



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

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 2024, 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 10993-12. PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD. PREPARACIÓN DE MUESTRAS Y MATERIALES DE REFERENCIA		
INTRODUCCION.		
Es importante que los métodos de preparación de muestras sean apropiados tanto para los métodos de evaluación de biocompatibilidad como para los materiales que se evalúan. Cada método de prueba biológica requiere la selección de materiales, solventes de extracción y condiciones apropiados.		
Este documento se basa en normas y regulaciones nacionales e internacionales existentes cuando apliquen.		
1. ALCANCE		
Este apéndice especifica los requisitos y da orientación sobre los procedimientos a seguir en la preparación de las muestras y la selección de materiales de referencia para las pruebas de dispositivos médicos en los sistemas biológicos, de		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
conformidad con una o más partes de la ISO 10993. En concreto, este apéndice aborda los siguientes temas:		
- Selección de la muestra de prueba;		
- Selección de porciones representativas de un dispositivo médico ;		
- Preparación de muestras de prueba;		
- Controles experimentales;		
- Selección de, y requisitos para materiales de referencia;		
- Preparación de extractos.		
Este apéndice no es aplicable a células vivas, pero puede ser relevante para los componentes del material o dispositivo médico , de productos combinados que contienen células vivas.		
2. REFERENCIAS NORMATIVAS		
Los siguientes documentos referenciados son indispensables para la aplicación de este documento. Para las referencias con fecha, sólo se aplica la edición citada. Para referencias no fechadas, se aplica la última edición del documento de referencia (incluyendo cualquier modificación).		
ISO 10993 (todas sus partes), Evaluación biológica de dispositivos médicos.		
ISO 14971, Dispositivos médicos - Aplicación de gestión de riesgos a los dispositivos médicos.		
3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES		
Para efectos de este documento, se aplican los siguientes términos y definiciones.		
Blanco , vehículo de extracción que no contiene el material de prueba, que es retenido en un		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
recipiente idéntico al que sostiene la muestra de prueba y se somete a condiciones idénticas a las que se somete la muestra de prueba durante su extracción.		
Nota: el propósito del blanco es evaluar los posibles efectos de confusión debido al recipiente de extracción, vehículo de extracción y proceso de extracción.		
Control experimental , sustancia con respuestas bien caracterizadas, que se utiliza en un sistema de prueba específico para ayudar a evaluar si el sistema de prueba ha respondido de una manera reproducible y adecuada.		
Control negativo , cualquier material y/o sustancia bien caracterizada, que cuando se prueba por un procedimiento específico, demuestra la idoneidad del procedimiento para producir una respuesta reproducible, apropiadamente negativa, no reactiva o mínima en el sistema de prueba.		
Nota: en la práctica, los controles negativos son materiales de referencia, pero pueden incluir blancos y vehículos de extracción/disolventes. Control positivo , cualquier material y/o sustancia bien caracterizada, que, cuando se prueba por un procedimiento específico, demuestra la idoneidad del procedimiento para producir una respuesta apropiadamente positiva y reproducible o reactiva en el sistema de prueba.		
Estabilidad , a la capacidad de un dispositivo médico de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
envase primario que lo contiene o secundario cuando éste sea una condición esencial para su vida útil.		
Nota 1: Véase también el Compendio de nomenclatura analítica de la IUPAC [5].		
Extracción acelerada , extracción que proporciona una medida de los materiales lixiviables o extraíbles del dispositivo o material, usando condiciones que acortan el tiempo de lixiviación de las sustancias en el vehículo de extracción, pero no resultan en un cambio químico de las sustancias que se extraen.		
Ejemplo: temperatura elevada, agitación, cambio de vehículo de extracción.		
Extracción de uso simulado , extracción realizada para demostrar el cumplimiento de los requisitos de este apéndice mediante la evaluación de los niveles de materiales lixiviables disponibles al paciente o usuario de los dispositivos durante el uso rutinario de un dispositivo, utilizando un método de extracción que simule el uso del producto.		
Nota: la carga de validación en el laboratorio de análisis es demostrar que la extracción de uso simulado se lleva a cabo en condiciones que proporcionan el mayor desafío para el uso previsto. La simulación del uso del producto se efectúa suponiendo que el dispositivo está asignado a la categoría más rigurosa posible para duración de la exposición y teniendo en cuenta tanto el tejido(s) expuesto como la temperatura de exposición.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Extracción exagerada , extracción que está destinada a dar lugar a una mayor cantidad de un constituyente químico que se libera en comparación con la cantidad generada bajo las condiciones de uso simuladas.		
Nota: es importante asegurarse de que la extracción exagerada no resulta en un cambio químico del material.		
Extracción exhaustiva , extracción llevada a cabo hasta que la cantidad de material extraíble en una extracción posterior es menor al 10 %, mediante análisis gravimétrico, de la detectada en la extracción inicial.		
Nota: como no es posible demostrar el carácter exhaustivo de recuperación residual, la definición de extracción exhaustiva adoptada es la anterior. Véase también el Anexo C.		
Extracto , líquido que resulta de la extracción de la muestra de prueba o de control.		
Extraíble , sustancias que se pueden liberar a partir de un dispositivo médico o material usando disolventes de extracción y/o las condiciones de extracción que se espera que sean al menos tan agresivas como las condiciones de uso clínico.		
Homogéneo , propiedad de un material y su relación con un punto final biológico, que significa que es de estructura o composición uniforme, por lo tanto, representando continuamente, o no, una respuesta biológica específica.		
Homogeneidad		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Consistencia de las composiciones químicas y físicas de un material y uniformidad en respuesta a un criterio de valoración biológico.		
Nota: se dice que un material de referencia es homogéneo si se dificulta la respuesta biológica a una prueba específica dentro de los límites de incertidumbre especificados de la prueba, con independencia del lote o carga de material del cual se extrae la muestra de prueba.		
Lixiviables , sustancias que se pueden liberar a partir de un dispositivo o material médico durante el uso clínico.		
Material de referencia , material con uno o más valores de propiedad que sean suficientemente reproducibles y bien establecidas para habilitar el uso del material o sustancia para la calibración de un aparato, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.		
Nota: para el propósito de este apéndice, un material de referencia es cualquier material o sustancia bien caracterizado, que, cuando se evalúa por el procedimiento descrito, demuestra la idoneidad del procedimiento para producir una respuesta reproducible y predecible. La respuesta puede ser negativa o positiva.		
Material de referencia certificado , material de referencia acompañado de un certificado, uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la que se		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
expresan los valores de propiedad, y para el que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre a un nivel de confianza.		
Nota 1: El concepto de valor incluye una propiedad nominal o un atributo cualitativo como identidad o secuencia. Las incertidumbres de tales atributos pueden expresarse como probabilidades o niveles de confianza.		
Nota 2: Los procedimientos metrológicamente válidos para la producción y certificación de MR se dan, entre otros, en ISO 17034 e ISO Guía 35.		
Nota 3: La Guía ISO 31 brinda orientación sobre el contenido de los certificados RM.		
Nota 4: La Guía ISO/IEC 99:2007 tiene una definición análoga (5.14). [FUENTE: Guía ISO 30:2015, 2.1.2]		
Muestra de prueba , dispositivo médico, componente o material (o una muestra representativa de la misma, fabricada y procesada por métodos equivalentes), o un extracto o porción del mismo que se somete a prueba o evaluación biológica o química.		
4. REQUERIMIENTOS GENERALES		
4.1 Al identificar los peligros riesgos y la estimación del riesgo en relación con los dispositivos médicos, los riesgos que surgen de los cambios en el proceso de fabricación, o deficiencias en el control del proceso de fabricación, serán considerados en el diseño y preparación de las muestras, tal como se describe en la ISO 14971. Especial atención será otorgada a los residuos de los procesos de		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
fabricación, por ejemplo, oligoelementos y agentes de desinfección y limpieza.		
Especial atención será otorgada a los aditivos de materiales, impurezas no intencionales del material base y residuos del proceso de fabricación, por ejemplo: oligoelementos y agentes de limpieza y desinfección.		
4.2 La serie 10993 describe muchos sistemas de ensayo biológicos diferentes. Por lo tanto, las partes individuales deberán consultarse para determinar si éstas son apropiadas para sistemas de prueba específicos.		
4.3 Deberán utilizarse controles experimentales en las evaluaciones biológicas llevadas a cabo con el fin de validar un procedimiento de prueba y/o para comparar los resultados entre los materiales. Dependiendo de la prueba biológica se utilizarán controles negativos, blancos y/o controles positivos, en función de lo que sea apropiado para la prueba.		
Nota: el mismo tipo de control puede ser aplicable a diferentes pruebas y puede permitir referencia cruzada con otros materiales y métodos de ensayo establecidos. Se da orientación adicional sobre la selección de los controles experimentales en el Anexo A.		
El uso de controles positivos para el ensayo <i>in vivo</i> puede verse afectado por las normas de bienestar animal.		
5. MATERIALES DE REFERENCIA		
5.1 General		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Los materiales de referencia son establecidos por laboratorios individuales. El alcance de la caracterización química, física y biológica se determina por el laboratorio individual. Se pueden usar artículos disponibles comercialmente como materiales de referencia.		
Nota 1: véase además la Guía ISO 35. Los materiales de referencia certificados son seleccionados por su alta pureza, características críticas, idoneidad para el fin previsto y disponibilidad general. El producto químico fundamental, y las características físicas y biológicas deberán determinarse mediante ensayos de colaboración en tres o más laboratorios y puestos a disposición del investigador por el distribuidor.		
Nota 2: es deseable que los usuarios obtengan un compromiso por parte de los proveedores de materiales de referencia o materiales de referencia certificados indicando que estos materiales estarán disponibles para el usuario durante al menos cinco años. Una segunda pero menos deseable opción es que la fuente de los materiales de referencia o materiales de referencia certificados publique una "formulación abierta" para el material, es decir, la publicación de los materiales base y detalles de los tratamientos necesarios para asegurar lotes homogéneos de materiales de referencia.		
5.2 Certificación de materiales de referencia para las pruebas de seguridad biológica		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
5.2.1 La calificación de los materiales de referencia es un procedimiento que establece el valor numérico o cualitativo de la respuesta biológica del material bajo condiciones de ensayo especificadas, asegurando la reproducibilidad de la respuesta en y/o entre laboratorios. La gama de respuestas biológicas asociadas con el material se establecerá mediante pruebas de laboratorio. Nota: véase además la Guía ISO 34.		
5.2.2 Los proveedores de los materiales de referencia deberán certificar los materiales. El proveedor determina la extensión de la caracterización química y física que es realizada. Los laboratorios individuales que usan los materiales de referencia deberán identificar la caracterización biológica necesaria para calificar un material de referencia para un examen o procedimiento específico. Materiales disponibles comercialmente pueden usarse como materiales de referencia, siempre que estén certificados y calificados.		
5.2.3 La certificación de un material de referencia es un procedimiento que establece el valor numérico o cualitativo de la respuesta biológica del material en las condiciones de ensayo especificadas. Este proceso sirve para validar la comprobación del material para dicha respuesta y los resultados en particular en la emisión de un certificado. La respuesta biológica del material se establecerá a través de pruebas entre laboratorios.		
6. USO DE MATERIALES DE REFERENCIA		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
CONTROLES EXPERIMENTALES		
6.1 Se utilizarán materiales de referencia o materiales de referencia certificados en los estudios biológicos como materiales de control para demostrar la idoneidad de un procedimiento para producir una respuesta reproducible, es decir, positiva y/o negativa. Cualquier material utilizado de esta manera deberá ser caracterizado con cada procedimiento de prueba biológica para el que se desea el uso del material. Un material caracterizado y luego certificado para un método de prueba de referencia o respuesta, por ejemplo, hipersensibilidad de tipo retardado, no deberá utilizarse como material de referencia para otro, por ejemplo, citotoxicidad, sin validación adicional.		
Nota: el uso de un material de referencia facilitará la comparabilidad de la respuesta entre laboratorios y ayudará a evaluar la reproducibilidad de los resultados de la prueba en cada laboratorio en particular. Para la comparación de la respuesta biológica, es deseable usar materiales de referencia que tengan un intervalo de respuestas, por ejemplo, mínimo, intermedio o grave.		
6.2 Los materiales de referencia utilizados como controles experimentales deberán cumplir con los procedimientos de control de calidad establecidos por el fabricante y el laboratorio de prueba. Éstos deben ser identificados en relación con el origen, fabricante, grado y tipo. Los materiales de		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia se procesan como se describe en el numeral 8.		
6.3 Cuando se utilizan materiales de referencia como controles experimentales, deberán estar en la misma clase de material que la muestra de prueba, es decir, polímero, cerámica, metal, coloide, etc. No obstante, los productos químicos puros pueden usarse como controles experimentales para procedimientos de prueba basada mecánicamente, por ejemplo, genotoxicidad y ensayos de hipersensibilidad de tipo retardado inmune.		
7. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DE PRUEBA		
7.1 El ensayo deberá llevarse a cabo en el producto final, a partir de muestras representativas del producto final, materiales procesados en la misma manera que el producto final (véase		
<i>MGA-DM 10993-1</i>), o en extractos apropiados de cualquiera de éstos. La elección de la muestra de prueba deberá estar justificada.		
Nota: en el caso de materiales que endurecen in situ, podrían ser necesarias diferentes muestras de prueba representativas del material endurecido (o curado) en comparación con las del estado no endurecido del material.		
Para materiales absorbibles que potencialmente podrían tener degradantes y residuos tóxicos, se deben considerar pruebas de productos intermedios.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
7.2 El mismo procedimiento de selección de la muestra de prueba se aplica cuando se requiere un extracto.		
8. PREPARACION DE MUESTRA DE PRUEBA Y MATERIALES DE REFERENCIA		
8.1 Las muestras de prueba y los materiales de referencia deberán ser manejados con cuidado para evitar su contaminación.		
Cualquier residuo de los procesos de fabricación, aditivos o contaminantes que se encuentren intencionalmente o no , deberá ser considerado parte integral del dispositivo médico , porción o componente del dispositivo e-componente médico o muestra representativa .		
Nota: para orientación adicional sobre la preparación, véase el		
<i>Anexo B.</i>		
a) Las muestras de prueba de dispositivos esterilizados y materiales de referencia deberán ser manejados asépticamente, según el procedimiento de prueba.		
b) Las muestras de prueba de un dispositivo que normalmente se suministra no estéril, pero requiere la esterilización antes de su uso, deberán ser esterilizadas por el método recomendado por el fabricante y manipuladas de forma aséptica, según el procedimiento de prueba.		
c) Si las muestras de prueba se limpian antes de la esterilización, deberá ser considerada la influencia del proceso de limpieza y el agente de limpieza en la selección y manipulación		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
de la muestra de prueba.		
8.2 Las muestras de prueba de los dispositivos que no tengan que ser estériles en uso deberán utilizarse tal como se suministran y manejarse asépticamente durante la preparación de la muestra de prueba. Si se requieren muestras de prueba estériles para un procedimiento de prueba, por ejemplo, para pruebas de citotoxicidad, deberá considerarse el efecto del proceso de esterilización o re-esterilización en la muestra de prueba y material de referencia.		
8.3 Cuando las muestras de prueba y los materiales de referencia necesitan ser cortados en trozos, como se describe en 10.3.3, la influencia de las superficies no expuestas previamente, por ejemplo, lúmenes o superficies de corte, deberán ser consideradas. Las herramientas utilizadas para el corte de los dispositivos médicos en porciones representativas para su análisis deberán ser limpiadas después de cada uso para evitar su contaminación.		
Además, se debe tener cuidado de que la propia herramienta no contamine el dispositivo.		
9. SELECCIÓN DE PORCIONES REPRESENTATIVAS DE UN DISPOSITIVO		
9.1 Si un dispositivo no puede ser probado como un todo, cada material individual en el producto final deberá ser representado proporcionalmente en la muestra de prueba.		
a) La muestra de prueba de los dispositivos médicos con revestimiento de superficie incluirá		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
tanto el material de revestimiento como el sustrato, incluso si el sustrato no tiene contacto con el tejido.		
b) La muestra de prueba deberá incluir una porción representativa de la articulación y/o sello si se utilizan adhesivos, sellos de radio frecuencia (RF) o sellos de disolventes en la fabricación de una parte del dispositivo que entra en contacto con los pacientes.		
9.2 Los materiales compositivos deberán probarse como materiales acabados.		
9.3 Cuando diferentes materiales estén presentes en un mismo dispositivo, deberá ser considerado el potencial de sinergias e interacciones en la selección de la muestra de prueba.		
9.4 La muestra de prueba deberá elegirse para maximizar la exposición del sistema de prueba para los componentes de un dispositivo que se sabe tienen potencial para una respuesta biológica.		
10. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS MUESTRAS		
10.1 General		
Si se requieren extractos del dispositivo para un procedimiento de prueba, los vehículos de extracción y las condiciones de extracción utilizadas deberán ser apropiados a la naturaleza y el uso del producto final y a la finalidad de la prueba, por ejemplo, identificación de peligros, estimación del riesgo o evaluación de riesgos. Las propiedades físico-químicas de los materiales del dispositivo, sustancias lixiviables o residuos serán		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
considerados al momento de elegir las condiciones de extracción. (ISO 10993-18)		
Para obtener más información sobre la preparación de muestras para pruebas de nanomateriales o materiales nanoestructurados, consulte ISO/TR 10993-22.		
Nota: para orientación adicional sobre la preparación, véase el Anexo C.		
10.2 Contenedores para la extracción		
10.2.1 La extracción deberá llevarse a cabo en contenedores limpios, químicamente inertes y cerrados con un espacio muerto mínimo.		
10.2.2 Para asegurarse de que los recipientes de extracción no adulteren el extracto de la muestra de prueba, los recipientes de extracción deberán ser:		
a) Tubos de vidrio de borosilicato con tapones con un revestimiento inerte, por ejemplo, politetrafluoroetileno;		
b) Otros recipientes de extracción inertes, como los requeridos para materiales específicos y/o procedimientos de extracción.		
10.3 Condiciones y métodos de extracción		
10.3.1 Las condiciones de extracción se basan en la práctica común y se justifican sobre la base de proporcionar un enfoque estandarizado que es, en muchos sentidos, una exageración apropiada de uso del producto. La extracción deberá llevarse a cabo bajo una de las siguientes condiciones (véase también Anexo C.5):		
a) 37 ± 1 °C durante 72 ± 2 h;		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
b) 50 ± 2 °C durante 72 ± 2 h;		
c) 70 ± 2 °C durante 24 ± 2 h;		
d) 121 ± 2 °C durante 1 ± 0.1 h.		
Nota: la extracción a 37 ± 1 °C durante 24 ± 2 h en medio de cultivo de tejidos es aceptable para las pruebas de citotoxicidad.		
Para dispositivos médicos que están en contacto a corto plazo con la piel intacta o la mucosa y que no se implantan, son aceptables los tiempos de extracción de menos de 24 h, pero no inferiores a 4 h (véase el MGA-DM 10993-5). Temperaturas de extracción mayores a 37 ± 1 °C pueden afectar negativamente la química y/o estabilidad del suero y otros constituyentes en el medio de cultivo.		
Para dispositivos médicos que están en contacto prolongado (>24 h a 30 días) o a largo plazo (>30 días), se recomiendan tiempos de extracción de 72 h para pruebas de citotoxicidad porque la extracción durante 24 h puede no ser suficiente para obtener un extracto que representa las sustancias químicas liberadas más allá de las 24 h de uso del dispositivo.		
En tales casos, todos los controles, incluidos los controles negativo, positivo y reactivo (es decir, solo medio de cultivo celular), se incubarán durante 72 h. Sin embargo, si hay datos disponibles para los dispositivos que entran en contacto con el tejido a largo plazo o a largo plazo, que demuestren que la extracción de 24 h es suficiente para liberar los extraíbles/lixiviables del dispositivo y que extender el tiempo de extracción a 72 h no resulta en la		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
liberación de sustancias químicas adicionales del dispositivo, la extracción de 24 h es suficiente.		
Para la extracción en medio de cultivo de tejidos con suero, las temperaturas de extracción superiores a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ pueden afectar negativamente a la química del suero o a la estabilidad del suero, o ambas, y a otros constituyentes del medio de cultivo.		
Las condiciones de extracción descritas anteriormente, que han sido usadas para proporcionar una medida del potencial de riesgo para la estimación del riesgo del dispositivo o material, se basan en precedentes históricos. Otras condiciones que simulan los lixiviados producidos durante el uso clínico, o que proporcionan una medida adecuada del riesgo potencial, se pueden usar, pero deberán estar descritas y justificadas.		
La extracción es un proceso complejo influido por el tiempo, la temperatura, la relación de área superficial con respecto al volumen, el vehículo de extracción y el equilibrio de las		
fases ¹) del material. Los efectos de las altas temperaturas u otras condiciones sobre la cinética de extracción y la identidad del vehículo(s) de extracción se deben considerar cuidadosamente si se utiliza la extracción acelerada o exagerada.		
Por ejemplo, existen dos posibilidades cuando se utilizan temperaturas elevadas:		
• la energía del aumento de la temperatura puede causar aumento de enlaces cruzados y/o polimerización del polímero y, por lo tanto,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
disminuye la cantidad de monómeros libres que están disponibles para migrar del polímero;		
• la temperatura aumentada podría causar que se formen productos de degradación que no se encuentran típicamente en el dispositivo acabado en condiciones de uso.		
10.3.2 Para materiales que se disuelven o reabsorben en condiciones de uso, siga las condiciones de extracción descritas en 10.3.1. Realice la extracción utilizando las condiciones apropiadas de vehículo de extracción y tiempo/temperatura para simular la exposición exagerada siempre que sea posible. La disolución completa puede ser apropiada.		
Puede ser necesario considerar las propiedades térmicas (por ejemplo: temperatura de transición vítrea de los polímeros) de los materiales de fabricación del dispositivo y las condiciones de uso clínico relevantes. Para estos materiales, los extractos preparados con base en 10.3 pueden tener cambios ya sea en las osmolaridades o en el pH que pueden no ser apropiados para el sistema de prueba a dosificar. Cualquier ajuste aplicado a los extractos antes de las pruebas de biocompatibilidad debe estar justificado.		
NOTA Para obtener más información sobre la preparación de muestras para pruebas de dispositivos médicos absorbibles, consulte ISO 10993-3, ISO 10993-6, ISO 10993-13, ISO 10993-14, ISO 10993-15, ISO 10993-18 e ISO/TS 37137-1.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Realice la extracción utilizando el vehículo de extracción adecuado y las condiciones de tiempo y temperatura para simular una exposición exagerada siempre que sea posible. Si se justifica, puede ser adecuada la disolución completa utilizando los vehículos de extracción y las condiciones recomendadas en este documento; sin embargo, se debe tener precaución ya que la disolución completa del dispositivo puede crear desafíos para pruebas biológicas posteriores (por ejemplo, dificultad para dosificar a los animales con extracto de prueba puro si aumenta la viscosidad, dificultad para interpretar los datos de fallas de las pruebas basadas en células in vitro en caso de aumento de la osmolalidad o del pH). cambiar). Para la caracterización química y evaluación de peligros de posibles degradantes intermedios que de otro modo no pueden evaluarse en estas condiciones de prueba, consulte las normas ISO 10993-17 e ISO 10993-18.		
10.3.3 El área de superficie estándar se puede usar para determinar el volumen de vehículo de extracción necesario. Esta área incluye el área combinada de ambos lados de la muestra y excluye irregularidades indeterminadas de la superficie. Cuando la superficie no puede ser determinada por la configuración de la muestra, deberá utilizarse una masa/volumen de fluido de extracción. Véase la <i>tabla 1</i> .		
Otras relaciones de extracción de área superficial con respecto al volumen, por ejemplo, las relacionadas con la evaluación de materiales		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice			Debe decir	Justificación*
porosos, se puede usar si se simulan las condiciones durante el uso clínico o si dan lugar a una medida del potencial de riesgo.				
Los materiales deben ser cortados en trozos pequeños antes de la extracción para mejorar la inmersión en los medios de extracción, salvo que sea inadecuado (véase 10.3.4). Por ejemplo, para polímeros, son adecuadas piezas de aproximadamente 10 × 50 mm o 5 × 25 mm.				
1) El equilibrio de fases de un material durante la extracción controla las cantidades relativas de fases amorfas y cristalinas presentes. Para la fase amorfa, la temperatura de transición vítrea, T_g, dicta la movilidad de la cadena de polímero y la velocidad de difusión en la fase. Por lo general, a temperaturas mayores que la T_g, la velocidad de difusión es considerablemente mayor comparada con la inferior la T_g. La tasa de difusión es más baja en la fase cristalina. Las condiciones de extracción no deben alterar el equilibrio de fases del material.				
La alteración de fase puede afectar la cantidad y el tipo de extraíbles.				
Tabla 1. Áreas de superficie estándar y volúmenes de líquido de extracción.				
Espesor (mm)	Relación de extracción (área de superficie o masa/volumen) ±10 %	Ejemplo de algunas formas de materiales		
<0.5	6 cm ² /ml	Película, hoja lámina, pared de tubo		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice			Debe decir	Justificación*
0.5 a 1.0	3 cm ² /ml	Pared de tubo, losa, artículos pequeños moldeados		
>1.0	3 cm ² /ml	Artículos más grandes moldeados		
Dispositivos médicos sólidos en de forma regular irregular.	0.2 cm ² /ml	Polvo, gránulos, pellets, espuma, artículos moldeados no absorbentes, materiales porosos de alta densidad.		
Dispositivos médicos porosos de forma regular irregular (materiales de baja densidad)	0.1 cm ² /ml	Membranas, textiles		
Nota: si bien no existen métodos normalizados disponibles en la actualidad para evaluar absorbentes o hidrocoloides, un protocolo sugerido es el siguiente:				
Determinar el volumen de vehículo de extracción que cada 0.1 g o 1.0 cm ² del material absorbente.				
• A continuación, al realizar la extracción de materia, agregar este volumen adicional a cada 0.1 g ó 1.0 cm ² en una mezcla de extracción.				
10.3.4 Los elastómeros, materiales revestidos, materiales compuestos, laminados, etc., deberán ser probados intactos siempre que sea posible,				



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
debido a las posibles diferencias en las características de extracción entre las superficies intactas y las de corte.		
Nota: como resultado de los procesos de fabricación, muchos elastómeros pueden tener propiedades superficiales diferentes de las del material en bloque.		
Para materiales como elastómeros y látex, puede ser adecuado utilizar una relación de extracción de 1,25 cm ² /ml, si está justificado.		
10.3.5 La extracción deberá realizarse utilizando ya sea vehículos de extracción polares, como vehículos no polares. Los siguientes son ejemplos de vehículos de extracción:		
a) Vehículo de extracción polar: agua, solución salina fisiológica, medios de cultivo sin suero;		
b) Vehículo de extracción no polar: aceite vegetal recién refinado (por ejemplo aceite de algodón o sésamo) de la calidad definida en diversas farmacopeas;		
c) Vehículos de extracción adicionales: etanol/agua, etanol/solución salina, polietilenglicol 400 (diluido a una presión osmótica fisiológica), dimetil-sulfóxido y medios de cultivo con suero.		
El uso de vehículos adicionales deberá ser justificado.		
Nota 1: otros vehículos de extracción apropiados para la naturaleza y uso del dispositivo o para los métodos de identificación de peligros, también se pueden utilizar si se conocen sus efectos en el material y el sistema biológico (véase el Anexo D).		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Nota 2: Un ejemplo de un dispositivo que sólo requiere un único extracto (polar) es una jeringa precargada únicamente con solución salina.		
Nota 2 3: el uso de un medio de cultivo con suero es preferido para la extracción en pruebas de citotoxicidad debido a su capacidad para apoyar el crecimiento celular, así como extraer ambas sustancias, polares y no polares.		
10.3.6 Las extracciones se realizan con agitación o circulación.		
Cuando se considere apropiada la extracción en condiciones estáticas, el método deberá ser justificado, especificado e informado.		
10.3.7 Los extractos líquidos deberán, si es posible, ser utilizados inmediatamente después de su preparación para evitar la adsorción en el contenedor de extracción u otros cambios en la composición. Si un extracto se almacena durante más de 24 h (por ejemplo, refrigerado entre 2 °C y 8 °C), entonces, deberá ser verificada la estabilidad y homogeneidad del extracto bajo las condiciones de almacenamiento.		
10.3.8 El pH del extracto no debe ser ajustado a menos que haya una razón para hacerlo.		
10.3.9 El extracto no debe ser procesado de manera rutinaria mediante filtración, centrifugación u otros métodos para eliminar las partículas en suspensión. Sin embargo, si es necesario tal procesamiento, la justificación deberá ser documentada.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
10.3.10 Para la identificación de riesgos de los dispositivos poliméricos, se considerarán las condiciones de extracción exhaustiva. El vehículo de extracción y las condiciones de extracción serán seleccionados sobre la base de las propiedades fisicoquímicas del material y/o productos químicos de bajo peso molecular predichos que puedan ser extraídos.		
10.3.10 11 Para materiales o dispositivos no previstos a disolverse o reabsorberse en condiciones de uso, cualquier solvente usado en la extracción de un material polimérico o dispositivo no deberá causar la disolución de la formulación de polímero. No se produce más que un ligero ablandamiento del material polimérico, en presencia del disolvente volátil (por ejemplo, inferior al 10 % de disolución). El disolvente deberá eliminarse (antes de su uso en un bioensayo) en la medida en que ningún residuo afecte negativamente el ensayo biológico (por ejemplo, causar desnaturalización de proteínas o irritación de la piel). Para materiales o dispositivos previstos a disolverse o reabsorberse en condiciones de uso, véase 10.3.12.		
10.3.11 12 Para la solución y materiales solubles, pueden ser inapropiados los métodos de extracción estándar utilizados para los materiales insolubles. La siguiente guía debe considerarse además de la información contenida en la <i>tabla 1</i> .		
a) Factores tales como la compatibilidad del sistema de prueba, la vía de administración y el grado de disolución o degradación deben ser		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
considerados en la preparación final para la prueba.		
Utilice un vehículo y condiciones apropiadas para simular la exposición exagerada siempre que sea posible. Una prueba previa puede ayudar a determinar las condiciones apropiadas.		
b) Si el material se disuelve completamente, en un vehículo o diluyente que es compatible con el material y el sistema de prueba, la solución resultante se puede evaluar tal cual, siempre que las propiedades de la solución también sean compatibles con el sistema de prueba, por ejemplo, pH, osmolaridad, concentraciones de soluto.		
c) Si el material es una solución acuosa y se utiliza de esta forma, se debe someter a ensayo directamente y no se extraerá, siempre que las propiedades de la solución sean compatibles con el sistema de prueba [véase también los incisos a) y b) anteriores].		
d) Las directrices de la OCDE para Ensayos de Productos		
Químicos , o los estándares de pruebas químicas similares, pueden ser utilizados como una guía para determinar las concentraciones máximas de las sustancias de prueba utilizadas para los métodos de prueba específicos.		
10.3.12 13 Cuando líquidos circulen a través del dispositivo en condiciones normales de uso, por ejemplo, dispositivos extracorporales, se puede usar la extracción mediante re-circulación.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Quando sea posible, una o más de las condiciones deben ser exageradas, por ejemplo, temperatura, tiempo, volumen, velocidad de flujo. Se deberá notificar el fundamento para la extracción elegida.		
10.4 Condiciones de extracción para identificación de peligros y estimación del riesgo en condiciones de uso exagerado (puntos a considerar en relación con el Anexo D)		
10.4.1 Los riesgos que surgen de cambios en el proceso de fabricación o del control insuficiente del proceso de fabricación deberán ser considerados en el diseño y preparación de muestras para la prueba y en la preparación de extractos de esos dispositivos, de conformidad con la ISO 14971. Se dará especial atención a los residuos, por ejemplo, oligoelementos y productos		
de limpieza y desinfección, de los procesos de fabricación.		
10.4.2 Donde se muestre que el potencial tóxico está dentro de los requisitos de un producto probado por extracción exagerada y/o exhaustiva, no habrá necesidad de cuestionar aún más el dispositivo mediante la extracción de uso simulado.		
10.4.3 En el caso de los productos que se polimerizan <i>in situ</i> , las muestras de prueba deben representar las condiciones clínicas de uso previstas, con el fin de proporcionar información sobre la toxicidad potencial de los componentes que reaccionan en el polímero durante el proceso de endurecimiento. Los extractos de ensayo preparados en diferentes momentos, en su caso,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
se basarán en la cinética de la polimerización después de mezclar los componentes, incluyendo un extracto preparado en el tiempo de endurecimiento esperado. El ensayo del material después del endurecimiento se justificará.		
La selección de solventes debe justificarse con el argumento de que es poco probable que afecte el proceso de polimerización y la química de los extraíbles.		
Cuando se usen extractos en los métodos de ensayo para evaluación de materiales que endurecen <i>in situ</i> , el inicio de la extracción se produce, desde el punto del endurecimiento en el que se coloca el material <i>in situ</i> .		
Para los métodos de ensayo que utilizan estos materiales directamente, por ejemplo: citotoxicidad de contacto directo o de recubrimiento de agar, implantación, algunas pruebas de genotoxicidad, y hemólisis de contacto directo, el material será utilizado como en el uso clínico, con endurecimiento <i>in situ</i> en el sistema de prueba.		
Nota: la modificación del sistema de aplicación clínico podría ser apropiada de modo que el tamaño designado o el peso del material se aplique para la prueba.		
11. REGISTROS		
La documentación de la muestra y su preparación deberá incluir, pero no limitarse a:		
a) tipo y, si se conoce, composición del material, fuente de material, dispositivo, porción del dispositivo o componente;		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Nota: una descripción escrita, dibujo, fotografía u otros métodos pueden cumplir la totalidad o parte de este requisito.		
b) lote o número de carga, en su caso;		
c) descripción del procesamiento, tratamientos de limpieza y esterilización, en su caso;		
d) técnicas de extracción, según el caso, incluyendo la documentación del vehículo de extracción, relaciones de extracción, condiciones de extracción, medios de agitación, así como cualquier desviación de las condiciones especificadas en este apéndice, tales como la filtración del extracto o de los medios de extracción.		
También se deberá describir y fotografiar, si corresponde, el estado del extracto de prueba (por ejemplo, color, claridad, presencia de partículas).		
Se deben proporcionar documentos (por ejemplo, esquemas o fotografías) de los componentes del dispositivo médico de los que se toman muestras y de aquellos de los que no se toman muestras.		
ANEXO A CONTROLES EXPERIMENTALES (INFORMATIVO)		
A.1 Los materiales que figuran en los párrafos siguientes podrían cumplir los criterios de control experimental apropiado en las pruebas seleccionadas. Es responsabilidad del investigador hacer las elecciones apropiadas (véase la <i>tabla A.1</i>).		
<i>Tabla A.1.</i> Ejemplos de materiales de referencia y controles disponibles.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice			Debe decir	Justificación*
Ensayo	Control Positivo	Control Negativo		
Implantación	PE	PVC-org. SN		
	Silicona	SPU-ZDEC		
	Alúmina	Látex de caucho natural		
	Acero inoxidable			
Citotoxicidad	PE	PVC-org. SN		
		SPU-ZDEC		
		SPU-ZBEC		
		Látex de caucho natural		
		poliuretano		
Hemólisis	HDPE	Y-3		
Irritación y Hemólisis		Y-4		
a Las abreviaturas de este cuadro se refieren a materiales específicos disponibles a partir de fuentes designadas en A.2 y A.3.				
Nota: la información sobre materiales de referencia y controles se suministra sólo para aquellos ensayos en el método general MGA-DM 10993 que no indican materiales de referencia o controles específicos.				
A.2 Los materiales que han sido usados como controles negativos o materiales de referencia son, por ejemplo, polietileno de alta densidad ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ polietileno de baja densidad ⁶⁾ , polidimetilsiloxano libre de sílice ⁷⁾⁸⁾ , cloruro de polivinilo ⁹⁾ , poliéter uretano ¹⁰⁾ , polipropileno ¹¹⁾ , barras de cerámica de óxido de aluminio, acero inoxidable y aleaciones de titanio comercialmente puro (cp).				
A.3 Los materiales que han sido usados como controles positivos son, por ejemplo, cloruro de polivinilo que contiene aditivos orgánicos de estaño¹²⁾, barra de poliuretano segmentado¹³⁾ o				



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
películas14)15) que contienen dietilditiocarbamato de zinc (SPUZDEC) Los materiales que se han utilizado como controles positivos son, por ejemplo, aditivos de órganoestaño que contienen cloruro de polivinilo, varillas segmentadas de poliuretano o películas que contienen dietilditiocarbamato de zinc (SPU-ZDEC)		
13)14) o dibutilditiocarbamato (SPU-ZDBC)15), ciertas formulaciones de látex, soluciones de sales de zinc, y cobre. Las sustancias que han sido usadas como controles positivos para muestras de extracto son diluciones de fenol y agua.+ o dibutilditiocarbamato (SPU-ZDBC), y PVC con una sustancia irritante conocida (Genapol X-080), así como ciertas formulaciones de látex, soluciones de sales de zinc y cobre. Las sustancias que se han utilizado como controles positivos para muestras de extractos son diluciones de fenol y agua.		
2) El polietileno de alta densidad (Negative Control Plastic RS) se puede obtener de US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, EUA. 1) Polietileno de alta densidad (plástico de control negativo RS), película de HDPE, RM-C y varilla de HDPE, RM-E (son) ejemplos de productos adecuados disponibles comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de estos productos.		
3) Película de HDPE, RM-C: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
2) Tubo PE 140: RAUMEDIC AG, es un ejemplo de producto adecuado disponible comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de este producto.		
3) Programa de Biomateriales, Subdivisión de Dispositivos y Tecnología, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Edificio NIH, 7550 Wisconsin Ave., Bethesda, MD 20892, EE. UU.		
4) Hoja de HDPE, RM-D: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón. 4) Tubo SIK 8363: RAUMEDIC AG es un ejemplo de un producto adecuado disponible comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de este producto.		
5) Barra de HDPE, RM-E: Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón. 5) Tubo PP 146: RAUMEDIC AG es un ejemplo de producto adecuado disponible comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de este producto.		
6) Tubería PE 140: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Alemania. La película PE está disponible desde Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Alemania. 6) Material de control positivo, código 499-300-000-000: Portex Limited es un ejemplo de un producto		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
adecuado disponible comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de este producto.		
7) Biomaterials Program, Devices and Technology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH Building, 7550 Wisconsin Ave., Bethesda, MD 20892, EUA. 7) Varilla de poliuretano — ZDEC: RM-F, es un ejemplo de producto adecuado disponible comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de este producto.		
8) Tubería SIK 8363: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Alemania. 8) Película de poliuretano — ZDEC: RM-A y Película de poliuretano — ZDBC (SPU-ZDBC): RM-B son ejemplos de productos adecuados disponibles comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de estos productos.		
9) Tubería de PVC 7506 y PVC 7536: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Alemania. La película de PVCDEHP y PVC-TEHTM está disponible desde Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Alemania. 9) Genapol X-080 — Y-3 Pellet y Genapol X-080 — Y-4 Pellet son ejemplos de productos adecuados disponibles comercialmente. Esta información se proporciona para comodidad de los usuarios de este		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
documento y no constituye un respaldo por parte de ISO de estos productos.		
10) Tubería PUR 2541: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Alemania. La película PU está disponible desde Frontline Filmblasning, 60003 Norrköping, Suecia.		
11) Tubería PP 146: RAUMEDIC AG, Postfach 501, 95205 Münchberg, Alemania. La película PP está disponible desde Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80, Alemania.		
12) Material de Control Positivo, código 499 300-000 000: Portex Limited (el mismo control positivo RS que se puede obtener desde US Pharmacopeia, Rockville, MD 20852, EUA).		
13) Barra de poliuretano — ZDEC: RM-F, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón.		
14) Película de poliuretano — ZDEC: RM-A, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón.		
15) Película de poliuretano — ZDBC (SPU-ZDBC): RM-B, Hatano Research Institute/Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai Hadano, Kanagawa 257-8523, Japón.		
La información dada en las notas 2) a 15) 1) a 9) muestran ejemplos de productos adecuados disponibles comercialmente. Esta información se indica para la conveniencia de los usuarios de este método general y no constituye un aval de estos productos.		
ANEXO B		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
PRINCIPIOS GENERALES Y PRÁCTICAS DE MUESTRAS DE PRUEBA Y SELECCIÓN DE MUESTRAS (INFORMATIVO)		
El material utilizado en el ensayo biológico debe ser representativo de la composición y las características de la superficie del producto final y de los procesos utilizados en su fabricación (véase 7.1).		
La documentación de la composición de los materiales de plástico y caucho debe incluir la identificación de la resina, polímero y aditivos. La descripción de la formulación debe especificar la historia del material, por ejemplo, información sobre el tratamiento térmico y si es virgen o remolido y, si es remolido, la especificación para el triturado máximo permitido.		
Los materiales que pueden ser re-esterilizados con el mismo método o alternativos deben ser probados después del tratamiento por las múltiples esterilizaciones.		
Por ejemplo, un material que se esteriliza mediante radiación y se re-esteriliza mediante óxido de etileno debe probarse después de		
a) irradiación e		
b) irradiación más óxido de etileno.		
Si un "peor caso" de exposición puede identificarse con una justificación adecuada, la prueba se puede realizar después de la exposición a este tratamiento. Idealmente, todos los ensayos biológicos que utilizan un material cortado de un dispositivo, el componente de dispositivo en sí		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
mismo como el material de ensayo, o un extracto preparado a partir de cualquiera de los dos, se deben realizar con la superficie del material expuesto al entorno celular/biológico del sistema de prueba. Un método alternativo para cortar la superficie es la fabricación de miniaturas del dispositivo, utilizando los mismos procesos (extrusión, inmersión, etc.), temperaturas, tiempo, atmósfera, agentes de liberación, y procesos como recocido, endurecimiento, limpieza y esterilización que fueron utilizados para fabricar el dispositivo. Esto ayuda en la evaluación de los efectos relacionados con el área de superficie, características de superficie, concentración de lixiviables y superficie y forma del material.		
Los metales utilizados en ensayos biológicos deben ser del mismo material de partida utilizado para fabricar el dispositivo y ser preparados aplicando los mismos procesos de maquinado, rectificado, pulido, limpieza, pasivación, tratamiento de superficies y esterilización tal como se utiliza en la fabricación del producto final.		
Los materiales cerámicos utilizados en los ensayos biológicos deben ser fabricados a partir del mismo polvo de partida utilizando la misma fundición, inversión, moldeado, sinterización, acabado de superficies y procesos de esterilización tal como se utiliza para la fabricación del dispositivo.		
Los dispositivos médicos que utilizan tejidos de origen animal o sus derivados, y que son tratados con un fijador, deben ser probados después de que se han conservado bajo los tiempos aceptables de		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
fijación máximo y mínimo del fabricante para permitir la variación de la penetración del fijador.		
En lugar de la extracción de materiales metálicos y luego aplicar el extracto a los sistemas de prueba, debe considerarse evaluar las soluciones a diversas concentraciones de la sal apropiada para el metal específico(s) identificado en el dispositivo con el fin de identificar el riesgo del ion metálico específico(s) y para determinar su nivel mayor de no efecto(s).		
Nota: este principio es aplicable también a materiales orgánicos cuando se identifican productos químicos en el dispositivo.		
Las condiciones de extracción para materiales de implante que pueden causar la generación de partículas <i>in vivo</i> durante el uso clínico deben ser consideradas en el diseño de pruebas sobre materiales. El efecto de los procedimientos de extracción debe ser considerado en el diseño de pruebas de materiales en los que las partículas se generen por las condiciones de extracción.		
La cantidad de material, y la superficie de la misma, deben ser adecuadas a las limitaciones biológicas y físicas del sistema de prueba. En la práctica, se recomienda el uso de un tamaño de muestra estándar para un ensayo específico.		
Los usuarios de este apéndice son dirigidos a la discusión de "uso adecuado" y "mal uso" de materiales de referencia certificados en la introducción a la Guía ISO 33. Esta discusión señala áreas tanto de potencial de subutilización y		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
sobreutilización de materiales de referencia como de materiales de referencia certificados. Los usuarios de este apéndice también deben tener en cuenta que es aceptable el uso de materiales de calibración para evaluar la respuesta biológica de los materiales objeto de la investigación en un único laboratorio.		
ANEXO C		
PRINCIPIOS DE EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA DE PRUEBA (INFORMATIVO)		
C.1 La extracción de un dispositivo médico puede llevarse a cabo con los siguientes fines: C.1 La extracción de un dispositivo médico se lleva a cabo para proporcionar una muestra de prueba adecuada para las pruebas de evaluación biológica.		
• proporcionar una muestra de ensayo adecuada para determinar la reactividad biológica de cualquier lixiviable en el sistema biológico;		
• demostrar el potencial de riesgo (identificación del peligro) de el lixiviable, y		
• para uso en la realización de evaluaciones de riesgo para la salud humana del lixiviable.		
Si se preparan extractos del dispositivo, el vehículo y las condiciones de extracción utilizadas deberán ser adecuadas a la naturaleza y uso del producto final, así como a la previsibilidad (tal como efectos de ensayo, racionalización, sensibilidad, etc.) del método de prueba. Las condiciones de extracción y la aplicación del extracto a los sistemas de prueba, por lo tanto, deben reflejar idealmente no sólo las condiciones reales de uso de los productos, sino		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
también el propósito y la previsibilidad de las pruebas.		
En condiciones normales de uso, donde los fluidos circulan a través del dispositivo (por ejemplo, dispositivos extra-corpóreos), si existe un nivel vertical, debe ser consultado para técnicas de extracción apropiadas.		
Las pruebas biológicas se llevan a cabo para identificar peligros y estimar los riesgos de los peligros que ocurren en condiciones de uso exagerado y/o de uso reales. Las extracciones difieren para los diversos fines de prueba:		
a) la extracción exagerada y exhaustiva es apropiada para la identificación de peligros;		
b) la extracción de uso simulado es aplicable para la generación de un factor de seguridad para su uso en la evaluación de riesgos para la salud humana;		
c) la extracción exhaustiva es aplicable a la evaluación de la seguridad de los dispositivos poliméricos para su uso a largo plazo con el fin de estimar los límites superiores de los productos químicos que podrían ser liberados al paciente.		
C.2 Este apéndice supone que la cantidad de sustancia(s) extraíble está(n) relacionada con el período de extracción, la temperatura, la relación del área de superficie del material con el volumen del vehículo de extracción y la naturaleza del vehículo de extracción.		
C.3 El período de extracción debe ser suficiente para maximizar la cantidad de material extraído. En		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
la práctica, se recomienda el uso de estas condiciones estándar de tiempo y temperatura para la extracción en lugar de otras condiciones no validadas o no estándar.		
C.4 Una práctica alternativa es la extracción repetida seguida de concentración a fin de obtener suficiente sustancia(s) extraíble. Esta práctica es aplicable a la identificación de peligros (véase el Anexo D).		
C.4.5 Las temperaturas de extracción pueden variar para los diferentes materiales a analizar. La extracción no debe causar una degradación significativa del material, a menos que el material esté destinado para disolverse o ser reabsorbido durante el uso (véase 10.3.2). La temperatura de extracción depende de las características físico-químicas del material(es) del dispositivo. La temperatura de extracción elegida para polímeros, por ejemplo, debe estar por debajo de la temperatura de transición vítrea. Si la temperatura de transición vítrea está por debajo de la temperatura de uso, la temperatura de extracción deberá estar por debajo de la temperatura de fusión. Recomendaciones para las condiciones se dan en 10.3.1.		
Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la interpretación de 10.3.1.		
a) Materiales que tienen un punto de fusión o de reblandecimiento menor de 121 ± 2 °C pueden extraerse a una temperatura estándar por debajo		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
del punto de fusión (por ejemplo, el polietileno de muy baja densidad).		
b) Materiales que se someten a hidrólisis pueden extraerse a una temperatura que minimice la cantidad de hidrólisis (por ejemplo, las poliamidas se extraen a 50 ± 2 °C).		
c) Materiales que son procesados mediante esterilización con vapor y contienen un líquido durante el almacenamiento pueden extraerse a 121 ± 2 °C (por ejemplo, dializadores precargados).		
d) El material debe ser extraído a temperaturas que proporcionen los máximos extraíbles sin degradación del material (por ejemplo, los tejidos fijados pueden extraerse a 37 ± 1 °C, mientras que los implantes de cerámica pueden ser extraídos a 121 ± 2 °C).		
Para la extracción de materiales absorbibles, consulte ISO/TS 37137-1.		
Cuando se sabe que los productos de degradación absorbibles afectan el pH del sistema de prueba, puede ser apropiado ajustar el pH del extracto para evaluar si el mantenimiento del pH afecta los resultados de la prueba. La evaluación de riesgos de biocompatibilidad adjunta debe incluir la justificación del ajuste del pH, el pH del extracto inicial, el pH del extracto final y el proceso de ajuste del pH junto con una discusión de las implicaciones clínicas de la hipótesis relacionada con el pH		
NOTA El pH rara vez se ve afectado por la dilución de extractos, porque la capacidad tampón de las		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
soluciones (fisiológicas) utilizadas para la extracción es baja. La dilución puede reducir eficazmente la osmolalidad, aunque a menudo es necesario ajustar el pH. Dado que el ajuste del pH generalmente conduce a una osmolalidad más alta, se puede realizar antes de los ajustes de osmolalidad.		
Para materiales poliméricos absorbibles, la extracción por encima de temperaturas in vivo cercanas o superiores a la temperatura de transición vítrea puede provocar cambios en las propiedades del polímero (por ejemplo, degradación) que no son representativos de las condiciones clínicas y deben evitarse.		
Para los metales absorbibles, las temperaturas de extracción elevadas pueden introducir mecanismos de corrosión nuevos y potencialmente no representativos. Por lo tanto, para la mayoría de los polímeros y metales absorbibles, las temperaturas de extracción estándar enumeradas en 10.3.1 pueden no ser aplicables. Al evaluar dispositivos absorbibles, se puede considerar la extracción de materiales parcialmente degradados y sus productos de degradación intermedios relacionados.		
ADVERTENCIA. La aplicación de los métodos de prueba de este método general a materiales de dispositivos médicos que comprenden proteínas debe hacerse con gran cuidado para		
asegurar que el procedimiento de extracción no ha alterado las propiedades biológicas de los materiales que están siendo extraídos.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
C.6 La relación del área de superficie del dispositivo con el volumen del vehículo de extracción o disolvente debe ser suficiente para:		
a) alcanzar la máxima cantidad de sustancia(s) extraíble(s) en un volumen de dosificación apropiada para ensayos biológicos, es decir, volumen de dosificación dentro de los límites fisiológicos o análisis químico;		
b) demostrar el potencial de riesgo de utilizar el dispositivo en el ser humano;		
c) cubrir el material en el volumen de disolvente.		
En la práctica, se recomienda el uso de un área y volumen de disolvente estándar (descrito en 10.3.3) en lugar de parámetros específicos del dispositivo. Algunos métodos de prueba requieren concentración de los extractos para aumentar la sensibilidad de la prueba.		
Nota: la concentración de extractos puede resultar en la pérdida de materiales volátiles, tales como el óxido de etileno.		
C.7 El disolvente(s) seleccionado como vehículo de extracción debe:		
a) ser adecuado para su uso en los sistemas de ensayo biológicos específicos;		
b) simular la extracción que se produce durante el uso clínico del dispositivo;		
c) maximizar la cantidad de extractivos.		
En la práctica, se recomienda el uso de disolventes polares y no polares estándar. El numeral 10.3.5 recomienda estos en lugar de disolventes específicos del dispositivo.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Nota: mediante la estandarización de los parámetros indicados en C.5 y C.6, se puede utilizar los datos obtenidos a partir de los ensayos biológicos de dispositivos médicos para otros tipos de aplicaciones, por ejemplo, para la estimación del riesgo y para desarrollar bases de datos estandarizadas.		
C.8 Para materiales que se disuelven o reabsorben en el cuerpo:		
a) seguir las condiciones dadas en la <i>Tabla 1</i> ;		
b) seguir las temperaturas/tiempos indicados en 10.3.1;		
c) seguir 10.3.9 con respecto a la filtración o centrifugación.		
C.9 No se puede construir una prescripción estándar para hacer frente a las necesidades específicas de la preparación de extractos de productos polimerizados <i>in situ</i> . Los componentes individuales, el tiempo de polimerización, uso previsto y los vehículos de extracción deben tenerse en consideración al desarrollar el extracto pertinente. El lenguaje debe incluir la recomendación de que la cinética de polimerización será utilizada en el diseño de la metodología correcta para desarrollar un extracto pertinente para la prueba. Los componentes no endurecidos deben ser considerados cuando seleccione un disolvente apropiado para la extracción de la muestra.		
ANEXO D		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
EXTRACCIÓN EXHAUSTIVA DE MATERIALES POLIMÉRICOS PARA LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA (INFORMATIVO)		
D.1 General		
Los materiales poliméricos a menudo contienen una pequeña cantidad de sustancias químicas de bajo peso molecular (LMWCs), tales como catalizadores, adyuvantes de procesamiento, u otros aditivos [19], monómeros residuales, oligómeros, etc. Una preocupación toxicológica importante durante la evaluación biológica de los materiales poliméricos es la toxicidad de los lixiviables que pueden migrar del polímero hacia el cuerpo humano durante el uso del dispositivo. Este concepto se deriva del acuerdo del grupo de polímeros de la OCDE en relación con problemas de salud y la exención de los polímeros a partir de las evaluaciones (véase la referencia 15 47). El informe señaló los siguientes cuatro parámetros, que son importantes para juzgar el riesgo sanitario de los polímeros:		
a) número peso molecular promedio en número de peso molecular del polímero;		
b) contenido de especies químicas de bajo peso molecular;		
c) presencia de grupos funcionales reactivos (véase la referencia 17 48);		
d) presencia de metales biodisponibles.		
Nota: Los LMWCs se definen como sustancias químicas de bajo peso molecular con un peso molecular inferior o igual a 1 000 Da.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Quando se realiza una evaluación biológica de dispositivos poliméricos, se necesitan prácticas de extracción para la preparación de muestras de prueba (excepto en el caso de		
pruebas de implantación, hemocompatibilidad de contacto directo y citotoxicidad de contacto directo). El Anexo C señala que la extracción exagerada es apropiada para la identificación de peligros. La extracción exhaustiva usando disolventes orgánicos es otra práctica que puede resultar útil en la identificación de los peligros de los dispositivos poliméricos, especialmente aquellos para uso a largo plazo.		
El fundamento de esta práctica se basa en las siguientes consideraciones:		
• para la identificación de peligros, se recomienda que, en la medida de lo posible, la cantidad total de sustancia extraíble se pueda obtener del dispositivo polimérico y se aplique apropiadamente a cada sistema de prueba;		
• diversos artículos mostraron que los fluidos corporales tales como el suero tienen una potencia comparable con la de disolventes orgánicos, tales como el etanol y el metanol, cuando se extraen productos químicos (ftalato, 4,4'-metilendianilina, bisfenol-A) a partir de materiales poliméricos[20][23][25][26] [21][29][22];		
• la extracción con disolventes orgánicos se usa rutinariamente en el campo del análisis de polímeros para la identificación/cuantificación de LMWCs de los polímeros.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
D.2 Selección de los disolventes adecuados para la extracción de LMWCs de dispositivos poliméricos. Hay una amplia variedad de polímeros y sus aditivos. Por lo tanto, ningún disolvente único es universalmente aplicable a la extracción exhaustiva para todos los polímeros. Las técnicas estándar para la separación de LMWCs de las fracciones poliméricas altas que se utilizan rutinariamente en el campo del análisis de polímeros son útiles para la selección de disolventes adecuados para la extracción exhaustiva. D.2 Puntos a considerar para la extracción exhaustiva de dispositivos médicos poliméricos para pruebas biológicas. Existe una amplia variedad de polímeros y sus aditivos. Por lo tanto, ningún disolvente es universalmente aplicable a la extracción exhaustiva de todos los polímeros.		
La técnica típica, debe realizar primero una extracción por etapas para seleccionar el disolvente orgánico apropiado con el fin de extraer luego los polímeros reticulados. El disolvente seleccionado debe disolver cantidades máximas de LMWCs no polares, pero no el propio polímero. Se debe tener cuidado de que el disolvente no dé lugar a un cambio químico del material, creando artefactos. Para más información sobre la extracción por etapas usando diferentes disolventes, vea las referencias [27] y [33]. Las recomendaciones para disolventes aplicables a la Por ejemplo, se eligió la mezcla de acetona y cloroformo para la extracción exhaustiva de muestras de caucho para un estudio round robin		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
realizado por ISO/TC 194 que comparó la eficacia de los procedimientos de extracción tradicionales y exhaustivos para preparar los extractos de prueba para las pruebas de sensibilización de muestras de caucho. Sin embargo, esta mezcla de solventes no es generalmente aplicable para la extracción exhaustiva de todos los materiales poliméricos y se recomienda utilizar los disolventes para la extracción exhaustiva de dispositivos médicos poliméricos se elegirán caso por caso (ver Referencia [25]).		
finalidad descrita anteriormente se dan en las referencias [27], [28] y [33]. Típicamente esos son metanol, etanol, acetona, metiletilcetona, cloroformo (2-propanol/hexano), éter dietílico, y hexano (de polar a no polar). Los siguientes son puntos importantes a considerar para la extracción exhaustiva de dispositivos médicos poliméricos para pruebas biológicas.		
En general, los LMWCs de interés toxicológico son los solubles en lípidos con un coeficiente de reparto o coeficiente log octanol/agua de 2.0 o más, ya que estos productos químicos no podrían ser fácilmente excretados comparado con los productos químicos polares. La tasa de migración de estos LMWCs es muy probable que sea controlada por procesos de difusión en el polímero a menos que haya una partición en la fase externa. La situación es equivalente a la migración en volumen infinito y corresponde a las condiciones de la extracción exhaustiva (véanse las referencias [21] y [22]). El siguiente conjunto de disolventes polares y no		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
polares se puede utilizar para experimentos preliminares de solubilizar la mayoría de LMWCs de interés toxicológico: metanol, acetona, 2-propanol/hexano (50:50) y hexano. Para los polímeros altamente reticulados, los disolventes que hinchan los polímeros son deseables, y que a su vez permitirán una culminación oportuna del experimento. Para la evaluación de la biocompatibilidad de dispositivos médicos, se debe considerar la extracción del dispositivo médico en solventes polares y no polares para fines de identificación de peligros. Los disolventes seleccionados no deben comprometer (por ejemplo, hinchazón grave, generación de partículas y degradación) los dispositivos médicos. Además, se debe proporcionar una justificación de la temperatura de extracción elegida		
La volatilidad del disolvente es otro factor a considerar en la elección del disolvente de extracción. Los disolventes con puntos de ebullición altos no son apropiados debido a la descomposición de LMWCs que puede esperarse durante la evaporación del disolvente del extracto para obtener el residuo de la evaporación, un proceso que se aplicará a los sistemas de ensayo biológico. Para las extracciones exhaustivas, la duración de la extracción no puede prescribirse con antelación sino que puede establecerse de la siguiente manera. Se lleva a cabo una serie de extracciones sucesivas extrayendo la muestra de prueba en el disolvente seleccionado durante un período fijo (por ejemplo,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
24 h), luego reemplazando el extracto con disolvente nuevo y extrayendo la muestra de prueba durante otro período fijo. Este proceso se repite hasta que el nivel del residuo de la enésima extracción sucesiva sea una décima parte (0,1) del nivel de la primera extracción, por lo que la extracción puede considerarse completa o exhaustiva. Se pueden utilizar análisis gravimétricos u otros métodos analíticos para determinar si se alcanza el criterio de valoración exhaustivo.		
D.3 Otros puntos a considerar en el diseño de la condición de extracción. El residuo del extracto se obtiene mediante la evaporación de disolventes u otro proceso de secado tras una extracción exhaustiva. Se deben proporcionar datos para demostrar que el proceso de evaporación o secado y el paso de reconstitución posterior (como se describe a continuación) no causan pérdida de compuestos volátiles o semivolátiles, o ambos, del extracto.		
D.3.1 Para la determinación de los niveles residuales de LMWGs de materiales poliméricos, deben llevarse a cabo extracciones exhaustivas como se describe en D.3.3. Esto también proporcionará la máxima cantidad de extraíbles por muestra (escenario del peor caso) que se debe utilizar para una mayor caracterización química y para las pruebas toxicológicas. La reconstitución del residuo del extracto después de una extracción exhaustiva es un paso crítico en la preparación de muestras para pruebas biológicas. Normalmente, los disolventes de extracción para la		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
extracción exhaustiva son diferentes de los disolventes o medios utilizados para las pruebas de biocompatibilidad. Si la extracción exhaustiva se realiza en disolventes orgánicos, los elementos extraíbles/lixiviables obtenidos del dispositivo médico polimérico o de las muestras son de naturaleza hidrófoba.		
D.3.2 Las extracciones pueden realizarse a 37 °C o a temperaturas elevadas con el fin de acelerar el experimento. Sin embargo, se aconseja a los analistas que las temperaturas elevadas pueden causar reacciones químicas (o descomposición), produciendo compuestos de extractos adicionales. Además, si se usan temperaturas elevadas, deben ser elegidas de manera que no tenga lugar el endurecimiento adicional o reticulación de los polímeros durante el experimento de extracción. El residuo del extracto después de la evaporación del solvente generalmente tiene problemas de miscibilidad en el medio de cultivo celular y puede no ser completamente soluble en el solvente utilizado para las pruebas de biocompatibilidad. En consecuencia, el sistema de prueba dosificado con dicha solución reconstituida del residuo del extracto puede exponerse a una cantidad significativamente menor de extraíbles/lixiviables.		
D.3.3 En caso de extracciones exhaustivas, la duración de la extracción no puede ser prescrita por adelantado, pero puede tratarse de la siguiente manera. Una serie de extracciones sucesivas se lleva a cabo mediante la exposición de la muestra al disolvente durante un periodo de tiempo,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
reemplazando el disolvente con disolvente nuevo y de nuevo se expone la muestra por un período de tiempo, y se repite el proceso. Cuando el nivel del residuo para la extracción sucesiva n es un décimo (0.1) del nivel en la primera extracción, la extracción puede considerarse completa. Es posible que esta condición no pueda producirse debido a la migración extremadamente lenta del material de mayor peso molecular. Los niveles de residuos individuales se Para este escenario, los resultados de las pruebas biológicas podrían justificarse demostrando que la dosis de extracto final después de la extracción exhaustiva (incluido el secado y la reconstitución de la muestra) contiene los mismos o más tipos y cantidades de extraíbles/lixiviables en comparación con los extraíbles/lixiviables que estar presente debido a condiciones de extracción biológica exageradas (ver 10.3 y Anexo C).		
acumulan para dar el valor acumulativo y, a través de la relación muestra/disolvente, se hace referencia a los niveles de muestra y finalmente de vuelta a los niveles de los dispositivos. El nivel total de residuos del dispositivo debe registrarse en términos del "porcentaje de extraíbles". En algunos casos, puede ser necesaria la dilución de la solución de residuo reconstituida para evitar la incompatibilidad con el sistema de prueba. Por ejemplo, el DMSO es citotóxico para las células en una concentración superior al 1 %.		
D.4 Usos del residuo obtenido por extracción exhaustiva en la evaluación biológica		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Para ensayos de genotoxicidad basados en células, como el ensayo de linfoma de ratón o el ensayo de aberración cromosómica in vitro (según ISO 10993-3), es necesario diluir 100 veces una solución de residuo reconstituido en DMSO antes de exponer las células a esta solución. Si la dilución de la solución de residuos reconstituida se realiza antes de las pruebas biológicas, el impacto de esta dilución debe justificarse evaluando las cantidades de extraíbles/lixiviables que se presentan al sistema de prueba. Además, se debe abordar el impacto de la dilución en la sensibilidad de la prueba.		
El residuo así obtenido se disuelve en un solvente apropiado y se puede usar como muestra de ensayo para los siguientes propósitos de la evaluación biológica. El extracto final de la prueba preparado mediante la reconstitución del residuo no debería causar ninguna interferencia con las pruebas biológicas.		
a) Como muestra de prueba/ensayo en pruebas biológicas, el residuo puede a menudo ser una mezcla de sustancias químicas.		
Mediante la aplicación del residuo a diversos métodos de ensayo biológicos, podemos evaluar el peligro potencial de cada punto final biológico. La aplicación del residuo para probar los sistemas se describe en las partes correspondientes de la serie 10993 por ejemplo, el MGA-DM-10993-3 y MGA-DM-10993-10.		
b) Para la caracterización química, los datos del análisis químico de los residuos proporcionan información útil para la caracterización del material		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
y/o sus componentes químicos (véase el MGA-DM 10993-18). Dicha información a veces puede dar una conclusión de que no hay necesidad de más pruebas, basada en la equivalencia toxicológica con el material establecido clínicamente.		
BIBLIOGRAFÍA		
[1] ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices		
1] ISO Guide 30:2015, Reference materials — Selected terms and definitions		
— Part 1: Evaluation and testing within a risk management process		
[2] ISO 10993-3:2003, Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity		
[2] ISO Guide 31, Reference materials — Contents of certificates, labels and accompanying documentation		
[3] ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices		
[3] ISO Guide 33, Reference materials — Good practice in using reference materials		
— Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity		
[4] ISO 10993-10:2010, Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization		
[4] ISO Guide 35, Reference materials — Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
[5] ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials [5] ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)		
[6] Guía ISO 30:1992, Terms and definitions used in connection with reference material [6] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices		
[7] Guía ISO 31, Reference materials — Contents of certificates and labels [7] ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices		
[8] Guía ISO 33, Uses of certified reference materials [8] ISO 17034, General requirements for the competence of reference material producers		
[9] Guía ISO 34, General requirements for the competence of reference material producers [9] ISO/TS 37137-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Guidance for absorbable implants		
[10] Guía ISO 35, Reference materials — General and statistical principles for certification [10] United States Pharmacopeia/National Formulary, <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo		
[11] NF S 90-701, Medico-Surgical Equipment, Biocompatibility of Materials and Medical Devices, Methods for Extraction, 1988		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
[11] The Japan Society for Analytical Chemistry Research Committee of Polymer Analysis, <i>Polymer Analysis Handbook</i> , pp. 549-558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-10110-5 C3043)		
[12] BRAYBROOK, J.H., MACKAY, G.A. Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, <i>Polymer International</i>, 27, 1992, pp. 157-164 [12] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices		
[13] UPHILL, P.F., CHRISTOPHER, D.H. Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, <i>Medical Device Technology</i>, Nov./Dic. 1990, pp. 24-2 [13] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13		
[14] United States Pharmacopeia/National Formulary, Biological Reactivity Tests, In Vivo [14] Memorandum (Jimu-renraku). Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, issued by the MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki-Shinsa No.36, 2003.03.19		
[15] MHLW Notification (Tsuuchi), Principles for Biological Safety Evaluation of Medical Devices. Iyakushin No.0213001, 2003.02.13 [15] OECD Environment Directorate, Chemical group and management committee, Third Meeting of		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
OECD Experts on Polymers (Tokyo, 14-16 April 1993), Chairman's Report		
[16] Memorandum (Jimu-renraku), Guidelines for Specific Biological Tests relevant to the Principles, emitido por el MHLW Notification No.0213001, 2003.02.13, Iryokiki Shinsa No.36, 2003.03.19 [16] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, https://www.oecd-ilibrary.org/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-20745788		
[17] Dirección de Medio Ambiente OECD, Comité de grupo químico y manejo, Tercer Encuentro de Expertos OECD en Polímeros (Tokyo, 14-16 de Abril de 1993), Informe Chairman's [17] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337-370, 2008		
[18] Regla Propuesta 40 EPA, CFR Parte 723 (58FR 7679, Febrero 8, 1993) [18] EPA Proposed Rule 40, CFR Part 723 (58FR 7679, February 8, 1993)		
[19] ASH, M. e I. Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer, Gover, EUA, 1995 (ISBN 0-566-07594-6) [19] Adams W.P., Robinson J.B., Rohrich R.J., Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, <i>Plast. Reconstr. Surg.</i>, 101, 1998, p. 64		
[20] MATSUOKA, A., HAISHIMA, Y., HASEGAWA, G., MATSUDA, Y., TSUCHIYA, T. Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
chromosome aberration test. J. Biomed. Mater. Res., Parte A, 86, 2008, pp. 13-22 [20] Ash M. and I. <i>Handbook of Plastic and Rubber Additives, An International Guide to More than 13000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer</i>, Gover, USA, 1995 (ISBN 0-566-07594-6)		
[21] REID, R.C., SIDMAN, K.R., SCHWOPE, A.D., TILL, D.E. <i>Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.</i>, 19(4), 1980, pp. 580-587 [21] Braybrook J.H., MacKay G.A., Supercritical fluid extraction of polymer additives for use in biocompatibility testing, <i>Polymer International</i>, 27, 1992, pp. 157-164		
[22] REID, R.C., SCHWOPE, A.D., SIDMAN, K.R. <i>Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids</i>, Informe del Programa de Enlace Industrial MIT 1-14-84, Directorio de Investigación Actual: 3.04.077 [22] Haishima Y., Hayashi Y., Yagami T., Nakamura A., <i>J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)</i>, 58, 2001, pp. 209-215 © ISO 2021 – All rights reserved ISO 10993-12:2021(E).		
[23] TSUJI, K., MIZUMACHI, S., IIDA, K., OBA, T. <i>Kobunshi Ronbunshu</i>, 34(4), 1977, pp. 287-290 [23] Fuchs O., <i>Solvents and Non-solvents for Polymers in Polymer Handbook</i> (third edition), edited by Brandrup, J. and Immergut, E.H., VII/379-VII/407, Wiley Interscience, 1989		
[24] OBA, T., TSUJI, K., NAKAMURA, A., SHINTANI, H., MIZUMACHI, S., KIKUCHI, H., KANIWA, M.A., KOJIMA, S., KANOHTA, K.,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
KAWASAKI, Y., FURUYA, T., MATSUMOTO, K., TOBE, M. Artificial Organs, 8(4), 1984, pp. 429-435		
[24] Matsuoka A., Haishima Y., Hasegawa C., Matsuda Y., Tsuchiya T., Organic-solvent extraction of model biomaterials for use in the in vitro chromosome aberration test. J. Biomed. Mater. Res., Part A, 86, 2008, pp. 13-22		
[25] SHINTANI, H., NAKAMURA, A. J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, pp. 1275-1286		
[25] Nakamura et al. Cutaneous and Ocular Toxicology, 22(3), 2003, pp. 169-185		
[26] HAISHIMA, Y., HAYASHI, Y., YAGAMI, T., NAKAMURA, A. J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 58, 2001, pp. 209-215		
[26] Oba T., Tsuji K., Nakamura A., Shintani H., Mizumachi S., Kikuchi H., Kaniwa M.A., Kojima S., Kanohta K., Kawasaki Y., Furuya T., Matsumoto K., Tobe M. Artificial Organs, 8(4), 1984, pp. 429-435		
[27] La Sociedad Japonesa para Química Analítica, Comité de Investigación de Análisis de Polímeros, Polymer Analysis Handbook, pp. 549-558, Kinokuniya-Shoten, Tokyo, 1995 (ISBN 4-314-		
[27] Reid R.C., Sidman K.R., Schwoppe A.D., Till D.E. Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 19(4), 1980, pp. 580-587		
10110-5 C3043)		
[28] FUCHS O. Solvents and Non-solvents for Polymers in Polymer Handbook (tercera edición), editado por BRANDRUP, J. e IMMERGUT, E.H., VII/379-VII/407, Wiley Interscience, 1989		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
[28] Reid R.C., Schwope A.D., Sidman K.R., Modeling the migration of additives from polymer films to foods and food simulating liquids, MIT Industrial Liaison Program Report 1-14-84, Directory of Current Research: 3.04.077		
[29] VONDRACEK, P. y DOLEZEL, B. Biostability of Medical Elastomers: A Review, <i>Biomater.</i> , 5, 1984, p. 209 [29] Shintani H., Nakamura A. J. <i>Biomed. Mater. Res.</i> , 25, 1991, pp. 1275–1286		
[30] ADAMS, W.P., ROBINSON, J.B., ROHRICH, R.J. Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging, <i>Plast. Reconstr. Surg.</i> , 101, 1998, p. 64 [30] Tsuji K., Mizumachi S., Iida K., Oba T. <i>Kobunshi Ronbunshu</i> , 34(4), 1977, pp. 287–290		
[31] European Pharmacopoeia 6.0, 3.1 Materials for Containers and Containers, pp. 337–370, 2008. 31] Uphill P.F., Christopher D.H., Developing a Positive Control for Cytotoxicity Testing of Medical Device Materials, <i>Medical Device Technology</i> , Nov./Dec. 1990, pp. 24–27		
[32] Notificación del Director MHLW, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No.20, Marzo 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices. [32] Vondracek P., Dolezel B., Biostability of Medical Elastomers: A Review, <i>Biomater.</i> , 5, 1984, p. 209		
[33] VOGEL, A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry: Experimental Techniques		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
(quinta edición), Capítulo 2, Revisado por FURNISS, B.A. et al., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1989.		

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

CONSULTA