

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

**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 2022, 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](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Correo electrónico: \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>APÉNDICE XII. NORMATIVO. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS. INTRODUCCIÓN</b></p> <p>Este apéndice se genera derivado del numeral 15.1.2 de la Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación para dispositivos médicos</p> <p>El objetivo de este Apéndice es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exponer los diversos parámetros que determinan el tiempo que un dispositivo en particular permanecerá dentro de especificaciones aceptables.</li> <li>▪ Describir las diferentes actividades que se pueden realizar para establecer la vida útil de un dispositivo.</li> </ul> <p>El beneficio potencial del uso de un dispositivo médico varía desde el alivio de irritaciones menores hasta la corrección de condiciones</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>potencialmente mortales. Si el diseño del dispositivo y los procesos de fabricación se realizan de manera adecuada, existe una alta probabilidad de que el dispositivo funcione y cumpla con la intención de uso, sin embargo, existen muchos factores naturales que pueden afectar con el paso del tiempo la capacidad del dispositivo médico.</p>		
<p>La vida útil es el término o período durante el cual un producto sigue siendo adecuado para el uso previsto. Una fecha de caducidad es la terminación de la vida útil, después de la cual un dispositivo médico, ya no puede funcionar como se esperaba. Para determinar si un dispositivo en particular requiere una vida útil y asignar una fecha de caducidad, hay varios parámetros diferentes que se deben considerar. El dispositivo debe analizarse para determinar si es susceptible de degradación que conduciría a una falla funcional y el nivel de riesgo que presentaría la falla. Para algunos dispositivos, por ejemplo, abatelengua, no es razonable asignar una fecha de caducidad debido a la pequeña probabilidad de degradación del producto dependiente del tiempo y a la ausencia de consecuencias graves si no funciona como se diseñó. Para ciertos dispositivos susceptibles de degradación que están destinados a tratar afecciones potencialmente mortales, por ejemplo, marcapasos, la tasa de falla debe acercarse a cero dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<b>CRITERIOS Y VARIABLES DE ESTABILIDAD</b>														
<p>La Norma Oficial Mexicana <i>NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación para dispositivos médicos</i> define la estabilidad como "la capacidad de un dispositivo médico de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase primario que lo contiene o secundario cuando éste sea una condición esencial para su vida útil", No existe un conjunto exhaustivo de criterios que se aplique por igual a todos los dispositivos médicos. A continuación se incluye una lista de al menos cinco criterios para niveles aceptables de estabilidad para dispositivos médicos como se indica a continuación en la siguiente tabla:</p>														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="495 862 758 938">Tipo de estabilidad</th> <th data-bbox="758 862 1608 938">Condiciones mantenidas a lo largo de la Vida útil del dispositivo médico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="495 938 758 1015"><b>Químicos</b></td> <td data-bbox="758 938 1608 1015">Cada ingrediente activo conserva su integridad química y eficacia, dentro de los límites especificados.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1015 758 1091"><b>Físicos</b></td> <td data-bbox="758 1015 1608 1091">Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, acabado, funcionalidad/ desempeño y dimensiones.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1091 758 1240"><b>Microbiológicos</b></td> <td data-bbox="758 1091 1608 1240">La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que están presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1240 758 1281"><b>Toxicológicos</b></td> <td data-bbox="758 1240 1608 1281">No se produce un aumento significativo de la toxicidad.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="495 1281 758 1349"><b>Diagnóstico</b></td> <td data-bbox="758 1281 1608 1349">No cambia la capacidad diagnóstica.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="726 1317 1377 1349"><i>Tabla 1. Criterios para niveles aceptables de estabilidad</i></p>	Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas a lo largo de la Vida útil del dispositivo médico	<b>Químicos</b>	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y eficacia, dentro de los límites especificados.	<b>Físicos</b>	Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, acabado, funcionalidad/ desempeño y dimensiones.	<b>Microbiológicos</b>	La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que están presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.	<b>Toxicológicos</b>	No se produce un aumento significativo de la toxicidad.	<b>Diagnóstico</b>	No cambia la capacidad diagnóstica.	
Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas a lo largo de la Vida útil del dispositivo médico													
<b>Químicos</b>	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y eficacia, dentro de los límites especificados.													
<b>Físicos</b>	Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, acabado, funcionalidad/ desempeño y dimensiones.													
<b>Microbiológicos</b>	La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que están presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.													
<b>Toxicológicos</b>	No se produce un aumento significativo de la toxicidad.													
<b>Diagnóstico</b>	No cambia la capacidad diagnóstica.													
<p>El siguiente bloque de preguntas puede ser útil para identificar parámetros que podrían afectar significativamente la vida útil de un dispositivo,</p>														

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aunque no todos los criterios se aplicarán a todos los dispositivos médicos. Las preguntas se basa en los criterios enumerados anteriormente con la adición de biocompatibilidad.</p>		
<p><b>Químicos</b>  <b>1.1 Degradación química:</b> ¿Algún ingrediente activo o componente del dispositivo se degrada con el tiempo de una manera que afecte negativamente la seguridad o el desempeño del dispositivo?  <b>1.2 Interacciones:</b> ¿Los ingredientes o componentes interactúan para alterar el dispositivo? ¿Tiene el dispositivo interacciones entre los diversos componentes que provocan la degradación de la capacidad para realizar la función prevista?</p>		
<p><b>1.3 Interacción entre el dispositivo y el envase primario:</b> ¿Existe una interacción entre el dispositivo y el envase primario que tenga efectos no deseados?  <b>1.4 Desintegración radiactiva:</b> ¿El dispositivo contiene material radiactivo con una vida media relativamente corta? ¿Los subproductos de la desintegración radiactiva alteran la seguridad o la eficacia del dispositivo por sí mismos o mediante una interacción adicional?  <b>1.5 Fabricación:</b> ¿Alguno de los procesos de fabricación altera la química de las materias primas, los componentes o el dispositivo terminado de una manera que afecte negativamente la seguridad o el desempeño del dispositivo?</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>2. Físicos</b></p> <p><b>2.1 Características físicas:</b> ¿Tiene el dispositivo características físicas que varían con el tiempo? por ejemplo, apariencia, viscosidad, elasticidad, resistencia a la tracción, resistencia al estallido o resistencia eléctrica? En algunos casos, un cambio significativo en la apariencia física puede ser motivo de preocupación para el usuario, aunque el desempeño del dispositivo no se vea afectado.</p> <p><b>2.2 Proceso de fabricación:</b> ¿Los diferentes pasos en la fabricación del dispositivo afectan las características físicas de los componentes individuales o del dispositivo terminado de una manera que afecta adversamente la seguridad o el desempeño del dispositivo?</p> <p><b>2.3 Condiciones de almacenamiento:</b> ¿Las condiciones de almacenamiento, por ejemplo, temperatura, humedad, luz, etc., tienen un efecto en el dispositivo de una manera que afecte negativamente la seguridad o el desempeño del dispositivo?</p>		
<p><b>3. Microbiológicos</b></p> <p><b>3.1 Esterilidad:</b> ¿Los dispositivos estériles permanecen estériles? El mantenimiento de la esterilidad está determinado principalmente por el mantenimiento de la integridad del envase primario y del sello del mismo.</p> <p><b>3.2 Control ambiental:</b> ¿Se necesita un programa de control ambiental durante la fabricación o el almacenamiento para monitorear y ajustar la carga microbiana en o sobre el dispositivo y envase</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>primario por debajo de un nivel de tolerancia establecido para evitar la degradación adversa del producto?</p> <p><b>3.3 Eficacia antimicrobiana:</b> ¿El dispositivo pierde la capacidad de realizar la función antimicrobiana prevista?</p> <p><b>3.4 Integridad:</b> ¿Cambian las características de barrera del dispositivo?</p> <p><b>3.5 Eficacia de los conservantes:</b> si el dispositivo utiliza un sistema de conservantes, ¿durante cuánto tiempo conserva la eficacia el sistema de conservantes dentro de los niveles de tolerancia?</p>		
<p><b>4. Diagnóstico:</b> ¿Cambia la capacidad del dispositivo para realizar la función diagnóstica prevista en las condiciones de almacenamiento o uso?</p>		
<p><b>5. Toxicológico:</b> ¿Se forman subproductos de la degradación del dispositivo durante el almacenamiento o uso que producen un efecto tóxico adverso?</p>		
<p><b>6. Biocompatibilidad:</b> ¿La biocompatibilidad del producto cambia adversamente durante el almacenamiento o uso?</p>		
<p>Existen numerosas variables que afectan la vida útil de un dispositivo médico. Algunos de estos se discutieron en el boque de criterios de estabilidad anterior, mientras que las variables dependientes del producto se enumeran a continuación. Aunque es posible que los fabricantes no puedan controlar todas las variables, su efecto en el desempeño del dispositivo se puede minimizar si se considera</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>adecuadamente. Cada una de las categorías enumeradas a continuación debe abordarse previo a la producción. Se debe utilizar un procedimiento escrito para determinar la necesidad de establecer una vida útil de un dispositivo médico terminado para evitar omitir un aspecto importante y consolidar la documentación necesaria. Al desarrollar estos procedimientos escritos para determinar la vida útil de un dispositivo, se deben evaluar los criterios de estabilidad y las variables específicas del producto que se enumeran a continuación:</p>		
<p><b>1. Condiciones de almacenamiento</b>, que pueden ser pero no se limitan a variaciones de temperatura, humedad relativa, ventilación, presión, contaminación del aire, luz visible y otras radiaciones, etc.</p>		
<p><b>2. La naturaleza del dispositivo y el uso previsto</b>, por ejemplo, los guantes médicos están hechos de látex debido al uso previsto, aunque el látex se deteriore con el tiempo.</p>		
<p><b>3. Los componentes utilizados para fabricar el dispositivo</b>, por ejemplo, algunos dispositivos contienen una batería u otros componentes que sufrirían degradación de funcionamiento con el paso del tiempo.</p>		
<p><b>4. El método de fabricación</b>, por ejemplo, un dispositivo de diagnóstico <i>in vitro</i> que se envasa asépticamente puede tener una vida útil más corta que uno que se esteriliza terminalmente.</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>5. Envasado</b>, por ejemplo, productos que se envasan en envases primarios de diferentes tamaños, cada uno puede tener una vida útil de estabilidad diferente debido a la diferente relación de contacto entre el producto y la superficie del envase.</p>		
<p><b>6. Condiciones de transporte</b>, por ejemplo, vibraciones, golpes, temperatura, humedad, entre otros.</p>		
<p><b>RECOMENDACIONES</b></p>		
<p>El estudio de estabilidad debe llevarse a cabo y establecerse durante el proceso de desarrollo o antes de la distribución comercial.</p>		
<p>El resultado es asegurarse de que, si el dispositivo se utiliza de acuerdo con el etiquetado, el dispositivo funcionará de la manera prevista. Desarrollar un conjunto apropiado de especificaciones para las características del dispositivo y asignar valores de tolerancia para estas especificaciones es esencial para el proceso de determinación de la fecha de caducidad. Los eventos que pueden hacer que un dispositivo ya no funcione de la manera prevista pueden originar:</p>		
<p><b>Internamente</b>, por ejemplo, las interacciones o la degradación de los componentes del dispositivo pueden hacer que las características operativas del dispositivo se salgan de las tolerancias prescritas.</p>		
<p><b>Externamente</b>, por ejemplo, las condiciones de envío o almacenamiento pueden causar una rotura en el dispositivo, una falla del envase primario estéril o el daño del propio dispositivo.</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La "vida útil" de un dispositivo no debe confundirse con la "fecha de caducidad" de un dispositivo. La vida útil de un dispositivo es la duración del uso real o el número y la duración de los usos repetidos antes de que algún cambio dé como resultado la incapacidad del dispositivo para lograr su función objetivo.</p>		
<p><b>Establecimiento de una vida útil</b></p>		
<p>El mejor momento para comenzar a considerar la vida útil del dispositivo es durante la planificación y mientras se formula el dispositivo antes de que se hayan tomado decisiones concretas sobre el dispositivo y se puedan adaptar fácilmente los cambios. Cuando los factores de diseño, material y proceso que influyen en la vida útil se identifican al principio del proceso. Es necesario examinar los materiales, componentes y envases que se utilizarán en la fabricación del dispositivo para determinar sus características individuales de vida útil, además de su efecto sobre la vida útil del dispositivo terminado. Algunos materiales y componentes pueden necesitar un manejo especial para mantener sus características dentro de las especificaciones deseadas. Además, el uso previsto del dispositivo es una consideración importante porque esto influirá en gran medida en el nivel de tolerancia de la vida útil u otras fallas del dispositivo.</p>		
<p>Comience por establecer una vida útil prevista para el dispositivo terminado que permita el tiempo adecuado para su envío, almacenamiento y uso.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Evaluar los materiales y componentes propuestos utilizados para producir y empaquetar el dispositivo. Además, se debe realizar una revisión de la literatura y recopilar datos para dispositivos similares. Es posible que sea necesario adaptar el método de fabricación a los materiales o es posible que sea necesario seleccionar diferentes materiales que no interfieran con el proceso de fabricación y que no se vean afectados por él. Si las consideraciones sobre la vida útil se implementan correctamente, aumentarán la calidad del producto.</p>		
<p>Para los dispositivos que están destinados a esterilizarse, se debe considerar el efecto del procedimiento de esterilización tanto en el dispositivo como en el envase primario. Existen referencias internacionales disponibles que cubren la tecnología de envasado y diversas tecnologías de esterilización.</p>		
<p>Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenado algún granel o producto semiterminado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se deberán realizar estudios de estabilidad conforme a la tabla siguiente:</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice			Debe decir	Justificación*													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Etapa del Proceso</th> <th>Pruebas</th> <th>Frecuencia de Análisis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Preparación aglutinante</td> <td>Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)</td> <td>Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas</td> </tr> <tr> <td>Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos</td> <td>Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos</td> <td>Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas</td> </tr> <tr> <td>Granulados</td> <td>Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo</td> <td>Inicial, 15, 30, 45 días</td> </tr> <tr> <td>Mezclas (secas y húmedas)</td> <td>Límites microbianos, pérdida por secado, uniformidad de contenido, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada</td> <td>Inicial, 15, 30, 45 días</td> </tr> </tbody> </table>	Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis	Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas	Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas	Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días	Mezclas (secas y húmedas)	Límites microbianos, pérdida por secado, uniformidad de contenido, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada	Inicial, 15, 30, 45 días		
Etapa del Proceso	Pruebas	Frecuencia de Análisis															
Preparación aglutinante	Apariencia, límites microbianos, viscosidad (si aplica)	Inicial, 2, 5, 8 horas En caso de almidón: 2, 5 horas															
Soluciones, dispersiones preparadas (incluyendo pastas, soluciones y suspensiones para recubrimiento) y semisólidos	Aspecto, densidad, viscosidad, sedimentación, pH, límites microbianos	Inicial, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas															
Granulados	Descripción, valoración, sustancias relacionadas, contenido de agua, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada, ángulo de reposo	Inicial, 15, 30, 45 días															
Mezclas (secas y húmedas)	Límites microbianos, pérdida por secado, uniformidad de contenido, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad empaquetada	Inicial, 15, 30, 45 días															
<p>En el periodo posterior al registro sanitario el fabricante de dispositivos médicos debe evaluar la necesidad de llevar a cabo un programa continuo a temperatura ambiente para dar garantía de calidad y verificar que no hay cambios en el proceso de fabricación que puedan afectar la estabilidad del dispositivo médico, a este seguimiento se le denomina programa anual de estabildades que es verificado por las autoridades durante las inspecciones de visita sanitaria al establecimiento.</p> <p>El programa anual de estabildades se establece con base en criterios estadísticos que considere el número de lotes fabricados y debe ser autorizado por el responsable sanitario.</p> <p>Un fabricante debe contar con un programa anual de estabildades cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Los dispositivos médicos cuentan con componentes inestables.</li> <li>➤ Si la literatura identifica productos de degradación que afectan la estabilidad.</li> </ul>																	

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta la confianza de que un lote futuro permanecerá dentro de especificaciones.</li> <li>➤ Si los cambios más probables que afectan la seguridad y funcionalidad, de ocurrir se dan durante el almacenamiento.</li> </ul> <p>El número de lotes con base en criterios estadísticos y la frecuencia de análisis deben proveer información suficiente para verificar la vida útil.</p>		
<p>Otra consideración importante es aquella que establece que los fabricantes pueden usar métodos distintos a las pruebas de esterilidad para confirmar la integridad del sistema de cierre y del envase primario como parte del protocolo de estabilidad para dispositivos médicos.</p>		
<p>Para los productos etiquetados como estériles, se considera que la esterilidad es una característica de estabilidad.</p>		
<p>Cuando proponga utilizar métodos alternativos a las pruebas de esterilidad para confirmar la integridad de un envase primario y del sistema de cierre durante la vida útil o el período de caducidad del dispositivo médico, tome en cuenta:</p>		
<p>Determinar sobre la base de buenos principios científicos para cada envase primario y sistema de cierre específicos, teniendo en cuenta la composición del producto de acuerdo a la finalidad de uso.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Una prueba de integridad del envase primario y del sistema de cierre puede reemplazar la prueba de esterilidad en un programa de estabilidad en momentos distintos de la prueba de esterilidad del producto antes de su liberación;		
Las pruebas de integridad del envase primario y del sistema de cierre no reemplazan los métodos de prueba de esterilidad para la liberación.		
Las alternativas a las pruebas de esterilidad con pruebas de integridad del sistema de cierre y del envase primario, pueden incluir cualquier prueba de integridad física o química del sistema de cierre y del envase primario debidamente validada (por ejemplo pruebas de permeabilidad/fugas de aire, pruebas de penetración de colorantes, pruebas de fuerza de sellado, etc.), o pruebas microbiológicas de integridad del envase primario y del sistema de cierre (por ejemplo, prueba microbiana o prueba de inmersión).		
Se debe realizar una prueba adecuada de integridad del sistema de cierre y envase primario anualmente y al termino de vida útil.		
Si se fabrican varios productos que usan el mismo tipo de envase y sistema de cierre, puede validar su método de prueba de integridad usando una matriz de paréntesis. No es necesario realizar estudios de validación en el envase y sistema de cierre cada producto.		
La matriz de paréntesis se puede aplicar a estudios del mismo sistema de cierre del envase primario donde el tamaño o el contenido del envase		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>primario varían mientras que el otro permanece constante. Sin embargo, si se considera un diseño de paréntesis en el que varían tanto el tamaño como el contenido del envase primario, no se debe suponer que los contenedores más grandes y más pequeños representan los extremos de todas las configuraciones de envase. Se debe tener cuidado para seleccionar los extremos comparando las diversas características del sistema de cierre del contenedor que pueden afectar la estabilidad del producto. Estas características incluyen el grosor de la pared del recipiente, la geometría del cierre, la relación entre el área superficial y el volumen, la relación entre el espacio de cabeza y el volumen, la tasa de permeación de vapor de agua o la tasa de permeación de oxígeno por unidad de dosificación o volumen de llenado de unidad, según corresponda.</p> <p>Con una justificación, se puede aplicar el sistema de paréntesis a estudios para un mismo envase cuando el cierre varía. La justificación podría incluir una discusión de las tasas de permeación relativas de los sistemas de cierre de envases primarios entre el paréntesis.</p>		
<p>Guía para el envejecimiento acelerado de los sistemas de barrera estériles para dispositivos médicos</p>		
<p><b>1 Alcance</b></p>		
<p>1.1 Esta guía está basada en ASTM F1980 brinda información para desarrollar protocolos de envejecimiento acelerado para modelar los</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>posibles efectos del paso del tiempo en la integridad del sistema de barrera estéril (SBS), según se define en ISO 11607-1 y sobre las propiedades físicas de los materiales de empaque/envase que los componen. La orientación para desarrollar protocolos de envejecimiento acelerado también se puede utilizar para dispositivos médicos y materiales para dispositivos médicos.</p>		
<p>1.2 La información obtenida con esta guía puede considerarse prueba suficiente para afirmar la fecha de caducidad de los dispositivos médicos y los sistemas de barrera estériles hasta que se disponga de datos de estudios de envejecimiento en tiempo real.</p>		
<p>1.3 La guía de envejecimiento acelerado aborda los sistemas de barrera estéril como un todo con o sin dispositivos médicos. En esta guía no se aborda la compatibilidad de la interacción entre el material del sistema de barrera estéril y el dispositivo médico que puede ser necesaria para el desarrollo de nuevos productos o la evaluación resultante.</p>		
<p>1.4 Los protocolos de envejecimiento en tiempo real no se abordan en esta guía; sin embargo, es esencial que se realicen estudios de envejecimiento en tiempo real para confirmar los resultados de la prueba de envejecimiento acelerado utilizando los mismos métodos de evaluación. El envejecimiento en tiempo real (estabilidad) es el requisito de ISO 11607-1: 2019.</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>1.5 Los métodos utilizados para la validación del desempeño del sistema de barrera estéril, que incluyen desafíos ambientales, distribución, manejo y eventos de envío, se usan para las pruebas de desempeño del envase (pérdida de integridad relacionada con el evento) y están fuera del alcance de esta guía.</p>		
<p>1.6 Esta guía no aborda los desafíos ambientales que simulan las condiciones climáticas extremas que pueden existir en el entorno de la distribución y manipulación. Consulte la referencia ASTM D4332 para conocer las condiciones estándar que se pueden usar para desafiar el sistema de barrera estéril a condiciones extremas realistas de temperatura y humedad. Consulte las definiciones en la referencia ASTM F17 para obtener una definición de "desafío ambiental".</p>		
<p>1.7 Los datos obtenidos de los estudios de envejecimiento acelerado no deben usarse como una forma de establecer las condiciones de almacenamiento de la etiqueta para los sistemas de barrera estériles.</p>		
<p>1.8 Los valores indicados en unidades SI deben considerarse estándar. No se incluyen otras unidades de medida en esta guía.</p>		
<p>1.9 Esta guía no pretende abordar todos los problemas de seguridad, si los hubiere, asociados con su uso. Es responsabilidad del usuario de esta guía establecer prácticas apropiadas de seguridad, salud y medio ambiente y determinar la</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
aplicabilidad de las limitaciones reglamentarias antes de su uso.		
1.10 Esta guía fue desarrollada de acuerdo con los principios de normalización reconocidos internacionalmente establecidos en la Decisión sobre los principios para el desarrollo de normas, guías y recomendaciones Internacionales emitida por el Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio (COTC) de la Organización Mundial del Comercio.		
<b>2. Documentos de Referencia</b>		
ISO 11607-1: 2019 <i>Empaque para dispositivos médicos esterilizados terminalmente</i>		
ISO TS 16775:2014 <i>Empaque para dispositivos médicos esterilizados terminalmente. Orientación sobre la aplicación de las ISO 11607-1 e ISO 11607-25.</i>		
ASTM D4332 <i>Práctica para el acondicionamiento de envases, paquetes o componentes de empaque para pruebas</i>		
ASTM E337 <i>Método de prueba para medir la humedad con un psicrómetro (la medición de las temperaturas de bulbo húmedo y seco)</i>		
ASTM F17 <i>Definición relacionada con el empaque de barrera flexible</i>		
ASTM F2097 <i>Guía para el Diseño y Evaluación de Empaques Flexibles Primarios para Productos Médicos</i>		
ASHRAE 170-2017 <i>Ventilación de establecimientos de salud</i>		
UNE-EN 13640 <i>Estudios de estabilidad de reactivos para diagnóstico in vitro.</i>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
ISO 14971 Dispositivos médicos Aplicación de la Gestión de Riesgos en Dispositivos Médicos.		
<b>3. Definiciones</b>		
Para obtener las características generales de empaque de dispositivos médicos consulte la ISO 11607-1. Para ver la definición relacionada con los materiales de barrera estéril para envases primarios de Dispositivos médicos, consulte el estándar ASTM F17.		
<b>Barrera microbiana</b> , propiedad de un sistema de barrera estéril para minimizar el riesgo de ingreso de microorganismos.		
<b>Cierre</b> , se utiliza para completar un sistema de barrera estéril donde no se forma ningún sello.		
<b>Compatibilidad de esterilización</b> , atributos del material y/o sistema de empaque que le permiten soportar el proceso de esterilización y alcanzar las condiciones requeridas para la esterilización dentro del sistema de empaque.		
<b>Contenedor reutilizable</b> , sistema rígido de barrera estéril diseñado para usarse repetidamente		
<b>Ecuación de Arrhenius</b> , función matemática que describe la relación aproximada entre la constante de velocidad de una reacción química y la temperatura y energía de activación.		
<b>Envejecimiento acelerado (E<sub>A</sub>)</b> , almacenamiento de muestras a temperatura elevada para simular el envejecimiento en tiempo real en una cantidad de tiempo reducida.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Envejecimiento en tiempo real (E<sub>TR</sub>)</b>, tiempo de almacenamiento de las muestras en condiciones ambientales.</p>		
<p><b>Equivalente en tiempo real (e<sub>TR</sub>)</b>, cantidad de envejecimiento en tiempo real a la que se estima que son equivalentes dadas las condiciones de envejecimiento acelerado.</p>		
<p><b>Estabilidad</b>, a la capacidad de un dispositivo médico de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase primario que lo contiene o secundario cuando éste sea una condición esencial para su vida útil.</p>		
<p><b>Nota 1:</b> estabilidad aplica a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reactivos DIV, calibradores y controles, cuando se almacenan, transportan y utilizan en las condiciones especificadas por el fabricante;</li> <li>▪ Materiales liofilizados reconstituidos, soluciones de trabajo y materiales extraídos de envases sellados (cuando se preparan, usan y almacenan de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante).</li> </ul>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Nota 2:</b> Estabilidad de un reactivo DIV o sistema de medición normalmente se cuantifica con respecto al tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En términos de la duración de un intervalo de tiempo durante el cual una propiedad metrológica cambia en una cantidad determinada;</li> <li>▪ * En términos del cambio de una propiedad en un intervalo de tiempo determinado.</li> </ul>		
<p><b>Estudios de envejecimiento acelerado</b>, a los diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de los cambios físicos que un dispositivo médico puede sufrir durante el tiempo de exposición establecido en el estudio correspondiente y poder establecer una fecha tentativa de caducidad o vida útil, así como las condiciones de almacenamiento.</p>		
<p><b>Estudios de envejecimiento en tiempo real (a largo plazo)</b>, a los diseñados bajo condiciones de almacenamiento de temperatura y humedad y/o a las definidas por el fabricante mediante la aplicación de Gestión de Riesgos, que permiten comprobar las condiciones de almacenamiento y de vida útil de un dispositivo médico, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, que comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Estudios de estabilidad</b>, a las pruebas que se efectúan a un dispositivo médico por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.</p>		
<p><b>Evaluación de estabilidad acelerada</b>, estudio diseñado para aumentar la tasa de degradación química y/o física, o cambio, de un reactivo DIV mediante el uso de condiciones ambientales de estrés para predecir la vida útil.</p>		
<p><b>Nota:</b> el diseño de una evaluación de estabilidad acelerada puede incluir condiciones extremas de temperatura, humedad, luz o vibración.</p>		
<p><b>Evaluación de estabilidad en tiempo real</b>, estudio diseñado para establecer o verificar la vida útil del reactivo IVD cuando se expone a las condiciones especificadas por el fabricante.</p>		
<p><b>Nota:</b> Las condiciones que pueden afectar la estabilidad de un reactivo IVD incluyen la temperatura, las condiciones de transporte, la vibración, la luz y la humedad.</p>		
<p><b>Factor de envejecimiento acelerado (F<sub>EA</sub>)</b>, una relación estimada o calculada del tiempo para lograr el mismo nivel de cambio de propiedad física que un sistema de barrera estéril almacenado en condiciones de tiempo real (TR).</p>		
<p><b>Fuerza del sello</b>, a la capacidad mecánica del sello de resistir la fuerza aplicada.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Fecha de caducidad</b> , a la que indica el fin del periodo de vida útil del dispositivo médico y está basado en los estudios de estabilidad.		
<b>Integridad del cierre</b> , características del cierre para minimizar el riesgo de ingreso de microorganismos.		
<b>Integridad del sello</b> , a las características del sello para minimizar la entrada de microorganismos.		
<b>Lote</b> , cantidad definida de material que es uniforme en sus propiedades y ha sido producido en un proceso o serie de procesos.		
<b>Número de lote</b> , conjunto distintivo de números y/o letras que identifica específicamente un lote y permite rastrear su historial de fabricación, empaque, etiquetado y distribución.		
<b>Protocolo del estudio de estabilidad</b> , al diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase primario y secundario.		
<b>Sello</b> , resultado de unir superficies por fusión para formar una barrera microbiana.		
<b>Sistema de barrera estéril</b> , envase mínimo que minimiza el riesgo de entrada de microorganismos y permite la presentación aséptica del contenido estéril en el punto de uso.		
<b>Temperatura ambiente (T<sub>A</sub>)</b> , temperatura de almacenamiento para muestras de envejecimiento en tiempo real (E <sub>TR</sub> ) que es típica para las condiciones de almacenamiento. Además, es la		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
temperatura utilizada para calcular la duración del envejecimiento acelerado.		
<b>Temperatura de envejecimiento acelerado (<math>T_{EA}</math>)</b> , a la temperatura elevada a la que se realiza el estudio de envejecimiento, y puede basarse en la temperatura de almacenamiento estimada, la temperatura de uso estimada o ambas.		
<b>Tiempo cero (<math>t_0</math>)</b> , el comienzo de un estudio de envejecimiento. Símbolos: $Q_{10}$ = un factor de envejecimiento para un aumento o disminución de temperatura de 10 °C. $T_m$ = temperatura a la que se funde un material. $T_g$ = temperatura de transición vítrea. $T_\alpha$ = temperatura alfa; Temperatura de distorsión térmica.		
<b>Tiempo de envejecimiento acelerado (<math>t_{EA}</math>)</b> , la cantidad de tiempo que se lleva a cabo el envejecimiento acelerado.		
<b>Uso previsto</b> , uso al que está destinado un producto, proceso o servicio de acuerdo con las especificaciones, instrucciones e información proporcionada por el fabricante.		
<b>Vida de Anaquel</b> , período de tiempo hasta la fecha de caducidad, durante el cual un reactivo, en su envase original, mantiene su estabilidad en las condiciones de almacenamiento especificadas por el fabricante. <b>Nota:</b> estabilidad (3.6) y Fecha de Caducidad (3.10) son conceptos relacionados.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Vida útil</b>, al tiempo dentro del cual un dispositivo médico conserva sus propiedades de calidad.</p>		
<p><b>Vida útil del sistema de barrera estéril</b>, la cantidad de tiempo real que se espera que un sistema de barrera estéril permanezca almacenado en condiciones ambientales, o en condiciones específicas de almacenamiento, y mantenga sus propiedades críticas de desempeño.</p>		
<p><b>4. Importancia y uso</b></p>		
<p>4.1 La pérdida de integridad del envase y/o sistema de barrera estéril puede ocurrir como resultado de la degradación de las propiedades físicas de los materiales y las uniones adhesivas o cohesivas con el tiempo o por eventos dinámicos posteriores durante el envío y la manipulación, o ambos. El envejecimiento acelerado y en tiempo real verifica únicamente los aspectos relacionados con el tiempo de la posible pérdida de integridad.</p>		
<p>4.2 La ISO 11607-1, numeral 6.1.3, establece que "el sistema de empaque deberá proporcionar protección física para mantener la integridad del envase y/o sistema de barrera estéril". El numeral 6.1.6 establece que, "Un sistema de barrera estéril esterilizado terminalmente con su empaque protector, si se incluye, debe estar diseñado para mantener la esterilidad a través de la exposición a las condiciones y peligros esperados durante el procesamiento, almacenamiento, manejo y distribución especificados hasta que SBS se abre en el punto de uso o hasta la fecha de caducidad" El numeral 8.3.1 establece: "Las pruebas de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>estabilidad deberán demostrar que el sistema de barrera estéril mantiene la integridad a lo largo del tiempo". El numeral 8.3.3 establece "Las pruebas de estabilidad, utilizando protocolos de envejecimiento acelerado, se considerarán evidencia suficiente para las fechas de caducidad reclamadas hasta que los datos de los estudios de envejecimiento en tiempo real estén disponibles".</p>		
<p>4.3 Los programas de envejecimiento en tiempo real proporcionan los mejores datos para garantizar que los materiales del sistema de barrera estéril/dispositivo médico y la integridad del sistema de barrera estéril/dispositivo médico no se degraden con el tiempo. Sin embargo, debido a las condiciones del mercado en las que los productos pueden volverse obsoletos en poco tiempo, y al deseo de sacar nuevos productos al mercado en el menor tiempo posible, los estudios de envejecimiento en tiempo real no cumplen este objetivo. Los estudios de envejecimiento acelerado pueden proporcionar un medio alternativo de detección de posibles mecanismos de falla relacionados con el envejecimiento en el SBS o el dispositivo médico. Para garantizar que los estudios de envejecimiento acelerado representen efectos en tiempo real, los estudios de envejecimiento en tiempo real deben realizarse en paralelo a los estudios acelerados. Los estudios en tiempo real deben llevarse a cabo hasta la vida útil declarada del producto y hasta su finalización.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>4.4 Se deben usar factores moderados de envejecimiento acelerado (F<sub>EAS</sub>) si se sabe poco sobre el material del sistema de barrera estéril que se está evaluando. Se pueden usar FEAs más agresivos con evidencia documentada para mostrar una correlación entre el tiempo real y el envejecimiento acelerado.</p>		
<p>4.5 Al realizar programas de envejecimiento acelerado para establecer declaraciones de fecha de caducidad, se debe reconocer que los datos obtenidos del estudio se basan en condiciones que simulan los efectos del envejecimiento en los materiales. La creación resultante de una fecha de caducidad o vida útil se basa en el uso de una estimación conservadora del factor de envejecimiento (es decir, Q<sub>10</sub>) y es tentativa hasta que se completen los resultados de los estudios de envejecimiento en tiempo real en el sistema de barrera estéril.</p>		
<p><b>5. Aparato</b></p>		
<p>5.1 Cuarto (o gabinete o cámara) de tal tamaño que las muestras puedan exponerse individualmente al aire circulante a la temperatura y humedad relativa seleccionadas. Consulte 7.4.1 para obtener una guía de configuración de muestra.</p>		
<p>5.1.1 Aparatos de control, capaces de mantener la sala en las condiciones atmosféricas requeridas dentro de los límites de tolerancia.</p>		
<p>5.2 Higrómetro, el instrumento utilizado para indicar la humedad relativa debe tener una</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>precisión de 62 % de humedad relativa. Se puede usar un psicrómetro para la medición directa de la humedad relativa o para verificar el higrómetro (consulte el método de prueba E337).</p>		
<p>5.3 Termómetro, se puede usar cualquier dispositivo para medir la temperatura siempre que pueda indicar con precisión la temperatura dentro de 0.1 °C o 0.2 °F y se registre correctamente. El termómetro de bulbo seco del psicrómetro puede utilizarse para la medición directa o para comprobar el dispositivo indicador de temperatura.</p>		
<b>6. Teoría del envejecimiento acelerado</b>		
<p>6.1 El envejecimiento de los materiales se refiere al estudio de la variación de sus propiedades a lo largo del tiempo, generalmente debido a varios mecanismos de degradación (por ejemplo, termo-oxidativos o hidrolíticos) inherentes a los materiales. Para efecto de este apéndice, las propiedades de interés son aquellas relacionadas con la seguridad y función del material o sistema de barrera estéril.</p>		
<p>6.2 En un estudio de envejecimiento acelerado, el material o sistema de barrera estéril se somete a condiciones que aceleran la cinética de reacción de las posibles vías de degradación.</p>		
<p>6.3 Las técnicas de envejecimiento acelerado se basan en la orientación empírica de que las reacciones químicas (incluidas las involucradas en el deterioro de los materiales) siguen la función de velocidad de la ecuación de Arrhenius y asumen poco o ningún cambio en las concentraciones de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>los reactivos. Esta función establece que, en general, un aumento de 10°C en la temperatura de un proceso homogéneo resulta en un aumento del doble en la velocidad de una reacción química (<math>Q_{10}</math>).</p>		
<p>6.4 Determinar el <math>Q_{10}</math> implica probar materiales a varias temperaturas y definir las diferencias en la velocidad de reacción para un cambio de temperatura de 10 °C. Modelar la cinética del deterioro del material es complejo y difícil y está más allá del alcance de esta guía.</p>		
<p>6.5 Dado que los sistemas de barrera estériles y los dispositivos médicos se almacenan en ambientes que comprenden niveles variables de humedad ambiental, y dado que las propiedades de algunos materiales pueden depender del nivel de humedad absorbida (por ejemplo, las poliamidas absorben la humedad del ambiente y pueden tener vías de degradación que involucran humedad, mientras que las poliolefinas no), es importante considerar no solo las condiciones de temperatura de envejecimiento acelerado sino también la humedad relativa del ambiente durante ese envejecimiento acelerado. Consulte el Apéndice X3 para obtener más detalles sobre el uso de la humedad en los protocolos de envejecimiento acelerado.</p>		
<p><b>Nota 2:</b> los mecanismos de degradación para la mayoría de los materiales de empaque flexibles usados como sistemas de barrera estéril no involucran humedad. Sin embargo, los materiales</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>utilizados en los dispositivos médicos son mucho más variados y la degradación hidrolítica puede ser un factor en algunos de esos materiales. El conocimiento de los materiales utilizados en el Sistema de barrera estéril o el dispositivo médico, y sus mecanismos de degradación relevantes, es importante en el diseño adecuado de un protocolo de envejecimiento acelerado.</p>		
<p>6.6 Es importante considerar que la humedad será parte de la condición de uso del almacenamiento a largo plazo. El control de la humedad durante el envejecimiento acelerado pretende compensar la baja humedad relativa a temperaturas intencionalmente elevadas, necesarias para acelerar el efecto del tiempo. El objetivo de controlar la humedad durante el envejecimiento acelerado es evitar que los materiales (principalmente polímeros) se sequen hasta niveles de humedad inferiores a los típicos en condiciones de almacenamiento a largo plazo. Las condiciones de envejecimiento acelerado en seco pueden hacer que el usuario de esta práctica pase por alto la degradación impulsada por la humedad que puede ocurrir en el estante durante el almacenamiento a largo plazo. El control adecuado de la humedad relativa durante el envejecimiento acelerado garantiza que los posibles mecanismos de degradación impulsados por la humedad se identifiquen durante el envejecimiento acelerado de los materiales sensibles a la humedad. Las mismas consideraciones de humedad relativa no son</p>	6	



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
necesarias cuando la temperatura no se eleva artificialmente (por ejemplo, envejecimiento en tiempo real). El control de la humedad relativa en este caso se deja a discreción del usuario.		
<b>7. Plan de Envejecimiento Acelerado</b>		
7.1 Caracterización de los materiales, la teoría E <sub>A</sub> y su aplicación están directamente relacionadas con la composición del material de empaque. Los ejemplos de propiedades de los materiales que pueden afectar los resultados de los estudios de envejecimiento acelerado pueden incluir:		
7.1.1 Composición (incluidos adhesivos para laminación, impresiones y revestimientos),		
7.1.2 Morfología (vítreo, amorfo, semicristalino, altamente cristalino, % de cristalinidad, etc.),		
7.1.3 Transiciones térmicas (T <sub>m</sub> , T <sub>g</sub> , T <sub>d</sub> ), como se define en 3.3,		
7.1.4 Aditivos, agentes de procesamiento, catalizadores, lubricantes, solventes residuales, gases corrosivos y rellenos,		
7.1.5 Características de absorción de humedad, y		
7.1.6 Mecanismos de degradación conocidos (por ejemplo, hidrólisis, oxidación de iones metálicos, fotodegradación, agrietamiento por tensión ambiental, corrosión, oxidación). Esto se puede lograr revisando la literatura/investigación publicada.		
7.2 Directrices para el diseño del plan de envejecimiento acelerado:		
7.2.1 Se deben considerar los límites de temperatura, basados en la caracterización del		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>dispositivo y los materiales del sistema de barrera estéril, para garantizar que los factores conservadores iniciales de envejecimiento se apliquen adecuadamente. Las temperaturas utilizadas deben basarse en la caracterización de los materiales de envasado y las condiciones de almacenamiento previstas. La caracterización y composición del material son factores para establecer los límites de temperatura de envejecimiento acelerado. La selección de temperatura debe limitarse para evitar cualquier transición física del material.</p>		
<p>7.2.2 Temperatura ambiente o de la sala (<math>T_A</math>), seleccione una temperatura que represente las condiciones de almacenamiento y uso del producto. Si se elige una <math>T_A</math> mayor (temperatura ambiental representativa) se prolongará el tiempo de almacenamiento durante el envejecimiento acelerado, la ventaja que se tiene es conocer la compatibilidad con un rango de temperatura en las condiciones de almacenamiento. Para productos etiquetados con un rango específico de temperatura de almacenamiento a largo plazo, se recomienda alinear el <math>T_A</math> utilizado para el cálculo de la duración de <math>E_A</math> con el límite superior del rango.</p>		
<p><b>Nota:</b> esta temperatura suele oscilar entre 20 y 25 °C. Una temperatura de 25 °C se considera un enfoque conservador.</p>		
<p>7.2.3 Temperatura de envejecimiento acelerado (<math>T_{EA}</math>), considerando la caracterización de los</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>materiales bajo investigación, seleccione una temperatura para la prueba de envejecimiento acelerado. Cuanto mayor sea la temperatura de envejecimiento acelerado, mayor será el <math>F_{EA}</math> y, por lo tanto, más corto será el tiempo de envejecimiento acelerado. Se debe tener cuidado de no elevar las temperaturas de envejecimiento únicamente por periodos cortos durante el tiempo de envejecimiento acelerado. Es probable que las temperaturas excesivamente altas tengan un efecto en el material que tal vez nunca ocurra durante el tiempo real o a temperatura ambiente (consulte el Apéndice X1). para seleccionar una temperatura de envejecimiento como sigue:</p>		
<p>7.2.3.1 La <math>T_{EA}</math> debe estar por debajo de cualquier transición de material (excluidas las que ocurren por debajo de las condiciones ambientales) o por debajo de donde se distorsiona el sistema de barrera estéril. Considere las transiciones térmicas de los materiales bajo investigación. (Para obtener más información sobre este tema, consulte ISO TS 16775:2014).</p>		
<p>7.2.3.2 Mantenga la <math>T_{EA}</math> a 60 °C o menos (por ejemplo, 50 °C) a menos que se haya demostrado que una temperatura más alta es apropiada. No se recomiendan temperaturas superiores a 60 °C debido a la mayor probabilidad de que muchos sistemas poliméricos experimenten cambios no lineales, como el porcentaje de cristalinidad, la formación de radicales libres y la degradación del</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>peróxido. (Para obtener más información sobre este tema, consulte la ISO TS 16775:2014).</p>		
<p><b>Nota:</b> si se prueban sistemas de barrera estériles que contienen líquido u otros componentes volátiles, generalmente se requieren temperaturas más bajas por razones de seguridad.</p>		
<p><b>Nota:</b> son aceptables tolerancias de 62 °C para la temperatura de ensayo y 65 % para la humedad. Dado que la vida útil del sistema de barrera estéril terminado se basa en un factor de envejecimiento conservador (<math>Q_{10}</math>) de 2.0 para el protocolo de envejecimiento acelerado, cualquier desviación a largo plazo en la temperatura inferior a la temperatura especificada en el protocolo puede compensarse aumentando la tiempo total de duración de la prueba sin invalidar la intención del protocolo de envejecimiento.</p>		
<p><b>Nota:</b> cuando se produzcan desviaciones en la temperatura de prueba durante un largo período de tiempo, se debe determinar llevar a cabo una evaluación de los efectos de la temperatura en los materiales de envase primario o definir ajustes de duración de la prueba necesarios para lograr la estimación deseada de fecha de caducidad , o ambos.</p>		
<p>7.2.3.3 Cuando el envejecimiento a temperatura elevada no es factible debido a las características del material, la única opción es el envejecimiento en tiempo real.</p>		
<p>7.3 Determinación del factor de envejecimiento acelerado (<math>F_{EA}</math>):</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>7.3.1 Usar la ecuación de Arrhenius con <math>Q_{10}</math> igual a 2 es un medio común y conservador de calcular un factor de envejecimiento.</p>		
<p><b>Nota:</b> se puede usar un coeficiente de velocidad de reacción más agresivo, por ejemplo, <math>Q_{10} = 2.2</math> a 2.5, si el sistema bajo investigación está suficientemente bien caracterizado en la literatura. El nivel y la naturaleza del daño deben ser similares a los informados en la literatura para garantizar que el coeficiente de velocidad de reacción y la temperatura de envejecimiento acelerado se mantengan dentro de los límites apropiados. Esta es responsabilidad del fabricante del dispositivo médico. Para obtener más información sobre este tema, consulte la ISO TS 16775.</p>		
<p>7.3.2 Una estimación del factor de envejecimiento acelerado (<math>F_{EA}</math>) se calcula mediante la siguiente ecuación:</p>		
$F_{EA} = Q_{10}^{[(T_{EA}-T_A)/10]}$		
<p>Donde:  <math>T_{EA}</math> = temperatura de envejecimiento acelerado (°C)  <math>T_A</math> = temperatura ambiente (°C).</p>		
<p><b>Nota:</b> como ejemplo, si la condición de almacenamiento ambiental se selecciona como <math>T_A = 25</math> °C y la temperatura de envejecimiento acelerado como <math>T_{EA} = 50</math> °C, entonces el factor de envejecimiento acelerado es <math>F_{EA} = 5.657</math>.</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
7.3.3 El tiempo de envejecimiento acelerado ( $t_{EA}$ ) necesario para establecer la equivalencia con el envejecimiento en tiempo real se determina dividiendo la vida útil deseada (o requerida) por el $F_{EA}$ .		
Tiempo de envejecimiento acelerado $(t_{EA}) = \text{Deseado } (t_R) / F_{EA}$		
<b>Nota:</b> consulte el anexo A1 para obtener una representación gráfica del tiempo frente a la temperatura. Además, consulte el Anexo A2 para obtener un plan de prueba de muestra con ejemplos de los cálculos utilizando las ecuaciones 1 y 2.		
<b>Nota:</b> para continuar con el ejemplo de la Nota 8, utilizando el $F_{EA}$ anterior = 5.657 y una vida útil deseada de 5 años (o $5 \times 365.25 = 1826.25$ días), entonces el tiempo de envejecimiento acelerado sería de 323 días.		
7.4 Pasos del protocolo de envejecimiento acelerado:		
7.4.1 Configuración de la muestra: se debe definir la configuración de las muestras de prueba. Los requisitos aplican al sistema de barrera estéril; sin embargo, la configuración de la muestra también puede incluir un empaque/envase protector.		
7.4.2 Seleccione el valor $Q_{10}$ .		
7.4.3 Defina la vida útil deseada del sistema de barrera estéril.		
7.4.4 Definir los intervalos de tiempo de la prueba de envejecimiento, incluido el tiempo cero.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
7.4.5 Defina las condiciones de prueba, la temperatura ambiente ( $T_A$ ) y la temperatura de envejecimiento acelerado ( $T_{EA}$ ).		
7.4.6 Definir las condiciones de humedad en el estudio de envejecimiento. Si se controla, defina las condiciones de humedad relativa (HR) y las tolerancias permitidas que se utilizarán en torno a un valor objetivo. Se debe tener cuidado para garantizar que se seleccionen los niveles de humedad relativa adecuados para evitar cambios no naturales en el material. (Consulte el Anexo A3). Si no se controlará la humedad relativa, se debe documentar la justificación de la exclusión.		
7.4.7 Calcule la duración de la prueba utilizando $Q_{10}$ , $T_A$ y $T_{EA}$ .		
7.4.8 Defina el sistema de barrera estéril o las propiedades del material, o ambos, que se evaluarán en el estudio (como pruebas de integridad y resistencia del sello), tamaños de muestra y criterios de aceptación.		
7.4.9 Muestras envejecidas en $T_{EA}$ . En paralelo, las muestras envejecidas en condiciones de tiempo real ( $t_R$ ). Las condiciones reales de temperatura de envejecimiento en tiempo real pueden diferir de la temperatura utilizada para $T_A$ en el cálculo de la duración de $E_A$ . Para productos etiquetados con un rango específico de temperatura de almacenamiento a largo plazo, se recomienda alinear el $T_A$ utilizado para el cálculo de la duración de $E_A$ el límite superior del rango.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
7.4.10 Evaluar el sistema de barrera estéril después del envejecimiento acelerado hasta la especificación predeterminada.		
7.4.11 Evaluar el sistema de barrera estéril después del envejecimiento en tiempo real contra los requisitos predeterminados de especificación. El método $F_{EA}$ inicial es una técnica simple y conservadora para estimar los efectos a largo plazo en los materiales y sellos, sin embargo, como todas las técnicas de envejecimiento acelerado, debe ser confirmado por datos de envejecimiento en tiempo real.		
<b>8. Orientación sobre las pruebas posteriores al envejecimiento</b>		
8.1 Se evalúan las propiedades físicas y la integridad de los sistemas de barrera estériles que han estado sujetos a envejecimiento (por ejemplo, acelerado y en tiempo real).		
8.2 Las pruebas seleccionadas para la evaluación deben desafiar la funcionalidad del material o la determinación que es más crítica o que tiene más probabilidades de fallar como resultado del envejecimiento.		
8.3 Los sistemas de barrera estériles que han estado sujetos a envejecimiento sin dispositivo médico deben evaluarse para detectar cualquier degradación de las propiedades de resistencia y la capacidad de mantener la integridad tanto en los materiales individuales del sistema como en los sellos o cierres. Consulte la Guía ASTM F2097		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
para obtener orientación y selección del método de prueba.		
8.4 Las pruebas de envejecimiento o estabilidad y las pruebas de desempeño son entidades separadas. Las pruebas de desempeño evalúan la interacción entre el sistema de envasado y los productos en respuesta a las tensiones impuestas por los procesos de fabricación, esterilización y el entorno de manipulación, almacenamiento y envío. El envejecimiento de un sistema de barrera estéril específico es independiente de la configuración física o el contenido; se espera que los materiales y los sellos envejezcan de la misma manera, independientemente de su configuración física o contenido, siempre que el procesamiento de ese sistema de barrera estéril sea el mismo, es decir, esterilizado con los mismos procesos.		
<b>Nota 11:</b> los nuevos parámetros y equipos de sellado no requieren llevar a cabo un nuevo estudio de envejecimiento ya que el corto tiempo de exposición del proceso de sellado no envejece el material.		
8.5 Si se han documentado fallas en el envase o en los límites de desempeño, tales como la fuerza del sello, la perforación o la resistencia al impacto, etc., y cumplen con los requisitos para el sistema de empaque previsto, entonces los datos de las pruebas físicas deberían ser suficientes.		
8.6 Las pruebas de desempeño del envase se pueden realizar en los sistemas de empaque después o antes del envejecimiento para evaluar el		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

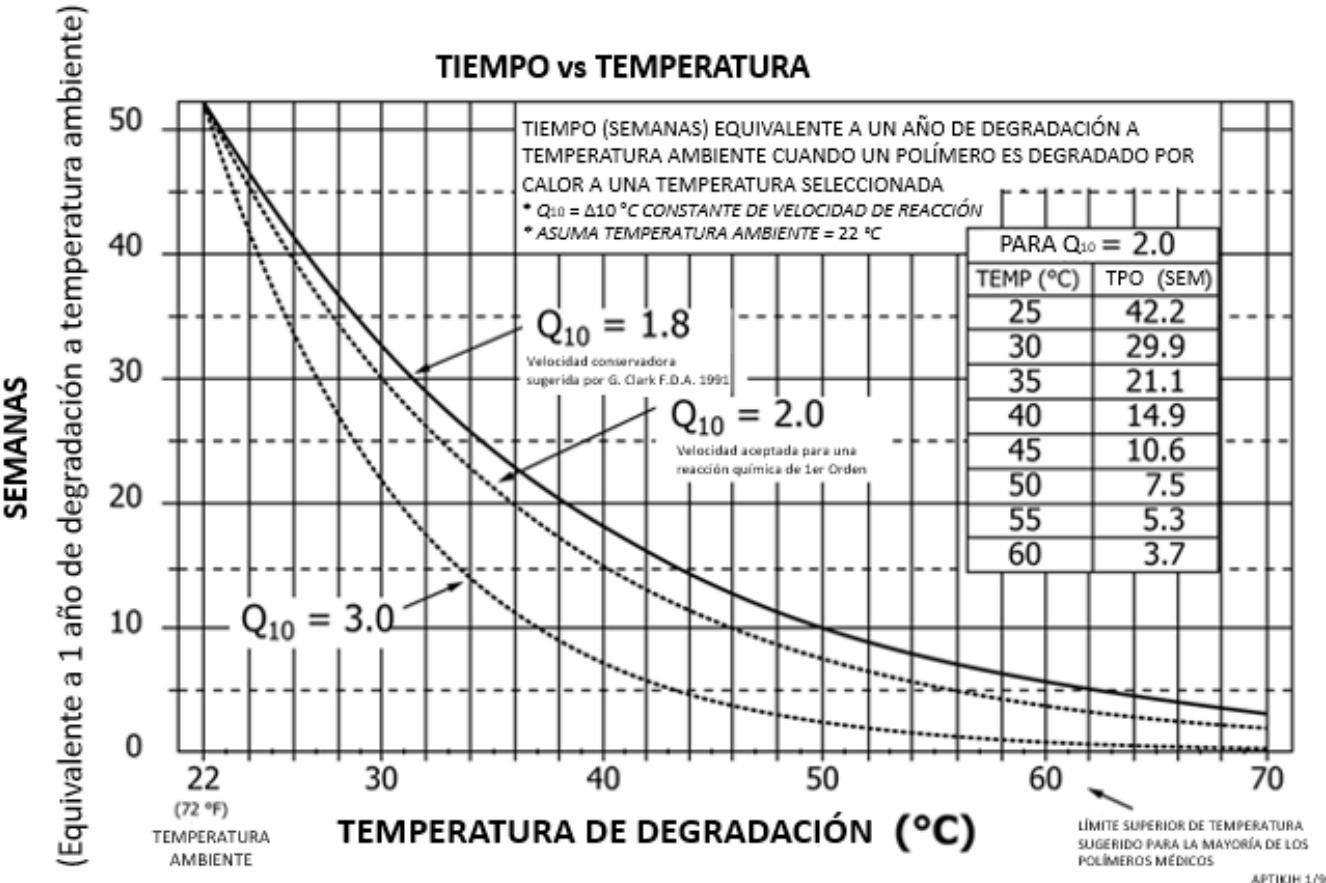
Dice	Debe decir	Justificación*
<p>desempeño del sistema de empaque envejecido durante la distribución, manipulación y almacenamiento simulados, así como para recopilar evidencia de las características de envejecimiento de los componentes del dispositivo médico. Si no se comprende bien la respuesta del material al envejecimiento, se recomienda este enfoque. La ISO 11607-1 no exige la combinación de pruebas de envejecimiento y desempeño. Si este es un objetivo, todas las muestras de envejecimiento incluirán los dispositivos, o dispositivos simulados, y todos los materiales de empaque que conforman el sistema de empaque.</p>		
<p>8.7 Los criterios de aceptación se establecen antes de cualquier prueba de envejecimiento (acelerada y en tiempo real). Pueden utilizarse varios métodos de evaluación diferentes. Uno es utilizar los datos de desempeño de tiempo cero como una comparación con los datos de desempeño finales al final de la prueba de vida útil; otra es la tendencia de los datos durante todos los períodos de evaluación; use solo los resultados de la prueba del período final. El establecimiento de esos criterios está fuera del alcance de este Apéndice de orientación.</p>		
<p><b>9. Informe</b></p>		
<p>9.1 Envejecimiento acelerado:</p>		
<p>9.1.1 Se debe desarrollar un protocolo de prueba escrito que especifique las condiciones de envejecimiento acelerado (temperatura de prueba, humedad, ciclo, temperatura ambiente), periodo de</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
tiempo, tamaños de muestra, descripción del sistema de barrera estéril, intervalos de tiempo de muestreo y pruebas específicas en cada intervalo de tiempo, antes de la prueba.		
9.1.2 Documentar la temperatura y humedad relativa de la cámara utilizada y los instrumentos calibrados utilizados para medir y monitorear las condiciones de envejecimiento.		
9.1.3 Documentar las referencias estándar de prueba y los métodos utilizados para la evaluación del sistema de barrera estéril.		
9.1.4 Enumere el equipo utilizado para las pruebas físicas y microbiológicas, incluidas las fechas de calibración.		
9.1.5 Documentar los resultados de las pruebas posteriores al envejecimiento, incluidos los métodos estadísticos utilizados para determinar si el sistema de barrera estéril cumple con los criterios de especificación de desempeño.		
ANEXOS (Informativo)		
<b>A1. Envejecimiento acelerado de polímeros</b>		
A1.1 Envejecimiento acelerado (Fig. A1.1) equivalente a un año de envejecimiento a temperatura ambiente cuando el sistema de barrera estéril se envejece con calor a una temperatura seleccionada (°C).		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
 <p><b>TIEMPO vs TEMPERATURA</b></p> <p>TIEMPO (SEMANAS) EQUIVALENTE A UN AÑO DE DEGRADACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE CUANDO UN POLÍMERO ES DEGRADADO POR CALOR A UNA TEMPERATURA SELECCIONADA</p> <p>* <math>Q_{10} = \Delta 10\text{ }^{\circ}\text{C}</math> CONSTANTE DE VELOCIDAD DE REACCIÓN * ASUMA TEMPERATURA AMBIENTE = 22 <math>^{\circ}\text{C}</math></p> <p><b>PARA <math>Q_{10} = 2.0</math></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEMP (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</th> <th>TPO (SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>25</td><td>42.2</td></tr> <tr><td>30</td><td>29.9</td></tr> <tr><td>35</td><td>21.1</td></tr> <tr><td>40</td><td>14.9</td></tr> <tr><td>45</td><td>10.6</td></tr> <tr><td>50</td><td>7.5</td></tr> <tr><td>55</td><td>5.3</td></tr> <tr><td>60</td><td>3.7</td></tr> </tbody> </table> <p>LÍMITE SUPERIOR DE TEMPERATURA SUGERIDO PARA LA MAYORÍA DE LOS POLÍMEROS MÉDICOS</p> <p>APTIKH 1/96</p>	TEMP ( $^{\circ}\text{C}$ )	TPO (SEM)	25	42.2	30	29.9	35	21.1	40	14.9	45	10.6	50	7.5	55	5.3	60	3.7	<p><b>Fig. A.1.1 Envejecimiento acelerado de polímeros</b></p>	
TEMP ( $^{\circ}\text{C}$ )	TPO (SEM)																			
25	42.2																			
30	29.9																			
35	21.1																			
40	14.9																			
45	10.6																			
50	7.5																			
55	5.3																			
60	3.7																			
<p><b>A2. Ejemplo de plan de prueba de vida útil del sistema de barrera estéril</b></p>																				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
A2.1 Seleccione una estimación $F_{EA}$ conservadora, por ejemplo, $Q_{10} = 2$ . (Véase Fig. X1.1.)		
A2.2 Defina puntos de tiempo de envejecimiento correspondientes a la vida útil deseada, por ejemplo, dos puntos, como 2 años y 3 años.		
<p><b>Nota:</b> la tendencia a menudo es útil cuando se caracterizan los efectos del envejecimiento en el material y las propiedades del sistema de barrera estéril. El número de puntos de tiempo de envejecimiento acelerado, como mínimo, es uno. El único punto de tiempo obligatorio es el tiempo equivalente a la vida útil deseada (vida útil deseada dividida por el factor de envejecimiento); sin embargo, la práctica de usar solo un punto de tiempo acelerado deja el riesgo de falla sin previo aviso desde un punto de tiempo de envejecimiento acelerado anterior. Al menos tres puntos de tiempo deben ser considerados cuando se trata de una tendencia.</p>		
A2.3 Fabrique las muestras de prueba de acuerdo con un proceso de producción validado.		
<p><b>Nota:</b> los sistemas de barrera estéril utilizados para el tiempo cero, esterilización y el envejecimiento acelerado se pueden fabricar sin producto real o simulado.</p>		
A2.4 Esterilice los sistemas de barrera estéril utilizando un proceso de esterilización validado. El proceso de esterilización puede afectar la estabilidad de los materiales o el sistema de barrera estéril. Los materiales y los sistemas de barrera estériles deben exponerse a las		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>condiciones de proceso máximas ejecutadas en la cantidad de ciclos esperados (o uno más de los esperados) para simular las peores condiciones antes del envejecimiento.</p>		
<p>A2.5 Iniciar el envejecimiento acelerado y en tiempo real. Utilice la temperatura de envejecimiento acelerado definida durante el período de tiempo adecuado. La duración del tiempo para que las muestras se coloquen en el cuarto o cámara de temperatura elevada se puede calcular a partir de las ecuaciones 1 y 2 en 7.3.2 y 7.3.3, donde <math>F_{EA}</math> es el factor de envejecimiento acelerado y <math>t_{EA}</math> es el tiempo de envejecimiento acelerado. Por ejemplo,</p>		
<p>Donde:  <math>Q_{10} = 2</math>                      Temperatura ambiente = 23°C,                      Temperatura de prueba = 55°C,  <math>F_{EA} = 2.0(55-23)/10</math>,  <math>F_{EA} = 2.03.2 = 9.19</math>,  <math>t_{EA} = 365 \text{ días}/9.19</math>, y  <math>t_{EA} = 39.7 \text{ días}</math> en condiciones de envejecimiento acelerado o una prueba de vida útil de 12 meses (equivalente en tiempo real).</p>		
<p><b>Nota:</b> los efectos de la humedad pueden evaluarse como parte de las pruebas de calificación del desempeño del diseño del sistema de envase. Las pruebas de desempeño del diseño del paquete suelen incluir una exposición extrema a la humedad; sin embargo, estas suelen ser exposiciones a corto plazo/transitorias (<math>\leq 72</math> horas)</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que pueden no provocar modos de falla inherentes a la humedad que ocurren durante períodos más prolongados en una condición de uso de almacenamiento. Consulte el Apéndice A3 para obtener más orientación sobre el uso de la humedad en los protocolos de envejecimiento.</p>		
<p>A2.6 Evaluar el sistema de barrera estéril después del envejecimiento acelerado en relación con los requisitos del sistema de barrera estéril.</p>		
<p>A2.6.1 Si los resultados del envejecimiento acelerado cumplen con los criterios de aceptación, entonces la vida útil del producto se valida condicionalmente según los resultados del estudio de envejecimiento en tiempo real.</p>		
<p>A2.6.2 Si los resultados del envejecimiento acelerado no cumplen con los criterios de aceptación, entonces investigue el proceso de producción, rediseñe el dispositivo médico fallido o el sistema de barrera estéril, intente validar una vida útil más corta o espere los resultados del envejecimiento en tiempo real. La vida útil se valida si los resultados de envejecimiento en tiempo real son aceptables En este escenario, el programa de envejecimiento acelerado es más riguroso que la realidad.</p>		
<p>A2.7 Evaluar el sistema de barrera estéril después del envejecimiento en tiempo real en relación con los requisitos del sistema de barrera estéril.</p>		
<p>A2.7.1 Si los resultados de envejecimiento en tiempo real cumplen con los criterios de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aceptación, entonces se valida la vida útil del sistema de barrera estéril.</p>		
<p>A2.7.2 Si los resultados del envejecimiento en tiempo real no cumplen con los criterios de aceptación, la vida útil debe reducirse a la vida útil más larga para la cual las pruebas en tiempo real hayan tenido éxito. Si el producto ha sido lanzado al mercado en riesgo basado en los datos de envejecimiento acelerado, se debe realizar y documentar una revisión cuidadosa y se deben tomar las medidas apropiadas.</p>		
<p><b>A3. Uso de la humedad relativa en los protocolos de envejecimiento</b></p>		
<p>A3.1 La humedad puede ser parte de la condición de uso del almacenamiento del producto y, por lo tanto, puede ser relevante para determinar la estabilidad en almacenamiento de un sistema de barrera estéril y un dispositivo médico. Es importante comprender todas las condiciones de uso a lo largo de todos los ciclos de vida de un producto, incluidos los ciclos de vida de almacenamiento y distribución (por ejemplo, identificar modos de envío, como transporte aéreo, terrestre, marítimo y almacenamiento conocido, como almacenes y almacenamiento en hospitales). Una comprensión de las condiciones en las que se pueden almacenar los productos y los mecanismos de falla que esas condiciones pueden provocar, sirven como información fundamental para seleccionar las temperaturas y la humedad para usar durante el envejecimiento acelerado. El daño</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>por envejecimiento de algunos materiales puede exacerbarse en presencia de humedad, especialmente si existen vías de degradación inducidas por la humedad (como hidrólisis o corrosión) para un material específico en condiciones de envejecimiento comunes. Se debe considerar el conocimiento del material, las recomendaciones del proveedor del material y la información histórica para determinar si se justifica el control de la humedad en el envejecimiento acelerado en cada situación.</p> <p><b>Nota:</b> las condiciones de uso de temperatura y humedad se pueden estimar a partir de fuentes como ASHRAE 170.</p>		
<p>A3.2 El cálculo para estimar el tiempo de envejecimiento acelerado se basa únicamente en la temperatura, ya que una suposición subyacente en la ecuación de Arrhenius es que las concentraciones de los reactivos son esencialmente constantes para una reacción química determinada en un dominio de temperatura. Por ejemplo, la degradación termooxidativa requiere (como mínimo) la presencia de oxígeno, y la degradación hidrolítica requiere (como mínimo) la presencia de agua. El daño por envejecimiento puede ocurrir por la exposición a la humedad a lo largo del tiempo, por ejemplo, hidrólisis de polímeros y corrosión de metales.</p>		
<p><math>aA+bB \dashrightarrow cC+dD</math> (A3.1)</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A3.2.1 Considere la siguiente reacción química para un material que sufre hidrólisis:</p>		
<p>aEnlaces sensibles a polímeros + bH<sub>2</sub>O→cProducto de degradación C  + dProducto de degradación D (A3.2)</p>		
<p>A3.2.2 En el caso de hidrólisis debido a la humedad ambiental en el almacenamiento del producto, considere que la especie A es el material (polímero), la especie B es agua y las especies C y D son productos de degradación del polímero:</p>		
<p>A3.2.3 En el caso de hidrólisis debido a la humedad ambiental en el almacenamiento del producto, considere que la especie A es el material (polímero), la especie B es agua y las especies C y D son productos de degradación del polímero:</p>		
<p><i>Velocidad de reacción</i> = <math>k_{eff} * [H_2O]^\beta</math> (A3.3)</p>		
<p>A3.2.4 Si bien la constante de velocidad, <math>k_{eff}</math>, puede acelerarse con la temperatura de acuerdo con la ecuación de Arrhenius, como se muestra en la figura A1.1, la velocidad de degradación de una reacción de hidrólisis también depende de la concentración de agua en la matriz polimérica, elevada a la potencia <math>\beta</math> (orden de velocidad de reacción). Para utilizar la ecuación de Arrhenius para predecir adecuadamente un cambio en las velocidades de reacción en un dominio de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>temperatura, la concentración de agua en la matriz polimérica debe permanecer constante para una reacción hidrolítica.</p>		
<p>A3.3 Al controlar la humedad durante un estudio de envejecimiento acelerado, se debe apuntar a una HR del 45 al 55 %, a menos que exista una justificación específica para usar otras condiciones de humedad (basado en el conocimiento del material). Si se utilizan otras condiciones, se debe documentar una justificación.</p>		
<p>A3.4 Para lograr una concentración de humedad equivalente en un material a temperaturas elevadas (en comparación con la temperatura ambiente), se deben mantener condiciones de humedad relativa comparables: no condiciones de humedad absoluta. El uso de contenidos absolutos de humedad del aire (a diferencia de la humedad relativa equivalente) a temperaturas elevadas puede resultar en una menor absorción de humedad en los materiales que a temperatura ambiente y la posibilidad de una desviación significativa del comportamiento en tiempo real (es decir, tasas de degradación reducidas artificialmente). A temperaturas de envejecimiento elevadas (por ejemplo, de 50 a 60 °C), los niveles de humedad relativa bajos (por ejemplo, &lt;30 % de HR) generalmente darán como resultado un contenido de humedad más bajo en el material, lo que puede retardar la degradación hidrolítica que puede ser inherente a un sistema en tiempo real. Por el contrario, superar el 55 % de humedad</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>relativa a temperaturas superiores a 50 °C puede provocar cambios físicos no naturales en los materiales (por ejemplo, delaminación de laminados y coextrusiones que incorporan cebadores o adhesivos a base de agua o solubles en agua), en particular polímeros higroscópicos. Como tal, se debe tener cuidado al usar niveles de humedad (ya sea más altos o más bajos) que, cuando se combinan con la temperatura, producen niveles de humedad que pueden causar estos cambios físicos antinaturales.</p>		
<p>Dispositivos Médicos de Diagnóstico <i>In vitro</i> – Evaluación de Estabilidad de Reactivos de Diagnóstico <i>in vitro</i></p>		
<p><b>Introducción</b></p> <p>Un aspecto importante del desarrollo y la fabricación de reactivos para Dispositivos Médicos de Diagnóstico <i>in vitro</i> (DIV), es diseñar inicialmente la estabilidad de un producto y luego determinar y verificar la fecha de caducidad del producto que se comercializa. Para determinar la vida útil, la estabilidad en el transporte y la estabilidad en uso, el fabricante realiza una evaluación. Para proporcionar esta importante información al cliente, el fabricante identifica los factores críticos que pueden influir en la estabilidad del reactivo para DIV y evalúa cuidadosamente estas características. La estabilidad del reactivo afecta el desempeño del Dispositivo y, por lo tanto, tiene un impacto en los resultados del paciente.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Es responsabilidad del fabricante determinar y controlar la estabilidad de los reactivos para garantizar que se mantengan las características de rendimiento del producto. Esto se logra mejor mediante el desarrollo de un protocolo de evaluación de la estabilidad y la producción de datos y análisis válidos para establecer la vida útil adecuada, las limitaciones de transporte y la información sobre la estabilidad en uso, que luego se proporcionan a los clientes.</p>		
<p><b>1 Alcance</b></p>		
<p>Esta guía es aplicable a la evaluación de la estabilidad de dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i>, incluidos reactivos, calibradores, materiales de control, diluyentes, reguladores de pH, tampones y equipos de reactivos, en lo sucesivo denominados reactivos DIV. Esta Guía también se puede aplicar a dispositivos de recolección de muestras que contengan sustancias utilizadas para conservar muestras o para iniciar reacciones para el procesamiento posterior de la muestra en el dispositivo de recolección.</p>		
<p>Esta guía especifica los requisitos generales para la evaluación de la estabilidad y proporciona requisitos básicos para la evaluación de la estabilidad acelerada y en tiempo real cuando se generan datos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ el establecimiento de la vida útil del reactivo, incluidas las condiciones de transporte adecuadas para garantizar que</li> </ul>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>se mantengan las especificaciones del producto;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ el establecimiento de la estabilidad del reactivo durante su uso después de la primera apertura del envase primario;</li> <li>▪ Ejemplo: estabilidad a bordo, estabilidad después de la reconstitución, estabilidad después de abierto el vial /frasco.</li> <li>▪ el seguimiento de la estabilidad de los reactivos ya colocados en el mercado;</li> <li>▪ la verificación de las especificaciones de estabilidad después de modificaciones del reactivo que puedan afectar la estabilidad:</li> </ul>		
<p><b>2 Requisitos Generales</b></p>		
<p>4.1 Principios Generales Las afirmaciones de estabilidad se justificarán con datos adecuados, teniendo en cuenta los riesgos asociados con el uso del Reactivo y teniendo en cuenta los componentes que podrían ser lábiles (poco estables).</p>		
<p>Los datos de estudios de estabilidad acelerados y / o la experiencia adquirida con Reactivos que razonablemente se puede esperar que sean comparables con respecto a sus características de estabilidad se pueden tener en cuenta para establecer la fecha de caducidad inicial. Se debe utilizar la experiencia con reactivos similares y el riesgo asociado con el uso del dispositivo para</p>		





"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>establecer la base para la fecha de caducidad inicial. Si, al momento de colocar un Reactivo en el mercado, las declaraciones de estabilidad se basan en dichos datos previos, la declaración se verificará con datos de estudios en tiempo real.</p>		
<p>La evaluación se realizará con reactivos fabricados en condiciones que sean esencialmente equivalentes a las condiciones de producción habituales. Si este no es el caso, o si el reactivo DIV no se almacena en la configuración final, el fabricante deberá justificar las declaraciones de estabilidad.</p>		
<p>El fabricante determinará si existe la necesidad de un programa de monitoreo de la estabilidad y establecerá uno cuando sea necesario. La evaluación al final de la vida útil puede ser suficiente para este propósito.</p>		
<p>Las modificaciones posteriores del producto o del proceso de fabricación se revisarán para determinar si son necesarios cambios en el programa de estabildades.</p>		
<p>4.2 Protocolo Las Conclusiones acerca de la Estabilidad del Reactivo DIV se basarán en datos que se generan de acuerdo con un Protocolo preestablecido que incluye:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Responsabilidades;</li> <li>▪ Identificación clara del Reactivo;</li> <li>▪ Condiciones de Uso:</li> </ul>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Ejemplo 1: Considerando la variación en los factores ambientales, incluyendo el peor de los casos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objetivo y Propósito de la Evaluación;</li> <li>▪ Información acerca de las muestras del Reactivo;</li> </ul> <p>Ejemplo 2: Número de Lotes, Cantidad, Contenedor, Identificación de la Fuente y Concentraciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Influencia potencial de componentes críticos;</li> </ul> <p><b>Nota:</b> "Crítico" se entiende con respecto a la estabilidad Condiciones de Almacenamiento recomendadas para las muestras del Reactivo;</p> <p>Ejemplo 3: Entre 2°C y 8°C, menos de 20°C.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Simulación de Transporte;</li> <li>▪ Intervalos entre puntos de tiempo de Evaluación;</li> <li>▪ Evaluaciones que se realizan al final de cada intervalo;</li> </ul> <p>Ejemplo 4: Procedimiento y Extensión de las Evaluaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El número de pruebas a realizar con un reactivo, que depende de la precisión de los métodos de prueba utilizados (considerando la variabilidad que puede</li> </ul>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>encontrarse debido al equipo y los reactivos);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la duración del Protocolo del Estudio de Estabilidad, que podría incluir un margen de confianza adicional más allá de la declaración de Estabilidad objetivo;</li> <li>▪ Descripción del Análisis de Datos;</li> </ul> <p>Ejemplo 5: Referencias a cualquier técnica estadística y condiciones para aceptar o rechazar un punto de datos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criterios de Aceptación por cumplir;</li> <li>▪ Interpretación de Datos.</li> </ul> <p>El Protocolo deberá ser parte de la Documentación Técnica relativa al Reactivo.</p>		
<p>4.3 Reportes de Estabilidad</p>		
<p>Se prepararán Reportes de Estabilidad para documentar el estudio o estudios. Ejemplo: Reportes Intermedios y Finales. Los Reportes deberán, como mínimo, incluir o hacer referencia a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El Protocolo que se siguió;</li> <li>▪ El Lote o Lotes involucrados;</li> <li>▪ todos los resultados obtenidos;</li> <li>▪ Análisis de Datos;</li> <li>▪ Criterios de Aceptación con determinación de Aprobación / Rechazo;</li> <li>▪ Conclusiones sobre la Estabilidad.</li> </ul>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Los Reportes se mantendrán como parte de la Documentación Técnica relativa al Reactivo DIV.		
<b>5 Procedimiento</b> 5.1 General		
5.1.1 Propósito Se llevarán a cabo procedimientos para evaluar y verificar las afirmaciones de Estabilidad del Reactivo. <b>Nota:</b> CLSI EP25-A[3] contiene información sobre condiciones y procedimientos que pueden ser útiles para el diseño y realización de Estudios de Evaluación de Estabilidad.		
5.1.2 Pruebas Las pruebas se realizarán de acuerdo con los procedimientos descritos en el Protocolo. El número de Pruebas a realizar con un Reactivo que represente una condición y un tiempo de almacenamiento óptimos depende de la precisión de los métodos utilizados.		
Las pruebas se llevarán a cabo en los puntos de tiempo especificados como se indica en el Protocolo. Los intervalos de tiempo se elegirán para cubrir, como mínimo, la totalidad de la vida útil establecida. El número de puntos de tiempo debe elegirse adecuadamente para que las tendencias puedan distinguirse de la variabilidad de los datos.		
Habrá una cantidad suficiente de la muestra de Reactivo que se examinará para que dure todo el período de evaluación y para cualquier reanálisis.		
Las condiciones de Evaluación de la Estabilidad del Reactivo que difieran de la configuración final		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>se justificarán en la Evaluación de Riesgos (consultar la ISO 14971 para obtener orientación sobre la Gestión de Riesgos para Dispositivos Médicos DIV).</p>		
<p>Ejemplo: Diferencias en los volúmenes de Reactivo o conducidos en materiales que difieren del recipiente de Reactivo Primario.</p>		
<p>5.1.3 Número de Lotes a ser Analizados</p>		
<p>El número mínimo de lotes a examinar dependerá del objetivo de la evaluación de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 lotes para la evaluación de la vida útil de un nuevo Reactivo DIV (estabilidad en Tiempo Real);</li> <li>▪ 3 lotes para prolongar la vida útil de un Reactivo DIV;</li> <li>▪ 1 lote para Simulación de Transporte;</li> <li>▪ 1 lote para la Estabilidad en uso del Reactivo DIV;</li> <li>▪ 1 lote para una modificación de Reactivo DIV, si la Evaluación de Riesgos para el Reactivo DIV de acuerdo con ISO 14971 indica que se requiere una Evaluación de Estabilidad.</li> </ul> <p>El uso de un número de lotes inferior al requerido se justificará en la Evaluación de Riesgos del Reactivo DIV, de acuerdo con la ISO 14971.</p>		
<p>5.2 Evaluación de Estabilidad en Tiempo Real</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>5.2.1 Vida Útil Durante la evaluación de la vida útil, el Reactivo DIV se almacenará en las condiciones establecidas por el fabricante.</p>		
<p><b>Nota:</b> las especificaciones pueden determinarse por las capacidades del equipo que se utiliza en la prueba o las condiciones en las que se espera que se almacene el producto.</p>		
<p>Ejemplo: Los refrigeradores utilizados para el almacenamiento de reactivos en laboratorios generalmente afirman que la temperatura de control está entre 2°C y 8°C. La evaluación de la vida útil no debe incluir temperaturas inferiores a 2°C ni superiores a 8°C.</p>		
<p>5.2.2 Estabilidad durante el Transporte El fabricante deberá verificar que las condiciones de transporte especificadas no afectarán la Fecha de Caducidad del Reactivo DIV.</p>		
<p>Si se simulan las condiciones de transporte, el diseño del Protocolo se basará en el conocimiento de las condiciones de Transporte. Si aún no se conocen, se realizará una investigación para determinar las condiciones reales de Transporte como base para esta simulación. Ejemplo Duración del transporte, temperaturas previstas, humedad.</p>		
<p>5.2.3 Estabilidad En Uso La estabilidad en uso deberá reflejar las condiciones de uso habituales.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Ejemplo: Estabilidad a bordo, estabilidad después de la reconstitución, estabilidad después de abierto el vial /frasco.		
<p>5.3 Evaluación de Estabilidad Acelerada</p> <p>5.3.1 General</p> <p>La Evaluación de la Estabilidad Acelerada será aceptable como base para establecer la fecha de caducidad inicial para la introducción del producto.</p>		
<p><b>Nota 1:</b> Para algunos Reactivos, las Evaluaciones de Estabilidad Acelerada pueden no ser adecuadas.</p>		
<p><b>Nota 2:</b> Consultar CLSI EP25-A[3] para obtener información sobre los Procedimientos de Evaluación de Estabilidad Acelerada.</p>		
<p>5.3.2 Procedimiento</p> <p>El material investigado se almacenará en las condiciones descritas en la información proporcionada por el fabricante hasta que comience la Evaluación. El material incluido en la Evaluación de Estabilidad Acelerada se expondrá luego a las condiciones de tensión (estrés) definidas. Las muestras se retirarán en los tiempos especificados y se examinarán o sean devueltas a las condiciones de almacenamiento, según se describe en la información proporcionada por el fabricante, hasta que se proceda con las pruebas de acuerdo con el Protocolo establecido.</p>		
<p>5.3.3 Análisis de Datos</p> <p>El Análisis de los Datos de Estabilidad Acelerada se realizará de acuerdo con el Protocolo.</p> <p>Ejemplo: Ecuación de Arrhenius, Modelo No Lineal.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
5.3.4 Evaluaciones y Conclusiones Establecer la Fecha de Caducidad con base al Análisis de Datos, Interpretación y Criterios de Aceptación preestablecidos.		
Bibliografía [1] ISO 18113-1:2009, In vitro Diagnostic Medical Devices – Information supplied by the Manufacturer (Labelling) – Part 1: Terms, Definitions and General Requirements.		
[2] EN 13640, Stability Testing of in vitro Diagnostic Reagents.		
[3] CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA, 2009.		
Empaque para dispositivos médicos esterilizados terminalmente. Orientación sobre la aplicación de las ISO 11607-1 e ISO 11607-2.		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA