

Ministerio de Salud Pública
República de Cuba



**Centro de Control Estatal
de Equipos Médicos**

Ciudad de la Habana
Calle 4 #455.Vedado
Tel. 32-5072
EMail tx@cceem.sld.cu

CCEEM GT 10
1999.12.07

GUIA TECNICA

GUIA PARA LA CARACTERIZACION QUIMICA, FISICO - QUIMICA Y MECANICA DE LOS BIOMATERIALES

INDICE

1	Introducción	1
2	Objeto	1
3	Referencias Normativas y Regulatorias	2
4	Definiciones	2
5	Principios Generales.....	2
5.1	Caracterización Química	3
5.2	Caracterización Físico- Química.....	4
5.3	Caracterización Mecánica	4
6	Categorías de los Materiales	5
6.1	Polímeros naturales y sintéticos:	5
6.2	Cerámicas, Metales y aleaciones	5
7	Determinación de la Composición	6
7.1	Procedente del fabricante	6
7.2	Por análisis	6
8	Extracción de Materiales	6
9	Pruebas para los Extractos.....	7
10	Resultados y Utilización de los Datos Obtenidos.....	7
10.1	Información de la composición	7
10.2	Resultados de la extracción.....	7
10.3	Características físico químicas y mecánicas	8
10.4	Uso de los Datos	8
Anexo A	9
Anexo B	10

1 Introducción

La introducción de un Equipo Médico en el Sistema Nacional de Salud con el objetivo de ser utilizado en humanos, requiere el cumplimiento de las exigencias de seguridad y eficacia establecido en el Reglamento para la Evaluación Estatal y del Registro de los Equipos Médicos del MINSAP.

Además en la “Guía General para la Evaluación y Registro de Equipos Médicos implantables se exponen los requisitos generales para la evaluación preclínica y clínica de este tipo de equipo médico.

Dentro del programa estructurado de ensayos a realizar con vista a la evaluación de la seguridad biológica de un equipo médico, se incluye como primera etapa necesaria para la selección del material, la determinación de las propiedades químicas, físicas, eléctricas, morfológicas y mecánicas.

En este documento se especifican los requerimientos para obtener la siguiente información:

- a) La composición química de los materiales utilizados en el proceso de fabricación, así como los aditivos y residuales
- b) Los materiales que se utilizan en la fabricación del equipo médico o de los constituyentes del mismo.
- c) Las sustancias potencialmente extraíbles de los materiales cuando se utilizan en la fabricación de un equipo médico.
- d) Pronosticar las características de seguridad biológica de los materiales utilizados en la producción de un equipo médico a partir de sus propiedades físico-químicas y mecánicas.

2 Objeto

Esta Guía tiene como objeto orientar metodológicamente a los fabricantes de Equipos Médicos compuestos por biomateriales, en la caracterización de los mismos, la cual es la primera etapa necesaria para la determinación de la seguridad biológica del producto final

Esta Guía se aplica a los fabricantes de Equipos Médicos y a los investigadores que llevan a cabo la evaluación de la seguridad biológica.

Esta guía no aborda la identificación y cuantificación de ningún producto de degradación.

3 Referencias Normativas y Regulatorias

Las siguientes normas y regulaciones contienen disposiciones que, al ser citados en el texto, constituyen disposiciones de esta Guía.

Reglamento de la Evaluación Estatal y del Registro de los Equipos Médicos. MINSAP-CCEEM.

GE- 1: 1994Guía General para la Evaluación y Registro de Equipos Médicos Implantables CCEEM.

ISO 10993-1:1995, Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 1: Evaluación y pruebas.

ISO 10993-12 :1996, Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.

4 Definiciones

Para los propósitos de esta Guía se incluyen los términos y definiciones siguientes:

4.1 Sustancias extraíbles. Líquido que se obtiene de un material en prueba como resultado de un proceso de extracción.

4.2 Componente. Artículo que se fabrica con la materia prima, pero que no es un equipo médico, sino solo una parte de él.

4.3 Suministrador. Organización (compañía, sociedad, firma, empresa o institución) que provee las materias primas utilizadas en la fabricación de un equipo médico.

5 Principios Generales

La caracterización del material propuesto para ser utilizado en la fabricación de un equipo médico, es la primera etapa necesaria en el proceso de evaluación de la seguridad biológica del producto final. En el Anexo A se describe un procedimiento resumido.

5.1 Caracterización Química

La información sobre la composición química de un material se obtiene a partir de los resultados cualitativos. Para algunos materiales esta información puede ser suministrada por el fabricante como parte de las especificaciones del material. Para materiales como por ejemplo los polímeros, que presentan formulaciones más complejas, el fabricante debe dar una información detallada de la composición química, incluyendo los aditivos y otras sustancias utilizadas en el proceso de obtención y en su defecto la misma se obtendrá aplicando técnicas analíticas adecuadas.

La identificación de los constituyentes de un material propuesto para ser utilizado en la fabricación de un equipo médico permite evaluar el riesgo tóxico de cada constituyente, y los datos obtenidos pueden ser utilizados en la evaluación total de la seguridad biológica del equipo médico. Esto implica que al suministrador de un material no le está permitido realizar cambios en la composición del mismo sin una notificación previa al fabricante del equipo médico. El fabricante debe evaluar las consecuencias en la seguridad biológica de cualquier cambio notificado en la composición del material.

Cualquiera de los constituyentes de un material o aditivos utilizados en el proceso de fabricación de un equipo médico son potencialmente biodisponibles. Es necesario obtener información que demuestre el alcance de los constituyentes que pueden ser biodisponibles bajo las condiciones de uso del equipo médico como producto final, para estimar el riesgo proveniente de ellos. Estos ensayos son válidos como paso previo a los estudios biológicos y se realizan experimentalmente a través de ensayos de extracción sobre el material. Se emplean condiciones de extracción apropiadas para asegurar que la salida de cualquier constituyente durante el uso del producto final pueda ser extraído dentro del medio de extracción. El extracto obtenido se analiza cualitativa y cuantitativamente por ensayos físico químicos que nos ofrecen resultados que pueden ser usados en la evaluación de la seguridad biológica del equipo médico.

La información obtenida a partir de la caracterización química de los biomateriales facilita la identificación y selección de las pruebas de toxicidad biológica que se requieren para demostrar su seguridad.

Los productos de degradación que se pueden formar a partir del biomaterial cuando se expone a un medio fisiológico o simulado, no son objeto de estudio en esta guía.

NOTA: Los datos cualitativos de la composición química del material permiten el análisis de la toxicidad intrínseca de los constituyentes químicos, ya sean conocidos por referencia o por estudios toxicológicos. Los datos cuantitativos permiten la valoración del riesgo biológico de cada constituyente y su determinación. El riesgo de efectos tóxicos originados por la exposición de un determinado constituyente durante

su uso como equipo se puede estimar de la toxicidad intrínseca y datos de la exposición.

Los datos cualitativos de la composición química del material permiten establecer la toxicidad intrínseca de los constituyentes químicos, ya sea a través de la literatura o de ensayos de toxicidad. Los datos cuantitativos de la composición del material y los resultados de la extracción permiten evaluar el riesgo biológico de cada constituyente. Los datos obtenidos serán utilizados además para el proceso de selección de pruebas biológicas a realizar. A partir de los datos de toxicidad intrínseca y de la exposición de los constituyentes durante el uso del equipo se puede valorar los efectos tóxicos y evaluar la seguridad biológica del mismo.

5.2 Caracterización Físico- Química

Las características físico químicas de un biomaterial utilizado como equipo médico o parte de él incluye los siguientes aspectos:

- la forma del material (p.e. sólido, líquido o gas);
- la adsorción superficial de componentes químicos o de la sangre;
- la absorción de fluidos;
- la expansión a la temperatura corporal o en contacto con los fluidos biológicos;
- los cambios en el estado físico a la temperatura corporal o en contacto con los fluidos biológicos, por ejemplo: un gel que pasa a líquido, un líquido que se convierte en pasta;
- las propiedades adhesivas;
- los efectos de los procesos de esterilización;
- las propiedades electroquímicas.
-

5.3 Caracterización Mecánica

Las características mecánicas de un biomaterial utilizado como equipo médico o parte de él incluye los siguientes aspectos:

- flexibilidad bajo tensión;
- dureza superficial;
- elasticidad;
- características del desgaste dinámico contra otras sustancias;
- plasticidad (moldeabilidad);
- estabilidad mecánica con el tiempo.

6 Categorías de los Materiales

La primera consideración a tener en cuenta para la caracterización de un material es el estado físico del mismo, p.e. sólido, líquido o gaseoso. Para el propósito de esta guía los biomateriales por definición pueden ser convenientemente divididos en dos categorías: Polímeros naturales y sintéticos, y Cerámicas, Metales y Aleaciones. Esta división se relaciona con la complejidad de la composición química de los mismos.

6.1 Polímeros naturales y sintéticos

Los polímeros son moléculas compuestas por largas cadenas de unidades que se repiten. Estas moléculas se obtienen a partir de las sustancias monoméricas a través de diferentes mecanismos de polimerización: radicálica o poliadición. Los polímeros pueden ser de origen sintético o natural.

Los polímeros sintéticos frecuentemente contienen un gran número de componentes tales como residuos monoméricos no reaccionantes, residuos de catalizadores y solventes, oligómeros, auxiliares para la producción (aditivos y pigmentos). Muchos de estos están presentes en niveles muy bajos.

Los polímeros naturales varían significativamente en dependencia de la fuente biológica y contienen impurezas y residuos resultantes de la fuente. Esta guía no cubre el riesgo de infección asociado a la fuente natural.

6.2 Cerámicas, Metales y aleaciones

Estos materiales son normalmente menos complejos en términos del número de constituyentes químicos que los polímeros.

Las cerámicas son materiales inorgánicos preparados por procesos térmicos a altas temperaturas (sinterización) en los cuales se forman enlaces iónicos. Comprenden un heterogéneo grupo de materiales, la mayoría de ellas son de naturaleza cristalina, sin embargo existen además cerámicas amorfas y vítreas.

Las cerámicas utilizadas mayormente como biomateriales son de cuatro tipos: cerámicas de fosfato de calcio, vitrocerámicas, óxidos de aluminio y carbones.

Los metales son sustancias químicamente homogéneas, opacas y cristalinas, que presentan buena conducción del calor y la electricidad. La mayor parte de los metales son maleables y dúctiles, por lo que pueden sufrir apreciable deformación plástica sin ruptura.

Los metales son capaces de disolver otros elementos metálicos o no metálicos formando aleaciones, las cuales presentan propiedades muy diferentes a las de su componente fundamental. Las aleaciones se obtienen fundiendo los constituyentes juntos o sinterizando la mezcla compacta de los polvos de los constituyentes (difusión en estado sólido). Otra forma de obtención es la electrodeposición a partir de un electrolito que contiene los constituyentes en forma de sus sales.

7 Determinación de la Composición

La información acerca de la composición del material o su determinación por análisis posibilita la valoración del riesgo biológico (de la exposición biológica potencial), así como la determinación de la seguridad biológica.

7.1 Procedente del fabricante

El fabricante de equipos médicos debe obtener la información cualitativa y cuantitativa de la composición del material del suministrador de la materia prima. Para los polímeros frecuentemente se requiere acceder a información confidencial por lo que se deben cumplir las formalidades apropiadas para el uso o transferencia de dicha información.

Se debe conocer también la información cualitativa de cualquier aditivo que se adicione en el proceso de fabricación del equipo médico.

La composición de las cerámicas, metales y aleaciones debe estar acorde con las normas ISO para materiales y/o pueden ser especificadas por los fabricantes. Para obtener todos los detalles cualitativos y cuantitativos de la composición, es necesario solicitar esta información al suministrador o fabricante de la materia prima y además al fabricante de los componentes, todo lo cual permite asegurar la identificación de los procesos adicionales.

7.2 Por análisis

Cuando no es posible obtener la composición detallada del material a través del fabricante, es necesario realizar el análisis del mismo mediante métodos analíticos apropiados. Todas las técnicas analíticas deben ser reportadas y justificadas.

8 Extracción de Materiales

Todas las sustancias que pueden migrar al medio biológico e inducir una respuesta tisular, aun cuando el componente principal sea estable, se les denomina migrables o sustancias extraíbles. La extracción de estas sustancias debe realizarse adecuadamente para asegurar, que cualquier constituyente que pueda migrar durante el uso normal del producto final pase al medio de extracción. Los extractos

acuosos se preparan a la temperatura corporal de acuerdo a lo que se establece en la ISO 10993 parte 12.

Las pruebas de extracción se realizan utilizando muestras representativas tomadas del producto final en su estado real de uso teniendo en cuenta que surgen residuales químicos en todas las partes del proceso de fabricación incluyendo la esterilización.

9 Pruebas para los Extractos

Los extractos deben ser sometidos a análisis químicos utilizando métodos apropiados, los cuales deben ser debidamente documentados y justificados.

10 Resultados y Utilización de los Datos Obtenidos

10.1 Información de la composición

- a) Descripción del material, lote o número de lote, dimensiones de la muestra y peso.
- b) Descripción del origen de los datos de la composición, por ejemplo si fueron suministrados por el fabricante u obtenidos por análisis.
- c) Tratamiento previo de la muestra (p.e. esterilización) .
- d) Descripción detallada de los métodos analíticos utilizados incluyendo:
 - Especificidad,
 - Sensibilidad,
 - Límites de detección,
 - También de todos los patrones y materiales de referencia utilizados.
- e) Listado de todos los componentes químicos identificados incluyendo datos cuantitativos cuando sea posible.

10.2 Resultados de la extracción

- a) Descripción del material, lote o número de lote, dimensiones o peso.
- b) Tratamiento previo de la muestra (p.e. esterilización).
- c) Detallar para cada extracto su identificación química y el volumen usado.
- d) Tiempo y temperatura de extracción incluyendo la justificación de su selección.
- e) Descripción detallada de los métodos analíticos utilizados incluyendo la especificidad, sensibilidad, límites de detección y límites de la cuantificación; además de los patrones y materiales de referencia que se emplearon.
- f) Listado de todos los componentes químicos identificados incluyendo los datos cuantitativos cuando sea posible.

10.3 Características físico químicas y mecánicas

- a) Relacionar todas las características relevantes para la seguridad biológica del equipo médico en cuestión.
- b) Para cada característica relevante debe darse una indicación del posible daño en la seguridad biológica del equipo médico.

10.4 Uso de los Datos

La información obtenida en los acápites 10.1, 10.2 y 10.3 debe ser suministrada para incluirlos en los procedimientos de análisis del riesgo toxicológico, lo cual permitirá conocer el posible daño biológico del biomaterial utilizado como equipo médico.

(Ver cláusula 3 de la ISO 10993-1).

Toda la información resultante de la caracterización química, físico-química y mecánica debe estar incluida en un Informe Final, que se presentará al CCEEM como parte de los requisitos que se exigen para el Proceso de Evaluación y Registro de los Equipos Médicos compuestos por Biomateriales.

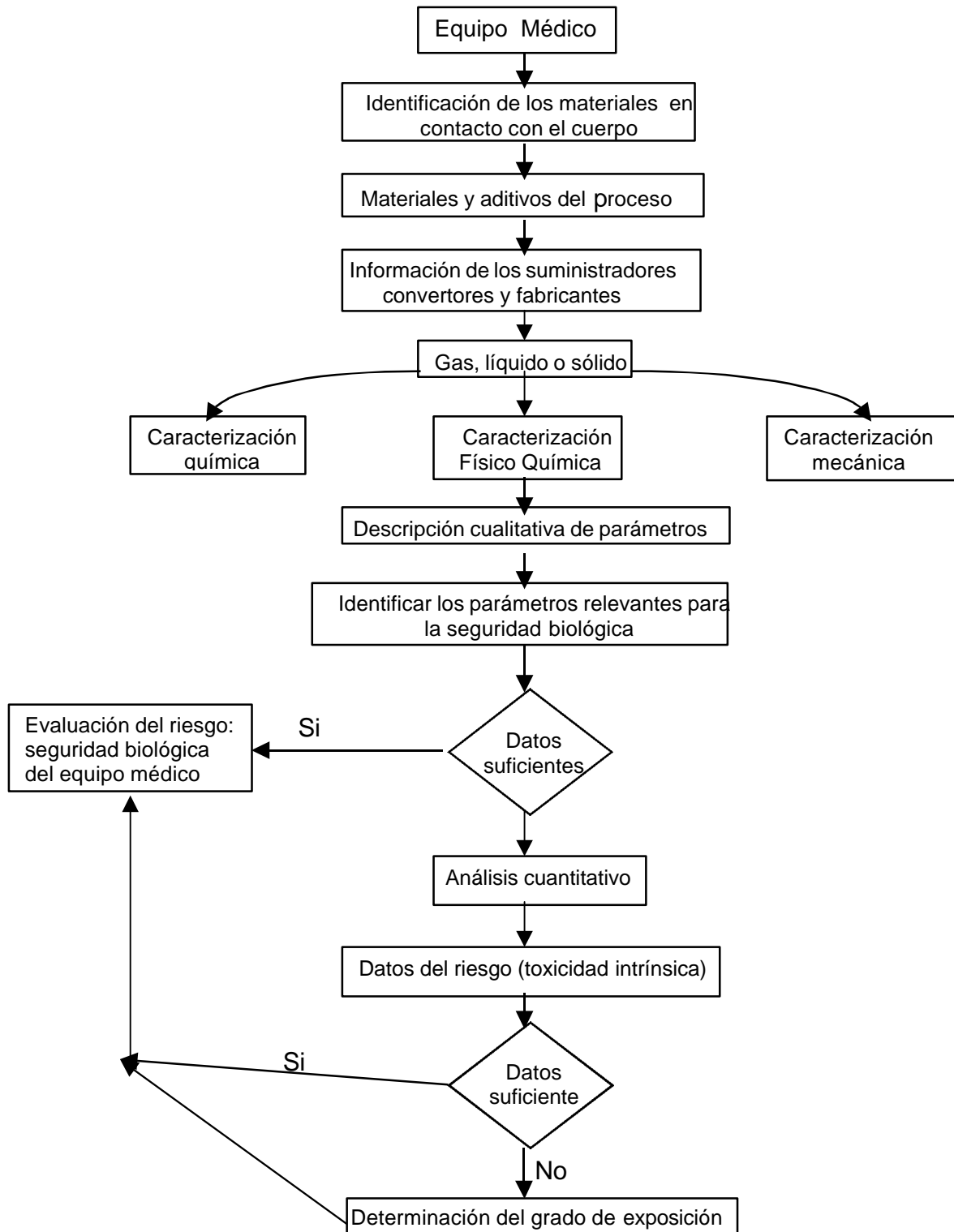
Dada en la Ciudad de La Habana a los 7 días del mes de Diciembre de 1999.

Aprobado por:

Ing. Dulce Ma. Martínez Pereira
Directora
CCEEM

Anexo A (Informativo)

Caracterización de los materiales Diagrama de bloques para la generación y uso de los datos



Anexo B

Relación de Guías y Regulaciones nacionales e internacionales consultadas

Normas ISO

- (1) ISO 1135 Equipos de transfusión para uso médico
 Parte 3: Set para extracción de sangre
 Parte 4: Set de transfusión desechable
- (2) ISO 8536 Equipos de infusión para uso médico.
 Parte 4: Set de infusión desechable
- (3) ISO 10993-9 Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 9: Degradación de materiales relacionados con pruebas biológicas.
- (4) ISO 10993-13 Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 13: Identificación y cuantificación de productos de degradación de equipos médicos poliméricos.
- (5) ISO 10993-14 Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 14: Identificación y cuantificación de productos de degradación de cerámicas.
- (6) ISO 10993-15 Evaluación biológica de equipos médicos - Parte 15: Identificación Y cuantificación de productos de degradación de metales y aleaciones recubiertos o no.

Normas Europeas

- (7) prEN 12442-1 Tejido animal y sus derivados utilizados en la fabricación de equipos médicos.
 Parte 1: Análisis de riesgo y manejo.
 Parte 2: Fuentes, controles, colección y manipulación.
 Parte 3: Validación de la eliminación y/o inactivación de virus y otros agentes transmisibles.
- (8) Farmacopea Europea de 1997.
- (9) Farmacopea USA Edición XXII.
 Pruebas físico-químicas - Plásticos.

- (10) Farmacopea Japonesa.
Contenedores plásticos para infusiones acuosas.
- (11) Farmacopea Nórdica.

Normas Alemanas

- (12) DIN 13098 Jeringuillas hipodérmicas estériles desechables.
- (13) DIN 58363 Equipos de transfusión

Normas Británicas

- (14) BS 2463 Equipos de transfusión de uso médico.
- (15) BS 3531 Implantes quirúrgicos hechos de silicona vulcanizada con calor.
- (16) BS 5081 Aguja y jeringuilla hipodérmica estéril desechable.