier analito específico de interés para el dispositivo médico en cuestión también debe evaluarse individualmente, independientemente de la UEA.</p>		
<p>Los lixiviables presentes en niveles inferiores al UPT se consideran adecuadamente seguros y no requieren una evaluación adicional (identificación y cuantificación). En esencia, estos umbrales (por ejemplo, el UPT), en combinación con un factor adecuado que tenga en cuenta la incertidumbre del método analítico, se convierten en umbrales de identificación, ya que las sustancias dosificadas en el umbral y por encima de él deben identificarse para permitir su evaluación de seguridad, mientras que se considera que las sustancias dosificadas por debajo del umbral presentan un riesgo toxicológico de seguridad aceptablemente bajo sin necesidad de identificación.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El concepto de umbral puede aplicarse a los extraíbles en la circunstancia de que los extraíbles se utilicen para proyectar el peor caso de liberación de lixiviables de los dispositivos médicos.</p>		
<p>La aplicación del concepto de umbral requiere que un umbral basado en la dosis (UPT) se convierta en un umbral basado en la concentración (UEA), ya que dicha conversión facilitaría las decisiones de evaluación de extraíbles basadas en la concentración del extraíble en un extracto.</p>		
<p>Dicho umbral analítico se ha denominado UEA. Por definición, el UEA establece un umbral para la evaluación del riesgo toxicológico de los extraíbles o lixiviables. Los extraíbles cuyas concentraciones están por encima del UEA deben ser identificados y cuantificados como requisito previo para su la evaluación del riesgo toxicológico, ya que existe una posibilidad suficiente de que los extraíbles sean tóxicos. Por otro lado, los extraíbles cuyas concentraciones están por debajo del UEA no necesitan ser identificados o cuantificados para la evaluación del riesgo toxicológico.</p>		
<p>Aunque se han establecido PDE para metales individuales [19], no se ha establecido un umbral basado en la dosis (por sus siglas en inglés DBT) aplicable a todos los metales. Así, en la práctica, el TEA sólo se aplica a los extraíbles o lixiviables orgánicos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

La relación entre la TEA y los límites analíticos más frecuentes, como el límite de detección (LOD) y el Límite de cuantificación (LOQ), es la siguiente. Como el UEA es un umbral que requiere que se identifique y cuantifique el compuesto responsable de una respuesta analítica, está claro que la respuesta analítica debe ser discernible por encima del ruido analítico (detectado) antes de que se pueda identificar su compuesto fuente. Por lo tanto, el UEA debe ser mayor o igual que el LOD, ya que un UEA inferior al LOD indicaría que el método analítico es incapaz de producir respuestas analíticas a los niveles de concentración necesarios para los compuestos relevantes. Aunque el LD puede no ser determinable para los compuestos detectados durante el proceso de cribado, los LD de uno o más sustitutos o estándares internos relevantes pueden utilizarse para representar el LD del método para todos los compuestos para los que el método es adecuado. También está claro que, si uno de los propósitos de la prueba analítica es la cuantificación, la TEA debe ser mayor o igual que el LOQ. Sin embargo, se entiende que las estimaciones de concentración semicuantitativas obtenidas en el cribado no pueden cumplir las rigurosas expectativas de exactitud y precisión inherentes a un LOQ y, por tanto, puede haber casos en los que los estudios de cribado proporcionen estimaciones de concentración cuando la TEA sea inferior al LOQ rigurosamente determinado. Las estimaciones de concentración por debajo del LOQ establecido de un método

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>podrían no ser lo suficientemente precisas como para apoyar una evaluación válida del riesgo toxicológico. Por último, se observa que la TEA es también un umbral de identificación y que el proceso de identificación requiere que la respuesta contenga información más compleja y/o avanzada que el proceso de cuantificación (es decir, la cuantificación puede realizarse normalmente con concentraciones inferiores a las requeridas para la identificación). Siendo este el caso, es posible que la UEA pueda estar por encima del LOQ pero aun así no sería posible asegurar una identificación para un analito presente en la muestra en la UEA.</p>		
<p>E.2 Cálculo de la UEA</p>		
<p>La conversión de un umbral basado en la dosis (por ejemplo, UPT) a un umbral basado en la concentración (UEA) requiere entradas que incluyen:</p>		
<p>la frecuencia y la duración del uso clínico del dispositivo médico;</p>		
<p>las diferentes condiciones de extracción utilizadas para producir el perfil de extraíbles;</p>		
<p>la incertidumbre del método analítico.</p>		
<p>La duración del uso clínico del dispositivo médico podría dictar el valor real utilizado para el umbral basado en la dosis (por ejemplo, un UPT escalonado basado en la duración)^[18] mientras que la frecuencia de uso clínico establece la magnitud de la exposición clínica. La TEA en µg/ml puede calcularse como se indica en la fórmula (E.1):</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$UEA = \frac{DBT * \frac{A}{BC}}{UF}$		
<p>Donde:</p>		
<p>A es el número de dispositivos médicos que se extrajeron para generar el extracto; B es el volumen del extracto (medido en ml);</p>		
<p>C es la exposición clínica al dispositivo médico (número de productos a los que un usuario estaría expuesto en un día en una práctica clínica normal);</p>		
<p>DBT es el umbral basado en la dosis (por ejemplo, UPT o SCT) en µg/d (debe consultarse a un toxicólogo para seleccionar un umbral específico que pueda apoyar la evaluación de riesgos);</p>		
<p>UF es un factor de incertidumbre que podría aplicarse para dar cuenta de la incertidumbre analítica de los métodos de cribado utilizados para estimar las concentraciones de extraíbles en un extracto (véase E.3 para una discusión sobre cómo determinar el valor adecuado para asignar a UF).</p>		
<p>El procesamiento del extracto (por ejemplo, cualquier paso de dilución o concentración) debe tenerse en cuenta durante los cálculos de la concentración analítica y el cálculo del valor UEA debe ajustarse en consecuencia.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En el apartado E.4 se ofrecen varios ejemplos de determinación de la TEA para ilustrar el proceso en diversos escenarios. Estos ejemplos utilizan valores para diversos insumos (por ejemplo, UF) que se eligieron con fines ilustrativos y la elección no pretende implicar que el valor exacto utilizado deba aplicarse unilateralmente en todas las circunstancias.</p>		
<p>NOTA La aplicación de la Fórmula (E.1) a los implantes de larga duración podría requerir el conocimiento y la consideración de la cinética de liberación de los constituyentes de interés.</p>		
<p>E.3 Determinación del factor de incertidumbre</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La cuantificación en la elaboración de perfiles de extraíbles se consigue por varios medios que difieren en el grado de certeza de la concentración estimada y notificada. El grado de incertidumbre puede variar significativamente dependiendo de la estrategia de cuantificación empleada. Por ejemplo, la cuantificación en algunos casos podría implicar el uso de un estándar interno para normalizar las respuestas obtenidas para todos los analitos relevantes y estima la concentración de cada analito basándose en la suposición simplificadora de que todos los analitos responden de forma similar, entre ellos y con respecto al estándar interno. Dependiendo de la validez de esta suposición simplificadora, las estimaciones de concentración así obtenidas pueden tener incertidumbres y grados de precisión muy diferentes. Si la hipótesis simplificadora es cierta y los factores de respuesta son constantes, las estimaciones de concentración resultantes para todos los analitos serán muy precisas. Si la hipótesis simplificadora es falsa y los factores de respuesta varían mucho, las estimaciones de concentración resultantes para los analitos tendrán precisiones muy diferentes.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En otros casos, el grado de incertidumbre puede ser bajo. Por ejemplo, si la cuantificación se consigue mediante el uso de estándares auténticos empleados en métodos analíticos cualificados, las estimaciones de concentración obtenidas para los analitos cualificados serán muy precisas. Si se considera la cuantificación mediante un patrón interno, si la hipótesis simplificadora señalada anteriormente es cierta y los factores de respuesta son constantes, las estimaciones de concentración resultantes para todos los analitos serán también suficientemente precisas para la evaluación del riesgo toxicológico.</p>		
<p>Otras estrategias de cuantificación podrían producir estimaciones de concentración cuya incertidumbre se encuentra en algún punto entre estos dos extremos; una incertidumbre menor que el uso del factor de respuesta de un estándar interno, pero una incertidumbre mayor que el uso de una curva de calibración generada con un estándar de referencia auténtico. Por ejemplo, pueden obtenerse factores de respuesta relativos para los extraíbles, donde el factor de respuesta relativo es la relación de la respuesta del extraíble frente a la de un estándar interno a concentraciones iguales de extraíble y de estándar interno. El uso de los factores de respuesta relativos en la cuantificación tiene en cuenta esencialmente las diferencias en los factores de respuesta, del extraíble frente al estándar interno.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Reconociendo que la precisión y la incertidumbre en las estimaciones de concentración obtenidas en los estudios de extraíbles pueden variar, se añade una UF al cálculo de la UEA para dar cuenta de la incertidumbre analítica que surge debido a la precisión variable. El uso de una UF es el mismo principio que el cálculo de una UEA final a partir de una UEA estimada (por ejemplo, véase la referencia [45]).</p>		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En los casos en que se sabe que la incertidumbre analítica es aceptablemente baja, puede justificarse un valor de UF de 1. Ejemplos de estos casos son los métodos con factores de respuesta comparables entre los extraíbles esperados y los estándares internos aplicados en métodos cualificados para extraíbles específicos. De lo contrario, el valor del factor de incertidumbre se basa en una evaluación de la metodología analítica a la que se aplica la TEA. Por ejemplo, se ha propuesto un valor de UF de 2^{[39][45]} como apropiado, en ciertas situaciones, para el cribado de extractos en busca de extraíbles semivolátiles mediante GC-FID o GC-MS, ya que los factores de respuesta analíticos FID o MS para los extraíbles son algo consistentes, de extraíble a extraíble. Por otra parte, los factores de respuesta de otros métodos analíticos utilizados para el cribado de extraíbles, como la HPLC-UV y la HPLC-MS (que suelen aplicarse a los extraíbles no volátiles), pueden ser más elevados, dada la frecuente variación de los factores de respuesta entre los extraíbles mediante esta metodología. En la actualidad, no se dispone de orientaciones generales que recomienden un valor específico para el UF de estos métodos.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Un enfoque estadístico para establecer y justificar una UF particular es el análisis estadístico de una base de datos de factores de respuesta específicos para el método analítico que se está considerando y la población de extraíbles para la que es aplicable ese método. En un posible enfoque, el valor de la UF se vincularía a la desviación estándar relativa de los factores de respuesta según la fórmula(E.2):</p>		
<p>$media/[1 - (t * std)]$ (E. 2)</p>		
<p>donde</p>		
<p>media es el factor de respuesta medio de la base de datos de referencia;</p>		
<p>t es el grado de confianza deseado;</p>		
<p>std es la desviación estándar en la base de datos del factor de respuesta.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aplicando los estadísticos comúnmente utilizados para datos con distribución normal, $t = 1$ proporcionaría un 68 % de confianza, $t = 1,65$ proporcionaría un 90 % de confianza, $t = 2$ proporcionaría un 95 % de confianza y $t = 3$ proporcionaría un 99,7 % de confianza. Obsérvese que cuando el factor de respuesta medio es 1 y $t = 1$, la fórmula (E.2) se simplifica a la propuesta por PQRI y Jordi (véanse las referencias [41] y [46]). Estos puntos tienen dos implicaciones. En primer lugar, si el factor de respuesta medio no es 1, la mejor práctica sería elegir un estándar interno que lo haga 1. Este enfoque minimiza el sesgo potencial en esta parte del proceso analítico. En segundo lugar, el uso de $t = 1$ es una opción razonable, ya que 1) es coherente con los enfoques publicados anteriormente [41][46]; 2) en realidad proporciona un nivel de confianza del 95 %, porque la distribución de interés es de una sola cola (es decir, de la población fuera del intervalo de confianza, sólo la mitad que caería por debajo de la TEA es un problema de seguridad).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Cuando la variación de los factores de respuesta es grande en relación con el factor de respuesta medio (por ejemplo, $std = 0.9 \times media$), la variación de los factores de respuesta es tan grande que, aunque se pueda calcular un UF, su validez científica se vuelve cuestionable. Por ejemplo, aunque pueda calcularse un $UF > 10$, el hecho de que el UF sea tan grande como 10 (o mayor) sugiere que el método de cuantificación que se está utilizando es intrínsecamente inexacto y, por lo tanto, podría no ser apropiado para el propósito de la evaluación del riesgo de seguridad toxicológica. En este caso, no debe establecerse una TEA ajustada y el concepto de TEA no debe aplicarse al método.</p>		
<p>En los casos en que $t \times std > 1$, no se puede calcular un UF, ya que el resultado es infinito o un número negativo. Está claro que un método analítico con tanta variación en los factores de respuesta no es adecuado para los fines de la evaluación del riesgo de seguridad toxicológica.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>En cualquier caso, el uso del factor de incertidumbre, y el valor del factor de incertidumbre que se utilice, debe estar siempre justificado. En algunos casos en los que no puede establecerse la variación de los factores de respuesta entre los extraíbles o en los que se establece que la variación es grande, el valor de UF puede ser tan grande (por ejemplo, valores de UF de 10 o más) que la UEA se vuelve tan baja que el concepto de UEA tiene poco valor práctico (por ejemplo, el LOD o LOQ del método analítico son mayores que la UEA). En tales circunstancias, el uso de la UEA no puede justificarse y, por lo tanto, la UEA no debe aplicarse. En tales casos, puede ser necesario identificar y cuantificar todos los compuestos asociados a todas las respuestas analíticas observadas y obtenidas por los análisis de cribado.</p>		
<p>E.4 Ejemplos de determinación de la TEA</p>		
<p>EJEMPLO A</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Considere un dispositivo médico de contacto limitado (por ejemplo, un catéter de balón) en el que se utiliza clínicamente un único dispositivo y la terapia se completa en menos de 1 día. En el estudio de extracción, se extrajo un único dispositivo en 9,0 ml de vehículo de extracción. El extracto resultante no se diluyó ni se concentró. Se utilizó la cromatografía de gases con detector de ionización de llama (por sus siglas en inglés GC-FID) como método analítico; por lo tanto, se consideró apropiado un factor de incertidumbre de 2. En este caso, el valor de la DBT se fijó en el UPT de la ICH M7 para impurezas potencialmente mutagénicas^[18], y DBT = UPT = 120 µg/d (duración del tratamiento 24 h).</p>		
<p>A = 1 dispositivo</p>		
<p>- B = 9,0 ml</p>		
<p>C = 1 dispositivo/d</p>		
<p>UF = 2</p>		
<p>y la UEA se calcula como se indica mediante la aplicación de la fórmula(E.1): UEA (µg/mL) = {120 µg/d × [1 dispositivo/(1 dispositivo/d × 9,0 ml)]} ÷ 2</p>		
<p>UEA (µg/mL) = 6,6 µg/ml</p>		
<p>EJEMPLO B</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Considere un dispositivo médico que se utiliza en una terapia que se completa en 7 días. En cada día de terapia, se necesitan 2 dispositivos. En el estudio de extracción, se extrajeron 4 dispositivos en 100 ml de vehículo de extracción. El extracto resultante no se diluyó ni se concentró. El método analítico se apoyó en una base de datos de factores de respuesta que estableció que los factores de respuesta eran aceptablemente consistentes entre los extraíbles. En este caso,</p>		
<p>DBT = UPT = 120 µg/d (evaluación M7 de impurezas potencialmente mutagénicas, duración del tratamiento ≤ 1 mes),</p>		
<p>A = 4 dispositivos médicos,</p>		
<p>- B = 100 ml,</p>		
<p>C = 2 dispositivos médicos/d,</p>		
<p>- UF = 1.</p>		
<p>y la TEA se calcula según la aplicación de la fórmula (E.1): UEA (µg/ml)</p>		
<p>= {120 µg/d × [4 dispositivos/(2 dispositivos/d × 100 ml)]} ÷ 1UEA (µg/ml) = 2,4 µg/ml</p>		
<p>EJEMPLO C.1</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Consideremos un dispositivo médico que se implanta de forma permanente (por ejemplo, un stent cardiovascular), y se utiliza un único dispositivo. La circunstancia de que se trate de un implante permanente exige que el estudio de extracción sea exhaustivo. En el estudio de extracción se extrajeron 20 dispositivos en 33,3 ml de vehículo extractor. La extracción exhaustiva se realizó en 2 extractos secuenciales, lo que significa que los niveles de extraíbles presentes en el segundo extracto fueron inferiores al 10 % de los niveles presentes en el primer extracto. El extracto resultante no se diluyó ni seconcentró. El método analítico contaba con una base de datos de factores de respuesta que establecía que el %RSD de los factores de respuesta era del 25 %, lo que sugiere que un valor de UF de 2 es apropiado.</p>		
<p>EJEMPLO C.2</p>		
<p>En este caso, la cuestión crítica es establecer la DBT adecuada. Dado que el dispositivo es un implante permanente, el escenario de lixiviación más probable es que todos los extraíbles presentes en el dispositivo médico se filtren fuera del dispositivo durante el contacto dispositivo/paciente. Por ello, el estudio de extracción adecuado para un implante permanente es una extracción exhaustiva. Teniendo en cuenta los extraíbles potencialmente mutagénicos, una DBT de 120 µg/d es apropiada, independientemente de la cinética de lixiviación, como se ilustra a continuación.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Consideremos una sustancia mutagénica, revelada tras una extracción exhaustiva con un nivel de 120 µg/d, que corresponde a 120 µg/dispositivo en el ejemplo anterior basado en un único dispositivo.		
Si los 120 µg/dispositivo se lixivian en 1 d, la cantidad lixiviada es igual a 120 µg/día, que es el UPT para esta categoría de duración según la ICH M7.		
Si los 120 µg/dispositivo se lixivian en 31 d (1 mes), la cantidad lixiviada es de $120/31 = 3.9 \mu\text{g/d}$, que es inferior a 20 µg/d, el UPT para esta categoría de duración según la ICH M7.		
Si los 120 µg/dispositivo se lixivian en 365 d (1 año), la cantidad lixiviada es de $120/365 = 0,33 \mu\text{g/d}$, que es inferior a 10 µg/d, el UPT para esta categoría de duración según la ICH M7.		
Si los 120 µg/dispositivo se lixivian en 3 650 d (10 años), la cantidad lixiviada es de $120/3\ 650 = 0.033 \mu\text{g/día}$, que es inferior a 1.5 µg/d, el UPT para esta categoría de duración según la norma ICHM7.		
Obsérvese que 20 µg/d durante 31 ds sería una exposición de 620 µg, 10 µg/d durante 365 d sería una exposición de 3.650 µg, y 1.5 µg/d durante 3.650 d sería una exposición de 5.475 µg. Por tanto, cada uno de estos enfoques teóricos extremos sería menos conservador.		
En este caso, el cálculo de la TEA procede como sigue:		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>DBT = UPT = 120 µg/día (Nótese, sin embargo, que esta DBT se "distribuye" en ambos pasos de extracción; así, la DBT para cada paso de extracción es de 120 µg/d ÷ 2 extractos = 60 µg/d)</p> <p>A = 20 dispositivos médicos,</p>		
<p>- B = 33,3 ml,</p>		
<p>C = 1 dispositivos médicos/d,</p>		
<p>- UF = 2.</p>		
<p>y la TEA se calcula según la aplicación de la <u>fórmula (E.1)</u>: $UEA (\mu\text{g/ml}) = \{60 \mu\text{g/d} \times [20 \text{ dispositivos} / (1 \text{ dispositivo/d} \times 33,3\text{mL})]\} \div 2$</p>		
<p>$UEA (\mu\text{g/ml}) = 18 \mu\text{g/mL}$</p>		
<p>EJEMPLO C.3</p>		
<p>Dado que el dispositivo se extrajo exhaustivamente para detectar las sustancias químicas tóxicas a las que podría estar expuesto el paciente, la aplicación de 1,5 µg/d sin modificaciones es el enfoque más conservador que puede aplicarse para que todas las sustancias químicas tóxicas presentes en el dispositivo sean identificadas/cuantificadas y se evalúe el riesgo toxicológico. En este enfoque altamente conservador, la DBT esperada se convierte en el UPT de 1,5 µg/d y el cálculo de la TEA procede como sigue:</p>		
<p>DBT = UPT = 1,5 µg/d (Nótese, sin embargo, que esta DBT está "distribuida" en ambas etapas de extracción.</p>		
<p>Así, la DBT para cada paso de extracción es de 1,5 µg/d ÷ 2 extractos = 0,75 µg/d),</p>		

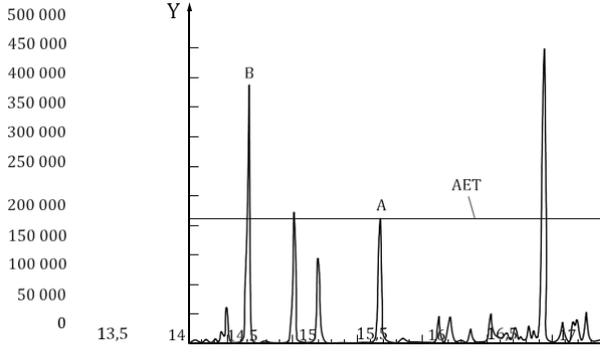
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
A = 20 dispositivos médicos,		
- B = 33,3 ml,		
C = 1 dispositivos médicos/d,		
- UF = 2.		
y la UEA se calcula según la aplicación de la fórmula(E.1):		
UEA ($\mu\text{g/ml}$) = $\{0,75 \mu\text{g/d} \times [20 \text{ dispositivos}/(1 \text{ dispositivo/d} \times 33,3\text{ml})]\} \div 2$ UEA ($\mu\text{g/ml}$) = 0,23 $\mu\text{g/ml}$		
NOTA Los datos que establecen la cinética de liberación real de los lixiviables pueden ser una aportación esencial para establecer un DBT adecuadamente conservador. Si la cinética de liberación real de los lixiviables establece que la exposición a los extraíbles es inferior a 10 años, entonces los datos cinéticos pueden apoyar potencialmente un valor de DBT más alto (véase ISO/TS 21726).		
E.5 Uso de la UEA		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La conversión de la DBT en una UEA permite a un químico analítico abordar la cuestión de si es necesario identificar y cuantificar un extraíble específico. Sin embargo, los métodos analíticos no producen concentraciones directamente, sino una respuesta en unidades que deben convertirse en concentraciones. Por ejemplo, el resultado del análisis cromatográfico de una muestra es un cromatograma en el que los extraíbles aparecen como picos en el cromatograma (véase la figura E.1). En este caso, el pico A corresponde a un analito presente en la muestra de ensayo en una concentración igual a la UEA. Por lo tanto, se puede trazar una línea horizontal de UEA a través del cromatograma utilizando el vértice de A como punto de referencia. Los picos cuyas respuestas caen por encima de dicha línea (por ejemplo, el pico B) están presentes en la muestra a niveles superiores a la TEA y la sustancia responsable del pico B debe identificarse y notificarse para la evaluación del riesgo toxicológico. Los picos cuya respuesta cae por debajo de la línea (por ejemplo, el pico C) están presentes en la muestra a niveles inferiores a la TEA y no es necesario identificarlos para la evaluación del riesgo toxicológico.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
 <p>The chromatogram displays detector response over time. The y-axis is labeled 'Y' and ranges from 0 to 500,000 in increments of 50,000. The x-axis has numerical markers at 13,5 and 14. Three peaks are specifically labeled: 'B' at approximately 14,5 minutes with a height of ~400,000; 'A' at approximately 15,5 minutes with a height of ~200,000; and 'AET' at approximately 16,5 minutes with a height of ~200,000. A horizontal line is drawn across the plot at approximately 180,000 response units.</p>		

CONSULTA

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Figura E.1 - Aplicación del UEA en el análisis cromatográfico		
<p>Aunque la figura E.1 ilustra la aplicación de la UEA en términos de altura de pico, el área de pico también puede utilizarse para comparar los picos individuales de extraíbles con la UEA y puede ser más apropiado. Además, aunque este ejemplo e ilustración se refiere específicamente al análisis cromatográfico, el concepto de la UEA es ampliamente aplicable a muchas técnicas analíticas.</p>		
Exclusiones del UEA; cohortes preocupantes		
<p>El término "cohortes preocupantes" se ha aplicado a aquellos conjuntos de compuestos que poseen grupos estructurales de tan alta potencia que la ingesta, incluso por debajo del UPT, se asociaría con un potencial de riesgo significativo para la seguridad del paciente, incluyendo, pero no necesariamente limitado a, el riesgo carcinogénico. Las clases de compuestos que comprenden las cohortes preocupantes se describen en la norma ISO/TS 21726. Algunos colorantes también pueden ser motivo de preocupación y deben considerarse para su exclusión del UEA. Véase también la referencia [42] y la norma ISO 10993-17.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La convención previamente establecida de que los extraíbles por debajo de la TEA se consideran toxicológicamente seguros, independientemente de su identidad, no es claramente aplicable a una cohorte de interés, ya que por definición la cohorte podría suponer un riesgo incluso en concentraciones inferiores a la TEA. Dado que el UEA es tanto un umbral de identificación como de cuantificación, las cohortes preocupantes presentan un dilema analítico en el sentido de que es imposible saber si un compuesto cuya concentración es inferior al UEA pertenece a una cohorte preocupante, a menos que el compuesto se identifique hasta el punto de que su estructura molecular pueda establecerse con suficiente detalle para permitir una evaluación del riesgo toxicológico. Aunque hay varias opciones para conciliar la UEA con las posibles cohortes preocupantes, algunas no son prácticas. Por ejemplo, rechazar el concepto de UEA basándose en la posibilidad de que pueda haber un extraíble que sea una cohorte preocupante es probablemente una respuesta excesivamente conservadora a una circunstancia de probabilidad relativamente baja. La decisión consiste más bien en aceptar el bajo riesgo de una cohorte preocupante y aplicar la TEA a todas las respuestas analíticas o en realizar pruebas cuyo objetivo sea establecer si una o más sustancias de una cohorte preocupante podrían estar presentes. Para facilitar el proceso de toma de decisiones, se recomienda el siguiente enfoque.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Quando existen pruebas experimentales o una razón composicional para sospechar que podría estar presente una cohorte preocupante, entonces o bien se debe establecer la ausencia general de cohortes preocupantes mediante la recopilación de información y la documentación adecuada, o bien se deben examinar los extractos en busca de sustancias potenciales específicas de cohortes preocupantes. En ausencia de cohortes preocupantes, la TEA puede aplicarse a todas las respuestas analíticas. Si hay cohortes preocupantes, la TEA sólo puede aplicarse a las respuestas analíticas que no son atribuibles a las cohortes preocupantes. Las respuestas analíticas atribuibles a una sustancia de cohorte deben evaluarse en función de la concentración de la sustancia de cohorte y de sus datos toxicológicos de seguridad.</p>		
<p>Quando no hay pruebas experimentales o una razón de composición que sugiera que podría estar presente una sustancia de la cohorte, se puede concluir que es poco probable que esté presente una cohorte preocupante y se puede aplicar la TEA a todas las respuestas analíticas.</p>		
<p>Anexo F</p>		
<p>(informativo)</p>		
<p>Calificación de los métodos analíticos utilizados para los extraíbles/lixiviables</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Un método analítico se califica para establecer que es adecuado para su propósito. En los estudios de extraíbles/lixiviables, los métodos analíticos sirven para uno de los dos propósitos: cribado de muestras en busca de analitos no especificados y análisis de muestras en busca de analitos especificados (dirigidos). Como estas finalidades son muy diferentes, es razonable sospechar que su cualificación será diferente.</p>		
<p>La cualificación de un método analítico se documenta en un protocolo de cualificación, que establece la:</p>		
<p>los parámetros de calificación pertinentes;</p>		
<p>medios experimentales por los que se evaluarán los parámetros de calificación;</p>		
<p>expectativas de rendimiento para cada parámetro.</p>		
<p>Los parámetros de calificación que son específicamente relevantes para los métodos de cribado incluyen:</p>		
<p>sensibilidad, ya que se espera que el LOQ del método sea inferior o igual al umbral de notificación (nótese que esta expectativa se discute con mayor detalle en el Anexo E);</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NOTA 1 En los casos de umbrales de notificación muy bajos, puede que no sea posible alcanzar un LOQ que sea inferior o igual al umbral de notificación. En tales casos, debe utilizarse el LOQ más bajo razonablemente alcanzable, y todos los analitos por encima de este LOQ deben ser notificados. Si el LOQ es superior a la TEA, debe explicarse y justificarse.</p>		
<p>la especificidad, que es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de otros componentes que pueden esperarse en la muestra;</p>		
<p>La precisión, entendida como la capacidad de producir una respuesta comparable al valor real (por ejemplo, una concentración medida en un extracto enriquecido que sea comparable a la cantidad enriquecida). La exactitud de las pruebas de cribado se consigue normalmente utilizando sustanciassustitutas que son representativas de los extraíbles;</p>		
<p>precisión, considerada como la variación en los análisis repetidos del mismo extracto o de una solución estándar que contenga extraíbles o lixiviables;</p>		
<p>rango dinámico, considerado como el rango de concentración en el que la respuesta y la concentración de analito que produce esa respuesta son relacionables mediante una función matemática simple. El rango dinámico puede establecerse mediante el análisis de soluciones sustitutas o estándar a varias concentraciones.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
NOTA 2 Los objetivos de este parámetro pueden alcanzarse dentro del establecimiento del LOQ junto con los resultados de idoneidad del sistema.		
NOTA Puede ser necesaria una dilución si los analitos de interés están claramente fuera de rango.		
Los parámetros de calificación que son específicamente relevantes para los métodos de focalización incluyen:		
sensibilidad, relevante en la circunstancia de que el rango del método incluye, o está cerca, del LOQ;		
especificidad, como se describe para los métodos de cribado;		
precisión, como la descrita para los métodos de cribado; sin embargo, a diferencia de las pruebas de cribado, la precisión en la focalización se logra con las sustancias reales que se focalizan;		
NOTA 4: La toma de muestras puede ayudar a determinar la recuperación.		
precisión, como se describe para los métodos de cribado;		
rango dinámico, tomado como el rango de concentración sobre el cual la respuesta y la concentración de analito que produce esa respuesta son relacionables por una función matemática simple. El rango dinámico puede establecerse mediante el análisis de soluciones estándar a distintas concentraciones;		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>bondad de ajuste, considerada como el grado en que una función matemática simple puede expresar la relación entre la concentración de un analito en un estándar y la respuesta del método obtenida cuando se analiza el estándar. Aunque la función matemática deseada es generalmente una función lineal, pueden utilizarse funciones simples no lineales si son capaces de cumplir los criterios de aceptación de la bondad del ajuste.</p>		
<p>Calificar que un método es resistente es relevante tanto para los métodos de cribado como para los de selección.</p>		
<p>Pueden incluirse parámetros adicionales de rendimiento en una calificación a discreción del usuario del método y con la justificación adecuada. Estos parámetros adicionales podrían incluir: robustez, eficiencia (para una separación cromatográfica esto podría incluir la resolución), efectos de la matriz, estabilidad de la muestra y del estándar.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Dada su diferente finalidad y función, los procesos de cualificación de un método de cribado o de focalización serán diferentes, aunque los criterios de cualificación sean generalmente los mismos. Por ejemplo, aunque tanto los métodos de cribado como los de focalización se califican por su precisión, la naturaleza de la actividad de calificación es diferente. Mientras que la precisión se establece en un método de selección específicamente para el analito o analitos de interés, en un método de cribado la precisión se establece de forma más general considerando un grupo de analitos sustitutos. Además, como los métodos de cribado proporcionan estimaciones de la concentración, el criterio de aceptación de la exactitud es menos riguroso que el criterio de aceptación de la exactitud en el análisis dirigido, donde se espera que la concentración calculada sea altamente cuantitativa.</p>		
<p>El mismo concepto es aplicable a la precisión, ya que generalmente se acepta que las expectativas de precisión de un método de selección son más rigurosas que las de un método de cribado.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La especificidad es importante en un método de cribado, ya que la identificación de los extraíbles individuales se facilita si el pico cromatográfico asociado a un extraíble es producido sólo por ese extraíble. En un método de selección, la especificidad para el compuesto objetivo, es decir, que el pico cromatográfico del compuesto objetivo sea puro, es necesaria para proporcionar el grado requerido de exactitud y precisión. Como la sustancia objetivo se establece antes de aplicar el método, la especificidad puede establecerse por adelantado. Sin embargo, como no es posible establecer por adelantado qué analitos podrían descubrirse en el cribado, la especificidad en los métodos de cribado suele establecerse en el momento del uso. Por lo tanto, la especificidad podría medirse y juzgarse de forma muy diferente en el cribado que en la selección.</p>		
<p>Se considera que un método está cualificado (es decir, es adecuado para su uso previsto) cuando</p>		
<p>se ha establecido que el método es capaz de cumplir rutinariamente las expectativas de rendimiento contenidas en el protocolo de cualificación, y</p>		
<p>Se ha establecido la idoneidad del sistema.</p>		
<p>Además de contar con capacidades de rendimiento documentadas, los métodos analíticos cualificados deben tener controles adicionales que pueden incluir, entre otros, los siguientes</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
documentación del método en forma de procedimiento operativo estándar (PNT) que se controla en un sistema de cambio de documentos;		
un alcance aprobado y especificado, recogido en el PNT del método;		
una descripción científica detallada y una justificación del método, estableciendo su idoneidad para el uso previsto;		
el requisito de que el método cualificado sea aplicado por un personal debidamente cualificado y formado;		
el requisito de que el método cualificado se aplique en instrumentos calibrados/cualificados.		
Considerando específicamente la idoneidad del sistema, establecer la idoneidad del sistema es una evaluación del tiempo de uso que aborda tres aspectos de rendimiento del método:		
el método se ha configurado y aplicado correctamente;		
el método, tal y como está configurado, es capaz de rendir al mismo nivel que durante su calificación;		
que el método ha funcionado de forma aceptable durante su uso.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La evaluación de la idoneidad del sistema debe centrarse en el número mínimo de características de rendimiento que, individualmente y en conjunto, demuestren que se han alcanzado estos tres criterios de rendimiento. Los parámetros de idoneidad del sistema que deben evaluarse y sus criterios de aceptación asociados deben ser lo suficientemente rigurosos como para garantizar que el método produzca datos de calidad aceptable, pero no tan rigurosos como para que se rechacen con frecuencia ejecuciones analíticas potencialmente aceptables. Los datos de idoneidad del sistema correctamente recogidos y evaluados estadísticamente pueden proporcionar pruebas de diagnóstico de un fallo inminente del método.</p>		
<p>La referencia [23] puede proporcionar información útil a la hora de concebir y aplicar un proceso de cualificación de métodos. La presentación de información sobre la cualificación del método se aborda, en cierta medida, en el Anexo G.</p>		
<p>Anexo G</p>		
<p>(informativo)</p>		
<p>Detalles de los informes sobre métodos analíticos y datos químicos</p>		
<p>G.1 General</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La <u>cláusula 7</u> proporciona directrices generales en cuanto al tipo de información química y de composición que debe notificarse, facilitando el uso de la información en una evaluación de riesgos toxicológicos. Los usuarios deben reconocer que pueden ser necesarios detalles adicionales para la revisión reglamentaria de los métodos analíticos y los datos químicos. Dicha información incluye:</p>		
<p>G.2 Presentación de datos analíticos para facilitar la evaluación del riesgo toxicológico</p>		
<p>Contabilización de los datos cualitativos generados (por ejemplo, las identidades de los extraíbles).</p>		
<p>Contabilización de los datos cuantitativos generados (por ejemplo, concentraciones de extraíbles, incluyendo una discusión del enfoque de cuantificación y proporcionando la clasificación de los datos cuantitativos como análisis cuantitativo estimado, análisis semicuantitativo o análisis cuantitativo).</p>		
<p>Una discusión y justificación del umbral de notificación y su relevancia para la evaluación del riesgo toxicológico (por ejemplo, los umbrales de seguridad).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Lista de compuestos químicos por encima del umbral de notificación. Dicha lista puede facilitarse en formato tabular y el cuadro debe contener los compuestos químicos, incluida su masa, estructura propuesta, fórmula química, nombre químico de la IUPAC, nombre(s) químico(s) común(es) y abreviatura(s), número de registro CAS, su estado de identificación (por ejemplo, confirmado, seguro, tentativo, especulativo) y sus niveles medidos en las muestras pertinentes. En el documento se puede proporcionar información adicional, como la estructura química. Cuando se encuentren múltiples identificaciones candidatas (por ejemplo, una clase de compuestos como los que se suelen notificar en las identificaciones tentativas), deben notificarse todas.</p>		
<p>Información sobre el uso clínico del producto que, cuando se combina con los datos químicos, permite calcular la cantidad del producto químico en el peor de los casos en unidades apropiadas (por ejemplo, µg/dispositivo médico) que pueden utilizarse fácilmente en la evaluación del riesgo toxicológico (estableciendo la exposición humana diaria).</p>		
<p>Figuras apropiadas, diagramas, etc. que ilustren los datos analíticos y/o faciliten la revisión y/o interpretación de los datos (por ejemplo, cromatogramas etiquetados, curvas de migración).</p>		
<p>Enfoque y justificación del tratamiento de las cohortes de sustancias preocupantes (véase E.5).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Tenga en cuenta que la presentación de los datos analíticos debe facilitar el cálculo de la exposición clínica estimada a las sustancias químicas notificadas, ya que es un aspecto esencial de la evaluación del riesgo toxicológico. No es necesario que los propios informes analíticos contengan estas exposiciones estimadas.</p>		
<p>Si bien la información descrita anteriormente es suficiente para permitir la evaluación del riesgo toxicológico, normalmente no es suficiente para especificar y justificar completamente los enfoques experimentales y analíticos que se utilizaron para realizar un estudio específico para producir datos e información específicos. Esta información crítica se utiliza para establecer la validez del diseño experimental, la aplicabilidad del enfoque analítico y la idoneidad de los métodos analíticos específicos empleados para su propósito, durante, por ejemplo, la revisión reglamentaria. Por lo tanto, un informe debe incluir parte de la siguiente información para proporcionar el contexto adecuado con respecto al diseño experimental, el enfoque experimental y los métodos experimentales.</p>		
<p>G.3 Detalles de la preparación del artículo de prueba (extracción)</p>		
<p>Descripción adecuada y completa del artículo de prueba, incluidos los detalles de procesamiento pertinentes (por ejemplo, esterilización, enjuague), y las partes retiradas, si procede;</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Método de extracción con justificación (por ejemplo, refluo, recipiente cerrado);		
Lista de vehículos de extracción con justificación;		
Relación vehículo de extracción/muestra (por ejemplo, relación superficie extraída/volumen de la solución de extracción);		
Tiempo y temperatura de extracción;		
Número de ciclos de extracción (por ejemplo, único o exhaustivo);		
Métodos para determinar cuándo se alcanzan los puntos finales de extracción exhaustiva (según proceda);		
Descripción de los cambios en el vehículo o en el artículo de prueba (por ejemplo, el dispositivo médico) después de la extracción, para incluir el estado físico, la apariencia, el color, la claridad o la presencia de partículas;		
Si hay partículas presentes en el extracto, una descripción de cómo se abordaron, incluyendo, si se realiza, los medios por los que se separaron del extracto antes del análisis y los medios por los que se caracterizaron químicamente.		
G.4 Preparación del extracto para el análisis		
Descripción de cualquier dilución, concentración y otros pasos significativos de procesamiento (por ejemplo, intercambio de vehículos).		
Justificación de todos los pasos significativos del proceso.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Descripción de cualquier filtración de la muestra/separación de partículas que se haya realizado.		
Descripción de las condiciones de almacenamiento y de la duración de los extractos, si se almacenan antes del análisis.		
G.5 Descripción de los métodos analíticos para probar los extractos preparados (incluya todos los que correspondan)		
Justificación de la elección.		
Condiciones operativas pertinentes (por ejemplo, fase móvil cromatográfica, métodos, caudales, tiempo de ejecución del gradiente, temperatura de la columna).		
Columna analítica; Dimensiones y fase estacionaria utilizada.		
Fabricante de instrumentos analíticos, modelo, componentes principales.		
Para los métodos que utilizan la detección por espectrometría de masas:		
técnica de ionización (APCI, ESI),		
modo de polaridad (positivo, negativo),		
rango de masas (o masas específicas analizadas para los datos de ICP-MS),		
resolución de masa nominal.		
Para los métodos que utilizan la detección UV, la longitud de onda de detección.		
Para otros métodos de detección, los parámetros operativos clave.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Norma(s) sustitutiva(s) utilizada(s), con justificación, y factor de respuesta resultante que se aplicará en el análisis semicuantitativo.		
Enfoque de cuantificación aplicado, con justificación:		
qué punto final analítico se utiliza para la cuantificación (por ejemplo, la señal MS o la respuesta UV);		
Descripción de cómo se aplica cualquier sustituto y los estándares internos para la cuantificación de analitos específicos (por ejemplo, el tiempo de retención más cercano, la similitud química entre el estándar de referencia y el analito, o el uso del "peor caso", es decir, el factor de respuesta más bajo, o el uso de un factor de respuesta promediado).		
Una descripción de cómo se determinó y asignó la confianza en las identificaciones (por ejemplo, las definiciones de los términos de categorización o las puntuaciones de coincidencia), con justificación		
Medios utilizados para abordar las incógnitas (por ejemplo, pruebas analíticas adicionales para identificar o mitigar el riesgo según la norma ISO 10993-1);		
Determinación, justificación y aplicación de los umbrales de notificación (como el UEA).		
G.6 Métricas de calificación de los métodos analíticos:		
Idoneidad del sistema (según el protocolo de cualificación del Anexo F) para incluir:		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
LOD y LOQ (incluyendo cómo se estableció el LOQ);		
Linealidad [curva(s) de calibración];		
Especificidad;		
Idoneidad del sistema;		
Recuperación (precisión);		
La precisión;		
Rango dinámico;		
Otros parámetros pertinentes, según proceda.		

CONSULTA